



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE DOCENCIA

COORDINACIÓN GENERAL DE POSGRADO

HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE

**“COMPLICACIONES FRECUENTEMENTE ASOCIADAS A LA TERAPIA DE
INDUCCIÓN A LA REMISIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA DE NOVO EN EL HOSPITAL DEL NIÑO
MORELENSE”**

TESINA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA

QUE PRESENTA:

DRA. KARINA MEJÍA GARCÍA

DIRECTOR DE TESINA:

DR. JORGE ARTURO MICETE LEÓN

ONCOLOGO PEDIATRA

CODIRECTORA DE TESINA:

DRA. KARLA SARAHI CANO HERNÁNDEZ,
UNIDAD DE TERAPIA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA

EMILIANO ZAPATA, MORELOS ENERO 2025.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE MEDICINA

**“COMPLICACIONES FRECUENTEMENTE ASOCIADAS A LA TERAPIA DE
INDUCCIÓN A LA REMISIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA DE NOVO EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE”**

Que presenta:

DRA. KARINA MEJIA GARCIA

SINODALES

Presidente

Firma

Secretario

Firma

Vocal

Firma

Suplente

Firma

Suplente

Firma

Nombre y firma

Director(a) de la Facultad

Nombre y firma

Jefe de posgrado

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme la vida que me permitió llegar a donde estoy, por poner a mi lado a las personas que me han acompañado, por darme las herramientas que me ayudan a construir mi sendero, por la fortaleza, sabiduría y paciencia para seguir adelante y poder concluir con este gran reto

Gracias infinitas a mis padres, por su amor incondicional y su apoyo moral. Su fe en mí, incluso en los momentos más difíciles, ha sido el pilar de este logro. También expreso mi gratitud a mis hermanos, quienes supieron brindarme su tiempo para escucharme y apoyarme, y a mis abuelos, quienes supieron estar cuando más los necesitaba. Sin ustedes, todo esto no habría sido posible. Su amor y sacrificio han sido la luz que guio mi camino a través de este viaje académico.

Un sincero agradecimiento a todos mis amigos y compañeros que estuvieron conmigo en los momentos de estrés y alegría durante este largo y retador camino. Su apoyo, confianza, soporte y cariño han sido invaluable. Cada uno de ustedes ha contribuido a mi fortaleza y ánimo de una manera u otra. Gracias por ser mi punto de apoyo, mi equipo de aliento y, lo más importante, la familia que yo elegí.

Asimismo, quisiera expresar mi gratitud a todas las personas que contribuyeron con el desarrollo de mi investigación. Agradezco a todos los que me ayudaron a recopilar datos y a aquellos que dedicaron su tiempo a revisar mi trabajo. Los comentarios de mejora, las sugerencias de bibliografía, las entrevistas y sendas conversaciones para revisar conceptos, propuestas y análisis son la base de estas páginas. Esta tesis no sería la que es sin sus recomendaciones.

ÍNDICE

RESUMEN	5
ANTECEDENTES:.....	¡Error! Marcador no definido.
MARCO TEORICO	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACIÓN.....	16
OBJETIVO GENERAL:	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	17
METODOLOGIA	18
Diseño del estudio:	18
DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.	18
VARIABLES	¡Error! Marcador no definido.
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:	18
POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	24
TAMAÑO DE MUESTRA:	24
MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS.....	24
PROCEDIMIENTO PARA LA ADQUISICIÓN DE DATOS Y GENERACIÓN DE BASES DE DATOS.	24
PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS.	25
CONSIDERACIONES ÉTICAS.	25
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.	27
VIABILIDAD DEL PROYECTO.....	27
RESULTADOS.....	27
ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	¡Error! Marcador no definido.
CRONOGRAMA.	¡Error! Marcador no definido.
BIBLIOGRAFÍA	32

RESUMEN

TÍTULO: Complicaciones frecuentemente asociadas la terapia de inducción a la remisión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de *novο* en el hospital del niño morelense.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La LLA representa alrededor del 30 % de los diagnósticos de cáncer en niños menores de 15 años¹. Su tratamiento consta de cuatro fases²: inducción a la remisión, consolidación, terapia de intensificación y mantenimiento, en las que se administran fármacos citotóxicos con el fin de eliminar y evitar la reaparición de las células leucémicas. Durante el tratamiento, derivado a la toxicidad intrínseca de este, se suele observar una disminución en la funcionalidad del sistema hematopoyético, haciendo más susceptibles a los pacientes de desarrollar enfermedades infecciosas, provocando incremento del tiempo y costo del tratamiento, lo cual desencadena en mayores tasas de abandono o en el peor de los casos la probabilidad de muerte³. Ya se han caracterizado algunos de los efectos secundarios de la quimioterapia en cohortes anglosajonas, sin embargo, en la población de origen latino su frecuencia y morbimortalidad han sido poco explorados⁴. En los últimos años se ha reportado que la población latina difiere en las características patológicas de la LLA, siendo una población que frecuentemente desarrolla toxicidad, provocando mayor incidencia en recaídas, afectando no solo la salud física, si no emocional y psicológica del paciente y de la familia^{3,5}

OBJETIVO: Identificar las complicaciones asociadas al tratamiento de leucemia linfoblástica aguda de pacientes atendidos en el Hospital del Niño Morelense en el período del 2019 al 2022.

METODOLOGÍA: Es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, se realizó una revisión de expedientes clínicos, en donde se observaron las complicaciones presentadas durante la fase de inducción a la remisión y su periodicidad. Este proyecto no implica manipulación de la población ni variables. El estudio implica la identificación de pacientes con recién diagnóstico de LLA, durante el período enero 2019 a diciembre 2022 recibieron tratamiento de inducción a la remisión St. Jude Total XV, prestando especial atención en las complicaciones que tuvieron en el transcurso de dicha fase del tratamiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: El análisis se enfocó en emplear estadística descriptiva de las variables analizadas. Para ello se calcularon frecuencias de las variables cuantitativas y se reportó la mediana y los rangos intercuartílicos de las variables continuas.

DURACIÓN DEL PROYECTO: 1 año a partir de su aprobación.

Palabras clave: Leucemia, quimioterapia, complicación.

ABSTRACT

TITLE: Complications frequently associated with remission induction therapy in patients with de novo acute lymphoblastic leukemia at the Morelos Children's Hospital.

PROBLEM STATEMENT

ALL is the most frequently diagnosed type of cancer in children, accounting for around 30% of cancer diagnoses in children under 15 years of age¹. The treatment of ALL consists of four phases²: induction of remission, consolidation, intensification and maintenance therapy, in which cytotoxic drugs are administered in order to eliminate and prevent the reappearance of leukemic cells. During treatment, due to its intrinsic toxicity, a decrease in the functionality of the hematopoietic system is usually observed, making patients more susceptible to developing infectious diseases, causing an increase in the time and cost of treatment, which triggers higher rates of abandonment or in the worst case the increased probability of death³. Although some of the side effects of chemotherapy have already been characterized in Anglo-Saxon cohorts, in the population of Latin origin, they have been little explored and addressed, especially with respect to their frequency and the morbidity and mortality they generate⁴, and given that in recent years, it has been reported that the Latino population not only differs in the pathological characteristics of all, but also in the response to treatment, being a population that frequently develops toxicity. In addition to the morbidity generated by these complications, they cause a delay in treatment, causing a higher incidence of relapses, according to what is reported in the bibliography, as well as greater expense to the institution and a longer hospital stay, affecting not only physical health, but also non-emotional and psychological of the patient and family.^{3,5}

OBJECTIVE: To describe the complications that patients with acute lymphoblastic leukemia presented during the remission induction phase treated at the Hospital del Niño Morelense in the period from 2019 to 2022, due to their frequency.

METHODOLOGY: It is an observational, descriptive and retrospective study, a review of clinical records was carried out, where the complications presented during the remission induction phase and their periodicity were observed. This project does not involve manipulation of the population or variables. The study involves the identification of patients with a newly diagnosed ALL, during the period January 2019 to December 2022, they received St. Jude Total XV remission induction treatment, paying special attention to the complications they had during the course of said phase of treatment. .

STATISTICAL ANALYSIS: The analysis focused on using descriptive statistics of the variables analyzed. For this, frequencies of the quantitative variables were calculated and the median and interquartile ranges of the continuous variables were reported. **PROJECT DURATION:** 1 year from approval.

Keywords: Leukemia, chemotherapy, complication.

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la patología maligna más frecuente que ocurre en la infancia y comprende alrededor del 30% de todos los tipos de cáncer ¹. Su incidencia ha podido determinarse con pico máximo entre los 2 y 5 años de edad en varones, con una tasa de remisión de la enfermedad de entre el 80 y 90%⁶. Parte de este éxito en las tasas de remisión se debe a las características demográficas, clínicas y biológicas del paciente, así como también a las células leucémicas.⁶

Actualmente el tratamiento para la LLA, por excelencia es la administración combinada de fármacos citotóxicos denominada quimioterapia⁷, la cual consiste en la administración esquemas de diferentes fármacos citotóxicos durante fases consecutivas.³

La fase de inducción a la remisión, es la primera fase de dichos esquemas y la más agresiva pues busca eliminar la mayor cantidad de células leucémicas presentes en el paciente a fin de lograr la remisión completa (RC) de la enfermedad^{6,8}. Su duración es de 4 a 6 semanas efectivas, es decir, se deben cumplir el número de dosis establecidos por los protocolos. Uno de los protocolos mayormente utilizados es el TOTAL XV, el cual incluye glucocorticoide (prednisona o dexametasona), vincristina, asparaginasa, antraciclina y quimioterapia intratecal. En general, cerca del 98 % de los pacientes con diagnóstico reciente de LLA-B alcanzan la RC al final de esta fase, sin embargo que tienen recuentos leucocitarios altos durante la presentación inicial⁵.

Es importante destacar que la respuesta del paciente ante esta primera fase de tratamiento impacta en el desenlace y resolución de la leucemia.^{9,10} A pesar de que los esquemas de quimioterapia están adecuados al riesgo paciente para evitar un tratamiento más intensivo y tóxico, las probabilidades de tener un desenlace desfavorable para la supervivencia a largo plazo.

Se sigue reportando una proporción significativa de muertes en niños con leucemia sobre todo estratificados como pacientes con un riesgo bajo de recaída y muerte, que están relacionadas relacionada con el tratamiento y sus complicaciones, entre las que se pueden encontrar infecciones, neuropatías, toxicidades óseas, tromboembolismo, endocrinopatías, nefrotoxicidad, alteraciones hematológicas no malignas, por mencionar algunas ¹¹¹².

Teniendo en cuenta lo anterior, es importante tener claro los conceptos de complicación y de evento adverso. Una complicación es un problema que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento; puede deberse a la enfermedad, o ser secundaria al manejo instaurado. Por otro lado, el evento adverso es una lesión o complicación no intencional consecuencia del cuidado de la salud y no de la enfermedad misma del paciente.

En este aspecto, se han realizado estudios en diferentes países, en los cuales se ha investigado la frecuencia y el impacto que genera la toxicidad de los tratamientos quimioterapéuticos³.

Ejemplos de estos trabajos son el realizado en el 2021 por Gil Agramonte y colaboradores, realizaron un estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal con el objetivo de describir los eventos adversos y las reacciones adversas a medicamentos durante el tratamiento de inducción de la LLA, en niños tratados en el Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba, durante 2012-2017. Utilizando las siguientes variables: sexo, edad, grupo pronóstico, semana de tratamiento, tipo de evento adverso, sistema de órgano afectado, severidad e imputabilidad.

La información se obtuvo del registro nacional del protocolo ALLIC-BFM 2009 y las historias clínicas. Se obtuvieron los siguientes resultados: se incluyeron 69 niños, 55,1 % (38 casos) fueron masculinos, 56,5 % (39 niños) tenían entre uno y seis años. El 52,2 % (36 pacientes) pertenecían al grupo pronóstico intermedio. Se registraron 471 eventos adversos, el 50,5 % (238/471) ocurrió en la primera semana de tratamiento. Las complicaciones que se presentaron con mayor frecuencia fueron: anemia (17,8 %; 84/471), neutropenia (16,1 %; 76/471) y trombocitopenia (15,9 %; 75/471). Los sistemas de órganos más afectados fueron: el sistema hemolinfopoyético (57,54 %; 271/471) y gastrointestinal (15,71 %; 74/471). Según gravedad el 72,4 % (330/456) fueron moderadas y el 27,4 % (125/456) graves. Se concluyó que todos los casos presentaron complicaciones, predominando las alteraciones hematológicas y los eventos reportados para fármacos incluidos en la quimioterapia¹³.

En el 2020¹⁵, se realizó un protocolo de estudio en el salvador en donde se estimó la prevalencia de eventos adversos grados 3,4 y 5, según escala CTACE (del inglés, *Common terminology criteria for adverse events*), asociados a quimioterapia de inducción, en pacientes con diagnóstico de LLA, atendidos en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, mayo 2016 – mayo 2017. Mediante un estudio descriptivo y retrospectivo, de 73 pacientes, el presente trabajo determinó un porcentaje de eventos adversos en pacientes con LLA en quimioterapia de inducción del 35.6%, con una prevalencia en pacientes con LLA con enfermedad activa recibiendo quimioterapia del 6%, siendo los eventos adversos infecciosos los más frecuentes con un 40%, seguidos de los eventos trombóticos no cerebrales y hepato biliares con un 13.33%. Según gravedad por escala CTCAE, fueron más frecuentes los eventos grado 3 con un 73.3%. Un 42.3% de pacientes con eventos adversos presentó enfermedad de Riesgo Alto y Moderado, observándose una mortalidad del 4.1%¹⁴

De acuerdo a los resultados de este estudio, se dieron a conocer varias recomendaciones, entre ellas que exista un comité de eventos adversos

relacionados a quimioterapéuticos usados, que evalúe, y discuta diariamente la ocurrencia de eventos adversos en pacientes, para disminuir el potencial subregistro de casos de eventos adversos, para lograr una disminución de la mortalidad por dichos eventos, así como también lograr una socialización de los datos obtenidos por el Comité de Vigilancia Nacional, para contar con estándares de calidad internacionales de comparación, y así, asegurar calidad en la atención de pacientes oncológicos ¹⁴.

Especialmente, en México, la mortalidad temprana relacionada con el tratamiento de la LLA en niños se ha reportado estar entre el 5.4% y el 15% durante la terapia de inducción a la remisión ⁴y poco se abordado sobre los efectos adversos en este tema.

Uno de los estudios más amplios y recientes de abordaje sobre los efectos adversos de la quimioterapia en niños mexicanos con leucemia fue el realizado en el 2022 por Vázquez-Cornejo, realizó un estudio cuyo objetivo era describir la incidencia, tipos, gravedad y evitabilidad de los eventos adversos que ocurren en pacientes pediátricos con LLA durante la fase de inducción en un hospital pediátrico de tercer nivel en México. Este estudio analizó una cohorte basada en registros médicos de entre 2015 y 2017. Inicialmente se recopiló información de pacientes y eventos adversos; posteriormente, dos los revisores de oncólogos pediátricos clasificaron de forma independiente los eventos adversos, la gravedad y la prevención. Se evaluaron las tasas de incidencia de eventos adversos, los cuales estimaron por tipo, gravedad y evitabilidad. Se estudiaron 181 pacientes pediátricos con LLA; se estimó una tasa de eventos adversos de 51,8 por 1.000 días-paciente, que afecta al 81,2% de los pacientes durante la inducción. La mayoría de los eventos adversos fueron graves o superiores (52,6%). El evento adverso grave más común fueron los procesos infecciosos (30,5%). La presencia de eventos adversos provocó el 80,2% de los reingresos hospitalarios.

Concluyendo en este estudio que, de los eventos adversos, el 10,5% se consideraron prevenibles y el 53,6% podrían mejorarse en cuanto a su gravedad, mejorando la seguridad y calidad de los procesos de atención de los niños con LLA, es posible, y esto debería contribuir a la mitigación y prevención de eventos adversos asociados morbilidad y mortalidad citadas durante la fase de inducción de la remisión.¹⁵

Por su parte, Mejía-Aranguré y colaboradores en el 2022, reportaron que los costos asociados a los eventos adversos durante la fase de inducción a la remisión en niños mexicanos con LLA en pacientes atendidos por el Hospital Infantil de México Federico fue de \$10,538.59 representando una alta carga para dicha institución, siendo que este monto represento el incremento de tres veces más el costo del

tratamiento en comparación con pacientes que no o presentaron eventos adversos.

16

El abordaje de las complicaciones en la población mexicana pediátrica con leucemia no solo es relevante por el incremento en el costo del tratamiento de los pacientes, sino también porque se ha demostrado la predisposición genética de la población mexicana a desarrollar toxicidad a la quimioterapia por la presencia de mutaciones en enzimas metabolizadoras de estos o de transportadores de xenobióticos en las células¹⁷, por lo que es relevante que las instituciones hospitalarias emprendan acciones para la monitorización y registro de los eventos adversos en los pacientes con LLA a fin conocer mejor las frecuencias de estos en relación al tipo de tratamiento administrado y poder sentar bases para investigaciones que busquen el origen y mecanismo de dichos eventos.

MARCO TEORICO

LEUCEMIA AGUDA

La leucemia aguda es el resultado de la proliferación clonal de células inmaduras (blásticas) en la médula ósea. Estas células pierden su capacidad de diferenciación a células normales. Según la línea celular proliferante, se diferencian dos tipos básicos de leucemias agudas: mieloblástica (LAM) (línea mieloide, de la que en condiciones normales, derivan: glóbulos rojos, neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos y plaquetas) y linfoblástica (LAL) (línea linfoide, de la que derivan los linfocitos).¹⁸

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la patología maligna más frecuente que ocurre en la edad infantil y comprende alrededor del 30% de todos los tipos de cáncer infantil ^{1, 6}

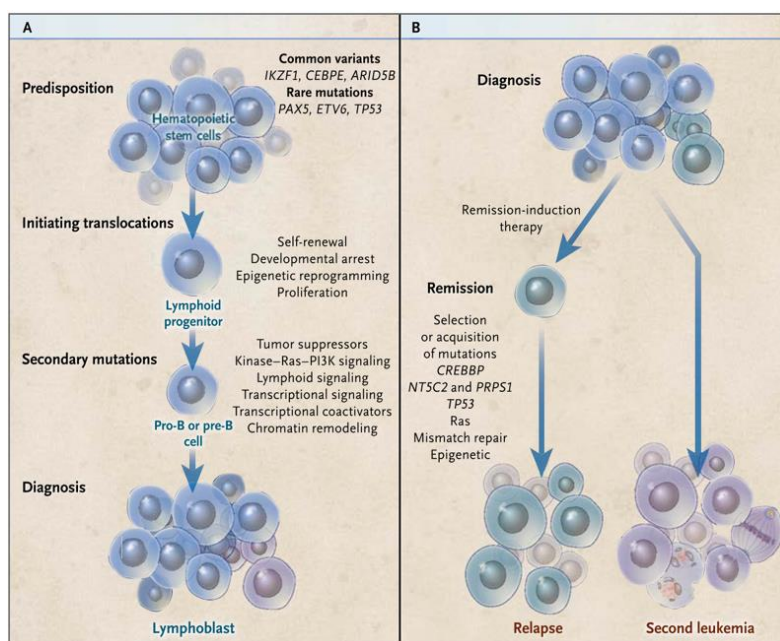


Figura 1. Propuesta de adquisición secuencial de alteraciones genéticas que contribuyen a la patogénesis y recaída de la LLA⁸.

Clasificación

Actualmente la clasificación se realiza mediante inmunofenotipo. La LLA pre-B se caracteriza principalmente por la expresión de inmunoglobulinas citoplasmáticas (cIg) y marcadores como CD79a, CD19, HLA-DR y CD10; la LLA cél-B por expresión de inmunoglobulinas de superficie (sIg) y cadenas pesadas ; finalmente, la LLA cél-T se caracteriza por la expresión de CD3 citoplasmático, CD7, CD5 o CD2.⁸

Otro tipo de clasificación de la LLA es la genética, la cual es determinada de acuerdo a las alteraciones cromosómicas que presentan entre ellas se destacan las siguientes: Las aneuploidías (hiperdiploidía alta > 50 cromosomas e hipodiploidía < 44 cromosomas) y las translocaciones cromosómicas son las alteraciones genéticas más comúnmente encontradas en este padecimiento. En leucemias pediátricas de

linaje de células B, las translocaciones t(12;21) (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%).¹⁹(Fig.1)

EPIDEMIOLOGIA

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de cáncer más frecuente en la edad pediátrica y representa el 23% de los diagnósticos de cáncer en menores de 15 años,¹ con una incidencia anual de 30 a 40 por millón.² En Pediatría, la edad más frecuente de presentación es el grupo de 3 a 5 años.^{3,4} Aproximadamente 2,400 niños y adolescentes menores de 20 años son diagnosticados con LLA cada año en Estados Unidos. Esta incidencia ha aumentado gradualmente en los últimos 25 años(¿cuanto?) (que tanta dimensión)⁵.

En México, el cáncer infantil es la primera causa de muerte por enfermedad en niños de 5-14 años y la sexta en niños menores de cinco, y representa casi 70% de la carga total de cáncer en estos grupos de edad. Comparado con las enfermedades neoplásicas en adultos, el cáncer en la infancia y adolescencia representa una proporción baja de todos los cáncer (5%). Sin embargo, esta enfermedad representa una de las principales causas con mayor número de años de vida potencialmente perdidos. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más común en niños y adolescentes mexicanos.²⁰

Diagnóstico clínico de la LLA

La LLA representa un grupo de entidades onco-hematológicas de rápida evolución, clínica y biológicamente heterogéneas, caracterizadas por una proliferación descontrolada de glóbulos blancos inmaduros en la médula ósea (MO) y en la sangre e infiltración de estos a otros tejidos. Los síntomas más comunes incluyen fiebre (causada por la leucemia o por infecciones graves secundarias a la presencia de neutropenia), fatiga, anemia, hemorragias, dolor óseo o articular, petequias y esquimosos^{10,11}. En cuadros clínicos más graves se observa disnea, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías, infiltración al mediastino y al testículo.²¹

Grupo pronósticos (riesgo) en evaluación clínica

El COG (Children's Oncology Group) clasifica a los pacientes de LLA-B en 6 grupos de riesgo (riesgo estándar favorable, riesgo estándar promedio, riesgo estándar alto, riesgo alto favorable, riesgo alto y riesgo muy alto) a partir de las siguientes características²:

- Edad y recuento leucocitario en el momento de la presentación inicial (criterios de los grupos de riesgo del NCI).
 - **Riesgo estándar (bajo) del NCI:** incluye a los niños de 1 a <10 años con GB <50 000/μl en el momento del diagnóstico.
 - **Riesgo alto del NCI:** incluye a los niños ≥10 años o con GB ≥ 50 000/μl en el momento del diagnóstico.
- Enfermedad extramedular (presencia o ausencia de leucemia en el SNC o los testículos).
 - **SNC1:** ausencia de blastocitos en la preparación del LCR para la citocentrífuga, sin importar el número de GB.
 - **SNC2:** presencia de <5 GB/μl en el LCR y resultado positivo para blastocitos en la prueba con citocentrífuga; o PL traumática, ≥5 GB/μl, resultado positivo para blastocitos en la prueba con citocentrífuga, pero un resultado negativo en el algoritmo de Steinherz/Bleyer.
 - **SNC3** se divide en los siguientes tipos:
 - SNC3a: <10 GR/μl; ≥5 GR/μl y resultado positivo para blastocitos en la prueba con citocentrífuga.
 - SNC3b: ≥ 10 GR/μl; ≥5 GR/μl y resultado positivo en el algoritmo de Steinherz/Bleyer.
 - SNC3c: signos clínicos de leucemia en el SNC (parálisis del nervio facial, compromiso ocular o encefálico o síndrome hipotalámico).

Tratamiento

Introducción al tratamiento según el riesgo

Los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) por lo general reciben un tratamiento de acuerdo al grupo de riesgo definido a partir de características clínicas y de laboratorio. La intensidad del tratamiento necesario para curar la enfermedad varía mucho entre los subgrupos de niños con LLA. La asignación del tratamiento según el riesgo se usa en los niños con LLA a fin de evitar un tratamiento más intensivo y tóxico en los pacientes con características clínicas y biológicas favorables, que tienen probabilidad de presentar un desenlace muy bueno con un tratamiento moderado; por el contrario, se administra un tratamiento más intensivo, y posiblemente más tóxico, a los pacientes con menor probabilidad de supervivencia a largo plazo.⁶

En algunos grupos de estudio de la LLA, como el Children's Oncology Group (COG), se utiliza un régimen de inducción más o menos intensivo, que se determina a partir de un subconjunto de factores previos al tratamiento, mientras que en otros grupos se administran a todos los pacientes regímenes de inducción similares.

Entre los factores que el COG usa para determinar la intensidad de la inducción se incluyen los siguientes:

- Inmunofenotipo.
- Presencia o ausencia de enfermedad extramedular.
- Pretratamiento con corticoesteroides.
- Presencia o ausencia de síndrome de Down.
- Clasificación del grupo de riesgo del Instituto Nacional del Cáncer (NCI).

La clasificación del grupo de riesgo del NCI para la LLA-B estratifica el riesgo según la edad y el recuento de glóbulos blancos (GB), de la siguiente manera:

- **Riesgo estándar:** recuento de GB inferior a 50 000/ μ l y edad entre 1 y 10 años.
- **Riesgo alto:** recuento de GB de 50 000/ μ l o superior, o 10 o más años de edad.

Por lo general, el tratamiento de quimioterapia para la ALL se divide en tres fases:

- **Inducción:** que es breve e intensiva, por lo general dura alrededor de un mes.
- **Consolidación (intensificación):** que también es intensiva, por lo general dura unos meses.
- **Mantenimiento (posconsolidación):** que es menos intensiva, por lo general dura alrededor de 2 años.

Quimioterapia de inducción a la remisión

El objetivo de la primera fase del tratamiento (inducción a la remisión) es producir una remisión completa (RC).

Esta fase de inducción suele durar 4 semanas. En general, cerca del 98 % de los pacientes con diagnóstico reciente de LLA-B alcanzan la RC al final de esta fase; las tasas de remisión son más bajas en los lactantes y en niños mayores con LLA-T, o que tienen recuentos leucocitarios altos durante la presentación inicial.

La quimioterapia de inducción suele incluir los siguientes fármacos: (Figura 2)

- Doxorubicina o Daunorrubicina:
- Vincristina.
- Corticoesteroides (prednisona o dexametasona).
- Asparaginasa.

Figura 2. Tabla de quimioterapéuticos. ⁶

FARMACOS	MECANISMO DE ACCIÓN	TOXICIDAD
Corticoesteroides (prednisona o dexametasona).	<p>inhiben la acumulación de células inflamatorias, como los leucocitos y los macrófagos.</p> <p>Inhiben la fagocitosis</p> <p>Inhiben la liberación de enzimas lisosómicas</p> <p>Inhiben la síntesis y liberación de mediadores químicos de la inflamación</p>	<p>A nivel inmunológico altera la función leucocitaria interfiriendo en la quimiotaxis, alteración en la funcionalidad de inmunoglobulinas, por tanto, mayor riesgo de sepsis.</p>
Doxorrubicina o Daunorrubicina:	<p>Se intercalan en el ADN y, como consecuencia, inhiben la acción de la topoisomerasa II. Además, se generan radicales libres dependientes de hierro que aumentan el estrés oxidativo. Todos estos procesos acaban induciendo apoptosis.</p>	<p>Mielosupresión, náuseas y vómitos, alopecia, mucositis, necrosis tisular si hay extravasación del fármaco, cardiotoxicidad y leucemia mieloide aguda secundaria.</p>
Asparaginasa.	<p>Descompone el aminoácido asparagina y puede impedir la formación de las células tumorales que necesitan asparagina para crecer.</p>	<p>Aumento del nivel de azúcar en la sangre y en la orina</p> <p>Mayor riesgo de sangrado y de desarrollar coágulos o infartos</p> <p>Escalofríos, fiebre y sensación de cansancio</p> <p>Inflamación, hinchazón del páncreas (pancreatitis)</p>
VINCRISTINA	<p>inhibición de la formación de microtúbulos en el huso mitótico, dando como resultado la interrupción de la división celular en la metafase.</p>	<p>El principal efecto tóxico es la neurotoxicidad periférica.</p> <p>Un grado mayor de toxicidad lo constituye la aparición de disfunciones motoras, pie caído, muñeca caída, ataxia y debilidad muscular.</p>

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La LLA es el tipo de cáncer que se diagnostica con mayor frecuencia en los niños, representa alrededor del 30 % de los diagnósticos de cáncer en niños menores de 15 años¹. El tratamiento de la LLA consta de cuatro fases²: inducción a la remisión, consolidación, terapia de intensificación y mantenimiento, en las que se administran fármacos citotóxicos con el fin de eliminar y evitar la reaparición de las células leucémicas. Durante el tratamiento, derivado a la toxicidad intrínseca de este, se suele observar un decremento en la funcionalidad del sistema hematopoyético, haciendo más susceptibles a los pacientes de desarrollar enfermedades infecciosas, provocando incremento del tiempo y costo del tratamiento, lo cual desencadena en mayores tasas de abandono o en el peor de los casos el incremento de probabilidades de muerte³.

Si bien ya se han caracterizado algunos de los efectos secundarios de la quimioterapia en cohortes anglosajonas, pero en la población de origen latino, han sido poco explorados y abordados, sobre todo con respecto a su frecuencia y la morbimortalidad que generan⁴, y dado que los últimos años se ha reportado que la población latina no solo difiere en las características patológicas de la LLA sino a la respuesta al tratamiento, siendo una población que frecuentemente desarrolla toxicidad. Además de la morbilidad que generan estas complicaciones, ocasionan retraso en el tratamiento provocando mayor incidencia en recaídas, de acuerdo a lo reportado en la bibliografía, así como también mayor gasto a la institución y mayor estancia hospitalaria, afectando no solo la salud física, si no emocional y psicológica del paciente y de la familia^{3,5}.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son las complicaciones frecuentemente asociadas a la terapia de inducción a la remisión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de *ново* en el hospital del niño morelense en el período del 2019-2022?

JUSTIFICACIÓN.

La LLA es una enfermedad crónica potencialmente mortal, a pesar de las tasas generales de curación cercanas al 90%, la supervivencia en niños y adolescentes hispanos con LLA sigue siendo inferior a la supervivencia en pacientes no hispanos.

El período de enfermedad y su tratamiento genera una experiencia traumática para el niño, debido a los procedimientos invasivos, dolorosos y cambios físicos, así mismo por productos de las complicaciones de su enfermedad y de los eventos adversos en el tratamiento o el cuidador, quienes deben adaptarse a un entorno

hospitalario y deben cumplir con terapias antineoplásicas que con frecuencia causan problemas en la familia, en el ambiente social y en la vida escolar al separar al niño de los hermanos, amigos y compañeros.

La quimioterapia provoca complicaciones en todos los sistemas incluyendo piel y faneras, riñones, hígado, corazón, órganos de los sentidos, entre otros. El realizar este tipo de estudio ayuda a poder hacer una revisión de las principales complicaciones que pueden ocurrir en pacientes pediátricos que son sometidos a tratamientos antineoplásicos y así mismo poder identificarlos de manera oportuna.

Actualmente conocemos cuales son las complicaciones que genera la quimioterapia, lo que se desconoce es la frecuencia de la mismas, sabiendo esta información, podremos además identificar cual de estas provoca retraso en el tratamiento, así como también el grado de severidad. Se darán a conocer los resultados obtenidos para que en un futuro se puedan implementar medidas estratégicas para obtener una detección oportuna de que y disminuir tasa de morbilidad de que o ¿es aparición de complicaciones?, para brindarle una mejor calidad de vida a nuestros niños del Hospital del Niño Morelense.

HIPÓTESIS

Las complicaciones más frecuentemente asociadas a la terapia de inducción a la remisión, de las cuales se reporta en la literatura son de tipo infeccioso, por lo tanto signos como fiebre y neutropenia, colitis neutropénica y choque séptico, son las principales complicaciones del Tratamiento para LLA dentro del hospital del niño morelense.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Describir la frecuencia de las las complicaciones que presentaron los pacientes con leucemia linfoblástica aguda durante la fase de inducción a la remisión atendidos en el Hospital del Niño Morelense en el período del 2019 al 2022,

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Identificar las características sociodemográficas, clínicas y estratificación de riesgo de los casos de LLA de primera vez diagnosticados en el HNM durante el período 2019-2022 que recibieron tratamiento de inducción a la remisión con el protocolo total XV.
2. Describir las complicaciones presentadas durante la fase de IR que ocasionaron retraso en el tratamiento de IR.

METODOLOGIA

Diseño del estudio:

Es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, se realizó una revisión de expedientes clínicos, en donde se observaron las complicaciones presentadas durante la fase de inducción a la remisión y su periodicidad. Este proyecto no implica manipulación de la población ni variables²². El estudio implica la identificación de pacientes con recién diagnóstico de LLA, durante el período enero 2019 a diciembre 2022 recibieron tratamiento de inducción a la remisión St. Jude Total XV, prestando especial atención en las complicaciones que tuvieron en el transcurso de dicha fase del tratamiento.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	DIMENSIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL / INDICADOR	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
Edad al inicio de la inducción a la remisión	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta la ocurrencia de un evento.	Cuantitativa Continua	Ordinal	Años	La edad se calculará como la diferencia en años a partir de la fecha de nacimiento del paciente y la fecha inicio de inducción a la remisión anotado en la hoja del servicio de Oncohematología y enfermería.	Expediente clínico
Sexo	Es el conjunto de características genotípicas y fenotípicas presentes en los sistemas, funciones y procesos de los cuerpos humanos.	Cualitativa Categórica Dicotómica	Nominal	Masculino	Conjunto de características dadas por la presencia de conjunto cromosómico sexual XY. El dato se obtendrá a partir del expediente	Expediente clínico

					clínico del paciente	
				Femenino	Conjunto de características dadas por la presencia de conjunto cromosómico sexual XX. El dato se obtendrá a partir del expediente clínico del paciente	
Tipo de riesgo al diagnóstico	Clasificación de leucemia según nivel de riesgo basado en características clínicas y biológicas del paciente y células leucémicas al diagnóstico, y que usualmente de acuerdo al NCI hay 2 grupos de riesgo de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil: Riesgo estándar y alto. ²³	Cualitativa Categorica Dicotomica	Ordinal	Estándar	Paciente con registro en primera biometría hemática tomada en el HNM ante sospecha de leucemia con presencia de: < 50,000/μLy con edad al momento de la presentación de la enfermedad de 1-10 años.	Expediente clínico
				Alto	Paciente con registro en primer biometría hemática tomada en el HNM ante sospecha de leucemia con presencia de > 50,000/μLy con edad al momento de la presentación de la enfermedad de >10 años	

Esquema de inducción a la remisión recibida basado en el protocolo TOTAL XV	<p>Conjunto de fármacos antitumorales administrados durante la primera fase del tratamiento (inducción a la remisión)²</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antraciclina (doxorrubicina o daunorrubicina) - Vincristina. - Corticoesteroides (prednisona o dexametasona) - L-asparaginasa. <p>Quimioterapia intratecal.</p>	Cualitativa Categorica Dicotomica	Nominal	Completo tratamiento	Evidencia en la nota de servicio de Oncohematología del inicio de la terapia de consolidación.	Expediente clínico
				Suspensión de tratamiento	Evidencia en la nota de servicio de Oncohematología la suspensión del tratamiento secundario a complicaciones del tratamiento establecido.	
Complicaciones de la terapia de inducción a la remisión	<p>Respuesta nociva y no intencionada, que se produce con la administración de la dosis de un medicamento. Estos suelen ser: fiebre y neutropenia, colitis neutropénica, choque séptico, entre otros. Para este proyecto la variable se define como la presencia o ausencia de alguno de los siguientes criterios en las notas de seguimiento de los pacientes durante la terapia de inducción a la remisión. ³</p>	Cualitativa Categorica Dicotomicas	Nominal	Presente	Evidencia en las notas del servicio de Oncohematología y servicios complementarios de la presencia de uno o más efectos adversos mencionados en la descripción conceptual.	Expediente clínico
				Ausente	Evidencia en las notas del servicio de Oncohematología y servicios complementarios de la ausencia de eventos adversos mencionados en la descripción conceptual.	

Fiebre y neutropenia	Definida como la presencia de neutropenia (Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\leq 500/\text{mm}^3$ o $\leq 1.000/\text{mm}^3$ si se predice una caída a una cifra $\leq 500/\text{mm}^3$ en las 24 o 48 h siguientes) y de fiebre Registro único de temperatura axilar $\geq 38.2^\circ\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38^\circ\text{C}$ con una separación entre ambas determinaciones de al menos una hora ²⁴ .	Cualitativa Categórica Dicotómica	Nominal	Presente	Evidencia en la nota inicial de urgencias o nota de evolución de hospitalización pediátrica y resultado de biometría hemática que corrobore neutropenia durante la terapia de inducción a la remisión	Expediente clínico
				Ausente	Ausencia de evidencia en la nota inicial de urgencias o nota de evolución de hospitalización pediátrica y resultado de biometría hemática que corrobore neutropenia durante la terapia de inducción a la remisión	
Colitis neutropénica	Es una condición clínica seria y potencialmente fatal, a causa de la infiltración por células neoplásicas provocando ulceración y perforación, especialmente en zonas con poca vascularización como el íleon terminal. ²⁵	Cualitativa Categórica Dicotómica	Nominal	Presente	Evidencia en la nota inicial de urgencias o nota de evolución de hospitalización de pediátrica, durante la terapia de inducción a la remisión, que demuestre que el paciente curso con la sintomatología de la descripción conceptual de la variable.	Expediente clínico

				Ausente	Ausencia de evidencia en la nota inicial de urgencias o nota de evolución de hospitalización de pediatría, durante la terapia de inducción a la remisión, que demuestre que el paciente curso con la sintomatología de la descripción conceptual de la variable.	
Choque séptico	Presencia de sepsis y disfunción orgánica cardiovascular. Caracterizado como el cuadro de sepsis severa con hipotensión arterial e hipoperfusión persistente (>1 hora) que no responde a reanimación adecuada con líquidos, requiriendo el uso de soporte inotrópico. ²⁶	Cualitativa Categorica Dicotomicas	Nominal	1. Presente	La forma de obtención será mediante la nota inicial de urgencias o nota de evolución de hospitalización pediatría, Registrándose como presente en caso de cumplir con la descripción previa.	Expediente clinico
				2. Ausente	La forma de obtención será mediante la nota inicial de urgencias o nota de evolución de hospitalización pediatría, Registrándose como ausente en caso de no cumplir con la descripción previa.	

<u>Otras complicaciones</u>	Toda complicación presente en el periodo de terapia de inducción a la remisión , que no forme parte del las anteriormente mencionadas. ⁵	Cualitativa Categorica	Nominal	Otros	La forma de obtención en este estudio, será mediante la nota inicial de urgencias o nota de evolución de hospitalización pediatria, en donde se registrataran las complicaciones encontradas.	Expediente clinico

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Pacientes con diagnóstico de LLA de *novo*, que recibieron inducción a la remisión, durante el período enero 2019-diciembre 2022, atendido por el Servicio de Oncohematología del Hospital del Niño Morelense.

TAMAÑO DE MUESTRA:

Se empleó un muestro no probabilístico por conveniencia. El número de pacientes reclutados incluyeron a todos los casos de LLA de nuevo diagnóstico que fueron tratados con terapia de inducción a la remisión en el HNM en el período enero 2019-diciembre 2022 que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Expedientes clínicos derivados de pacientes con nuevo diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que iniciaron tratamiento de inducción a la remisión con protocolo Total XV en el Hospital del Niño Morelense durante el período enero 2019 - diciembre 2022.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Expedientes clínicos derivados de pacientes con LLA en tratamiento de inducción a la remisión por recaída.
2. Expedientes clínicos derivados de pacientes con LLA en tratamiento de inducción a la remisión con otro esquema que no sea protocolo Total XV.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

1. Expedientes clínicos derivados de pacientes con LMA en tratamiento de inducción a la remisión.
2. Expedientes clínicos derivados de paciente transferido antes de la evaluación final de la terapia de inducción a la remisión.

MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS

PROCEDIMIENTO PARA LA ADQUISICIÓN DE DATOS Y GENERACIÓN DE BASES DE DATOS.

Se realizó una revisión de expedientes clínicos electrónicos del sistema de gestión médico-administrativo *Histoclin®* (versión 3.0.4.4106, Pachuca de Soto, Hidalgo), de pacientes del Hospital del Niño Morelense que cumplan con los criterios de inclusión del proyecto. Se recolectó datos como: sexo, edad, nota inicial del servicio de hematología donde se realice el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el periodo mencionado y fármacos utilizados para la inducción a la remisión. Se revisó cada uno de ellos y se seleccionó de acuerdo con la población con base a los criterios de selección.

Posteriormente se revisó si durante la fase de inducción a la remisión, presentó complicaciones, su presencia o ausencia. Se colocó la información en una hoja de cálculo tipo Excel y se desarrollaron gráficos para valorar los porcentajes de frecuencia de cada uno

PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS.

El análisis se enfocó en emplear estadística descriptiva de las variables analizadas. para ello se calcularon frecuencias de las variables cuantitativas y se reportó la mediana y los rangos intercuartílicos de las variables continuas. los datos obtenidos de las complicaciones más frecuentes y de las características de los pacientes, se reportarán en frecuencias y porcentajes. el análisis se realizó en el paquete estadístico *Excel*.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

El presente proyecto, cuenta con las limitaciones propias de un estudio retrospectivo observacional y en el cual se realiza un muestreo a conveniencia consecutiva. Es de destacar que los datos existentes sobre los que se trabajó en este proyecto pueden estar incompletos o inexactos, o haberse medido de formas no ideales, para responder a la pregunta de la investigación. Entre estas limitantes destaca la incertidumbre de la exactitud de la fecha inicial del tratamiento con base a la nota inicial del servicio de hematología, teniendo en cuenta que hubo expedientes sin tener nota inicial, pero si la fecha del inicio del tratamiento, así posibles desfases en el registro de ocurrencia del evento adverso. La selección del tipo de muestreo es de tipo no probabilística por lo que es posible sesgo estadístico, sin embargo, la finalidad de este estudio es exploratoria y sirve para la planificación de futuros de proyectos prospectivos del monitoreo de efectos adversos a la quimioterapia.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética en Investigación del Hospital del Niño Morelense y registrado bajo la clave

HNMKMG071123. Destacamos que el estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964, que establece los siguientes principios éticos: Respeto por el individuo, derecho a recibir un consentimiento informado y a la autodeterminación y toma de decisiones, desde el inicio, durante y al final de la investigación. Así también dicho estudio se llevó a cabo con apego a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17, se considera a este protocolo de estudio sin riesgo de atentar contra la integridad física y/o moral de los pacientes, ya que se trata de un estudio descriptivo retrospectivo en el que no se realizarán modificaciones intencionales a las variables, por lo tanto, se omite la obtención de consentimiento informado. La información obtenida se manejó de forma anónima y confidencial.

El proyecto es un estudio sin riesgo y retrospectivo en el cual se tuvo acceso a la información disponible en los historiales clínicos. Aclaramos que no se resguardó la información referente al nombre del paciente, CURP o algún dato de identificación personal oficial de los pacientes, con el fin de resguardar la confidencialidad del mismo pero fue necesario hacer uso del nombre de los pacientes única ocasión y esta es al momento de corroborar datos, aclaramos también que no se realizó registro en ninguna de las bases de datos de trabajo y material de difusión de los resultados del proyecto del nombre del paciente con el fin de resguardar su identidad y datos sensibles, para ello se emplearán claves alfanuméricas que en ningún momento se dio indicios de la identidad del paciente.

El presente proyecto no genera beneficios directos para los pacientes incorporados al mismo, pero servirá para mejorar el conocimiento que se tiene sobre los efectos adversos de la quimioterapia en las LLAs. El proyecto no genera ningún riesgo para el paciente más allá de los riesgos que implican el manejo de información confidencial del mismo, destacamos que los miembros de este proyecto de investigación firmarán cartas compromiso de confidencialidad, como medida de protección de los datos generados y de los datos sensibles de los pacientes. Todo el personal que colaborará en dicho proyecto se manejará dentro lo estipulado por la Ley Federal de Protección de Datos Personales en posesión de los particulares.

Destacamos que el proyecto no interviene en el flujo normal del proceso de diagnóstico y seguimiento clínico de la enfermedad, en ningún momento se intervino al paciente con fines relacionados para este proyecto, toda la información que el proyecto requiere se recolectará de los reportes y notas Clínicas presentes en el historial clínico. (ANEXO 1)

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

El presente estudio no se manipulo muestras biológicas, material radioactivo, reactivos, agentes patógenos ni sustancias tóxicas, ni interacciona directamente con el paciente.

VIABILIDAD DEL PROYECTO.

Los materiales y recursos requeridos para la realización de este trabajo incluyen el acceso a los expedientes clínicos de pacientes.

Todos los elementos para manejo de información, recolección, y análisis, se fueron por parte de los investigadores.

El proyecto no se generó costos adicionales a la institución. Destacamos que el proyecto se realiza como parte de los requisitos para la obtención del grado en especialidad en Pediatría Médica que oferta el Hospital del Niño Morelense, por lo cual entre los entregables de este proyecto se encuentra una tesis de especialidad y la presentación del trabajo en foros médicos de divulgación.

RESULTADOS

Características generales:

Se incluyeron 39 pacientes, quienes presentaron diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda, en el periodo de 2019-2022, en el hospital del Niño Morelense. La muestra está representada en un 38% (n=15) de mujeres y un 62% (n=24) de hombres. Presentando una mediana de edad al momento del diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda de 7 años en hombres y 6 años en mujeres.

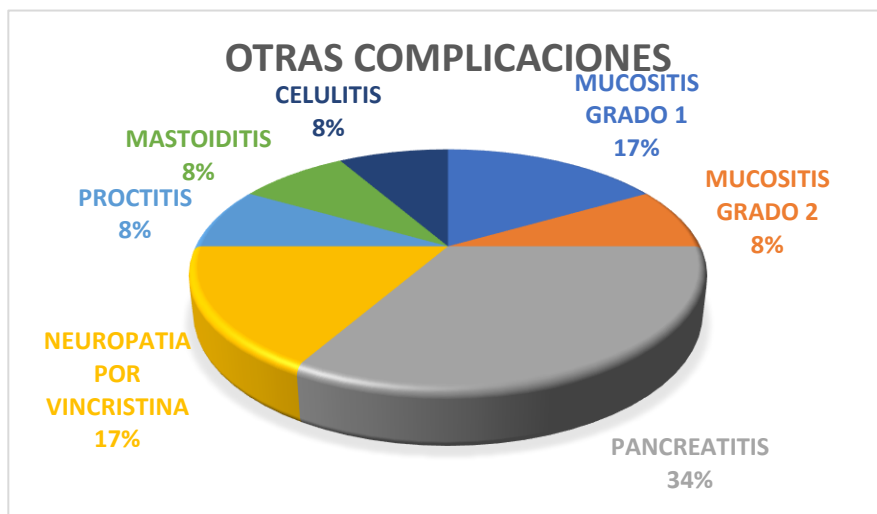
Complicaciones más frecuentes durante la terapia de inducción a la remisión:

Posteriormente, durante la revisión del expediente clínico se identificaron las complicaciones más frecuentes como parte de nuestras variables a evaluar: fiebre y neutropenia, colitis neutropénica, choque séptico y otros, en los cuales se incluyen algunas otras complicaciones presentes que no forman parte de las más frecuentes. (Tabla 1).

TABLA DE RESULTADOS (Tabla 1)	
<u>EDAD EN AÑOS mediana RI M/H</u>	7 (2-17)/ 6 (3-13)
<u>SEXO n(%)</u>	
MUJERES	15 (38%)
HOMBRES	24 (62%)
<u>TIPO DE RIESGO n(%)</u>	
HABITUAL	12 (33 %)
ALTO	27 (67%)
<u>COMPLICACIONES: SI n(%) / No n(%)</u>	
FIEBRE Y NEUTROPENIA	23 (59%) / 16 (41%)
COLITIS NEUTROPENICA	34 (87%) / 5 (13%)
CHOQUE SEPTICO	33 (85%) / 6 (15%)

Es importante mencionar que además de las complicaciones más frecuentes, se encontraron otro tipo de complicaciones , si bien no reperesentan dentro de las principales pero si estan presentes en la bibliografía, esto debido a la efectos adversos que presentan los distintos farmacos. De entre ellas se encontraron Mucositis grado 1, Mucositis Grado 2, Pncreatitis, Neuropatia por vincristina, Proctitis, mastoiditis, celulitis. Podemos indentificar que varias de ellas igualmente estan relacionadas con infecciones solo que de origen distinto. (FIGURA 3)

FIGURA 3



Parte fundamental de nuestra investigación fue identificar si estas complicaciones generan alguna repercusión con la morbilidad, y decidimos evaluarla con el retraso en el tratamiento, ya que por que cada vez que el paciente presenta alguna complicacion este retrasa su tratamiento de quimioterapia generando mayor suceptibilidad a tener recaídas. Se identificó que casi el 50% de los pacientes presentó retraso al tratamiento. (FIGURA 4)

FIGURA 4



DISCUSIÓN

En el estudio previamente mencionado se encontraron 39 pacientes, quienes presentan diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda, diagnosticados en el periodo de 2019-2022, en tratamiento de inducción a la remisión, en el hospital del Niño Morelense. Presentando una mediana de edad al momento del diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda de 6-7 años, en su mayoría, alto riesgo de recaída con un 67%.

De esta misma población, se evaluaron las principales complicaciones que de acuerdo a la bibliografía, son la principal causa de morbilidad del paciente en tratamiento. Así mismo se menciona en estudios previamente mencionado como el realizado en salvador en el 2020, donde reportan en sus resultados una frecuencia del 40% en infecciones como principal complicación, en nuestro hospital un porcentaje del 59%, , en donde se puede corroborar lo que se menciona en la literatura.

Otra complicación evaluada, fue colitis neutropénica, de acuerdo con las investigaciones se realizó un protocolo del año 2017 en cuba , tubo un registro de complicaciones gastrointestinales en un 15 % como porcentaje de frecuencia, a

comparación de nuestro estudio que tuvo un registro 13 %, lo que representa que nuestros resultados obtenidos no son tan distintos que en otros países,

Además de estas principales complicaciones, hay una mayor susceptibilidad en incrementar no solo la morbilidad el paciente si no también la mortalidad, por lo que se evaluó la frecuencia de choque séptico, tomando encuenta lo primero mencionado, que hacia referencia a la complicación más frecuente que eran la infecciones, aumenta el riesgo de frecuencia en desarrollar choque séptico.

En este caso, a pesar de que las infecciones forman parte de las principales complicaciones, en nuestra población , solo el 13% presentó choque séptico. Este resultado se debe a que en nuestro Hospital en ese mismo periodo que se tomaron los datos, inició el protocolo de hora dorada, el cual consiste en aplicar antibiotico en la primera hora despues de haber presentado un pico febril, el cual disminuyó significativamente la frecuencia de los choques septicos. Por lo que se concluyó la enorme eficacia de tener el tratamiento de antibioticoterapia de manera oportuna.

Es importante destacar que cada vez que se presenta un complicacion durante el tratamiento hay mayor posibilidad de recaida y que se retrase el manejo. Por eso mismo realizamos una evaluación sobre este suceso en donde se encontró que el 43% presentó retraso del tratamiento. Aún no hay estudios en donde se evalúe esta variable por lo tanto tampoco existen causas especificas para presentar retraso al tratamiento , sin embargo por lo resultados obtenidos una de las causas que si se menciona en la literatura es la presencia de estas complicaciones investigadas. A si mismo, no se puede realmente asegurar si es relacionado al tratamiento o son más las variables que se deben estudiar. Por lo que se necesitara de otro tipo de investigación para poder identificar la causa especifica.

CONCLUSIONES

De acuerdo con la información y los datos obtenidos, se concluye que la principal complicación que se presentó con más frecuencia fueron las infecciones asociadas a la citopenia que provoca la quimioterapia.

Como se mencionó anteriormente, uno de los factores que ayudaron a que no incrementara la mortalidad en esta fase del tratamiento fue la introducción de la hora dorada en el hospital del niño Morelense , que podemos ver reflejada en la frecuencia de choque séptico. El cual fue un porcentaje menor a comparación de la frecuencia de con la que se presentaron las infecciones.

La importancia del estudio radica en la identificación de la frecuencia de las complicaciones y realizar estrategias para la identificación oportuna.

De entre ellas se destaca continuar con la hora dorada, así mismo informar a los padres de familia para la identificación de signos y síntomas de infección y así traerlos a tiempo, además no solo estas complicaciones se presentaron en casa si no también durante su estancia en hospital, por lo que se debe enfatizar en la capacitación del servicio de enfermería para la identificación de signos y síntomas durante el tratamiento de quimioterapia.

Así mismo, iniciar antibiótico de manera rápida y oportuna, para disminuir la frecuencia de ingresos a terapia intensiva y fallecimientos.

En México aún falta mucho por investigar al igual que en nuestro hospital, por lo que es difícil la identificación de varios factores relacionados, pero al ir fomentando la investigación se podrán encontrar mejores soluciones para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

BIIBLIOGRAFÍA

1. Edwin-Mateo QB. La patogénesis de la leucemia. Una revisión The pathogenesis of leukemia. A review 1,a. *Rev cuerpo méd.* Published online 2015.
2. Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda.
3. Pedriática O, De Tema R, Cristina S, Rueda M, Arenas ER. *Eventos Adversos y Complicaciones Del Tratamiento Antineoplásico Administrados Durante La Infancia.*
4. Máximo Aguilar-Hernánde. *Principales Causas de mortalidad Durante La fase de Inducción a La Remisión En Pacientes Pediátricos Con Linfoblástica Aguda.*; 2017.
5. Zapata-Tarrés M, Klünder-Klünder M, Cicero-Oneto C, et al. *Bol Med Hosp Infant Mex Análisis de La Atención de Las Complicaciones Durante El Tratamiento de Niños Con Leucemia Linfoblástica Aguda Artículo de Investigación.* Vol 69.; 2012.
6. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®) - NCI. 2023. Accessed August 23, 2023. <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>
7. Abdelmabood S, Fouda AE, Boujettif F, Mansour A. Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(1):108-116. doi:10.1016/j.jpmed.2018.07.013
8. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Longo DL, ed. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(16):1541-1552. doi:10.1056/NEJMr1400972
9. Vázquez-Cornejo E, Morales-Ríos O, Juárez-Villegas LE, Islas Ortega EJ, Vázquez-Estupiñán F, Garduño-Espinosa J. Medication errors in a cohort of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia on remission induction therapy in a tertiary care hospital in Mexico. *Cancer Med*. 2019;8(13):5979-5987. doi:10.1002/cam4.2438
10. Omar AA, Basiouny L, Elnoby AS, Zaki A, Abouzid M. St. Jude Total Therapy studies from I to XVII for childhood acute lymphoblastic leukemia: a brief review. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2022;34:25. doi:10.1186/s43046-022-00126-3
11. Lund B, Åsberg A, Heyman M, et al. Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(4):551-559. doi:10.1002/pbc.22719
12. Schmiegelow K, Müller K, Mogensen SS, et al. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy. *F1000Res*. 2017;6. doi:10.12688/f1000research.10768.1
13. Eventos adversos a medicamentos durante el tratamiento de inducción de la leucemia linfocítica aguda en niños.

14. EVENTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA, DURANTE QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN, ATENDIDOS EN HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 1 DE MAYO DEL 2016 AL 31 DE MAYO 2017.
15. Vazquez-Cornejo E, Morales-Rios O, Hernandez-Pliego G, Cicero-Oneto C, Garduño-Espinosa J. Incidence, severity, and preventability of adverse events during the induction of patients with acute lymphoblastic leukemia in a tertiary care pediatric hospital in Mexico. *PLoS One*. 2022;17(3 March). doi:10.1371/journal.pone.0265450
16. Mejía-Arangur E, Reyes-López A, Juárez-Villegas LE, et al. Costs associated with adverse events from remission induction for children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *BMC Health Serv Res*. 2022;22(1). doi:10.1186/s12913-022-08676-x
17. Ramírez-Pacheco A, Moreno-Guerrero S, Alamillo I, Medina-Sanson A, Lopez B, Moreno-Galván M. Mexican Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pilot Study of the MDR1 and MTHFR Gene Polymorphisms and Their Associations with Clinical Outcomes. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2016;20(10):597-602. doi:10.1089/gtmb.2015.0287
18. Velasco Puyó P, Murillo Sanjuán L. PEDIATRÍA INTEGRAL Leucemia aguda en Pediatría.
19. Oncogenes and Cancer. *New England Journal of Medicine*. Accessed March 29, 2023. <https://sci-hub.se/http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra072367>
20. Nacional Salud Pública I DE. *LEUCEMIA INFANTIL*. Vol 63.
21. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74(1):13-26. doi:10.1016/j.bmhmx.2016.07.007
22. María Cristina Müggenburg Rodríguez M V, Iñiga Pérez Cabrera M. *Tipos de Estudio En El Enfoque de Investigación Cuantitativa*. Vol 4.; 2007.
23. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Combination Chemotherapy with or without Bortezomib in Treating Younger Patients with Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Stage II-IV T-Cell Lymphoblastic Lymphoma.
24. Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021.
25. Kassisse J, Delpiano L, López F, Espinoza A, Limongi JK. *Enterocolitis Neutropénica En El Paciente Oncológico Pediátrico*. Vol 39.; 2022. www.revinf.cl59InfectologíaalDíaEnterocolitisneutropénicaenelpacienteoncológicopediátrico
26. ALEJANDRO DONOSO F. Shock séptico en pediatría I. Enfoque actual en el diagnóstico y tratamiento. *Rev Chil Pediatr*. Published online 2013.

AXEXO 1.



MORELOS

2018 - 2024

Dependencia: **HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE**
Depto.: Dirección de División Médica
Sección: Dirección de Unidad de Enseñanza e Investigación
Oficio Núm.: HNM/DG/DDM/DUEI/114/2024

Emiliano Zapata, Morelos a 07 de Marzo del 2024

ASUNTO: DICTAMEN DE APROBACIÓN

CLAVE: HNMKMG071123

DRA. KARINA MEJÍA GARCÍA
HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE
P R E S E N T E

En respuesta al sometimiento de su protocolo titulado:

“Complicaciones frecuentemente asociadas a la terapia de inducción a la remisión en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo en el Hospital del Niño Morelense”.

Evaluable el día 28 de febrero, me permito informar a usted que los integrantes del Comité de Ética en Investigación (CEI) acordaron otorgarle el dictamen de:

APROBADO

El CEI le recuerda que deberá enviar un reporte de actividades y avances del proyecto cada 6 meses y que cualquier modificación al protocolo deberá informarse a este comité. Sin más por el momento reciba un cordial saludo y le reiteramos que para dudas o aclaraciones puede comunicarse al correo hnm.cei@gmail.com

ATENTAMENTE

DRA. BEATRIZ ADRIANA LLAMÁS GUILLEN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE



C.c.p.: Archivo/Minutario
BALG/lahr*

Av. de la Salud No.1 Col. Benito Juárez, Emiliano Zapata, Morelos. C.P. 62765
Tel. 777 362 1170
www.hnm.org.mx

Pág. 1 de 1



Cuernavaca, Morelos a 07 de Febrero del 2025.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“COMPLICACIONES FRECUENTEMENTE ASOCIADAS A LA TERAPIA DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE NOVO EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono la alumna Karina Mejía García. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

DCS. José Iván Martínez Rivera





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

JOSE IVAN MARTINEZ RIVERA | Fecha:2025-02-14 14:07:18 | FIRMANTE

KMEz2uQFbOKgkyxAZKosmqU5jbMo9+AV85ervfxrTukRLuC7d3tNiagY5Uv+aiZl6Rrjdj1ylwOO3w1rAFVI/RJQJrWzP6VcfOVaskKSyprBd2CRCdmR4WXwhLix8UGFoqLrP9/ec+Px3v2oPcbPCUYYIBbQuTLXkP4LjytpFEx5WPbjC8JVBIJbEjQEDKUiAdpeJ6mdeVXxc+NPFQVTDzKNJuDwGg6UEOV/3nh5KNzLEDgegYI9pGp/4klbFdar1O+9WXfCiBnvHAp5KC4JZxJxBGLivSPJc3CAEvvfSE+H2YIOelhQ75vL7/Zd9udDk7iX9PWDCcn/yZc40RSWQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[AtDTNI3Uk](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/tW5tGbgA4SSxoVuLWBt9NxPjXiusN6fx>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos a 18 de Febrero del 2025.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“COMPLICACIONES FRECUENTEMENTE ASOCIADAS A LA TERAPIA DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE NOVO EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono la alumna Karina Mejía García. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dra. Vera Lucia Petricevich





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

VERA LUCIA PETRICEVICH | Fecha:2025-02-18 14:04:35 | FIRMANTE

NcON7yCI1C6wB1L/4QcsO1U6uep6j1tJqJTHEesvW4dvgSOO/ptNPvWliXHfiytba7Bo3y8HWYLjkVvfMpCKXGES9xlK7aUm0vHBSf2APoJYWRAqpgeC1A38rViboe/BqyUiKL6S
UvcdhjcCz1FQ9x+eLlk8AcEBPzsl5yPvw3bkHjeHmVZVBoBPh9jHdRjJ/DU0ucHGTGooJSfTCOCGDqO26bq+hKzXdx/ex365R1h4svG+sUAl0C4mAXD2iEGw2w5G2H/U3exkmy
g9Em+673hKAXTm0+7wbZUOn72Bli3xJX+Ot6swlecDwUZxsFbRs8wRNmsPBMsZ7obiYZxDQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



MqzrK6AVk

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/4rKkQTMouGMHNKtXJ8EOx7jmYWxfal4r>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos a 18 de Febrero del 2025.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“COMPLICACIONES FRECUENTEMENTE ASOCIADAS A LA TERAPIA DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE NOVO EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono la alumna Karina Mejía García. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Jorge Arturo Micete León





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

JORGE ARTURO MICETE LEON | Fecha:2025-02-21 12:00:14 | FIRMANTE

pz0pUkbJo14SUQMCW8PzFk7Z54Sv66X1oyfbMRT/zXKNL1e2NMgYYIB+DDSS2Mrgh67rYG8CFtRVPic67ixq0KSyFFXwZyc0AT7UL8pVvQncvrPBESzynLOYcPbpe4h87ucBp+i6hfvUGqV4P7NmKD3YuD/ZZ/5G3mqOi6QW3cW0LeUJ0FSCuWOFcJAawERpjAzx37a/HHZcotsP0v1SQ0XEBGcEUGjd2KQ0IR7yrLAQnE61lInLILVsgxTNDBLVC6zgOultqgfiL+M4uQrfaSELu9orw5ify7P8xbfCB8czOCepsP4dl2KXqOby1vUELqCqVpR7ePIKhvOIzNCIQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[tEdpbl5gX](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/3RgtbHjoSWQOs5wvu741GWaNISNg3Dxa>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029