

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**

**HOSPITAL DEL NIÑO Y DESARROLLO INTEGRAL
DE LA FAMILIA (D.I.F.)**

TEMA

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD TEMPRANA (INDUCCIÓN A LA
REMISIÓN) EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL
HOSPITAL DEL NIÑO DIF**

**PRESENTA EL C. RUBÉN ALARCÓN SÁNCHEZ
MÉDICO CIRUJANO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

**DRA. GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA Y
CATEDRÁTICO TITULAR DEL PROGRAMA**

**DRA. DEYANIRA CORTÉS ALVA
ONCÓLOGA PEDIATRA
ASESOR DE TESIS**

**PERÍODO DE LA ESPECIALIDAD
2007-2010**

**POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DEL ESTADO DE HIDALGO**

C. D. JOSÉ LUIS ANTÓN DE LA CONCHA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD UAEH

DRA. GRACIELA NAVA CHAPA
JEFA DEL ÁREA ACADÉMICA DE
MEDICINA DEL I.C.S.a

DRA. ANGELINA FRANCO SUÁREZ
RESPONSABLE DE POSGRADO

DR. LOURDES CRISTINA CARRILLO ALARCÓN
CATEDRÁTICO TITULAR EN METODOLOGÍA DE LA
INVESTIGACIÓN.

HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

DR. JOSÉ ANTONIO COPCA GARCÍA
DIRECTOR DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF

DRA. GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA Y
CATEDRÁTICO TITULAR DEL PROGRAMA

DRA. DEYANIRA CORTÉS ALVA
ONCÓLOGA PEDIATRA
ASESOR DE TESIS

DEDICATORIA

A MIS PADRES

A MIS HERMANOS

Y A TODA MI FAMILIA

Por todo ese apoyo incondicional, comprensión y amor que siempre me han brindado durante toda esta travesía. Mis éxitos son sus éxitos.

A MIS MAESTROS PEDIATRAS

Y A TODOS LOS NIÑOS

Por todo el apoyo, paciencia y enseñanza que me brindaron durante mi formación

A MIS COMPAÑEROS

Por ser parte de toda esta aventura de llegar a ser pediatras

A MIS AMIGOS

Por todos los buenos momentos vividos.

RESUMEN

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un desorden neoplásico maligno del sistema hematopoyético caracterizado por la acumulación o proliferación no regulada de las células de la médula ósea, hay una deficiencia del control del crecimiento normal y de muerte celular.

Objetivos: conocer las causas de muerte en la fase de inducción a la remisión en niños con LLA por medio de un análisis de factores asociados a muerte temprana para estimar la probabilidad de muerte.

Metodología: se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y comparativo en el servicio de hemato-oncología del Hospital del niño DIF, tomándose como universo de estudio a pacientes diagnosticados de LLA que recibieron terapia de inducción a la remisión. Revisándose un total de 128 expedientes. Se realizó una descripción de las variables a través de medidas de tendencia central, de dispersión y percentiles.

Resultados: se incluyeron 80 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. 56.3% correspondieron al género femenino y 43.7% al masculino, con una edad media de 8.3 años. El inmunofenotipo más frecuente fue el pre B en 93.8%, la cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico fue para <50,000 en 73.8% y para >50,000 en 26.2%, sólo 12% desarrollaron lisis tumoral, 48.8% correspondió al estado socioeconómico regular, 56.3% correspondió a desnutrición de 1er grado, 50% de los pacientes fallecieron, siendo el 67.5% de las muertes secundarias a infecciones.

Conclusiones: La LLA es la neoplasia maligna más común en la niñez. El inmunofenotipo más frecuente reportado fue el pre B, con predominancia del género femenino, 1.2 a 1. La mortalidad reportada fue del 50%, 5.5 veces más que lo reportado a nivel internacional.

BACKGROUND

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a malignant neoplastic disorder of the hematopoietic system, characterized by a non regulated accumulation or proliferation of the bone marrow leading to a lack control of the normal growth and cellular death.

Objectives: to know the causes of early death in the induction to remission in children with ALL through analysis of the risks factors associated to early death to assess the probability of death in patients with ALL.

Methods: It was performed a retrospective, descriptive, transversal and comparative assay in the department of hematology-oncology of the Hospital del Niño DIF in a population based all the patients with ALL who received induction to remission therapy. We checked a total of 128 files. It was assessed a description of all variables through central tendency measures, dispersion and percentiles.

Outcomes: from a total of 80 patients 56.3% was for female and 45.8% for masculine, con a mean age of 8.3 years old, the most frequent immunofenotype was pre B of 93.8%, the leukocyte account at the moment of the diagnosis was 73.8% for <50,000 and 26.3% for >50,000, only 12% developed tumoral lyses 48.8% were to regular socioeconomical status, 56.3% of the patients were 1st degree undernourishment. 50% of the patients was death, 67.5% were due to infections.

Conclusions: ALL is the most common malignant neoplasy, the most frequent immunofenotype was pre B, the mortality reported was of 50% , 5.5 times more than the reported in the international literature.

ÍNDICE GENERAL	PÁGINA
PORTADA.....	i
HOJA DE FIRMAS.....	ii
DEDICATORIA.....	iii
RESUMEN.....	iv
BACKGROUND.....	v
ÍNDICE.....	vi
ÍNDICE DE TABLAS y GRÁFICOS.....	vii
INTRODUCCIÓN.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	10
HIPÓTESIS.....	11
OBJETIVOS.....	12
METODOLOGÍA.....	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24
ANEXOS: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	27

ÍNDICE DE TABLAS Y GRAFICOS	PÁGINA
TABLA 1: CUENTA LEUCOCITARIA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y LA PRESENCIA DE LISIS TUMORAL.....	15
TABLA 2: MORTALIDAD ASOCIADA A LISIS TUMORAL COMO FACTOR DE RIESGO.....	15
GRÁFICO 1: DISTRIBUCIÓN GENERAL POR EDAD DE LOS 80 PACIENTES CON LLA.....	14
GRÁFICO 2: DISTRIBUCIÓN GENERAL DE LA FRECUENCIA DE ESTADO SOCIOECONÓMICO EN PACIENTES CON LLA.....	16
GRÁFICO 3: DISTRIBUCIÓN GENERAL DEL ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON LLA.....	16
GRÁFICO 4: DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE LOS PACIENTES VIVOS CON LLA.....	17
GRÁFICO 5: DISTRIBUCIÓN POR ESTADO NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES VIVOS VON LLA.....	18
GRÁFICO 6: ESTADO NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES FALLECIDOS CON LLA.....	19
GRÁFICO 7: PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DEL INMUNOFENOTIPO EN PACIENTES FALLECIDOS CON LLA.....	20
GRÁFICO 8: CAUSAS DE DEFUNCIÓN DE LOS PACIENTES CON LLA.....	20

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un desorden neoplásico maligno del sistema hematopoyético caracterizado por la acumulación o proliferación no regulada de las células de la médula ósea, hay una deficiencia del control del crecimiento normal y de muerte celular.¹

EPIDEMIOLOGÍA:

La LLA es la neoplasia maligna más común en la niñez, representando una cuarta parte de los cánceres en edad pediátrica. En los Estados Unidos de Norteamérica se diagnostican aproximadamente 2000 casos nuevos de LLA anualmente. El pico de incidencia es entre los 3 a 5 años. La incidencia es mayor en los niños que en las niñas. Se presume que el aumento en la incidencia está relacionado con la exposición ambiental a radiación, pesticidas, nitritos en la dieta y campos electromagnéticos, no se ha demostrado de manera concluyente una relación causa-efecto.¹

GENÉTICA:

Se presume que los factores genéticos juegan un papel importante en la causa de las leucemias agudas, incluyendo a la LLA. La evidencia está basada en las muchas observaciones, incluyendo la asociación entre varias anormalidades cromosómicas constitucionales y LLA infantil, entre las cuales se encuentra la trisomía 21, la cual se estima que tienen 15 veces más riesgo de desarrollar LLA que en los niños normales. otras anormalidades cromosómicas menos frecuentes son la neurofibromatosis, Klinefelter, trisomía G, síndrome de Bloom, y anemia de Fanconi.^{1,2}

PATOGENIA:

La etiología en general es desconocida. Se han propuesto causas infecciosas (principalmente virales), fármacos y radiaciones.

Factores ambientales: la exposición a radiaciones ionizantes y ciertos tóxicos, pueden facilitar el desarrollo de LLA. Aunque es bien conocido que las altas radiaciones ionizantes causan leucemia, el porcentaje actual de leucemia causadas por exposición directa es presumiblemente bajo. La exposición crónica a químicos, p. ej. Benceno, se ha asociado con el desarrollo de leucemia mieloide aguda en adultos, en niños no existe evidencia directa de esta asociación.¹

Inmunodeficiencias: algunos niños con varias inmunodeficiencias primarias incluyendo al síndrome de Wiskott-Aldrich e hipogammaglobulinemia congénita, tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas linfoides al recibir tratamiento crónico con fármacos inmunosupresores.^{1,2}

PATOGENIA MOLECULAR: la identificación de translocaciones cromosómicas en los blastos leucémicos, dan lugar a identificaciones eventuales de los genes afectados. Muchas de estos cambios citogenéticos ocurren en la localización de la inmunoglobulina, TCR y de varios genes de trascrición. Estos incluyen pequeñas deleciones, mutaciones o alteraciones

químicas (p. ej. metilación) del DNA que pueden inactivar a los genes supresores de tumores o activar a los protooncogenes. El P53 es el gen que comúnmente se encuentra alterado.^{1,2}

CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA:

Ha habido varios intentos por clasificar la morfología de las células de la LLA tales como el tamaño celular, nuclear y del citoplasma, número de prominencias del nucléolo, naturaleza e intensidad de las tinciones citoplasmáticas con una gran variedad de tinciones, presencia de gránulos citoplasmáticos etc. Un sistema propuesto por el grupo franco-Américo-británico (FAB) ha sido generalmente aceptado. El sistema FAB define 3 categorías de los linfoblastos:

L1: tamaño homogéneo, células pequeñas con citoplasmas escaso, cromatina fina y nucléolo de forma regular constituyen el 75% o más del componente celular. Los nucléolos son poco prominentes.

L2: población de linfoblasto heterogénea en su tamaño, patrón de cromatina y forma del núcleo. Las células son relativamente grandes y el citoplasma constituye el 20% o más del tamaño celular.

L3: población de linfoblasto de tamaño grande con núcleos de tamaño uniforme y cromatina fina. Nucléolos prominentes. El citoplasma celular es abundante, con vacuolas y basófila intensa, las células son idénticas en las observadas en el linfoma de Burkitt.

Aproximadamente el 85% de los niños con LLA tienen predominantemente morfología L1, 14% tienen L2 y 1% tienen L3.^{1,2}

INMUNOFENOTIPO

La aparición de los anticuerpos monoclonales y las mejoras en las técnicas de citometría de flujo y de reacción en cadena de la polimerasa han permitido clasificar las LLA en distintos tipos según el estadio de maduración del blasto. Esta clasificación es la más utilizada en la actualidad y tiene implicaciones Pronósticas y para el tratamiento (Fig. 1).^{1,2}

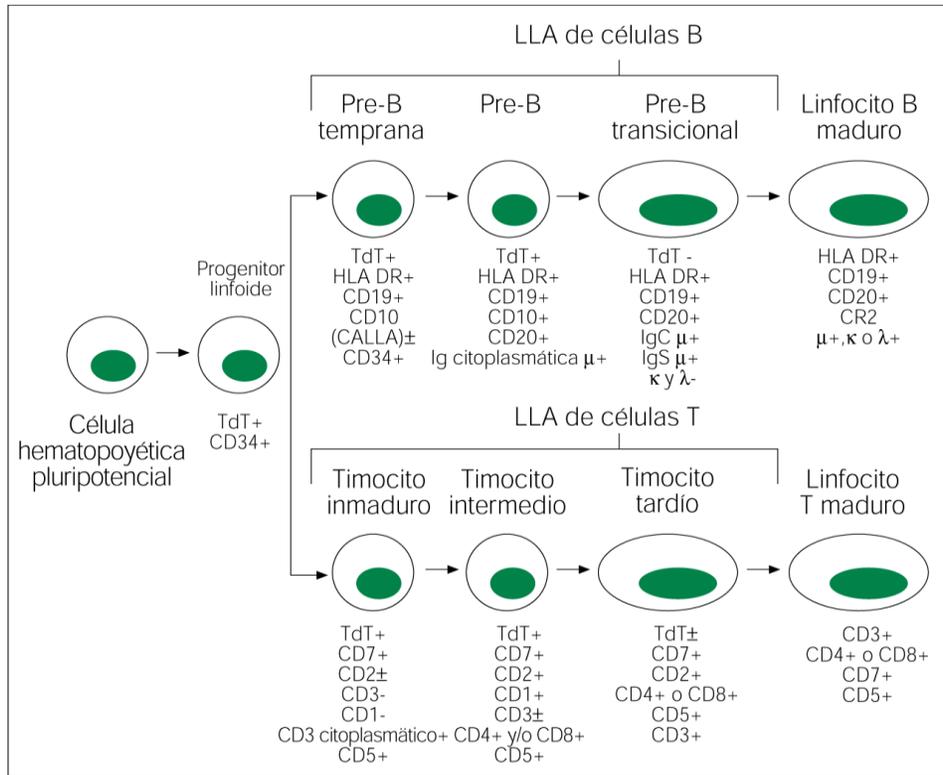


Figura 1: Modelo de diferenciación linfocitaria basado en los estados de maduración y desarrollo, por la presencia de antígenos en la superficie celular identificados por anticuerpos monoclonales y por la expresión de inmunoglobulinas en el citoplasma o en la superficie.^{1,2}

MARCADORES GENÉTICOS Y MOLECULARES: un sistema de clasificación basado en la genética es potencialmente superior al de cito morfología ya que no depende de la interpretación subjetiva de la diversidad morfológica y fenotípica.

Cito genéticamente la LLA puede clasificarse por el número de cromosomas por célula leucémica, conocido como ploidía. Los casos hiperploides de >50 cromosomas por célula tienen mejor pronóstico y se asocian a otros factores de bajo riesgo como numero de leucocitos normal o bajo y edad comprendida entre 1 y 10 años. En contraste, la presencia de blastos hipodiploides (<45 cromosomas) es un factor de mal pronóstico. Adicionalmente la determinación del contenido de ADN en las células leucémicas por citometría de flujo es de gran importancia porque define un subgrupo de pacientes con mejor pronóstico: aquellos con índice de ADN entre 1,16 y 1,60.^{1,2}

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los signos y los síntomas en la presentación pueden ser malestar general, fiebre, infecciones, hemorragias de diverso origen, palidez, hepato-esplenomegalia, infiltrados en piel y del sistema nervioso central. Como hallazgos de laboratorio podemos encontrar leucocitosis o leucopenia y presencia de blastos, pancitopenia de elementos maduros sanguíneos, hiperplasia de la médula ósea con patrón blástico o disminución de la actividad hematopoyética. El tratamiento para niños con leucemia aguda linfoblástica se divide en 3 estadios: inducción a la remisión, consolidación o intensificación y mantenimiento o continuación. Existe tratamiento específico para cada etapa y la intensidad de la inducción y la pos inducción están determinados por factores clínicos y biológicos. En general la remisión se logra en las primeras 4 semanas y los que requieran más de 4 semanas tendrán mal pronóstico. Al alcanzar la remisión se da tratamiento sistémico junto con tratamiento a sistema nervioso central. Todos los pacientes deben continuar con un tratamiento de intensificación a continuación de la remisión. Finalmente, continúa la fase de mantenimiento que durara de 2-3 años hasta alcanzar la completa remisión.^{1,2}

Factores pronósticos

La edad y el número de leucocitos al diagnóstico, el genotipo de las células leucémicas y la respuesta inicial al tratamiento son los parámetros mayormente aceptados y utilizados en la configuración de los grupos de riesgo. Los pacientes con una edad inferior a 1 año y superior a diez años, recuento leucocitario inicial igual o superior a 50×10^9 leucocitos/L tienen un pronóstico menor. Algunas anomalías cromosómicas como la t(9:22) o la t(4:11) presentan muy mal pronóstico. Los pacientes que tras las primeras 4-6 semanas, que dura la inducción, no presentan remisión completa, tienen una alta tasa de recaída y una supervivencia libre de enfermedad reducida. Así mismo se ha demostrado que tanto la recaída como la mortalidad tardía en niños desnutridos es mayor durante la fase de continuación de la quimioterapia y que es aparentemente relacionado con la pobre tolerancia a la quimioterapia mieloablativa. Se han obtenido datos de en los cuales hay un riesgo de morir durante la etapa de mantenimiento 3.5 veces mayor para niños desnutridos en comparación con niños en buen estado nutricional. Hasta la fecha no hay datos sobre la mortalidad temprana específicamente durante la etapa de inducción a la remisión, dado que en esta etapa la quimioterapia es mas agresiva.^{3, 4, 5}

En las últimas décadas, las tasas de la supervivencia para los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) han mejorado notablemente. Las tasas actuales de supervivencia son de aproximadamente 80% para LLA. Este aumento en la supervivencia es debido a una terapia antileucémica más eficaz, con la reducción del número de recaídas y de la enfermedad resistente, pero también debido a las mejoras en el cuidado de soporte, tales como los antibióticos, el tratamiento antifúngico, las transfusiones sanguíneas, así como el cuidado intensivo pediátrico proporcionado. Sin embargo, la intensificación adicional del tratamiento antileucémico puede aumentar la toxicidad y mortalidad relacionadas al tratamiento. Por lo tanto, un número de niños con LLA, que pudieron haber sido curados de otra manera, puede morir debido a otras causas mas que la leucemia en sí. La gran mayoría de los niños con LLA son curados, pero todavía mueren algunos de las complicaciones relacionadas al tratamiento durante la quimioterapia intensiva que son potencialmente prevenibles. La quimioterapia y altas dosis de esteroides causan inmunosupresión, así como alteraciones metabólicas. Los catéteres intravenosos, hospitalizaciones repetidas y el uso

frecuente y extenso de antibióticos incrementan el riesgo de infecciones nosocomiales. La enfermedad maligna por sí misma puede llevar a hemorragias, trombosis, necesidad de transfusiones y complicaciones de la lisis tumoral antes o después del inicio de la terapia. Ningún otro grupo ha publicado datos específicamente referentes a muerte relacionada al tratamiento, pero se han incluido datos en algunos estudios que describen los resultados en estudios realizados en Alemania, Estados Unidos e Italia. La asociación italiana de hematología y oncología pediátrica reportó 1-3% de muertes en la inducción, y 1-9% de mortalidad en la primera remisión completa, reportando a las infecciones como primera causa de muerte en ambos grupos. El grupo Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) reportó tasas de 1% de mortalidad en la inducción y de 1-6% de mortalidad en la primera remisión. La diferencia más llamativa entre estos estudios de mortalidad relacionada al tratamiento, es la proporción de muertes causadas por infecciones. Las infecciones fueron en gran medida la causa más común de mortalidad relacionada al tratamiento en esta investigación nórdica. Los microorganismos gram negativos fueron la causa dominante de la muerte a pesar de la terapia empírica relevante en la mayoría de los casos.⁵

Un estudio realizado por el grupo holandés de oncología pediátrica (DCOG) analizaron las causas de muerte, con excepción de enfermedad o de recaída resistente, en 875 niños con la LLA y 229 con LMA, tratada en tres diversos grupos del (DCOG). La LLA y tres protocolos de AML. Con un total, 23 (2.6%) LLA y 44 (19.2%) pacientes de LMA falleció. La muerte temprana (antes de que la remisión fuera alcanzada) ocurrió en nueve pacientes con LLA (el 1%) y treinta pacientes de LMA (13.1%), incluyendo tres y diez muertes antes de que el tratamiento fuera iniciado. La mortalidad relacionada con la quimioterapia en la remisión (MRQ) ocurrió en nueve pacientes con LLA (1.1%) y ocho pacientes de LMA (4.4%). Para los pacientes con LLA, la muerte temprana y MRQ disminuyeron en un cierto plazo, pero no fue estadísticamente significativo. Para la LMA se observó una disminución de la muerte temprana (del 26% a aproximadamente 10%), pero contrapesada por un aumento en MRQ (del 3 al 8%). La causa principal de muerte temprana fue la hemorragia, comúnmente asociada a e infecciones para la MRQ. Concluyeron que la mortalidad cayó favorablemente en la LLA, pero no en la LMA, con la necesidad de desarrollar un tratamiento más efectivo, pero menos tóxico, así como mejores cuidados de soporte. Los pacientes que sufrieron de muerte temprana, que fue causada principalmente por la hemorragia, presentaron con más frecuencia hiperleucocitosis. Lo que también explica la frecuencia más alta de muerte temprana en pacientes con LLA de células T, quienes presentan hiperleucocitosis. Además, se encontró que la muerte temprana fue más frecuente en pacientes con síndrome de Down. El grupo de estudio de LLA-BFM reportó índices de mortalidad similares en sus estudios LLA-BFM-86 y 90, al igual que otros grupos reportan como a la hiperleucocitosis y al síndrome de Down como factores de riesgo para mortalidad relacionada al tratamiento. Mientras que en otras series reportan a la edad como factor pronóstico principal. El índice de mortalidad relativamente bajo debido a infecciones en los pacientes con LLA pudo reflejar el uso empírico de antibióticos de amplio espectro en casos de fiebre y neutropenia, así como la prevención de neumonía por *Pneumocystis carinii*. Los niños con síndrome de Down tienen un riesgo mayor de toxicidad debido a la quimioterapia intensiva, el cual es confirmado en este estudio, el pronóstico para los niños con síndrome de Down y LLA es generalmente peor que para los niños con LLA sin síndrome de Down.⁶⁻⁹

Finalmente concluyeron que las tasas de muerte temprana y la MRQ han disminuido de manera favorable en cierto tiempo, pero no para los niños con LMA. La tasa de mortalidad temprana y CRM se ha estabilizado alrededor del 10% y se relacionada principalmente con la hemorragia y la hiperleucocitosis en las 2 primeras semanas después del diagnóstico. Se necesita estudios prospectivos para analizar el beneficio potencia de la leucoferesis para las complicaciones relacionadas o inducidas por la leucocitosis. La muerte temprana ocurrió en nueve niños (1.0% de los pacientes con LLA), y consistió en tres pacientes (1.6%) incluidos en ALL-6; dos (0.9%) en ALL-7; y cuatro (0.9%) en ALL-8. La muerte temprana ocurrió significativamente con más frecuencia en niños ($P=0.006$), en LLA de células T (el 50% de los pacientes con muerte temprana tenían LLA de células T contra 10.6% en pacientes sin muerte temprana, $P=0.001$), y en pacientes con cuanta alta de leucocitos (44.4% en pacientes con muerte temprana contra 8.0% en el grupo no-muerte temprana, $P=0.001$). El Inmunofenotipo y la hiperleucocitosis se correlacionan, como pacientes con LLA de células T, tienen una cuenta leucocitaria perceptiblemente más alta al momento del diagnóstico que los pacientes con LLA de células B precursoras. (media 67.3 contra 8%, $P=0.001$). No hubo diferencia significativa en la edad entre los pacientes con y sin muerte temprana. El síndrome de Down fue significativamente más frecuente en pacientes con muerte temprana que en pacientes sin muerte temprana (14.3 vs 1.4%, $P=0.001$).⁵

Christensen y cols. En un estudio realizado en Holanda reportan que la tasa de mortalidad relacionada al tratamiento fue mayor en niñas que en niños y de estas muertes las infecciones fueron las más reportadas [riesgo relativo (RR)=2.2; intervalos de confianza del 95% (CI95%): 1.2–4.0, $P < 0.01$]. Los factores de riesgo para muerte relacionada al tratamiento fueron la leucemia de riesgo elevado, el inmunofenotipo de células T, hiperleucocitosis y pacientes con síndrome de Down. El sexo femenino también se considero un factor de riesgo. RR para muerte relacionada al tratamiento de 2.2 y un RR de muertes relacionadas a infecciones del 2.1 comparado con los niños.^{4,5}

Por otro lado, Rubnitz y colaboradores demostraron en un análisis univariado que la edad al momento del diagnóstico fue la única característica asociada perceptiblemente a la mortalidad durante la inducción ($P=0.0001$). Los niños de 1 a 9 años de edad tuvieron tasas más bajas de mortalidad atribuibles a la inducción que los menos o mayores de este grupo de edad. Además, hubo una tendencia hacia tasas de mortalidad elevada en pacientes con cuenta leucocitaria mayor de 100,000 x mm² ($p=0.063$). También reportaron que de los 1011 pacientes incluidos en este estudio 4% murieron de toxicidad durante la etapa de inducción a la remisión, porcentaje similar a los otros estudios reportados actualmente.⁹⁻¹²

Otro análisis multivariado demostró que la edad al momento del diagnóstico fue el único factor de riesgo significativo para la mortalidad temprana durante la terapia de inducción a la remisión de la enfermedad y después de que la remisión de la enfermedad fue alcanzada. En contraste con el estudio de MRC que no encontró ningún efecto de la edad en el riesgo de la muerte, este estudio demostró que los niños >10 años de edad tenían riesgo más alto de muerte sin relación a la leucemia. La mayor parte de las muertes ocurrieron durante la inducción a la remisión de la enfermedad. Para los niños con LLA o con LMA que alcanzaron la remisión de la enfermedad, el riesgo de la repetición de la enfermedad fue substancialmente más alto que el riesgo de muerte debido a la toxicidad. Sin embargo, en este estudio, cerca del 1% de pacientes con ALL y el 5% de pacientes con LMA murieron de infección mientras que recibían la quimioterapia convencional. Aunque las muertes

debido a infección pueden ser imposibles eliminar totalmente, con un tratamiento oportuno y agresivo de los pacientes que tienen cualquier muestra de la infección, incluso en ausencia de la fiebre, se puede disminuir mortalidad. Además, la incidencia de infecciones fúngicas fatales puede disminuir con el uso de agentes antifúngicos de amplio espectro tales como voriconazol, caspofungina, y anfotericina B liposomal si se utilizan para el tratamiento empírico y para la profilaxis en pacientes con riesgo elevado. A medida que las terapias continúan intensificándose, también lo deben hacer la vigilancia y tratamiento de las complicaciones potenciales, especialmente en los niños más grandes.¹²

La mortalidad relacionada al tratamiento en un estudio multicéntrico realizado por Wheeler y cols. reportan un total de 1612, 38 muertes en la inducción (2.3%) y 53, en la primera remisión (3.3%) Treinta uno (el 84%) de las muertes de la inducción siguió una infección: bacteriana en 22 pacientes y fúngica en 9. Ocurrieron 37 muertes por causa infecciosa en la etapa de remisión: 11 por causa bacteriana, 16 por causa viral, 7 por causa fúngica y 3 debidas a neumonía por *Pneumocystis carinii*. 10 de estas muertes fueron seguidas por un bloque de tratamiento de intensificación. Veintidós de las 31 muertes contagiosas se debieron a causa bacteriana. Diecisiete de estos 22 ocurrieron en la segunda y tercera semana del tratamiento de la inducción. La mayoría (n= 12) de estas infecciones se debieron a microorganismo gram negativos. 8 infecciones por *pseudomonas*, 3 infecciones por *Escherichia coli*, y 1 infección causada por el anaerobio.¹³⁻¹⁵

Finalmente, otros autores tales como Arico y cols. Reportan que pacientes con cromosoma Philadelphia positivo en LLA tienen peor pronóstico, y no existe un consenso sobre el tratamiento óptimo para esta variante de la LLA. A diferencia del tipo usual de LLA, la LLA con cromosoma Philadelphia positivo está asociado a peor pronóstico, sin embargo, en algunos pacientes con características de pronóstico favorable, la enfermedad puede ser controlada con quimioterapia intensiva (RR, 0.3; 95% CI, 0.2 a 0.5; P<0.001)^{16, 17, 18}

Por otro lado, Sonabend y colaboradores demuestran que más de la mitad de los niños con LLA experimentan un cierto grado de hiperglucemia durante la quimioterapia, siendo esta un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por lo tanto una tasa más alta de mortalidad temprana y mortalidad relacionada. Concluyendo que la frecuencia de infecciones aumenta con el incremento de las concentraciones de la glucemia sin embargo se necesita de mayor evidencia científica.^{18, 19}

Los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) por lo general reciben tratamiento según grupos de riesgo definidos por características tanto clínicas como de laboratorio. La intensidad del tratamiento requerido para obtener resultados favorables varía de manera sustancial entre los subgrupos de niños con LLA. El asignar un tratamiento con base en el nivel de riesgo es algo que se lleva a cabo entre los niños que padecen LLA, de manera que los niños que parecen obtener buenos resultados con una terapia modesta, puedan ser librados de los tratamientos más intensos, por tanto, más tóxicos, mientras que a los niños que parecen tener menos probabilidades de una vida más larga, se les administra un tratamiento más agresivo (y por ende más tóxico)^{20,21}

Los tratamientos con base en el grado de riesgo requieren de la disponibilidad de factores pronósticos que predigan los resultados de una manera confiable. En los niños que padecen de LLA, hay un número de indicadores clínicos y de laboratorio que han demostrado tener

un valor pronóstico, alguno de los cuales se describen a continuación. Los factores descritos están agrupados en las siguientes categorías: indicadores clínicos y de laboratorio en el momento del diagnóstico; características de las células leucémicas en el momento del diagnóstico; y la respuesta al tratamiento inicial. Como en cualquier discusión de los factores pronósticos, el orden relativo de importancia y la interrelación de las variables, con frecuencia dependen del tratamiento y requieren de un análisis multivariado para determinar cuáles factores operan independientemente como variables pronósticas.^{22, 23}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las causas de muerte en la fase de inducción a la remisión en niños con LLA en el Hospital del Niño DIF?

JUSTIFICACIÓN

A nivel internacional se reporta una mortalidad en la fase de inducción a la remisión de 1 al 9%. En México en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría se reporta una mortalidad de hasta el 23.1%.²⁵ No existe ninguna estrategia para detectar la probabilidad de fallecer durante esta etapa del tratamiento, existiendo múltiples factores que han sido mencionados como pronósticos para respuesta y tolerancia al tratamiento como p. Ej. El estado nutricional del paciente, el género, la cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico, el inmunofenotipo entre otros.

Conocer la frecuencia de mortalidad y sus factores asociados en este periodo del tratamiento podrá ayudarnos a identificar las causas de mortalidad en nuestro medio y probablemente incidir de forma sistemática y temprana en las que sean susceptibles de modificación.

HIPÓTESIS

GENERAL:

Las causas de muerte temprana en la fase de inducción a la remisión en niños con leucemia linfoblástica aguda son multifactoriales.

OBJETIVOS:

General:

Realizar un análisis de factores asociados a muerte temprana en niños con LLA para estimar la probabilidad de muerte en pacientes con leucemias linfoblástica aguda del Hospital del Niño DIF.

Específicos:

Conocer la mortalidad en la etapa de inducción a la remisión en niños con LLA.

Determinar los factores asociados a morbi-mortalidad en inducción la remisión en niños con leucemias.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y analítico en el servicio de hemato- oncología del Hospital del Niño DIF de marzo del 2009 a octubre 2009 y se tomó como universo de estudio a todos los pacientes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda que recibieron terapia de inducción a la remisión en el Hospital del Niño DIF. Con la ayuda de trabajo social del servicio de hemato-oncología, se realizó un concentrado de todos los pacientes diagnosticados con leucemia de julio del 2003 a marzo 2009, posteriormente, previa autorización, se tuvo acceso al archivo clínico y expedientes médicos revisándose un total de 128 expedientes, y se procedió a llenar la hoja de recolección de datos con aquellos expedientes que cumplieron con los criterios de selección. Posteriormente se realizó el procesamiento de la información obtenida, por medio de su validación, codificación, captura, limpieza de la base y reparación para su análisis posterior. Una vez obtenida la información se procedió a la concentración y captura de los resultados obtenidos en una base de datos previamente diseñada con el programa SPSS, tomándose como tamaño de la muestra a todos los pacientes con diagnóstico de LLA del 1 julio del 2003 al 31 de enero del 2009 que hayan recibido terapia de inducción a la remisión en base a los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes menores de 18 años

Género indistinto

Con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con LLA que fallecieron en otra fase del tratamiento ya sea por actividad tumoral y/o toxicidad asociada al tratamiento.

Para el análisis estadístico se elaboraron 2 bases de datos diferentes, una con los pacientes vivos y otra para pacientes fallecidos. Se realizó una descripción de las variables para conocer su distribución y sus características a través de medidas de tendencia central, para las variables de distribución normal se realizó medias y desviación estándar; a las variables con distribución anormal se les realizó medianas con valor máximo y mínimo. No hubo problema ético o riesgo alguno de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, capítulo III, dado que fue un estudio puramente observacional y descriptivo, además de que no se interfirió en ningún momento con las decisiones terapéuticas tomadas por el médico adscrito responsable en conjunto con el paciente y/o sus familiares.

RESULTADOS

Se revisaron 128 expedientes de pacientes con diagnóstico de LLA de los cuales sólo se incluyeron 80 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Los resultados más sobresalientes obtenidos se mencionan a continuación:

Del total de 80 pacientes 45 (56.3%) correspondieron al género femenino y 35 (45.8%) al masculino con una edad mínima de 1 mes y edad máxima de 17.9 años con una media de 8.3 años, mediana de 8 años, con una varianza de 21.17 (Gráfico 1).

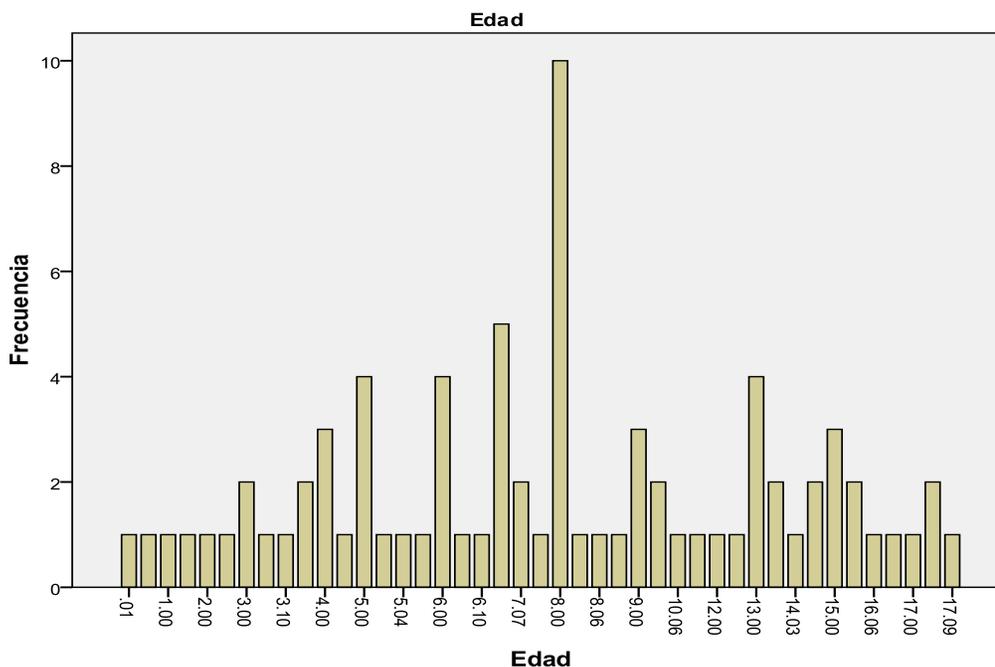


GRÁFICO 1: DISTRIBUCIÓN GENERAL POR EDAD DE LOS 80 PACIENTES CON LLA.

Se encontró que el inmunofenotipo más frecuente fue el pre B en 75 pacientes (93.8%), y sólo 5 (6.3%) para el inmunofenotipo T, la cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico fue de 59 (73.8%) para < 50,000 y 21 (26.3%) para > 50,000, y sólo 8 (10%) desarrollaron lisis tumoral contra 72 (90%) que no desarrollaron lisis tumoral.

Continuando con los datos generales de ambos grupos, 40 (50%) correspondió al estado socioeconómico regular, 36 (45%) estado socioeconómico precario y sólo 4 (5%) con situación económica estable (GRÁFICO 2). Con respecto al estado nutricional 45 (56.3%) correspondió a desnutrición de 1er grado, 13 (16%) desnutrición de 2do grado, 2 (2,5%) a desnutrición de 3er grado y 20 (25%) sin desnutrición (GRÁFICO 3). 50% de los pacientes fallecieron y 50% sobreviven.

Con respecto a la relación de la cuenta leucocitaria y la presencia de lisis tumoral se reportan 7 casos para los > 50,000, y 1 caso para los <50,000 encontrándose 100% de mortalidad para los casos que presentaron lisis tumoral (Tabla 1 Y 2)

TABLA 1: CUENTA LEUCOCITARIA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO Y LA PRESENCIA DE LISIS TUMORAL

		lisis tumoral		Total	
		NO	SI		
Cta. leucocitaria al diagnostico	<50	1	57	1	59
	>50	0	14	7	21
Total		1	71	8	80

FUENTE: Hoja de recolección de datos

TABLA 2: MORTALIDAD ASOCIADA A LISIS TUMORAL COMO FACTOR DE RIESGO

		Muerte		Total
		NO	SI	
lisis tumoral		1	0	1
	NO	39	32	71
	SI	0	8	8
Total		40	40	80

FUENTE: Hoja de recolección de datos

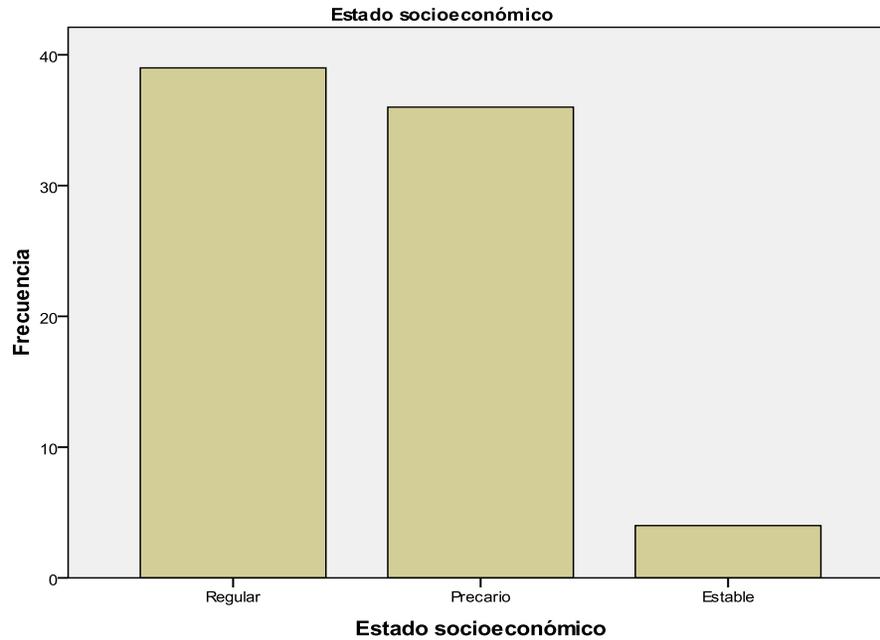


GRÁFICO 2: DISTRIBUCIÓN GENERAL DE LA FRECUENCIA DE ESTADO SOCIOECONÓMICO EN PACIENTES CON LLA.

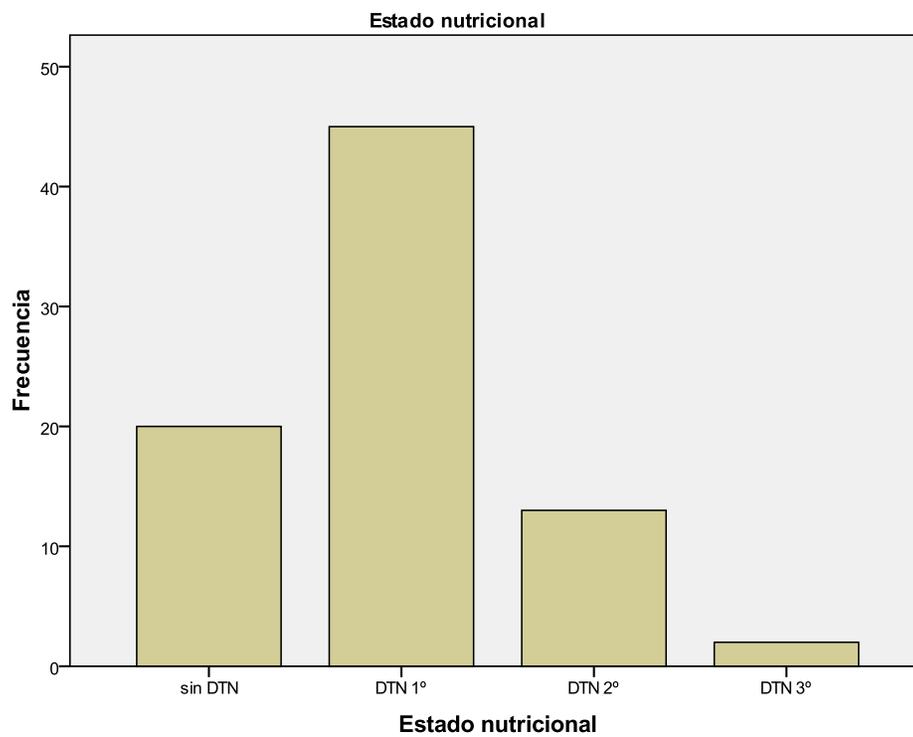


GRÁFICO 3: DISTRIBUCIÓN GENERAL DEL ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON LLA.

PACIENTES VIVOS:

De un total de 40 pacientes vivos 23 (57.5%) correspondieron al género femenino, 17 (42.5%) al masculino, con una edad mínima 7 meses y máxima de 17.9 años, con una media de 8.8 años, mediana de 8 años, varianza de 26.1 y rango de 17.2 años, (Gráfico 4).

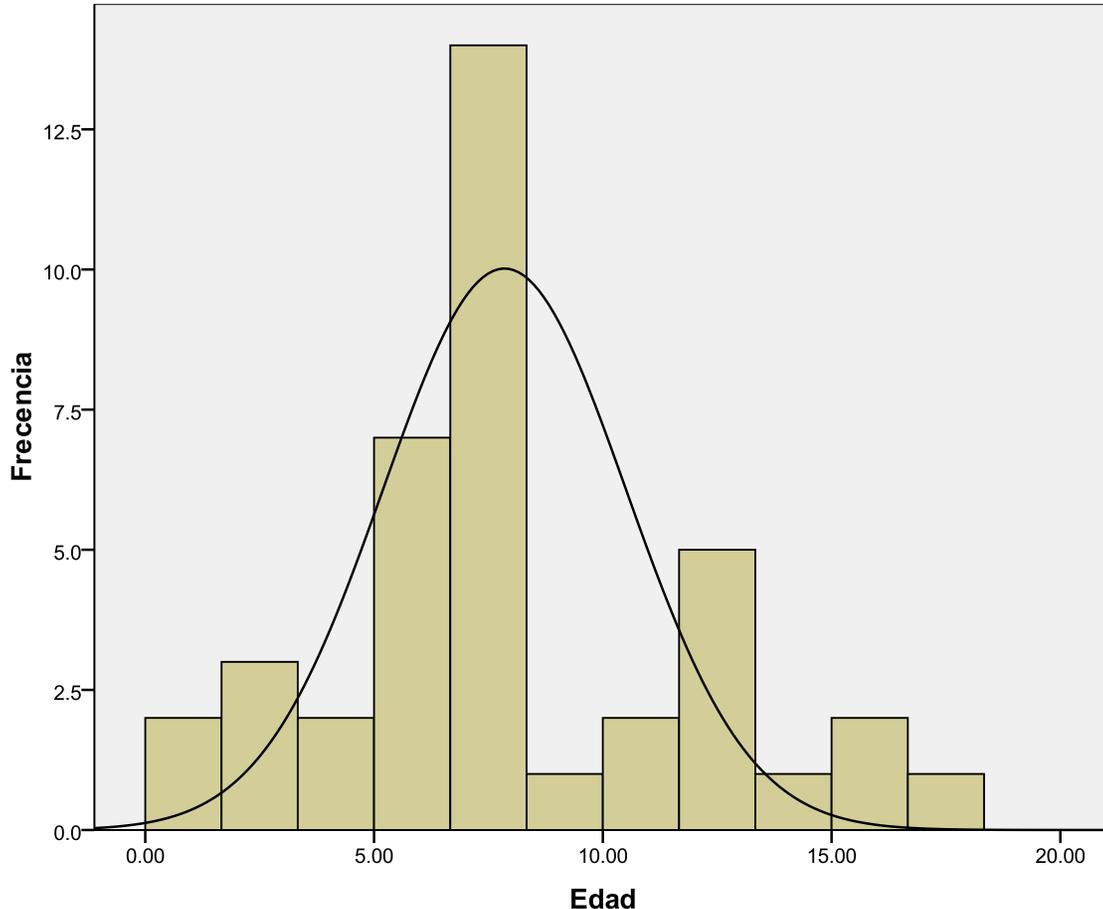
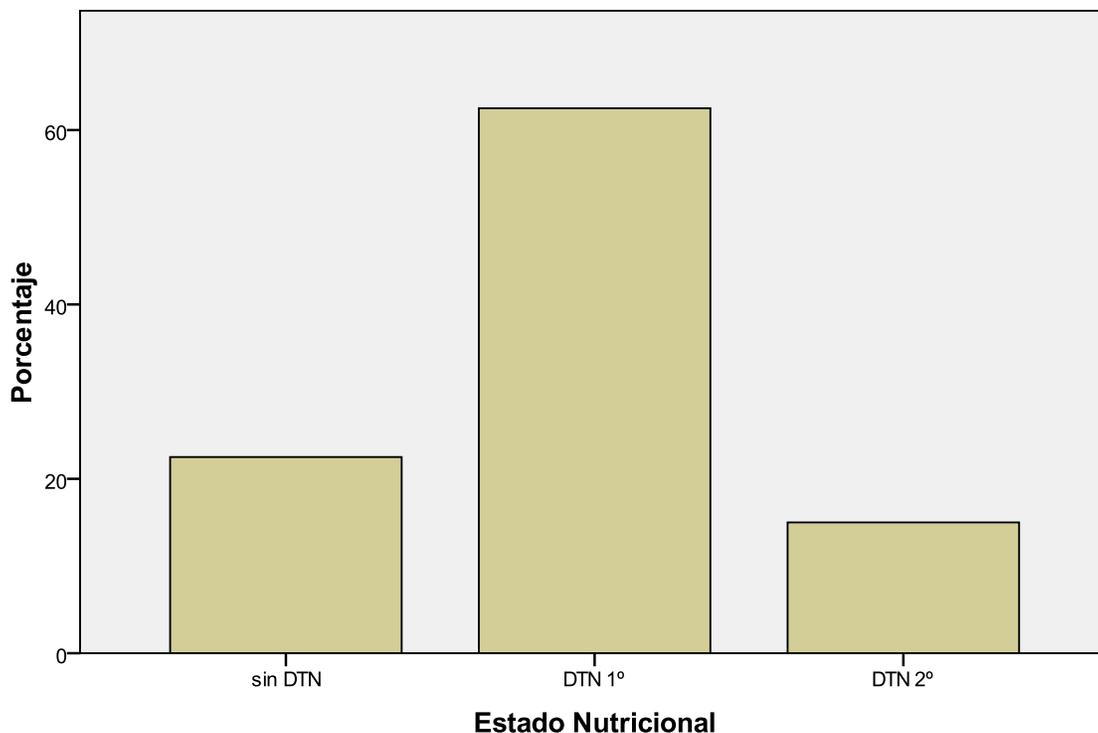


GRÁFICO 4: DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE LOS PACIENTES VIVOS CON LLA.

Del total de 40 pacientes 39 (97.5%) correspondieron al inmunofenotipo pre B y solo 1 (2.5%) al inmunofenotipo T, 34 (85%) con una cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico de < 50,000, y 6 (15%) > 50,000.

De los pacientes vivos, 9 (22.5%) no presentaron desnutrición al momento de diagnóstico, 25 (62.5%) presentaron desnutrición de 1er grado, y 6 (15%) desnutrición de 2do grado, (Gráfico 5). En cuanto al estado socioeconómico 30 (75%) se encuentran en estado socioeconómico regular, 6 (15%) estado socioeconómico precario, 4 (10%) estado socioeconómico estable. Hasta el momento ninguno presentó fiebre y neutropenia o desarrolló lisis tumoral.

Estado Nutricional



GRÁFICA 5: DISTRIBUCIÓN POR ESTADO NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES VIVOS CON LLA, DTN=DESNUTRICIÓN.

PACIENTES FALLECIDOS

Del total de 40 pacientes fallecidos 22 (55%) correspondieron al género femenino, 18 (45%) al masculino, con una edad mínima de 1 mes y una edad máxima de 17 años, media de 7.9 años, mediana de 8 años, rango de 16.9 años y una varianza de 16.37años.

Con respecto al estado nutricional 20 (50%) presentó desnutrición de 1er grado, 11 (27.5%) sin desnutrición, 7 (17.5%) desnutrición de 2do grado, y 2 (5%) desnutrición del 3er grado (Gráfico 6). Del total de 40 pacientes 31 (77.5%) se encontró en estado socioeconómico precario y 9 (22.5%) en estado socioeconómico regular. 36 (90%) correspondió al inmunofenotipo pre B y 4 (10%) al inmunofenotipo T. (Gráfico 7)

De los 40 pacientes 25 (62.5%) presentaron una cuenta leucocitaria <50,000 al momento del diagnóstico y 15 (37.5%) > 50,000, 32 (80%) no presentaron lisis y sólo 8 (20%) presentaron lisis tumoral; 29 (72.5%) de estos pacientes no presentaron fiebre y neutropenia, contra 11 (27.5%) que si la presentaron; 16 (40%) no presentaron infección, 24 (60%) cursaron con infección; de estos 24 pacientes, 8 (20%) cursaron con infección a nivel pulmonar y 16 (40%) se identificaron otros sitios de infección (piel, abscesos, gastroenteritis, etc.). Se encontraron las siguientes causas de defunción: 12 (30%) choque

mixto, 8 (20%) choque séptico, 2 (5%) sepsis severa, 2 (5%) choque refractario, 2 (5%) falla orgánica múltiple, y 14 (35%) otras causas (hemorragia intracraneal, infarto cerebral, etc.) (Gráfico 8).

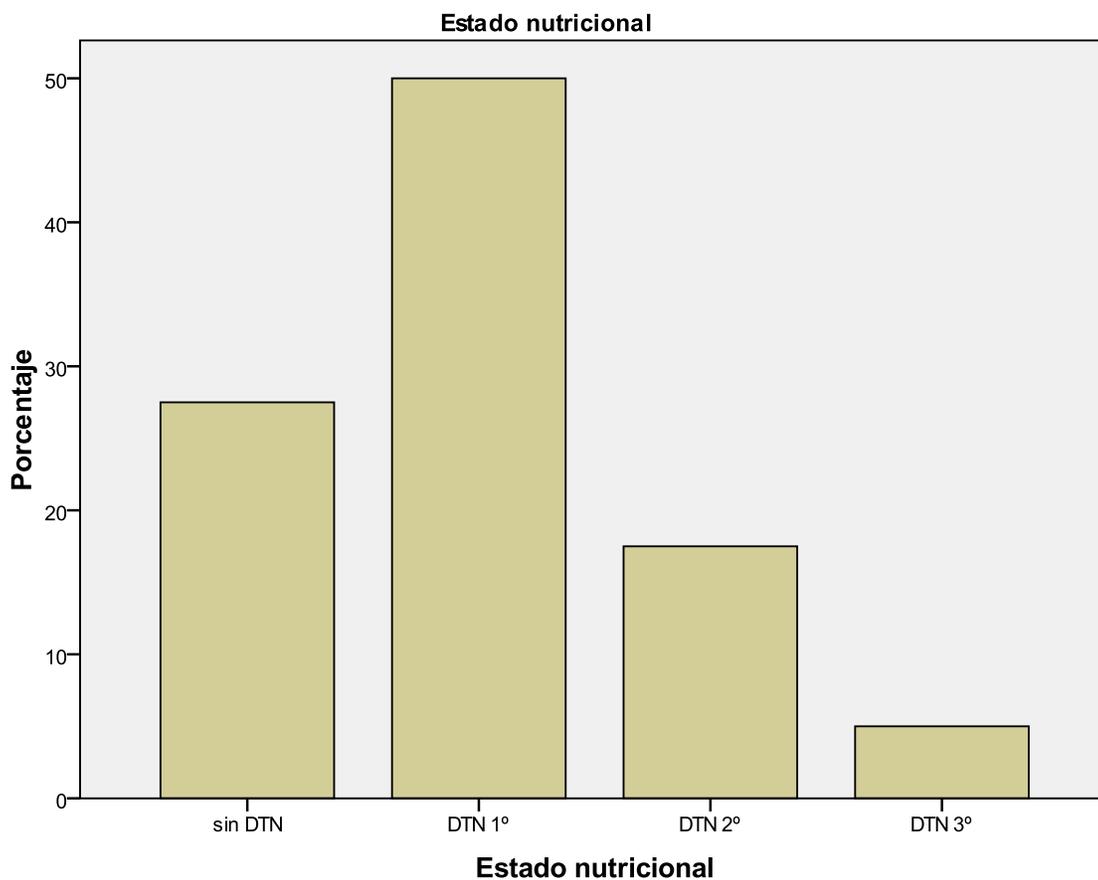


GRÁFICO 6: ESTADO NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES FALLECIDOS CON LLA.

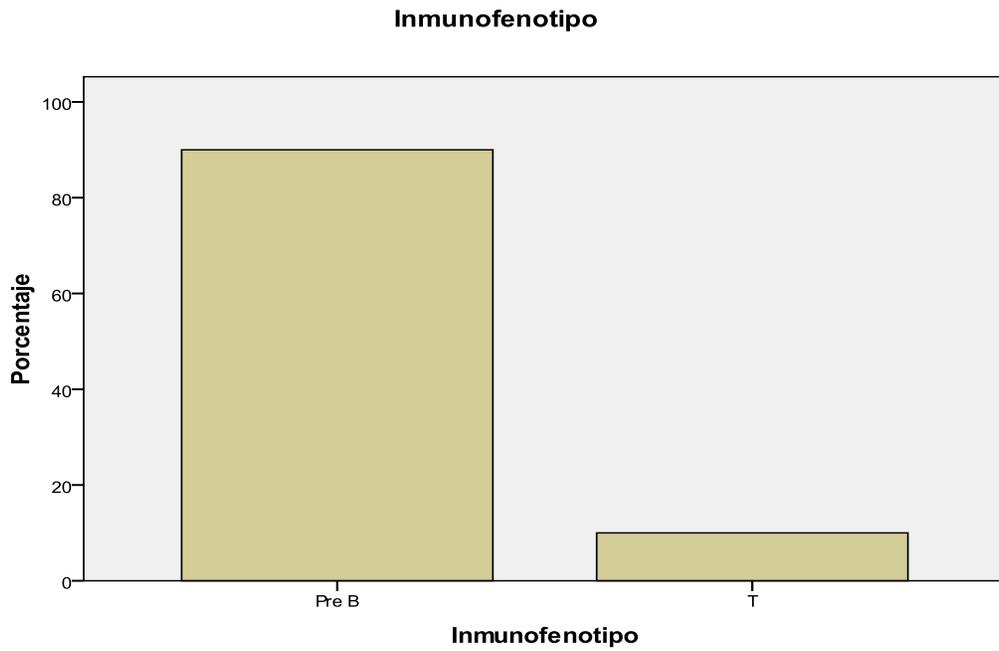


GRÁFICO 7: PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DEL INMUNOFENOTIPO EN PACIENTES FALLECIDOS CON LLA.

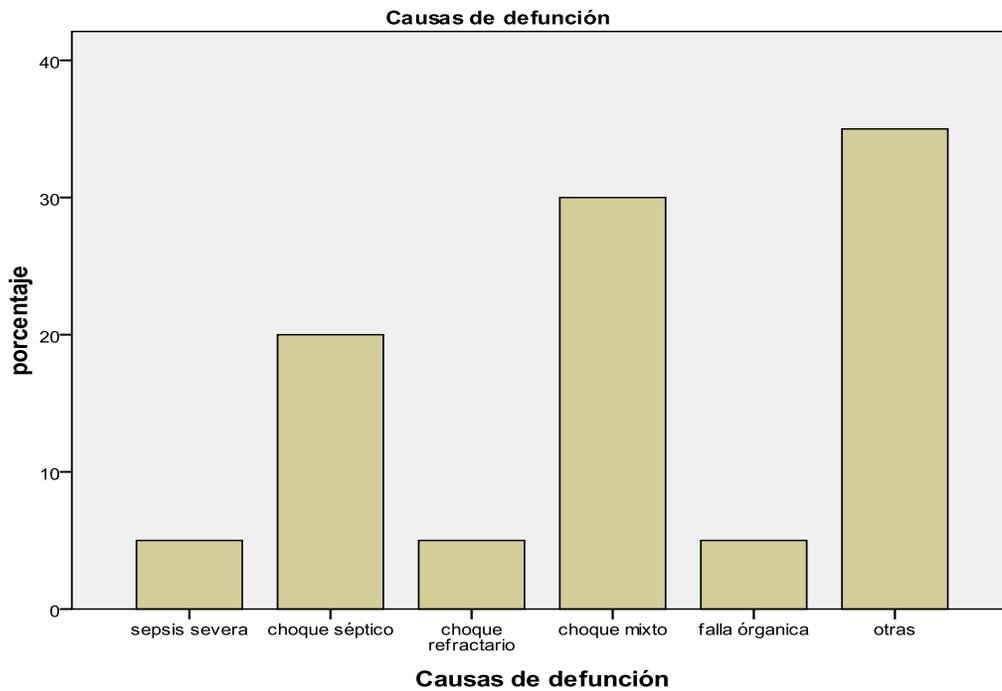


GRÁFICO 8: CAUSAS DE DEFUNCIÓN DE LOS PACIENTES CON LLA.

DISCUSIÓN:

La leucemia linfoblástica aguda, representa la cuarta parte de las neoplasias malignas en la edad pediátrica, lo que la convierte en la primera causa de cáncer en este grupo etario. ^{1,2}

En los niños que padecen de LLA, hay un número de indicadores clínicos y de laboratorio que han demostrado tener un valor pronóstico, dichos factores pueden ser agrupados en varias categorías o indicadores como p. ej. Indicadores clínicos y de laboratorio en el momento del diagnóstico; características de las células leucémicas en el momento del diagnóstico; y la respuesta al tratamiento inicial.

El presente estudio retrospectivo describe las características epidemiológicas de la población atendida con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital del Niño DIF Hidalgo en el periodo comprendido entre octubre del 2003 a enero del 2009, resultando un total de 128 casos, siendo elegibles para los fines del estudio 80 casos de los cuales los datos epidemiológicos son los siguientes:

Por edad media de presentación correspondió a 8 años de edad con un rango de un mes de vida hasta 17 años de edad, en contraste con lo reportado por la literatura internacional que menciona como máximo de presentación a preescolares en el rango de 2 a 3 años de edad; por género la relación fue de masculino 1 vs. femenino 1.2, internacionalmente se refiere discreto predominio en el género masculino. ^{1,2}

En lo referente a la asignación de riesgo valorando variables clínicas encontramos población menor de un año de 5% y mayor de 10 años de edad > al 20%: la otra variable clínicamente relevante corresponde a la cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico el porcentaje menor a 50 mil fue de 73.8%. Referente a las variables biológicas para asignación de riesgo encontramos predominio del inmunofenotipo B con 93.7% y 6.2% a leucemias linfoblástica agudas de estirpe T. Ninguno de los pacientes contó con realización de determinación de alteración citogenética por técnicas moleculares de alta especificidad como FISH y/o RT PCR, ni enfermedad mínima residual.

Otro indicador de pudiera asociarse a mal pronóstico es el estado nutricional al momento del diagnóstico ya que se ha demostrado que tanto la recaída como la mortalidad tardía en niños desnutridos es mayor durante la fase de continuación de la quimioterapia y que esta aparentemente relacionado con la pobre tolerancia a esta. Se han obtenido datos de en los cuales hay un riesgo de morir durante la etapa de mantenimiento 3.5 veces mayor para niños desnutridos en comparación con niños en buen estado nutricional. En nuestro estudio encontramos que la mayoría de los pacientes cursan con un grado de desnutrición variable hasta en un 75% en el momento del diagnóstico, sin embargo, durante la revisión de los expedientes se encontró que varios de ellos no se plasmaron de forma adecuada el peso, la talla y los percentiles adecuados. ^{1, 2, 6,8,20,21}

En cuanto al estado socioeconómico se corroboró que un alto porcentaje de los pacientes se encuentran en situación económica precaria lo que conlleva a que haya falta de apego al tratamiento, sea más frecuente la desnutrición, o bien abandono del tratamiento. La cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico se reportó en un 85% para las menores de 50,000 y 15% para >50,000, encontrándose que 7 de los 8 casos de lisis tumoral se presentaron en

los pacientes con recuento leucocitario $> 50,000$ y con una mortalidad del 100% en de los 8 casos que presentaron lisis tumoral.

La mortalidad general de las leucemias linfoblásticas fue del 50% este dato resulta relevante considerando que es el padecimiento maligno más frecuente en la edad pediátrica, 35% asociado a progresión de la enfermedad y 67.5% asociado a procesos infecciosos, ambas causas de muerte halladas en nuestra población con porcentajes superiores a los reportados internacionalmente, considerando que diversos grupos como Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) refiere rangos de curación con tratamiento en base a agentes quimioterapéuticos de hasta el 90% y San Judas entre el 80 y 85% de acuerdo a la asignación de riesgos. La mortalidad reportada fue del 50%, 5.5 veces más que lo reportado a nivel internacional y 2.1 veces más que lo reportado en las instituciones de 3er nivel de atención de nuestro país.²¹⁻²⁵

La utilidad de este estudio descriptivo/ retrospectivo es la observar los porcentajes de mortalidad en nuestro medio y la gran diferencia con lo reportado en la literatura internacional, resulta evidente que en nuestro medio sería de utilidad realizar de forma rutinaria diversas técnicas de citogenética, biología molecular con alta especificidad como FISH, índice de DNA, RT PCR y enfermedad mínima residual, debido a que hay un numero de indicadores clínicos y de laboratorio que han demostrado tener un valor pronostico , tales como la edad, la cuenta leucocitaria al momento del diagnostico, el inmunofenotipo, genero, estado nutricional y nivel socioeconómico determinan la falla asociada progresión de la enfermedad así como determina la relevancia para el empleo de protocolos con mayor intensidad para ciertas alteraciones citogenéticas, así como la elección de candidatos para trasplante de médula ósea en primera remisión.

CONCLUSIONES

La LLA es la neoplasia maligna más común en la niñez, representando una cuarta parte de los cánceres en edad pediátrica.

La mortalidad reportada fue del 50%, 5.5 veces más que lo reportado a nivel internacional y 2.1 veces más que lo reportado en las instituciones de 3er nivel de atención de nuestro país.

El 67.5% de las muertes fueron secundarias a procesos infecciosos, porcentaje muy elevado comparado con los resultados reportados en la literatura internacional.

En los niños que padecen de LLA, hay un número de indicadores clínicos y de laboratorio que han demostrado tener un valor pronóstico. Dichos factores son la edad, la cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico, el inmunofenotipo, sexo, estado nutricional y nivel socioeconómico y el conocer la frecuencia de mortalidad y sus factores asociados en este periodo de tratamiento podrá ayudar a identificar las causas de mortalidad en nuestro medio y incidir de forma temprana en aquellos factores que sean susceptibles de modificación. Por lo que se necesita un análisis estadístico UNI Y MULTIVARIADO a través de la estimación del riesgo relativo, contrastando cada una de las variables independientes con la presencia de vida o muerte en las fases de tratamiento de la LLA.

Es necesario un protocolo de estudio más completo al momento de la identificación y diagnóstico de los casos nuevos de LLA, tales como la realización de citogenética, fenotipos inmunológicos (ya que no en todos los pacientes se realizaron) así como la realización sistemática de marcadores genéticos y moleculares ya que son potencialmente superiores a la cito morfología debido a que no dependen de la interpretación subjetiva de la diversidad morfológica y fenotípica, resultado en la identificación de aquellos pacientes que necesiten tratamiento adicional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Madero L, Muñoz A. Hematología y oncología pediátricas Ed argón, ppm 387-403.
2. Pizzo P. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Ed lippincott Williams & Wilkins. Pp 489-544.
3. Rivera GK, Pikel D, Sione JV, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia-30 years experience at St Jude Children research hospital. N engl J med 1993, 329:1289-1295.
4. Pui CH, Evans WE: Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 354 (2): 166-78, 2006.
5. Pullen J, Shuster JJ, Link M, et al.: Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A Pediatric Oncology Group (POG) study. Leukemia 13 (11): 1696-707, 1999.
6. Goldstein B, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Med 2006;6;1: 2-7
7. Christensen M, Heyman M. et al. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: 1992–2001. British Journal of Hematology, 131, 50–58.
8. Slats M, Egeler M, Korbijn S. et al. Causes of death – other than progressive leukemia – in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): the Dutch Childhood Oncology Group experience. Leukemia (2005) 19, 537–544.
9. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German Austrian–Swiss ALL-BFM Study Group. Blood 2000; 95: 3310– 3322.
10. Pui C, Relling V, Downing J. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2004; 350: 1535–1548.
11. Hargrave D, Hann I, Richards S, Hill F, Lilleyman J, Kinsey S et al. Progressive reduction in treatment-related deaths in Medical Research Council childhood lymphoblastic leukemia trials from 1980 to 1997 (UKALL VIII, X and XI). Br J Haematol 2001; 112: 293–299.

12. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Lehrnbecher T. Analysis of causes of death during intensive chemotherapy according to treatment protocol AML-BFM 93. *Klin Paädiatr* 2003; 215: 151–158.
13. Mertens C. Cause of Mortality in 5-Year Survivors of Childhood Cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:723–726.
14. Hawkins M, Lancashire R, D.L. Winter. The British Childhood Cancer Survivor Study: Objectives, Methods, Population Structure, Response Rates and Initial Descriptive Information. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1018–1025.
15. Rubnitz, Lensing S, Death during Induction Therapy and First Remission of Acute Leukemia in Childhood *The St. Jude Experience*. *CANCER* October 1, 2004 / Volume 101 / Number 7.
16. Pui C, Relling M, Downing J. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;350:1535–1548.
17. Silverman L, Gelber R, Dalton V, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood*. 2001;97:1211–1218.
18. Wheeler K, Chessells J, Bailey C, Richards S. Treatment related deaths during induction and in first remission in acute lymphoblastic leukaemia: MRC UKALL X. *Arch Dis Child*. 1996;74:101–107.
19. Bajel A, George B. et al. Treatment of Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in India Using a BFM Protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:621–625.
20. Sonabend R, McKay S, Hyperglycemia During Induction Therapy Is Associated With Increased Infectious Complications in Childhood Acute Lymphocytic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:387–392.
21. Saarinen-Pihkala M, Heilmann C, Winiarski J, et al. Pathways Through Relapses and Deaths of Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Role of Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Nordic Data. *J Clin Oncol* 24:5750-5762.
22. Lausen B, Schmiegelow K, Infections during induction therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia – no association to mannose-binding lectin deficiency. *Eur J Haematol* 2006; 76: 481–487.
23. Arico M et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000;342:998-1006.
24. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al.: Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 14 (1): 18-24, 1996.

25. Velázquez M. indicadores de mortalidad temprana en niños con leucemia aguda linfoblástica. Instituto Nacional de Pediatría. Tesis para obtener el grado de Pediatría.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. Exp.

Edad:

Género:

Masculino

Femenino

INMUNOFENOTIPO

Pre B

T

CUENTA LEUCOCITARIA

AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

($\times 10^9/L$)

<50

>50

ESTADO NUTRICIONAL

Sin DTN

DTN 1°

DTN 2°

DTN 3°

INFECCIÓN

SI

NO

FIEBRE Y NEUTROPENIA