



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de
Pediatria Centro Médico Nacional Siglo XXI**

**PREVALENCIA DE TOXICIDAD RELACIONADA A QUIMIOTERAPIA
EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA TRATADOS
CON EL PROTOCOLO BFM 95 LLA-HP09 MODIFICADO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
PEDIATRÍA

PRESENTA:
GUIEE SEE LÓPEZ HERNÁNDEZ

DRA. KARINA ANASTACIA SOLIS LABASTIDA
DR. JUAN CARLOS NÚÑEZ ENRÍQUEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Contenido

I.	Resumen:.....	3
II.	Antecedentes	4
III.	Planteamiento del problema	14
IV.	Justificación	15
V.	Objetivos	16
VI.	Hipótesis:.....	17
VII.	Material y métodos	18
VIII.	Tabla de variables.....	19
IX.	Resultados	23
X.	Discusión	27
XI.	Conclusión:	29
XII.	Referencias:.....	30
XIII.	ANEXOS:	33

I. Resumen:

Antecedentes. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el principal tipo de cáncer en niños mexicanos. La toxicidad relacionada a la quimioterapia es uno de los principales obstáculos para alcanzar mejores tasas de supervivencia en nuestra población. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento se tratan de estudios multicéntricos en los cuales no se detalla por esquema de quimioterapia si la toxicidad es más alta en algunos centros que en otros, ni cuáles son los tipos de toxicidad que más afectan a los pacientes. El objetivo del presente estudio es describir la prevalencia de toxicidad relacionada a la quimioterapia y los tipos de toxicidad que presentan los pacientes pediátricos con LLA tratados con el esquema de tratamiento BFM 95 HP09 modificado, atendidos por el servicio de Hematología Pediátrica.

Material y Métodos: Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo, en donde se incluyeron a niños con diagnóstico de LLA confirmados mediante aspirado de médula ósea e inmunofenotipo, tratados por el servicio de hematología durante el periodo del 1ro de enero 2010 al 31 de diciembre 2018. Se analizó la frecuencia y tipo de complicaciones secundarias a toxicidad relacionada a la quimioterapia utilizando la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Análisis estadístico: Se utilizó estadística descriptiva mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes para variables categóricas y de medianas o medias, y rangos mínimo-máximo o desviación estándar, para variables numéricas de acuerdo a la distribución no paramétrica o paramétrica, según corresponda. Resultados: Se incluyeron un total de 299 pacientes con LLA. Se encontró una prevalencia de 48.5% de toxicidad hematológica en pacientes tratados con el protocolo BFM 95 LLA-HP09. La mayor prevalencia se observó en la fase de consolidación (49.6%), en segundo lugar, la inducción (39.6%), en tercer lugar, intensificación (8.4%) y en cuarto lugar el mantenimiento (2.1%). No se contaron con datos de toxicidad a otros niveles, se sugiere continuar la investigación de la toxicidad a otros niveles, con otro tipo de diseño de estudio para determinar su causalidad.

La mortalidad asociada a la toxicidad a la quimioterapia fue del 6.6%. Conclusiones: Encontramos una prevalencia elevada de toxicidad hematológica relacionada a la quimioterapia, sería importante continuar con el estudio de los factores asociados a la misma con la finalidad de prevenirlos y/o tratarlos de manera oportuna para disminuir la mortalidad relacionada en niños con LLA.

Palabras clave: leucemia, toxicidad, infección, niños, prevalencia.

II. Antecedentes

Generalidades

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se caracteriza por una expansión clonal de células hematopoyéticas linfoides inmaduras denominadas blastos, los cuales proliferan en la médula ósea disminuyendo la hematopoyesis normal. En la población pediátrica el 80% de las leucemias agudas son de tipo linfoblástica (LLA) (1).

Epidemiología

La incidencia de la LLA en pacientes menores de 15 años, varía de 20 a 30 casos por 100,000 habitantes, sin embargo, en poblaciones hispanas se ha encontrado una incidencia mayor a 40 casos por millón de habitantes. Los estudios que se han hecho en nuestro país, sobre todo los que incluyen al Instituto Mexicano del Seguro Social, que da seguridad social al 40% de la población, ha encontrado una incidencia del 43.2-44.9 por millón de habitantes menores a 15 años. (2)

A inicios de la década de los 80's la enfermedad tenía una sobrevida muy baja, con una mortalidad del aproximadamente del 50% a los 3 meses posteriores al diagnóstico. Sin embargo, con la introducción de tratamientos basados en un esquema de clasificación de riesgo de recaída, así como los nuevos tratamientos basados en la combinación de fármacos, así como la terapia de soporte que se ocupa en los pacientes ha mejorado la sobrevida y actualmente, en países desarrollados se alcanza una sobrevida de más del 90% a 5 años del diagnóstico. (3)

Tratamiento de la leucemia de acuerdo a clasificación de riesgo de recaída

La clasificación de riesgo de recaída incluye a los siguientes factores: la edad del diagnóstico (mayor de 9 años), la presencia de leucocitosis al diagnóstico (más de 50 000/mm³), estudio citogenético (alteraciones genéticas en las células, gen ETV6-RUNX1, trisomía 4 y 10, IAMP21, MLL, hipodiploidia, translocación 9;22) y la respuesta a la inducción. Es con base en esta clasificación que aquellos pacientes clasificados como de riesgo habitual (bajo riesgo de recaída) recibirán un plan de quimioterapia con medicamentos administrados a menor dosis y frecuencia, en comparación con aquellos pacientes clasificados con un riesgo más alto (riesgo intermedio y riesgo alto). (2,4)

A pesar de los ajustes en el tratamiento, aún se siguen presentando complicaciones relacionadas con la toxicidad a la quimioterapia, y esto es aún más frecuentemente observado en poblaciones con bajas tasas de supervivencia como son los países en vías de desarrollo como México, en donde la toxicidad es la responsable de la mayoría de las muertes en pacientes pediátricos con LLA. (5)

Toxicidad relacionada a la quimioterapia

La toxicidad asociada a quimioterapia se puede presentar en diferentes grados y tipos aun entre pacientes que reciben el mismo esquema de quimioterapia y debe estar asociado a factores que dependen del mismo paciente (edad, condición socioeconómica, estado nutricional, alteraciones genéticas) (6).

La toxicidad se evalúa de acuerdo a tres criterios: gravedad, frecuencia y duración. Clásicamente se puede dividir entre efectos agudos, que se definen como las alteraciones secundarias al tratamiento que se presentan en los primeros 90 días de tratamiento y crónicos como los efectos que aparecen después de meses o años, tomando como corte los 90 días posteriores. Recientemente se ha incluido una nueva clasificación temporal conocida como efectos tardíos consecuentes, que se define como la presencia de efectos tardíos asociados a efectos secundarios agudos, que son predispuestos por la presencia de los efectos agudos.(7)

Clasificación de la toxicidad relacionada a la quimioterapia

Existen diferentes escalas para evaluar los efectos adversos, que se han venido implementando desde 1980, cuando la Organización mundial de la Salud (OMS) implementó los primeros criterios y recomendaciones para clasificar la toxicidad aguda, incluyendo la toxicidad a nivel cardiovascular, gastrointestinal, pulmonar, hepática y hematológica. (7)

De acuerdo a la OMS, en su consenso sobre cómo se deben reportar los resultados en las investigaciones sobre cáncer, se especifica que la toxicidad aguda, se clasifica en 4 grados, dependiendo del tipo de órgano afectado (anexo 1). (8) Mientras que la toxicidad crónica que incluye los efectos tardíos de los fármacos usados en quimioterapia como la neurotoxicidad, entre otros, requieren de escalas específicas que los evalúen, dada la complejidad para su detección (9).

Tratamiento de la LLA y Toxicidad secundaria a la quimioterapia

Todos los protocolos de quimioterapia de niños con LLA, incluyen las siguientes fases: 1) inducción a la remisión, 2) consolidación y 3) mantenimiento. Todo ello, intentando que con las modificaciones en las dosis se alcance un mayor número de años libres de la enfermedad. Con esto en mente, el grupo de Berlin-Frankfurt-Münster (BMF) desarrolló un protocolo que alcanzaba porcentajes de años libres de la enfermedad de hasta 65 a 70%, incluso en los pacientes con factores de mal pronóstico. Sin embargo, al ser un protocolo que incluía altas dosis de medicamentos, se presentaban con mayor frecuencia, efectos adversos asociados a su uso. (3)

Sin embargo, actualmente, las tasas de supervivencia libre de enfermedad en países desarrollados que utilizan los protocolos BFM son de las más altas a un periodo de 10 años de seguimiento posteriores al diagnóstico (65-88%) cuando se comparan con otros protocolos de tratamiento como el Dana Farber (74.2-80.8%), y con los Protocolos del Hospital de St. Jude (61.2-77.4%), entre otros (10).

No obstante, no existe ningún reporte acerca de la efectividad del tratamiento utilizando el esquema BFM en población mexicana ni cuál es la prevalencia de toxicidad secundaria a la quimioterapia, por lo que sería importante investigar a este respecto.

Se conoce que la efectividad de los esquemas de quimioterapia varía de acuerdo con las poblaciones en donde se utilicen y se ha mencionado que existe una menor supervivencia cuando se implementan dichos protocolos en países en vías de desarrollo. Por ejemplo, en un estudio realizado en Pakistán, un país en vías de desarrollo, con recursos limitados, se realizó un estudio para ver si el protocolo BFM modificado en la fase de consolidación con reducción en las dosis de los medicamentos, disminuía los efectos adversos que comúnmente se presentaban. En este estudio se analizaron de manera retrospectiva en 42 pacientes

pediátricos, en el periodo de noviembre de 1990 a noviembre de 1993, con modificación en las dosis de acuerdo de la asparaginasa (reducción de 10 000 U/m² a 6 000 U/m²) y metotrexate (500 mg/m²) durante la consolidación, con estas modificaciones en las dosis se encontró una frecuencia de remisión de la enfermedad en el 70% de los pacientes, pero en cuanto a la toxicidad relacionada a la quimioterapia, la prevalencia encontrada en este estudio fue del 12.5%, siendo las infecciones el principal tipo de toxicidad sobre todo en la fase de consolidación y re-intensificación, sin más especificaciones respecto a los otros tipos de quimiotoxicidad encontrados. Entre los principales motivos a lo que podrían atribuirse las diferencias en la sobrevida y en la prevalencia de muertes relacionadas a la toxicidad entre los pacientes del estudio realizado en Pakistán, en comparación con lo reportado en países desarrollados usando el esquema BFM, se encontraron: a) el manejo inoportuno de los efectos asociados a la toxicidad por quimioterapia, b) a un seguimiento inadecuado, c) factores como el pobre estado nutricional, d) el espectro diferente de agentes infecciosos, incluyendo infecciones latentes que ya no se presentan en países de primer mundo y e) a factores socioeconómicos. (3)

En 1999, se realizó un estudio en Rusia para comparar la diferencia de la toxicidad entre distintos protocolos de quimioterapia, comparando BFM 90 y el protocolo Moscow -Berlín (MB 91), se estudió la toxicidad a nivel hepático vigilando los niveles de enzimas hepáticas, nefrotoxicidad valorando los niveles de creatinina, mielosupresión en la cual se medía la duración de la neutropenia, la necesidad de transfusión de plaquetas, transfusión de concentrados eritrocitarios y el tiempo que recibieron tratamiento antibiótico, el retraso en el reinicio del tratamiento y el costo total del tratamiento. En dicho estudio encontraron diferencias en el volumen transfundido de concentrados eritrocitarios encontrando un mayor volumen en el protocolo BFM (1000 ml/m²) que en el MB (505 ml/m²), diferencia en el tiempo de duración de tratamiento antibiótico siendo mayor en el protocolo BMF (22 días) contra MB (9 días), la presencia de retraso en el reinicio del tratamiento siendo mayor en el protocolo BFM (39 días) contra MB (21 días) y por último diferencia en el costo por persona siendo 1.73 veces mayor en el protocolo BFM. En este estudio se encontró que la mayor prevalencia de quimiotoxicidad se presentaba en la fase de inducción a la remisión. (11)

Este estudio, aunque es de hace más de 10 años, sienta las bases de la medición de la toxicidad relacionada a la quimioterapia, como se tiene planeado en nuestro estudio, al darle seguimiento a un grupo de pacientes, aunque la diferencia radica en que en este caso se hizo una comparación con otro protocolo de quimioterapia, nosotros pensamos sólo medir el grado de toxicidad por fase, así como la prevalencia de cada uno.

Nos sirven como antecedente los parámetros con los que midieron la quimiotoxicidad para ocuparlos en nuestra población, la mielotoxicidad se midió con la necesidad de apoyo transfusional con concentrados eritrocitarios medidos en ml/m² y plaquetas medidos en unidad/m². La toxicidad infecciosa se midió con el número de días de uso de tratamiento antibiótico intravenoso, retraso en el reinicio de tratamiento (días), la duración de la aplasia solamente considerando la neutropenia grave. La toxicidad hepática fue medida con niveles máximos de enzimas hepáticas y niveles de bilirrubina. Mientras que la toxicidad renal fue medida con niveles máximos de creatinina. En este estudio no se incluyó el estudio de la neurotoxicidad y la toxicidad gastrointestinal (mucosistis, náusea y vómito) ya que no consideraron que existieran parámetros adecuados para estandarizar la medición. (11)

En este estudio se encontró que el tipo de quimiotoxicidad más importante era el grado de mielosupresión ya que predisponía a los pacientes a infecciones, a uso prolongado de antibioterapia intravenosa, a retraso en el reinicio de la quimioterapia y que a su vez incrementaba los costos, y se presentaba principalmente en la fase de inducción. (11)

En cuanto a la quimiotoxicidad también es importante analizar la estadificación de los pacientes de acuerdo al riesgo de recaída, ya que los pacientes con alto riesgo suelen requerir esquemas de quimioterapia intensificados, por lo cual se asume que los predispone de forma importante a presentar un mayor número efectos adversos asociados a quimioterapia.

Estos protocolos intensificados de acuerdo al riesgo de recaída se han estudiado desde la década de los 90s, para influir en la sobrevida a 5 años de estos pacientes considerados como de alto riesgo.

En 1997, se hizo un estudio por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos para probar la eficacia de un protocolo BFM modificado que aumentó la intensidad del tratamiento en los pacientes con factores de alto riesgo. En este estudio se modificaron las dosis de mercaptopurina oral y metotrexate con cursos de vincristina intravenosa y dosis crecientes de metotrexato intravenoso, seguidos de L-asparaginasa intramuscular y la adición de un curso de 2 semanas de vincristina y L-asparaginasa comenzando el día 14 de cada curso de consolidación. Es decir, con esquemas intensificados del BFM, se encontraron que los pacientes con factores de mal pronóstico que recibieron un protocolo intensificado el 70.8% de los pacientes tuvieron un periodo libre de la enfermedad a 4 años. Respecto a la toxicidad asociada a estos esquemas incrementados, se encontró una incidencia del 36.6%, con un incremento en las reacciones alérgicas a la L-asparaginasa, neuropatía periférica asociada a la vincristina, necrosis avascular, pancreatitis y neumonitis. Además, presentaron un incremento en el tiempo medio de días hospitalizados durante la fase intensiva, siendo el promedio de 41 días. (12) Los autores concluyeron que, había una mejoría significativa en la sobrevida de los pacientes con LLA, que recibían un esquema intensivo de quimioterapia, encontrando una sobrevida del 70% a 4 años, sin embargo, al ser una cohorte tan pequeña presentaron una baja incidencia de toxicidad asociada a la quimioterapia, siendo la más frecuente la asociada a infecciones, de la cohorte estudiada encontraron que 37 pacientes (36.6%) tuvieron alergia a la L-asparaginasa, con sólo cuatro reacciones anafilácticas, ninguna siendo mortal, 49 pacientes presentaron neuropatía por vincristina, que se redujo al disminuir la dosis, encontraron neumonitis intersticial en 6 pacientes y sepsis en 7 pacientes, 3 pacientes desarrollaron infecciones fúngicas y 14 pacientes presentaron varicela. (12)

Asociación de toxicidad con polimorfismos genéticos

La diferencia en la sobrevida en pacientes con LLA en distintos países recibiendo las mismas dosis de quimioterapia, se ha estudiado desde el enfoque de las diferencias genéticas, que al presentar polimorfismos influyen en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos al actuar sobre los transportadores, enzimas que metabolizan los fármacos y las dianas terapéuticas, mismos que condicionan a una predisposición a presentar toxicidad asociada a la quimioterapia en diferentes niveles.

En 2019, se realizó un estudio en población pediátrica de Malasia para encontrar la asociación entre polimorfismos genéticos en 1) transportador ARID5C2 cuyos polimorfismos causan la acumulación de metabolitos activos de metotrexate 2) transportador de proteínas ABOC2

asociado con la presencia de neutropenia 3) transportador SLCO1B1 4) Metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFD); comparando con los niveles de metotrexate.

Se hizo el estudio en 38 pacientes pediátricos diagnosticados con LLA de febrero del 2007 a Junio del 2018, los cuales recibieron dosis altas de metotrexate 5000 mg/m², de acuerdo al protocolo BFM ALL 2009, en este estudio se hizo el reporte de la toxicidad asociada a quimioterapia de acuerdo a los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (CTCAE), versión 5.0, publicado en noviembre de 2017. En este estudio se encontró la presencia de toxicidad asociada a quimioterapia por metotrexate, se reportó leucopenia en el 60.5% de los pacientes, trombocitopenia e el 47.4% de los pacientes y toxicidad hepática, con presencia de elevación de la alanino aminotransferasa en el 47.4%, en este estudio sólo se encontró una asociación significativa con ABCC2 con la presencia de niveles más altos de metotrexate (>180 ng/mL) a las 48 horas después del tratamiento (68.4%), pero los pacientes que presentaron este poliformismo sólo presentaron leucopenia grado I-IV en el 60.5% (13).

En otro estudio realizado en Korea, se analizaron pacientes en el periodo de 1989 a abril del 2005, que recibieron el protocolo de Children's Cancer Group (CCG-1891), se hizo el estudio en 100 pacientes pediátricos, en este estudio se analizaron 16 polimorfismos genéticos, dentro de los cuales no se encontró una asociación con la supervivencia ni con la presencia de toxicidad asociada a la quimioterapia, sin embargo, explican que puede ser secundario a que las dosis que ocupan en su modificación del protocolo CCG, son significativamente menores, siendo la dosis 6-mercaptopurina de 50 mg/m²/d, similar a estudios que han empleado el protocolo BFM en los cuales la dosis es similar y no se han encontrado variedad en los polimorfismos, además de que existen muchos otros polimorfismos genéticos que podrían influenciar el metabolismo de los medicamentos, que no se han estudiado, también el rango complejo de presentación de la toxicidad influye en la realización de los estudios farmacogenéticos, así como la presencia de cambios epigenéticos por el estilo de vida, el medio ambiente (14).

Otros estudios han utilizado la asociación de otros medicamentos como la vincristina que es uno de los principales medicamentos ocupados para el tratamiento de LLA, esta se ha asociado a la presencia de neurotoxicidad, que al presentarse provoca la reducción de las dosis utilizadas y el abandono del tratamiento. La explicación por la cual se asocia a la vincristina con la presentación de neurotoxicidad es porque esta se une a la beta tubulina y causa inhibición de los microtúbulos axonales, con daño en las funciones sensoriales y motoras de las neuronas. En el 2019, se realizó un estudio en España en la que incluyó a 152 pacientes, para evaluar si existía asociación con las variantes genéticas de la beta-tubulina TUBB1, TUBB2B, TUBB3, TUBB4, MAPT, MIR146a, MIR202 y MIR1411, se seleccionaron 152 pacientes de 2000 al 2011, sólo se obtuvo el ADN de 133 de los pacientes, sólo se encontró la presencia de neurotoxicidad en la fase de inducción en el 33% de los pacientes, mientras que en las fases posteriores se presentó en el 5%, sin embargo ningún polimorfismo tuvo una asociación lo suficientemente fuerte entre la presencia de la neurotoxicidad y el polimorfismo genético (15).

Prevalencia y tipo de toxicidad relacionada a la quimioterapia en países latinoamericanos.

En los países latinoamericanos, se han realizado estudios de toxicidad asociada a quimioterapia, en 1988 se realizó un estudio en Argentina, tratando a los pacientes con el protocolo de quimioterapia BFM 90, durante el periodo de agosto de 1988 a diciembre de

1993, sin embargo este estudio tenía como objetivo principal reportar los resultados encontrados ocupando el protocolo BFM en los pacientes con linfoma no Hodgkin, pero de manera secundaria también se reportó a los pacientes que tenían LLA que recibieron tratamiento (9 pacientes). Se encontró que, de los 9 pacientes tratados, 3 presentaron efectos adversos asociados a la quimioterapia, uno de ellos falleció sin embargo no se especifica la causa y se consideró como efecto adverso la recaída de dos pacientes. Los otros 6 en el seguimiento hasta 1995, se reportaron libres de la enfermedad. En el estudio se concluye, que a pesar de su pequeña población el protocolo BFM se puede implementar en su país, siendo efectivos, reproducibles y aplicables, obteniendo resultados similares a los obtenidos en Alemania, y con porcentajes de sobrevida libre de la enfermedad similares. Sin embargo, los autores recalcan al final de sus conclusiones que el costo y la toxicidad es mayor en los países en vías de desarrollo como en Argentina, por la presencia de estado nutricional alterado en su población y la presencia de toxicidad asociada a la quimioterapia por infecciones agregadas (16).

Uno de los pocos estudios recientes que existe sobre toxicidad en población hispana, es el que se realizó en el 2014 por medio de una organización conocida como Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro América (AHOPCA), con el propósito de hacer estudios colaborativos, dentro de los países incluidos están Costa Rica, El Salvador, Honduras Nicaragua y Panamá. El estudio se realizó en 2008, usando como protocolo de tratamiento el BFM pero modificado, con la intención de estudiar sus resultados en países en vías de desarrollo. De todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión para entrar en el estudio 197 fueron de Costa Rica, 283 de El Salvador, 397 de Honduras y 303 de Nicaragua. En dicho estudio, se midió el tiempo de sobrevida de los pacientes y se calculó la tasa de mortalidad. En la inducción a la remisión 40 pacientes murieron. De ellos, 7 pacientes murieron por la presencia de toxicidad hematológica presentando hemorragia, 23 por la presencia de infecciones y 10 por otras causas. En la fase de consolidación, 43 pacientes murieron (3.3%), 30 de ellos, murieron a consecuencia de infecciones, 2 por presencia de hemorragia y 1 paciente por otras causas. El porcentaje de recaída en los pacientes de acuerdo a los grupos de riesgo fue de 19% en los pacientes de riesgo estándar, de 24% en los pacientes de riesgo intermedio y de 37% en los pacientes de alto riesgo. Se encontró este protocolo intensificado podría utilizarse en la población, ya que permitía una mayor sobrevida, sin embargo, el porcentaje de abandono del tratamiento que se encontró fue elevado del 10%. Se encontró que la principal causa de muerte fue secundario a la toxicidad relacionada a la quimioterapia en el 64% de los casos (17).

Otro de los estudios en población latinoamericana que se basa en el protocolo BFM-95, fue uno realizado en Colombia, realizado por Peña J, Pantoja J, Acosta A, et al, en el 2010, en este estudio se analizaron las complicaciones asociadas a la quimioterapia y el impacto en su sobrevida. Se estudiaron pacientes en el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2010 en el Hospital "Los Ángeles" de Colombia, con una cohorte retrospectiva de 52 pacientes, de los cuales 47 (90.4%) tuvieron leucemia linfoblástica aguda y 5 (9.6%) leucemia mieloide aguda. En este estudio se encontró una incidencia de complicaciones de 67.3%, siendo la más frecuente las infecciosas (65.7%) 23 pacientes. Con presencia de una disminución en la sobrevida en los pacientes que presentaron alguna complicación. En este estudio se catalogaron las complicaciones de acuerdo con el protocolo de vigilancia de salud pública para leucemias agudas pediátricas, en infecciosas, crisis convulsivas y otras, en las que

englobaron la presencia de mucositis, hemorragias gingivales, petequias y la presencia de hipoplasia en la médula ósea. Se encontró que la presencia de complicaciones en 35 pacientes, de las cuales 23 casos fueron secundarios a infecciones (65.7%), hemorragias 4 pacientes (11.4%) y otras en 8 pacientes, siendo la más frecuente dentro de este grupo la mucositis (22.9%). La etapa en la que se encontró mayor incidencia de efectos adversos fue durante la inducción 8 casos (22.8%), siendo más frecuentes las infecciones. Mientras que en la fase de intensificación la complicación más frecuente fue la presencia de complicaciones hemorrágicas con una incidencia de 33.3%. También se comparó el riesgo relativo (RR) de las complicaciones infecciosas y las hemorrágicas con la mortalidad, encontrando un RR 2.06 IC 95%: 0.26-16.65 en los pacientes con infecciones y un RR de 1.93 IC 95%: 0.28-13.32 en los pacientes con hemorragia, sin embargo se especifica en el artículo que no se encontraron estos resultados fueran estadísticamente significativos. Se encontró una sobrevida en los pacientes con LLA a 120 semanas de 93.6%, con una disminución de la sobrevida de 4.7% en los pacientes que presentaron algún tipo de complicación. En este estudio se concluye que la presencia de una mayor incidencia de complicaciones presentes en la inducción a la remisión es secundaria a las dosis de antineoplásicos que se ocupan. Además, para los autores de este artículo la presentación elevada de mucositis, como el principal efecto adverso catalogado dentro del grupo de otro tipo de complicaciones, sugiere que el protocolo BFM, tiene un grado más alto de riesgo de desarrollo de estomato-toxicidad. A pesar de que este estudio tiene limitaciones en cuanto al tipo de selección de los pacientes, así como el tamaño de la cohorte empleada, sirve como antecedente del estudio de la toxicidad en poblaciones más similares a la nuestra (18).

En un estudio en población brasileña, se estudió la toxicidad crónica, utilizando como sustento que con el aumento en la intensificación de los tratamientos, hay un aumento en el número de supervivientes, los cuales durante su tratamiento reciben medicamentos que modifican el metabolismo del calcio, sin embargo en este estudio que se realizó en 101 pacientes, se encontró una incidencia del 2% de toxicidad cónica a nivel óseo medida con la incidencia de fracturas, osteonecrosis y disminución de la densidad mineral ósea, con lo cual se concluyó que la masa ósea se gana con la edad y al ser la población afectada con LLA, de menor edad, llegan a recuperarla (19).

Como se puede evidenciar existen pocos artículos que hablen sobre la toxicidad en población hispana, siendo los más significativos los antes citados, que ocuparon el protocolo BFM, uno en Argentina y otro en varios países de centro américa, sin embargo, en ellos sólo se mide la toxicidad por a través de la mortalidad, sin integrar los diferentes tipos de toxicidad relacionada a la quimioterapia que se pueden presentar (Anexo 2) (16,17,18).

Estudios sobre prevalencia y tipo de toxicidad en México.

Existen pocos estudios que hablen sobre la prevalencia y tipo de toxicidad relacionada a la quimioterapia más frecuente en nuestro país. Es más común que se realicen estudios sobre la sobrevida de los pacientes y ha sido poco estudiada la relación de esta con la toxicidad. Entre los estudios antes mencionados, se encontró un estudio realizado en 1999, en el Hospital 20 de noviembre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) en el cual se realizó un seguimiento de la sobrevida de los pacientes con LLA de alto riesgo que fueron tratados con dos esquemas de quimioterapia. En cuanto a la toxicidad sólo se menciona su asociación con el número de recaídas, ya que los pacientes que

presentaban mielotoxicidad se les hacía una reducción de la dosis y esto retrasaba el reinicio de la quimioterapia con la subsecuente presentación de recaídas. Dentro de la toxicidad en otros órganos sólo se reporta sin mencionar el grupo de tratamiento al cual pertenecían, la presencia de cardiopatía dilatada en un paciente al suspender la quimioterapia y la presencia de 2 pacientes con pancreatitis con el uso de L-asparaginasa, con la defunción de uno de ellos y el desarrollo de diabetes mellitus insulino-dependiente en el otro. También se infiere en este estudio, aunque no se realizó ninguna medición al respecto, que la mejoría en la sobrevida de los pacientes del segundo grupo se asocia al mejor manejo de la toxicidad asociada a quimioterapia, refiriendo una disminución en las defunciones por utilización de mejores esquemas de antibioterapia para el manejo de los episodios de fiebre y neutropenia, mejor profilaxis y tratamiento de las complicaciones de la trombocitopenia con transfusión de aféresis. Aunque este estudio no es específicamente sobre el tópico a tratar en la tesis, nos sirve como antecedente al encontrarse en él una asociación del impacto de la toxicidad asociada a la quimioterapia con la sobrevida de los pacientes y el impacto en su mejoría, además de ser realizada en población mexicana (20).

Existe otro estudio realizado en Monterrey, Nuevo León en el año 2015, donde se analizaron los resultados obtenidos durante 10 años en pacientes con LLA, se realizó para conocer si los niveles de sobrevida encontrados en países de primer mundo que suelen alcanzar el 90% a los 5 años del diagnóstico, era similar en nuestro país. Se ocuparon dos protocolos de tratamiento basados en el BFM adaptados con disminución de las dosis para disminuir la toxicidad. (18)

Realizaron un estudio comparativo, longitudinal, retrospectivo, de 2004 al 2015, en el servicio de Hematología del Hospital "Dr José Eleuterio González", se ocuparon dos protocolos diferentes modificados del BFM, ya que en esa época se hizo un ajuste del protocolo BFM para disminuir las dosis y con esto una disminución de la toxicidad asociada a quimioterapia, principalmente secundaria a las altas dosis de metotrexate (21).

Se realizó un análisis de 246 pacientes pediátricos tratados en el hospital de estudio, de los cuales 112 fueron tratados con el primer protocolo y 134 con el reducido. Se les dio seguimiento a los pacientes que recibieron tratamiento con el primer protocolo de 5 años y a los pacientes tratados con el protocolo BFM reducido durante 3 años. Dentro de los primeros hallazgos se encontró que el protocolo reducido tuvo más pacientes con mala respuesta a la ventana esteroidea, con 19 pacientes en el protocolo reducido (14.17%), contra 5 pacientes de primer protocolo (4.46%). También se encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes que alcanzaron la inducción a la remisión siendo el porcentaje del primer protocolo mayor de 91.96%, mientras que en el protocolo reducido alcanzaron la remisión solo el 62.16%. El tiempo libre de la enfermedad que se encontró entre ambos grupos fue mejor en el primer protocolo con un porcentaje de 58.2%, contra 36.9% del protocolo reducido. En cuanto a la mortalidad el protocolo intensificado tuvo un mayor porcentaje de 38 defunciones (33.92%), mientras que en el protocolo reducido murieron 37 pacientes (27.61%), En ambos protocolos la mayor parte de las muertes ocurrieron en la fase de inducción. La principal causa de muerte fue la asociada a infecciones siendo el porcentaje mayor en los pacientes con el protocolo intensificado 17 pacientes (15.17%) contra 11 pacientes (8.2%). En este estudio se midió la toxicidad asociada a quimioterapia sólo en los pacientes que requirieron hospitalización con el porcentaje de pacientes y sólo se consideraron, la presencia de mielosupresión (fiebre y mielosupresión), infecciones (sin especificar el tipo), pancreatitis asociada a L-asparaginasa y sangrado. Así como la mortalidad en cada una de las fases de la

quimioterapia y dentro de ellas se estudiaron las principales causas de toxicidad (choque séptico, hemorragia intracraneal, sangrado de tubo digestivo alto y bajo y hemorragia pulmonar) (21).

El estudio concluye que a pesar que la sobrevida en los países en vías de desarrollo ha mejorado, aún no se alcanzan los porcentajes de sobrevida encontrados en países de primer mundo, como Estados Unidos donde alcanzan el 90% a los 5 años o en Europa, donde han alcanzado el 86%, las causas a estas diferencias se han asociado a diferencias biológicas, socioeconómicas, la disponibilidad de los medicamentos a dosis óptimas, la experiencia del personal de salud en tratar a estos pacientes, recursos de laboratorio para el diagnóstico, el seguimiento de los pacientes y el cuidado de la morbilidad asociada al tratamiento, es decir, la toxicidad secundaria a la quimioterapia. Todos estos factores se han intentado disminuir al modificar las dosis que se ocupan en los protocolos para disminuir el efecto adversos asociado a quimiotoxicidad, así como las hospitalizaciones. Este artículo comparó dos protocolos con disminución de las dosis sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre ambos protocolos de quimioterapia con respecto a la toxicidad relacionada a quimioterapia y la mortalidad, así como no hubo diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida libre de la enfermedad (21).

Esquema de quimioterapia BFM 95, LLA HP-09

El esquema de quimioterapia empleado en el hospital CMN SXXI, en el servicio de Hematología Pediátrica, se basa en el esquema BFM 95 (19), en el cual se hicieron algunas modificaciones respecto a las dosis de medicamentos, así como el tiempo de duración de los mismos.

Cuenta con diferentes fases, las cuales son: Inducción a la remisión (IR). Es la primera fase del tratamiento de los niños con LLA. El objetivo de esta etapa es inducir la remisión morfológica completa de la enfermedad y restaurar la hematopoyesis normal tras 4-6 semanas de tratamiento. La IR consta de al menos cuatro fármacos (por ejemplo: un esteroide -prednisona-, vincristina, L-asparaginasa, daunorrubicina) así como de medicamentos que se administran en quimioterapia (QT) intratecal con triple droga (metotrexate, hidrocortisona y ARA-C) (22, 23, 24).

La segunda es la fase de consolidación que posterior a que el paciente logra la remisión completa tras la IR, continúa con la fase de consolidación que tiene por objetivo en prevenir las recaídas al sistema nervioso central y reducir la carga tumoral a nivel sistémico. Habitualmente, se administran semanalmente terapia intratecal en conjunto con QT sistémica la cual consta de altas dosis de metotrexate (MTX) y de 6-mercaptopurina (6-MP) además de esteroide como la dexametasona, L-asparaginasa. Algunos grupos utilizan además otros fármacos como la ciclofosfamida y la citarabina en esta fase con la finalidad de disminuir aún más la carga leucémica en el paciente (22, 23,24).

La tercera es la fase de intensificación, dura de cuatro a seis semanas y esta tiene el objetivo de mejorar la supervivencia libre del evento. Esta fase es importante porque puede mejorar la supervivencia libre de evento. Entre los medicamentos que se utilizan en esta fase se encuentran la prednisona, vincristina, Daunorrubicina y L-asparaginasa (22, 23. 24).

La cuarta y última fase considera en nuestro protocolo, ya que en otros protocolos es considerado parte de la tercera fase, es la fase de mantenimiento que tiene una duración de dos a dos y medio años de acuerdo al género y riesgo. Consiste en la administración diario de mercaptopurina y semanal de metotrexate (22,23,24) (anexo 3).

III. Planteamiento del problema

La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más frecuente en la población pediátrica mexicana. De acuerdo a estudios multicéntricos realizados en hospitales públicos de la Ciudad de México, se ha reportado que la toxicidad relacionada a la quimioterapia es la principal causa de mortalidad en pacientes con leucemia, sin embargo, no se han realizado estudios dirigidos a identificar la prevalencia de toxicidad hematológica de acuerdo al esquema de quimioterapia utilizado, el cual varía en cada Institución, y es bien conocido que, la efectividad de los tratamientos de quimioterapia y la prevalencia de los efectos tóxicos secundarios a los mismos también varía de acuerdo a la población en donde se utilice, por lo cual surge la siguiente pregunta de investigación.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de toxicidad hematológica relacionada a quimioterapia en niños con leucemia linfoblástica aguda tratados con el protocolo BFM 95 HP90 modificado?

IV. Justificación

Con los resultados del presente estudio reportará la prevalencia de la toxicidad hematológica secundaria a la quimioterapia y la fase en la que se observa mayor prevalencia de esta complicación en pacientes pediátricos tratados con el protocolo BFM 95 HP90 modificado utilizado por el servicio de hematología del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Asimismo, se compararán los resultados con otros estudios realizados en países desarrollados y en vías de desarrollo que utilicen dicho esquema de tratamiento en sus pacientes con LLA. Esto permitirá que se puedan identificar diferentes áreas de influencia para generar medidas especializadas para ofrecer una vigilancia más estrecha, así como realizar medidas preventivas de detección y tratamiento temprano, del tipo de toxicidad presentada en los pacientes durante cada fase de la quimioterapia.

V. Objetivos

- Objetivo General:

Identificar la frecuencia de toxicidad hematológica relacionada a la quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados con el protocolo BFM 95 HP90 modificado

- Objetivos específicos:

1. Describir la frecuencia, tipo y grado de toxicidad asociada a quimioterapia en la fase de inducción a la remisión, consolidación, reducción o intensificación y mantenimiento
2. Comparar la frecuencia de toxicidad secundaria a la quimioterapia en la fase de inducción a la remisión, consolidación, reducción o intensificación y mantenimiento.
3. Describir el número de eventos y el tipo toxicidad asociada a la quimioterapia por paciente
4. Describir la frecuencia por tipo de toxicidad hematológica

VI. Hipótesis:

La frecuencia de toxicidad hematológica secundaria a la quimioterapia será del 12% aproximadamente, esto de acuerdo con el estudio realizado en Pakistán por Aziz Z, Zahid M, Mahmood R, y colaboradores.

VII. Material y métodos

- Diseño del estudio: Estudio de cohorte retrospectivo
- Población diana: Pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda
- Periodo de estudio: 1 enero 2010 al 31 de diciembre 2018, el seguimiento de los pacientes será de al menos 1 año
- Lugar: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Criterios de selección:

- Criterios de inclusión:
 - o Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda
 - o Tratados con el protocolo BFM 95 HP90 modificado
 - o Cualquier sexo
 - o Edad menor a 16 años y 9 meses
 - o Se dará seguimiento a los pacientes por al menos un año, hasta que presenten recaída y tengan que cambiar de protocolo de quimioterapia
- Criterios de exclusión:
 - o Pacientes tratados en otro hospital y con otro protocolo de tratamiento que hubieran sido referidos por recaída o para continuar con su tratamiento
 - o Pacientes que no hubieran continuado su tratamiento en esta unidad por ser pacientes foráneos y posterior al diagnóstico hayan sido referidos a su hospital correspondiente
 - o Pacientes que presenten trombocitopenia, anemia o leucopenia, secundaria a una recaída
- Tipo de muestreo: no probabilístico de casos consecutivos.
- Tamaño de la muestra
Se incluirán a todos los pacientes atendidos durante el periodo de estudio y que cumplan con los criterios de selección.

VIII. Tabla de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medida	Tipo de variable
Sexo	Condición orgánica en una persona, definida por criterios como: características anatómicas y cromosómicas	Fenotipo de las características sexuales, así como de los órganos genitales externos obtenido a través del expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	1. Masculino 2. Femenino	Universal
Edad	Tiempo que ha vivido un ser vivo	Tiempo de vida al momento de la revisión del expediente	Cuantitativa continua	Años	Universal
Clasificación de riesgo	Se define el tipo de riesgo en base a la probabilidad que tiene un individuo de presentar recaída de la leucemia, ya sea durante el tratamiento o al término de este. La asignación del riesgo se basa en una serie de características clínicas de laboratorio y biología molecular. De acuerdo con estas características el riesgo puede ser bajo, intermedio o alto.	1.-Bajo. - a). Buena respuesta a prednisona definida por una cuenta de menos de 1000/mm ³ blastos leucémicos en sangre periférica después de 7 días de prednisona. b). Edad de 1 a 6 años, c). Cuenta de leucocitos < a 20,000/mm ³ , d). Estirpe no "T" o B, e) Ningún criterio de alto riesgo. 2.- Intermedio a). Edad ≥6 a <10 años, b). cuenta de leucocitos de ≥ 20,000/mm ³ a < 50000/mm ³ blastos leucémicos en sangre periférica después de 7 días de prednisona, d). Estirpe "T", e). Ningún criterio de alto riesgo. 3.-Alto a). Edad > de 10 años al momento del diagnóstico inicial, b). Mala respuesta a prednisona definida por una cuenta de más de 1000/mm ³ blastos leucémicos en sangre periférica después de 7 días de prednisona, c). Cuenta de leucocitos ≥ a 50,000/mm ³ , d). falta de respuesta al tratamiento de inducción el día 33 del ciclo, d). Translocación 9:22, 4:11, MLL (A F 4)	Cualitativa nominal politómica	1. Riesgo habitual 2. Riesgo Intermedio 3. Riesgo Alto	Descriptiva
Inmunofenotipo	Tipo inmunológico de leucemia que se caracteriza por la detección de antígenos en los	Subtipo inmunológico de la LLA que se caracteriza por la detección de	Cualitativa nominal politómica	1.Precursores de células B 2. Células T 3. Células B maduras	Descriptiva

	blastos leucémicos, mediante el uso de un panel de anticuerpos monoclonales o por sus siglas en inglés (CD) "cluster of differentiation"	antígenos en los blastos leucémicos, mediante el uso de un panel de anticuerpos monoclonales; CD 19, CD 10, CD 20, CD 22.		4. Bifenotípica		
Toxicidad Hematológica	Supresión de hematopoyesis causada por quimioterapia	la Supresión de hematopoyesis causada por la quimioterapia posterior a los 14 días de inicio de la quimioterapia, tomando la primera biometría tomada a los 14 días	la	Cualitativa nominal dicotómica	Si/no	Descriptiva
Tipo de toxicidad hematológica	Supresión de hematopoyesis, causando leucopenia, neutropenia, anemia y trombocitopenia	la Supresión de hematopoyesis, causando leucopenia, neutropenia, anemia y trombocitopenia. Anemia hemoglobina menor de 11 mg/dl Leucopenia menor de 4000. Granulocitos menor de 2000 Trombocitopenia menor de 100 000, después de los 14 días de inicio de quimioterapia (Tabla de la OMS-Anexo 1)	la	Cualitativa nominal politómica	Anemia Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Descriptiva
Hemorragia secundaria a mielosupresión	Pérdida de sangre secundaria a la ruptura de vasos sanguíneos	Pérdida de sangre secundaria a trombocitopenia que causa alteraciones hemodinámicas en los pacientes o requieren apoyo transfusional después de los 14 días de inicio de la quimioterapia	la	Cualitativa ordinal	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4	Descriptiva
Infecciones asociadas a mielosupresión	Invasión y multiplicación de los gérmenes como bacterias, virus, hongos, etc., en el cuerpo que haya presentado fiebre y requerido tratamiento	Presencia de recuento absoluto de neutrófilos < 500 céls/mm ³ o < 1.000 céls/mm ³ cuando se predice una caída a una cifra < 500 céls/mm ³ en las 24 ó 48 horas siguientes, registro único de temperatura axilar > 38,5°C o dos mediciones > 38°C con una separación, entre ambas determinaciones, de al menos una hora, con datos de respuesta inflamatoria	la	Cualitativa nominal dicotómica	1. Con infección 2. Sin infección	Descriptiva

		sistémica y datos de focalización, que amerito tratamiento antimicrobiano				
Fase de la quimioterapia	Medicamentos que destruyen las células cancerosas o les impiden que se multipliquen. *Quimioterapia administrada para inducir una remisión *Quimioterapia administrada una vez que se logra la remisión. *Quimioterapia que utiliza fármacos similares a los usados para lograr la remisión. El objetivo de esta terapia es mantener la remisión. *Quimioterapia administrada en dosis menores para ayudar a prolongar una remisión.	1. Es la erradicación de más del 99% de la masa leucémica inicial, restaurar la hematopoyesis normal y alcanzar un estado funcional normal. 2. Es la erradicación de las células leucémicas residuales y disminuir la resistencia de drogas y evitar la recaída a SNC. 3. Es la fase que mejora la supervivencia libre de evento. 4. Es la fase final del tratamiento que dura de 2 a 2.5 años y evitar las recaídas.	Cualitativa nominal politómica	1. Fase de inducción 2. Fase de consolidación 3. Fase de intensificación 4. Fase de mantenimiento	de	Descriptiva

- Descripción de realización del estudio:

Se recolectaron los pacientes del 1ro de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2018 que cumplieran con los criterios de selección, se dividieron de acuerdo al riesgo en habitual, intermedio y alto, se les dio seguimiento durante las distintas fases de la quimioterapia (inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento) se evaluaron las biometrías a los 14 días de inicio del esquema de quimioterapia, considerando en este momento como el tiempo en el que se asociada a toxicidad y no a actividad de la enfermedad, se evaluaron las biometrías posteriores considerando que no fuera el mismo evento de toxicidad, con estadificación del grado de toxicidad de cada una de las líneas celulares consideradas en la toxicidad hematológica, se retiró el seguimiento si presentaban recaída, con cada evento de toxicidad se dio seguimiento hasta la presencia de mejoría clínica y reinicio de la quimioterapia. En cada fase de la quimioterapia se consideró la primera biometría a los 14 días y hasta el término de cada evento de toxicidad, sólo se consideró la primera biometría de cada evento de toxicidad.

Se definió como evento de toxicidad a la alteración en la biometría hemática en cualquiera de las líneas celulares, disminución de la hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos, plaquetas, presencia de sangrado o infección después de la aplicación de ciclo de quimioterapia a los 14 días.

- Análisis estadístico:

Se registró la información en una hoja de recolección de datos del programa Microsoft Excel. Se hizo un análisis descriptivo de las variables en estudio mediante el programa

SPSS versión 21. Se utilizaron porcentajes, máximos y mínimos para reportar la presencia de toxicidad.

- Aspectos éticos

El presente estudio se trató de un estudio sin riesgo de acuerdo Reglamento De La Ley General De Salud En Materia De Investigación Para La Salud (Artículo 17 Título Segundo Capítulo I de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos).

Se guardó la confidencialidad de los datos de los pacientes en todo momento. Para asegurar la confidencialidad, no se utilizaron los nombres de los pacientes, en lugar de ellos, se les asignó un número de folio con el cual se capturará así en la base de datos diseñada para la presente investigación.

Asimismo, el presente estudio se ajustó a las normas institucionales en materia de investigación científica, y se inició al ser aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación asignándose el folio **F-2020-3603-015**.

IX. Resultados

Durante el periodo de estudio se analizaron un total de 299 pacientes con leucemia linfoblástica aguda. La mayoría correspondieron al sexo masculino con un 53.2% (n=159). Todos los pacientes fueron tratados con el protocolo BFM-95 durante el periodo de tiempo estudiado.

Los pacientes incluidos en el protocolo se clasificaron de acuerdo al riesgo en habitual, intermedio y alto. En riesgo habitual se encontraron 39.8% de los pacientes (n=119), riesgo intermedio 13% (n=39) y riesgo alto 47% (n=141). El inmunofenotipo más frecuente fue pre-B (90.3%). El mínimo de edad en nuestra población estudiada fue 1 mes, el máximo fue 16 años con 9 meses, la media de edad, fueron 6 años. Con respecto al grupo de edad de los pacientes, el 70.2% correspondían a una edad entre 1 a 9.9 años. Se clasificaron los leucocitos al diagnóstico por grupos encontrando que el 50.2% tenía menos de 10,000 x 10⁹/L con una media de leucocitos al diagnóstico de 9.420 x 10⁹/L (Tabla 1).

Tabla 1: Características clínicas de pacientes tratados con el protocolo BFM-95 HP09, durante el periodo de estudio (n: 299)

Características clínicas	n(%)
Sexo	
Hombre	159 (53.2)
Mujer	140 (46.8)
Edad (años)	
Menores de 1 año	7 (2.3)
1 a 9.9 años	210 (70.2)
Mayores de 10 años	82 (27.4)
Leucocitos al diagnóstico (x10⁹/L)	
Menos de 10	152 (50.8)
De 10 a 49.999	78 (26.1)
De 50 a 99.999	29 (9.7)
Más de 100	40 (13.4)
Inmunofenotipo	
Pre-B	270 (90.3)
Células T	25 (8.4)
Células B maduras	4 (1.3)
Clasificación de riesgo al diagnóstico	
Habitual	119 (39.8)
Intermedio	39 (13)
Alto	141 (47.2)
Toxicidad	
Al menos 1 evento de toxicidad hematológica	145 (48.5)
Hemorragia por mielosupresión	51 (17)
Infecciones por mielosupresión	144 (48.2)

Toxicidad hematológica relacionada a la quimioterapia

La toxicidad asociada a la quimioterapia se estudió de acuerdo a los criterios de la OMS. Para definir el primer evento de toxicidad asociada a la quimioterapia se revisó la biometría hemática tomada a los 14 días del inicio de la inducción a la remisión.

Durante la fase de inducción a la remisión se analizaron 299 pacientes, de los cuales sólo 45 pacientes presentaron al menos un evento de toxicidad, el paciente que más eventos de toxicidad presentó en esta fase tuvo 15 eventos. Se determinó la frecuencia de la toxicidad por el número de pacientes que presentaron al menos un sólo un evento de toxicidad. Con una frecuencia de 15%. La toxicidad y el grado que se encontró con mayor frecuencia fue trombocitopenia grado 4 y en segundo lugar neutropenia grado 4. De los 45 pacientes que presentaron toxicidad se clasificaron de acuerdo al riesgo: alto riesgo 29 pacientes (64.4%), riesgo intermedio 15 pacientes (33.3%) y riesgo habitual 1 paciente (2%) (Tabla 2).

Tabla 2: Casos de toxicidad hematológica en Inducción a la remisión, pacientes con toxicidad 45 pacientes (n= 432)

Toxicidad	Grado de toxicidad n				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	%
Hematológica					
Leucopenia	25	19	17	8	15.9
Neutropenia	18	14	28	38	22.6
Anemia	47	21	3	11	18.9
Trombocitopenia	10	9	14	39	16.6
Asociados a toxicidad hematológica					
Hemorragia por trombocitopenia	9	15	1	9	7.8
Infección por mielosupresión	14	13	20	30	17.8

En la fase de consolidación se analizaron a 115 pacientes, de los cuales 85 pacientes presentaron al menos un evento de toxicidad. El máximo de eventos presentados por paciente fue de 15 eventos. Se determinó la frecuencia de toxicidad asociada a la quimioterapia, sólo con la presencia de un evento de toxicidad, siendo de 73.9%. La toxicidad y el grado que se encontró con mayor frecuencia fue la neutropenia en grado 4 y por consiguiente casos de infección asociados a mielosupresión en grado 4. Se clasificó a los pacientes con presencia de toxicidad de acuerdo al riesgo, 70 pacientes correspondían a riesgo alto (82.3%) y el resto 15 pacientes de riesgo intermedio (17.6%), no hubo ninguno de riesgo habitual (Tabla 3).

Tabla 3: Casos de toxicidad hematológica en la fase de consolidación, total de pacientes con toxicidad 85 (n=494)

Toxicidad	Grado de toxicidad n				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	%
Hematológica					

Leucopenia	20	15	25	15	15.1
Neutropenia	12	10	43	55	24.2
Anemia	43	18	4	15	16.1
Trombocitopenia	8	10	39	42	20
Asociados a toxicidad hematológica					
Hemorragia por trombocitopenia	2	5	8	10	5
Infección por mielosupresión	7	9	37	42	19.2

Durante la fase de intensificación se dio seguimiento a 58 pacientes, de los cuales presentaron datos de toxicidad asociada a la quimioterapia 8 pacientes, presentando un mínimo de 1 evento, con un mínimo de 1 evento y máximo de 5 eventos. Encontrando que la toxicidad y el grado más frecuente, fue la trombocitopenia grado 3. De los pacientes que presentaron al menos un evento de toxicidad se encontró una frecuencia de toxicidad asociada a la quimioterapia de 13.7%. De los 8 pacientes que presentaron toxicidad asociada a la quimioterapia, se clasificaron de acuerdo al riesgo, 4 pacientes fueron de riesgo habitual (50%), 3 pacientes de riesgo alto (37.5%) y uno de riesgo intermedio (12.5%) (Tabla 4).

Tabla 4: Casos de toxicidad hematológica en la fase de intensificación pacientes con toxicidad 8 (n=38)

Toxicidad	Grado de toxicidad n				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	%
Hematológica					
Leucopenia	0	0	2	2	10.5
Neutropenia	1	1	0	0	5.2
Anemia	1	1	0	0	5.2
Trombocitopenia	2	3	6	5	42.1
Asociados a toxicidad hematológica					
Hemorragia por trombocitopenia	0	2	4	3	23.6
Infección por mielosupresión	1	0	2	2	13.1

Durante la fase de mantenimiento se dio seguimiento a 32 pacientes de los cuales sólo 6 pacientes presentaron toxicidad asociada a la quimioterapia, presentando un mínimo de 1 evento y máximo de 3 eventos. Con un total de 17 eventos de toxicidad asociada a la quimioterapia. La toxicidad que se encontró de manera más frecuente fue la anemia grado 3, la toxicidad más grave fue la trombocitopenia grado 4 y la hemorragia por trombocitopenia

grado 4. Se encontró una frecuencia de toxicidad asociada a la quimioterapia de 18.7%. De los pacientes con toxicidad asociada a la quimioterapia, se clasifico a los pacientes de acuerdo a su riesgo: cuatro eran de riesgo intermedio (66.6%), y los otros dos eran de riesgo habitual (33.3%), no se encontraron pacientes con riesgo habitual (Tabla 5).

Tabla 5: Casos de toxicidad hematológica en la fase de mantenimiento pacientes con toxicidad 6 (n=17)

Toxicidad	Grado de toxicidad n (%)				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	%
Hematológica					
Leucopenia	0	0	1	0	5.8
Neutropenia	1	1	0	0	11.7
Anemia	1	0	2	1	23.5
Trombocitopenia	2	0	1	2	29.4
Asociados a toxicidad hematológica					
Hemorragia por trombocitopenia	0	0	1	2	17.6
Infección por mielosupresión	1	1	0	0	11.7

Cada evento de toxicidad hematológica y su grado se analizaron por fases de la quimioterapia. La mayor prevalencia se observó en la fase de consolidación (73.9%), en segundo lugar, el mantenimiento (18.7%), en tercer lugar, inducción a la remisión (15%) y en cuarto lugar la intensificación (13.7%). El tipo de toxicidad hematológica que se presentó principalmente fue la neutropenia.

X. Discusión

Es bien conocido que, en los países en vías de desarrollo como el nuestro se han reportado porcentajes de supervivencia menores en niños y adolescentes con leucemia a pesar del uso de los mismos protocolos de quimioterapia que han mostrado excelentes tasas de supervivencia en países desarrollados. Entre los factores que se han reportado como asociados a esta menor oportunidad de sobrevivir en países en vías de desarrollo se encuentra principalmente la toxicidad secundaria a la quimioterapia (25).

Existen algunos estudios realizados en nuestro país como el estudio de Jiménez-Hernández y colaboradores realizado en el Hospital de la Raza del IMSS en la Ciudad de México, en donde los autores reportaron una supervivencia baja comparada con la reportada en otros países en donde utilizan el mismo esquema de tratamiento (Dana Farber Cancer Institute 00-01). Los autores reportaron que la toxicidad secundaria a la quimioterapia era la primera causa de falla en el tratamiento en la población estudiada (26). En el presente trabajo, la prevalencia de toxicidad hematológica relacionada a la quimioterapia fue del 48.5% y principalmente se observó durante la fase de consolidación. Si bien, la fase de consolidación es una de las fases más intensas de la quimioterapia, no corresponde a la fase más intensa. Por ello, es importante continuar estudiando esta complicación con la finalidad de identificar los factores asociados al mismo en nuestra población. Por ejemplo, históricamente se ha pensado que la desnutrición es un factor asociado a la mortalidad relacionada a la toxicidad por la quimioterapia en niños con LLA (5), sin embargo, en estudios recientes realizados en hospitales públicos de la Ciudad de México, esta alteración no se asoció a la mortalidad. No obstante, no se buscó la relación entre la desnutrición y la toxicidad relacionada a la quimioterapia lo cual hubiera sido interesante.

La presentación de la toxicidad asociada a la quimioterapia se puede presentar desde la inducción a la remisión ya que es durante el nadir de la quimioterapia que se presenta disminución importante de los neutrófilos y plaquetas, que se asocian de manera principal a las causas de mortalidad encontradas en nuestro estudio las infecciones y la hemorragia asociada a mielosupresión.

Por otro lado, se han descrito alteraciones genéticas asociadas a una mayor toxicidad en distintas poblaciones. Particularmente, en población hispana se ha reportado la mayor frecuencia de polimorfismos genéticos asociados a la toxicidad relacionada a la quimioterapia como TPMT. En nuestro hospital desde el año 2019 se empezó a realizar la determinación de este polimorfismo, sin embargo, hasta el momento las determinaciones son escasas porque no se realiza de forma rutinaria por lo cual no pudimos identificar la asociación entre éste y el número de eventos de toxicidad hematológica en nuestra muestra. No obstante, valdría la pena estudiarlo en un futuro próximo.

Considerando los hallazgos del presente trabajo, es importante reforzar las medidas de soporte de los pacientes pediátricos con leucemia con la finalidad de evitar en la medida de lo posible los eventos de toxicidad. Por ejemplo, en un estudio realizado por Hamre et al (27) se encontró una mejoría en la supervivencia de los pacientes con LLA al mejorar la terapia de

soporte basada en uso adecuado de transfusiones, tratamiento de infecciones por hongos y agentes bacterianos, lo cual se correlaciona con las principales causas de mortalidad encontradas en nuestro estudio.

El grado de toxicidad también depende del riesgo con el que son clasificados los pacientes con leucemia al momento del diagnóstico. Una particularidad de la población mexicana es la alta frecuencia de pacientes clasificados con alto riesgo (47.2%), lo que se ha asociado a una mala respuesta al tratamiento, uso de esquemas de quimioterapia más intensos con mayor presentación de toxicidad asociada a la quimioterapia, mayor riesgo de hospitalización y por lo tanto con un incremento de la mortalidad. En el estudio realizado por Jaime-Pérez et al, en un hospital de la ciudad de México también encontraron que la mayoría de sus pacientes a su ingreso tenían una clasificación de riesgo alto, al contrario de lo descrito en estudios en países desarrollados. Estas diferencias se han estado investigando con la presencia de polimorfismos presentados en la población hispanoamericana, que no es el objetivo de nuestro estudio, pero se ha asociado a las diferencias encontradas en la literatura respecto a los resultados encontrados en los estudios en vías de desarrollo. Por lo tanto, es importante continuar con el estudio de los factores asociados a esta presentación de los pacientes con características de alto riesgo. Hasta el momento no se conoce por qué se presentan más frecuentemente pacientes de alto riesgo en hospitales públicos de México pero es un hallazgo consistentemente informado (2,4).

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio fue su carácter retrospectivo. No se encontró información consistente sobre otros tipos de toxicidad a la quimioterapia. Sin embargo, el presente estudio aporta información muy precisa sobre la toxicidad hematológica la cual se ha reportado como la principal causa de muerte que afecta a pacientes mexicanos. Sería importante realizar estudios prospectivos con un registro adecuado de los eventos que presentan los pacientes con leucemia con la finalidad de identificar la real prevalencia de estas complicaciones y proponer medidas preventivas y terapéuticas oportunas. Es bien conocido que, estos eventos se asocian a suspensión del tratamiento, lo que favorece la progresión de la enfermedad, lo cual es un territorio de oportunidad para la investigación (30). Por otro lado, es importante resaltar el número de eventos de toxicidad hematológica registrados en la presente investigación y el tamaño de muestra estudiado, lo cual, refleja un esfuerzo sin precedentes para estudiar este desenlace en los niños con leucemia atendidos en nuestro hospital tomando en cuenta que al año la frecuencia de casos nuevos de leucemia es de 20-30 casos.

Finalmente, es importante destacar el papel del factor socioeconómico que es independiente del tratamiento pero que se ha relacionado a la respuesta al tratamiento y a la mortalidad en otros estudios y que sería importante de estudiar en nuestra población en siguientes investigaciones.

XI. Conclusión:

1. Se encontró una frecuencia de toxicidad hematológica asociada a la quimioterapia de 73.9% para el mantenimiento 18.7%, la inducción a la remisión 15% y la intensificación 13.7%, en pacientes tratados con el protocolo BFM 95 LLA-HP09.

XII. Referencias:

1. Gutierrez A, Silverman L. Acute lymphoblastic leukemia. In: Orkin S, Nathan D, Fisher D, et al. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Eighth edition. Boston, Massachusetts. ELSEVIER Saunders. 2015;1527-1552.
2. Pérez-Saldivar M, Fajardo-Gutierrez A, Bernáldez-Ríos R, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*. 2011; 11(355):1-11.
3. Aziz Z, Zahid M, Mahmood R, et al. Modified BFM Protocol for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Analysis. *Medical and Pediatric Oncology*. 1997;28:48-53.
4. Núñez-Enriquez J, Mejia-Aranguré J. Molecular biology and childhood leukemia: E2A-PBX1 and central nervous system relapse. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(3):236-9.
5. Martín-Trejo J, Núñez-Enríquez J, Fajardo-Gutiérrez A, et al. Early mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in a developing country: the role of the malnutrition at diagnosis. A multicenter cohort MIGICCL study. *Journal Leukemia and Lymphoma*. 2017;58 (4): 898-908.
6. Maxwell R, Cole P. Pharmacogenetic Predictors of Treatment-Related Toxicity Among Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12:176-186.
7. Peña C. Tipos de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología (Barc)*. 2005;28(2):60-65
8. Miller A, Hoogstraten B, Winkler A. Reporting Results of Cancer Treatment. *American Cancer Society*. 1981;47:207-214
9. Vivas-Rosales I, García-Saavedra L, Martín-Trejo J, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Subpopulation of Mexican Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2017;27(5): e11844
10. Martínez-Cardoso E, Bautista-Martínez B, Núñez-Enríquez J. Frecuencia, tipo y sitio de infección y su asociación con la mortalidad en las diferentes fases de quimioterapia de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda Tratados con el protocolo LLA-HP09 en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI [tesis]. Ciudad de México. Universidad Nacional Autónoma de México. 2019
11. Stackelberg A, Karatchunsky A, Kudrjashova J, et al. Toxicity, Supportive Care and Cost of two Chemotherapy Protocols for Treatment of Childhood ALL in Russia: BMF 90m and MB 91. *European Journal of Cancer*. 1999;35(9):1349-1355.
12. Nachman J, Sather H, Gaynon P, et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Munster Therapy Abrogates the Adverse Prognostic Significance of Slow Early Response to Induction Chemotherapy for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia and Unfavorable Presenting Features: A Report From Children's Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(6):2222-2230.
13. Husaini R, Fakhruzzaman M, Jamari H, et al. Association of ABCC2 with levels and toxicity of methotrexate in Malaysian Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2019;1-14.

14. Kim H, Kang H, Jeong H, et al. Pharmacogenetic Analysis of Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Possible Association between Survival Rate and ITPA Polymorphism. *PLoS One*. 2012;7(9):1-10
15. Martin-Guerrero I, Gutierrez-Camino A, Echebarria-Barona A, et al. Variants in vincristine pharmacodynamic genes involved in neurotoxicity at induction phase in the therapy of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *The Pharmacogenomics Journal*. 2019;19:564-569
16. Chantada G, Felice M, Zubizarreta P, et al. Results of BFM-Based Protocol for Treatment of Childhood B-Non-Hodgkin's Lymphoma and B-Acute Lymphoblastic Leukemia in Argentina. *Medical and Pediatric Oncology*. 1997;28:333-341
17. Navarrete M, Rossi E, Brivio E, et al. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Central America: A Lower-Middle Income Countries Experience. *Pediatric Blood Cancer*. 2014;61:803-809.
18. Peña J, Pantoja J, Acosta A, et al. Complicaciones asociadas y análisis de supervivencia de niños con leucemia aguda tratados con el protocolo BFM-95. *Revista Universidad y Salud*. 2014;16(1):9-21.
19. Molinari P, Lederman H, Martino M, et al. Assessment of the late effects on bones and on body composition of children and adolescents treated for acute lymphocytic leukemia according to brazilian protocols. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(1):78-85.
20. Floreschapa J, López-Hernández M, Borbolla-Escoboza J, et al. Seguimiento a largo plazo de dos programas terapéuticos para el tratamiento de la leucemia linfoblástica infantil de riesgo alto. Experiencia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. *Gac Med Méx*. 1999;135(3).
21. Jaime-Pérez J, López-Razo N, García-Arellano G, et al. Results of Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Low-middle Income Country: 10 Year Experience in Northeast Mexico. *ELSEVIER*. 2016;47:668-676.
22. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescents patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *BLOOD*. 2008;(111):4477- 4489.
23. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017;7(6):1-12.
24. Mitchell C, Hall G, Clarke R. Acute leukemia in children: diagnosis and management. *BMJ*. 2009;(338):1491-1495.
25. Muñoz-Aguirre P, Huerta-Gutierrez R, Zamora S, Mohar A, Vega-Vega L, Hernández-Ávila JE, Morales-Carmona E, Zapata-Tarres M, Bautista-Arredondo S, Perez-Cuevas R, Rivera-Luna R, Reich MR, Lajous M. Acute Lymphoblastic Leukaemia Survival in Children Covered by Seguro Popular in Mexico: A National Comprehensive Analysis 2005-2017. *Health Syst Reform*. 2021 Jan 1;7(1):e1914897
26. Jiménez-Hernández E, Jaimes-Reyes E, Arellano-Galindo J, et al. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. *BioMed*; 2015; 1-9
27. Hamre MR, Williams J, Chuba P, et al. Early deaths in childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2000; 34 (5): 343-7

28. Prucker C, Attarbaschi A, Peters C, et al. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based analysis of Berlin-Frankfurt-Münster study group. *Leukemia*. 2009; 23 (7): 1264-9
29. Slats AM, Egeler RM, Van der Does-van den Berg A, et al. Causes of death- other than progressive leukemia- in childhood acute lymphoblastic and myeloid leukemia: The Dutch Childhood Oncology Group experience. *Leukemia*. 2005; 19 (14): 537-44
30. Aguilar-Hernández M, Fernández-Castillo G, Núñez-Villegas NN, 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 Seg Soc*. 2017; 55(3): 286-91

XIII. ANEXOS:

Anexo 1:

Recomendaciones de acuerdo a la OMS para clasificar la toxicidad aguda y subaguda (5)

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hematológica					
Hemoglobina (1g/100 ml)	>11	9.5-10.9	8.0-9.4	65.5-7.9	<6.5
Leucocitos 1000/mm ³	<4	3-3.9	2-2.9	1-1,9	<1.0
Granulocitos 1000/mm ³	>2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
Plaquetas 1000/mm ³	>100	75-99	50-74	25-49	<25
Hemorragia	sin	Petequias	Perdida leve	Pérdida moderada	Pérdida abundante
Gastrointestinal					
Bilirrubina unidades	<1.25*	1.26-2.5*	2.6-5*	5.1-10*	>10*
SGOT/SGPTunidades	<1.5*	1.26-2.5*	2.6-5*	5.1-10*	>10*
Fosfatasa alcalina	<1.5*	1.26-2.5*	2.6-5*	5.1-10*	>10*
Oral	Sin lesiones	Eritema	Eritema/úlceras, puede comer sólidos	Úlceras/sólo puede comer líquidos	No se puede alimentar por vía oral
Náusea/vómito	Ausente	Nausea	Vómito transitorio	Vómito que requiere medicación	Vómito que no remite
Diarrea	Ausente	Menos de 2 días	Tolerable pero más de 2 días	Intolerable que requiere terapia	Hemorrágico/con presencia de deshidratación
Renal/vías urinarias					
BUN o Urea	<1.25*	1.26-2.5*	2.6-5*	5-10*	>10*
Creatinina	<1.25*	1.26-2.5*	2.6-5*	5-10*	>10*
Proteinuria	Ausente	1+. <0.3 g/100 ml	2-3+, 0.3-1,0 g/100 ml	4+. >1.0 g/100 ml	Síndrome nefótico
Hematuria	Ausente				Uropatía obstructiva
Pulmonar	Ausente	Síntomas leves	Disnea con el esfuerzo	Disnea con el reposo	Disnea que imposibilita la actividad
Fiebre	Ausente	Temp <38°C	Temp 38-40°C	Temp >40°C	Fiebre con hipotensión
Alergias	Ausentes	Edema	Broncoespasmo, sin tratamiento parenteral	Broncoespasmo, requiere tratamiento parenteral	Anafilaxia
Piel	Ausente	Eritema	Vesículas, prurito, escamas	Úlceras	Dermatitis exfoliativa. Necrosis, requiere tratamiento quirúrgico
Cabello	Ausente	Pérdida mínima	Moderada, alopecia en parches	Alopecia completa, pero reversible	Alopecia no reversible
Infección (sin especificar sitio)	Ausente	Infección menor	Infección moderada	Infección severa	Infección mayor con presencia de hipotensión
Cardiaco					
Ritmo	Ausente	Taquicardia sinusal >110 en reposo	Arritmia atrial	Multifocal PVC	Taquicardia ventricular
Función	Ausente	Asintomático	Disfunción sintomática	Disfunción sintomático que responde al tratamiento	Disfunción sintomática, que no responde a terapia
Pericarditis	Ausente	Sintomática	Sintomático	Tamponade, que requiere manejo	Tamponade, requiere cirugía
Neurotoxicidad					
Estado de conciencia	Alerta	Letargia	Somnolencia <50% del tiempo de vigilia	Somnolencia >50% del tiempo de vigilia	Coma
Periférica	Ausente	Parestesias disminución o aumento de los reflejos tendinosos	Parestesias severas y/o presencia de debilidad	Parestesias intolerables y/o pérdida motora	Parálisis
Constipación	Ausente	Leve	Moderada	Distención abdominal	Distención y vómito
Dolor	Ausente	Leve	Moderado	Severo	Intratable

*Arriba del valor normal

Anexo 2

Tabla comparativa de toxicidad en poblaciones hispanas

País	Protocolo de Quimioterapia	Periodo de Estudio	Población	Medición	Prevalencia de toxicidad	de	Autores
Argentina	BFM-90	Agosto 1988- diciembre 1993	9 pacientes	Días entre los ciclos de quimioterapia Duración total del tratamiento (días) Episodios de bacteremia Muertes asociadas a infecciones Episodios de fiebre y neutropenia por paciente	33%		Chantada L, Felice M, Zubizarreta P, et al. (13)
Brasil	Grupo Cooperativo Brasileño para el tratamiento de LLA (GBTLL) LLA-93 y LLA-99, recibida de 1994 a 2006	Febrero 2011 y Enero 2013	101	Toxicidad crónica Frecuencia de fracturas Osteonecrosis Densidad ósea	2% 2% 2.9%		Molinari P, Lederman H, Martino M, et al. (16)
América Central	BFM modificado	1ro Agosto 2008-31 Julio 2012	353 estándar 548 Riesgo intermedio 412 Alto riesgo	Mortalidad durante la inducción Mortalidad durante la fase de consolidación	3% 3.3%		(14)
Colombia	BFM-95	Enero 2008- Diciembre 2010	52 pacientes	Sobrevida e Incidencia	Infecciones 65,7% Hemorragias (11.4%) Mucositis (22.8%)		Peña J, Pantoja J, Acosta A, et al. (16)
México	No especificado, se infiere St Jude	Grupo 1: 1981-1986 Grupo 2: 1986-1994	Pacientes clasificados como de riesgo alto 67 pacientes	Sobrevida	Grupo 1: 0.41 a los 14 años Grupo 2 0.34 a los 8 años		Floreschapa J, Hernández M y Borbolla-Escoboza J (17)
México	BFM	2004-2015	246 pacientes Protocolo BFM no modificado 112 Protocolo BFM reducido 134	Mortalidad Causas de hospitalización	Causa principal de mortalidad y hospitalizaciones: infecciones (33.92%)		(18)

Anexo 3

Esquema de quimioterapia BFM 95 LLA-HP09, empleado en el Servicio de Hematología del Hospital CMN

Riesgo habitual

Tratamiento	Dosis única o dosis día	Día de aplicación
Inducción/consolidación, protocolo I		
Fase A		
Prednisona	60 mg/m ² SC/día	+1 al 28
Vincristina	1.5 mg/m ² SC/día	+1, +8, +15, +22
Dاونورubicina	30 mg/m ² SC/día	+8 y +15
L- asparaginasa	5000 UI/m ² SC/dosis	+12, +15, +18, +21, +24, +27, +30, +33
Quimioterapia intratecal triple (IT)		+1, +12, +33
Aspirado de médula ósea		+33
Quimioterapia de consolidación		
Fase B		
6-Mercaptopurina	60 mg/m ² SC/día	Del día +36 al + 63 (por 28 días)
Cliclofosfamida (IV)	1000 mg/m ² SC/dosis	+36 y +64
ARA-C	75 mg/m ² SC/dosis	+38 al +41, +45 al +48, +52 al +55, +59 al +62
Quimioterapia IT, triple droga		+45 y +59
Fase C (extracompartamental)		
Metotrexate	1500 mg/m ² SC/día	+8, +22, +36, +50
6- Mercaptopurina	25 mg/m ² SC/día	+1 al +56
Quimioterapia IT, triple droga		8, 22, 36 y 50
Quimioterapia de intensificación		
Fase D		
Prednisona	60 mg/m ² SC/día	+1 al +28
Vincristina	1.5 mg/m ² SC/día	+1, +8, +15, +22
Dاونورubicina	30 mg/m ² SC/día	+8 y +15
L-asparaginasa	5000 UI/m ² SC/día	+1, +8, +15, +22
Quimioterapia intratecal		+1, +15, +22
Quimioterapia de mantenimiento		
6-mercaptopurina	60 mg/m ² SC/día VO	Diaria
Metotrexate	20 mg/m ² SC/día	Semanal

Riesgo intermedio

Tratamiento	Dosis única o dosis día	Día de aplicación
Inducción a la remisión		
Fase A		
Prednisona	60 mg/m ² SC/día	+1 al +28
Vincristina	1.5 mg/m ² SC/día	+1, +8, +15, +22
Dاونورubicina	30 mg/m ² SC/día	+8, +15 y + 22
L- asparaginasa	5000 UI/m ² SC/dosis	+12, +15, +18, +21, +24, +27, +30, +33
Quimioterapia intratecal triple (IT)		+1, +12, +33
Aspirado de médula ósea		+33
Quimioterapia de consolidación (Fase 1)		
Fase B		
6-Mercaptopurina	60 mg/m ² SC/día	Del día +36 al + 63 (por 28 días)
Ciclofosfamida (IV)	1000 mg/m ² SC/dosis	+36 y +64
ARA-C	75 mg/m ² SC/dosis	+38 al +41, +45 al +48, +52 al +55, +59 al +62
Quimioterapia IT, triple droga		+45 y +59
Quimioterapia de consolidación (Fase 2)		
6-Mercaptopurina	60 mg/m ² SC/día	+1 al +30
Metotrexate	1500 mg/m ² SC/día IV	+8, +22, + 36, +50
Ara-C	150 mg/m ² SC/día, infusión continua 24 hrs	+9, +23 +37, +51
Quimioterapia IT, triple droga		+8, +22, +36, +50
Quimioterapia de Intensificación		
Prednisona	60 mg/m ² SC/día VO	28 días
Vincristina	1.5 mg/m ² SC/día	+1, +8, +15, +21 y +29
Dاونورubicina	30 mg/m ² SC/día	+8, +15, +21 y +29
L-asparaginasa	5000 UI/m ² SC/dosis IM	+8, +11, +15, +18
Quimioterapia intratecal		+1, +12, +33
Quimioterapia de Mantenimiento		
Mercaptopurina	60 mg/m ² SC/día VO	Diaria
Metotrexate	20 mg/m ² SC/día VO	Semanal

Alto riesgo

Tratamiento	Dosis única o dosis día	Día de aplicación
Inducción a la remisión		
Fase A		
Prednisona	60 mg/m ² SC/día	+1 al +28
Vincristina	1.5 mg/m ² SC/día	+1, +8, +15, +22
Dauorrubicina	30 mg/m ² SC/día	+8, +15, +22, +29
L- asparaginasa	5000 UI/m ² SC/dosis	+12, +15, +18, +21, +24, +27, +30, +33
Quimioterapia intratecal triple (IT)		+1, +12, +33
Aspirado de médula ósea		+33
Quimioterapia de consolidación (Fase 1)		
Dexametasona	20 mg/m ² SC/día IV	+1 al +5
Metotrexate	1500 mg/m ² SC/día , infusión continua para 24 hrs, dividido en 2 dosis	
Ciclofosfamida (IV)	200 mg/m ² SC/dosis cada 12 hrs 5 dosis	+2 al +4
ARA-C	1500 mg/m ² SC/día IV, infusión continua de 3 hrs, cada 12 hrs	+5
L-asparaginasa	25 000 UI/m ² SC/día IM	+6
Quimioterapia IT triple droga		+1
Factor estimulante de colonias de monocito granulocito	300 mcg/m ² SC/dosis	Del día 10 al 14
Quimioterapia de consolidación (Fase 2)		
Dexametasona	30 mg/m ² SC/día IV	+1 al +5
Vincristina	1.5 mg/m ² SC/día IV	+1 y +6
Dauorrubicina	30 mg/m ² SC/día IV	+5
Ifosfamida	500 mg/m ² SC/dosis IV cada 12 hrs (5 dosis)	+2 al +4
L-asparaginasa	25000 UI/m ² SC/dosis IM	+6
Quimioterapia IT triple droga		+1
Factor estimulante de colonias de monocito-granulocito	300 mcg/m ² SC/dosis	Del día 10 al 14
Quimioterapia de consolidación (AR 3)		
Dexametasona	30 mg/m ² SC/día VO	+1 al +5
Ara-C	1500 mg/m ² SC/día, en infusión 3 hrs	+1
Etopósido (VP 16)	100 mg/m ² SC/día en infusión en 1 hr	+3 al +5
L-Asparaginasa	25000 UI/m ² SC/dosis IM	+6
Quimioterapia IT triple droga		+5
Factor estimulante de colonias monocito-granulocito	300 mcg SC	+11, +12, +13, +14 y +15
Se repiten los tres bloques de consolidación		
Quimioterapia de intensificación		
Prednisona	60 mg/m ² SC/día VO	28 días
Vincristina	1.5 mg/m ² SC/día	+1, +8, +15, +22
Dauorrubicina	30 mg/m ² SC/día	+8, +15, +21 y +29
L-aspaarginasa	10 000 UI/m ² SC/dosis IM	8, 11, 15, 18
Quimioterapia de mantenimiento AR		
6-Mercaptopurina	60 mg/m ² SC/día VO cada 24 hrs	
Metotrexate	20 mg/m ² SC/día semanal	

Quimioterapia intratecal:

Edad del paciente	Metotrexate (mg)	Hidrocortisona (mg)
< de 1 año	6	12
1 a 3 años	8	16
3 a 4 años	10	25
> 4 años	12	25
> 12 años	15	25

Edad del paciente	Arabinocido de Citocina (mg)
< 1 año	15
1 - 3 años	20
3 a 9 años	25
> de 9 años	30

Anexo 4

Hoja de recolección de datos

PREVALENCIA DE TOXICIDAD RELACIONADA A QUIMIOTERAPIA EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA TRATADOS CON EL PROTOCOLO BFM 95 LLA-HP09 MODIFICADO			HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
Fecha de revisión del expediente:	Día	Mes	Año

A1	Ficha de identificación general			
01	Nombre del niño (a)	Apellido paterno	Apellido materno	Nombre
02	No de afiliación o número de expediente		Sexo:	1) Masculino 2) Femenino
04	Fecha de nacimiento	Día	Mes	Año

A2.4	Aspirado de Medula Ósea al diagnóstico de LLA			
	Fecha del diagnóstico por AMO	Día	Mes	Año
	Clasificación de FAB	1)L1	2)L2	3)L3
	Porcentaje de blastos en MO	%		
	Clasificación por inmunofenotipo	1)pre B	2) células B	3) células T
	Clasificación de riesgo	1) Riesgo habitual	2) Riesgo intermedio.	3) Alto riesgo
A3	Inmunofenotipo			
	¿El paciente cuenta con marcadores de Inmunofenotipo al diagnóstico?			a) Si b) No
	En caso de que si: ¿Cuál?			
A5.2	Riesgo habitual e intermedio			
	Riesgo	a) habitual	b) intermedio	
	Inducción a la remisión fase A	Fecha de inicio	Día	Mes
	Fase de consolidación Fase B	Fecha de inicio	Día	Mes
	Fase de consolidación Fase C	Fecha de inicio	Día	Mes
	Fase de mantenimiento	Fecha de inicio	Día	Mes
A5.3	Riesgo alto			
	Inducción a la remisión	Fecha de inicio	Día	Mes
	Fase de consolidación	Fecha de inicio	Día	Mes
	Fase de mantenimiento	Fecha de inicio	Día	Mes
A5.4	Radioterapia			
	Radioterapia	a) si b) no	Fecha de inicio	Día

A6	Toxicidad hematológica		Número de eventos y Tipo de toxicidadhematolpogic	
	Fase de tratamiento que presento toxicidad hematológica	1) Inducción a la remisión		
		2) Consolidación		
		3) Re inducción		
		4) Mantenimiento		

A6.1	Inducción a la remisión			
		1ª semana	2ª semana	3ª semana
	Hemoglobina			
	Leucocitos			
	Granulocitos			
	Plaquetas			
	Transfusión de concentrados eritrocitarios			
	Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis			

Hemorragia				
Fuente de la información para el diagnóstico de infección	1)Nota de pediatría 2)Nota de hematología 3)Nota de infectología			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4)Llamada telefónica			
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4

A6.2	Consolidación Fase A (riesgo habitual o intermedio)			
	1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana
Hemoglobina				
Leucocitos				
Granulocitos				
Plaquetas				
Transfusión de concentrados eritrocitarios				
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis				
Fuente de la información para el diagnóstico de infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4)Llamada telefónica			
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4

A6.3	Consolidación Fase B (riesgo habitual o intermedio)			
	1ª-2ª semana	3ª-4ª semana	5ª-6ª semana	7ª-8ª semana
Hemoglobina				
Leucocitos				
Granulocitos				
Plaquetas				
Transfusión de concentrados eritrocitarios				
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis				
Fuente de la información para el diagnóstico de la infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4)Llamada telefónica			
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4

A6.4	Consolidación Fase C (riesgo habitual o intermedio)			
	1ª-2ª semana	3ª-4ª semana	5ª-6ª semana	7ª-8ª semana
Hemoglobina				

Leucocitos				
Granulocitos				
Plaquetas				
Transfusión de concentrados eritrocitarios				
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis				
Fuente de la información para el diagnóstico de la infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
	a) Hemocultivo b) Coprocultivo c) Respiratorio d) Urocultivo e) Influenza			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 3) certificado de defunción		2) nota de alta del hospital 4) Llamada telefónica	
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4

A6.5	Mantenimiento	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
	Hemoglobina					
	Leucocitos					
	Granulocitos					
	Plaquetas					
	Transfusión de concentrados eritrocitarios					
	Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis					
	Fuente de la información para el diagnóstico de la infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología				
	Temperatura al diagnóstico					
	Si hubo complicaciones ¿Cuál?					
	Hubo defunción a) si, b) no					
	Fecha de la defunción					
	Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 3) certificado de defunción		2) nota de alta del hospital 4) Llamada telefónica		
	Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)					
Causas	1	1	1	1	1	
	2	2	2	2	2	
	3	3	3	3	3	
	4	4	4	4	4	

A6.5	Mantenimiento	6 año	7 años	8 años	9 años	10 años
	Hemoglobina					
	Leucocitos					
	Granulocitos					
	Plaquetas					
	Transfusión de concentrados eritrocitarios					
	Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis					
	Fuente de la información para el diagnóstico de la infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología				
	Si hubo complicaciones ¿Cuál?					
	Hubo defunción a) si, b) no					
	Fecha de la defunción					
	Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 3) certificado de defunción		2) nota de alta del hospital 4) Llamada telefónica		

Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)					
Causas	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2
	3	3	3	3	3
	4	4	4	4	4

A6.7 Consolidación (riesgo alto)		Bloque 1	Bloque 2	Bloque 3
Hemoglobina				
Leucocitos				
Granulocitos				
Plaquetas				
Transfusión de concentrados eritrocitarios				
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis				
Fuente de la información para el diagnóstico de infección		1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología		
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente		1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4) Llamada telefónica		
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4

A7 Consolidación (riesgo alto)		Bloque 4	Bloque 5	Bloque 6
Hemoglobina				
Leucocitos				
Granulocitos				
Plaquetas				
Transfusión de concentrados eritrocitarios				
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis				
Fuente de la información para el diagnóstico de infección		1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología		
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente		1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4) Llamada telefónica		
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4

A7 Toxicidad gastrointestinal		
Fase de tratamiento que presento toxicidad hematológica	1) Inducción a la remisión	
	2) Consolidación	
	3) Re inducción	
	4) Mantenimiento	

A7.1 Inducción a la remisión		1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana
Hemoglobina					
Leucocitos					

Granulocitos				
Plaquetas				
Transfusión de concentrados eritrocitarios				
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis				
Hemorragia				
Fuente de la información para el diagnóstico de infección	1)Nota de pediatría 2)Nota de hematología 3)Nota de infectología			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 3) certificado de defunción		2) nota de alta del hospital 4)Llamada telefónica	
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4

A7.2	Consolidación Fase A (riesgo habitual o intermedio)			
	1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana
Hemoglobina				
Leucocitos				
Granulocitos				
Plaquetas				
Transfusión de concentrados eritrocitarios				
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis				
Fuente de la información para el diagnóstico de infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 3) certificado de defunción		2) nota de alta del hospital 4)Llamada telefónica	
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4
A7.3	Consolidación Fase B (riesgo habitual o intermedio)			
	1ª-2ª semana	3ª-4ª semana	5ª-6ª semana	7ª-8ª semana
Hemoglobina				
Leucocitos				
Granulocitos				
Plaquetas				
Transfusión de concentrados eritrocitarios				
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis				
Fuente de la información para el diagnóstico de la infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 3) certificado de defunción		2) nota de alta del hospital 4)Llamada telefónica	
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4

A7.4	Consolidación Fase C (riesgo habitual o intermedio)				
	1ª-2ª semana	3ª-4ª semana	5ª-6ª semana	7ª-8ª semana	
Hemoglobina					
Leucocitos					
Granulocitos					
Plaquetas					
Transfusión de concentrados eritrocitarios					
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis					
Fuente de la información para el diagnóstico de la infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología				
	a) Hemocultivo b) Coprocultivo c) Respiratorio d) Urocultivo e) Influenza				
Si hubo complicaciones ¿Cuál?					
Hubo defunción a) si, b) no					
Fecha de la defunción					
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción		2) nota de alta del hospital		
	3) certificado de defunción		4) Llamada telefónica		
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)					
Causas	1	1	1	1	
	2	2	2	2	
	3	3	3	3	
	4	4	4	4	

A7.5	Mantenimiento					
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	
Hemoglobina						
Leucocitos						
Granulocitos						
Plaquetas						
Transfusión de concentrados eritrocitarios						
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis						
Fuente de la información para el diagnóstico de la infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología					
Temperatura al diagnóstico						
Si hubo complicaciones ¿Cuál?						
Hubo defunción a) si, b) no						
Fecha de la defunción						
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción		2) nota de alta del hospital			
	3) certificado de defunción		4) Llamada telefónica			
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)						
Causas	1	1	1	1	1	
	2	2	2	2	2	
	3	3	3	3	3	
	4	4	4	4	4	

A7.5	Mantenimiento					
	6 año	7 años	8 años	9 años	10 años	
Hemoglobina						
Leucocitos						
Granulocitos						
Plaquetas						
Transfusión de concentrados eritrocitarios						
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis						
Fuente de la información para el diagnóstico de la infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología					
Si hubo complicaciones ¿Cuál?						

Hubo defunción a) si, b) no					
Fecha de la defunción					
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 3) certificado de defunción		2) nota de alta del hospital 4) Llamada telefónica		
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)					
Causas	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2
	3	3	3	3	3
	4	4	4	4	4

A7.7	Consolidación (riesgo alto)			
	Bloque 1	Bloque 2	Bloque 3	
Hemoglobina				
Leucocitos				
Granulocitos				
Plaquetas				
Transfusión de concentrados eritrocitarios				
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis				
Fuente de la información para el diagnóstico de infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 3) certificado de defunción		2) nota de alta del hospital 4) Llamada telefónica	
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	
	2	2	2	
	3	3	3	
	4	4	4	

A7.7	Consolidación (riesgo alto)			
	Bloque 4	Bloque 5	Bloque 6	
Hemoglobina				
Leucocitos				
Granulocitos				
Plaquetas				
Transfusión de concentrados eritrocitarios				
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis				
Fuente de la información para el diagnóstico de infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 3) certificado de defunción		2) nota de alta del hospital 4) Llamada telefónica	
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	
	2	2	2	
	3	3	3	
	4	4	4	

A8	Toxicidad renal		Número de eventos
Fase de tratamiento que presento toxicidad hematológica	1) Inducción a la remisión		
	2) Consolidación		
	3) Re inducción		
	4) Mantenimiento		

A8.1		Inducción a la remisión			
		1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana
Hemoglobina					
Leucocitos					
Granulocitos					
Plaquetas					
Transfusión de concentrados eritrocitarios					
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis					
Hemorragia					
Fuente de la información para el diagnóstico de infección					
		1)Nota de pediatría 2)Nota de hematología 3)Nota de infectología			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?					
Hubo defunción a) si, b) no					
Fecha de la defunción					
Fuente de información de la defunción del paciente					
		1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4)Llamada telefónica			
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)					
Causas	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2
	3	3	3	3	3
	4	4	4	4	4

A8.2		Consolidación Fase A (riesgo habitual o intermedio)			
		1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana
Hemoglobina					
Leucocitos					
Granulocitos					
Plaquetas					
Transfusión de concentrados eritrocitarios					
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis					
Fuente de la información para el diagnóstico de infección					
		1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?					
Hubo defunción a) si, b) no					
Fecha de la defunción					
Fuente de información de la defunción del paciente					
		1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4)Llamada telefónica			
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)					
Causas	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2
	3	3	3	3	3
	4	4	4	4	4

A8.3		Consolidación Fase B (riesgo habitual o intermedio)			
		1ª-2ª semana	3ª-4ª semana	5ª-6ª semana	7ª-8ª semana
Hemoglobina					
Leucocitos					
Granulocitos					
Plaquetas					
Transfusión de concentrados eritrocitarios					
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis					
Fuente de la información para el diagnóstico de la infección					
		1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?					
Hubo defunción a) si, b) no					
Fecha de la defunción					
Fuente de información de la defunción del paciente					
		1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4)Llamada telefónica			
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)					

Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4

A8.4	Consolidación Fase C (riesgo habitual o intermedio)				
	1ª-2ª semana	3ª-4ª semana	5ª-6ª semana	7ª-8ª semana	
Hemoglobina					
Leucocitos					
Granulocitos					
Plaquetas					
Transfusión de concentrados eritrocitarios					
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis					
Fuente de la información para el diagnóstico de la infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología				
	a) Hemocultivo b) Coprocultivo c) Respiratorio d) Urocultivo e) Influenza				
Si hubo complicaciones ¿Cuál?					
Hubo defunción a) si, b) no					
Fecha de la defunción					
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción		2) nota de alta del hospital		
	3) certificado de defunción		4) Llamada telefónica		
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)					
Causas	1	1	1	1	
	2	2	2	2	
	3	3	3	3	
	4	4	4	4	

A8.5	Mantenimiento					
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	
Hemoglobina						
Leucocitos						
Granulocitos						
Plaquetas						
Transfusión de concentrados eritrocitarios						
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis						
Fuente de la información para el diagnóstico de la infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología					
Temperatura al diagnóstico						
Si hubo complicaciones ¿Cuál?						
Hubo defunción a) si, b) no						
Fecha de la defunción						
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción		2) nota de alta del hospital			
	3) certificado de defunción		4) Llamada telefónica			
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)						
Causas	1	1	1	1	1	
	2	2	2	2	2	
	3	3	3	3	3	
	4	4	4	4	4	

A8.5	Mantenimiento					
	6 año	7 años	8 años	9 años	10 años	
Hemoglobina						
Leucocitos						
Granulocitos						
Plaquetas						
Transfusión de concentrados eritrocitarios						
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis						

Fuente de la información para el diagnóstico de la infección					
	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología				
Si hubo complicaciones ¿Cuál?					
Hubo defunción a) si, b) no					
Fecha de la defunción					
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4) Llamada telefónica				
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)					
Causas	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2
	3	3	3	3	3
	4	4	4	4	4

A8.7	Consolidación (riesgo alto)			
	Bloque 1	Bloque 2	Bloque 3	
Hemoglobina				
Leucocitos				
Granulocitos				
Plaquetas				
Transfusión de concentrados eritrocitarios				
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis				
Fuente de la información para el diagnóstico de infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4) Llamada telefónica			
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	
	2	2	2	
	3	3	3	
	4	4	4	

A8.7	Consolidación (riesgo alto)			
	Bloque 4	Bloque 5	Bloque 6	
Hemoglobina				
Leucocitos				
Granulocitos				
Plaquetas				
Transfusión de concentrados eritrocitarios				
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis				
Fuente de la información para el diagnóstico de infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4) Llamada telefónica			
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	
	2	2	2	
	3	3	3	
	4	4	4	

A9	Toxicidad pulmonar
----	--------------------

Fase de tratamiento que presente toxicidad hematológica	Número de eventos	
	1) Inducción a la remisión	
	2) Consolidación	
	3) Re inducción	
4) Mantenimiento		

A9.1	Inducción a la remisión			
	1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana
Hemoglobina				
Leucocitos				
Granulocitos				
Plaquetas				
Transfusión de concentrados eritrocitarios				
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis				
Hemorragia				
Fuente de la información para el diagnóstico de infección	1)Nota de pediatría 2)Nota de hematología 3)Nota de infectología			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4)Llamada telefónica			
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4

A9.2	Consolidación Fase A (riesgo habitual o intermedio)			
	1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana
Hemoglobina				
Leucocitos				
Granulocitos				
Plaquetas				
Transfusión de concentrados eritrocitarios				
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis				
Fuente de la información para el diagnóstico de infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4)Llamada telefónica			
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4

A9.3	Consolidación Fase B (riesgo habitual o intermedio)			
	1ª-2ª semana	3ª-4ª semana	5ª-6ª semana	7ª-8ª semana
Hemoglobina				
Leucocitos				
Granulocitos				
Plaquetas				
Transfusión de concentrados eritrocitarios				
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis				
Fuente de la información para el diagnóstico de la infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				

Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1) nota defunción 3) certificado de defunción		2) nota de alta del hospital 4) Llamada telefónica	
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4

A9.4	Consolidación Fase C (riesgo habitual o intermedio)			
	1ª-2ª semana	3ª-4ª semana	5ª-6ª semana	7ª-8ª semana
Hemoglobina				
Leucocitos				
Granulocitos				
Plaquetas				
Transfusión de concentrados eritrocitarios				
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis				
Fuente de la información para el diagnóstico de la infección	1) Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
	a) Hemocultivo b) Coprocultivo c) Respiratorio d) Urocultivo e) Influenza			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1) nota defunción 3) certificado de defunción		2) nota de alta del hospital 4) Llamada telefónica	
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4

A9.5	Mantenimiento				
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Hemoglobina					
Leucocitos					
Granulocitos					
Plaquetas					
Transfusión de concentrados eritrocitarios					
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis					
Fuente de la información para el diagnóstico de la infección	1) Nota de pediatría 2) Nota de hematología				
Temperatura al diagnóstico					
Si hubo complicaciones ¿Cuál?					
Hubo defunción a) si, b) no					
Fecha de la defunción					
Fuente de información de la defunción del paciente	1) nota defunción 3) certificado de defunción		2) nota de alta del hospital 4) Llamada telefónica		
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)					
Causas	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2
	3	3	3	3	3
	4	4	4	4	4

A9.5	Mantenimiento				
	6 año	7 años	8 años	9 años	10 años
Hemoglobina					

Leucocitos					
Granulocitos					
Plaquetas					
Transfusión de concentrados eritrocitarios					
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis					
Fuente de la información para el diagnóstico de la infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología				
Si hubo complicaciones ¿Cuál?					
Hubo defunción a) si, b) no					
Fecha de la defunción					
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4) Llamada telefónica				
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)					
Causas	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2
	3	3	3	3	3
	4	4	4	4	4

A9.7	Consolidación (riesgo alto)			
		Bloque 1	Bloque 2	Bloque 3
Hemoglobina				
Leucocitos				
Granulocitos				
Plaquetas				
Transfusión de concentrados eritrocitarios				
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis				
Fuente de la información para el diagnóstico de infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4) Llamada telefónica			
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4

A9.7	Consolidación (riesgo alto)			
		Bloque 4	Bloque 5	Bloque 6
Hemoglobina				
Leucocitos				
Granulocitos				
Plaquetas				
Transfusión de concentrados eritrocitarios				
Transfusión de concentrados plaquetarios o aféresis				
Fuente de la información para el diagnóstico de infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4) Llamada telefónica			
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3

	4	4	4
--	---	---	---

A10	Alergia a L-asparginasa		Número de eventos
Fase de tratamiento que presento toxicidad hematológica	1) Inducción a la remisión		
	2) Consolidación		
	3) Re inducción		
	4) Mantenimiento		

A11	Infecciones		Número de infecciones
Fase de tratamiento que presento la infección	1) Inducción a la remisión		
	2) Consolidación		
	3) Re inducción		
	4) Mantenimiento		

A11.1	Inducción a la remisión			
	1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana
Numero de infección				
Fecha de infección				
Tipo de infección				
Sitio de infección				
Fuente de la información para el diagnóstico de infección				
1)Nota de pediatría 2)Nota de hematología 3)Nota de infectología				
Temperatura al diagnóstico				
Biometría hemática en la infección				
Fecha del examen				
Leucocitos (cél/mm3)				
Neutrófilos (cél/mm3)				
Monocitos (cél/mm3)				
Linfocitos (cél/mm3)				
Hemoglobina (gr/dL)				
Plaquetas (cél/mm3)				
PCR (mg/dL)				
Valoración por infectología: a) si, b) no				
Se realizaron cultivos: a) si, b) no				
Tipo de cultivo que se realizó				
a) Hemocultivo b) Coprocultivo c) Respiratorio d) Urocultivo e) Influenza				
Microorganismo aislado: a) si, b) no, ¿Cuál?				
Tratamiento				
Nombre del medicamento				
Dosis				
Fecha de inicio				
Fecha de término				
Desenlace de la infección				
La infección del paciente:				
1)Se curó 2) Se complicó 3) Fue causa de la muerte				
Fecha en que remitió la infección				
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente				
1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4)Llamada telefónica				
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4

A6.2	Consolidación Fase A (riesgo habitual o intermedio)
------	---

	1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana
Numero de infección				
Fecha de infección				
Tipo de infección				
Sitio de infección				
Fuente de la información para el diagnóstico de infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Temperatura al diagnóstico				
Biometría hemática en la infección	Fecha del examen			
Leucocitos (cél/mm3)				
Neutrófilos (cél/mm3)				
Monocitos (cél/mm3)				
Linfocitos (cél/mm3)				
Hemoglobina (gr/dL)				
Plaquetas (cél/mm3)				
PCR (mg/dL)				
Valoración por infectología: a) si, b) no				
Se realizaron cultivos: a) si, b) no				
Tipo de cultivo que se realizó	a) Hemocultivo b) Coprocultivo c) Respiratorio d) Urocultivo e) Influenza			
Microorganismo aislado: a) si, b) no, ¿Cuál?				
Tratamiento				
Nombre del medicamento				
Dosis				
Fecha de inicio				
Fecha de término				
Desenlace de la infección				
La infección del paciente:	1)Se curó 2) Se complicó 3) Fue causa de la muerte			
Fecha en que remitió la infección				
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4)Llamada telefónica			
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4

A6.3 Consolidación Fase B (riesgo habitual o intermedio)

	1ª-2ª semana	3ª-4ª semana	5ª-6ª semana	7ª-8ª semana
Numero de infección				
Fecha de infección				
Tipo de infección				
Sitio de infección				
Fuente de la información para el diagnóstico de la infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Temperatura al diagnóstico				
Biometría hemática en la infección	Fecha del examen			
Leucocitos (cél/mm3)				
Neutrófilos (cél/mm3)				
Monocitos (cél/mm3)				
Linfocitos (cél/mm3)				
Hemoglobina (gr/dL)				
Plaquetas (cél/mm3)				
PCR (mg/dL)				
Valoración infectología: a) si, b) no				
Se realizaron cultivos: a) si, b) no				
Tipo de cultivo que se realizó	a) Hemocultivo b) Coprocultivo c) Respiratorio d) Urocultivo e) Influenza			
Microorganismo aislado: a) si, b) no, ¿Cuál?				

Tratamiento				
Nombre del medicamento				
Dosis				
Fecha de inicio				
Fecha de término				
Desenlace de la infección				
La infección del paciente:				
	1)Se curó 2) Se complicó 3) Fue causa de la muerte			
Fecha en que remitió la infección				
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4)Llamada telefónica			
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4

A6.4	Consolidación Fase C (riesgo habitual o intermedio)			
	1ª-2ª semana	3ª-4ª semana	5ª-6ª semana	7ª-8ª semana
Numero de infección				
Fecha de infección				
Tipo de infección				
Sitio de infección				
Fuente de la información para el diagnóstico de la infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Temperatura al diagnóstico				
Biometría hemática en la infección	Fecha del examen			
Leucocitos (céls/mm3)				
Neutrófilos (céls/mm3)				
Monocitos (céls/mm3)				
Linfocitos (céls/mm3)				
Hemoglobina (gr/dL)				
Plaquetas (céls/mm3)				
PCR (mg/dL)				
Valoración infectológica: a) si, b) no				
Se realizaron cultivos: a) si, b) no				
Tipo de cultivo que se realizó	a) Hemocultivo b) Coprocultivo c) Respiratorio d) Urocultivo e) Influenza			
Microorganismo aislado: a) si, b) no, ¿Cuál?				
Tratamiento				
Nombre del medicamento				
Dosis				
Fecha de inicio				
Fecha de término				
Desenlace de la infección				
La infección del paciente:				
	1)Se curó 2) Se complicó 3) Fue causa de la muerte			
Fecha en que remitió la infección				
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4) Llamada telefónica			
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4

A6.5	Mantenimiento	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
	Numero de infección					
	Fecha de infección					
	Tipo de infección					
	Sitio de infección					
	Fuente de la información para el diagnóstico de la infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología				
	Temperatura al diagnóstico					
	Biometría hemática en el diagnostico de la infección	Fecha del examen				
	Leucocitos (cél/mm3)					
	Neutrófilos (cél/mm3)					
	Monocitos (cél/mm3)					
	Linfocitos (cél/mm3)					
	Hemoglobina (gr/dL)					
	Plaquetas (cél/mm3)					
	PCR (mg/dL)					
	Valoración por infectología: a) si, b) no					
	Se realizaron cultivos: a) si, b) no					
	Tipo de cultivo que se realizó	a) Hemocultivo b) Coprocultivo c) Respiratorio d) Urocultivo e) Influenza				
	Microorganismo aislado: a) si, b) no, ¿Cuál?					
	Tratamiento					
	Nombre del medicamento					
	Dosis					
	Fecha de inicio					
	Fecha de término					
	Desenlace de la infección					
	La infección del paciente:	1)Se curó 2) Se complico 3) Fue causa de la muerte				
	Fecha en que remitió la infección					
	Si hubo complicaciones ¿Cuál?					
	Hubo defunción a) si, b) no					
	Fecha de la defunción					
	Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4) Llamada telefónica				
	Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)					
	Causas	1	1	1	1	1
		2	2	2	2	2
		3	3	3	3	3
		4	4	4	4	4

A6.5	Mantenimiento	6 año	7 años	8 años	9 años	10 años
	Numero de infección					
	Fecha de infección					
	Tipo de infección					
	Sitio de infección					
	Fuente de la información para el diagnóstico de la infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología				
	Temperatura al diagnóstico					
	Biometría hemática en la infección	Fecha del examen				
	Leucocitos (cél/mm3)					
	Neutrófilos (cél/mm3)					
	Monocitos (cél/mm3)					
	Linfocitos (cél/mm3)					
	Hemoglobina (gr/dL)					
	Plaquetas (cél/mm3)					
	PCR (mg/dL)					

Valoración por infectología: a) si, b) no					
Se realizaron cultivos: a) si, b) no					
Tipo de cultivo que se realizó	a) Hemocultivo b) Coprocultivo c) Respiratorio d) Urocultivo e) Influenza				
Microorganismo aislado: a) si, b) no, ¿Cuál?					
Tratamiento					
Nombre del medicamento					
Dosis					
Fecha de inicio					
Fecha de término					
Desenlace de la infección					
La infección del paciente:	1) Se curó 2) Se complicó 3) Fue causa de la muerte				
Fecha en que remitió la infección					
Si hubo complicaciones ¿Cuál?					
Hubo defunción a) si, b) no					
Fecha de la defunción					
Fuente de información de la defunción del paciente	1) nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4) Llamada telefónica				
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)					
Causas	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2
	3	3	3	3	3
	4	4	4	4	4

A7	Consolidación (riesgo alto)			
	Bloque 1	Bloque 2	Bloque 3	
Numero de infección				
Fecha de infección				
Tipo de infección				
Sitio de infección				
Fuente de la información para el diagnóstico de infección	1) Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Temperatura al diagnóstico				
Biometría hemática en la infección	Fecha del examen			
Leucocitos (cél/mm ³)				
Neutrófilos (cél/mm ³)				
Monocitos (cél/mm ³)				
Linfocitos (cél/mm ³)				
Hemoglobina (gr/dL)				
Plaquetas (cél/mm ³)				
PCR (mg/dL)				
Valoración por infectología: a) si, b) no				
Se realizaron cultivos: a) si, b) no				
Tipo de cultivo que se realizó	a) Hemocultivo b) Coprocultivo c) Respiratorio d) Urocultivo e) Influenza			
Microorganismo aislado: a) si, b) no, ¿Cuál?				
Tratamiento				
Nombre del medicamento				
Dosis				
Fecha de inicio				
Fecha de término				
Desenlace de la infección				
La infección del paciente:	1) Se curó 2) Se complicó 3) Fue causa de la muerte			
Fecha en que remitió la infección				
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1) nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4) Llamada telefónica			

Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)			
Causas	1	1	1
	2	2	2
	3	3	3
	4	4	4

A7	Consolidación (riesgo alto)		
	Bloque 4	Bloque 5	Bloque 6
Numero de infección			
Fecha de infección			
Tipo de infección			
Sitio de infección			
Fuente de la información para el diagnóstico de infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología		
Temperatura al diagnóstico			
Biometría hemática en la infección	Fecha del examen		
Leucocitos (cél/mm ³)			
Neutrófilos (cél/mm ³)			
Monocitos (cél/mm ³)			
Linfocitos (cél/mm ³)			
Hemoglobina (gr/dL)			
Plaquetas (cél/mm ³)			
PCR (mg/dL)			
Valoración por infectología: a) si, b) no			
Se realizaron cultivos: a) si, b) no			
Tipo de cultivo que se realizó	a) Hemocultivo b) Coprocultivo c) Respiratorio d) Urocultivo e) Influenza		
Microorganismo aislado: a) si, b) no, ¿Cuál?			
Tratamiento			
Nombre del medicamento			
Dosis			
Fecha de inicio			
Fecha de término			
Desenlace de la infección			
La infección del paciente:	1)Se curó 2) Se complico 3) Fue causa de la muerte		
Fecha en que remitió la infección			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?			
Hubo defunción a) si, b) no			
Fecha de la defunción			
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4) Llamada telefónica		
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)			
Causas	1	1	1
	2	2	2
	3	3	3
	4	4	4