



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

INDICADORES DE MORTALIDAD TEMPRANA EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTA:
DRA. MARTHA MARGARITA
VELÁZQUEZ AVIÑA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
E S P E C I A L I S T A E N :
P E D I A T R I A

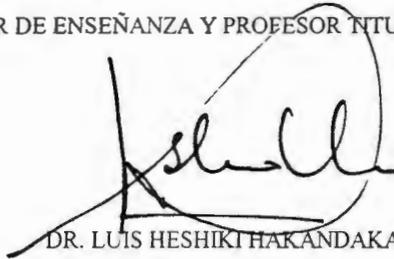


INDICADORES DE MORTALIDAD TEMPRANA EN NIÑOS CON
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA



DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. LUIS HESHIKI HAKANDAKARI

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO INP



DR. ALBERTO OLAYA VARGAS

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA INP

TUTOR DE TESIS



DRA. ROCIO CARDENAS CARDOS

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA INP

Indicadores de Mortalidad Temprana en niños con Leucemia Aguda Linfoblástica

Dra. Martha M. Velázquez Aviña, Dr. Alberto Olaya Vargas, Dra. Rocío Cárdenas Cardós,
Dr. Roberto Rivera Luna.

Residente de 3er año de Pediatría
Médico adscrito al servicio de oncología pediátrica
Jefe del Departamento de oncología pediátrica
Jefe del Departamento de Hemato-Oncología.

RESUMEN

Antecedentes: En México los pacientes con leucemia aguda linfoblástica tienen un alto riesgo de mortalidad en la etapa de inducción a la remisión. No existiendo hasta la fecha un método eficaz para la determinación de la probabilidad de fallecer durante esta etapa. El conocer la frecuencia de mortalidad, así como los indicadores de la misma, podrá permitir generar estrategias en pro de la disminución de mortalidad y mejoras en la atención de estos pacientes en esta etapa, en la cual la quimioterapia es mucho más mieloablativa, haciendo al paciente más vulnerable a padecer complicaciones.

Objetivo: Conocer si un análisis de estadificación pronóstica permite estimar la probabilidad de muerte temprana en pacientes con leucemia aguda linfoblástica.

Material y métodos: Se realizó un estudio cohorte prolectiva en el que se incluyó a 65 pacientes de 1 día de vida a 16 años de edad con leucemia aguda linfoblástica en inducción a la remisión, atendidos en el servicio de Hemato-Oncología del Instituto Nacional de Pediatría (INP), de enero de 2000 a diciembre del 2001. A los cuales se les evaluó en base a sus características clínicas, comorbilidad, exámenes paraclínicos, citogenética, inmunofenotipos y tratamiento, en base a los cuales se determinaron los indicadores de mortalidad temprana.

Análisis estadístico: Se realizó una descripción de variables con la finalidad de conocer la distribución y las características de estas, sometiéndolas a medidas de tendencia central; para las variables con distribución normal se utilizó medias y desviación estándar; para las variables con distribución anormal se les realizó medianas con valor máximo y mínimo. Seguimiento de realización de un análisis bivariado a través de la estimación del riesgo relativo (RR), contrastando cada una de las variables independientes contra la presencia de vida o muerte al término de la inducción a la remisión. Incluyéndose en el análisis de regresión logística múltiple a las variables con significancia cuantitativa (RR igual o mayor a 2.1) y con significancia estadística (intervalo de confianza de 95% que no incluya la unidad).

Resultados: Se atendieron a 65 pacientes de enero del 2000 a diciembre de 2001 con leucemia aguda linfoblástica en inducción a la remisión, encontrándose significancia estadística sólo en las variables de género (P 0.02), síndrome infiltrativo (P 0.04), Estado nutricional (P 0.02) e infección (P 0.007).

Conclusiones: La mortalidad presentada en nuestro país con respecto a la reportada mundialmente, es por mucho más alta, debido a que existen múltiples factores negativos que condicionan la mala evolución de los pacientes, independientemente de tratamiento instaurado, por lo que es imperante crear estrategias en pro de disminuir estos indicadores negativos, a fin de mejorar la respuesta al tratamiento y elevar la sobrevida de nuestros pacientes.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN

II. JUSTIFICACIÓN

III. OBJETIVOS

IIIa. GENERALES

IIIb. ESPECÍFICOS

IV. HIPÓTESIS

IVa. GENERAL

IVb. ESPECÍFICA

V. MATERIAL Y MÉTODOS

Va. UNIVERSO DE TRABAJO

Vb. DISEÑO DEL ESTUDIO

Vc. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Vd. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Ve. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Vf. CONSIDERACIONES ÉTICAS

VI. RESULTADOS

VII. DISCUSIÓN

VIII. CONCLUSIONES

IX. BIBLIOGRAFÍA

X. ANEXOS.

I. INTRODUCCIÓN

La leucemia es un desorden neoplásico del sistema hemotopoyético caracterizado por una acumulación o proliferación no regulada de las células de la médula ósea. Las células anormales eventualmente invaden la sangre frecuentemente en gran cantidad por eso el nombre de leucemia (sangre blanca). Los cambios proliferativos neoplásicos pueden ocurrir en cualquiera de las células a lo largo de la diferenciación sanguínea. Cuando las células jóvenes (blastos) son neoplásicas, la historia natural (sin tratamiento) es un curso agresivo al cual se le refiere como leucemia aguda. En estas leucemias hay una detención en el proceso de maduración o de perpetuidad del estadio de blastos. Si predominan las células maduras la enfermedad tiende a ser de curso más lento y menos agresivo, lo cual es referido como leucemias crónicas. En este estadio hay una deficiencia del control de crecimiento normal y de muerte celular.

La etiología en general es desconocida. Se han propuesto causas infecciosas (principalmente virales), fármacos y radiaciones, varias enfermedades (mieloma, cáncer de ovario y síndromes de inmunodeficiencia y desórdenes genéticos (anemia de Fanconi y síndrome de Down). Aproximadamente el 90% de los pacientes con LAL tienen alteraciones numéricas o estructurales de los cromosomas de las células leucémicas. En general, la hiperdiploidia es un indicador de buen pronóstico; todas las translocaciones se asocian a mal pronóstico, incluso cuando ocurren en subgrupos fenotípicamente favorables como la LAL de células pre-B tempranas. Por tanto, se considera que esta información sobre el cariotipo tiene valor para diseñar las estrategias terapéuticas⁽¹⁾. Los signos y síntomas en la presentación pueden ser malestar general, fiebre, infecciones, hemorragias de diverso origen. También se pueden encontrar palidez, hepato-esplenomegalia, infiltrados en piel y al sistema nervioso central. Como hallazgos de laboratorio se pueden encontrar leucocitosis o leucopenia y presencia de blastos, pancitopenia de elementos maduros sanguíneos e hiperplasticidad de médula ósea con patrón blástico o disminución de actividad hematopoyética.

La leucemia aguda linfoblástica se presenta principalmente en menores de 15 años con un pico de incidencia a los 4 años. Representa aproximadamente el 80% de leucemias en pacientes pediátricos. Se encuentra 2 veces más en raza blanca y la incidencia es ligeramente mayor en género masculino ⁽²⁾. Puede infiltrar sistema nervioso central, sistema reticuloendotelial y testículos. Hay 3 tipos según la FAB: L1, L2 y L3. En pacientes pediátricos la L1 representa el 85% de los casos, L2 15% y L3 1-2%. En la L3 se pueden encontrar células TdT. Es más benigna que la leucemia aguda mieloblástica. Más del 90% alcanzan la remisión completa y hasta 2/3 partes de la población afectada se puede considerar curada. El pronóstico depende la edad, inmunofenotipo y cambios citogenéticos. Es más benigna de los 2 a 10 años, inmunofenotipo pre-B y la presencia de hiperdiploidía. El inmunofenotipo B ó T maduro es menos favorable y la presencia de translocaciones representa un mal pronóstico.

El tratamiento para niños con leucemia aguda linfoblástica se divide en 3 estadios: inducción a la remisión, consolidación o intensificación y mantenimiento o continuación. Existe un tratamiento específico para cada etapa y la intensidad de la inducción y postinducción están determinados por factores clínicos y biológicos. En general, la remisión se logra las primeras 4 semanas y los que requieran mas de 4 semanas tendrán peor pronóstico. El pronóstico es peor si hay mas de 25% de blastos en médula ósea o sangre periférica después de la primera semana de inducción. Al alcanzar la remisión se da tratamiento sistémico junto con tratamiento a sistema nervioso central.

Todos los pacientes deben continuar con un tratamiento de intensificación a continuación de la remisión. Finalmente continúa la fase de mantenimiento que durará de 2 a 3 años hasta alcanzar la completa remisión.

La mortalidad de niños con cáncer en general y particularmente con leucemia aguda linfoblástica ha disminuido drásticamente en países económicamente desarrollados en los últimos 30 años, llegándose a reportar una sobrevida libre de enfermedad del 60-70% ⁽³⁾. La tendencia en la mortalidad por cáncer en los niños, se ha descrito como un indicador de la calidad de cuidado

médico en países desarrollados. Las muertes previas al diagnóstico o bien durante las primeras etapas de tratamiento, reflejan fallas en la detección y referencia oportuna de los pacientes ⁽⁴⁾.

Kunze y colaboradores reportan mortalidad por leucemia de 34.7% del total de las muertes por cáncer en el período de 1980 a 1992 en Austria ⁽⁵⁾. Hamre y colaboradores en un estudio realizado en Estados Unidos de América reportan 481 muertes por cáncer durante el primer mes de tratamiento y 119 casos en los cuales el diagnóstico de malignidad se realizó posterior a la defunción, además de 11 casos en los cuales el hallazgo fue incidental ⁽⁴⁾. Liney reporta una tasa de mortalidad por leucemia aguda de 1 a 1.5 por 100,000 años persona de un total de 14,540 nuevos casos en menores de 15 años de edad captados entre 1975 y 1995 en Estados Unidos ⁽⁶⁾. La mortalidad temprana por leucemia aguda linfoblástica en Estados Unidos se reporta de 1 a 2% y en grupo BFM de aproximadamente 1.6% ⁽⁴⁾.

Se ha demostrado que en países subdesarrollados como México, Brasil e India, los pacientes con desnutrición tienen un sobrevida más corta al ser comparados con pacientes con estado nutricional normal ⁽⁷⁾.

Así mismo, se ha demostrado que tanto la recaída como la mortalidad tardía en niños desnutridos es mayor durante la fase de continuación de la quimioterapia y que es aparentemente relacionada con la pobre tolerancia a la quimioterapia mieloablativa ⁽⁸⁾. Se han obtenido datos en los cuales hay un riesgo de morir durante la etapa de mantenimiento 3.5 veces mayor para niños desnutridos en comparación con niños en buen estado nutricional. Hasta la fecha no hay datos sobre la mortalidad temprana específicamente en la etapa de inducción a la remisión, dado que en esta etapa la quimioterapia es más agresiva.

Los resultados del tratamiento de leucemia aguda linfoblástica en niños, dependen no solamente de la diversidad biológica de las células leucémicas, del esquema de drogas utilizado y de la variabilidad individual del metabolismo de drogas, sino también del estado socioeconómico y cultural de los niños. Viana y colaboradores reportan en 1998 una evaluación de 167 niños brasileños con leucemia aguda linfoblástica tratados con protocolo de quimioterapia basado en el

grupo Berlin-Frankfurt-Munster, donde observan una probabilidad de supervivencia libre de eventos de 43 +/- 4% a 5 años y la presencia de indicadores de pobreza (pobres condiciones en hogar, bajo ingreso per capita y consumo de energía) estuvo estrechamente relacionada con mayor riesgo de recaída en análisis univariado, sin embargo, no reporta la tasa de mortalidad temprana en su país ⁽⁹⁾. La edad menor de 1 año y mayor de 10 años así como la carga leucocitaria mayor de 50 mil son conocidos como los factores predictivos de recaída de mayor peso hasta el momento actual ⁽¹⁰⁾. La presencia de infección, hemorragia, sexo femenino, síndrome de Down y toxicidad a la quimioterapia, se han asociado con muerte temprana en niños con leucemia aguda linfoblástica durante la inducción a la remisión ⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

En México, el cáncer en sus diferentes formas representa la 4ª causa de mortalidad en menores de 15 años, precedida de infecciones de vías aéreas y gastrointestinales, así como accidentes. En el período de 1987 a 1997 ocurrieron 16,440 defunciones atribuidas al cáncer en niños de 0 a 14 años. En el período de 1993-1997 se detectaron 9407 casos nuevos de cáncer y de éstos 2017 fueron reportados como leucemia aguda ⁽¹⁶⁾.

No existe hasta el momento ningún sistema de estratificación que nos permita la evaluación de la probabilidad de fallecer durante la inducción a la remisión.

La estratificación pronóstica se ha utilizado clásicamente como una forma de estimar la probabilidad que un paciente sufra cierto desenlace con o sin el uso de manejo terapéutico específico. Dichas estimaciones se obtienen en investigaciones en grupos de pacientes en los que la estratificación pronóstica ha cumplido dos propósitos: 1) determinar si una maniobra tiene diferente efecto en pacientes con diferentes susceptibilidades pronósticas e identificar la composición pronóstica de los grupos por comparar en los estudios de investigación clínica ^(17,18).

Los factores que más se han utilizado en la estratificación pronóstica son 1) estatus o condición general del paciente, 2) cronométrica o tiempo de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico, así como la edad del paciente, 3) genética (alteraciones citogenéticas relacionadas con el pronóstico) y 5) inmunofenotipo.

El presente proyecto pretende considerar una estadificación pronóstica como estrategia para evaluar el desenlace en uno o múltiples tiempos.

II. JUSTIFICACION

En México los pacientes con leucemia aguda linfoblástica tienen un alto riesgo de mortalidad en la etapa de inducción a la remisión. No existe una estrategia para detectar la probabilidad de fallecer durante esta etapa. Al conocer la frecuencia de muerte y los indicadores de la misma, podremos establecer estrategias para disminuir la mortalidad y mejorar la atención a estos pacientes. Esto es importante dado que en esta etapa, la quimioterapia es más mieloablativa y el paciente se encuentra más susceptible a sufrir complicaciones.

III. OBJETIVOS

III a. GENERAL

Conocer si un análisis de estratificación pronóstico permitirá estimar la probabilidad de muerte temprana en pacientes con leucemia aguda linfoblástica.

III b. ESPECIFICOS

Conocer si las variables de estatus, cronométricas, morfológicas, clínicas y de co-morbilidad permitirán crear en un primer tiempo una estratificación pronóstico de mortalidad temprana en pacientes con leucemia aguda linfoblástica.

IV. HIPÓTESIS

IV a. GENERAL

Un análisis de estadificación pronóstica permitirá estimar la probabilidad de muerte temprana en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica.

IV b. ESPECÍFICAS

Las variables de estatus, cronométricas, morfológicas, clínicas y de comorbilidad permitirán crear en un primer momento una estratificación pronóstico de mortalidad temprana en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

V a. UNIVERSO DE TRABAJO

Se realizó en el servicio de Hemato-Oncología del Instituto Nacional de Pediatría (INP). Creándose un índice pronóstico para los pacientes con leucemia aguda linfoblástica atendidos en este servicio en el período de enero del 2000 a diciembre del 2001.

Vb. DISEÑO DEL ESTUDIO

Cohorte prolectiva

Vc. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes menores de 15 años
2. Género indistinto

3. Con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica realizado en los hospitales participantes (Hospital Materno Infantil del ISSEMYM Toluca, Hospital del Niño del DIF Toluca y corroborado en el INP,
4. Pacientes sin tratamiento previo

Criterios de exclusión:

- 1.- Pacientes cuyos padres no autoricen el tratamiento.
2. Pacientes que abandonen el tratamiento o cambien de centro hospitalario
3. Pacientes que fallezcan por causas ajenas a la enfermedad o al tratamiento

Vd. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

1. Variable dependiente: Muerte durante el período de inducción a la remisión. Definiendo mortalidad temprana como mortalidad desde el momento del diagnóstico hasta 3 semanas después de haber terminado la inducción a la remisión por causas asociadas a la LAL o al tratamiento.

2. Variables independientes:

1. Estado socioeconómico
2. Estado nutricional
3. Variables cronométricas
4. Variables histológicas
5. Variables clínicas
6. Variables de comorbilidad

3. Variables de confusión:

1. Retardo en el inicio del segundo curso de quimioterapia
2. Tipo de tratamiento quimioterapéutico

4. Descripción operacional de las variables:

1. El grado de nutrición se clasificará mediante el puntaje Z mediante la siguiente ecuación: $\text{valor promedio estándar} - \text{valor del sujeto} / \text{desviación estándar promedio}$. Esta clasificación se usa como patrón de referencia en el centro nacional de estadística en salud de EUA y son aceptadas por la OMS para su uso internacional.

2. Cronométricas: Edad del paciente en meses al momento del diagnóstico y tiempo de evolución de la enfermedad (tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico).
3. Histológicas: Clasificación FAB (L1, L2 y L3)
4. Clínica: Características clínicas al momento del diagnóstico. Se considerará la presencia de enfermedad extramedular y/o disfunción medular, recuento de células sanguíneas periféricas.
5. Comorbilidad: Se considerarán infecciones (con o sin confirmación microbiológica; con o sin signos y síntomas), hemorragia (en cualquier órgano), síndrome de Down, insuficiencia renal o toxicidad secundaria a la quimioterapia
6. Estado socioeconómico: Se medirá mediante la evaluación por trabajo social.

Ve. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente se realizó una descripción de las variables para conocer su distribución y sus características a través de medidas de tendencia central, para las variables con distribución normal se realizó medias y desviación estándar, a las variables con distribución anormal se les sometió a

medianas con valor máximo y mínimo. Posteriormente se realizó un análisis bivariado a través de la estimación del riesgo relativo (RR), contrastando cada una de las variables independientes contra la presencia de vida o muerte al término de la inducción a la remisión. Incluyéndose en el análisis de regresión logística múltiple a las variables con significancia cuantitativa (RR igual o mayor a 2.1) y con significancia estadística (intervalo de confianza de 95% que no incluya la unidad).

Vf. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente trabajo no representa problema ético alguno dado que será puramente observacional. No se interferirá con las decisiones terapéuticas tomadas por el médico responsable en conjunto con el paciente y/o sus familiares.

VI. RESULTADOS

Se evaluó un total de 65 pacientes con leucemia aguda linfoblástica, atendidos de Enero del 2000 a diciembre del 2001 en el servicio de hemato-oncología del Instituto Nacional de Pediatría de México, D.F. De los cuales 34 (52%) correspondieron al género masculino y 31(48%) al femenino. 29 tuvieron entre un día de vida y 5 años, de edad, 18b de 6 a 10 años, 18 de 11 a 16 años.

Encontrándose una mortalidad del 11.7% (4 casos) en el caso del género masculino y 35 % (11) para el femenino. Con 13.8% en el grupo de 1 día a 5 años, 22% en el de 6 a 10 años y 38.9% para los de 11 a 16 años.

En el aspecto socioeconómico, solo 6 presentaron nivel bueno y 59 malo, con una mortalidad de 16% (1), con respecto al nivel bueno y 24% (14) con malo.

Las características clínicas analizadas comprendieron:

A) Síndrome anémico: 62 pacientes lo presentaron, de los cuales 24.1% (15) fallecieron y 3 casos con ausencia de este, de los cuales 66% (2) murieron.

B) Síndrome infiltrativo: El cual se encontró en 45 pacientes, falleciendo el 33.3% (12) y 20 sin presencia de él, con 15% (3) de mortalidad.

C) Síndrome febril: Lo presentaron 41 pacientes, con mortalidad del 17% (7), falleciendo 33.1% (8) de 24 pacientes que no contaban con este.

D) Enfermedad extramedular: 50 pacientes la presentaban, falleciendo 28% (14) y en ausencia de esta con 15 casos con una mortalidad del 6.6% (1).

En cuanto a la comorbilidad, la desnutrición e infección fueron las variables analizadas. Encontrándose a 33 pacientes sin desnutrición, 20 con desnutrición de I, 11 con grado II, y 1 con grado III, mostrando una mortalidad del 9.1% (3) para los que no tuvieron desnutrición, 35% (7) en el grado I, 36% (4) en el II, 100% (1) para el III. Para los pacientes que presentaron infección (10), el porcentaje de fallecimiento fue del 60% (6) y para los que no desarrollaron esta fue del 16.4% (9) de 55 pacientes.

Los exámenes paraclínicos analizados; comprendieron:

A) Biometría hemática: Con 3 grupos basados en el nivel de hemoglobina, el primero con más de 10 gr%, el segundo de 5.1 a 9.9 gr%, y el tercero menor 5, con una mortalidad para el grupo I del 25% (2) de 8 pacientes que lo conformaron, 29% (10) para el segundo de 34 y 13% (3) de 23 para el grupo 3.

B) Cuenta leucocitaria: Clasificada en 3 grupos, con una cuenta menor de 50, 000 mmc para el grupo I (50 pacientes), de 51 a 100 mil mmc para el II (9), y mayor de 101 mil mmc para el tercero (6), presentando deceso 16% (8) del grupo I, 44% (4) del II y 50% (3) del III.

C) Determinación de plaquetas: Formada por 2 grupos; El primero conformado por 41 pacientes, con cuenta mayor de 20mil mmc y el segundo de 24 pacientes, con cuenta menor de 19,999mmc, presentando fallecimiento del 17% (7) en el grupo I y 33% (8) en el segundo.

D) Nivel de ácido úrico: Reportado como normal o elevado, encontrándose 30 y 25 pacientes respectivamente, con presencia de 20% (6) de mortalidad para el grupo normal y de 36% (9) para los de nivel elevado. Sin determinación 10 pacientes.

E) Determinación de DHL: Clasificado en 3 grupos: I con reporte de 550 U/L, II de 551 a 1500 U/L y III mayor de 1501 U/L. Conformando al grupo I: 45 pacientes, con una mortalidad de 26.7% (12), al grupo II : 9, con 33.7% (3) y al III: 4, con 25% (1) de mortalidad. Sin determinación 7 pacientes.

F) Pruebas de función hepática: Reportadas como normales o alteradas, siendo en 43 pacientes normales, con un porcentaje de fallecimiento del 20.9% (9), y en 17 alteradas con 35% (6) de fallecimiento. Cinco no tuvieron determinación.

La inmunocitogenética fue estudiada en base a la citomorfología, inmunofenotipo y cariotipo. Dividiéndose a la citomorfología en dos grupos: L1 y L2, con 57 pacientes en el primer caso, 6 en segundo y 2 sin determinación, con una mortalidad de 24.5% (14) para los de L1, y de 16.7% (1) para los de L2. En el caso del inmunofenotipo se tuvieron a 15 pacientes con preB temprana, 25 con preB, 3 con B, 11 con T, bifenotípicas 3 y no clasificables 8. Con presencia de deceso del 13% (2) para los de preB temprana, 24% (6) para los de pre B, 66.7% (2) en la B y de 18.1% (2) en la T. El cariotipo fue analizado en base a su normalidad, anormalidad o ausencia de determinación, con 4 pacientes con reporte normal, 14 anormal y 47 sin determinación, presentando una mortalidad de 25% (1) para el grupo normal, 7% (1) para el anormal y de 27.7% (13) que no contaban con este.

El tratamiento administrado comprendió 3 esquemas de quimioterapia, el primero de ellos con VCR, PDN, L-ASP, el segundo con estos mismo más DOXO, y el tercero con los 3 primeros y CFM, conformando al primero 27 pacientes, con una mortalidad de 22.2% (6), al segundo 28, con mortalidad de 21.4% (6) y para el tercero con 8 pacientes, de 12.5% (1).

La citoreducción fue evaluada en base a su presencia o no, presentando esta 10 pacientes, con 40% (4) de fallecimientos, y con ausencia de esta en 55 pacientes, con 20% (11) de mortandad. (ver tabla 1).

Se analizó el riesgo relativo (RR), con el intervalo de confianza 95% (IC 95%) y en función de la escala de medición de las variables se utilizó la prueba de X² (ver tabla No 2).

En cuanto al genero se encontró un RR de 3.02 con un IC 95% de 1.07-8.5 y con una p 0.02. La edad tuvo un RR de 1.61, el IC95% 0.46-5.6 y con una p 0.35. Para el nivel socioeconómico el RR fue 1.34 con IC95% de 0.21-8.7 y la p 0.6.

En las características clínicas para el síndrome anémico hubo RR de 1.68 con IC95% de 0.53-5.36 con p de 0.59. El síndrome infiltrativo abarco un RR que fue de 2.56 el IC95% con rangos de 0.82 a 7.93 y una p de 0.04. En el síndrome febril tuvo RR de 1.95 con un IC95% que va de 0.81 a 4.71 y p de 0.13. por ultimo para la enfermedad extramedular se manejo un RR de 2.35 con IC95% 0.6 a 9.21.

La comorbilidad manejó dos variables la primera fue la desnutrición la cual se clasificó en tres grados: Para el grado I resultó un RR de 3.85 con un IC95% 1.12-13.2 y p 0.02. En el grado II RR fue de 2.93 con un IC95% 0.75-11.5 y p de 0.12. La información que se capturó para el de grado III en el RR fue de 3.14 con rangos que van desde 0.6 a 9.21 y una p 0.2. La segunda variable se trato de la presencia de infección la cual tuvo un RR de 3.67 con un IC95% 1.68-8.02 y con una p de 0.007.

Para las variables de los exámenes paraclínicos se obtuvo para el grado de hemoglobina de 5.1-9.9gr% un RR 1.18 con un IC95% 0.32-4.3 con una p de 0.58 y para menor de 5gr% el RR 0.46 con IC95% con rango de 0.9-2.3 y obteniendo una p 0.33. En la cuenta leucocitaria los que estuvieron entre 51,000 a 100,000 mmc la RR fue de 2.78, el IC95% de 1.06 a 7.31 con p de 0.07 y para los de mas de 101,000 mmc la RR de 3.13 con un IC95% 1.13-8.68, con p 0.08. Las plaquetas manejanon una RR de 1.71 con un IC95% que va de 0.69 a 4.26 y con p de 0.24 para el rango menor de 19,000mmc en la cuenta plaquetaria. En la determinación de ácido úrico se obtuvo RR de 1.4 con IC95% de 0.54-3.63 con una p de 0.7 para la hiperuricemia. Para los niveles de DHL en los rangos

de 551-1500 U/L la RR fue de 1.25 con IC95% 0.44-3.55 y una p de 0.48. Para el mayor de 1500 U/L la RR de 1.25, un IC95% 0.35-4.28 y una p 0.53. Las PFH que salieron alteradas se vio un RR DE 1.41, con un IC95% 0.56-3.56 y una p de 0.34.

Se analizó la inmunocitogenética con tres variables: La primera fue la citomorfología con un RR de 0.69 con un IC95% de 0.12 a 3.54 y una p de 0.3. Siendo la segunda el inmunofenotipo obteniendo para las Pre B un RR de 2.05 con un IC 95% 0.48-8.8 y una p 0.24. Las B una RR de 3.0 con un IC95% de 0.56 a 16 y una p de 0.24. Para las T un RR de 1.07 con IC 95% 0.17-6.6 y una p de 0.6. Y el cariotipo como tercera, en el anormal una RR de 0.29 con un IC 95% de 0.2-3.6.

En cuanto al tratamiento el RR para VCR, PDN, DOXO Y L-ASP fue de 0.96 con un IC95% 0.35-3.62 con p de 0.94 y para VCR, PDN, CFM, L-ASP fue de 0.56 con un IC95% 0.08-4.01.

De las variables que obtuvieron significación estadística con la prueba de riesgo relativo, se sometieron a un análisis multivariado por medio de regresión logística en donde solamente persistió la significancia estadística en la variable de genero con una p de 0.023 , síndrome infiltrativo con una significancia estadística de 0.003, y la presencia de comorbilidad con una p de 0.003. La cuenta total de leucocitos (p 0.083) aun que no tubo una significancia estadística si la tiene de manera clínica; el resto de las variables (síndrome hemorrágico, estado nutricional y nivel socioeconómico no presentaron significancia.

TABLA 1
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA
E INDICADORES DE MORTALIDAD TEMPRANA

		N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Género	Masculino	34	52.3	52.3
	Femenino	31	47.7	100.0
	Total	65	100.0	
Diagnóstico		N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	LAL RH	24	36.9	36.9
	LAL AR	41	63.1	100.0
	Total	65	100.0	
Sx anémico		N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	no	2	3.1	3.1
	si	63	96.9	100.0
	Total	65	100.0	
Sx hemorrágico		N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	no	35	53.8	53.8
	si	30	46.2	100.0
	Total	65	100.0	
Sx infiltrativo		N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	no	20	30.8	30.8
	si	45	69.2	100.0
	Total	65	100.0	
Sx febril		N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	no	24	36.9	36.9
	si	41	63.1	100.0
	Total	65	100.0	
Enf extramedular		N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	no	14	21.5	21.5
	si	51	78.5	100.0
	Total	65	100.0	
Morfología		N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	L1	58	89.2	89.2
	L2	6	9.2	98.5
	L3	1	1.5	100.0
	Total	65	100.0	
Inmunofenotipo		N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	Pre B temprana	15	23.1	26.8
	Pre B	24	36.9	69.6
	B	3	4.6	75.0
	T	14	21.5	100.0
	Total	56	86.2	
System	9	13.8		
	Total	65	100.0	

TABLA 1
CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA
E INDICADORES DE MORTALIDAD TEMPRANA

		N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Infección	No	55	84.6	84.6
	Si	10	15.4	100.0
	Total	65	100.0	
Cariotipo		N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	normal	4	6.2	6.2
	anormal	14	21.5	27.7
	No tiene	47	72.3	100.0
	Total	65	100.0	
Sitio		N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	ninguna	55	84.6	84.6
	pulmón	5	7.7	92.3
	faringe	3	4.6	96.9
	otras	2	3.1	100.0
	Total	65	100.0	
Estado nutricional		N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	Sin DNT	45	69.2	69.2
	DNT I	16	24.6	93.8
	DNT II	4	6.2	100.0
	Total	65	100.0	
Estado socioeconómico		N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	1	32	49.2	49.2
	2	27	41.5	90.8
	3	2	3.1	93.8
	5	2	3.1	96.9
	6	2	3.1	100.0
	Total	65	100.0	
Defunción		N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	No	50	76.9	76.9
	Si	15	23.1	100.0
	Total	65	100.0	

TABLA 1
 CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA
 E INDICADORES DE MORTALIDAD TEMPRANA

Causa	N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	hemorragi cerebral	3	4.6
choque mixto	4	6.2	46.7
choque septico	5	7.7	80.0
bnm	1	1.5	86.7
Insuficiencia respiratoria progresiva	1	1.5	93.3
hemorragi pulmonar	1	1.5	100.0
Total	15	23.1	
System	50	76.9	
Total	65	100.0	

ANEXO 2.

Tabla 2. RIESGO RELATIVO DE LOS INDICADORES DE MORTALIDAD TEMPRANA EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA.

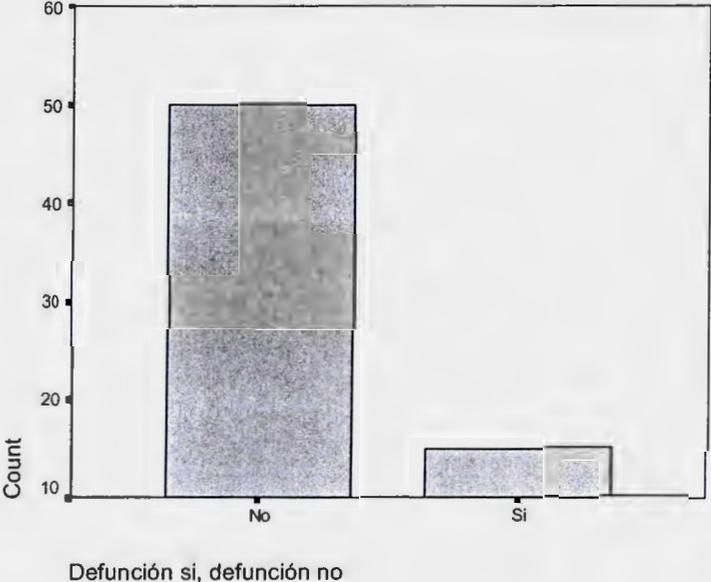
VARIABLE		DEFUNCIÓN		RR (IC95%)	P (x2)	
Características generales						
Género	Masculino	4/34	11.7%	3.02(1.07-8.5)	0.02	
	Femenino	11/31	35%			
Edad	0-5ª	4/29	13.8%	1.61(0.46-5.6)	0.35	
	6-10	4/18	22%			
	11-16	7/18	38.9%			
Nivel socioeconómico	Bueno	1/6	16.6%	1.34(0.21-8.7)	0.6	
	Malo	14/59	24%			
Características clínicas						
Síndrome anémico	No	2/3	66%	1.68(0.53-5.36)	0.59	
	Sí	15/62	24.1%			
Síndrome infiltrativo	No	3/20	15%	2.56(0.82-7.93)	0.04	
	Sí	12/45	33.3%			
Síndrome febril	No	8/24	33.1%	1.95(0.81-4.71)	0.13	
	Sí	7/41	17%			
Enfermedad extramedular	No	1/15	6.6 %	2.35(0.6-9.21)	0.15	
	sí	14/50	28 %			
Comorbilidad	Desnutrición	Sin Desn	3/33	9.1%	3.85(1.12-13.2)	0.02
		Desn G I	7/20	35%		
		Desn GII	4/11	36%		
		Desn GIII	1/1	100%		
Infección	No	9/55	16.4%	3.67(1.68-8.02)	0.007	
	sí	6/10	60%			
Laboratorio						
Hb	≥10.1	2/8	25%	1.18(0.32-4.3)	0.58	
	5.1-9.9	10/34	29%			
	≤ 5.0	3/23	13%			
Leucocitos	≤ 50,000	8/50	16%	2.78(1.06-7.31)	0.07	
	51-100,000	4/9	44%			
	≥ 101,000	3/6	50%			
Plaquetas	≥20,000	7/41	17%	3.13(1.13-8.68)	0.08	
	≤ 19,999	8/24	33%			
Ac Úrico	Ni	6/30	20%	1.4(0.54-3.63)	0.7	
	Elevado	9/25	36%			
DHL	≤ 550	12/45	26.7%	1.25(0.44-3.55)	0.48	
	551-1500	3/9	33.7			
	≥ 1501	1/4	25%			
PFH	NI	9/43	20.9	1.41(0.56-3.56)	0.34	
	alteradas	6/17	35%			

Citomorfológica-inmunogenética					
Citomorfolo	L1	14/57	24.5%		
	L2	1/ 6	16.7%	0.69(0.12-3.54)	0.3
Inmunofenotipo	PreB temprana	2/15	13%		
	PreB	6/ 26	24%	2.05(0.48-8.8)	0.24
	B	2/ 3	66.7%	3.0(0.56-16)	0.24
	T	2/11	18.1%	1.07(0.17-6.6)	0.6
Cariotipo	Normal	1/4	25%		
	Anormal	1/14	7%	0.29(0.2-3.6)	0.4
	No tiene	13/47	27.7%	1.11(0.19-6.43)	0.6
Tratamiento					
TIPO	VCR,PDN,ASP	6/27	22.2%		
	VCR,PDN ,DOXO,ASP	6/ 28	21.4%	0.96(0.35-3.62)	0.94
	VCR,PDN,CFM,ASP	1/8	12.5%	0.56(0.08-4.01)	0.48
Citoreducción	No	11/55	20%		
	Si	4/10	40%	2.0(0.79-5.0)	0.16

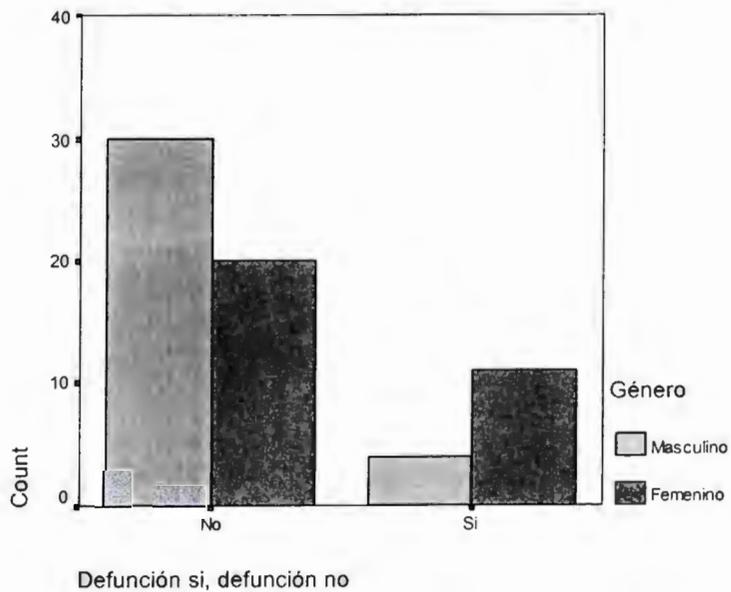
.TABLA 3 . ANALISIS MULTIVARIADO DE LOS INDICADORES DE MORTALIDAD TEMPRANA EN NIÑOS CON LAL

	Score	df	Sig.
SEXO	5.139	1	.023
HEMORRAGIA	1.504	1	.220
INFILTRACIÓN	8.667	1	.003
NUTRICION	.520	1	.471
COMORBILIDAD	9.076	1	.003
SOCIOECONOMICO	.770	1	.380
LEUCOCITOS	3.042	1	.081

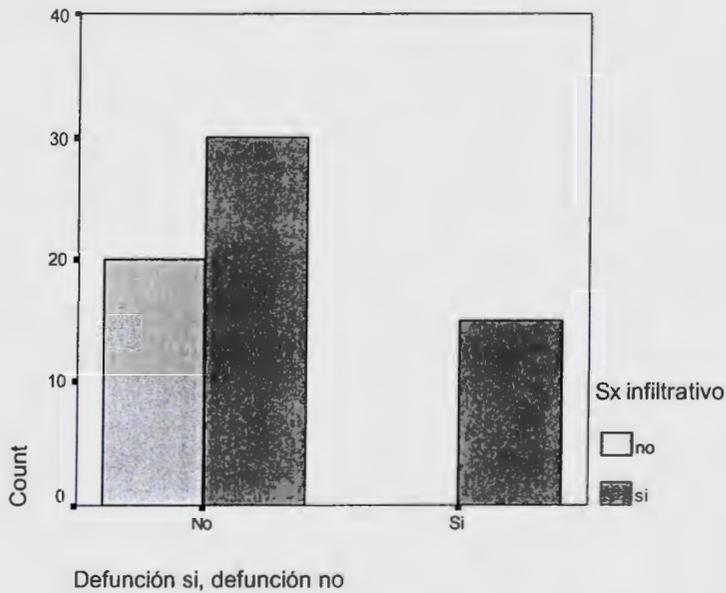
GRAFICA 1. PORCENTAJE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS FALLECIDOS DURANTE LA INDUCCIÓN A LA REMISIÓN CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA



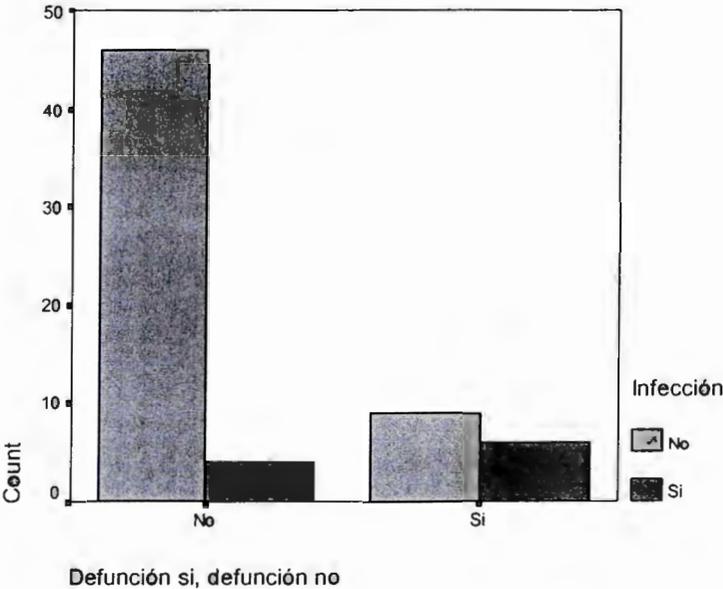
GRAFICA 2. MORTALIDAD TEMPRANA POR GÉNERO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA LIFOBLÁSTICA



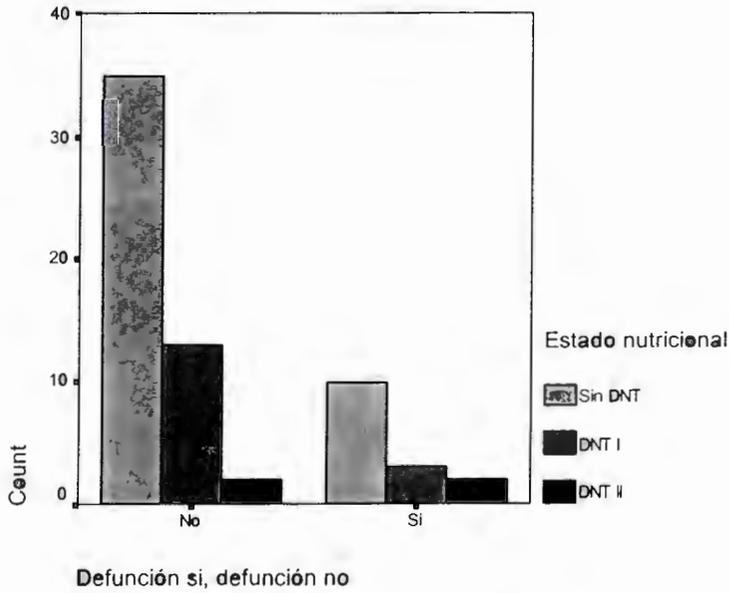
GRAFICA 3. MORTALIDAD TEMPRANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON O SIN SÍNDROME INFILTRATIVO, AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO CON LEUCEMIA AGUDA LIFOBLÁSTICA



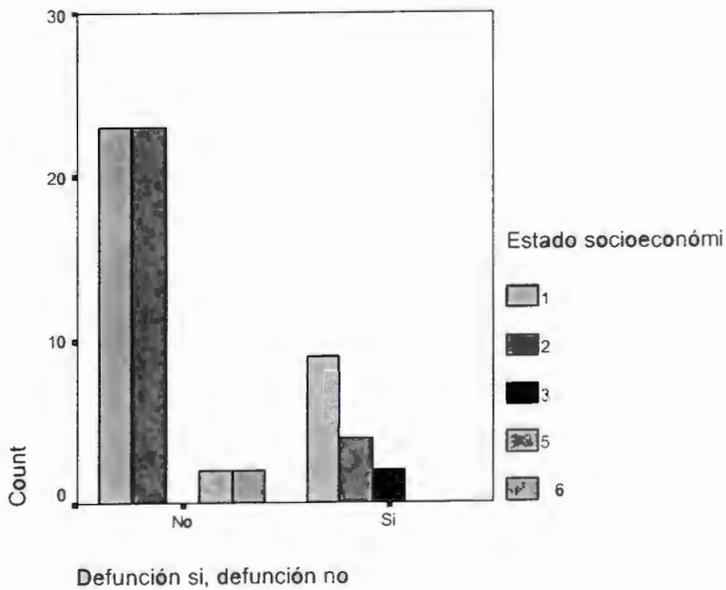
GRAFICA 4. MORTALIDAD TEMPRANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON O SIN PROCESOS INFECCIOSOS AGUDOS EN INDUCCIÓN A LA REMISIÓN CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA



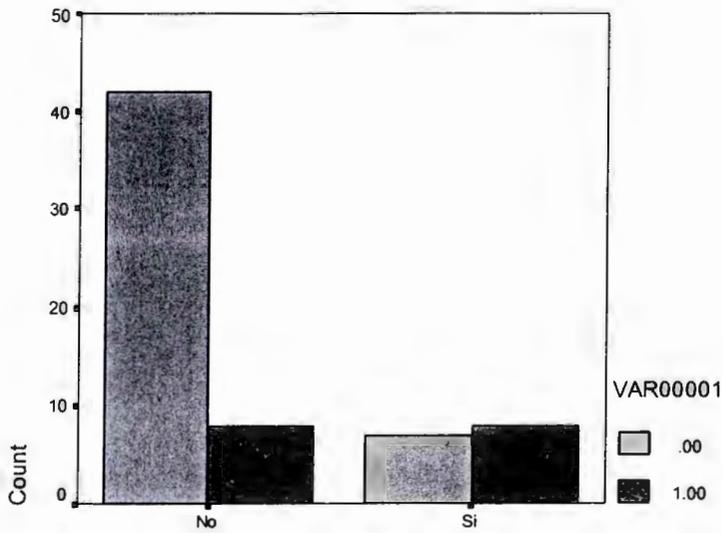
GRAFICA 5. MORTALIDAD TEMPRANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON O SIN DESNUTRICIÓN Y LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA



GRAFICA 6. ESTADO SOCIOECONÓMICO ENTRE PACIENTES PEDIÁTRICOS SOBREVIVIENTES Y FALLECIDOS EN ETAPA TEMPRANA CON LEUCEMIA AGUDA LINFoblástica



GRAFICA 7. MORTALIDAD TEMPRANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MÁS DE 50MIL LEUCOCITOS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO.



Defunción si, defunción no

Verde :mayor de 50,000 leucocitos

Rojo: menor de 50,000 leucocitos

DISCUSIÓN:

En México, el cáncer en sus diferentes formas representa la 4ª causa de mortalidad en menores de 15 años, precedida de infecciones de vías aéreas y gastrointestinales, así como accidentes. En el período de 1987 a 1997 ocurrieron 16,440 defunciones atribuidas al cáncer en niños de 0 a 14 años. En el período de 1993-1997 se detectaron 9407 casos nuevos de cáncer y de éstos 2017 fueron reportados como leucemia aguda ⁽¹⁶⁾. Tradicionalmente se ha establecido que la sobrevida a largo plazo se estima entre el 50 al 90% (1) dependiendo de los factores de riesgo tradicionalmente conocidos y del tratamiento recibido, sin embargo en nuestro medio un alto número de pacientes diagnosticados con LAL, mueren dentro las primeras 4 semanas de tratamiento por factores que no están relacionados con la biología de la leucemia y con el tratamiento recibido

La mortalidad temprana en nuestro estudio representó el 23.1% del total de los 66 casos estudiados, lo que representa una gran diferencia en cuanto al lo que reportan como mortalidad temprana por leucemia aguda linfoblástica en Estados Unidos, en donde se reporta se reporta de 1 a 2% y en grupo BFM de aproximadamente 1.6% ⁽⁴⁾.

Se ha demostrado que en países subdesarrollados como México, Brasil e India, los pacientes con desnutrición tienen un sobrevida más corta al ser comparados con pacientes con estado nutricional normal ⁽⁷⁾, estos datos se corroboraron en nuestro estudio ya que el riesgo de mortalidad se incrementó 3.85 veces en aquellos pacientes que presentaban algún grado de desnutrición en comparación con aquellos pacientes que en el momento del diagnóstico no presentaban algún grado de desnutrición, por otro lado el nivel socioeconómico no incrementó el riesgo de mortalidad, lo que llama la atención, ya que por lo menos esperábamos que fuera un cofactor que coadyuvara el estado nutricional, sin embargo esto puede explicarse debido a que la población que acude al INP perteneció en un 95% al nivel socioeconómico bajo, lo que representa que, la familia del menor subsiste con 3 salarios mínimos o menos, y la población con buen nivel

socioeconómico solo represento al 5%, por lo que esta información puede estar sesgada, ya que en un estudio con metodología y objetivos similares realizado por la Dra. Araceli López facundo, que incluía poblaciones atendidas en hospitales públicos con población abierta y comparados con la población de una institución del Sistema de Seguridad Publica, que atiende a servidores públicos del estado de México, ella encontró que el riesgo de mortalidad se incremento en un 3.9 (IC 1.7-5.9) para los pacientes con un inadecuado nivel socioeconómico.

Así mismo, se ha demostrado que tanto la recaída como la mortalidad tardía en niños desnutridos es mayor durante la fase de continuación de la quimioterapia y que es aparentemente relacionada con la pobre tolerancia a la quimioterapia mieloablativa ⁽⁸⁾. Se han obtenido datos en los cuales hay un riesgo de morir durante la etapa de mantenimiento 3.5 veces mayor para niños desnutridos en comparación con niños en buen estado nutricional. Los resultados del tratamiento de leucemia aguda linfoblástica en niños, dependen no solamente de la diversidad biológica de las células leucémicas, del esquema de drogas utilizado y de la variabilidad individual del metabolismo de drogas, sino también del estado socioeconómico y cultural de los niños. Viana y colaboradores reportan en 1998 una evaluación de 167 niños brasileños con leucemia aguda linfoblástica tratados con protocolo de quimioterapia basado en el grupo Berlin-Frankfurt-Munster, donde observan una probabilidad de sobrevida libre de eventos de 43 +/- 4% a 5 años y la presencia de indicadores de pobreza (pobres condiciones en hogar, bajo ingreso per capita y consumo de energía) estuvo estrechamente relacionada con mayor riesgo de recaída en análisis univariado, sin embargo, no reporta la tasa de mortalidad temprana en su país ⁽⁹⁾. El hecho de que la biología y el tipo de Leucemia no tiene ninguna repercusión en la sobrevida de la primera fase de tratamiento se ve reflejada en los resultados de nuestro estudio, ya que ni la clasificación citomórfologica de la FAB, la clasificación por inmunofenotipo e incluso la presencia o no de alteraciones citogenéticas repercutieron en el riesgo de morir durante la etapa temprana del tratamiento

La edad menor de 1 año y mayor de 10 años así como la carga leucocitaria mayor de 50 mil son conocidos como los factores predictivos de recaída de mayor peso hasta el momento actual ⁽¹⁰⁾., sin embargo en nuestro estudio la edad no incremento el riesgo de mortalidad temprana. La presencia de infección, hemorragia, sexo femenino, síndrome de Down y toxicidad a la quimioterapia, se han asociado con muerte temprana en niños con leucemia aguda linfoblástica durante la inducción a la remisión ⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Estos datos fueron corroborados en nuestro estudio ya que la presencia de una carga leucocitaria mayor de 50 000 incremento en nuestro estudio hasta 2.7 veces el riesgo de mortalidad, mientras que la presencia de factores de comorbilidad como procesos infecciosos, colitis neutropenica o pancreatitis secundario a la toxicidad del tratamiento con quimioterapia incremento este riesgo hasta en 3,67 veces este riesgo, la presencia de síndrome infiltrativo fue otro factor que incremento este riesgo en 2.56 veces este riesgo, sin embargo el índice de confianza al 95% fue del 0.82 a 7.93, ya que este factor se encuentra seguramente íntimamente relacionado con la cuenta total de leucocitos y muy seguramente es secundario a la carga tumoral.

Es de llamar la atención que en nuestro estudio a diferencia a lo reportado por otros autores el genero femenino tubo un riesgo de mortalidad de 3.02 veces mayor posibilidad que el genero masculino, esto aún en el análisis multivariado, lo que indica que por lo menos en nuestra población el sexo femenino por si solo es un factor que incrementa el riesgo de mortalidad

La estratificación pronostica se ha utilizado clásicamente como una forma de estimar la probabilidad que un paciente sufra cierto desenlace con o sin el uso de manejo terapéutico específico. Dichas estimaciones se obtienen en investigaciones en grupos de pacientes en los que la estratificación pronostica ha cumplido dos propósitos: 1) determinar si una maniobra tiene diferente efecto en pacientes con diferentes susceptibilidades pronosticas e identificar la composición pronostica de los grupos por comparar en los estudios de investigación clínica, este es la siguiente fase de nuestro estudio en el que a través de un estudio multicentrico buscaremos crear una escala

pronostica de mortalidad temprana que permita al clínica predecir y localizar la población con mayor riesgo de morir durante la etapa inicial del tratamiento ^(17,18).

VIII. CONCLUSIONES

La Mortalidad en etapas tempranas en niños con Leucemia aguda linfoblástica en el INP es del 23.1%, cifra que supera por mucho lo reportado en la literatura internacional como el COG y el BFM los cuales presentan solo una mortalidad del 1 al 5% .Dentro de los factores que incrementan el riesgo de mortalidad temprana destacan por orden de importancia el género femenino, la comorbilidad como procesos infecciosos agregados, siendo la presencia de síndrome infiltrativo, carga leucocitaria, desnutrición y nivel socioeconómico cofactores que influyen de manera desfavorable en el incremento de la mortalidad en nuestro grupo de estudio.

Por lo que consideramos que deben de crearse estrategias que modifiquen estos factores, los cuales generan un índice de riesgo negativo para la sobrevivencia de nuestros pacientes aún antes del inicio de su tratamiento e independientemente de los factores propios de su enfermedad.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Raimondi, S.C.: Current Status of Cytogenetic Research in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 81: 2237, 1993.
2. Tucker, M. A., et. al.: Risk of second cancers after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 318: 76, 1988.
3. La Vecchia C, Levi F, Lucchini F et al. Trends in childhood cancer mortality as indicators of quality of medical care in the developed world. *Cancer* 1998 83 (10):2223-7.
4. Hamre MR, Williams J, Chuba P. Early deaths in childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000 34 (5): 343-7.
5. Kunze U, Waldoher T, Haidinger G. Childhood cancer mortality in Austria 1980-1992. *Eur J Epidemiol* 1997; 13(1): 41-4.
6. Linet M, Ries L, Smith M et al . Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(12):1051-8
7. Gómez Almaguer D, Ruiz Argüelles G. Nutritional status and socioeconomic conditions as prognostic factors in the outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 1998; 11:52.
8. Lobato Mendizabal E, Ruiz Argüelles G. Leucemia y desnutrición. La magnitud de la quimioterapia de mantenimiento como factor pronóstico de supervivencia en pacientes con leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual. *Rev Invest Clin (México)* 1990; 42:81.
9. Viana MB, Fernandes RA, de Cavallo RI. Low socioeconomic status is a strong independent predictor of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer Suppl* 1998 ; 11:56-61.
10. Frankel L, Ochs J, Schuster P. Therapeutic trial for infant acute lymphoblastic leukemia: The Pediatric Oncology Group Experience (POG 8493). *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997 19(1): 35-42.
11. Mejía Arangué-JM, Fajardo G. A., Reyes-Ruiz N et al. Malnutrition in childhood lymphoblastic leukemia: a predictor of early mortality during the induction to remission phase of treatment. *Arch Med Res* 1999 (30): 150-3.
12. Saarien UM, Rappola J. Inevitable and avoidable deaths in childhood ALL. *Acta Pediatr Scand* 1986; 75: 316.
13. Al-Asiri RH, Mott MG, Oakhill A. Causes of death in a pediatric oncology unit. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20:315.
14. Chessel JM, Leiper AD. Infection during remission induction in childhood leukemia. *Arch Dis Child* 1980; 55:118.
15. Wheeler K, Chessels JM, Bayley CC. Treatment related deaths during induction and first remission in acute lymphoblastic leukemia: MCR UKALLX. *Arch Dis Child* 1996; 74:101.

16. Aldrete Velasco Jorge. Registro histopatológico de neoplasias en México. JGH Editores S.A. de C.V., México, D.F. p 25-51.

17. Feinstein AR. Clinical Biostatic XIV. The purposes of prognostic stratification. Clin Pharmacol Ther 1972; 12: 285-97.

18. Feinstein AR. Clinical Epidemiology. The architecture of clinical research. Philadelphia WB Saunders, 1985.

X. ANEXOS:

ANEXO 1.

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
COMISIÓN DE ÉTICA PARA ESTUDIOS PROSPECTIVOS**

CARTA DE CONSENTIMIENTO

**INDICADORES DE MORTALIDAD TEMPRANA EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA
LINFOBLASTICA**

Número de registro del comité 85/2001

México D.F. a ____ de _____ del _____

El presente estudio se apega a las normas de la buena practica médica, es de tipo observacional por lo que no afectara en el estudio ni en el tratamiento del paciente. Sus objetivos son conocer si las variables de estatus, cronométricas, morfológicas, clínicas y de co-morbilidad influyen como indicador de mortalidad temprana en pacientes con leucemia aguda linfoblástica. No representa riesgos, ni molestias agregadas al tratamiento convencional. Los exámenes que se le realizaran al paciente serán los mismos en cantidad y calidad a los que se le practican a cualquier paciente con leucemia linfoblástica aguda.

Con lo cual se le informa a usted, padre o tutor, que el estudio se llevará con plena confidencialidad. En caso de no aceptar ingresar al estudio la calidad de atención no será afectada, podrá dejar de pertenecer al presente estudio si el paciente o usted lo desean y se le aclararan todas las dudas a entera satisfacción.

Padre o Tutor

Investigador responsable

Testigo

Testigo