

## ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

# Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda

## *Analysis of complications during treatment of children with acute lymphoblastic leukemia*

Marta Zapata-Tarrés,<sup>1</sup> Miguel Klünder-Klünder,<sup>2</sup> Carlo Cicero-Oneto,<sup>1</sup> Roberto Rivera-Luna,<sup>3</sup> Fernando Ortega-Ríos Velasco,<sup>4</sup> Gabriel Cortés Gallo,<sup>5</sup> Elisa Dorantes-Acosta<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** Las complicaciones infecciosas, hematológicas y metabólicas en los niños con leucemia linfoblástica aguda pueden tratarse de forma exitosa. Nuestro objetivo fue conocer cuáles son las características clínicas de los pacientes con complicaciones que contribuyen a la mortalidad de los niños con leucemia linfoblástica aguda, y los procesos de atención con apego a la Guías Clínicas del *Children's Oncology Group*.

**Métodos.** Se realizó un estudio de casos y controles en nueve hospitales con diferentes tasas de sobrevivencia afiliados al Seguro Popular. Se analizaron las características clínicas y el proceso de atención en complicaciones como choque séptico, neutropenia y fiebre, anemia grave, hemorragias, síndrome de lisis tumoral e hiperleucocitosis.

**Resultados.** En los pacientes con choque séptico, la neutropenia profunda y la confirmación de la fiebre influyeron en la mortalidad. También el retraso en la administración de la primera dosis de antibióticos, así como la falta de adherencia a las Guías Clínicas del *Children's Oncology Group*. No hubo diferencias clínicas ni de los procesos de atención que afecten significativamente en la anemia grave y hemorragias.

**Conclusiones.** La falta de apego a las Guías Clínicas del *Children's Oncology Group* influye significativamente en la mortalidad por complicaciones infecciosas. Deben sistematizarse las acciones a realizar en algunos procesos de atención. En hospitales equipados, es evitable la muerte de pacientes con ciertas complicaciones.

**Palabras clave:** complicaciones, leucemia linfoblástica aguda, niños, guías de tratamiento.

### ABSTRACT

**Background.** Infectious, hematologic and metabolic complications in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) can be successfully treated. The objective of this study was to determine the clinical characteristics of patients with complications that contribute to mortality in children with ALL and healthcare processes through adherence to the Children's Oncology Group Clinical Guidelines (GCCOG).

**Methods.** We performed a case-control study in nine hospitals affiliated with the Seguro Popular insurance program, analyzing clinical characteristics and treatment of febrile neutropenia, septic shock, severe anemia, hemorrhage, lysis tumoral syndrome and hyperleucocytosis.

**Results.** In patients with septic shock, profound neutropenia and confirmation of fever influences mortality. Antibiotic administration delays treatment and lack of adherence to the clinical guidelines of COG. There were no clinical differences in severe anemia and hemorrhage or in the health care processes.

**Conclusions.** Lack of adherence to clinical guidelines has had an impact on mortality in infectious complications. There is a lack of systematization in some care processes. In certified hospitals, there are reports that patients died from avoidable complications.

**Key words:** complications, acute lymphoblastic leukemia, children, clinical treatment guidelines.

<sup>1</sup> Departamento de Oncología,  
<sup>2</sup> Departamento de Investigación en Salud Comunitaria,  
 Hospital Infantil de México Federico Gómez  
<sup>3</sup> Subdirección de Hemato-Oncología,  
 Instituto Nacional de Pediatría  
<sup>4</sup> Residente de Pediatría,  
 Hospital Infantil de México Federico Gómez  
<sup>5</sup> Comisión Nacional de Protección Social en Salud  
 México D.F., México

Fecha de recepción: 03-05-12  
 Fecha de aceptación: 11-05-12

### INTRODUCCIÓN

Las complicaciones que sufren los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) son tratadas con éxito a medida que ha mejorado el soporte oportuno con hemoderivados, terapia intensiva, antibióticos y equipo médico capacitado.<sup>1</sup> Se ha demostrado que la sobrevivencia de los niños con LLA, además del tratamiento oportuno y multidisciplinario,

depende del cumplimiento de estándares internacionales y de contar con la infraestructura necesaria.<sup>2,3</sup>

Las complicaciones más frecuentes de la LLA son las infecciones, que se manifiestan principalmente por fiebre.<sup>4,5</sup> Se ha propuesto que el tratamiento en estos pacientes, que además cursan con neutropenia, debe ser agresivo, debido al riesgo de presentar bacteriemia y, eventualmente, la muerte.<sup>6</sup> Existen algoritmos establecidos consensuados en las Guías Clínicas de atención de los niños con cáncer del *Children's Oncology Group* (GCCOG).<sup>7</sup> Estas guías contemplan la exploración física completa y los análisis de laboratorio (biometría hemática y cultivos de orina, evacuaciones y catéteres, cuando aplique) durante el primer contacto con el paciente. La administración de los antibióticos debe suceder durante los primeros 60 minutos de la llegada del paciente y modificarse si después de 72 horas continúa la fiebre, o antes, si el estado hemodinámico del paciente se deteriora.<sup>8</sup>

Las complicaciones que siguen en el orden de frecuencia son la anemia y la trombocitopenia.<sup>9</sup> Pueden ser secundarias a la LLA o a la toxicidad de la quimioterapia, y se consideran importantes porque también ponen en riesgo la vida.<sup>10</sup> El tiempo entre la llegada del paciente con anemia y hemorragia y la transfusión de los hemoderivados es difícil de establecer, ya que el tiempo de los síntomas previos a la llegada al hospital es muy variable. Para los fines de este estudio se consideró como ideal de transfusión dos horas o menos, que es tiempo en el que se realizan las pruebas cruzadas.<sup>11</sup> En los casos de urgencias potencialmente mortales no se realizan estas pruebas y se transfunden hemoderivados O Rh negativo.

De las complicaciones metabólicas, la principal en 95% es el síndrome de lisis tumoral relacionado con hiperleucocitosis.<sup>12</sup> Esta última complicación ocasiona leucostasis, que a su vez origina falla respiratoria, trombosis venosa central, hemorragias y trombosis de sistema nervioso central (SNC) y SLT. Se presentan manifestaciones clínicas diversas, desde un cuadro asintomático hasta el estado de coma. El SLT puede presentarse de manera espontánea o como una complicación inducida por el tratamiento médico. Es potencialmente mortal y las guías actuales indican un tratamiento preventivo para evitarlo.<sup>13</sup> Es difícil que los pacientes presenten dichas complicaciones una vez alcanzada la remisión de la enfermedad.

Los reportes en la literatura comunican que más de un tercio de las causas de muerte en pacientes con LLA se deben a complicaciones infecciosas. Asimismo, Ribeiro y colaboradores han reportado una mortalidad de 10%, secundaria a complicaciones.<sup>14</sup> En Honduras, se ha reportado que 64.6% de los niños con LLA presentan complicaciones únicamente durante la inducción a la remisión, con una mortalidad de 8%. Las más frecuentes son las complicaciones infecciosas, seguidas de las hematológicas y metabólicas.<sup>15</sup>

Por lo anterior, el objetivo del presente estudio fue identificar qué factores clínicos influyen en el desenlace de las complicaciones de pacientes pediátricos con LLA, así como los procesos de atención, con el fin de establecer un diagnóstico del proceso de atención médico durante las complicaciones, en términos de tiempo de atención y disponibilidad de recursos materiales y humanos.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles con un enfoque cuantitativo, donde la unidad de análisis fue el expediente del paciente. Se incluyeron pacientes pediátricos con LLA afiliados al Seguro Popular que presentaron complicaciones y requirieron hospitalización. Se definieron como casos, los pacientes con diagnóstico de LLA que fallecieron por una complicación. Los controles fueron los pacientes con LLA que tuvieron la misma complicación que los casos y que se encontraban vivos después de que la complicación se resolvió. Cada control se seleccionó de la misma unidad hospitalaria que el caso.

Se excluyeron pacientes con inmunodeficiencias previas al diagnóstico, como inmunodeficiencias celulares o humorales, síndrome de Down, daño renal o hepático previo y LLA secundarias.

Se incluyeron nueve hospitales con distintas tasas de sobrevida y que tuvieran, por lo menos, 30 pacientes con LLA al año (Hospital del Niño Poblano, Hospital del Niño y la Mujer de Querétaro, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Instituto Nacional de Pediatría, Instituto Materno Infantil del Estado de México, Hospital Civil J. I. Menchaca, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Hospital del niño DIF Hidalgo y Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón).

La variable dependiente fue el desenlace de la complicación (vivo/fallecido) y las independientes, las

características clínicas de los pacientes y el proceso de atención. Se consideraron las siguientes complicaciones: infecciosas (neutropenia y fiebre, choque séptico); hematológicas (anemia grave y hemorragias); y metabólicas (HL y SLT). Las variables estudiadas fueron la edad, el sexo, los signos vitales a la llegada de los pacientes por la complicación, la clasificación, riesgo y fase del tratamiento de la LLA y el tratamiento de la complicación.

Se consideraron las GCCOG para evaluar cada complicación, considerando el tiempo de atención, el tipo de tratamiento y puntos particulares de acuerdo al diagnóstico en cuestión.

Los casos se eligieron de manera aleatoria entre los registros de defunciones por hospital y los controles se obtuvieron mediante la aleatorización de los sobrevivientes que presentaron la misma complicación. Se calcularon las frecuencias relativas y acumuladas para las variables categóricas y medidas de tendencia central y dispersión para las continuas. Para estudiar la asociación de las variables categóricas se utilizó la  $\chi^2$  y para las numéricas, la U de Mann Whitney. Todos los procedimientos de análisis de los datos se realizaron con el programa STATA SE 10.0 y se consideró significación estadística con un valor de  $p < 0.05$ .

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez con registro HIM/2011/033.

## RESULTADOS

De los nueve hospitales, siete correspondieron a hospitales pediátricos que cuentan con servicio de urgencias y terapia intensiva pediátrica, así como urgenciólogo e intensivista disponible las 24 horas del día. Estos hospitales cuentan con servicios como diálisis, banco de sangre y medicamentos las 24 horas, e incluso la posibilidad de realizar leucoféresis. Uno de los hospitales cuenta con todos los servicios excepto leucoféresis. Otro, con lo anterior excepto con leucoféresis y banco de sangre. Dos son hospitales generales con área de pediatría, con todos los servicios; uno no tiene banco de sangre ni puede realizar leucoféresis.

La distribución de las complicaciones fue variable en los casos y los controles, debido a la disponibilidad de los mismos en cada hospital. De choque séptico fueron 56 casos y 39 controles; de neutropenia y fiebre, 77 casos y 106 controles; de anemia grave, 19 casos y 33 controles;

de hemorragias, 31 casos y 28 controles; de síndrome de lisis tumoral, 11 casos y 5 controles y de hiperleucocitosis, 8 casos y 3 controles (Cuadro 1).

En los casos de complicaciones metabólicas y hemorragias no se pudo cumplir con el objetivo de tener un control por caso, por su baja frecuencia y alta letalidad, probablemente. Más de 60% de las complicaciones se presentaron en la fase inicial de la enfermedad (diagnóstico, ventana de esteroide, inducción a la remisión y consolidación). Las complicaciones hematológicas y metabólicas se presentaron 3.4 y 10 veces más, en la fase inicial del tratamiento en comparación con la fase de mantenimiento, respectivamente. De esta fase inicial, la etapa donde existe un mayor número de complicaciones infecciosas es la inducción a la remisión (Cuadro 1).

Las características clínicas de los pacientes se muestran en el Cuadro 2.

### Complicaciones infecciosas

En los pacientes con choque séptico, la confirmación de fiebre a la llegada del paciente al hospital y la neutropenia profunda se relacionan con mayor riesgo de mortalidad ( $p = 0.055$  y  $p = 0.004$ , respectivamente). El uso de profilaxis antibiótica y la neutropenia de 100 a 500 no presentaron significación estadística (Cuadro 3).

En cuanto al proceso de atención, encontramos que la dosis de antibióticos está ajustada al peso del paciente y se administra de acuerdo a los intervalos establecidos. Sin embargo, el tiempo de administración de la primera dosis de antibiótico fue mayor en los casos que en los controles ( $p = 0.006$ ) y el cambio de antibióticos de acuerdo a las GCCOG fue adecuado en 100% de los controles y en 64.8% de los casos ( $p < 0.001$ ).

En el Cuadro 4 se muestran las características clínicas de los pacientes que presentaron neutropenia y fiebre sin alteraciones hemodinámicas al ingreso al hospital. Ni la confirmación de fiebre al ingreso, ni el uso de antibióticos profilácticos resultaron estadísticamente significativos. La presencia de neutropenia profunda representa un riesgo de mortalidad. Los aspectos de la evolución clínica relacionados significativamente fueron el desarrollo de SIRS durante la estancia hospitalaria y el aislamiento de algún microorganismo patógeno en los cultivos realizados. Asimismo, al igual que en los pacientes con choque séptico, el cambio de antibióticos de acuerdo a las GCCOG fue realizado adecuadamente

**Cuadro 1.** Distribución de los casos y controles de cada complicación de acuerdo a la fase de tratamiento

	Choque séptico			Neutropenia y fiebre			Anemia grave			Hemorragia			Síndrome de Lisis Tumoral			Hiperleucocitosis		
Fase	Casos (n=56)	Controles (n=39)	Total (n=95)	Casos (n=77)	Controles (n=106)	Total (n=183)	Casos (n=19)	Controles (n=33)	Total (n=52)	Casos (n=31)	Controles (n=28)	Total (n=59)	Casos (n=11)	Controles (n=5)	Total (n=16)	Casos (n=8)	Controles (n=3)	Total (n=11)
I n(%)	40 (71.4)	29 (74.3)	69 (72.6)	56 (72.7)	64 (60.3)	120 (65.5)	15 (79.9)	28 (84.8)	43 (82.7)	24 (77.4)	23 (82.1)	47 (79.6)	8 (72.7)	5 (100)	13 (81.2)	7 (87.5)	3 (100)	10 (90.9)
M n(%)	16 (28.6)	10 (25.7)	26 (27.3)	21 (27.3)	42 (39.6)	63 (34.5)	4 (21.1)	5 (15.2)	9 (13.3)	7 (22.6)	5 (17.8)	12 (20.3)	3 (27.2)	0 (0)	3 (18.8)	1 (12.5)	0 (0)	1 (9.1)

I: inicial; M: mantenimiento

**Cuadro 2.** Características clínicas de los pacientes

Características clínicas	Choque séptico		Neutropenia y fiebre		Anemia		Hemorragia	
	Casos (n=56)	Controles (n=39)	Casos (n=77)	Controles (n=106)	Casos (n=19)	Controles (n=33)	Casos (n=31)	Controles (n=28)
Sexo (F/M)	27/29	16/23	42/35	49/57	9/10	17/16	16/15	15/13
Edad en años media (DE)	9.97 (5.1)	7.68 (5.05)	9.91 (4.9)	7.20 (4.43)	9.48 (4.1)	6.7 (4.6)	9.71 (4.1)	7.87 (4.8)
Morfología								
L1	40	32	56	77	12	26	20	23
L2	12	4	16	12	6	4	9	4
No referido	4	3	5	17	1	3	2	1
Inmunofenotipo								
B	49	34	67	89	14	27	19	25
T	2	0	6	6	0	1	2	1
No referido	5	5	4	11	5	5	10	2
Estudio citogenético								
t(9;22)	3	1	6	3	2	1	3	2
t(4;11)	1	0	1	4	0	2	1	1
t(12;21)	0	0	3	1	1	0	0	0
t(1;19)	32	28	42	61	9	12	17	17
No referido	20	10	25	37	7	18	10	8
Riesgo de LLA								
Estándar	9	13	14	38	4	13	8	15
Alto	47	26	63	68	15	20	23	13
Esquema de quimioterapia								
SP riesgo estándar	9	13	13	32	4	12	8	14
SP alto riesgo	29	22	40	31	6	8	13	12
Otro	18	4	24	43	9	13	10	2

en casi todos los controles, en comparación con 68.8% de los casos ( $p < 0.001$ ).

### Anemia grave

Se analizaron 19 casos y 33 controles con anemia grave. Las características clínicas fueron similares (Cuadro 5). Se

observó que la causa de la anemia, el valor de la hemoglobina y de las plaquetas no influyeron en la mortalidad.

El tiempo promedio entre el diagnóstico de la anemia y el tratamiento con transfusión de hemoderivados fue mayor a 120 minutos en 89.4% de los casos y en 75.7% de los controles. Al igual que lo comentado previamente, el volumen

**Cuadro 3.** Características clínicas y proceso de atención de los pacientes con choque séptico

<i>Características clínicas</i>	<i>Casos (n=56)</i>		<i>Controles (n=39)</i>		<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
Fiebre al ingreso	51	91.1	39	100	0.055
Uso de profilaxis antibiótica	10	17.9	8	20.5	0.745
≤ 500 neutrófilos en BH inicial	53	94.6	38	97.4	0.505
≤ 100 neutrófilos en BH inicial	31	55.4	10	25.6	0.004
Procesos de atención					
Minutos de aplicación de la primera dosis antibiótico desde el ingreso del paciente a hospitalización (med-min-max)	120 (0-2580)		60 (0-600)		0.006
Toma al ingreso de reactantes de fase aguda	43	78.2	28	80.0	0.837
Toma al ingreso de hemocultivo periférico	46	83.6	35	92.1	0.231
Toma al ingreso de hemocultivo central en caso de tener catéter central	21	38.2	5	13.2	0.008
Toma al ingreso de urocultivo	49	87.5	35	92.1	0.477
Cambio de antibióticos de acuerdo a las GCCOG	35	64.8	39	100	<0.001
Uso de antivirales	8	14.3	1	2.6	0.055
Uso de factor estimulante de colonia de granulocitos	17	30.4	14	35.9	0.571

BH: Biometría hemática; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; GCCOG: guías clínicas del *Children's Oncology Group*

**Cuadro 4.** Características clínicas y proceso de atención de los pacientes con neutropenia y fiebre

<i>Características clínicas</i>	<i>Casos (n=77)</i>		<i>Controles (n=106)</i>		<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
Fiebre confirmada al ingreso	56	72.7	73	68.86	0.572
≤ 100 neutrófilos en BH inicial	42	54.5	42	39.6	0.087
SRIS en algún momento de la hospitalización	63	81.8	58	54.7	0.001
Se aisló algún microorganismo patógeno	24	31.1	17	16.0	0.017
Proceso de atención					
Uso de antivirales en algún momento del ingreso	7	9.1	6	5.6	0.372
Uso de factor estimulante de colonia de granulocitos en algún momento del ingreso	21	27.2	23	21.6	0.572
Uso de profilaxis antibiótica	16	12.9	26	15.09	0.687
Minutos de aplicación antibiótico desde el ingreso del paciente a hospitalización (med-DE)	120 (0-2604)		60 (0-20160)		0.118
Dosis adecuada del antibiótico	77	100	106	100	—
Toma al ingreso de reactantes de fase aguda	61	79.2	71	66.9	0.132
Toma al ingreso de hemocultivo periférico	60	77.9	85	80.1	0.739
Toma al ingreso de hemocultivo central en caso de tener catéter central	23	29.8	11	10.3	0.001
Toma al ingreso de urocultivo	59	76.6	78	73.5	0.605
Cambio de antibióticos de acuerdo a las GCCOG	53	68.8	101	95.2	0.001

BH: Biometría hemática; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; GCCOG: guías clínicas del *Children's Oncology Group*

**Cuadro 5.** Características clínicas y proceso de atención de los pacientes con anemia grave

<i>Características clínicas</i>	<i>Casos (n=19) n (%)</i>	<i>Controles (n= 33) n (%)</i>	<i>p</i>
Causa de la anemia			
Infiltración de la médula ósea	12 (63.1)	27(81.8)	0.135
Sangrado	7 (36.8)	6(18.1)	
Hemoglobina (mg/dl)	5 (2-7.5)	4.2 (2-6.3)	0.126
Plaquetas (número/mm <sup>3</sup> )*	13000 (4000-38000)	14000 (2000-370000)	0.180
Tiempo entre el diagnóstico y la transfusión (mayor de 120 minutos)	17 (89.4)	25 (75.7)	0.925
Velocidad de transfusión (ml/kg/hora)	4.1 (3.8-6.2)	3.6 (3.5-5.1)	0.665
Registro de signos vitales durante la transfusión	16 (84.2)	30 (90.9)	0.402
Presencia de hoja de banco de sangre	10 (52.6)	9 (27.2)	0.380
Toma de panel de coagulación	12 (63.1)	12 (36.3)	0.542

\*Mediana (min-max)

por peso del paciente por hora transfundido fue mayor en los casos que en los controles. Relacionados con el proceso de atención, la toma y seguimiento de los signos vitales se realizó en alrededor de 90%. Sin embargo, solamente en 65% de las ocasiones se encontró el registro de la hoja del banco de sangre con los datos necesarios sobre el producto. Los pacientes a los cuales se les transfundieron volúmenes de paquete globular a una mayor velocidad, presentaron mayor mortalidad, aunque las diferencias entre los grupos no son estadísticamente significativas.

El hecho de que el hospital no contara con banco de sangre no influyó significativamente en la mortalidad por anemia grave.

### Hemorragias

Se analizaron 31 casos de hemorragias y 28 controles (Cuadro 6). Ni el valor de las plaquetas ni el de la hemoglobina en la biometría hemática inicial influyeron significativamente en la mortalidad. En relación con el proceso de atención, la mediana del tiempo para realizar la transfusión de plaquetas fue de 180 minutos, y las cantidades necesarias para la transfusión fueron 10 y 12 unidades, respectivamente. Se tomaron los signos vitales durante la transfusión en 22.5% de los casos y 32.1% de los controles. Finalmente, solo 45.1% de los casos y 39.2% de los controles contaron con la hoja del banco de sangre.

**Cuadro 6.** Características clínicas y proceso de atención de los pacientes con complicaciones hemorrágicas

<i>Características clínicas</i>	<i>Casos (n=31)</i>	<i>Controles (n=28)</i>	<i>p</i>
Hemoglobina (mg/dL) *	6.1 (2-10.7)	6.05 (2-10.9)	0.873
Plaquetas (número/mm <sup>3</sup> )*	16000 (1000-15000)	13500 (2000-12000)	0.802
Tiempo entre el diagnóstico y la transfusión de plaquetas (min)*	180 (30-6100)	180 (30-4500)	0.299
Dosis de plaquetas (unidades/m <sup>2</sup> /dosis)*	10 (0-20)	12 (4.2-20)	0.392
Velocidad de transfusión (ml/hora)*	125 (0-500)	100 (4.5-500)	0.564
Toma de panel de coagulación al ingreso (%)	23 (74.1)	22 (78.5)	0.693
Registro de signos vitales durante la transfusión (%)	7 (22.5)	9 (32.1)	0.409
Presencia de la hoja de banco de sangre en el expediente (%)	14 (45.1)	11 (39.2)	0.648

\*Mediana (min-max)



### Complicaciones metabólicas

Se encontraron ocho casos con HL y solo tres controles. Se encontraron 11 casos con SLT y cinco controles. En los casos, el tiempo del diagnóstico varió de 0 a 9,375 minutos, a diferencia de los controles en los cuales el tiempo varió de 0 a 60 minutos. En ambas, no hubo diferencias estadísticamente significativas. La periodicidad con la que se tomaron los estudios de laboratorio de seguimiento de estos pacientes fue de 6 a 72 horas en los casos y de 6 a 24 horas en los controles. En nueve de los 19 casos se documentó insuficiencia renal, y únicamente en uno de los controles ( $p = 0.019$ ). La hipocalcemia es una complicación tanto del SLT como del tratamiento del mismo. Se presentó en tres de los casos y en uno de los controles. Tres casos presentaron hiperfosfatemia. En todos los pacientes se alcalinizaron las soluciones y en la mitad de cada grupo se utilizó potasio en las soluciones. En un caso se realizó de hemodiálisis.

### DISCUSIÓN

En los resultados expuestos se presentan variables que implican un juicio clínico en cuanto a la atención médica. Este juicio clínico fue establecido con base en los criterios de las GCCOG. Es importante mencionar que, en lo referente a las hemorragias y a las complicaciones metabólicas, fue difícil alcanzar la meta de contar, como mínimo, con un control por cada caso. Esto puede explicarse, cuando menos en parte, por la baja frecuencia y la alta letalidad de las complicaciones.

En el presente trabajo se observó que más de 50% de las muertes ocurrieron antes de que terminara la inducción a la remisión. Llama la atención que fuera en hospitales que cuentan con la infraestructura necesaria para una atención adecuada y oportuna. Esta situación puede deberse al estado de gravedad en el que llegaron los pacientes, o porque la infraestructura probablemente varíe durante los diferentes turnos o épocas del año.

La distribución de las complicaciones en estos nueve hospitales es igual a la descrita en otros hospitales en el mundo.<sup>14</sup> Las características clínicas de los pacientes influyeron en el desenlace de las complicaciones, sobre todo en las infecciosas, en las que el valor de los neutrófilos es uno de los principales predictores. El tiempo de aplicación de la primera dosis del antibiótico también influyó significativamente en la mortalidad. El

primer aspecto es inevitable. Sin embargo, el segundo representa una área de oportunidad que confirma que el apego a las guías internacionales sí tiene un efecto en el desenlace de la complicación. Destaca que menos del 20% de los niños con LLA reciben antibióticos profilácticos durante su tratamiento. En cuanto a la toma de cultivos, el uso de antivirales y del factor estimulante de colonias de granulocitos refleja más que una acción relacionada con la mala evolución. Inicialmente, se consideró a la colocación de catéteres como una posible fuente de infección. Sin embargo, no se observó que el catéter fuera la causa de la infección, ya que este se colocaba después del deterioro de los pacientes, por lo que se descartó del análisis.

Encontrar muertes por anemia y hemorragia es un dato de alarma que nos habla del retraso en la llegada o en la atención de los pacientes. A pesar de no encontrarse una asociación entre la presencia del banco de sangre y el desenlace, es importante considerar este aspecto como otra área de oportunidad, porque estas muertes deben ser evitables con una referencia y tratamiento oportunos.

El análisis que realizamos estuvo enfocado en dos puntos principales. El primero, en caracterizar el estado clínico de los pacientes que ingresaron por una complicación a los hospitales. El segundo, evaluar el proceso de atención registrado en el expediente.

Finalmente, respecto de las complicaciones metabólicas, existe una falta de orden en el seguimiento de los pacientes en cuanto a la periodicidad de la toma de parámetros de lisis tumoral, aunque sería difícil establecer conclusiones debido al bajo número de pacientes detectados.

Todos estos datos coinciden con lo descrito en la literatura. Sin embargo, existe un aspecto que ofrece un área de mejora, que es el apego a las guías de atención de las complicaciones. Los resultados de este estudio muestran que el no apego a dichas guías influye en la mortalidad. Desafortunadamente, como se trató de un estudio de casos y controles no se pudo establecer la frecuencia con la que dichas complicaciones se presentan en cada unidad hospitalaria.

Llama la atención que la evaluación de la calidad del expediente clínico y, como se menciona en las GCCOG, los productos aplicados no cuenten con una hoja que respalde su autenticidad. La vigilancia de los mismos tampoco resulta adecuada.

Las complicaciones infecciosas son las más frecuentes. El análisis de las características clínicas de los pacientes con choque séptico y con neutropenia y fiebre muestran que la confirmación de la fiebre al ingreso al hospital, así como la neutropenia profunda son los indicadores de mayor riesgo de mortalidad. Dentro de la atención de estos niños, las acciones que aparentemente contribuyen a la mortalidad son el retraso en la administración de la primera dosis de antibióticos y la falta de adherencia a la GCCOG en cuanto a las decisiones de cambio de los mismos. En las complicaciones hematológicas, observamos que los valores de hemoglobina o plaquetas no significan una diferencia en cuanto a mortalidad. Así mismo, no hay algún proceso de atención que afecte significativamente. También notamos que existen deficiencias en cuanto a la toma de cultivos en los niños infectados y en la documentación de los procesos de transfusión de hemoderivados. Concluimos que, en hospitales equipados, hay pacientes que mueren de complicaciones posiblemente evitables y por lo tanto existen áreas de oportunidad.

**Financiamiento.** El presente estudio recibió financiamiento por el Sistema de Protección Social en Salud.

*Autor de correspondencia:* Dra. Marta Zapata Tarrés  
Correo electrónico: magazapata@yahoo.com.

## REFERENCIAS

1. Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Palma-Padilla V, Carreón-Cruz R, Mejía-Arangur JM. General and specific incidence of cancer among children affiliated to the Mexican Institute of Social Security. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007;45:579-592.
2. Abdullaev FI, Rivera-Luna R, Roitenburd-Belacortu V, Espinosa-Aguirre J. Pattern of childhood cancer mortality in Mexico. *Arch Med Res* 2000;31:526-531.
3. O'Brien M, Normal JL. Acute leukemia in children. En: Rakel RE, Bope ET, eds. *Conn's Current Therapy*. USA: Saunders; 2008. pp. 202-225.
4. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC, et al. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. *JAMA* 2004;291:2471-2475.
5. Yoo JH, Choi SM, Lee DG, Choi JH, Shin WS, Min WS, et al. Prognostic factors influencing infection-related mortality in patients with acute leukemia in Korea. *J Korean Med Sci* 2005;20:31-35.
6. Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27:525-544.
7. Altman AJ, Reaman G. *Supportive Care of Children with Cancer: Current Therapy and Guidelines from Children's Oncology Group*. Baltimore: John Hopkins University Press; 2004. pp. 25-58.
8. Anirudhan D, Bakhshi S, Xess I, Broor S, Arya LS. Etiology and outcome of oral mucosal lesions in children on chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Indian Pediatr* 2008;45:47-51.
9. Lund B, Asberg A, Heyman M, Kanerva J, Harila-Saari A, Hasle H, et al. Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:551-559. doi:10.1002/xbc.22719.
10. Campbell PG, Sen A, Yadla S, Jabbour P, Jallo J. Emergency reversal of antiplatelet agents in patients presenting with an intracranial hemorrhage: a clinical review. *World Neurosurg* 2010;74:279-285.
11. Verlicchi F. Evaluation of clinical appropriateness of blood transfusion. *Blood Transfus* 2010;8:89-93. doi:10.2450/2009.0123-09.
12. Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol* 2001;38(suppl 10):4-8.
13. Margolin JF, Rabin KR, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
14. Ribeiro R, Hon-Pui CH. Acute complications. En: Hon Pui C, ed. *Childhood Leukemias*. Part IV. Memphis: Cambridge University Press; 1999. pp. 443-461.
15. Alvarado M, Peña A, Beckerat R. Complicaciones en la terapia de inducción a remisión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hemato-oncología pediátrica. *Honduras Pediátrica* 2004;2:1-6.