



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO
DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
AREA ACADEMICA DE MEDICINA
HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO**



PROYECTO TERMINAL

**“FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON LEUCEMIALINFOBLASTICA
AGUDA EN EL PERIODO 2013-2015, HOSPITAL DEL NIÑO DIF
HIDALGO”**

QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO

JAIME LEVI AMADOR RIVERA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

**M.C. ESP. NOE PEREZ GONZALEZ
PROFESOR DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIÁTRIA MÉDICA**

**M.C. ESP. DEYANIRA CORTES ALVA
MEDICO ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA PEDIÁTRICA
ASESOR DEL PROYECTO TERMINAL**

**DR. EN C. JOSUE VIDAL ESPINOSA JUÁREZ
ASESOR METODOLÓGICO DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO**

**DR. EN C. LUILLI LÓPEZ CONTRERAS
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2019

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión el Proyecto Terminal titulado:

"FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON LEUCEMIALINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL PERIODO 2013-2015, HOSPITAL DEL NIÑO DIF"

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MÉDICA, QUE SUSTENTA EL MEDICO CIRUJANO:

JAIME LEVI AMADOR RIVERA

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, SEPTIEMBRE DEL 2019

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP, ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE
CIENCIAS DE LA SALUD
M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS



DR. EN C. LUILLI LÓPEZ CONTRERAS
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP, GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ
DIRECTORA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF
HIDALGO

M.C. ESP. FELIPE ARTEAGA GARCIA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF
HIDALGO

M.C. ESP. NOE PEREZ GONZALEZ
PROFESOR TITULAR DE LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MÉDICA

M.C. ESP. DEYANIRA CORTES ALVA
MEDICO ESPECIALISTA EN
ONCOLOGIA PEDIATRICA

DR EN C. JOSUE VIDAL ESPINO SA
JUÁREZ ASESOR METODOLÓGICO DEL
HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

Agradecimientos

Mi profundo agradecimiento a todas las autoridades y personal que hacen el Hospital del Niño DIF, por confiar en mí, abrirme las puertas y permitirme realizar la especialidad médica en Pediatría dentro de su establecimiento educativo, a mis profesores en especial a la Dra. Deyanira Cortes Alva quien con la enseñanza de sus valiosos conocimientos hicieron que pueda crecer día a día como profesional, gracias a cada una de ustedes por su paciencia, dedicación.

Agradecer hoy y siempre a mi familia que procuran mi bienestar, y está claro que, si no fuese por el esfuerzo realizado por ellos, mis estudios de pregrado y post grado no hubiesen sido posible. A mis padres Jaime y Lorena, por darme el ánimo, apoyo y alegría que me brindan me dan la fortaleza necesaria para seguir adelante.

En general quisiera agradecer a todas y cada una de las personas que han vivido conmigo la realización de esta tesis de post grado, con sus altos y bajos y que no necesito nombrar porque tanto ellas como yo sabemos que desde los más profundo de mi corazón les agradezco el haberme brindado todo el apoyo, colaboración, ánimo y sobre todo cariño y amistad

Índice General

Contenido

Índice de Figuras.....	1
Índice de tablas.....	1
Abreviaturas.....	3
Resumen.....	4
Abstract.....	5
1 Introducción.....	6
2 Antecedentes del Problema.....	7
3 Justificación.....	13
4 Objetivo.....	14
5 Planteamiento del problema.....	14
6 Hipótesis.....	15
7 Métodos.....	15
8 Marco teórico	20
9 Propuesta de solución	32
10 Análisis.....	35
11 Conclusiones	65
12 Sugerencias	66
13 Bibliografía	67

Índice de figuras

Figura 1. Frecuencia e incidencia de cáncer en menores de 18 años en Hidalgo.....	9
Figura 2.-Porcentaje de casos por tipo de tumor en menores de 18 años en Hidalgo.....	10
Figura 3.- Directorio Unidades Médicas Acreditadas.....	11
Figura 4. Incidencia de LLA en Latino América.....	23
Figura 5. Clasificación FAB de LLA	26
Figura 6. Ontogenia del linfocito.....	27
Figura 7.-Anomalías genéticas más frecuentes en pacientes con LLA.....	28
Figura 8.- Porcentaje de grupos de pacientes con LLA en el HNDIF 2013-2015	36
Figura 9.- Edad al diagnóstico de LLA en Hospital del Niño DIF 2013-2015.....	36
Figura 10.-Frecuencia de edad por sexo en pacientes con LLA en el HNDIF 2013-2015	37
Figura 11.- Defunciones por municipio en pacientes con LLA en el HNDIF 2013-2015....	37
Figura 12.- Tipo de propiedad en pacientes con LLA en el HNDIF 2013-2015.....	39
Figura 13.- Porcentaje de servicios del hogar	39
Figura 14.- Numero de hijo de los pacientes con LLA en el HNDIF 2013-2015	40
Figura 15.- Frecuencia de lengua hablada en pacientes con LLA en el HNDIF 2013-2015..	40
Figura 16.- Frecuencia de tumor mediastinal al diagnóstico	54
Figura 17.- Estado nutricional en pacientes con LLA en el HNDIF 2013-2015.....	55
Figura 18.- Estimadores de Kaplan-Meier para pacientes con riesgo alto y riesgo habitual del hospital del Niño DIF, Hidalgo. 2013.....	57
Figura 19.- Estimadores de Kaplan-Meier para pacientes con riesgo alto y riesgo habitual del hospital del Niño DIF, Hidalgo. 2014.....	57
Figura 20.- Estimadores de Kaplan-Meier para pacientes con riesgo alto y riesgo habitual del hospital del Niño DIF, Hidalgo. 2015.....	58
Figura 21.- Estimadores de Kaplan -Meier para pacientes con alto riesgo y riesgo habitual del Hospital del Niño DIF Hidalgo 2013-2015.....	59
Figura 22. Diagrama de Gantt del tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la defunción en Pacientes con leucemia en el Hospital del Niño DIF, Hidalgo. 2013-2015.....	60

Figura 23.-. Diagrama de Gantt del tiempo transcurrido de vigilancia desde el diagnóstico de Pacientes con leucemia en el Hospital del Niño DIF, Hidalgo. 2013-2015.....	61
Figura 24. Promedio en meses de recaer en pacientes con Leucemia por lugar de caída del hospital del Niño DIF, Hidalgo. 2013-2015.....	62

Índice de Tablas

Tabla 1.- Pacientes con LLA 2005-2009 HNDIF	12
Tabla 2.- Variables	17
Tabla 3.- Gasto de inversión	19
Tabla 4.- Número de casos, mortalidad por edad y sexo de LLA en Latino América.....	23
Tabla 5.- Grupos de riesgo de acuerdo con los factores pronósticos BFM	30
Tabla 6.- Riesgo asignado en estudio St Jude XV	30
Tabla 7.- Características al diagnóstico de pacientes con LLA en el HNDIF	42
Tabla 8.- Pacientes con inmunofenotipo T.....	43
Tabla 9.- Defunciones en pacientes con recaída	44
Tabla 10.- Tabla de características de pacientes con recaída	47
Tabla 11.- Reporte de índice de DNA	50
Tabla 12.- Pacientes con recaída reporte de IDNA	50
Tabla 13.- Pacientes con recaída y estad actual	51
Tabla 14.- Estado actual de pacientes de alto riesgo y riesgo habitual	51
Tabla 15.- Causas de muerte en pacientes con alto riesgo	51
Tabla 16.- Causa de muerte en pacientes con riesgo habitual	52
Tabla 17.- Paciente vivos y muertes por grupo de edad	52
Tabla 18.- Características clínicas y bioquímicas de pacientes con LLA	53
Tabla 19.- Complicaciones clínicas asociadas a mortalidad	56
Tabla 20.- Comparación de grupos de pacientes con LLA	59
Tabla 21.- Estado actual de pacientes con recaída e índice de DNA	64

Abreviaturas

1. CMV- Citomegalovirus
2. CNPSS - Comisión Nacional de Protección Social en Salud
3. EMR- Enfermedad mínima residual
4. FAB - francés-americano-británico
5. HNDIF- Hospital del Niño DIF Hidalgo
6. LCR – Líquido Céfalo Raquídeo
7. LDH- Deshidrogenasa Láctica
8. LLA- Leucemia Linfoblástica Aguda
9. MO- Medula ósea
10. Phi+ -Cromosoma Filadelfia
11. PIB -Producto interno bruto
12. RCNA- Registro de cáncer en niños y adolescentes
13. SNC- Sistema Nervioso Central
14. UMA- Unidades Médicas Acreditadas
15. VIH- Virus de Inmunodeficiencia Humana

RESUMEN

La leucemia es el cáncer más común en la edad pediátrica y representa aproximadamente la tercera parte de todos los casos de cáncer en niños menores de 15 años. México tiene un promedio anual de 2,150 muertes por cáncer infantil en la última década. El objetivo del presente trabajo fue describir algunos factores socioeconómicos de la población que se atiende en el HNDIF Hidalgo que cursan con leucemia linfoblástica aguda (LLA), así como relacionar factores biológicos de la LLA, y asignación de riesgo al diagnóstico con la mortalidad de los pacientes del HNDIF Hidalgo en el periodo 2013-2015. El diseño del presente estudio se planteó como observacional retrospectivo y analítico, se utilizaron métodos tabla de contingencia, razón de Momios chi cuadrada, comparaciones de medias y regresión logística. Se estudio un total de 95 pacientes diagnosticados con LLA, el grupo de alto riesgo corresponde al 70.6% y de riesgo habitual 29.4%. Del total de pacientes 43 fallecieron (45.2%) y 52 se mantuvieron con vida (54.7%). En este trabajo se encontró con respecto a los grupos de riesgo una proporción de más del doble (73.6 %) de lo reportado en la literatura internacional (30 %). Es importante enfatizar que la intensidad del protocolo es directamente proporcional al número y severidad de las complicaciones asociadas a morbilidad no ligada a la enfermedad. Con lo anterior, se puede concluir que el porcentaje de supervivencia de la población estudiada es inferior a los reportes nacionales e internacionales debido a que la población del estado de Hidalgo que se atiende por LLA en el HNDIF predomina el alto riesgo, mientras que los datos reportados internacionalmente corresponden a población de riesgo estándar. Dado que el 70.6% de la población es de alto riesgo y reciben esquemas citotóxicos con mayor intensidad de dosis aumentan las complicaciones infecciosas, 93.1% de las defunciones reportadas corresponde a pacientes de alto riesgo y solo 6.9% a pacientes de riesgo habitual, así mismo el 51.1% de los pacientes la causa de defunción fue infecciosa, motivo por el cual se deberán idear estrategias de soporte médico para el manejo para el paciente oncológico en servicios críticos como son urgencias y terapia intensiva como la identificación temprana de choque, valoración oportuna por los servicios de infectología, medicina crítica, para identificar al paciente grave y manejo en terapia intensiva. Actualmente nuestro sistema de salud se encuentra saturado y no se cuenta con cobertura de seguro popular para los estudio pre trasplante, o realización de HLA y en ocasiones tampoco se cuenta con donadores compatibles, los pacientes se verían beneficiados al contar con el uso de un sistema de referencia y contrarreferencia para que de forma oportuna se pueda recibir pacientes en recaída temprana con plan terapéutico intensivo y la valoración de trasplante de medula ósea oportuno en lera remisión, para lograr disminuir el riesgo de una 2da recaída o de morbilidad

asociada a un incremento de la intensidad de tratamiento. Palabras clave. Leucemia Linfoblástica Aguda, Factores biológicos, Hospital del Niño DIF, Hidalgo

ABSTRACT

Leukemia is the most common cancer in the pediatric age and accounts for about a third of all cancer cases in children under 15 years of age. Mexico has an annual average of 2,150 deaths from childhood cancer in the last decade. The aim of this study was to describe some socioeconomic factors of the population treated in the HNDIF Hidalgo who are suffering from acute lymphoblastic leukemia (ALL), as well as to relate biological factors of ALL, and to assign risk to the diagnosis with mortality of the HNDIF Hidalgo patients in the period 2013-2015. The design of the present study was proposed as observational, retrospective and analytical, using contingency table, chi square, odds ratio, mean comparisons (T-Test) and logistic regression. A total of 95 patients diagnosed with ALL were studied, the high risk group corresponds to 70.6% and of habitual risk 29.4%. Of the total of patients, 43 died (45.2%) and 52 remained alive (54.7%). In this work, a proportion of more than double (73.6%) of that reported in the international literature (30%) was found with respect to risk groups. It is important to emphasize that the cytotoxic treatment is directly proportional to the risk; that is, high and very high risk leukemias receive treatments with greater intensity of dose and deductively this generates a higher probability of infectious complications and therefore an increase in morbidity and mortality in general. With the above, we can conclude that the population of the state of Hidalgo that is treated for ALL in the HNDIF Hidalgo predominates the high risk and therefore the percentage of survival is lower than the internationally reported where standard risk ALL predominates. Given that 70.6% of the population is at high risk and receive cytotoxic schemes with greater dose intensity, infectious complications increase, the medical support protocols for oncological patient management in critical services such as emergencies and intensive therapy should be improved. Early identification of shock, timely assessment by infectious disease services, critical medicine, to identify the serious patient and management in intensive care. Likewise, patients would benefit from the use of a reference and counter-referral system so that in a timely manner patients with early relapse can be received with an intensive therapeutic plan and the evaluation of a timely bone marrow transplant in a timely manner, in order to achieve decrease the risk of a second relapse or morbidity and mortality associated with an increase in the intensity of treatment

Keywords. Acute Lymphoblastic Leukemia, biological factors, Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

1 INTRODUCCIÓN

Generalidades

Mundialmente se estima que existen 12 millones de personas diagnosticadas anualmente con cáncer, de los cuales el 3% corresponde a cáncer en la edad pediátrica. ¹ La relevancia epidemiológica radica en que el cáncer es la segunda causa de muerte en menores de 20 años a nivel mundial solo después de los accidentes. Alrededor del mundo cada año se detectan aproximadamente 160 mil nuevos casos de cáncer infantil y mueren alrededor de 90 mil niños por esta causa. En países desarrollados 3 de cada 4 niños sobreviven al menos 5 años después de iniciar su tratamiento, a diferencia de los países en vías de desarrollo en los cuales más de la mitad (60%) mueren. ¹ En términos generales cuando se efectúa una comparación de la mortalidad de cáncer infantil en países industrializados con la de países en vías de desarrollo, no hay duda de que la tasa de mortalidad es mucho más baja en los primeros, esto se debe a múltiples factores como son los sociales, culturales, desarrollo tecnológico, capacitación constante, así como un vasto número de especialistas tanto médicos como paramédicos y gran cantidad de instituciones de alta especialidad. ² El rezago socioeconómico que sufre gran parte de la población de nuestro país es factor determinante para que dos terceras partes de los niños con cáncer no cuenten con diagnóstico oportuno o un tratamiento eficaz; un diagnóstico oportuno y certero se calcula que salvaría la vida del 80% de los niños. ² Desde la primera descripción en 1948 de la remisión temporal de la leucemia inducida por quimioterapia, se ha proporcionado un modelo para la mejora de la supervivencia entre pacientes con cáncer, por una mayor eficacia los regímenes de quimioterapia. La intensidad del tratamiento se establece de acuerdo con la asignación del riesgo; las características clínicas del paciente, las características biológicas de las células de leucemia, y la respuesta temprana al tratamiento. Estas variables son utilizadas para la asignación del riesgo, lo cual predice la probabilidad recaída. Avances en, medición de respuesta molecular, citogenética, mejoras en el soporte de morbilidad particularmente en la infecciosa, han permitido mejorar la asignación de riesgo y por lo tanto del tratamiento; aumentando la tasa de supervivencia desde menos de 10% en la década de 1960 a 90% en la actualidad en países desarrollados. ³ Por otra parte, la incidencia de LLA ha aumentado. Los países ricos suelen tener una mayor incidencia de LLA que países de economías emergentes. Basados en varios registros en la década de 1980 surgió una asociación positiva entre la posición socioeconómica y el riesgo

de padecer LLA. Estos hallazgos han llevado a la especulación sobre varios factores etiológicos potenciales para la LLA en la edad pediátrica relacionado con estilos de vida prósperos.⁴

2 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Cáncer infantil en México

Es indispensable conocer parámetros para poder comprender la magnitud del problema del cáncer infantil en el territorio mexicano. La República mexicana cuenta con 2 millones de kilómetros cuadrados, y un producto interno bruto (PIB) 4% del cual solo el 0.29% se dedica a investigación en salud, con inclusión del tema cáncer. México de acuerdo con el banco mundial tiene ingreso per cápita de 4 mil 400 dólares estadounidenses al año y cuenta únicamente con 120 médicos y 190 enfermeras por cada 100 000 habitantes. Por otro lado, hay menos de 200 oncólogos pediatras y 90 hematólogos pediatras en la República Mexicana.

¹⁶ Sin embargo, no se tiene una distribución geográfica armónica y distribuida de modo estratégico. De tal manera que los planes de sector salud, se debe conseguir una distribución regional uniforme para la atención de estos padecimientos así mismo convenios con centros de 3 er nivel para referencia y contra referencia para pacientes que lo requieran, y presupuesto para los tratamientos oncológicos ya que según un reporte del Hospital Infantil de México Federico Gómez el costo total unitario en LLA de alto riesgo fue de 71,655.00 MXN para el niño de 20 kg y de 95,825.90 MXN para el de 30 kg. En el riesgo habitual el costo de 39,342 MXN (\$3,000 USD) para el niño de 20 kg y de 52,620.14 MXN para el de 30 kg.²¹

En México cada año cerca de 7,000 nuevos casos de cáncer infantil, sumados a los prevalentes, hacen que aproximadamente 18,000 niños y adolescentes requieran atención oncológica, de los cuales 10,000 corresponden a la población sin seguridad social. A partir del 2005, el gobierno federal, a través de la comisión nacional de protección social en salud (CNPSS) incorporó a la cobertura del fondo de protección contra gastos catastróficos al padecimiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en menores de 18 años, paulatinamente fue cubriendo otros tipos de cáncer hasta que, a principios de 2008, se incorporaron a la cobertura financiera por dicho fondo a todos los tipos de cáncer en población menor de 18 años. Con la incorporación de todos los tipos de cáncer a la cobertura financiera del seguro popular, se pretende dar mayor oportunidad al diagnóstico y mejorar la

supervivencia de los pacientes que padecen dichas enfermedades, así como evitar las catástrofes financieras familiares secundarias al gasto que estas patologías conllevan. Todo lo anterior hace que, el 55% de los niños en la República Mexicana, sean diagnosticados y tratados por el sistema de los 55 hospitales del seguro popular; observando una supervivencia global nacional del 68.7%, siendo del 55% en nuestro estado durante el periodo comprendido del 2007 al 2012 supervivencia global en niños con cáncer por registros del seguro popular. De acuerdo con los datos de registro de cáncer en niños y adolescentes (RCNA) del 2011, se tiene actualmente un porcentaje de remisión del 57.3% de los casos, para mortalidad corresponde el 28% y para abandono el 7.5%³. Los primeros tres lugares, de acuerdo con el tipo histológico del tumor en menores de 20 años, lo ocupan: leucemias (30-52%), linfomas y neoplasias reticuloendoteliales y tumores del sistema nervioso central (3%)²²

En México, el impacto social y económico que provoca actualmente el cáncer en niños y adolescentes representa que, del 65 al 90% de las familias sin seguridad social, no cuente con recursos económicos para su atención y tengan que enfrentarse a gastos catastróficos (gastos excesivos por razones de salud que exponen a los hogares a la pérdida de sus ahorros, al endeudamiento, al sacrificio del consumo de otros bienes básicos, como la educación, la vivienda, o incluso a la pérdida del patrimonio familiar) o al abandono del tratamiento por falta de recursos

Al realizar un análisis de los casos atendidos en las unidades médicas acreditadas en México, de 2007 a 2008, se observa que los cánceres más frecuentes son las leucemias, seguida por los linfomas, tumores del sistema nervioso central (SNC), y los sarcomas de partes blandas. Dentro de las leucemias el diagnóstico más frecuente es la leucemia linfoblástica aguda, le sigue la leucemia mieloide aguda, y la leucemia granulocítica; de los linfomas, el más frecuente es el linfoma Hodgkin, en segundo lugar, el linfoma no Hodgkin; respecto a los tumores de SNC el más frecuente es el astrocitoma, el meduloblastoma, el glioma, el ependimoma, y el tumor neuroectodérmico primitivo; de los sarcomas de partes blandas el más frecuente es el rhabdomyosarcoma.

La leucemia linfoblástica aguda es más común en la infancia temprana, y alcanza su mayor incidencia entre las edades de 2 a 3 años (> 80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón entre niños de 8 a 10 años.

La incidencia de LLA en pacientes de 2 a 3 años es aproximadamente 4 veces mayor que entre niños menores de 2 años y casi 10 veces mayor que entre los de 19 años.

Morbilidad

En México se estima que existen anualmente entre 5,000 y 6,000 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años. Entre los que destacan principalmente las leucemias, que representan el 52% del total de los casos; linfomas el 10% y los tumores del sistema nervioso central el 10%. La sobrevivencia estimada en México es del 56% del diagnóstico. La razón de incidencia de casos de cáncer es de 9 casos por 100 mil menores de 18 años para población no derechohabiente en la República Mexicana ¹⁶

Mortalidad

México tiene un promedio anual de 2,150 muertes por cáncer infantil en la última década. El cáncer infantil es la principal causa de muerte por enfermedad en mexicanos entre 5 y 14 años, conforme a las cifras preliminares 2013 reportadas en el sistema estadístico epidemiológico de las defunciones (SEED). ¹⁶

Morbilidad Hidalgo

En Hidalgo entre 2008-2014 se presentaron 528 casos de cáncer menores de 18 años no derechohabientes, con una mediana de la incidencia anual de 10.1 por 100 mil (la 9ª más baja a nivel nacional), con una tendencia al incremento anual de alrededor de 5.3 casos más cada año ($p=0.026$). A su vez, se atendieron en la entidad 441 casos en dicho periodo (registrados en seguro popular, no se incluyó otra derechohabiencia). El 54.9% de los casos fueron hombres. Por grupo de edad, el 37% correspondió a menores de 5 años, 30% de 5 a 9 años, 26% de 10 a 14 años y 7% de 15 a 17 años. Las leucemias ocupan el primer lugar (57.4%), en segundo están los tumores de SNC (8.6%), y en tercero los linfomas con (8.2%). En la serie de años estudiados no se registran incrementos en el número de casos por tipo de tumor y sexo. El 14.1% de los casos atendidos en Hidalgo residen en otras entidades federativas, y el 28.2% de los casos residentes del estado se atienden en otra entidad federativa. El abandono un año después del diagnóstico fue de 1.8% en pacientes residentes del estado, mientras que en casos foráneos fue de 6.2%. A los 5 años, el abandono en residentes fue de 14.2% (el 14º más alto en el país), y en foráneos fue de 14.7%. ¹⁶

La sobrevivida a 5 años en el Hospital del Niño del DIF Hidalgo fue de 44.0% (n=417), ligera, pero sistemáticamente por debajo de la nacional que se reporta en 45.5%²⁷ según el boletín SSA 2014: Comportamiento epidemiológico del cáncer en menores de 18 años. México 2008-2014

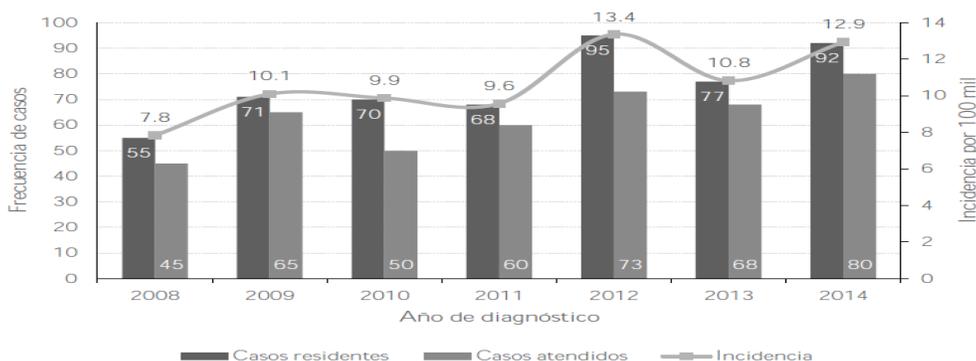


Figura 1- Frecuencia e incidencia de cáncer en menores de 18 años en el estado de Hidalgo 2008-2014

Mortalidad en Hidalgo

En esta entidad federativa entre 2008-2014 el cáncer fue la 4ª causa de mortalidad general (por clasificación GBD) y la 2ª entre las no trasmisibles (14%) en menores de 18 años (350 defunciones), después de las enfermedades congénitas (1,084 defunciones). La mediana de mortalidad por cáncer es de 5.2 por 100 mil, la 7ª más alta a nivel nacional. El 45% de las defunciones fueron mujeres. Por tipo de tumor, las leucemias representaron el 51% de las muertes, seguidas de los tumores de SNC (12%) y los linfomas (6%)²³

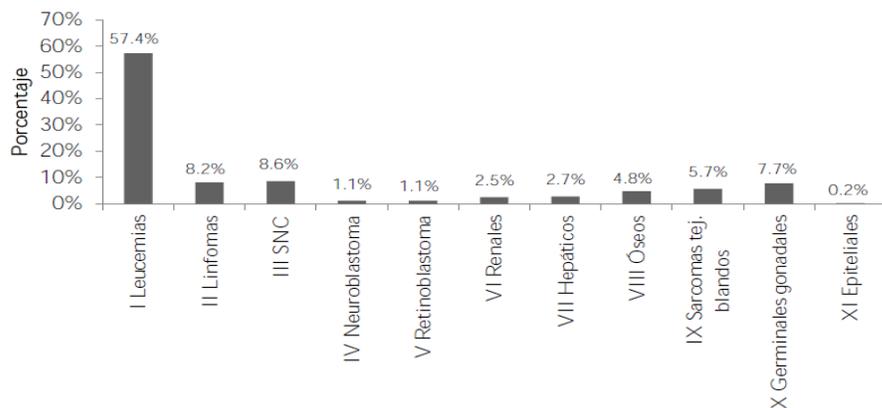


Figura 2.- Porcentaje de casos por tipo de tumor en menores de 18 años no derechohabientes en Hidalgo 2008-2014

Infraestructura de atención

Actualmente México cuenta con 54 unidades médicas acreditadas (UMA) para la atención de pacientes menores de 18 años con cáncer. El estado de Hidalgo cuenta con una UMA, el Hospital del Niño DIF Hidalgo:



DIRECTORIO DE UNIDADES MÉDICAS ACREDITADAS		
ESTADO	UNIDAD MÉDICA ACREDITADA	TIPO DE ACREDITACIÓN
Hidalgo	Hospital del Niño DIF Dirección: Carretera Pachuca–México Kilómetro 82, Colonia Venta Prieta, C.P. 42083, Pachuca, Hidalgo. Teléfono: (01771) 714 15 42 Correo electrónico: drmarco_escamilla@yahoo.com.mx; patofl_dr@yahoo.com.mx	Hematopatías Malignas Tumores sólidos fuera del SNC Tumores sólidos del SNC

Figura 3.- Directorio de unidades medicas acreditadas

En lo referente al recurso humano e infraestructura, el HNDIF Hidalgo se inicia con 7 camas, 1 médico oncólogo pediatra, 1 medico hematólogo; de forma paulatina se integra personal asistencial hasta contar en la actualidad con 4 médicos oncólogos, 1 medico hematólogo, 1 médico pediatra adscrito al servicio, 1 cirujano oncólogo pediatra, 1 psicooncologo y 25 espacios físicos en el área de hospitalización, 1 área de terapia ambulatoria con 12 espacios disponibles, 1 sala de procedimientos, resonancia magnética, tomografía, ultrasonido. En el Hospital del Niño DIF se cumple mas del 90% de la cedula de acreditacion nacional para el programa. Las características de la infraestructura, recurso humano y la oportunidad de contar con atención multidisciplinaria han permitido mantener la atención de estos pacientes ya que la institución se encuentra validada como única unidad médica acreditada para la atención de la población pediátrica con cáncer en el estado de Hidalgo.

Supervivencia leucemia linfoblastica aguda Hospital del Niño DIF Hidalgo

La LLA representa el 50% de los casos nuevos de cáncer que se reciben anualmente en la unidad, de estas la gran mayoría corresponde a leucemia linfoblástica aguda que en la literatura internacional se señala como la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica y en donde de forma paulatina en los países desarrollados se han alcanzado

incrementos significativos en el porcentaje de curación hasta el 80% reportado en la literatura internacional para el grupo de riesgo habitual ⁸

Los datos para este trabajo fueron obtenidos de tesis previamente presentadas en el Hospital del Niño DIF, ya que se cuenta con departamento de bioestadística ni capturista de datos por lo tanto no se cuenta con una base de datos donde se hagan registros de forma dinámica y sistemática.

En el Hospital del Niño DIF se analizó el periodo comprendido de enero del 2005 al diciembre del 2009 donde se llevo a cabo la primera evaluación de la supervivencia a largo plazo de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda se realizó tomando en cuenta, se trató de un análisis retrospectivo en donde fueron susceptibles del análisis 65 pacientes (los que cumplieron criterios de inclusión y los datos suficientes en expediente para análisis – no se reporta el total de expedientes registrados en los cuales se determinaron las siguientes características.^{23, 24, 25}

Masculino	52.31%
Femenino	47.69%
Sobrevivencia libre de enfermedad a 48 meses	20.7 +- 16.3
Supervivencia global a 48 meses	22.4%+-16.3
Alto riesgo supervivencia libre de enfermedad a 48 meses	10.4%+- 9.1
Estándar riesgo supervivencia libre de enfermedad a 48 meses	33.4%+- 15.5

Tabla 1.- Pacientes con leucemia linfoblástica aguda 2005-2009 Hospital del Niño DIF

En el análisis de efectividad de protocolo empleado no se encontró diferencia significativa ($p < 0.069$). Dentro de esta población no se analizaron los pacientes que abandonaron tratamiento, solicitaron alta voluntaria y se tomaron en cuenta los expedientes que contaban con los datos consignados que eran susceptibles del análisis.²³ por lo que el porcentaje de abandono a lo largo de los años no se desconoce por lo que se beneficiaría contar con una base de datos sistemática.

El segundo análisis se trata de un descriptivo que abarca del año 2010 al 2014 en él se describen 153 expedientes de pacientes con leucemia linfoblástica aguda en donde se hace análisis descriptivo encontrando las siguientes variables socioeconómicas que pueden impactar para la supervivencia de este tipo de pacientes:

- El cuidador primario de los pacientes es la madre hasta en el 97%

- Grado de escolaridad del cuidador primario en su mayoría es de secundaria con el 46%, 10% analfabeta
- Solo el 1% del cuidador primario habla lengua diferente al español (náhuatl).

La enfermedad continua con predominio discreto sobre el sexo masculino con un 51% características biológicas de la enfermedad el 90.8% de inmunofenotipo B, solo el 6.4% hiperdiploide, y las translocaciones documentadas fueron t(9:22) en el 1.3%, t(12: 21) en 1.3% y 0,6% con t(1:19), en categoría de riesgo el 64.4% alto riesgo (porcentaje mayor que el reportado en literatura internacional) de los cuales al momento del estudio vivos sin enfermedad el 64.4% permanecían vivos sin enfermedad, de los pacientes con riesgo estándar al momento del estudio el 79% vivos sin enfermedad; durante esta revisión se encontró que el 16 % de los pacientes no tenían inmunofenotipo de esta población el 72% murió con enfermedad.²³

Si bien este análisis no tuvo como principal objetivo analizar la toxicidad dentro de las conclusiones se encontró que el 66% de los pacientes muertos con enfermedad ocurre en el periodo de inducción secundario a proceso infecciosos. La importancia de dichos eventos radica en que al tener población de AR la intensidad del protocolo es directamente proporcional al número y severidad de las complicaciones asociadas a morbilidad no ligada a la enfermedad, se tendrá que intervenir en cuanto la identificación temprana de sepsis / choque para la administración de agentes antimicrobianos de amplio espectro. Al comparar la supervivencia global entre el periodo 2005-2009 (20%) y el periodo 2010 2014 (60%) se encuentra un incremento del 40%. En el periodo estudiado 2013-2015 se encuentra un 52% de supervivencia, con 48% de mortalidad, de los cuales 6.9% fueron de riesgo habitual y 93.1% de alto riesgo. La causa de muerte en 51.1% de los pacientes fue por causa infecciosa, por lo que se hace énfasis en la identificación temprana de datos de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, y choque séptico para iniciar tratamiento oportuno y así mejorar la mortalidad .

3 JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, la LLA en la población pediátrica representa un problema de salud pública en la República Mexicana, ya que la tasa de incidencia es significativa al ser el tipo de cáncer más frecuente en nuestra población (57.4%) (16).Con el presente trabajo se pretende

identificar los factores de riesgo tanto socioeconómicos, características biológicas de la enfermedad, para así poder asignar el riesgo de recaída, y de ser susceptibles de incidir en ellas medidas que impacten en la reducción de la morbi/mortalidad.

4 OBJETIVO

a. Objetivo general

Describir de forma retrospectiva los factores de riesgo que influyen en la supervivencia en el paciente oncológico con leucemia linfoblástica aguda en una proyección a 36 meses.

b. Objetivos específicos

Describir de forma retrospectiva los factores de riesgo que influyen en la supervivencia en el paciente oncológico a 12 meses con proyección a 36 meses.

Describir las variables a estudiar en los siguientes rubros sociales, biológicos, factores propios de la enfermedad y tratamiento.

Identificar el nivel socioeconómico, escolaridad, y ocupación de la población para determinar si son factores de riesgo que modifican la mortalidad de los pacientes con leucemia.

Describir los factores no modificables del paciente, y asociar con factores de riesgo biológico para determinar si se asocia a un incremento en la mortalidad.

Elaborar una tabla donde se recaben las características tanto clínicas como estudios de laboratorio de los pacientes atendidos por LLA en el HNDIF Hidalgo. Lo anterior se realizará mediante el expediente electrónico del Hospital del Niño DIF Hidalgo y la base de datos de seguro popular donde se tienen registrados los pacientes diagnosticados con LLA en el periodo 2013-2015.

5 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital del Niño DIF Hidalgo es el centro de referencia estatal para el manejo de pacientes oncológicos en edad pediátrica de nuestra entidad, donde en su mayoría el diagnóstico es leucemia linfoblástica aguda. De estos pacientes se catalogan de acuerdo a

sus factores de riesgo, y en base a eso se inicia su tratamiento citoreductor. La LLA constituye el 25% de las neoplasias malignas en la infancia y el 75% de las leucemias en la edad pediátrica. El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años. En los Estados Unidos, la incidencia de LLA es de aproximadamente 30 casos por millón de personas menores de 20 años, con una incidencia máxima entre los 3 y 5 años. La incidencia varía significativamente según la raza y el grupo étnico: 14.8 casos por millón de población negra, 35.6 casos por millón de blancos y 40.9 casos por millón de hispanos. En América Latina, el principal cáncer relacionado causa de muerte para la edad pediátrica es leucemia, otros diagnósticos de cáncer, como algunos tumores sólidos (tumores cerebrales, óseos y renales) también son frecuentes; sin embargo, en tumores sólidos no se han presentado cambios importantes en sus protocolos terapéuticos, así como las tasas de supervivencia permanecen estables.

6 HIPÓTESIS

Los factores biológicos en leucemia linfoblástica aguda como son índice de DNA, riesgo asignado, tiempo de recaída, sitio de recaída y los factores socioeconómicos influyen en la mortalidad de los pacientes.

7 MÉTODOS

7.1 Contexto de la investigación

Al existir factores de riesgo biológico y socioeconómicos que influyen en la evolución de leucemia linfoblástica aguda, se decide realizar una descripción de los factores socioeconómicos y se analizan algunos factores biológicos, incluyendo los pacientes que fueron diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en el periodo 2013-2015 en el Hospital del Niño DIF Hidalgo.

Se realizará una tabla donde se recolectaran todos estos datos, y se realizará un estudio de regresión logística, métodos tabla de continencia, razón de Momios chi cuadrada, comparaciones de medias y con el programa Stata para análisis estadístico, sobre los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital del Niño DIF

Hidalgo en el periodo 2013-2015, para así poder identificar en los pacientes de reciente diagnóstico, identificar factores de riesgo y estadificarlos ,si es posible identificar factores susceptibles de intervención que incida en la mejoría de la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de LLA.

Diseño del estudio

El diseño se planteó como descriptivo, retrospectivo y analítico

7.2 Selección de la población

7.2.1 *Criterios de inclusión*

Paciente en edades pediátricas que fueron diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda y que hayan sido tratados en el área de oncología del Hospital del Niño DIF del estado de Hidalgo en el periodo 2013-2015.

Población menor de 17 años 6 meses, derechohabientes al seguro popular que radican en el estado Hidalgo de los 2013-2015 tratados en el área de oncohematología en el Hospital del Niño DIF Hidalgo

7.2.2 *Criterios de exclusión*

- Pacientes mayores de 17 años 6 meses con derechohabientes a IMSS, ISSSTE.
- Pacientes que radican fuera del estado de Hidalgo.
- Pacientes diagnosticados fuera del periodo 2013-2015.
- Pacientes que cuenten con diagnostico oncológico diferente a leucemia linfoblástica aguda.
- Según la base de datos obtenida del seguro popular del Hospital del Niño DIF Hidalgo, la muestra de 95 pacientes que fueron diagnosticados confirmados de leucemia linfoblástica aguda en el periodo 2013-2015 cuentan con la información necesaria para ser susceptibles de análisis.

7.2.3 Criterios de eliminación.

Según la base de datos obtenida en el archivo de gastos catastróficos del Hospital del Niño DIF Hidalgo, la muestra de 95 pacientes que fueron diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en el periodo 2013-2015 de los cuales 95 (100%) fueron susceptibles de análisis.

7.3 Marco Muestral

7.3.1 Tamaño de la muestra

La muestra constó de 95 pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en el periodo 2013-2015 obtenida en el archivo de seguro popular del Hospital Del Niño DIF

7.3.2 Muestreo

La muestra constó de 95 pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en el periodo 2013-2015 obtenida en el archivo de seguro popular del Hospital Del Niño DIF

7.4 Definición operacional de variables

En la tabla 2 se muestra un tabulado que describe el grupo de variables y a su vez el tipo, escala de medición y posibles valores o codificación.

Grupo de Variables	Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Valores/Codificación
Factores sociales	Edad	Continua	Media, desviación estándar.	1-∞
	Sexo	Dicotómica	Porcentaje	1-Femenino 2-Hombre
	Lugar de nacimiento	Catagórica nominal	Porcentaje	Cualquier municipio perteneciente al Estado de Hidalgo
	Propiedad del Hogar	Catagórica nominal	Porcentaje	1- Prestada. 2- Propia 3- Rentada
	Servicios en el Hogar (Agua, Luz y Drenaje)	Dicotómica.	Porcentaje	1- Si 2- No

	Religión	Catagórica nominal	Porcentaje	1- Católica 2- Evangélica
	Lengua	Catagórica nominal	Porcentaje	1- Español 2- Español/Dialecto 3- Náhuatl
	Número de Hijo	Discreta	intervalo	1-∞
	Escolaridad	Catagórica nominal	Porcentaje	1- Primaria. 2- Secundaria. 3- Bachillerato. 4- Ninguna.
Diagnostico Morfológico.	Hemoglobina	Continua	Media, desviación estándar.	1-∞
	Leucocitos	Continua	Media, desviación estándar.	1-∞
	Neutrófilos	Continua	Media, desviación estándar.	1-∞
	Plaquetas	Continua	Media, desviación estándar.	1-∞
	Inmunofenotipo	Dicotómica	Porcentaje	1- B 2- T
	Índice DNA	Dicotómica	Porcentaje	1- Mayor a 1.16 2- Menor a 1.16
	Protocolo de Quimioterapia	Catagórica nominal	Porcentaje	1- Primera remisión 1.BFM 2.St Jude XIII A 3.St Jude XIII B Recaídas Medula ósea IDAFLAG LLA3 COG BFM REZ Recaídas a SNC POG96 LLA3 COG BFM REZ
	Recaída	Dicotómica	Porcentaje	1- Si. 2- No
	Traslocaciones	Catagórica nominal	Porcentaje	1- t (9:22) 2- t (4:11) 3- t (1:19) 4- t (12:21)

	Vigilancia	Dicotómica	Porcentaje	1- Si. 2- No
Clínica	Adenomegalias	Dicotómica	Porcentaje	1- Si. 2- No
	Hepatomegalia	Dicotómica	Porcentaje	1- Si. 2- No
	Esplenomegalia	Dicotómica	Porcentaje	1- Si. 2- No
	Tumor mediastinal	Dicotómica	Porcentaje	1- Si. 2- No
	Infiltración	Dicotómica	Porcentaje	1- Si. 2- No
	Lisis Tumoral	Dicotómica	Porcentaje	1- Si. 2- No
	Estado Nutricional	Categoría ordinal	Porcentaje	1- Desnutrición 2- Eutrófico. 3- Sobrepeso. 4- Obesidad.
Complicaciones Clínicas asociados a la mortalidad	Número de eventos por Neutropenia y fiebre	Discreta	Intervalo	0-∞
	Número de eventos por Mucositis	Discreta	Intervalo	0-∞
	Número de eventos por Colitis	Discreta	Intervalo	0-∞
	Número de eventos por Neumonía	Discreta	Intervalo	0-∞
	Número de eventos por GEPI	Discreta	Intervalo	0-∞
	Número de eventos por Infecciones en la piel	Discreta	Intervalo	0-∞
	Número de eventos por Sepsis	Discreta	Intervalo	0-∞
	Número de eventos por Choque	Discreta	Intervalo	0-∞

Tabla 2.- Variables utilizadas

Gasto de inversión	
Equipo de laboratorio	\$0.00
Mobiliario y equipo de oficina	\$ 5000.00
Equipo de cómputo y periféricos	\$13,000.00
Subtotal	\$18,000.00

Tabla 6.- Gasto de inversión

Los gastos fueron cubiertos en su totalidad por el autor.

7.5 *Instrumentos de recolección*

Se tuvo acceso a los expedientes clínicos electrónico de todos los pacientes en edad pediátrica que fueron diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en el área de oncología del Hospital del Niño DIF Hidalgo en el periodo 2013-2015 y mediante el software Excel 2016 ® se realizó una plataforma en formato ordinario tomando como columnas las variables mencionadas en el apartado anterior y a las filas como observaciones de los pacientes registrados.

7.6 *Aspectos éticos*

De acuerdo a la Ley general de salud titulo segundo de los aspectos éticos en la investigación en seres humanos y pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos, se considera el estudio como investigación sin riesgo ya que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Se realizó un estudio con información obtenida de expedientes clínicos. Se realizó una plataforma que no contiene información personal por la cual se logre la identificación de los sujetos registrados, por lo que no es necesario obtener cartas de autorización y compromiso para el uso de la información. La información obtenida de esta base de datos se utilizará únicamente para llevar a cabo los objetivos antes mencionados en este estudio.

7.7 *Análisis estadístico*

Se utilizaron métodos tabla de continencia, razón de Momios chi cuadrada, comparaciones de medias (T-Test) y regresión logística.

8 MARCO TEÓRICO

Epidemiología global de leucemia linfoblástica aguda (LLA)

La LLA constituye el 25% de las neoplasias malignas en la infancia y el 75% de las leucemias en la edad pediátrica. El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años. En cuanto al sexo, la LLA predomina ligeramente en los varones (masculino – femenino, 1:1.3) sobre todo en la edad puberal. Las diferencias geográficas son notables; mientras que, en los países menos desarrollados, como norte de África y medio oriente, predominan los linfomas y las LLA de estirpe T, en los países industrializados la LLA de estirpe B es la más frecuente de las hemopatías malignas. Este hecho se ha relacionado con la mayor facilidad para la exposición a determinados agentes medioambientales “leucemógenos” en los países industrializados. En los países con poblaciones heterogéneas, se ha observado una mayor incidencia de LLA en la raza blanca.⁴ Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula es multifactorial. En el caso de la LLA, estos eventos se producen durante la ontogenia del linfocito. Estos precursores linfoides presentan una alta tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos; características que favorecen la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna

Epidemiología en Estados Unidos

En los Estados Unidos, la incidencia de LLA es de aproximadamente 30 casos por millón de personas menores de 20 años, con una incidencia máxima entre los 3 y 5 años. La incidencia varía significativamente según la raza y el grupo étnico: 14.8 casos por millón de población negra, 35.6 casos por millón de blancos y 40.9 casos por millón de hispanos. La LLA infantil se desarrolla con mayor frecuencia en niños que en niñas (masculino: femenina relación, 55% a 45%). La leucemia linfoblástica aguda supone el 77% de los casos, la leucemia mieloide aguda 11 %, y la mieloide crónica 2-3 % de los casos⁵. Esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a niños con determinados trastornos cromosómicos como el síndrome de Down, síndrome de Bloom, Ataxia -Telangiectasia, y síndrome de Fanconi.^{4, 5, 6}

Epidemiología en Latinoamérica

Los 21 países que componen América Latina cuentan con una población total de más de 500 millones de personas. A pesar del poco crecimiento económico y social en las últimas

décadas, la desigualdad y la pobreza siguen siendo uno de los principales desafíos para los gobiernos.⁶

Casi 9 de cada 10 personas de entre 15 y 20 años viven en el mundo en vías de desarrollo, incluido América Latina. Por lo tanto, las mejoras para servicios de tratamiento del cáncer son necesarias. Sin embargo, en la planificación de servicios para este grupo requiere estudios epidemiológicos detallados basados en la población, en la actualidad hay pocos estudios que hablen de la sobrevida de LLA en países de América Latina.^{5,6} En países desarrollados las tasas de mortalidad por cáncer en la edad pediátrica están bien documentadas y han mostrado aumento en la sobrevida a 5 años desde principios de la década de 1960 a la actualidad.

En América Latina, el principal cáncer relacionado causa de muerte para la edad pediátrica es leucemia, otros diagnósticos de cáncer, como algunos tumores sólidos (tumores cerebrales, óseos y renales) también son frecuentes; sin embargo, en tumores sólidos no se han presentado cambios importantes en sus protocolos terapéuticos, así como las tasas de supervivencia permanecen estables.¹

Las tasas más altas de mortalidad por leucemia durante el 2000-2004 se encontraron en México y Ecuador para niños de ambos sexos. En el estudio Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America muestran la cantidad incidencia de LLA y su mortalidad por edad, entre hombres y mujeres en los grupos de edad de 0-14 años y 15-24 años, respectivamente, en 12 países por tres períodos de 5 años (1980-1984, 1990-1994 y 2000-2004), como, así como el cambio porcentual global y la relación hombre: mujer calculada a partir del promedio de casos en cada sexo. Figura 4 Para la población pediátrica, el porcentaje global presentó cambios del período 1980-1984 a 2000-2004 que indican un aumento de las tasas de ambos sexos en Colombia, Ecuador y México, con tasas sustancialmente más altas para México. Paraguay mostró una mayor tasa de solo hombres, mientras que Colombia, Uruguay, y Venezuela mostraron mayores tasas solo para mujeres. Para los niños, se observó un cambio porcentual global para las mujeres en México (+ 20.9%), mientras que hombres en Ecuador (+ 32.7%) tuvo el porcentaje global más alto. Todos los demás países tuvieron un descenso cambio porcentual global, el más bajo siendo para niñas en Uruguay (-63.6%) y masculino en Costa Rica (-40.9%). La relación hombre:

mujer indica tasas más altas para los hombres que para las mujeres en todos los países para niños y adolescentes^{1, 2, 3, 4}

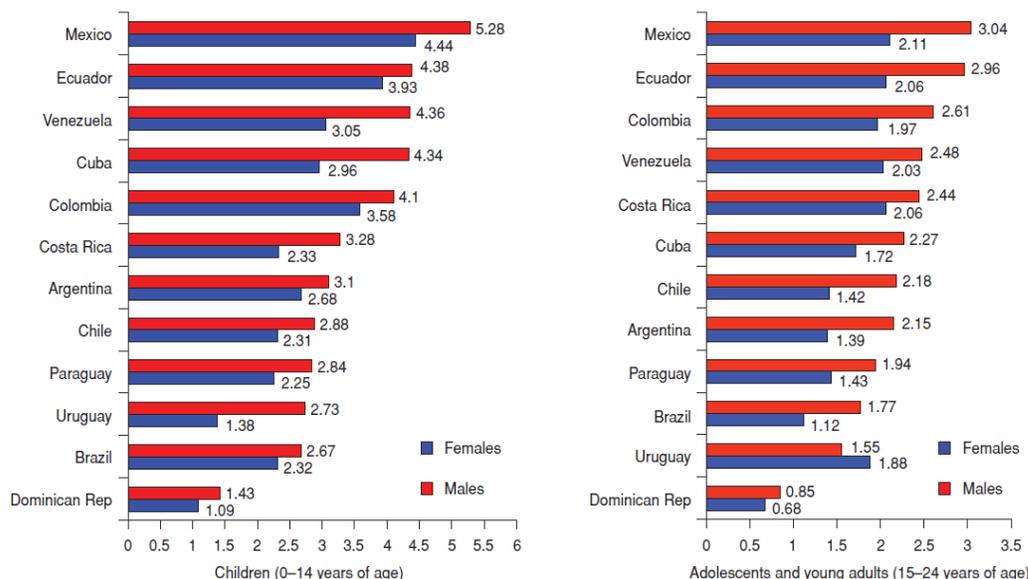


Figura 4.- Incidencia de leucemia linfoblástica aguda en Latino América. Obtenido de Curado et al. 2014. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America *Rev Panam Salud Publica* 29(2)

	Males					Females					Male to female ratio 2000-2004 (cases) ^b
	1980-1984 TR ^a	1990-1994 TR	2000-2004 TR	Average number of deaths (2000-2004)	Global % change	1980-1984 TR ^a	1990-1994 TR	2000-2004 TR	Average number of deaths (2000-2004)	Global % change	
Argentina	6.19	4.22	3.10	89.00	-49.92	4.41	3.02	2.68	74.00	-39.23	1.20
Brazil	3.32	2.70	2.67	387.00	-19.58	2.61	2.22	2.32	319.00	-11.11	1.21
Chile	4.59	4.05	2.88	34.00	-37.25	4.17	3.20	2.31	27.00	-44.6	1.26
Colombia ^c	4.00	4.17	4.10	157.00	2.50	3.47	3.90	3.58	129.00	3.17	1.22
Costa Rica	5.40	4.27	3.28	11.00	-39.26	5.90	3.77	2.33	8.00	-60.51	1.38
Cuba	4.54	4.07	4.34	27.00	-4.41	3.98	3.16	2.96	17.00	-25.63	1.59
Dominican Republic ^d	2.39	1.39	1.43	13.00	-40.17	1.76	1.30	1.09	9.00	-38.07	1.44
Ecuador	4.23	4.52	4.38	52.00	3.55	3.62	4.06	3.93	45.00	8.56	1.16
Mexico	4.43	4.40	5.28	486.00	19.19	3.67	3.77	4.44	392.00	20.98	1.24
Paraguay ^e	2.91	3.43	2.84	17.00	-2.41	1.76	2.17	2.25	13.00	27.84	1.31
Uruguay ^f	6.42	3.40	2.73	6.00	-57.48	3.79	3.17	1.38	3.00	-63.59	2.00
Venezuela ^g	4.63	4.63	4.36	100.00	-5.83	4.08	4.10	3.50	78.00	-14.22	1.29

Tabla 4.- Número de casos, mortalidad por edad y sexo de LLA en Latino América Obtenido de Curado et al. 2014. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America *Rev Panam Salud Publica* 29(2)

Factores de riesgo

Genéticos. Ciertas enfermedades genéticas se acompañan de un sistema inmunológico anormal o deficiente. Además del contagio de serias infecciones debido al inmunocompromiso, estos niños también tienen una mayor tendencia a desarrollar leucemia.

Aunque estas deficiencias congénitas inmunológicas pueden ser transmitidas a los hijos los adultos sobrevivientes de leucemia que no han tenido esas enfermedades hereditarias no transmiten un mayor riesgo de leucemia a sus hijos. ⁸

El síndrome de Li-Fraumeni. Es una enfermedad rara autosómica dominante donde existe una mutación que afectan al gen supresor tumoral TP53 situado en el cromosoma 17p13.1, lo que les hace muy propensos a desarrollar diferentes tipos de cáncer a edades tempranas, entre ellos osteosarcomas y otros sarcomas, cáncer de mama, leucemias, linfomas y tumores cerebrales. Se ha encontrado una mutación germinal del gen TP53 en el 70% de las familias con dicho síndrome, así como en algunas familias o pacientes con patrones de la enfermedad sugestivos del síndrome, sin cumplir estrictamente los criterios. El riesgo de desarrollar cáncer para un paciente portador de una mutación deletérea en el gen TP53 es del 15% a los 15 años, del 80% para las mujeres de 50 años, y 40% para los hombres de la misma edad. ⁹

Síndrome de Down. Estos niños tienen 15 veces más probabilidades que otros niños de desarrollar leucemia. Este síndrome se asocia también con una enfermedad parecida a la leucemia dentro del primer mes de vida, la cual puede resolverse por sí misma sin usar la quimioterapia. Tienen un riesgo acumulativo de desarrollar leucemia de 2.1% al llegar a los 5 años, y de 2.7% al llegar a los 30 años. Aproximadamente dos tercios de los casos de leucemia aguda en niños con síndrome de Down son LLA. ¹⁰

El síndrome de Klinefelter. Este síndrome está asociado también con un mayor riesgo de desarrollar leucemia. ⁹

Otros trastornos genéticos como la neurofibromatosis, la ataxia telangiectasia, el síndrome de Wiscott-Aldrich y la anemia de Fanconi también llevan consigo un mayor riesgo de contraer leucemia, pero más comúnmente dan lugar al linfoma no Hodgkin y a otros tipos de cáncer. ¹¹

En el caso de los gemelos homocigotos, si uno de ellos desarrolla leucemia linfoblástica aguda o leucemia mieloide aguda antes de los 6 años, el gemelo tiene de un 20% a un 25% de probabilidad de desarrollar leucemia. Los síndromes genéticos descritos que desarrollan LLA tiene como características originarse, por lo general, dentro de los primeros 5 a 8 años después del diagnóstico y tienden a ser difíciles de tratar. Los pacientes que reciben

tratamiento intensivo para suprimir su función inmunológica (sobre todo los pacientes con trasplantes de órganos) tienen mayor, riesgo de contraer cáncer, especialmente del sistema linfoide. Esto incluye la leucemia linfoblástica aguda. ¹¹. Las LLA con reordenamiento del gen MLL, se han observado con mayor frecuencia en población menor de un año y en las leucemias agudas secundarias a la exposición a agentes inhibidores de la topoisomerasa II. A partir de esta observación, se ha desarrollado la hipótesis de que las sustancias en la dieta, medicamentos o en el ambiente que inhiban las topoisomerasas y la capacidad reducida del feto o de la madre de eliminar estas sustancias podrían aumentar el riesgo de desarrollar leucemia aguda en el lactante. Se ha dado mucha importancia al papel de los virus en el estudio de la etiología de las leucemias, esto es debido a que la mayoría de las LLA se producen en un periodo de la vida en el cual el sistema inmune está en desarrollo y podría ser más susceptible a los efectos oncogénicos de determinados agentes virales. Los virus de Epstein-Barr en la LLA-L3 y los HTLV I y II se han asociado a leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica. ¹¹

Clasificación de la leucemia linfoblástica aguda

Morfología

Se han realizado múltiples clasificaciones morfológicas de las LLA. En los años '70, un grupo de franceses, estadounidenses y británicos (FAB) expertos en leucemia dividieron la LLA en tres subtipos (L1, L2 y L3), basándose las características morfológicas (tamaño y forma de la célula presencia de nucleolos, tamaño del núcleo), de las células de la leucemia después de ser teñidas. Para el estudio de las leucemias agudas se recomiendan como útiles las siguientes técnicas citoquímicas: mieloperoxidasas, Sudán negro B, esterases específicas y no específicas fosfatasa ácida, tinción de PAS (Periodic Acid-Schiff) y tinción ORO (cloruro de mercurio y cloruro de oro). figura 5. ¹²

L1 - Alrededor de 25 a los 30% de casos adultos y los 85% de casos de la niñez de todos están de este subtipo. En este tipo pequeñas células se ven con: forma nuclear regular, cromatina homogénea, nucléolo pequeño o ausente, citoplasma escaso

L2 – Alrededor de 70% de casos adultos y los 14% de casos de la niñez son de este tipo. Las células son grandes y o las formas variadas con: forma nuclear irregular, cromatina heterogénea, nucléolo grande

L3 - Esto es un subtipo más raro con los solamente casos de 1 a del 2%. En este tipo las células son grandes y uniformes con las vacuolas en el citoplasma que cubre el núcleo.

El propósito de la clasificación del FAB es, primordialmente, ayudar a distinguir entre LLA y LMA. No hay una única prueba bioquímica o citoquímica asequible para el diagnóstico de certeza de leucemia aguda. Sin embargo, la citoquímica puede ser esencial para su clasificación.

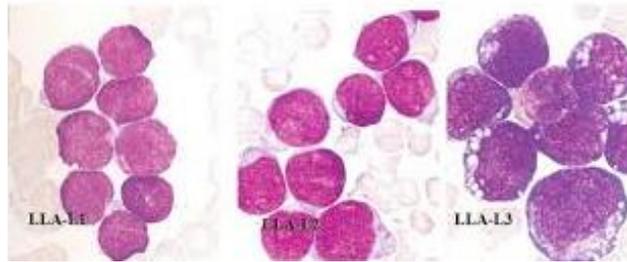


Figura 5.- Clasificación FAB Obtenida de Arroyo-Sánchez, Interpretación morfológica y citológica de la leucemia aguda .2015

Inmunofenotipo

Immunobiológica: La aparición de los anticuerpos monoclonales y las mejoras en las técnicas de citometría de flujo y reacción en cadena de la polimerasa han permitido clasificar las LLA en distintos tipos según el estadio madurativo de sus linfoblastos. Figura 4. Esta clasificación es la más utilizada en la actualidad y tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas ^{7, 9}

Citogenética: los avances de las técnicas y conocimientos de la biología molecular de los últimos años han permitido identificar casi el 100% de las anomalías citogenéticas de las células leucémicas. estas pueden afectar al número total de cromosomas o a su estructura. Se ha comprobado que la hiperdiploidía (aumento del número de cromosomas >51) en los linfoblastos es un factor de buen pronóstico. Dentro de las teorías acerca de la hiperdiploidia como característica de buen pronóstico se encuentra que las células leucémicas hiperdiploides tienen una mayor predisposición a la apoptosis porque son capaces de acumular mayor concentración de metabolitos activos del metotrexato (poliglutamatos) y por lo tanto son más sensibles al fármaco. ^{7, 9}

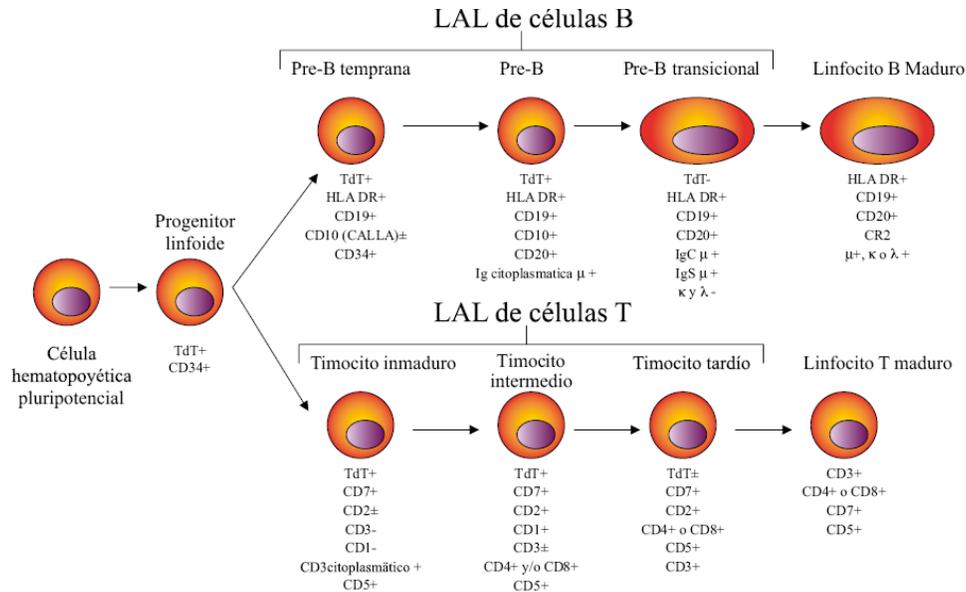


Figura 6.- Ontogenia del linfocito Obtenida de Arroyo-Sánchez, Interpretación morfológica y citológica de la leucemia aguda .2015

Ploidía

El índice de DNA determinado a través de citometría de flujo permite medir los linfoblastos que se encuentran en fase "S" del ciclo celular. De tal manera que cuando el índice es mayor de 1.16 se identifica a los pacientes con hiperdiploidia (>50 cromosomas) siendo en éstos, una instancia de buen pronóstico, relacionado con una mayor sensibilidad de los agentes quimioterápicos fase específicos. Cuando el índice de DNA está por debajo de 1.16 los pacientes presentan hipodiploidía.

En leucemias pediátricas de linaje de células B, las translocaciones t(12;21) (TEL-AML / ETV6-RUNX1), t(1;19) (E2A-PBX1 / TCF3-PBX1) y t(9;22) (BCR-ABL) y las fusiones que involucran al gen MLL (principalmente MLL-AF4) son las anomalías genéticas mejor caracterizadas y de mayor frecuencia. En promedio, ETV6-RUNX1 se ha reportado en el 25% (rango de 3-45%) de los casos, seguido por TCF3-PBX1 (13%), BCR-ABL (3-5%) y MLL-AF4 (6.0%)¹¹

El análisis de índice de ADN utilizando la citometría de flujo se ha convertido en una herramienta importante para medir e identificar las poblaciones celulares anormales. El estudio del contenido del ADN celular puede proveer información para el análisis del ciclo celular, así como establecer el índice (indicador indirecto de aneuploidías). De acuerdo con

las guías internacionales de institutos pediátricos, contar con la cuantificación del índice de ADN es de vital importancia para la correcta clasificación del riesgo a recaída temprana.

Los beneficios en la asignación de riesgo que ofrece la integración de todas las herramientas diagnósticas ayuda al clínico a implementar tratamiento. Al contar con el índice de ADN puede reclasificarse pacientes que anteriormente estaban clasificados como en riesgo estándar, se otorga riesgo alto, con la posibilidad de modificar el esquema de tratamiento y así aumentar sus posibilidades de supervivencia libre de enfermedad.¹³

Aún con el considerable progreso en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica, la recaída de la enfermedad es un problema persistente y difícil de resolver, un considerable número de recaídas sucede en niños a los que se asignó un riesgo bajo o intermedio al momento del diagnóstico; lo anterior constituye un problema heterogéneo y características clínicas y de laboratorio iniciales.

Linaje	Anormalidades citogenéticas	Genes	Frecuencia %		Pronóstico
			Otras poblaciones (%)	Niños mexicanos (%)	
Células B	Hiperdiploidía		20-307, 10, 13, 14, 15	22.9 ¹⁶ , 8 ⁺¹⁹	Favorable
	Hipodiploidía		5-67, 10, 13, 14, 15	0 ⁺¹⁹	Desfavorable
	t(12;21)(p13;q22)	TEL-AML1	257, 10, 13, 14, 15	7.4-1416, 17, 18	Favorable
	t(1;19)(q23;p13)	E2A-PBX1	137, 10, 13, 14, 15	7.1-11.517, 18	Desfavorable [*]
	t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL1	3-57, 10, 13, 14, 15	2-517, 18, 19 ⁺¹⁹	Desfavorable
	t(4;11)(q21;q23)	MLL-AP4	67, 10, 13, 14, 15	1.4 ¹⁵ 11 ⁺⁺¹⁹ , 23 ^{**20}	Desfavorable
Células T	9q34	NOTCH1	607, 15	Se desconoce	Desfavorable
	10q24	HOX11	207, 15	Se desconoce	

Figura 7.- Anomalidades genéticas más frecuentemente detectadas por citogenética. Obtenido de González – Meneses. Bases genéticas y moleculares en el cáncer infantil.2016

La recaída constituye el obstáculo más importante para la curación de esta enfermedad y aun en países industrializados ocurre con frecuencia de 15 a 20%, mientras que en otras regiones del mundo en desarrollo se observan porcentajes mayores a 30%. Por lo anterior se requiere no solo una clasificación más precisa del riesgo de recaída, que incluya sitios nacionales y/o internacionales de concentración de muestras validados ya que estos mejoran la confiabilidad del resultado.¹⁴

Cuadro Clínico

La presentación clínica de LLA refleja la infiltración de la médula ósea por parte de los blastos y la extensión extramedular de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la insuficiencia medular: trombocitopenia (sangrado, petequias, purpura) (48%), anemia (43%), Neutropenia (53%).¹⁶

El síndrome febril (61%), dolor óseo (23%) como resultado de células leucémicas en sistema óseo, síndrome infiltrativo: adenopatías (50%), esplenomegalia (63%) hepatoesplenomegalia (68%). Dentro de los hallazgos de laboratorio el recuento de leucocitos menor de 10 000 u/dL (53%) entre 10 000 u/dL y 49 000 u/dL (30%) y mayor de 50 000 u/dL (17%), hemoglobina menor de 7 gr/dL (43%) entre 7.1gr/ dL-10.9 gr/ dL (45%) mayor de 11 gr/dL (12%) ,recuento de plaquetas menor de 20 000/ mL (28%) entre 20 000/ mL y 99 000/ mL (47%) y más de 100 000/ mL (25%).^{2, 11} son los síntomas y los datos analíticos más frecuentes en pacientes con LLA. Raras veces las LLA se presentan con pancitopenia severa. En este caso, siempre deberemos realizar el diagnóstico diferencial con la aplasia de médula ósea. El 65% de los pacientes con LLA presentan algún grado de hepatoesplenomegalia, que suele ser asintomática. La duración de los síntomas en pacientes con LLA puede ser de días e, incluso, meses. La anorexia es frecuente, pero no la pérdida de peso significativa. A veces, como consecuencia de la infiltración de la medula ósea, estos pacientes presentan dolores en huesos largos e, incluso, artralgias que pueden confundirnos con enfermedades reumatológicas (hasta el 25% de los pacientes que debutan con LLA presentan dolores osteoarticulares). La presentación clínica de las LLA de estirpe T (un 15% del total de LLA) posee unos rasgos característicos. Los pacientes son, generalmente, de mayor edad y presentan recuentos leucocitarios mayores al diagnóstico y la presencia de tumor mediastinal.¹⁷

Riesgo de recaída

El riesgo de recaída se asigna de acuerdo con ciertas características y de acuerdo al grupo se iniciará esquema de quimioterapia. Tabla 5. Se puede dividir en recaída temprana -menos de 18 meses- o recaída tardía -más de 18 meses-. Los grupos de riesgo de acuerdo con los factores pronósticos podrían dividirse asignarse a 3 categorías de riesgo ¹⁸

- **Riesgo Bajo:** LLA de estirpe celular B, edad entre 1 y 10 años, recuento leucocitario inicial menor de 50 x 10⁹/L y presentar la fusión TELAML1 y/o hiperdiploidia (trisomías 4, 10 y/o 17). Los pacientes que cumplen estos criterios tienen un pronóstico excelente.¹¹ con supervivencia del 85%
- **Riesgo Habitual:** las mismas características que el grupo de bajo riesgo, pero sin presentar las alteraciones citogenéticas (fusión TEL-AML1 o trisomías). Con supervivencia de 70%
- **Alto riesgo:** resto de los pacientes con LLA de estirpe B y pacientes con LLA de estirpe T con supervivencia del 60%¹¹

<i>Riesgo</i>	<i>Porcentaje de casos</i>
Riesgo Habitual	29.9%
Riesgo Intermedio	57.1%
Alto Riesgo	13%

Tabla 5.- Grupos de riesgo de acuerdo con los factores pronósticos según BFM

<i>Grupo de riesgo</i>	<i>Porcentaje de pacientes (%)</i>	<i>Criterios</i>
Riesgo estándar	40	Inmunofenotipo B, con IDNA mayor de 1.16, TEL-AML1, edad entre 1-9.9 años al diagnóstico, cuenta leucocitaria al diagnóstico menor de 50000 Sin infiltración a SNC, testículo, BCR-ABL negativo
Alto riesgo	50	Casos que no cuentan con criterios de riesgo estándar o muy alto riesgo, incluye inmunofenotipo T
Muy alto riesgo	10	T (9:22), BCR ABL, blastos >1% en el día 42 de inducción a la remisión, o >0.1% de blastos a los 4 meses después de la inducción a la remisión

Tabla 6.- Riesgo asignado en estudio St Jude XV

Las fases del tratamiento citoreductor se pueden dividir en fases: Inducción a la remisión, intensificación, mantenimiento, vigilancia.¹⁹

Inducción: es la fase inicial del tratamiento que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces (2 a 3 log) la carga leucémica, eliminando en lo posible las células con resistencia primaria. La remisión se ve reflejada en la desaparición clínica de enfermedad detectable, en la recuperación hematológica, en la disminución de los blastos en MO a menos de 5%, ausencia

de blastos en el LCR y un nivel de enfermedad mínima residual detectable por PCR o citometría de flujo menor a 10⁻⁵. Lo anterior puede ser logrado en 90% de los pacientes con riesgo habitual empleando una combinación de 4 a 6 medicamentos en un programa intensivo durante las primeras 4-6 semanas e incluye el uso de quimioterapia intratecal. En este protocolo la primera semana incluye una ventana terapéutica con esteroide (prednisona) que se emplea con el fin de evaluar la respuesta al medicamento como factor pronóstico, además de reducir las complicaciones metabólicas relacionadas con la carga leucémica que se presentan al iniciar quimioterapia. La dosis de quimioterapia depende del riesgo otorgado, a mayor riesgo mayor dosis.¹⁹

Intensificación (consolidación/reinducción) La fase de intensificación es la administración de un tratamiento intensivo inmediatamente tras finalizar la inducción. El objetivo de esta es erradicar las células leucémicas residuales que han sido persistido al tratamiento de inducción, contribuyendo con ello a disminuir el riesgo de recaída. Posteriormente, se realiza una reinducción que consiste en la repetición del tratamiento de inducción con ligeras modificaciones aproximadamente a los tres meses de adquirir la remisión completa.¹⁹

Mantenimiento: el objetivo de esta fase es eliminar la enfermedad residual que persiste al final de la inducción y erradicar la clona leucémica. Los pacientes con LLA requieren tratamientos de mantenimiento muy prolongados. Se ha comprobado que algunos pacientes que están en aparente remisión completa, al analizar sus células con técnicas de biología molecular, nos encontramos con una enfermedad mínima residual. Es por ello por lo que los tratamientos de mantenimiento se mantienen al menos durante dos años.¹⁹

La enfermedad mínima residual es un marcador pronóstico significativo para la detección temprana de recaídas. La presencia de enfermedad maligna hematológica, en pacientes que se encuentran en remisión si se usan análisis morfológicos convencionales. Su detección se ha asociado con tasas más altas de recaída. El inmunofenotipo asociado a leucemia se define al diagnóstico en más de un 95% de los pacientes con LLA y sirve para detectar EMR durante el tratamiento con una sensibilidad de 0.01% o de 1 blasto en 10.000 células normales.²⁰

El análisis cuantitativo de EMR en niños con LLA es el factor pronóstico más importante para determinar la posibilidad de recaída. Permite intensificar el tratamiento en niños con respuesta inadecuada a la quimioterapia y potencialmente permitiría disminuir la toxicidad

del mismo asociado en pacientes de bajo riesgo. La detección de EMR en la fase de inducción (días 15 y 33 del tratamiento) permite intensificar el mismo y eventualmente disminuir el riesgo de recaídas.²⁰

9 PROPUESTA DE SOLUCIÓN

Los estudios de sobrevida idealmente son utilizados para estudios epidemiológicos de tipo Cohorte, los cuales son estudios donde los sujetos son observados a través del tiempo, siempre inicia en una medición cero (t0) es decir no hay variable desenlace, pero si existe un factor de exposición; no es nuestro caso puesto que la información se recabó en un sentido de estudios retrospectivo, es decir, una vez que conocemos la variable de interés (muerte o no) bajo la presencia de leucemia se midieron los factores de riesgo relacionados como son: factores sociales, aspectos clínicos y morfológicos así como complicaciones clínicas relacionadas.

El número de casos se limitó a 95 pacientes en tres años, con una distribución de géneros prácticamente 50-50% hombre mujer que coincide con la bibliografía. En un estudio nacional el autor Aguilar Hernández realizado en el Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS muestra mayor incidencia en el género femenino 60% ²⁴ Deep Bhojwani, en su estudio Biología of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (2015) ⁴ reporta una media de edad de 7 años, lo cual es similar a nuestros resultados que la edad media de diagnóstico fue de 8 años.

De forma empírica se ha asumido que la región de Tula tendría mayor incidencia por la presencia de exposición a petroquímicas sin embargo en este estudio no es la zona geográfica con mayor número de casos nuevos. Ya que la presencia de hidrocarburos se ha asociado a procesos linfoproliferativos su mayor importancia es en adultos ya que se requiere un tiempo de exposición prolongado, en la edad pediátrica no se asocia a dicha exposición ya que requieren tiempo de exposición mayor y deductivamente la enfermedad se manifestaría en edad adulta. Además, en un estudio realizado por Zannini⁶ describe que en la edad pediátrica la etiología de las LLA es prácticamente de origen genético, a diferencia en las leucemias en la población adulta que también interfieren factores ambientales por el tiempo de exposición.

El nivel socioeconómico se ha relacionado con aumento en la mortalidad de los pacientes, tanto por las malas condiciones higiénico-dietéticas, como la dificultad para transportarse a la unidad hospitalaria correspondiente dentro de la hora dorada. Las condiciones de hogar no parecen influenciar la aparición o no de leucemia, más bien podría aumentar la comorbilidad infecciosa en caso de presentar condiciones de vivienda precarias.

La hora dorada en el paciente neutropénico, comprende el intervalo de tiempo que abarca desde que tiene se registra un pico febril hasta los 60 minutos posteriores. Esos 60 minutos son claves, ya que una intervención médica rápida y eficiente para el inicio de esquema antibiótico de amplio espectro, ya que el crecimiento bacteriano es exponencial. La mortalidad aumenta en un 30% en pacientes con un tiempo de traslado casa-hospital mayor a una hora según el autor Zannini en su estudio del 2014 *Surviving Childhood Leukemia in a Latin Culture*⁶. En nuestro estudio 60% de los pacientes tienen una distancia de traslado casa / hospital mayor de una hora de acuerdo con la información recabada del expediente clínico, sin embargo, no se encuentra consignado en el expediente si los pacientes se encontraban en su domicilio o en el albergue.

Stephen et al en su estudio *Acute Lymphoblastic Leukemia in Children (2015)*² reporta que la sobrevivida global a 5 años es de 90%, llama la atención que en nuestro estudio a 3 años se reporta que el 45% de los pacientes que fueron diagnosticados en el periodo seleccionado, fallecieron.

El 64% contaban con riesgo alto, llama la atención que la población hidalguense muestra una relación invertida ya que la bibliografía internacional reporta pacientes con alto riesgo corresponde al 40%, por el momento se desconoce la causa que explique esta discrepancia, se tendrían que realizar estudios genéticos a la población hidalguense para determinar la causa. Los pacientes de alto riesgo recibieron protocolos de quimioterapia con mayor intensidad de dosis como lo recomienda la evidencia en literatura y por ende presentaron mayores complicaciones de tipo infecciosas. 26 pacientes presentaron recaída (27%) lo cual nos traduce en quimorresistencia lo que requiere mayor intensidad de quimioterapia y por tanto mayor toxicidad, el riesgo de recaída es una característica biológica por lo que no es modificable.

En nuestro estudio la presentación clínica se reportó de la siguiente manera: adenopatías 89% hepatomegalia 38%, esplenomegalia 27%, a diferencia de los reportes de la literatura internacional. Lassaletta Atienza¹¹ obtiene en su estudio una incidencia de adenopatías del 50%, con una incidencia mayor de hepatomegalia 68% y de esplenomegalia 63%.

Hidalgo es el noveno estado del país con mayor índice de pobreza con una tasa de 50.6, lo cual impacta directamente en las condiciones de vida de la población. Las consecuencias de la desnutrición en el pronóstico del paciente oncológico se manifiestan tanto a nivel funcional como estructural, repercutiendo en la evolución clínica, en el cumplimiento terapéutico y en la esfera psicosocial. Se reduce la efectividad de la quimioterapia, aumenta el riesgo de toxicidad por las mismas, disminuye la masa muscular y la capacidad funcional, se incrementa el riesgo de complicaciones postoperatorias, se prolonga la estancia hospitalaria y empeora su calidad de vida. En nuestro estudio se reportó que el 41% de los pacientes presentaron algún grado de desnutrición al momento del diagnóstico. Lo cual se reporta muy por arriba de otras series, Zannini ⁶ reporta menos del 10% de pacientes con desnutrición al momento del diagnóstico. En el expediente clínico no se tiene registro del grado de desnutrición, sería de utilidad aprovechar el expediente electrónico del HNDIF para realizar un diagnóstico nutricional al diagnóstico tomando en cuenta talla edad y peso, para así poder relacionar el grado de desnutrición del paciente oncológico con la mortalidad.

La presentación clínica de los pacientes con LLA refleja la infiltración de la médula ósea por parte de los blastos y la extensión extramedular de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la insuficiencia medular como es anemia, la cual en el 90% de los pacientes se reporta por debajo de 10 gr / dL, en un estudio en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, Morales encontró las biometrías hemáticas al diagnóstico reportaron cifras de hemoglobina entre 7.2-7.8gr / dL, en nuestro fue de $7.61 \pm$ gr/ dl lo cual es similar a la reportada en la bibliografía ¹¹

Los modelos de regresión logística muestran que neutropenia/ fiebre, mucositis, sepsis y choque a medida que aumenta el número de eventos de los pacientes de igual manera aumenta la probabilidad de morir ya que los pacientes que cursan con sepsis tienen 2.2 veces mayor riesgo de morir, y los que cursan con choque séptico 5.05 más riesgo. Lo que coincide con los resultados de Aguilar Hernández realizado en el Centro Médico Nacional Siglo XXI

IMSS ²⁵ así mismo coincide con las complicaciones durante la evolución de los pacientes estudiados posterior al diagnóstico de LLA siendo más frecuente la neutropenia febril, presente en 90% de los pacientes ²⁵. Para disminuir la mortalidad por causas infecciosas en este grupo de pacientes, se deberá implementar algoritmos de manejo, como es la hora dorada del antibiótico, para disminuir la reproducción exponencial de las bacterias y así mismo disminuir la morbimortalidad, así como la valoración oportuna del servicio de terapia intensiva pediátrica al inicio de los datos de respuesta inflamatoria sistémica.

Puede observarse que en la figura 21 que la sobrevida de los pacientes que tiene alto riesgo es menor que los pacientes que tienen riesgo bajo ya que reciben protocolos más intensos de quimioterapia, asociado a mayor incidencia de complicaciones por la citotoxicidad, supresión medular y por consecuencia neutropenia profunda y prolongada, que a su vez predispone a patología infecciosa, dentro de estos eventos se encuentran neutropenia y fiebre, neumonía y neutropenia, neutropenia con sepsis hecho que puede observarse por una caída más rápida de la curva de sobrevida. En el grafico 13 se observa una línea recta para los pacientes con riesgo habitual esto debido a que para el año 2015 no ocurrieron muertes por leucemia, por la baja citotoxicidad de los agentes terapéuticos.

Nuestra población de estudio muestra una proporción invertida en relación los grupos de riesgo; la bibliografía internacional reporta un 30 % para el grupo de alto riesgo: en la población atendida por el Hospital del Niño DIF, este grupo corresponde a más del doble (73.6%). Se desconoce la causa de esta diferencia, lo que hace suponer que existe alguna alteración genética en la población hidalguense para que se presente esta característica. Es importante enfatizar que el tratamiento citotóxico es directamente proporcional al riesgo: es decir leucemias de alto y muy alto riesgo reciben tratamientos con mayor intensidad de dosis y deductivamente con mayor probabilidad de complicaciones infecciosas y aumento de la morbimortalidad en general.

10 ANALISIS

El número total de casos diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda fue de 95, de los cuales 48 fueron mujeres (50.5%) y 47 fueron hombres (49.5%) (Figura 8), no existe una diferencia estadísticamente significativa de la presentación de leucemia por género. ($p=0.382$).

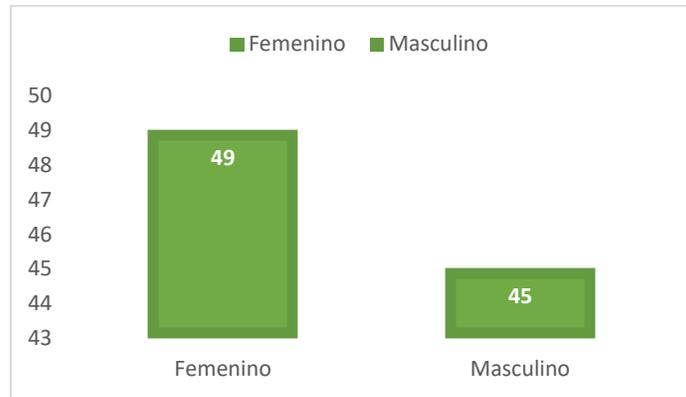


Figura 8.- Porcentaje de niños por sexo que presentaron LLA en el HNDIF en el periodo 2013-2015 Fuente: n= 95 Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo

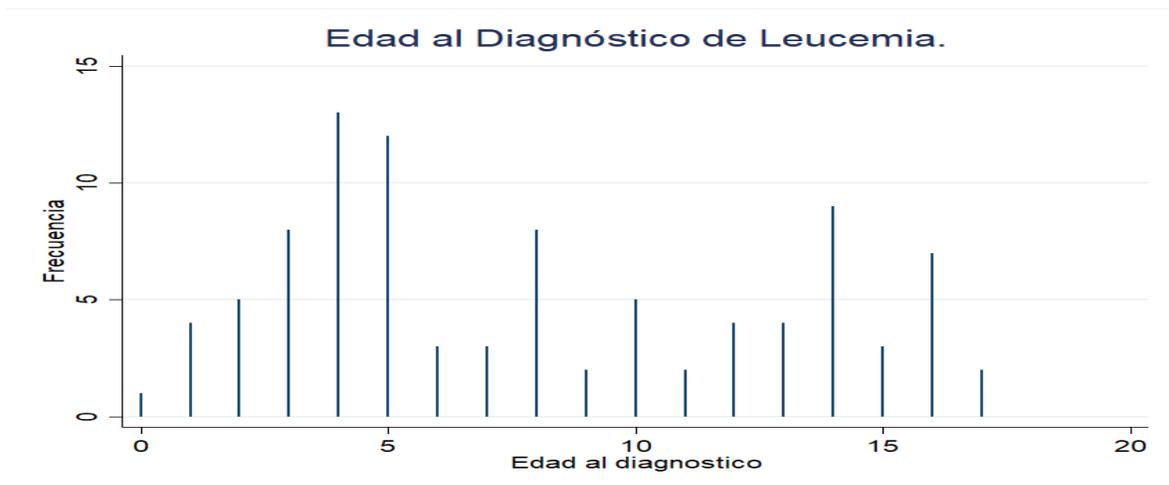


Figura 9 n= 95 Edad al diagnóstico de leucemia en pacientes del hospital del Niño DIF del estado de Hidalgo, 2013-2015.

En la figura 9, se muestra la edad al diagnóstico de los pacientes, podemos observar dos picos, uno entre los 4 y 5 años y el segundo a los 14 años, se dividió por grupo de riesgo, menores de 1 año se reportaron 4 pacientes (4.2%), entre 1 año y 10 años se reportaron 56 pacientes (58.9%) y mayores de 10 años 35 pacientes (36.8%). La edad media al momento del diagnóstico fue de 4.8 años.

La edad media para el grupo de niños que fallecieron a causa de LLA fue 8.16 años \pm 5.06, la mitad de la población de los pacientes que fallecieron a causa de LLA eran menores de 7 años. Para el grupo de niños que no falleció fue de 7.8 años \pm 4.8. (Figura 10). No se observó

diferencia estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes que fallecieron contra los supervivientes (P=.654)

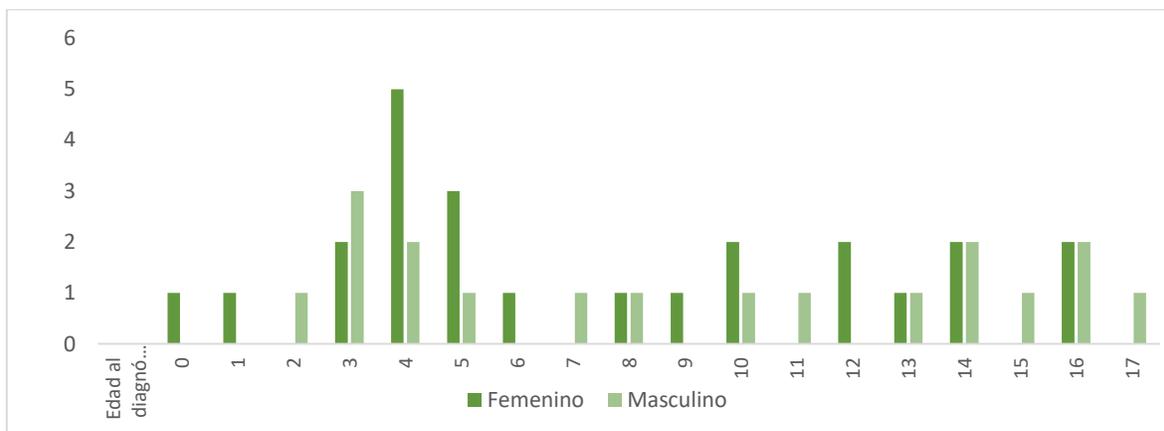


Figura 10. Frecuencia de edad por sexo de paciente que fallecieron a causa de LLA en el HNDIF 2013-2015 Fuente: Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo n= 95 pacientes

Un total de 43 pacientes (45.2%) murieron, 52 pacientes (54.7%) se encuentran con vida. 31 casos fueron diagnosticados en 2013, 38 para el 2014 y 26 caso en 2015.

Del total de pacientes que fallecieron 21 (48.8%) fueron con enfermedad, 5 pacientes en primera remisión, 10 en segunda remisión y 6 en tercera remisión. Y 22 pacientes fallecieron por causas infecciosas (51.1%), de los cuales 17 fueron secundarios a sepsis y choque séptico (76%), 1 por mucormicosis (primera remisión) (7.6%) 2 por infección fúngica invasiva (segunda remisión) (15.3%).

De los pacientes de riesgo habitual fallecieron 3, de los cuales 2 fueron por causas infecciosas (choque séptico) los cuales se encontraban en mantenimiento y 1 por enfermedad con recaída tardía a SNC / MO (antecedente de abandono de tratamiento)

En cuanto al lugar de origen todos los pacientes radicaron en el estado de Hidalgo, los municipios con mayor incidencia de casos fueron Tizayuca, Tulancingo y Tula. El municipio que presentó el mayor número de casos de leucemia fue Tizayuca con un total de 11 casos y con 6 defunciones, la distancia a municipio de Pachuca es de 38 km, con tiempo de traslado al Hospital del Niño DIF de 45 minutos aproximadamente, en segundo lugar Tulancingo con 9 casos de los cuales fallecieron 2, la distancia a Pachuca es de 48 km y tiempo de traslado al Hospital del Niño DIF de 48 minutos aproximadamente y por último en tercer lugar Tula

con un total de 8 casos de los cuales fallecieron 2, la distancia al municipio de Pachuca es de 82.5 km con tiempo de traslado al Hospital del Niño DIF de 1 hora 30 minutos aproximadamente, (*Figura 11*). Los primeros dos municipios se encuentran a menos de una hora de la unidad hospitalaria. 57 pacientes (60%) tienen una distancia de traslado casa / hospital mayor de una hora de los cuales fallecieron 30% con p significativa de 0.04.

La importancia radica en la administración temprana de antibióticos en caso de que presenten datos de respuesta inflamatoria sistémica, en la llamada hora dorada, en donde se tiene que iniciar dentro de los primeros 60 minutos, sin embargo, en ninguno de los casos se encuentra consignado en el expediente si el paciente, al momento de la atención médica, se encuentran en su domicilio o en el albergue.

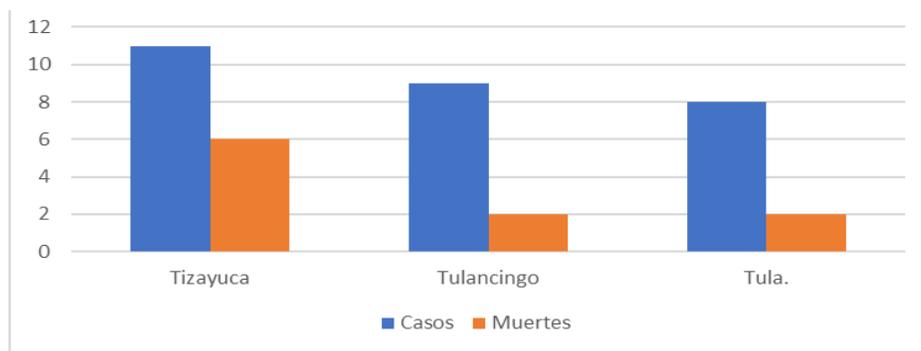


Figura 11 .- Frecuencia de los casos y numero de muertes por leucemia en los municipios de Hidalgo Fuente: Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo n= 95 pacientes

Del total de pacientes, se encontró que 22 pacientes (23.40%) que fallecieron contaban con casa prestada, 18 (19.15%) cuentan con casa propia y 2 (2.13%) cuentan con casa rentada. Para los niños que no fallecieron 19 (20.21%) cuentan con casa prestada, 30 (31.91%) tienen casa propia y 3 (3.19%) tienen casa rentada.) (*Figura 12*).



Figura 12 Frecuencia del tipo de propiedad de pacientes que fallecieron y no a causa de LLA en el HNDIF 2013-2015 Fuente: Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo n= 95 pacientes

Todos con excepción a 1 paciente tienen sistema de agua, 64 casos (67%) cuentan con drenaje y 31 (33%) no cuenta con ello, únicamente 3 (3.5%) no cuenta con sistema de electricidad.) (Figura 13). Ninguno de estos factores se asoció a mayor mortalidad, ya que se desconoce si los pacientes se encontraban en su domicilio o en el albergue, sin embargo, representa el bajo nivel socioeconómico de nuestra población.

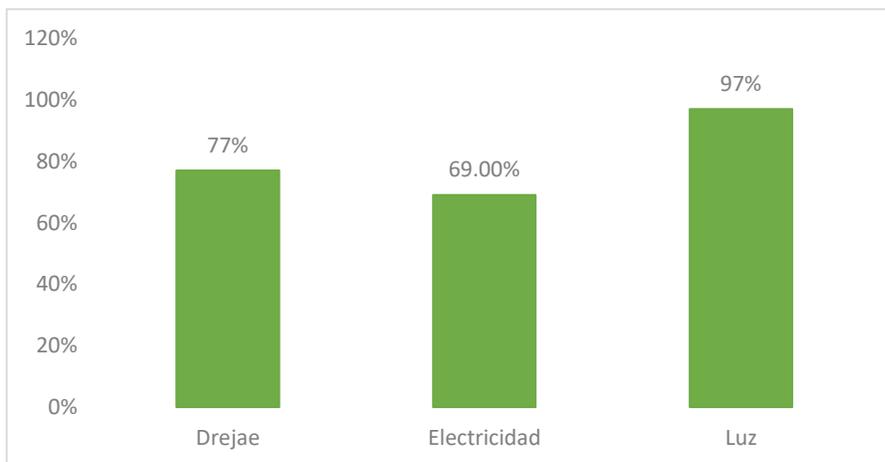


Figura 13. Porcentaje de servicio del hogar de los pacientes con LLA en el HNDIF Hidalgo Fuente: Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo n= 95 pacientes

La religión católica es la que se encuentra en mayor número con 88 pacientes (92.6%). No se encontraron pacientes que se opusieran al soporte transfusional.

Del total de pacientes 4 abandonaron tratamiento (4.2%) que se encuentra por debajo de la reportada en la bibliografía nacional que corresponde al 7.5%

De los pacientes que fallecieron 16 eran el tercer hijo (16.84%), 13 el segundo (13.68%) y 14 eran el primer hijo (14.74%). De los pacientes que sobreviven 21 (22.11%) eran por lo menos el tercer hijo, 16 eran el segundo (16.84%) y 15 eran el primer hijo (15.79%). No existen diferencias estadísticamente significativas con relación a la mortalidad. (*Figura 14*).

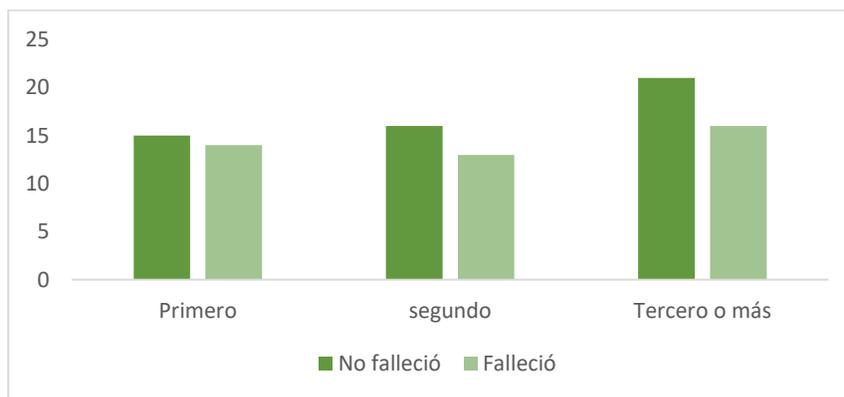


Figura 14. Frecuencia de número de hijo en pacientes que fallecieron y no de LLA en el HNDFI Hidalgo 2013-2015 Fuente: Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo n= 95 pacientes

Se encontraron 41 pacientes (43.1%) que fallecieron y hablaban español, únicamente 2 hablaban dialecto náhuatl como dialecto principal, pero también español (2.13%), 47 que no fallecieron hablaba español (50%) y 5 bilingües, (*Figura 15*). No existen diferencias estadísticamente significativas con relación a la mortalidad. En el Hospital del Niño DIF se cuenta con interprete de dialectos. Dicha condición no influye en la morbi-mortalidad.

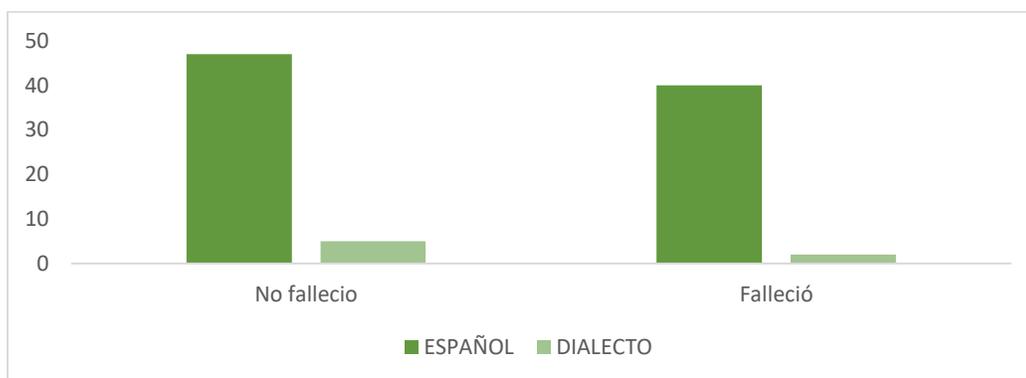


Figura 15. Frecuencia de lengua en paciente que fallecieron y no de LLA en el HNDIF Hidalgo 2013-2015 Fuente: Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo n= 95 pacientes

Del grupo de pacientes que falleció, la determinación de hemoglobina al momento del diagnóstico fue de 7.61 gr/dl en promedio \pm 2.89 gr / dL. Para el grupo de pacientes que no falleció la determinación de hemoglobina al momento del diagnóstico fue de 9.07 gr/dL en

promedio \pm 3.55 gr/dL, verificando que la variable hemoglobina se distribuye normalmente y que cuenta con varianza homogénea se procede a realizar una prueba T (distribución de probabilidad) misma que resulta estadísticamente significativa ($p=0.034$)

Para el conteo de leucocitos la media total fue de 2319 u/ μ L, para el grupo de pacientes que fallecieron su media fue de 3878 u/ μ L y 1029 u/ μ L para el grupo que no, al no distribuirse de manera normal se realizó únicamente diferencia de medias con un valor de 2848 u/ μ L. La biometría hemática al diagnóstico reporta que 62 pacientes (65.2%) tiene cuenta leucocitaria menor de 10000 u/ μ L, 23 pacientes (24.2%) con cuenta leucocitaria entre 10000 u/ μ L -49000 u/ μ L, 5 pacientes (5.2%) con cuenta leucocitaria entre 50000 u/ μ L -100000 u/ μ L, y 5 pacientes (5.2%) mayor de 100000 u/ μ L. En la determinación de neutrófilos al diagnóstico que se encontró en este estudio con una media de 785.29 u/ μ L (neutropenia grado III OMS) para los pacientes que fallecieron se encontró una media de 733 u/ μ L (neutropenia grado III OMS) y 1770 u/ μ L (neutropenia grado I OMS) para los pacientes que no. Únicamente 8 pacientes debutaron con neutropenia grave (menor de 100 u/ μ L). No se encontró diferencias estadísticamente significativas en relación en la mortalidad. En total las plaquetas tienen una media de 65458 $\times 10^3$ / μ L para el grupo que falleció tiene una media de 55341 $\times 10^3$ / μ L y 78825 $\times 10^3$ / μ L para el grupo que no, con una diferencia de medias de 23483 $\times 10^3$ / μ L. No existen diferencias estadísticamente significativas con relación a la mortalidad ($p=0.7674$)

En la tabla 7 se describen las características de los pacientes al diagnóstico de LLA, se describe el riesgo otorgado al diagnóstico donde se encuentra que el 75% de los pacientes fueron otorgados con alto riesgo lo cual es más del doble reportado en la literatura (30%) , lo que se traduce en mayor dosis de citotóxicos y deductivamente mayor riesgo de complicaciones. En cuanto a la distribución de edades, se dividió en grupos que otorgan alto riesgo (menores de un año y mayores de 10 años) y riesgo habitual entre 1 año y 9 años 11 meses, siendo la edad de 4.8 años donde se encuentra la mayor incidencia. En cuanto el género, la relación hombre mujer es casi 50-50, similar a los reportes en la literatura donde es discretamente mayor para varones que para mujeres. Del total de los pacientes 9 presentaron inmunofenotipo T (9.5% del total de pacientes), de este grupo de pacientes 3 se mantienen con vida (33.3% del grupo) y 6 pacientes fallecieron (66.6% del grupo). 5 pacientes 55.5% del grupo) mayores de 10 años. Únicamente 1 paciente presentó recaída temprana a SNC (11.1% del grupo) 5 pacientes presentaron tumor mediastinal al momento

del diagnóstico (55.5% del grupo) 3 pacientes con hipodiploidia (33.3%) 3 pacientes con hiperdiploidia (33.3%) y 3 pacientes no tienen registro de IDNA en el expediente (33.3%). Dentro de la causa de muerte se encontró 1 paciente con colitis neutropénica, 1 paciente con infección fúngica invasiva, 1 con CID. 1 por choque séptico, donde predominan las causas infectocontagiosas. 1 paciente falleció en domicilio, se encontraba en cuidados paliativos fuera de tratamiento médico (Tabla 7)

Características	Número de pacientes (n95)	Porcentaje
Riesgo		
Riesgo Habitual	23	24.2%
Alto Riesgo	72	75.7%
Edad		
Menor de 1 año	4	4.2%
1 año -10 años	56	58.9%
Mayor de 10 años	35	36.8%
Sexo		
Masculino	47	49.4%
Femenino	48	50.5%
Cuenta Leucocitaria		
Menor de 10 000	62	65.2%
10 000- 49 000	23	24.2%
50 000 – 99 000	5	5.2%
Mayor de 100 000	5	5.2%
Inmunofenotipo		
B	86	90.5%
T	9	9.4%
Índice de DNA		
< 1.16	51	53.6%
> 1.16	33	34.7%
Sin Registro	11	11.7%
Traslocaciones		
t (9:22)	3	3.1%
t (4:11)	1	1.05%
t (1:19)	1	1.05%
t (12:21)	1	1.05%

Tabla 7.- Características al diagnóstico de los pacientes con LLA en el Hospital del Niño DIF 2013-2015

5 pacientes con inmunofenotipo T presentaron síndrome de lisis tumoral al momento del diagnóstico (55.5% del grupo). De estos todos presentaron cuenta leucocitaria mayor a 50000, dos de ellos fueron hipodiploides, dos no cuentan con reporte de índice de DNA , y 3 de ellos tuvieron tumor mediastinal al diagnóstico,

Se otorgo alto riesgo a 4 pacientes porque por algún motivo desconocido recibieron tratamiento esteroideo previo al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

	Genero	Edad	Estado	Recaída	Cuenta	Tumor mediastinal	Lisis tumoral	IDNA	Causa de muerte
1	Masculino	7ª7m	Defunción	No	51000	Si	Si	1.06	Mala respuesta esteroide
2	Masculino	16ª10m	Vivo	No	62100	No	Si	1.02	-
3	Masculino	10ª3m	Defunción	No	1250	Si	No	S/R	Choque séptico
4	Masculino	3ª5m	Defunción	No	54800	Si	Si	S/R	Colitis Neutropénica
5	Masculino	8ª11m	Vivo	No	2910	No	No	1.18	-
6	Femenino	6ª	Vivo	No	2500	No	No	0.97	-
7	Masculino	16ª	Defunción	SNC 6 m	68950	Si	Si	S/R	Fallece en domicilio
8	Masculino	17ª	Defunción	No	72860	No	Si	1.22	Infección fúngica invasiva
9	Masculino	16ª	Defunción	No	1840	Si	No	1.2	CID

Tabla 8.- Pacientes con inmunofenotipo T de los pacientes con LLA en el Hospital del Niño DIF 2013-2015

Índice de DNA: De los 95 pacientes de nuestro estudio, 84 (88.3%) contaron con reporte en el expediente de índice de DNA, sin embargo, habrá que considerar que 11 pacientes (11.5%) no tienen registrado en su expediente el índice de DNA., se desconoce causa. 7 de los pacientes sin reporte de índice de DNA fallecieron dentro de los primeros 40 días desde el diagnóstico, a estos pacientes se les otorgó alto riesgo (4 por cuenta leucocitaria y 3 por edad). La causa de defunción fue 5 pacientes por choque séptico y 2 por coagulación intravascular diseminada. Los 4 pacientes restantes se mantuvieron en vigilancia, 2 de alto riesgo y 2 de riesgo habitual.

De los pacientes que tienen reporte de índice de DNA se reporta con hipodiploidía 51 casos (53.6%) y hiperdiploidía 33 casos (34.7%). La literatura internacional reporta que el 70-75 % de los pacientes con LLA tiene hiperdiploidía y el 25-30 % hipodiploidía.

Pacientes con hipodiploidía fallecieron 26 pacientes (51% de este grupo) y se mantuvieron en vigilancia 25 (49% del este grupo).

De los pacientes con hiperdiploidia se mantienen en vigilancia 23 pacientes (69.6% de este grupo) y fallecieron 10 pacientes (30.3% de este grupo).

El Odds ratio mostró que los pacientes con hipodiploidia tienen 2.6 veces más riesgo de fallecer que los pacientes con hiperdiploidia. (IC 95%. 9388675, 7.419118). Existe diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.042$) La literatura internacional describe que los

pacientes hiperdiploides tienen una sobrevida a 5 años del 75% mientras que los hipodiploides menor del 50%.

De los pacientes hipodiploides 18 presentaron recaída (que resulta estadísticamente significativa ($p=0.034$) sin embargo no se puede determinar sitio de recaída por el número reducido de pacientes, se necesitaría una muestra mayor), de los cuales a 3 se les había otorgado riesgo habitual, y 15 con alto riesgo (9 por edad y 6 por cuenta leucocitaria). Fallecieron 13 (72%) y se mantuvieron en vigilancia 5 pacientes (27.7%).

Pacientes con recaída

En nuestro estudio 26 pacientes presentaron recaída, de los cuales el 69% fallecieron (18 pacientes) y sobrevivieron el 31% (8 pacientes).Tabla 8 Del grupo de pacientes que fallecieron 14 fueron de alto riesgo y tuvieron una sobrevida media de 4.1 meses y 4 de riesgo habitual con sobrevida media de 8 meses.

Dentro del grupo de pacientes de alto riesgo con recaída y que fallecieron 8 (44% del total de este grupo) fallecieron con enfermedad con sobrevida media de 4.7 meses, y 6 pacientes (33.3% de este grupo) fallecieron sin enfermedad por toxicidad hematológica, con una sobrevida media de 5.8 meses. Los pacientes con enfermedad la sobrevida es menor ya que fallecen con enfermedad, lo cual es esperado, llama la atención el grupo de pacientes que fallece sin enfermedad donde se deberá reforzar el manejo de soporte en este grupo para mejorar la sobrevida.

Riesgo	Con enfermedad	Sin enfermedad
Alto Riesgo	8 (44%)	6 (33.3%)
Riesgo Habitual	0	4 (22.2%)

Tabla 9- Defunciones en pacientes con recaída n =26

Del grupo de pacientes de riesgo habitual que presentaron recaída todos fallecen por toxicidad hematológica 4 pacientes que corresponde al 22.2% de este grupo, de este grupo de pacientes 3 se encontraban en protocolo St JUDE XIII A y 1 en BFM 95 Este grupo de pacientes fallecen sin enfermedad hematooncológica, y lo esperado es que tengan mayor

sobrevida, y mejor pronóstico, se debería reforzar los protocolos de manejo de soporte para mejorar la sobrevida en este grupo de pacientes.

Las defunciones de este grupo de pacientes se presentaron en los siguientes servicios: Urgencias 4 (22.2%) Hospitalización 6 (33.3%) Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica 5 (27.7%) Quirófano 1 (5.5%). 2 pacientes fallecieron en su domicilio (11.1%) su tiempo de traslado casa hospital fue de más de 1 hora. La media en meses de muerte desde el diagnóstico de pacientes con recaída fue en promedio 27.2 meses y la sobrevida desde los 2 meses hasta los 12 meses con una media posterior a la recaída fue de 4.9 meses. La sobrevida media de los pacientes por protocolo se describe a continuación:

- IDAFLAG: media de sobrevida de 4.7 meses.
- BFM REZ: media de sobrevida de 6 meses.
- BFM 95: media de sobrevida de 6.5 meses.
- BFM HR: media de sobrevida de 3 meses.
- POG 96: media de sobrevida de 6 meses
- ST Jude XIII B: media de sobrevida de 1 mes.
- ALLR3: media de sobrevida de 5.5 meses.

Se encontraron 2 casos de LLA refractaria (2.1% del total de pacientes), dicho porcentaje se reporta por debajo a los reportado en la literatura que corresponde del 3 al 5%, estos pacientes recibieron los siguientes esquemas de quimioterapia:

1.- BFM 90, ST JUDE XIII B, BFM REZ, IDAFLAG

2.- ST JUDE XIII A, BFM REZ

Del total de pacientes de nuestro estudio (95) fallecieron 6 en el 1 er mes de tratamiento (fase de inducción) que corresponde al 6.3% del total de la población que se encuentra por encima de la media internacional que es del 3%. Dentro de las causas de defunción se encuentran 4 por choque séptico, de los cuales solo dos tuvieron aislamiento uno con *Escherichia coli* y otro con *Pseudomonas aeruginosa* y dos por coagulación intravascular diseminada.

Hipodiploidia y recaída

Los pacientes que fallecieron con recaída asilada a sistema nervioso central fueron 4 (30%), 3 con recaída temprana (23%) y 1 con recaída tardía (7.6%). De estos pacientes todos eran de alto riesgo con inmunofenotipo B. De los 3 pacientes con recaída temprana dos de ellos tardaron en remitir más de 80 días (84 días y 117 días respectivamente) ya que cursaron con patología infecciosa, uno de ellos curso con mucormicosis. (Tabla 11)

Fallecieron con recaída asilada a medula ósea 5 pacientes (38.4%) de los cuales 2 fueron recaída temprana (15%) y 3 fueron recaída tardía (23%). De este grupo de pacientes todos fueron inmunofenotipo B, tardaron en promedio 42 días en completar inducción a la remisión, de los dos pacientes con recaída temprana fueron de alto riesgo uno por cuenta leucocitaria y otro por edad.

Así mismo se reportó recaída mixta a SNC/ MO 4 pacientes (30.7%) los cuales fallecieron, con 3 pacientes con recaída temprana (23%) y 1 paciente con recaída tardía (7.6%).

Del grupo de pacientes con índice de DNA menor de 1.16 que presentaron recaída y se mantienen en vigilancia se reportaron 5 casos (27%) de los cuales 1 presento recaída tardía aislada al sistema ganglionar (Inmunofenotipo B) (5.5%) 1 presento recaída temprana aislada a SNC(inmunofenotipo B) (5.5%) y 3 presentaron recaída tardía asilada a MO (todos fueron inmunofenotipo B, 1 presento abandono del tratamiento con recaída a los 19 meses) (16.6%).

Del grupo de pacientes con hiperdiploidía 5 pacientes presentaron recaída (15.1%). De los cuales 3 (9%) se encuentran con vida y presentaron recaída tardía a SNC, 2 fallecieron con recaída tardía asilada a MO (6.06%). Del grupo de pacientes que no tiene reporte de índice de DNA presentaron recaída 3 pacientes (27.2%) de los cuales todos fallecieron, 1(9%) paciente con recaída tardía aislada a MO, 1 paciente (9%) con recaída asilada tardía a SNC, y 1 paciente con recaída temprana asilada a SNC (9%) tabla 10.

Protocolo	Estado Actual	Tiempo de recaída	Sitio	Bh de diagnóstico	Edad al diagnóstico	IDN A	Defunción	Sobrevida en meses	Observaciones
AR BFM 95 IDAFAG	Defunción	6 m	MO	Hb 7.8 Leu 6400 Plt 18000	4ª10m	1.18	Piso Choque séptico Fallece en inducción Con enfermedad	1	Inmunofenotipo B Inicio RH se cambia a AR Sin glivec No tiene mínima residual Cursa con pancreatitis Colitis neutropénica 2da remisión si tiene glivec Segunda recaída febrero 2016
AR BFM 95 BFM REZ	Defunción	4m	SNC	Hb 8.5 Leu 20100 Plt 27000	2ª8M	1.08	Urgencias Choque séptico Con enfermedad	2	recibe IDAFLAG Inmunofenotipo B Mala respuesta esteroide Infiltración testicular al diagnóstico Neutropenia y fiebre en inducción Al fin de la indicción tiene remisión morfológica SNC cloroma en órbita y lesiones Líticas en tibia Recae en mantenimiento
AR BFM 90 ST JUDE XIIIB BFM REZ IDAFLAG	Defunción	36m	MO	Hb 5.9 Leu 66000 Plt 35000	4ª1m	1.14	Quimio ambulatoria Paliativos	4	Inmunofenotipo B LLA refractaria Cursa con enfermedad fúngica invasiva Recaída octubre 16 No entra en segunda remisión Muerte 39 meses diagnóstico Recae en mantenimiento
RH ST Jude XIIIa RH PROTO COLO NACION AL AR SJ XIIIB POG96	Vivo	26m	SNC	Hb 7.8 Leu 1450 Plt 12000	5ª6m	1.2			Inmunofenotipo B En mantenimiento
RH ST JUDAS XIII A AR BFM REZ	Defunción	37m	SNC	Hb 6.2 Leu 21300 Plt 8000	4ª2m	1.0	Quirófano Colocación de puerto Paro cardiorrespiratorio Sepsis por IVU E. coli sin neutropenia UTIP CID Choque séptico Sin enfermedad	6	Inmunofenotipo B Aplasia medular prolongada Artritis séptica Dx 3 años 10 m Muerte 39 meses diagnóstico 6 meses después de POG fallece Recae en mantenimiento
RH ST JUDAS XIII B BFM REZ	Defunción	40m	SNC	Hb 6.3 Leu 4820 Plt 76 000	5A 8M	no tiene			Inmunofenotipo B Mucositis Grado IV en BFM REZ Colitis neutropénica Celulitis Defunción mayo 2016 (meses supervivencia después de recaída) Recae en mantenimiento
AR ST JUDE XIII B BFM 95 BFM REZ	Defunción	18m	SNC	HB 11.6 Leu 174000 PLT134 000	13A 9M	1.07	PISO Infiltrado Muere por enfermedad	4	Inmunofenotipo B Pancreatitis en inducción / Sepsis E Coli Infiltrado SNC hidrocefalia epilepsia Recae en mantenimiento 21 meses recaída extramedular a parótida derecha

									Segunda recaída 32 meses diagnóstico y 11 de recaída extramedular Segunda reinducción con BFM REZ cursa con sepsis por E Coli Se envía a valoración a trasplante noviembre 2015 y no se considera candidato Fallece abril 2016 por enfermedad SNC
RH ST JUDE XIIIa ST XV	Vivo	44	MO	Hb14.2 Leu 25 000 Plt 25 000	5A10M	1.27			Inmunofenotipo B síndrome de Down Vigilancia mayo 2017 (41 m) Recae 44 meses de vigilancia en vigilancia
AR BFM95 BFM REZ	Defunción	14	MO	Hb 6.5 Leu 6850 Plt 18000	14 A 6M	0.94	UTIP Choque séptico Sin enfermedad	4	Inmunofenotipo B infiltrado testículo /SNC No negativiza LCR con TIT Mantenimiento 6 meses Recae a MO 14 m BFM REZ Bloque HR1 choque séptico Serratia M Pancreatitis Entra en remisión Inmunofenotipo B Choque séptico
AR BFM 95 BFM REZ	VIVO	30	MO	Hb 6.2 Leu 1450 Plt 18 000	6ª3M	1.2			Inmunofenotipo B enfermedad extramedular Vigilancia mayo 17 Recae tardío nov 2018 CD 10 negativo
AR BFM 95 BFM REZ	Vivo	55M	GAN GLIO S/ MO	Hb 7.2 Leu 3420 Plt 32000	5	1.18			Inmunofenotipo B enfermedad extramedular Vigilancia mayo 17 Recae tardío nov 2018 CD 10 negativo
RH BFM 95	Defunción	6M	SNC	Hb 8.5 Leu 520 Plt 13000	7ª6M	1.18	URGENCI AS Choque séptico	12	Inmunofenotipo B Choque séptico
AR ST JUDE XIIIa ST JUDE XIIIb	Defunción UTIP	12M	SNC/ MO	Hb3.4 Leu 42500 Plt 32 000	1	1.0	UTIP Choque séptico Neumonía Colitis neutropénica	1	Inmunofenotipo B CD 10 positivo Polimorfismo 6mp Recae enero 18 MO Vigilancia agosto 17 Recaída 40 meses Protocolo 14 enero (fallece 4 febrero en inducción)
RH ST Jude XIIIa	Vivo	20m	SNC	Hb 6.6 Leu 780 Plt 55000	7ª4m	1.18			Inmunofenotipo B
AR/ RI BFM 90 ST JUDE XV	Vivo	46m	MO	Hb7.1 Leu 624000 Plt 26000	8	1.3	Viva sin enfermedad En mantenimiento		Inmunofenotipo B CD 10 negativo RT neuroeje Vigilancia diciembre 16 Recaída nov 18 7 meses sobrevida
AR ST JUDE XIIIb BFM 95 ALLR3	Defunción	12	MO	Hb 5 Leu 84500 Plt 14 000	10	1.01	UTIP CID FOM Coagulopatía	8	Inmunofenotipo B CD 10 positivo Recaída 3ra línea abandono de tratamiento (por razones sociales \$\$)

							Choque E. COLI		(agosto 14) 1 era recaída MO Diabetes esteroidea 2da recaída marzo 17 recaída en mantenimiento (segunda remisión) Entra en remisión ALLR3 (tercera remisión)
RH ST JUDE XIII B AR/ RI BFM 95	Defunción	26	MO/S NC	Hb 2.2 Leu 15010 Plt 9 000	3	1.11	PISO Fascitis Colitis neutropénic a	1	Inmunofenotipo B Infección de piel y tejidos blandos / abandono de tratamiento sept 14 (3 meses del dx) Mantenimiento 16 Recaída MO Sept 16 26 meses/ Sepsis E Coli Inmunofenotipo B Reacción L-asparginasa
RH ST JUDE XIII A POG 96 AR / RI BFM 95 BFM 90	Vivo	20	SNC	Hb 3.5 Leu 18400 Plt 65000	5	1.15			
	Vivo	19	MO	Hb 5.8 Leu 32525 Plt 32 000	17	1.04			Inmunofenotipo B CD 10+ abandono tratamiento Neumonía complicada con derrame Se refiere a otra unidad para manejo por mayoría de edad (dx mayo 14)
AR ST JUDE XIII A BFM REZ	Defunción	23	MO	Hb 7.5 Leu 16360 Plt 6000	4	1.01	PALIATIV OS Fallece en domicilio con enfermedad	10	Inmunofenotipo B CD 10+ Paliativos (Recaída agosto 16) DX sept 14 Fallo 2da inducción (LLA refractaria)
AR ST JUDE XIII B	Defunción	16	SNC/ MO	Hb 7.6 Leu 57330 PLT 32 000	14	1	UTIP con enfermedad CID Choque séptico	1	Inmunofenotipo B CD 10+ En recaída paro cardiorrespiratorio Febrero 16 MO / SNC Fallece mayo 16
AR BFM95 HR BFM REZ IDAFLA G	Defunción	8	SNC/ MO	Hb 9.5 Leu 115000 Plt51000	5	1.15	URGENCI AS Paliativos Choque séptico E COLI	12	Inmunofenotipo B Cd 10+ paliativos sin respuesta a 3ra línea dx nov 14 Mala respuesta ventana esteroidea Recaída julio 15 sin remitir se pasa a IDAFLAG Entra en remisión (2da remisión)
AR BFM 95 BFM HR (MAR)	Defunción	4	SNC	Hb 14.2 Leu 68390 Plt 11 000	16	NO TIEN E	URGENICI AS Choque séptico Síndrome hemorrágico Sin enfermedad	3	Inmunofenotipo T Dx oct 15 Recaída marzo 16 Fallece junio 16
AR (R1) BFM95 HR	Defunción	8M	MO	HB 7.8 Leu 8470 PLT 15000	16	1.05	PISO Choque setico E COLI	3	Inmunofenotipo B Mucormicosis en inducción mayo 15 (se

BFM REZ									suspende quimio) reinicia quimio julio 15 Pseudomona En inducción Mala respuesta a esteroides Dx abril 15 2 CICLOS BFM REZ SEPSIS E COLI
AR BFM 95 ST JUDE XV LLAL3	Defunción	22	MO	Hb 6.5 Leu 6670 Plt 12000	13	1.21	PISO FOM CID SX STEVENS JHONSON Muerte sin enfermedad	3	Inmunofenotipo B (Linfoma células grandes B) (oct 15) Noviembre Blastos en sangre periférica Stevens Jonhson Reacción a mtx (falla hepática) Recaída julio 18 (T 4:11) Def nov 18
AR/RI BFM95 BFM REZ IDAGLA G	Defunción	13	MO	Hb 7.2 Leu 331000 Plt 55000	14	NO TIEN E	CASA	2	Inmunofenotipo B Paliativos Dx feb 15 (inconsistencia en citas de tratamiento) Recaída mayo 16 Acepta solo 2 IDAFLAG julio 16 sin respuesta Choque E COLI BLEE Alta por máximo beneficio

Tabla 10.- Características de los pacientes con recaída

ESTADO	INDICE DNA MENOR 1.16	INDICE DNA MAYOR 1.16	NO TIENE REPORTE
Vivo	23	23	4
Muerto	26	10	7
TOTAL	51	33	11

Tabla 11. Reporte de pacientes con Índice de DNA p0.04

ESTADO	INDICE DNA MENOR 1.16	INDICE DNA MAYOR 1.16	NO TIENE REPORTE
Vivo	5	3	0
Muerto	13	2	3
TOTAL	18	5	3

Tabla 12.-Pacientes con recaída y reporte de índice de DNA

Estado	Índice DNA menor 1.16	Índice DNA menor 1.16	No tiene reporte
Vivo	1 ganglio (tardía) 1 SNC (tardía) 3 MO (tardía)	3 SNC (tardía)	0
Muerto	4 SNC (temprana 3) (tardía 1) 5 MO (temprana 2) (tardía 3) 4MIXTA (MO/SNC) (temprana 3) (tardía 1)	2 MO (tardía)	1 MO (tardía) 1 SNC (temprana) 1SNC (tardía)
TOTAL	18	5	3

Tabla 13-Pacientes con recaída, estado actual e índice de DNA

De los pacientes de alto riesgo fallecieron 40 (42.1% del total del grupo de estudio) de los cuales 26 (65%) fallecieron por enfermedad, 11 de ellos en inducción a la remisión (11.5%), 13 pacientes fallecieron por causas infecciosas, de los cuales 10 por choque séptico (76%), 1 por mucormicosis (7.6%) 2 por infección fúngica invasiva (15.3%). 1 paciente falleció por pancreatitis. (2.5%)

De los pacientes de riesgo habitual fallecieron 3, de los cuales 2 fueron por causas infecciosas (choque séptico) y 1 por enfermedad, se encontraban en inducción a la remisión.

Los pacientes vivos son 52 (54%), se reportan 32 de alto riesgo (33.6 %) y de riesgo habitual 20(21%) como se describe en la tabla 14,15,16

Estado actual	Alto Riesgo	Riesgo Habitual
Vivo	32(33.6%)	20 (21.05%)
Muerto	40 (42.1%)	3 (3.2%)

Tabla 14 Estado actual de los pacientes de alto riesgo y riesgo habitual

Se encontró que del total de pacientes (95) se cuenta con 72 pacientes con alto riesgo (75.7%) y con riesgo habitual 23 pacientes (24.2%).

Causa de muerte	Número de pacientes
Muerte por Enfermedad	26
Infecciosas	13
Pancreatitis	1

Tabla 15 Causa de muerte de los pacientes de alto riesgo

Causa de muerte	Número de pacientes
Muerte por Enfermedad	1
Otro motivo	2

Tabla 16 Causa de muerte de los pacientes con riesgo habitual

Se analizó el impacto en la supervivencia de DNA hipodiploide asociado con la edad de riesgo (pacientes menores de un año y mayores de 10 años al diagnóstico) y análisis entre IDNA hipodiploide asociado a cuenta leucocitaria mayor a 50 000 al diagnóstico.

Se decidió analizar la hipodiploidía asociado a la edad, tomando como corte aquellos pacientes con edades menores a 1 y mayores a 10 años como pacientes de alto riesgo, tabla 17. Se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.048$) ya que los pacientes de alto riesgo por edad asociado a hipodiploidia aumenta en 20% ($p0.004$ IC 1.5-2.7) la probabilidad de morir con respecto a los pacientes con edades entre 1 y 9 años.

Así mismo se analizó la hipodiploidía asociada con la cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico, tomando 50000 como cohorte, se puede concluir que los pacientes con cuenta leucocitaria arriba de 50000, e hipodiploidía aumenta la probabilidad de morir en 25% (p 0.004 IC 1.4-2.6) con respecto a los pacientes con una cuenta menor.

Edad	Vivo	Muerto
Menor de 1 año	1 (1.05%)	3(3.15%)
De 1 año a 9 años 11 meses	36 (37.8%)	20 (21.05%)
Mayor 10 años	14 (14.7%)	21 (22.1%)

Tabla 17- Pacientes vivos/ muertos de acuerdo con el grupo de edad. p 0.048

Pacientes que fallecieron

De los 43 pacientes que fallecieron 40 pacientes (42.11% del total) se catalogaron de acuerdo con variables biológicas como de alto riesgo y 3 (3.16%) riesgo habitual (RH) De los pacientes que se mantienen con vida 27(28.42%) corresponden a alto riesgo y 25 pacientes a (26.32%) riesgo habitual, existe diferencia estadísticamente significativa entre las proporciones de los grupos ($p=0.000$) es decir que el OR de morir dado que se tiene alto riesgo es 8.1 (IC_{95%} .014626, .3123273) más veces que los que tienen riesgo habitual.

Traslocaciones

En 6 pacientes (6.3% del total) se determinó la presencia de traslocación encontrándose que el cromosoma Filadelfia tuvo lugar únicamente en 3 casos (3.1%), se reportó traslocación (4:11) 1 caso (1.05 %) Traslocación (1:19) 1 caso (1.05%), y con traslocación (12:21) 1 caso (1.05%)

Comorbilidad síndromes genéticos preexistentes

Pacientes con síndrome de Down tuvieron lugar únicamente en 2 casos (2.1%) sin reportarse traslocación de riesgo, se catalogaron como riesgo estándar y a la fecha permanecen vivos con supervivencia desde el 40 y 45 mes respectivamente.

Cuadro clínico al diagnóstico

Edad	Número de pacientes	Porcentaje
Menores de 1 año	4	4.2%
De 1 año a 9 años 11 meses	56	58.9%
Mayores de 10 años	35	36.8%
Genero		
Hombre	47	49.5%
Mujer	48	50.5%
Fenotipo		
B	86	90.5%
T	9	9.5%
Grupo de riesgo		
Riesgo Habitual	23	24.2%
Alto riesgo	72	75.8%
Cuenta Leucocitaria		
Menor de 50 000	87	91.5%
Mayor de 50 000	8	8.4%
Cuadro Clínico		
Fiebre	63	66.3%
Dolor óseo	30	31.5%
Esplenomegalia	31	32.6%
Hepatomegalia	37	38.9%
Adenomegalias	85	80.7%
Tumor mediastinal	11	11.5%
Traslocaciones		
t (12:21)	1	1.05%
t (9:22)	3	3.1%
t (4:11)	1	1.05%
t (1:19)	1	1.05%
Síndromes Genéticos		
Síndrome de Down	2	2.1%
Estado nutricional		
Desnutrición		
Normal	39	41%
Obesidad	43	45.2%
	13	13.6%

Tabla 18.- Características clínicas y bioquímicas de pacientes con LLA

Se analizó la presencia de síndrome infiltrativo como univariable como factor de riesgo, la probabilidad de morir dado que se tiene síndrome infiltrativo, aumenta en 15% (p0.003 IC 1.6-2.4). Así mismo se analizó la presencia de tumor mediastinal como univariable, donde se reporta que la presencia de tumor mediastinal al momento del diagnóstico aumenta la mortalidad en 22% (p 0.004 IC 1.15-2.5).

Al diagnóstico 13 pacientes presentaron tumor mediastinal (13.6%), de los cuales fallecieron 11 (*Figura 16*). De los pacientes que fallecieron 5 fueron inmunofenotipo T (45%), el Odds ratio mostro que los pacientes con inmunofenotipo T y masa mediastinal tienen 8.5 veces más riesgo de fallecer que los pacientes con inmunofenotipo B (p=0.002) (IC_{95%} 1.67542, 83.00307).

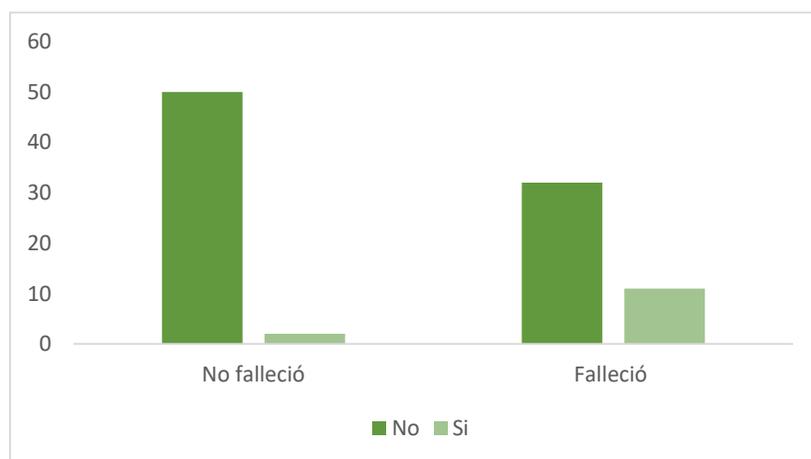


Figura 16. Frecuencia de tumor mediastinal en pacientes que fallecieron y no de LLA en el HNDIF 2013-2015 Fuente: Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo n= 95 pacientes

Tomando como referencia el total de pacientes, existieron 23 (24.21%) pacientes que fallecieron y que tenían algún grado de desnutrición (no se puede graduar el grado de desnutrición porque los datos no están registrados en el expediente) y 16 (16.84%) pacientes que no fallecieron tienen algún grado de desnutrición, en este grupo analizado la desnutrición tuvo valor estadísticamente significativo en un análisis univariable asociado a mortalidad. (p=0.023)

Se encontró que 13 pacientes se encontraban en un grado de sobrepeso. 2 pacientes con sobrepeso se encuentran con vida. 11 pacientes con obesidad (no se puede graduar el grado

ya que los datos no están registrados en el expediente) 7 pacientes se mantienen con vida y 4 pacientes fallecieron.

La obesidad y el sobrepeso tienen un valor estadísticamente significativo asociado a la mortalidad ($p=0.04$) (*Figura 17*)

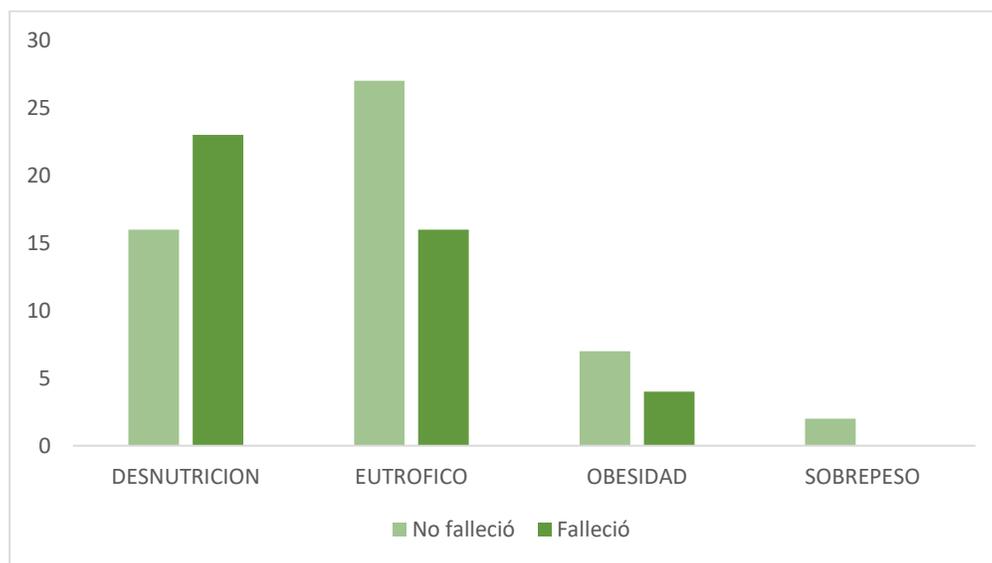


Figura 17. Frecuencia del estado nutricional en pacientes que fallecieron y no de LLA en el HNDIF Hidalgo 2013-2015

Fuente: Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo $n= 95$ pacientes

En cuanto a la morbilidad infecciosa de los pacientes con LLA se describen los eventos más frecuentes presentado en nuestro grupo de estudio en la tabla 19, en orden de frecuencia se reportaron: fiebre y neutropenia, mucositis, colitis neutropénica, neumonía, gastroenteritis, infección de piel y tejidos blandos, sepsis y choque séptico.

Los pacientes que cursan con cuadros de fiebre y neutropenia mostraron un Odds ratio 1.226 veces más el riesgo de fallecer que los pacientes que no cursan con neutropenia.

Los pacientes que presentaron mucositis tienen 1.51 veces más riesgo de fallecer que los que no.

En cuanto los pacientes que cursaron con cuadros de sepsis el riesgo de fallecer fue de 2.2 veces más, y los pacientes que se complicaron con choque séptico el riesgo de morir aumentó 5.05 veces más que los pacientes que no cursan con choque séptico. ($p<0.05$).

El mayor número de eventos infecciosos se reportaron en inducción a la remisión. No se encontró ningún paciente que haya muerte con proceso infeccioso sin neutropenia.

Variable	Porcentaje	Odds Ratio	Intervalo de confianza al 95%	
Neutropenia y fiebre*	96%	1.226	1.057288	1.057288
Mucositis*	32%	1.519	1.051	2.1954
Colitis	20%	1.724	.9956	1.014
Neumonía	38%	1.260	.9538	1.6645
GEPI	25%	1.367	.885053	2.105
Infección de piel y tejidos blandos	10%	1.711	.37733	3.008
Sepsis*	40%	2.203	1.390	3.4957
Choque*	23%	5.0592	2.4079	10.629

*Medidas que resultaron estadísticamente significativas $p < 0.05$.

Tabla 19. Complicaciones clínicas asociadas a fallecer por LLA en el HNDIF Hidalgo 2013-2015

Análisis de sobrevida

Los protocolos de quimioterapia son asignados de acuerdo con el riesgo otorgado, a mayor riesgo de recaída se otorga protocolo con mayor intensidad de dosis, consecuentemente se espera que tengan mayor toxicidad especialmente mielotoxicidad favoreciendo estado de neutropenia profunda y prolongada con comorbilidad infecciosa y alto riesgo de complicaciones como sepsis y choque séptico, que tienen mayor índice de mortalidad.

A pesar de esta condición se decide realizar una estimación no paramétrica de *Kaplan- Meier* porque se construyó con información desagregada en cada dato observado por lo tanto permitió estimar, en cada tiempo t , la probabilidad que tiene un individuo en la muestra de sobrevivir a la falla, en este caso en particular a morir por causa de leucemia, además proporcionó una manera gráfica de representar esta sobrevida por año. A pesar de que el presente estudio se limitó a 3 años es fundamental conocer la sobrevida estimada por año, para identificar en qué fase del tratamiento se presentan las defunciones. Recordando que en las estimaciones siempre inicia en una medición cero es decir no hay variable desenlace, pero si existe un factor de exposición.

Se construyó una tabla informativa que explica el valor estadístico para cada variable y valor p para cada grupo por año.

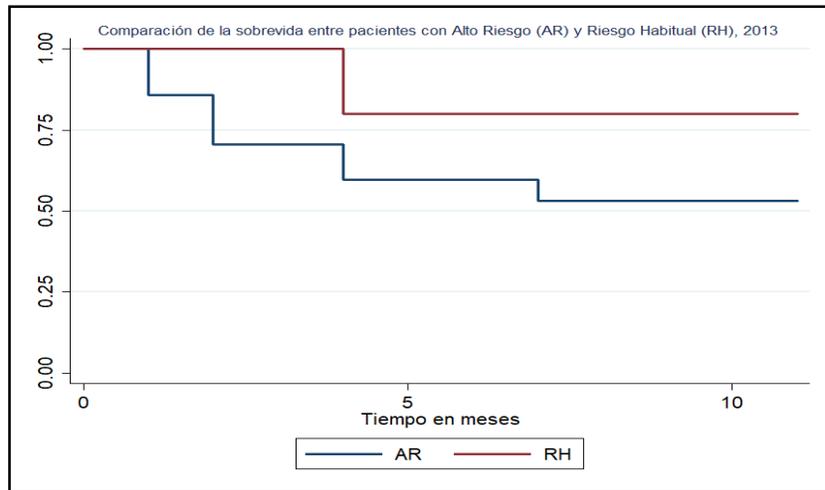


Figura 18. Estimadores de Kaplan-Meier para pacientes con riesgo alto y riesgo habitual del hospital del Niño DIF, Hidalgo. 2013. En la figura 18 se describe la probabilidad de supervivencia de los pacientes de AR y RH a 12 meses en el año 2013 donde encontramos un descenso gradual en los pacientes con AR hasta llegar al 50 %, el primer descenso se encuentra al primer mes de tratamiento que corresponde a la fase de inducción a la remisión, los descensos posteriores corresponden a la fase de mantenimiento. En cuanto a los pacientes de RH se presenta un descenso a los 4 meses a 80% y se mantiene hasta los 12 meses, que corresponde a la fase de mantenimiento.

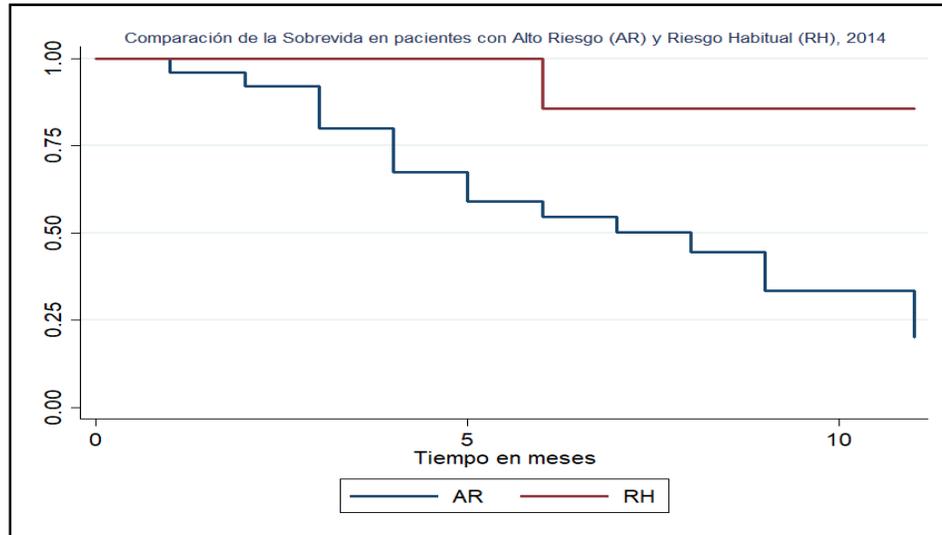


Figura 19. Estimadores de Kaplan-Meier para pacientes con riesgo alto y riesgo habitual del hospital del Niño DIF, Hidalgo. 2014.

En la figura 19 se describe la probabilidad de supervivencia de los pacientes de AR y RH a 12 meses en el año 2014 donde encontramos un descenso gradual en los pacientes con AR hasta llegar al 25 %. En cuanto a los pacientes de RH se presenta un descenso a los 6 meses

a 80% y se mantiene hasta los 12 meses, dentro de las causas de muerte en este grupo se encuentran sepsis y choque séptico en el 80% de los pacientes. Dichos pacientes fallecen sin enfermedad.

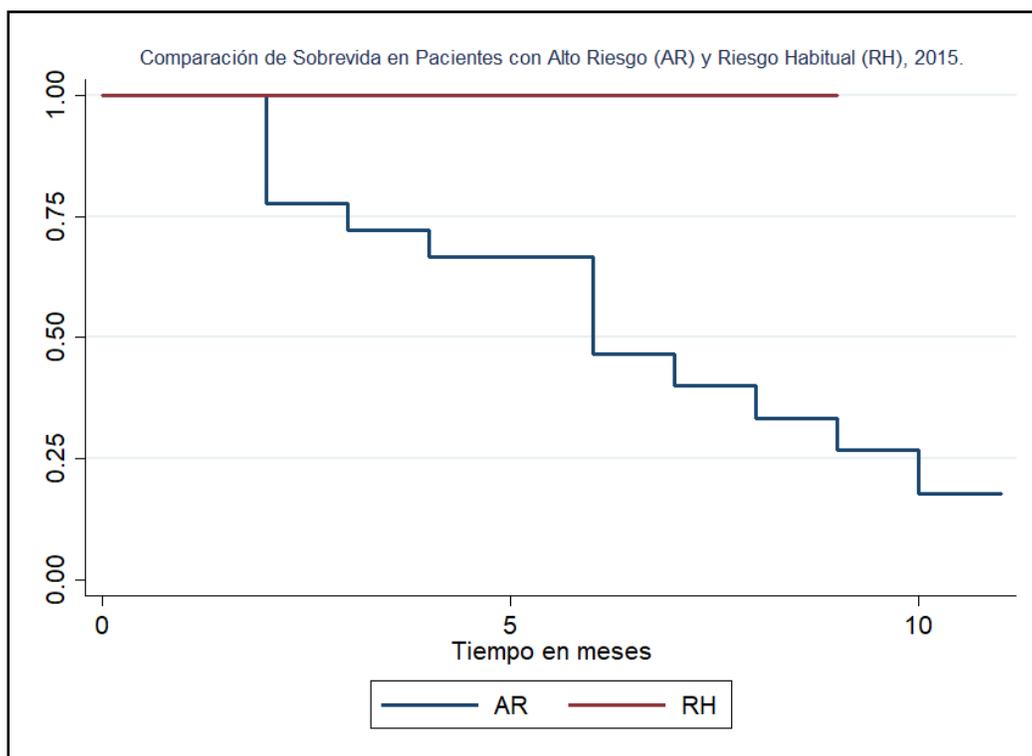


Figura 20. Estimadores de Kaplan-Meier para pacientes con riesgo alto y riesgo habitual del hospital del Niño DIF, Hidalgo, 2015

En la figura 20 se describe la probabilidad de supervivencia de los pacientes de AR y RH a 12 meses en el año 2015 donde encontramos un descenso gradual en los pacientes con AR hasta llegar al 25 %, Se observa un rápido descenso en el primer mes que corresponde a la fase de inducción a la remisión.

En cuanto a los pacientes de RH se mantiene fijo hasta los 12 meses.

Lo cual quiere decir que no hubo decesos ni en fase de inducción a la remisión ni en fase de mantenimiento.

Año	Variable	Valor estadístico	Valor p
2013	Riesgo	1.42	0.2331
	Protocolo	25.05	0.000
2014	Riesgo	5.07	0.0244
	Protocolo	12.11	0.0597
2015	Riesgo	6.28	0.0122
	Protocolo	6.28	0.0990

Tabla 20. Comparación de grupos de riesgos con LLA en el HNDIF Hidalgo 2013-2015

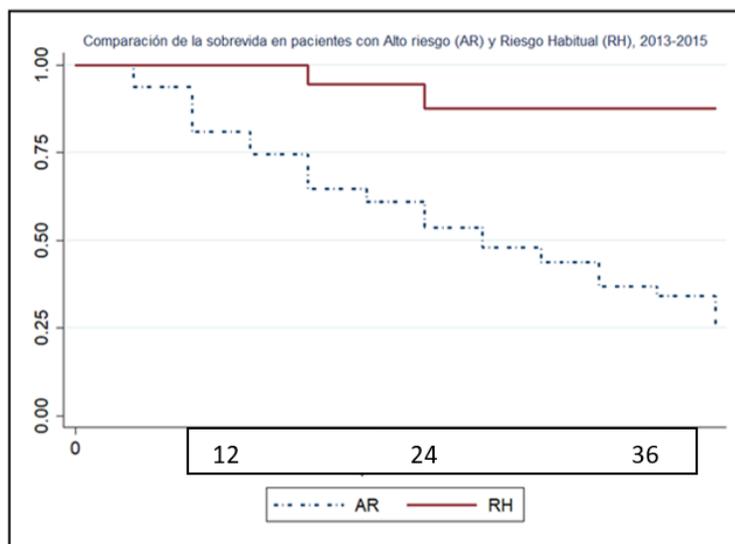


Figura 21.- Estimadores de Kaplan -Meier para pacientes con alto riesgo y riesgo habitual del Hospital del Niño DIF Hidalgo 2013-2015

En la figura 21 se describe la probabilidad de supervivencia de los pacientes de AR y RH a 36 meses en el periodo 2013 -2015 donde encontramos un descenso gradual en los pacientes con AR hasta llegar al 25 %. En cuanto a los pacientes de RH se presenta un descenso a los 12 meses y otro a los 24 meses a 80% y se mantiene hasta los 36 meses.

En promedio los pacientes que no fallecieron llevan 8 meses en vigilancia el mayor número es 33 meses y el menor es 1 mes. En promedio los pacientes tardaron 47 días en remitir.

En la figura 22 podemos observar el tiempo que transcurrió desde el diagnostico hasta la defunción, con una media de 16.07 meses.

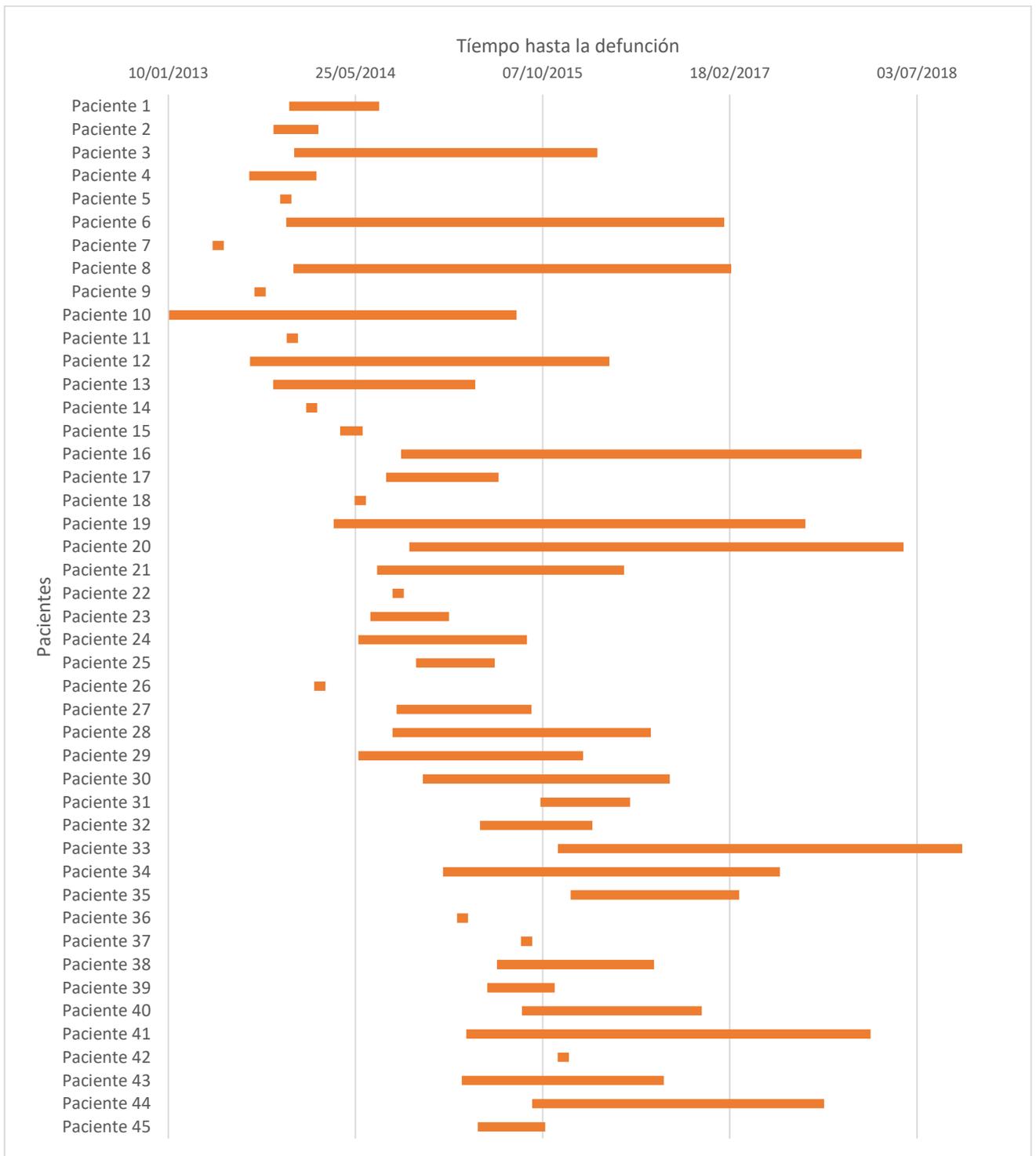


Figura 22. Diagrama de Gantt del tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la defunción en Pacientes con leucemia en el Hospital del Niño DIF, Hidalgo. 2013-2015



Figura 23. Diagrama de Gantt del tiempo transcurrido de vigilancia desde el diagnóstico de Pacientes con leucemia en el Hospital del Niño DIF, Hidalgo. 2013-2015

En la figura 24, podemos observar de los 50 pacientes que completaron las fases de tratamiento y se inició la fase de vigilancia hasta el momento del estudio, con una media en meses de 14.9.

De los pacientes los cuales se prolongó el periodo de inducción a la remisión (que corresponde de forma convencional a 30 días) se reaccionó a la presencia de morbilidad infecciosa, se encontró un caso que presento mucormicosis durante la inducción, y tres presentaron choque séptico (germen) lo cual requirió estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos. Dichos pacientes fallecieron sin enfermedad oncológica.

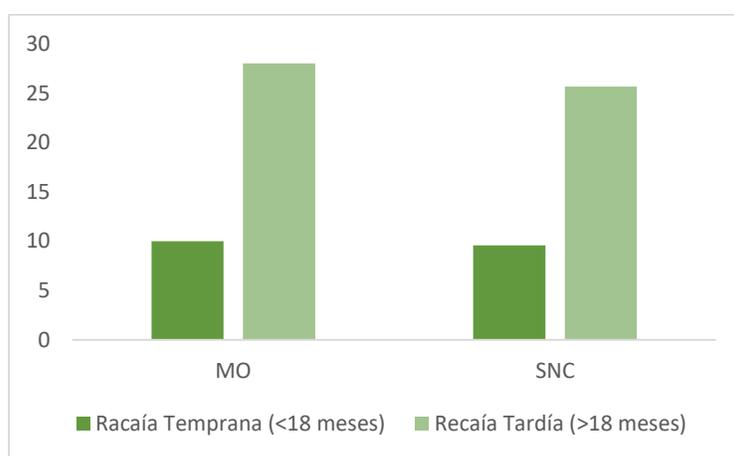


Figura 24. Promedio en meses de recaer en pacientes con LLA por lugar de caída del HNDIF Hidalgo. 2013-2015 Fuente: Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo n= 95 pacientes

Pacientes con recaída

La recaída en LLA constituye el obstáculo más importante para la curación, y aun en países industrializados la frecuencia es el 15-20 % mientras que en otras regiones de América Latina se observan porcentajes hasta el 30 %, en nuestro estudio el porcentaje de recaída es del 27.3% (26 pacientes) lo cual se reporta similar a la literatura internacional.

La literatura internacional reporta que los pacientes de bajo riesgo presentan un riesgo mínimo de probabilidad de recaída, de riesgo habitual presentan tasa de recaída del 47% y los pacientes de alto riesgo con 94%

Grupo de alto riesgo

Del total de los pacientes presentaron recaída el 27.3 % (26 pacientes).

Del grupo de alto riesgo recayeron 18 pacientes (que corresponde al 69.2% del total de recaídos), lo cual se reporta por debajo a lo reportado en la bibliografía internacional reporta un 94 % para el grupo de alto riesgo.

Se mantienen con vida 5 (19.2 % del total de recaídos) y fallecieron 13 pacientes (50% del total de recaídos). De los pacientes de alto riesgo con recaída que fallecieron la media de supervivencia fue 10 meses -no se consideró el sitio de la recaída- posteriores al inicio del tratamiento para una segunda remisión.

- 13 pacientes con recaída en grupo de alto riesgo fallecieron (72% del grupo de alto riesgo recaídos)
- 4(22.2%) pacientes presentaron recaída a sistema nervioso central, 3 temprana (16.6%) y 1 recaída tardía.
- 5(27.7%) pacientes presentaron recaída a medula ósea, 2 con recaída temprana y 3 recaída tardía.
- 4(22.2%) presentaron recaída mixta (SNC/ MO). 3 recaída temprana y uno con recaída tardía

De los 5 pacientes sobrevivientes a la recaída las características son

- 1 (5.5%) paciente presentó recaída tardía a sistema ganglionar
- 1 paciente (5.5%) presentó recaída temprana a sistema nervioso central
- 3 (16.6%) presentaron recaída tardía a medula ósea

Los pacientes de alto riesgo presentan mayor probabilidad de recaída temprana a medula ósea y recaída tardía a SNC similar a lo reportado en la bibliografía internacional, llama la atención de los pacientes sobrevivientes, se encuentra invertida esta relación, con un paciente con recaída temprana a SNC y otro con recaída tardía a medula ósea.

Pacientes con recaída

Grupo de riesgo habitual

Del grupo de riesgo habitual recayeron 8 pacientes (30.8% del total de recaídos y 8% del total de pacientes); se encuentra por debajo de los reportes internacionales que presentan tasa de recaída del 47%. (tabla 21)

De estos se mantienen con vida 3 pacientes (11.5% del total de recaídos) y fallecieron 5 (19.2% del total de los recaídos).

La media de sobrevida fue de 18 meses posteriores a la recaída.

De los pacientes que fallecieron:

- 3 presentaron recaída tardía a medula ósea
- 2 pacientes presentaron recaída asilada a sistema nervioso central, uno temprana que fallece en urgencias por choque séptico, y el otro con recaída tardía que fallece en el quirófano a la colocación de catéter puerto.

De los pacientes sobrevivientes al momento del estudio

- 3 (11.5%) recaída asilada a sistema nervioso central los cuales fueron asignados riesgo habitual al momento del diagnóstico.

ESTADO	INDICE DNA MENOR 1.16	INDICE DNA MAYOR 1.16	NO TIENE REPORTE
Vivo	1 GANGLIO (TARDIA) 1 SNC (TARDIA) 3 MO (TARDIA)	3 SNC (TARDIA)	0
Muerto	4 SNC (TEMPRANA 3) (TARDIA 1) 5 MO (TEMPRANA 2) (TARDIA 3) 4 MIXTA (MO/SNC) (TEMPRANA 3) (TARDIA 1)	2 MO (TARDIA)	1 MO (TARDIA) 1 SNC (TEMPRANA) 1 SNC (TARDIA)
TOTAL	18	5	3

Tabla 21 Pacientes con recaída, estado actual e índice de DNA

Defunciones en general

El grupo de alto riesgo constituido por 72 pacientes (75.7% del total de pacientes) fallecieron 40 que corresponde al 53.3% de los pacientes de alto riesgo.

De los cuales 19 pacientes (47.5%) fallecieron con enfermedad, 3 pacientes en primera remisión, 10 en segunda remisión y 6 en tercera remisión.

13 pacientes fallecieron por causas infecciosas (32.5%), de los cuales 10 fueron secundarios a choque séptico (76%) en fase de mantenimiento, 1 por mucormicosis (primera remisión) (7.6%) 2 por infección fúngica invasiva (segunda remisión) (15.3%).

De los pacientes de riesgo habitual fallecieron 3, de los cuales 2 fueron por causas infecciosas (choque séptico) los cuales se encontraban en mantenimiento y 1 por enfermedad con recaída tardía a SNC / MO (antecedente de abandono de tratamiento)

Del total de pacientes, los pacientes vivos se reportan 32 con alto riesgo (33.6%) y de riesgo habitual 20(21.05%). De los 23 pacientes con riesgo habitual viven el 86% (20 pacientes)

Del total de pacientes 4 abandonaron tratamiento (4.2%) que se encuentra por debajo de la reportada en la bibliografía nacional que corresponde al 7.5%

11 CONCLUSIONES

Según los resultados encontrados podemos concluir:

1) El estado socioeconómico no se ha analizado estadísticamente, así mismo no se cuenta con algún registro de las personas que permanecen en el albergue, si bien la condición socioeconómica está determinada en los estudios como factor de riesgo, en esta población solo se hace una descripción ya que no se puede realizar un análisis sistematizado ya que no se cuenta con una base de datos ordenada, sistémica y completa

2)La población del estado de Hidalgo que se atiende por leucemia linfoblástica aguda en el Hospital del Niño DIF predomina el alto riesgo y por lo tanto el porcentaje de supervivencia es inferior al reportado internacionalmente en donde predominan LLA de riesgo estándar.

3) Los pacientes de riesgo habitual presentan recaída tardía, de los pacientes que fallecieron el 66% fue por causa infecciosa y el 33 % por enfermedad, los pacientes con alto riesgo presentan recaída temprana a medula ósea, lo cual se asocia a mal pronóstico, el 47.5% fallecieron por enfermedad y el 32.5% por causas infecciosas. Los servicios donde ocurren las defunciones son Urgencias 37.2% Hospitalización 35.3% Terapia intensiva 19.7%, Quirófano 1.2%, dichas defunciones se reportan en servicios críticos donde la unificación de

criterios y el uso de protocolos terapéuticos y de sostén deberán ser reforzadas para ayudar a disminuir la morbilidad.

4) Plantear el uso de un sistema de referencia y contrarreferencia para que de forma oportuna se pueda recibir pacientes en recaída temprana con plan terapéutico intensivo y la valoración de trasplante de medula ósea oportuno en lera remisión, para lograr disminuir el riesgo de una 2da recaída o de morbimortalidad asociada a un incremento de la intensidad de tratamiento.

5) Sería de beneficio diseñar un algoritmo clínico, que desde la historia clínica del paciente con LLA incluyan tablas, bases de datos que permitan identificar los factores de riesgo de forma más dinámica, y así mismo poder realizar análisis posteriores, y así el uso de programas y algoritmos para el manejo del paciente con LLA.

12 SUGERENCIAS

Mejorar los protocolos de soporte médico para el manejo del paciente oncológico en servicios críticos como son urgencias y terapia intensiva como la identificación temprana de choque, valoración oportuna por los servicios de infectología, medicina crítica, para identificar al paciente grave y manejo en terapia intensiva en el Hospital del Niño DIF.

13 . BIBLIOGRAFÍA

1. Lucia Zannini MA, PhDa, Césarine Cattaneo MAa (2015) *Surviving Childhood Leukemia in a Latin Culture* [University of Florida
2. LinweiWang, Scarlett Lin Gomez, (2017) Racial and Ethnic Differences in Socioeconomic Position and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia American Journal of Epidemiology engl j med 393;17 nejm.org
3. Maria Paula Curado,1Thais Pontes,1(2011) Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America Rev Panam Salud Publica 29(2), 2011
4. Brenda M. Giddings, MA1; Todd P (2016) Childhood Leukemia Incidence in California: High and Rising in the Hispanic Population California Cancer Reporting and Epidemiologic Surveillance Program, Institute for Population Health Improvement June 28, 2016
5. Eric W. Tai, MD, MS1; Kevin C.Ward (2017)Survival Among Children Diagnosed With Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States, by Race and Age, 2001 to 2009: Findings From the CONCORD-2 Study National Health Service Research Ethics Service (Southeast; 11/LO/0331). December 5, 2017
6. Joshua Yew Suang Lim, BSc1,2, Smita Bhatia, MD MPH3(2014) *Genomics of Racial and Ethnic Disparities in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Cancer*. 2014 April 1; 120(7): 955–962. doi:10.1002/cncr.28531.
7. A. Lassaletta Atienza (2012) *Leucemia linfoblástica aguda* Pediatr Integral; XVI (6): 453-462
8. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención. Promoción de la Salud y Dirección General de Epidemiología. Perfil epidemiológico del cáncer en niños y adolescentes en México. ISBN México, D.F
9. Hiroto Inaba, Mel Greaves, Charles G Mullighan(2013) *Acute lymphoblastic leukaemia*. St Jude Children’s Research Hospital and University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN, USA; and Haemato-Oncology Research Unit,

- Division of Molecular Pathology, Institute of Cancer Research, Sutton, UK Lancet 2013; 381: 1943–55
10. Marion K Mateos, Draga Barnaric et al. (2015) *Down Syndrome And Leukemia: Insights into leukemogenesis and traslational targets*. Traslational Pediatrics vol. 4 No 2
 11. González Meneses et al, (2016) Bases genéticas y moleculares en el cáncer infantil. Unidad de Dismorfología y metabolopatias Universidad de Sevilla 2016
 12. GGuido Arroyo, German F Sánchez (2015) Interpretación morfológica y citológica de la leucemia aguda. Acta Med Cost 2015
 13. Parra-Ortega I, Nájera-Martínez N (2017) Índice de ADN en pacientes con leucemia linfoblástica aguda como herramienta para la clasificación de riesgo de recaída temprana. Rev Hematol Mex. 2017 jul;18(3):114-
 14. Jaime-Pérez, (2017) The problem of the relapses in children with acute lymphoblastic Leukemia Rev Hematol Mex. 2017 ene;18(1):1-3.
 15. Terwilliger and M Abdul-Hay (2017) Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Citation: Blood Cancer Journal (2017) 7, e577; doi:10.1038/bcj.2017.53
 16. Hayley Rose-Inman, MD*, Damon Kuehl, MD (2014) *Acute Leukemia* Emerg Med Clin N Am 32 (2014) 579–596
 17. Larios Farak et cols, (2016) *Supervivencia en niños con LLA de riesgo intermedio* Boletín clínico Hospital Infantil de Sonora 2016: 33, (1) 19-25
 18. Ching-hon pui et al (2014) improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia results for total therapy stdy XIIIIB at ST JUDE childrens reserch hospital, , blood 2004-04-1616
 19. Gupta S, Rivera R, Ribeiro RC, et al. (2014) *Pediatric oncology as the next global child health priority: the need for national childhood cancer strategies in low and middle-income countries*. PLoS Med.;

20. Williams & Wilkins; pp Voute PA. (2012) *Acute lymphoblastic leukemia. Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott What are the challenges in pediatric oncology? *Med Pediatr Oncol* Oct; 39
21. Luis Jasso-Gutiérrez, Elisa Dorantes Acosta (2012) Estudio de caso: estimación de los costos de la quimioterapia aplicando el protocolo completo en niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* vol.69 no.1 México ene./feb. 2012
22. Morales, Hidalgo, (2017) Acute lymphoblastic leukemia: a genomic perspective. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México (English Edition)*, Volumen 74, Issue 1, January–February 2017, Pages 13-26
23. Descripción e eventos en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en el periodo de 2010-2014. Hospital del Niño DIF. Tesis para obtener diploma de médico especialista en pediatra Dr. Alejandro Rubén Martínez Frías 2013-2016
24. Supervivencia a largo plazo y evolución en paciente pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en un periodo de 5 años Hospital del Niño DIF. Tesis para obtener diploma de médico especialista en pediatra Dra. Patricia Guadalupe Jurado Serrano. 2009-2013
25. Boletín Hospital Del Niño DIF, Servicio de Oncohematología Pediátrica 2017
26. Stephen P. Hunger, M.D., and Charles G. Mullighan, M.D. (2015) *Acute Lymphoblastic Leukemia in Children* *engl j med* 373;16 *nejm.org* October 15,2015
27. Deepa Bhojwani, MDa,b,* , Jun J. Yang, PhDb,c, Ching-Hon Pui, MDa,b (2015) *Biology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia* *Pediatr Clin N Am* 62 47–60
28. Rivera luna -hemato-oncología pediátrica. Principios generales., editores ctm
29. Rivera R, Cárdenas R, Olaya A, et al. (2015) *Consideraciones epidemiológicas*. *An Med Mex*; 60
30. Lassaletta Atienza Leucemias (2014). *Leucemia linfoblástica aguda Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica*. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid
31. Aguilar- Hernández et al (2016) Principales causas de mortalidad durante la inducción a la remisión en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda,

Servicio de Hematología Pediátrica Rev. Med Inst Mex Seguro Soc. 2017-55(3)286-91

32. Comportamiento Epidemiológico del cáncer en menores de 18 años México 2008-2014, SSA