

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS



INFORME FINAL DE LA INVESTIGACIÓN:
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.

Presentado por:

Jonathan Dagoberto León Medrano

Para Optar al Título de Especialista en:

Medicina Pediátrica

Asesor de Tema:

Dr. Roberto Franklin Vásquez

Asesor Metodológico:

Dra. Tania Arévalo Saade

San Salvador, Octubre 2020.

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	1
II.	INTRODUCCIÓN.....	2
III.	OBJETIVOS.....	3
IV.	MARCO TEÓRICO.....	5
1.	LEUCEMIAS.....	5
2.	LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.....	5
3.	CLASIFICACIÓN.....	6
4.	EPIDEMIOLOGÍA LLA.....	7
5.	FISIOPATOLOGIA LLA.....	7
6.	DIAGNOSTICO.....	9
7.	TRATAMIENTO:.....	11
8.	FARMACOS UTILIZADOS EN FASE DE INDUCCIÓN SEGÚN PROTOCOLO AHOPCA-2015.....	14
9.	EFFECTOS SECUNDARIOS Y TOXICIDAD.....	15
V.	METODOLOGÍA.....	25
VI.	RESULTADOS.....	29
VII.	DISCUSIÓN.....	38
VIII.	CONCLUSIONES.....	40
IX.	RECOMENDACIONES.....	41
X.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
XI.	ANEXOS.....	45

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- **AHOPCA:** Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro América.
- **CD:** nomenclaturas para la designación e identificación de moléculas de superficie celular, blanco de células inmunofenotípicas.
- **CMV:** Citomegalovirus
- **CTCAE:** Common Terminology Criteria for Adverse Events (Terminología común para designar Eventos Adversos)
- **DEX:** Dexametasona
- **DSMC:** Comité de monitoreo y seguridad de datos
- **EA:** Eventos adversos
- **EAS:** Eventos adversos severos
- **EMR:** Enfermedad Mínima Residual
- **HNNBB:** Hospital Nacional de Niños Benjamin Bloom
- **HTLV:** Virus linfotrofo de Células T humanas
- **IG:** Inmunoglobulinas
- **LDH:** Lactato deshidrogenasa
- **LLA:** Leucemia Linfoblástica Aguda
- **LMA:** Leucemia Mielocítica Aguda
- **NCI:** Instituto Nacional del Cáncer.
- **P.O.N.D.-SUSAR:** Eventos adversos severos esperados e inesperados.
- **PDN:** Prednisona
- **RA:** Riesgo Alto
- **RI:** Riesgo Intermedio
- **RS:** Riesgo estándar
- **TEL-AML:** Oncogenes TEL y AML
- **VIH:** Virus de la Inmunodeficiencia Humana

I. RESUMEN

La leucemia aguda es la primera causa de cáncer en niños menores de 15 años en el mundo, siendo la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la malignidad pediátrica más común, existe una clasificación de riesgo de pacientes que se someten a quimioterapia, catalogándolos como de Alto, Estándar y Bajo riesgo, siguiendo, de acuerdo a estándares internacionales, 3 fases de tratamiento, que son: Inducción, Consolidación y Mantenimiento. En el análisis del protocolo AHOPCA LLA 2015, la muerte por inducción es de un 3%.¹

Se define como evento adverso a aquel evento que se ve relacionado con el perfil de toxicidad de la droga quimioterapéutica usada en determinada fase de tratamiento, siendo más frecuentes en la fase de inducción, y con mayor potencial de mortalidad. Dichos eventos adversos se reportan mediante la escala CTCAE (Common terminology criteria for adverse events), en grados del 0 al 5.

El objetivo principal del presente estudio es estimar la prevalencia de eventos adversos grados 3,4 y 5, según escala CTACE, asociados a quimioterapia de inducción, en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, 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 hepatobiliares 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%.

¹ Según protocolo AHOPCA LLA 2015; variando los esquemas de quimioterapia de inducción desde dos drogas hasta cuatro o cinco drogas.

II. INTRODUCCIÓN

En 2015, con el objetivo de alcanzar una mayor sobrevida libre de eventos (SLE) luego de lanzado el AHOPCA LLA 2008 aplicable en pacientes recién diagnosticados con LLA en Centro América, nace el protocolo AHOPCA LLA 2015.

Este protocolo se basa en la experiencia de los diferentes países que forman parte del grupo de la Asociación de Hemato-oncología Pediátrica de Centro América (AHOPCA) de leucemia linfoblástica aguda (LLA), en el análisis de los resultados del primer protocolo AHOPCA-LLA 2008 y en los resultados de los diferentes protocolos internacionales del tratamiento de la LLA aguda.

Al momento, tanto el SIMMOW (Sistema de morbilidad y mortalidad en línea), así como demás fuentes estadísticas del Ministerio de Salud de El Salvador, no cuentan con datos que reflejen las condiciones de morbilidad de pacientes con LLA, y siendo la fase de inducción de vital importancia en el manejo de éstos pacientes para favorecer una probable remisión, es claro el objetivo de generar dichos datos.

JUSTIFICACIÓN: Con éste esfuerzo, no solo se pretende detallar las principales complicaciones y su prevalencia, sino clasificarlas según gravedad, de acuerdo a protocolo AHOPCA, para así, contribuir tanto en la reducción en la morbilidad, así como también para disminuir las tasas de mortalidad en estos pacientes durante ésta fase.

III. OBJETIVOS.

Objetivo general

Estimar la prevalencia de eventos adversos asociados a quimioterapia de inducción, en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, atendidos en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, mayo de 2016-mayo 2017.

Objetivos Específicos:

1. Identificar los principales eventos adversos, grado 3,4 y 5, según escala CTCAE, que presentan pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda, que reciben quimioterapia de inducción, atendidos en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.
2. Clasificar según escala CTCAE, los eventos adversos que ocurren en estos pacientes.
3. Describir la relación entre los fármacos quimioterapéuticos usados en fase de inducción con eventos adversos presentados por pacientes con diagnóstico de LLA.
4. Revisar, según la clasificación de riesgo de Leucemias Linfoblásticas agudas, en que grupos de pacientes son más frecuentes los efectos adversos.
5. Enlistar los eventos adversos asociados con la muerte de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en fase de inducción.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los eventos adversos presentados por los pacientes que se someten a terapia de inducción según protocolo AHOPCA 2015, atendidos en el Hospital Nacional de Niños Benjamin Bloom?

APLICABILIDAD DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos al haber finalizado el presente trabajo van dirigidos a la generación de datos estadísticos tanto para el MINSAL, como para también la experiencia del personal de médicos del servicio de oncología Pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom. Además la utilidad de la información obtenida servirá para mejorar la calidad de atención que se le da a este tipo de pacientes.

IV. MARCO TEÓRICO

1. LEUCEMIAS

La leucemia es un cáncer de la médula ósea y la sangre. Los cuatro tipos principales de leucemia son la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia linfocítica crónica. La leucemia aguda es una enfermedad de progresión rápida que produce células que no están completamente desarrolladas. Estas células no pueden desempeñar sus funciones normales. La leucemia crónica suele progresar lentamente y los pacientes tienen una cantidad mayor de células maduras. En general, estas células más maduras pueden desempeñar algunas de sus funciones normales. En la leucemia linfoblástica, el cambio canceroso comienza en una célula de la médula ósea que normalmente forma linfocitos. En el caso de la leucemia mieloide, el cambio canceroso comienza en una célula de la médula ósea que normalmente forma los glóbulos rojos, algunos tipos de glóbulos blancos y las plaquetas. Los cuatro tipos principales de leucemia se clasifican, además, en subtipos. Es importante saber el subtipo de su enfermedad porque el enfoque del tratamiento se basa, en parte, en el subtipo.

2. LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la infancia, constituyendo el 80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica. El 25% y el 19% de todos los tumores en menores de 15 y 19 años, respectivamente, son LLA².

La Leucemia Linfoblástica Aguda se debe a una lesión adquirida o congénita del ADN de una sola célula en la médula ósea. Los efectos de la LLA incluyen la proliferación y acumulación descontroladas y exageradas de células llamadas “linfoblastos” o “blastos leucémicos” que no funcionan como las células sanguíneas normales. La supervivencia

²Childhoodcancer. In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: SEER CancerStatisticsReview, 1975-2010. Bethesda, Md: NationalCancerInstitute, 2013, Section 28. LastaccessedAugust 02, 2017.

de los pacientes con LLA se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, en especial en nuestro país³, pasando de una supervivencia de menos del 10% en los años sesenta, a presentar con los tratamientos actuales, una supervivencia libre de enfermedad que actualmente se aproxima e incluso supera al 90% en los países más desarrollados. A pesar de estos excelentes resultados, todavía un pequeño grupo de pacientes, en torno al 10-20%, fracasan en el tratamiento.

3. CLASIFICACIÓN.

Existen distintas formas de clasificar las LLA. La que se utiliza en la actualidad distingue a las LLA según el estadio madurativo de sus blastos y tiene implicaciones pronósticas.

3.1 Morfológica: se han realizado múltiples clasificaciones morfológicas de las LLA. La más antigua es la realizada por el grupo de trabajo Francés-Americano-Británico (FAB), que tiene una aceptación universal, pero que, en la actualidad, ya casi no se utiliza. Se clasifican en: L1, L2 y L3 (VER ANEXO 1).

3.2 Inmunobiológica: la aparición de los anticuerpos monoclonales y las mejoras que se han realizado en las técnicas de citometría de flujo y de reacción en cadena de la polimerasa han permitido clasificar las LLA en distintos tipos, según el estadio madurativo de sus linfoblastos. Esta clasificación es la más utilizada en la actualidad y tiene implicaciones pronósticas y para el tratamiento. Esta con base en el *inmunofenotipo* de la leucemia, las clasifica:

- De acuerdo al tipo de linfocito (células B o células T) de donde las células leucémicas provienen.
- De acuerdo a cuán maduras son estas células leucémicas⁴.

³ Porcentaje de curación de LLA en ESA del 70%

⁴ <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-clasifica>

3.3 Citogenética: los avances de las técnicas y conocimientos de la biología molecular de los últimos años han permitido identificar casi el 100% de las anomalías citogenéticas de las células leucémicas. Estas pueden afectar al número total de cromosomas o a su estructura. Se ha comprobado que la hiperdiploidía (aumento del número de cromosomas >51) en los linfoblastos es un factor de buen pronóstico. En la actualidad, sabemos que esto es debido a que las células leucémicas hiperdiploides tienen una mayor predisposición a la apoptosis, porque son capaces de acumular mayor concentración de metabolitos activos del metotrexato (poliglutamatos) y, por ello, son más sensibles a este fármaco. De todas las anomalías cromosómicas estructurales, las translocaciones son las más frecuentes.

4. EPIDEMIOLOGÍA LLA.

La LLA constituye el 25% de los tumores y el 75-80% de las leucemias en la edad pediátrica. El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de edad. En cuanto al sexo, la LLA predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal. Las diferencias geográficas son notables en esta enfermedad: mientras que en los países menos desarrollados, como Norte de África y Oriente Medio, predominan los linfomas y las LLA de estirpe T, en los países industrializados, la LLA de estirpe B es con diferencia la más frecuente de las hemopatías malignas. Este hecho se ha relacionado con la mayor facilidad para la exposición a determinados agentes medioambientales “leucemógenos” en los países industrializados. En los países con poblaciones heterogéneas, se ha observado una mayor incidencia de LLA en la raza blanca.

5. FISIOPATOLOGIA LLA.

Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula es multifactorial. En el caso de la LLA, estos

eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfoide. Estos precursores linfoides presentan una alta tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos; características que favorecen la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna. En más del 75% de las LLA de pacientes pediátricos, se pueden detectar anomalías genéticas primarias. Los modelos experimentales nos han permitido conocer que, para que se desarrolle una leucemia, son necesarias varias alteraciones genéticas. Los estudios de Mullinghan han identificado una media de 6 alteraciones en las copias de DNA en los casos de LLA infantil. Los factores genéticos tienen un papel cada vez más importante en la etiología de las leucemias agudas.

Esta afirmación está basada en que:

- Existe una estrecha asociación de las LLA y algunas traslocaciones cromosómicas
- La frecuencia de leucemia aguda es mayor en los familiares de pacientes con LLA
- Determinadas enfermedades genéticas cursan con mayor incidencia de LLA (síndrome de Down, Klinefelter, neurofibromatosis, Schwachman, Bloom, Fanconi, etc.).

Entre los factores medioambientales que pueden facilitar el desarrollo de leucemia, destaca la exposición a las radiaciones ionizantes. El aumento de incidencia de leucemia entre los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki se relacionó con la proximidad a la explosión. Se cree que el 1% de las leucemias en el adulto son secundarias a las pruebas radiológicas realizadas durante su vida. Existe controversia sobre si los campos electromagnéticos (teléfonos móviles, torres de alta tensión, etc.) incrementan o no el riesgo de leucemia.

De momento, los estudios realizados no han encontrado una clara asociación. También, la quimioterapia utilizada para el tratamiento de distintos tumores, puede tener efecto leucemógeno (p. ej., los agentes alquilantes o los inhibidores de la topoisomerasa II). En el estudio de la LLA en el menor de un año con reordenamiento del gen MLL, se ha observado que esta alteración genética aparece con alta frecuencia en aquellas

leucemias agudas secundarias a la exposición a agentes inhibidores de la topoisomerasa II.

A partir de esta observación, se ha desarrollado la hipótesis de que sustancias en la dieta, medicamentos o en el ambiente que inhiban las topoisomerasas y la capacidad reducida del feto o de la madre de eliminar estas sustancias podrían aumentar el riesgo de desarrollar leucemia aguda en el lactante, aunque este hecho aún no se ha demostrado totalmente. Se ha dado mucha importancia al papel de los virus en el estudio de la etiología de las leucemias. Esto es debido a que la mayoría de las LLA se producen en un periodo de la vida en el cual el sistema inmune está en desarrollo y podría ser más susceptible a los efectos oncogénicos de determinados agentes virales. Hasta el momento, el virus de Epstein-Barr, en la LLA-L3, y los HTLV I y II, en algunos casos de leucemias del adulto, han sido los únicos con una clara asociación

6. DIAGNOSTICO.

La confirmación del diagnóstico se realiza mediante el estudio morfológico, citogenético y molecular del aspirado de médula ósea.

Ante un niño con sospecha de leucemia, se debe realizar una buena anamnesis en busca de signos y síntomas compatibles con el fracaso hematopoyético o la infiltración extramedular. La exploración debe ser exhaustiva y minuciosa. Se debe explorar la presencia de equimosis, petequias, adenopatías, palidez cutánea, etc. Se debe palpar hígado y bazo, realizar una buena exploración neurológica y, en los varones, debemos palpar siempre los testículos. En la mayoría de los pacientes que se diagnostican de LLA, lo primero que se realiza y que confirma las sospechas es un hemograma. En él, nos encontramos con una leucocitosis a expensas de linfoblastos en un 50% de los casos aproximadamente, anemia en el 80% y trombopenia (con menos de $100 \times 10^9/L$ plaquetas) en el 75% de los casos.

En la extensión de la sangre periférica al microscopio, se suelen observar los linfoblastos (aunque no siempre aparecen). El diagnóstico definitivo de una leucemia aguda siempre

se debe realizar mediante el análisis morfológico, molecular y citogenético del aspirado de la médula ósea. No deberemos iniciar un tratamiento sin haber obtenido una muestra de médula ósea (MO) (solo en los casos en los que esté comprometida la vida del paciente). La presencia de, al menos, un 25% de blastos en la MO confirmará el diagnóstico.

El subtipo de LLA se definirá con los estudios morfológicos, de biología molecular y citogenéticos de dicho aspirado. Se realizará examen del líquido cefalorraquídeo siempre en toda leucemia al diagnóstico, para descartar la afectación inicial del SNC. Una radiografía de tórax inicial nos permitirá conocer la existencia de una masa mediastínica. Otros estudios que se realizan al diagnóstico son: ecografía abdominal, estudio cardiológico (previo al tratamiento, que incluye fármacos cardiotóxicos), bioquímica sanguínea (incluyendo LDH, ácido úrico, calcio, fósforo, transaminasas, etc.), estudio de coagulación, serologías (hepatitis viral, VIH, herpes, CMV, etc.) e inmunoglobulinas. Si el paciente presenta fiebre, se deben obtener cultivos de sangre, orina y de cualquier lesión sospechosa e iniciar el tratamiento antibiótico adecuado.

6.1 Grupos de riesgo

Atendiendo a los factores pronósticos, estos grupos de pacientes podrían dividirse en cuatro apartados:

- **Riesgo estándar o bajo riesgo:** LLA de estirpe celular B, edad entre 1 y 9 años, recuento leucocitario inicial menor de $50 \times 10^9/L$ y presentar la fusión TEL-AML1 y/o hiperdiploidía (trisomías 4, 10 y/o 17). Los pacientes que cumplen estos criterios, tienen un pronóstico excelente.
- **Riesgo intermedio:** las mismas características que el grupo de bajo riesgo, pero sin presentar las alteraciones citogenéticas (fusión TEL-AML1 o trisomías).
- **Alto riesgo:** resto de los pacientes con LLA de estirpe B y pacientes con LLA de estirpe T.
- **Pacientes de muy alto riesgo:** este grupo lo constituyen un reducido número de pacientes, constituido principalmente por los enfermos que no tienen una buena respuesta a la quimioterapia inicial, no alcanzando la remisión completa tras la

inducción o manteniendo cifras de EMR elevadas durante el tratamiento. Otro grupo considerado como de muy alto riesgo es el de los lactantes.

7. TRATAMIENTO:

El tratamiento que se administra a los pacientes con leucemia linfoblastica aguda, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom se basa en la administración de quimioterapia hospitalaria y ambulatoria, el tratamiento de soporte a la misma. La quimioterapia se desarrolla mediante protocolo que incluyen de manera casi invariable tres fases que son: ***inducción de remisión, consolidación e intensificación y mantenimiento de la remisión***. En estas fases se incluye la prevención de la afectación del Sistema Nervioso Central.

El tratamiento actual debe inducir remisiones completas. Para el tratamiento específico de la leucemia linfoblastica aguda, se deberá estratificar a los pacientes con riesgo estándar o alto riesgo, utilizando como criterios: la edad, número de glóbulos blancos, masa extra medular y respuesta a la prednisona.

7.1 Protocolo del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

El protocolo utilizado en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, es similar al que reciben los pacientes del St. Jude Children's Research Hospital de Memphis, Tennessee, U.S., y es el mismo para El Salvador, Guatemala y Honduras, el cual es reconocido como AHOPCA. Este protocolo enfatiza el tratamiento de acuerdo al riesgo de recaída de cada paciente, con el objeto de evitar el sobre tratamiento o el riesgo de tratamiento sub óptimo. Por lo tanto, los casos se dividen en dos categorías de riesgo:

- **Bajo riesgo o estándar:** se refiere a los pacientes de un año a diez años de edad, con menos de 50,000 leucocitos al diagnóstico; estos con mejor pronóstico y menos probabilidad de recaída.
- **Alto riesgo:** son los pacientes menores de un año y mayores de diez años, con más de 50,000 leucocitos al diagnóstico; estos, poseen un menor pronóstico y una mayor probabilidad de recaída

7.2 Vías de administración de la quimioterapia:

- **Sistémica:** cuando la quimioterapia se toma por boca o se inyecta en una vena o músculo, los fármacos ingresan al torrente sanguíneo y pueden llegar a las células cancerosas de todo el cuerpo.
- **Intratecal:** cuando la quimioterapia se coloca directamente en la columna vertebral, es utilizada específicamente en el tratamiento de la LLA infantil que sea diseminado, o que puede diseminarse hasta el cerebro y la espina dorsal. Cuando se utiliza para evitar la diseminación del cáncer, se denomina terapia santuario del Sistema Nervioso Central o profilaxis del Sistema Nerviosos Central.

7.3 Fases del protocolo (VER ANEXOS 3,4 y 5):

1. **Inducción de remisión:** es la quimioterapia inicial, en donde se usa una combinación de medicamentos y dosis altas, que se administran para detener el proceso de producción de células anormales por parte de la medula ósea. El objetivo de esta fase del tratamiento es la remisión, ya que se busca reducir la mayor cantidad de células leucémicas al intensificar el tratamiento. Además, alrededor de una o dos semanas después de haberse completado esta fase del tratamiento (esta fase dura seis semanas), el médico realizara una revisión de medula ósea y una aspiración, en busca de células leucémicas, lo que se espera es una disminución desde un valor de 10^{12} a 10^9 células malignas, siendo en este último valor clínicamente visible.

Dosis y medicamentos que incluyen la fase de inducción:

Consiste en prednisona por 28 días, vincristina por cuatro dosis, una a dos dosis de daunorubicina, seis a nueve dosis de L-asparaginasa, tres veces por semana (9 dosis a pacientes con más del 5% de blastos en el aspirado medular del día 14), una dosis de ciclofosfamida, citarabina, más 6-mercaptopurina y triple intratecal con metrotexato, hidrocortisona y citarabina.

- 2. Consolidación e intensificación:** es la segunda fase de la quimioterapia comienza una vez que la leucemia está en remisión. El propósito de la terapia de consolidación e intensificación es destruir las células leucémicas restantes, que pueden no estar activas, pero que pueden comenzar a regenerarse y causar una recaída. Se usa el metrotexato en altas dosis o la intratecal para lograr darle tratamiento a sitios donde habitualmente la quimioterapia de inducción no penetra, como lo es el Sistema Nervioso Central y los testículos.

Dosis y medicamentos que incluye la fase de consolidación:

Consiste en dos ciclos de metrotexato a altas dosis (ADMTX) (2g/metro² o 3g/metro² en tres horas en pacientes de bajo riesgo o estándar y alto riesgo respectivamente) dado los días 44 y 51 con rescate con leucovorina, más 6-mercaptopurina diaria.

- 3. Mantenimiento de la remisión:** es la tercera fase del tratamiento. Su propósito es destruir toda célula leucémica, restante que pudiera regenerarse y producir una recaída. A menudo los tratamientos del cáncer suelen administrarse en dosis más bajas que aquellas para la inducción y la terapia de consolidación e intensificación. Esta fase se llama también terapia de continuación⁵.

El objetivo de esta etapa es disminuir de un valor de 10^9 de células malignas a 0 o 10^{-2} , en este rango no se puede detectar las células malignas, por un aspirado de medula ósea, si no por un EMR (enfermedad mínima residual). La base del tratamiento es 6-mercaptopurina (purinethol) más metrotexato.

Dosis y medicamentos que incluye esta fase:

Esta fase es de 120 semanas en niñas y 146 semanas en niños, los pacientes de bajo riesgo reciben mercaptopurina diaria y metrotexato semanal con pulsos de dexametasona y vincristina cada 4 semanas.

⁵ BRENDA LISE modificado

Una vez concluido el protocolo, el paciente recibe vigilancia, es decir, que se le está realizando un hemograma cada mes.

Limitantes de la fase:

- En la fase de inducción debido a que es muy intensa facilita las infecciones más que en la fase de mantenimiento.
- Complicaciones de los efectos adversos producidos por los medicamentos adversos citotóxicos que se utilizan en la quimioterapia.
- La falta de acceso a los medicamentos por inexistencia de estos.
- Elevado costo de los medicamentos.

7.4 Metas del protocolo.

Lo que se espera al término del tratamiento es la inexistencia de las células malignas a nivel extra medular, el cual se comprueba por medio de los exámenes de aspirado de medula ósea, y líquido cefalorraquídeo.

8. FARMACOS UTILIZADOS EN FASE DE INDUCCIÓN SEGÚN PROTOCOLO AHOPCA-2015.

- PREDNISONA o METILPREDNISOLONA: Corticoesteroides sintéticos utilizados vía oral o endovenosa, a dosis de 60 mg./m² día vía oral dividida en tres dosis del día 1 al 28 oral o endovenosa. Comenzar con el 25 % de la dosis y alcanzar el 100% a más tardar el 4 día. En los enfermos con gran visceromegalia o hiperleucocitosis (>100x10⁹ /l.). La dosis inicial debe ser de 0.2-0.5 mg x Kg/día para evitar el síndrome de lisis tumoral pero esta dosis debe aumentar rápidamente para alcanzar una dosis acumulativa de 210 mg/m² el séptimo día lo cual es válido para todos los pacientes. A partir del día 28 se reduce la mitad de la dosis cada tres días hasta suspender en 9 días.

- **VINCRISTINA:** La Vincristina es un fármaco de quimioterapia anticanceroso ("antineoplásico" o "citotóxico"). Se clasifica como un alcaloide vegetal. La dosis es de 1,5 mg/m² endovenoso, en los días 8, 15, 22 y 29. La dosis máxima es 2 mg.
- **L-ASPARAGINASA:** Es una enzima que se toma de la bacteria Escherichia coli (E. coli). Descompone el aminoácido asparagina y puede impedir la formación de las células tumorales que necesitan asparagina para crecer. La dosis es de 5,000 U/m² /día endovenoso. en 1 hora los días 12, 15, 18, 21,24, 27,30 y 33.
- **DAUNORUBICINA:** es una antraciclina, agente antineoplásico usado como componente estándar de diversos regímenes para el tratamiento de leucemias, a dosis de 30 mg/m² endovenoso. en infusión de 1 hora los días 8, 15 ,22 y 29.
- **METOTREXATE:** es un fármaco análogo al ácido fólico, utilizado en el tratamiento de las LLA, se administra intratecal y la dosis es dependiente del peso.

9. EFECTOS SECUNDARIOS Y TOXICIDAD

9.1 Toxicidad

9.1.1 Toxicidad hematológica

La toxicidad en la médula ósea es el efecto secundario más importante que producen los antineoplásicos, siendo el factor limitante de dosis para la mayoría de ellos, si bien existen algunas excepciones (estreptozotocina y bleomicina). El momento en que se manifiesta en relación a la administración, su gravedad y duración dependen tanto del citostático como de la dosis empleada. Esta toxicidad afecta mucho más frecuentemente a leucocitos y plaquetas que a eritrocitos. Por esta razón, las consecuencias inmediatas son la susceptibilidad a las infecciones y a las hemorragias, así como la aparición de anemia. Las dos primeras constituyen, especialmente la primera, la principal causa de mortalidad de estos pacientes. La aparición en estos últimos años de los factores de

crecimiento hemopoyético (G-CSF y GM-CSF) ha contribuido considerablemente a la prevención y tratamiento de la leucopenia, ya que aceleran la recuperación de los neutrófilos y/o macrófagos, disminuyendo el riesgo de infección, acortando la duración de la aplasia medular y la hospitalización, y permiten aumentar la intensidad de dosis de la quimioterapia.

Actualmente, estos factores están indicados en Oncología en la reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de la neutropenia febril en pacientes con enfermedades malignas tratados con quimioterapia citotóxica convencional y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablatoivo seguido de trasplante de médula ósea o de sus precursores y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada. También está indicado en la movilización de células progenitoras de sangre periférica autóloga, utilizado sólo o después de la quimioterapia mielosupresora, para acelerar la recuperación hematopoyética mediante la infusión de dichas células, tras el tratamiento de supresión o ablación de la médula ósea. En la cuarta edición de las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology para la utilización de factores estimulantes, recomienda su uso en profilaxis primaria cuando el riesgo de neutropenia febril es superior al 40%, pero respecto a la profilaxis secundaria establece que la reducción de dosis es la opción inicial en pacientes con neutropenia febril excepto en pacientes con tumores quimiocurables.

En el caso de la trombocitopenia, las transfusiones de plaquetas pueden provocar reacciones alérgicas o una aloinmunización, lo que limita su eficacia. La trombopoyetina (MGDF) ha demostrado ser un estimulador potente de la producción plaquetar frente a la asociación paclitaxel-carboplatino; pero su uso, así como el de otras citoquinas, no ha alcanzado todavía la práctica clínica rutinaria. La aparición de anemia postquimioterapia ha sido significativamente retrasada por la utilización de la eritropoyetina, especialmente en pacientes tratados con cisplatino con dosis preventivas de 100- 200 U/kg tres días por semana por vía subcutánea. Su elevado coste debe ser valorado teniendo en cuenta el coste de almacenamiento de la sangre y sus derivados, la reducción del riesgo de

infecciones relacionadas con las transfusiones y por la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

9.1.2 Toxicidad gastrointestinal

La toxicidad gastrointestinal es, junto con la hematológica, la más común y puede manifestarse de varias formas. La emesis es un efecto de aparición inmediata. La mucosa del tracto gastrointestinal, por tratarse de un tejido en continua proliferación, es muy sensible a la acción de la quimioterapia. La toxicidad resultante se denomina mucositis o estomatitis. Se manifiesta de forma más retardada y suele afectar con mayor incidencia a la mucosa oral, aunque puede extenderse a otras áreas del tubo digestivo. Se presenta con más frecuencia en aquellos pacientes sometidos a dosis elevadas de quimioterapia o a ciclos de tratamiento prolongados. Se manifiesta con una sensación de quemazón inicial, que puede evolucionar a úlceras en 2-3 días. Casi todas las familias de citostáticos pueden producir mucositis. A nivel individual hay que destacar especialmente doxorubicina, etopósido, 5- fluorouracilo (sobre todo cuando se administra en infusión continua), metotrexato y vinblastina.

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia pueden afectar de forma importante a la calidad de vida del paciente oncológico. Entre otros efectos, se ha descrito su contribución al desarrollo de desequilibrios hidroelectrolíticos y metabólicos, depleción de nutrientes, anorexia, lesiones mecánicas, etc. Además, la magnitud del efecto que experimentan determinados pacientes puede inducirles al abandono de tratamientos potencialmente curativos o beneficiosos.

Al hablar de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia debemos diferenciar la fase aguda, que comprende las primeras 24 horas, de la fase tardía. Esta diferenciación es importante puesto que se postula que los mecanismos fisiopatológicos son diferentes. Un gran número de citostáticos producen emesis aguda. Los que más frecuentemente se asocian con emesis en la fase tardía son cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida y doxorubicina.

9.1.3 Cardiotoxicidad

Las antraciclinas en general, y la doxorubicina y daunorrubicina en particular, son los antineoplásicos más frecuentemente implicados en la producción de cardiotoxicidad. Se ha postulado que este efecto está mediado por la producción de radicales libres que inducen la formación de complejos hierro-antraciclinas. Los signos precoces son las anomalías en el electrocardiograma e hipotensión arterial durante su administración intravenosa. Estos cambios pueden ser transitorios y no obligan a suspender el tratamiento en un 2 a 30% de pacientes, pero también pueden evolucionar hacia una miocardiopatía con clínica de insuficiencia cardíaca. La cardiotoxicidad es dosis-dependiente

9.1.4 Nefrotoxicidad y urotoxicidad

Los principales fármacos implicados son cisplatino y metotrexato, a nivel del túbulo renal, y ciclofosfamida e ifosfamida, a nivel de la vejiga urinaria.

9.1.5 Hepatotoxicidad

En el hígado tiene lugar el metabolismo de la mayoría de fármacos antineoplásicos. Muchos de ellos son hepatotóxicos (p. e.: asparaginasa, carbo platino, citarabina, dacarbacina, hidroxiaurea, mercaptopurina, metotrexate, nitrosoureas y tioguanina). La presentación de esta toxicidad puede ser aguda o crónica y se manifiesta como una elevación de las transaminasas. La enfermedad venoclusiva hepática (obstrucción de las venas intrahepáticas) se presenta algunas veces como consecuencia de quimioterapia con dosis altas (QAD) o de radioterapia hepática. Cursa con dolor abdominal, hepatomegalia, ascitis, ganancia de peso e ictericia. Para prevenir la hepatotoxicidad deben ajustarse correctamente las dosis en relación con la función hepática.

9.1.6 Otras toxicidades

La alopecia es un efecto secundario frecuente tras la administración de citostáticos, debido a la multiplicación rápida de las células de los folículos pilosos. A pesar de que no reviste gravedad, es relevante para los pacientes, que deben ser informados sobre la

posibilidad de que aparezca, así como el carácter transitorio y reversible de este tipo de efecto.

Entre los antineoplásicos que pueden producir neurotoxicidad se encuentran los alcaloides de la vinca, Lasparaginasa, procarbazona, 5-fluorouracilo, cisplatino, oxaliplatino y metotrexato. La neurotoxicidad puede ser central o periférica. Entre los alcaloides de la vinca se asocia más frecuentemente a vincristina, seguida de vindesina, y en menor medida de vinblastina y vinorelbina. Las primeras manifestaciones de neurotoxicidad por vincristina son las parestesias en manos y pies, que son reversibles y aparecen en las primeras semanas de tratamiento. Suprime el reflejo del talón de Aquiles en la mitad de los pacientes, pudiendo alcanzar la arreflexia completa en la otra mitad. En cuanto al sistema nervioso autónomo, la vincristina se asocia a estreñimiento en el 46% de pacientes, alcanzando en ocasiones íleo paralítico.

La toxicidad de la L-asparaginasa es frecuentemente central. Produce letargia y confusión, pero también puede manifestarse como somnolencia excesiva, estupor, coma, desorientación, alucinaciones o depresión ligera.

La administración de algunos antineoplásicos tales como bleomicina, L-asparaginasa o vincristina puede ocasionar fiebre y malestar general. También se han descrito reacciones de hipersensibilidad. En el caso de los taxanos y anticuerpos monoclonales se administra premedicación profiláctica, que puede incluir según los casos corticoides y/o antihistamínicos.

La administración de citostáticos suele ir acompañada de alteraciones de la función gonadal. Si bien estos efectos tienden a ser reversibles transcurridos de 6 a 12 meses tras la finalización del tratamiento, no siempre ocurre así y debe considerarse este aspecto antes de iniciar el tratamiento, especialmente en pacientes jóvenes. No se recomienda la administración de citostáticos durante el embarazo, debido a la gran probabilidad de producir efectos teratógenos, especialmente durante el primer trimestre, ni durante la lactancia materna.

9.2 Eventos adversos

Evento Adverso (EA), se define como cada signo, síntoma o condición clínica, que se asocie al periodo de tiempo en que el paciente reciba quimioterapia de inducción, según protocolo AHOPCA-LLA 2015:

- Resulta en deceso
- Comprometa la vida (evento en que el paciente estaba en riesgo, no necesariamente uno que puede llevar al deceso sí hubiese sido más severo)
- Requiere o prolonga la hospitalización
- Conlleva a una discapacidad/incapacidad persistente o significativa

Los medicamentos quimioterapéuticos están hechos para destruir las células de rápido crecimiento, pero como estos medicamentos circulan por todo el cuerpo, pueden afectar también a las células sanas y anormales. Las causas de los efectos secundarios es el daño ocasionado al tejido sano.

La evaluación y seguimiento de la toxicidad se debe realizar prospectivamente de acuerdo a la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o los criterios comunes de toxicidad (CTACE) del National Cancer Institute (NCI) americano, clasificados ambos en función de los órganos y sistemas afectados. En estas escalas se utiliza una numeración de 0 a 4 para indicar el grado de afectación. Un grado 5 correspondería la muerte relacionada con la reacción adversa

0= normal, sin efectos secundarios

1= efecto adverso ligero

2= efecto adverso moderado

3= efecto adverso grave y no deseado

4= efecto adverso muy grave o incapacitante.

Un aspecto importante para la seguridad de los pacientes, es la vigilancia de los efectos adversos (EA) que resultan clínicamente relevantes, debido a que proporcionan la información esencial para determinar el perfil de toxicidad y este debe ser reportado, aunque no lleguen a dejar secuelas significativas o ser mortales.

Los eventos más comunes que comprometen la vida son⁶:

- Insuficiencia cardio-circulatoria que requiere catecolaminas/inotropismo positivo
- Insuficiencia respiratoria que requiere intubación/ventilación asistida
- Otras condiciones clínicas que requieren intervención inmediata:
 - Hemorragia gastrointestinal o perforación que necesite una intervención quirúrgica inmediata.
 - Absceso/hemorragia cerebral que necesite intervención neuroquirúrgica inmediata.

9.3 Reporte de EA y EAS.

Cada centro hospitalario debe reportar el EAS en el término de dos días laborales al coordinador general del protocolo que se está utilizando para tratar a los pacientes con LLA. Se realiza llenando el formulario de vigilancia correspondiente, e ingresado en la base informática P.O.N.D. SUSAR (Suspected Unsuspected Serious Adverse Event)⁷

Evento adverso severo es el que se sospecha sea producido por un fármaco, pero no se encuentra entre los esperados o descritos para el mismo. Por tanto para poder definir un SUSAR, es necesario determinar el posible agente causante de la reacción. Cuando se sospecha, se reporta en primera instancia al coordinador de cada centro. El coordinador

⁶ Un evento que requiera una intervención con el fin de prevenir una situación que compromete la vida no es “life-threatening” por definición (por ejemplo diálisis por insuficiencia renal aguda).

⁷ Sistema utilizado para clasificar Eventos Adversos en éste trabajo.

del protocolo debe proporcionar la reevaluación de la posible causa y si fuera previsible, basándose en la documentación e información específica de cada fármaco⁸.

9.4 Reporte anual de la seguridad.

Toda la información relevante a EA, EAS y SUSAR (previamente descritas) será incluida en el reporte anual sobre el control del estudio para el DSMC. En particular los EAS que puedan ser atribuidos a los fármacos utilizados, sean esperados o no, serán descritos y señalados anualmente al comité competente y otros comités según los procedimientos previstos en cada país participante. Los SUSAR, serán identificados en el reporte.

9.5 Principales eventos adversos a observar en las fases de tratamiento (OBJETOS DE ESTUDIO EN EL PRESENTE TRABAJO).

- Infeccioso:
 - Infecciones severas que comprometen la vida.
 - Infecciones fúngicas, probables o posibles.
 - Infecciones al sistema nervioso central.
 - Infecciones locales severas:
 - Infección de tejidos blandos (incluye celulitis perianal).
 - Infecciones asociadas a catéter venoso central (CVC).
- Trombótico:
 - Trombosis venosa profunda, relacionada o no a CVC.
 - Trombosis de senos venosos.
 - Otras trombosis grado 4 (por ejemplo: embolia pulmonar, trombosis arterial).
- Gastrointestinal:
 - Hemorragia gastrointestinal (≥ grado 3).
 - Úlcera gastrointestinal (≥ grado 3).

⁸ SmPC, Summary of medicinal product characteristics.

- Perforación intestinal.
- Enterocolitis necrosante.
- Otras complicaciones gastrointestinales que requieren cirugía.
- Hepato-biliar:
 - Insuficiencia hepática severa con ictericia, hiperamonemia y acidosis metabólica.
 - Incremento de los niveles séricos de transaminasas y/o bilirrubinas (solo grado 4).
 - Enfermedad veno-oclusiva
- Pancreático:
 - Pancreatitis aguda, dolor abdominal >72 horas y aumento de lipasa/amilasa \geq grado 3 (≥ 2.0 x nivel superior).
- Metabólico-endocrino:
 - Hiperglicemia inducida por fármaco (disminución o ausencia de secreción insulínica o intolerancia a glucosa con hiperinsulinismo) que requiere terapia sustitutiva continua por más de una semana.
- Renal:
 - Litiasis renal (que requiere intervención quirúrgica).
 - Insuficiencia renal aguda (que requiera diálisis).
 - Insuficiencia renal crónica (disminución de la filtración glomerular $\geq 50\%$)
- Neurológico:
 - Convulsiones.
 - Paresia o parálisis.
 - Psicosis severa que requiera tratamiento.
 - Ictus.
 - Hemorragia cerebral.
- Músculo esquelético:
 - Osteonecrosis:
 - Dolor con o sin limitación física.
 - Localización (cadera, espalda, rodilla, tobillo, codo, otro).

- Reacción adversa inducida por fármaco:
 - Reacción alérgica con síntomas de choque.
 - Reacción alérgica sin síntomas de choque.

9.6 Mortalidad en fase de inducción.

En El Salvador (en conjunto con St. Jude Research Hospital) S. Gupta et. al. Realizaron un 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. Las tasas de supervivencia entre los niños con leucemia en los países de bajos ingresos son menores que los de los países de altos ingresos. Esto ha sido atribuido en parte a la mortalidad relacionada con el tratamiento.

En el análisis del último protocolo AHOPCA LLA 2008, 40 pacientes (3%) murieron en la fase de inducción, incluyendo 1.4%, 3.3%, y 4.2% de los RS, RI, y RA respectivamente; 7 murieron de hemorragia, 23 de infección, 10 de otras causas. Considerando las condiciones socioeconómicas, la terapia de soporte y la alta incidencia de muerte en inducción con protocolos anteriores utilizados en Centro América, es un resultado muy prometedor. Otro dato del análisis del protocolo AHOPCA LLA 2008 ha esa sido la alta tasa de recidivas en el grupo de RS. Porcentaje muy similar al del RI, 24%.

V. METODOLOGÍA.

Tipo de investigación

Se realizó una investigación descriptiva transversal retrospectiva en la cual se determinó la prevalencia de los principales efectos adversos asociados a la quimioterapia de inducción, en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, atendidos en el Hospital Nacional de Niños Benjamin Bloom, en el periodo de tiempo del 1 mayo de 2016 al 31 mayo de 2017.

Periodo de investigación

Del 1 mayo de 2016 al 31 mayo de 2017.

Universo

406 pacientes con edades comprendidas entre 1 mes a 17 años con 11 meses, con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, que se encontraban recibiendo quimioterapia, según protocolo AHOPCA-2015, detectados mediante base de datos del servicio de oncología del HNNBB.

Población y/o Muestra

A través de un muestreo no probabilístico de un universo de 406 pacientes, se obtuvo una muestra de 78 pacientes, registrados en base de datos del servicio de Oncología del HNNBB, que recibían quimioterapia de inducción según protocolo AHOPCA-15. De esta muestra, se excluyeron 4 pacientes con expediente clínico depurado (que no se pudieron revisar) y 1 paciente que inició terapia de inducción en el HNNBB, pero fue trasladado a Guatemala para finalizar fase de inducción, quedando una muestra final de 73 pacientes.

Criterios de inclusión

Fueron incluidos en el presente estudio:

1. Todos los pacientes recién diagnosticados en los centros de AHOPCA con LLA- B no madura y T mediante morfología, citoquímica, inmunofenotipo y/o citogenética, en el periodo comprendido entre el 1 de mayo de 2016 al 31 de mayo de 2017, que inicien terapia de inducción según protocolo AHOPCA-2015.
2. Edades comprendidas desde el período de un mes hasta < 18 años
3. No tratamiento quimioterapéutico previo, excepto por esteroides.
4. Paciente que inicie terapia de induccion, en el tiempo de la investigacion, o que fallezca antes de completarla.

Criterios de exclusión

No fueron elegibles para los propósitos del estudio, los pacientes que presentaban al menos uno de los siguientes criterios (criterios de exclusión):

- 1) Haber recibido tratamiento con fármacos citostáticos en el último mes, excepto corticosteroides
- 2) Haber iniciado tratamiento de acuerdo a otro protocolo
- 3) Patologías concomitantes que impidan administrar el tratamiento de acuerdo al protocolo (por ejemplo: cardiopatía congénita compleja, Síndrome de Charcot-Marie-Tooth, Ataxia-Telangiectasia, etc)
- 4) LLA que se presenta como una segunda neoplasia maligna.
- 5) Paciente que no haya completado la fase de Induccion.
- 6) Paciente que haya sido trasladado a otro centro hospitalario en fase de tratamiento.

Fuente de información

Secundaria: Se realizó revisión de los expedientes clínicos y se plasmó su contenido en el instrumento de investigación.

Técnicas de recolección de datos

Revisión de expediente clínico: Se hizo revisión de la información escrita del paciente en el expediente clínico relacionada a la intoxicación presentada, que se utilizó para completar el instrumento de investigación pues el investigador no pudo estar presente al momento de las consultas.

Instrumento

-Guía de revisión documental del expediente clínico. Se adjudicó a cada paciente un número aleatorio de identificación, que consistía en Xx01 hasta Xx073.

Procesamiento y presentación de la información

Para un mejor análisis y para cumplir de mejor manera los objetivos de la investigación, se procesó los instrumentos empleados por medio de una tabulación de los datos obtenidos de forma manual y se les presenta en una matriz a través del software Microsoft Office Excel 2010 con sus respectivos gráficos de pastel o de barra según lo ameritó cada tabla presentada.

Se presentan los resultados agrupándolos según el objetivo específico al que dan respuesta, redactándose el informe final con el programa Word 2010 de Microsoft office.

Análisis

El análisis que se aplicó a la información obtenida es de tipo descriptivo, según cada uno de los objetivos específicos de la investigación.

Mecanismos de confidencialidad y resguardo de la información

Consideraciones éticas

- a. El beneficio de la presente investigación es conocer las características clínicas y epidemiológicas presentadas en los niños que consultaron en el HNNBB y de este modo realizar las intervenciones debidas para mejorar la atención como estrategias de prevención y mejor distribución de presupuesto para los insumos adecuados. Los pacientes no fueron sometidos a ningún estudio o procedimiento innecesario para su adecuado diagnóstico/tratamiento. Solo se recabaron datos de lo anterior.

- b. Se tramitó los permisos correspondientes para la revisión de expedientes clínicos con el departamento de Epidemiología del HNNBB y con el Archivo de expedientes clínicos del HNNBB.

- c. Se obtuvo solo datos correspondientes a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del presente estudio y posterior a ello se retornó todos los expedientes que se solicitaron al Archivo del HNNBB.

- d. El protocolo de la presente investigación fue presentado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica previo al inicio de la recolección de datos.

VI. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

1. DATOS GENERALES DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN.

El estudio incluyó a 73 pacientes que se encontraban recibiendo quimioterapia de inducción según protocolo AHOPCA-15, de los cuales se recolectaron datos de identificación generales que se detallan a continuación:

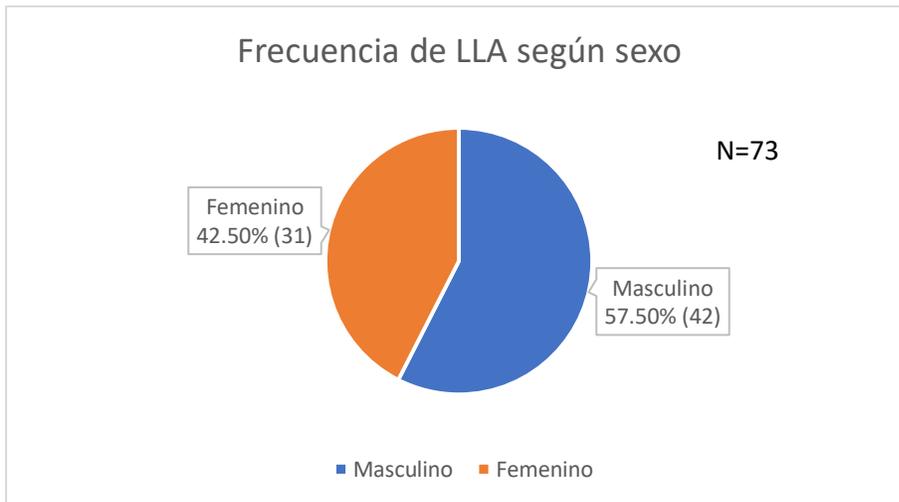
TABLA 1. FRECUENCIA LLA SEGÚN RANGOS DE EDAD

FRECUENCIA LLA SEGÚN RANGOS DE EDAD	
RANGO DE EDADES	FRECUENCIA
1-12 MESES	2
13-60 MESES	21
61-120 MESES	23
MÁS DE 120 MESES	27
TOTAL	73

Fuente: Eventos adversos en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, durante quimioterapia de inducción, atendidos en Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom, 1 de mayo del 2016 al 31 de mayo 2017.

Según las edades de pacientes, que recibían quimioterapia de inducción, vemos en la tabla 1, una mayor cantidad de pacientes con edades de 1 año a 10 años, que corresponden a un 60.3% (44 pacientes), mientras que un 2.7% de pacientes tenían edades menores de 1 año (2 pacientes) y un 37% de pacientes tenía edades mayores a 10 años (27 pacientes).

GRÁFICO 1. FRECUENCIA DE LLA SEGÚN SEXO



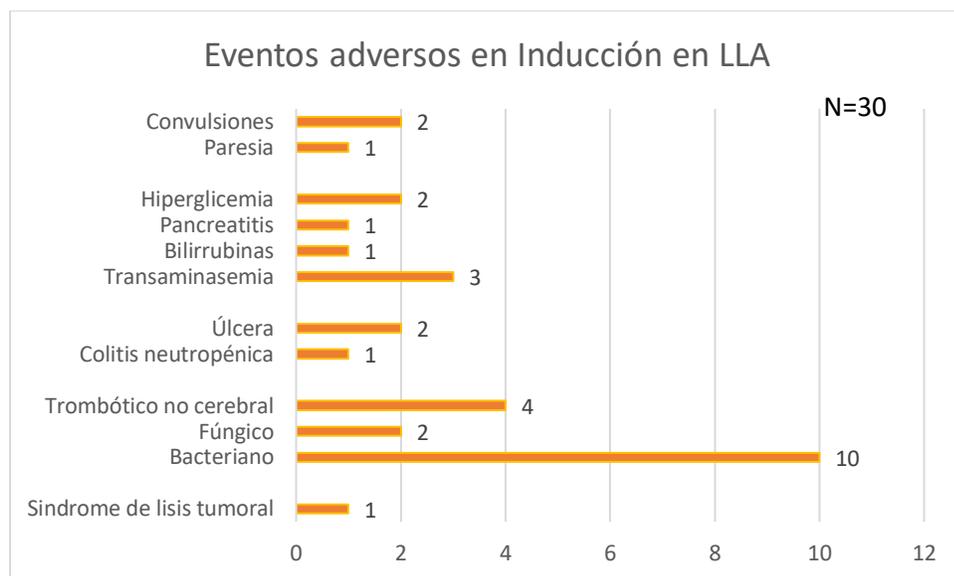
Fuente: Eventos adversos en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, durante quimioterapia de inducción, atendidos en Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom, 1 de mayo del 2016 al 31 de mayo 2017.

En la figura 1, según el sexo de pacientes en estudio, hubo mayor cantidad de pacientes masculinos que femeninos, con un 57.5% (42 pacientes) del sexo masculino frente a un 42.5% (31 pacientes) del sexo femenino, haciendo esto, una razón de 1:1.3

2. RESULTADOS SEGÚN OBJETIVOS ESPECÍFICOS TRAZADOS

-OBJETIVO 1: Identificar los principales eventos adversos que presentan pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda, que reciben quimioterapia de inducción, atendidos en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

GRAFICO 2 PRINCIPALES EVENTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON LLA



Fuente: Eventos adversos en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, durante quimioterapia de inducción, atendidos en Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom, 1 de mayo del 2016 al 31 de mayo 2017.

Dentro de los eventos adversos mostrados en el gráfico 2, (que fueron 30 en total, que no corresponden con el total de pacientes con eventos adversos ya que hubo 2 pacientes que fallecieron, y dos que sobrevivieron, que presentaron dos eventos adversos cada uno), fueron los más frecuentes los eventos adversos infecciosos, con un 40% (12 pacientes). En segundo y tercer lugar se observaron los eventos adversos trombóticos no cerebrales y los hepatobiliares, con un 13.33% cada uno de ellos (4 pacientes). Otros eventos adversos reportados fueron: los gastrointestinales y neurológicos, con un 10% cada uno (3 pacientes), las hiperglicemias con un 6.68% (2 pacientes), y por último 1 caso de síndrome de lisis tumoral y 1 caso de pancreatitis (3.33%).

Dentro de los eventos adversos infecciosos observados en el gráfico 2, un 33.3% fueron de etiología bacteriana (10 pacientes), un 6.7% fueron eventos adversos infecciosos fúngicos (2 pacientes).

Dentro de los eventos adversos gastrointestinales mostrados en el gráfico 2, un 6.7% fueron úlceras gástricas, (2 pacientes), y un 3.33% correspondió a un caso de colitis neutropénica.

Dentro de los eventos adversos hepatobiliares, mostrados en el gráfico 2, se reportaron dos casos de transaminasemia (6.7%), mientras que se reportó un caso de hiperbilirrubinemia (3.3%).

En el mismo gráfico se muestra, que de los eventos adversos neurológicos reportados, 2 de ellos fueron convulsiones representando un 6.7%, mientras que hubo 1 caso de paresia (3.3%)

TABLA 2 FRECUENCIA DE EVENTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON LLA

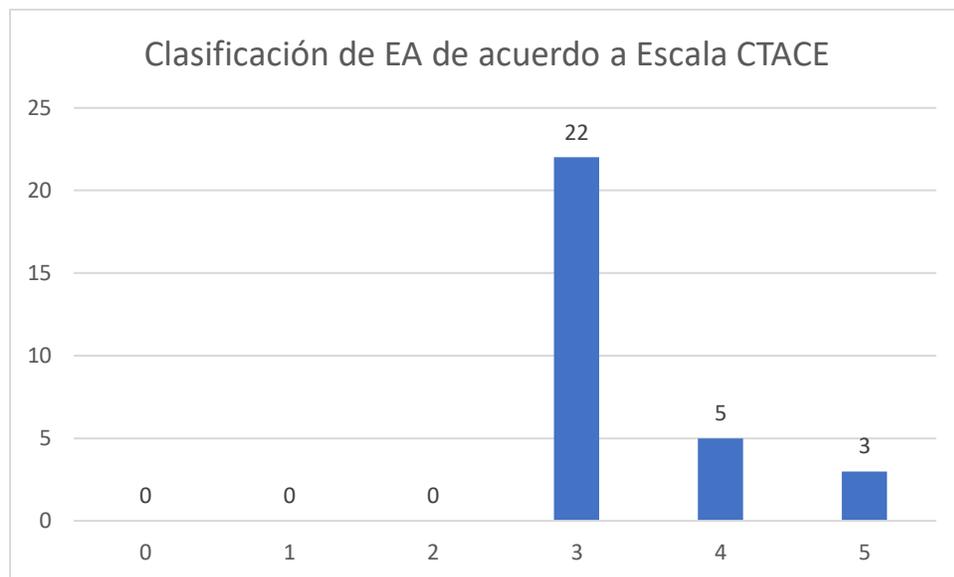
Frecuencia de Eventos adversos en pacientes con LLA		
	Frecuencia	Porcentaje
Pacientes con EA	26	35.61%
Pacientes sin EA	47	64.39%
Total	73	100%

Fuente: Eventos adversos en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, durante quimioterapia de inducción, atendidos en Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom, 1 de mayo del 2016 al 31 de mayo 2017.

En cuanto a los pacientes que recibieron quimioterapia de inducción en el periodo de estudio, se observa en la tabla 2, que un 35.61% (26 pacientes) de los 73 pacientes presentaron eventos adversos. Mientras que el 64.39% (47), finalizaron quimioterapia de inducción sin presentar eventos adversos.

-OBJETIVO 2: Clasificar según escala CTACE, los eventos adversos que ocurren en estos pacientes.

GRÁFICO 3 CLASIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS SEGÚN ESCALA CTACE

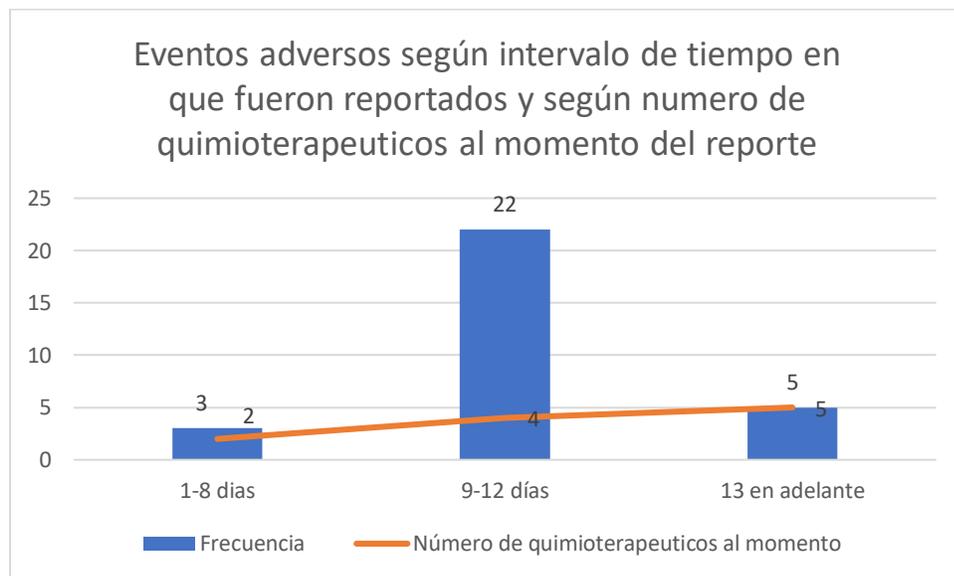


Fuente: Eventos adversos en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, durante quimioterapia de inducción, atendidos en Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom, 1 de mayo del 2016 al 31 de mayo 2017.

Se observa en el gráfico 3, que de los eventos adversos reportados según la escala CTACE, un 73.3% (22 pacientes) fueron Grado 3, mientras que un 16.6% fueron grado 4 (5 pacientes). Un 10%, que corresponde a 3 pacientes, fallecieron a causa de dicho evento adverso. No se observaron eventos adversos grado 0,1 ni 2 (ya que los eventos adversos grado 1 se excluyeron del estudio ya que se siguió el método de reporte según escala CTACE 5.0-P.O.N.D SUSAR, que según lineamientos de notificación, se notificarán nada más los eventos considerados como “relevantes” o “severos”, compatibles con los grados 3, 4 y 5 de la escala). Se consideró como eventos adversos grado 3 a los eventos severos o clínicamente significativos, pero que no ponían en riesgo directo la vida del paciente. Se consideraron como grado 4 a los que pusieron en riesgo la vida del paciente directamente y se consideraron como grado 5 a los eventos que causaron muerte en el paciente al recibir quimioterapia de inducción.

-OBJETIVO 3: Describir la relación entre los fármacos quimioterapéuticos usados en fase de inducción con eventos adversos presentados por pacientes con diagnóstico de LLA.

GRÁFICO 4. EVENTOS ADVERSOS SEGÚN INTERVALO DE TIEMPO EN QUE FUERON REPORTADOS Y SEGÚN NÚMERO DE QUIMIOTERAPEUTICOS EN ESE MOMENTO

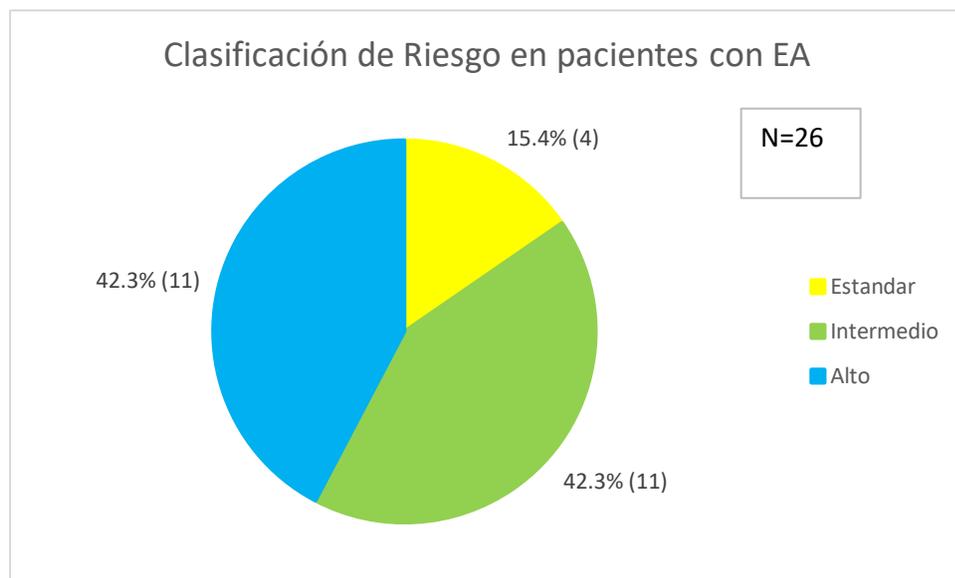


Fuente: Eventos adversos en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, durante quimioterapia de inducción, atendidos en Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom, 1 de mayo del 2016 al 31 de mayo 2017.

Se observa en el gráfico 4, que en el intervalo de la fase de inducción de 1 a 8 días, se reportaron un 10 por ciento de eventos (3 casos), momento en el que se administraban 2 fármacos quimioterapéuticos a éstos pacientes, mientras que en el intervalo de 9-12 días se reportaron un 73.3% de casos (22 pacientes), a quienes se les cumplían 4 fármacos quimioterapéuticos, por último se reportaron un 16.7% de casos del día 13 al día 33 de la fase de inducción, a quienes se les cumplían los 5 fármacos quimioterapéuticos contemplados en ésta fase.

-OBJETIVO 4: Revisar, según la clasificación de riesgo de Leucemias Linfoblásticas agudas, en que grupos de pacientes son más frecuentes los efectos adversos.

GRÁFICO 5. CLASIFICACIÓN DE PACIENTES CON EVENTOS ADVERSOS SEGÚN NIVEL DE RIESGO DE LLA



Fuente: Eventos adversos en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, durante quimioterapia de inducción, atendidos en Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom, 1 de mayo del 2016 al 31 de mayo 2017.

Según la clasificación de Riesgo de LLA, se observa en el gráfico 5 que de los 26 pacientes que presentaron Eventos Adversos, un 42.3% presentaban Leucemias con Nivel de Riesgo alto e intermedio cada una (11 pacientes cada una), mientras que un 15.4% tenían diagnóstico de LLA de riesgo estándar (4 pacientes)

OBJETIVO 5: Enlistar los eventos adversos asociados con la muerte de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en fase de inducción.

TABLA 3. PACIENTES CON LLA QUE FALLECIERON EN FASE DE INDUCCIÓN

PACIENTE	EDAD	CLASIFICACIÓN LLA SEGÚN RIESGO	CLASIFICACIÓN LLA SEGÚN SNC	NUMERO DE EA REPORTADOS	EA REPORTADOS	DÍA EN QUE FUERON REPORTADOS LOS EA	CLASIFICACIÓN EA SEGÚN ESCALA CTACE	DÍA EN QUE FALLECIÓ SEGÚN INDUCCIÓN
Xx030	1 año	Alto	3	2	-Infeccioso (probable, no se aisló patógeno en cultivo, se catalogó como bacteriano) -SNC (convulsiones)	23 8	5 4	Día 23
Xx034	10 años	Alto	3	2	-Gastro-intestinal (colitis neutropénica) -Infeccioso (comprobado por gramnegativo, Salmonella Tiphy)	8 27	4 4	Día 27
Xx050	3 años	Alto	3	1	-Infeccioso (probable, no se aisló patógeno en cultivo, se catalogó como bacteriano)	31	5	Día 31

Fuente: Eventos adversos en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, durante quimioterapia de inducción, atendidos en Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom, 1 de mayo del 2016 al 31 de mayo 2017.

Se observan en la tabla 3, detallados los pacientes fallecidos con diagnóstico de LLA, durante fase de inducción. Observamos al paciente Xx030, paciente de 1 año, con LLA de Alto Riesgo, con afección de SNC-3, con 2 eventos adversos reportados durante fase de inducción (uno infeccioso catalogado como bacteriano, desarrollando choque séptico, trasladado a Unidad de Cuidados Intensivos a los 23 días de tratamiento, y otro con convulsiones en el día 8 de tratamiento, sin catalogarse como Encefalopatía reversible),

que falleció en el día 23 de tratamiento según protocolo. Se observa que el paciente Xx034, era un paciente de 10 años, con enfermedad de Alto Riesgo, con afección de SNC-3, con dos eventos adversos reportados (uno infeccioso debido a Salmonella Tiphya a los 27 días de tratamiento y uno con colitis neutropénica a los 8 días de tratamiento), fallece en el día 27 de tratamiento según protocolo.

El tercer paciente Xx050 fue un paciente de 3 años, con enfermedad de Alto Riesgo, SNC-3, con 1 evento adverso infeccioso reportado, de etiología bacteriana, sin germen aislado en cultivos en el día 31, falleciendo en el mismo día.

Los eventos infecciosos reportados en el mismo día de fallecimiento se catalogaron como grado 5 según escala CTCAE, mientras que los demás se catalogaron como grado 4

VII. DISCUSIÓN

El presente estudio pretendió describir eventos adversos relacionados a quimioterapia de inducción en Leucemias Linfoblásticas agudas, con un grado alto de severidad, catalogados como tal según escala CTCAE, en grados 3, 4 y 5. A la fecha, tomando como base el protocolo AHOPCA-2015, ningún país de la región centroamericana ha reportado eventos adversos de ésta forma, siendo importante esto, para valorar el grado de intensidad de los diferentes esquemas terapéuticos, y su éxito para lograr una remisión de la enfermedad con la menor morbilidad posible.

En ese sentido, con el fin de comparar resultados con los de otros países, este estudio sentará las bases para un registro sistematizado de los eventos adversos.

Según estudios de países que han descrito y reportado eventos adversos; en un estudio realizado en el Hospital de St. Jude en Estados Unidos en 2010 por C-H Pui y colaboradores, la fase de inducción de quimioterapia consistía en el uso de prednisona, vincristina, daunorrubicina asparaginasa, teniposido y citarabina, mientras que en un estudio realizado en Yogyakarta Indonesia por Mei Neni Sitaresmi y colaboradores en 2005, acerca de los eventos adversos a largo plazo en quimioterapia de inducción en pacientes con LLA, la fase de inducción constaba de los mismos 5 quimioterapeúticos usados según protocolo AHOPCA 2015, con una tasa de curación de enfermedad del 35%.

El presente estudio incluyó una muestra de 73 pacientes, de los cuales se observó que un 35.61% (26 pacientes), presentaron eventos adversos. Mientras que el 64.39% (47 pacientes), no presentaron ningún evento adverso.

Los eventos adversos más frecuentemente encontrados en este estudio, fueron los infecciosos con un 40%, seguido de los hepatobiliares con un 13.33%. En Indonesia, se registró una prevalencia del 76% de eventos adversos, según cuestionario que se realizó a padres de familia de 72 pacientes hospitalizados en 2005. Los eventos adversos analizados en dicho estudio fueron según percepción de los padres: los trastornos conductuales en un 26%, el aumento del apetito y las infecciones (23%). En

EEUU, de un total de 624 pacientes que completaron quimioterapia de inducción, se obtuvo un riesgo de presentar eventos adversos del 22% (incluyendo eventos grado 0,1 y 2 según CTCAE), dentro de los cuales las toxicidades más comunes fueron la trombosis venosa cerebral (35.59%), y toxicidad ósea (45.59%).

En cuanto a la severidad de los eventos reportados, en Indonesia, todos los eventos reportados se clasificaban en 3 grados (leve, moderado o severo), siendo los eventos infecciosos los de mayor severidad. En EEUU, que clasifica de la misma manera que el presente estudio las toxicidades, se reportó que los eventos de mayor severidad (sin incluir a 2 pacientes que fallecieron) fueron la trombosis (25.4%) y la osteopenia (23.7%) (grado 4 según CTCAE). En el presente estudio, la mayoría de eventos adversos reportados fueron grado 3 con un 73.3%.

Con respecto a la mortalidad en fase de inducción, en nuestro estudio se reportó una mortalidad del 4.1% (N=3), cifra más alta que la esperada, según protocolo AHOPCA-2015 para países en vías de desarrollo (3%). El tipo de evento adverso encontrado en el 100% de casos de pacientes fallecidos en éste estudio fueron los infecciosos, siendo reportados dichos eventos en los tres casos luego del día 12, y presentando todos enfermedad de alto riesgo, con esquema de tratamiento para esa fecha de 5 quimioterapeúticos.

VIII. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de eventos adversos grado 3,4 y 5 según escala CTCAE, relacionados a quimioterapia de inducción, en pacientes con LLA recibiendo quimioterapia, es del 6%.
2. Los eventos adversos asociados con más frecuencia a la quimioterapia de inducción son los infecciosos con un 40%, dentro de los cuales, se observaron más los de etiología bacteriana, con o sin cultivo positivo con un 30% (N=30).
3. Los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda que presentan mayor incidencia de eventos adversos, según escala de Riesgo, son los pacientes con riesgo alto y moderado con un 42.3% (N=26)
4. Los eventos adversos más frecuentes, según escala de gravedad CTACE, son los Grado 3, con un 73.3% (N=30)
5. Un 83.3% de eventos adversos relacionados a quimioterapia de inducción, suceden entre el día 1 y el día 12 (N=30).
6. La mayoría de eventos adversos se relacionan con esquemas multimodales de inducción, que incluyen los 5 fármacos, y no solamente 1.
7. Sólo es posible relacionar toxicidades específicas con algunos quimioterapéuticos, como el caso de pancreatitis con el cumplimiento de L-asparaginasa
8. La mortalidad asociada a quimioterapia de inducción en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom es del 4.1% (3 pacientes fallecidos de 73)
9. El tipo de evento adverso más relacionado a mortalidad durante fase de inducción, en nuestro país, así como en la región centroamericana es el tipo infeccioso, con un 100% de ocurrencia en pacientes fallecidos.

IX. RECOMENDACIONES

1. Que haya un comité de vigilancia en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, de eventos adversos relacionados a quimioterapéuticos usados según protocolo AHOPCA-2015, que evalúe, y discuta diariamente la ocurrencia de eventos adversos en pacientes, para disminuir el potencial sub registro de casos de eventos adversos, para lograr una disminución de la mortalidad por dichos eventos.
2. Se considera necesario, de acuerdo al alcance que tuvo la investigación presentada, que se documente la ocurrencia de eventos adversos leves, que revisten la misma importancia que los eventos adversos de mayor complejidad, para realizar una valoración más global de éstos.
3. 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.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Navarrete M, Rossi E, Brivio E, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in central America: a lower-middle income countries experience. *Pediatric blood & cancer* 2014;61:803-9.
2. Brandalise SR, Pinheiro VR, Aguiar SS, et al. Benefits of the intermittent use of 6-mercaptopurine and methotrexate in maintenance treatment for low-risk acute lymphoblastic leukemia in children: randomized trial from the Brazilian Childhood Cooperative Group--protocol ALL-99. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28:1911-8.
3. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer* 1988;42:511-20.
4. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008;371:1030-43. 5
5. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, et al.: Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 120 (16): 2497-506, 2014. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
6. Childhood cancer. In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2013, Section 28. Last accessed August 02, 2017.
7. Childhood cancer by the ICC. In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2013, Section 2.
8. Howlader N, Noone AM, Krapcho M: *SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2013*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2015. Special section: cancer in children and adolescents. In: *American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2014*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2014, pp 25-42. Shah A, Coleman MP: Increasing incidence of childhood leukaemia: a controversy re-examined. *Br J Cancer* 97 (7): 1009-12, 2007.

9. Smith MA, Ries LA, Gurney JG, et al.: Leukemia. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649, pp 17-34. Last accessed August 02, 2017.
10. Barrington-Trimis JL, Cockburn M, Metayer C, et al.: Rising rates of acute lymphoblastic leukemia in Hispanic children: trends in incidence from 1992 to 2011. *Blood* 125 (19): 3033-4, 2015. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
11. Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M: Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. *Br J Cancer* 70 (5): 969-72, 1994. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

XI. ANEXOS

XII. ANEXOS

ANEXO 1. MODELO DE MADURACIÓN LINFOCITARIA DE ACUERDO A CD

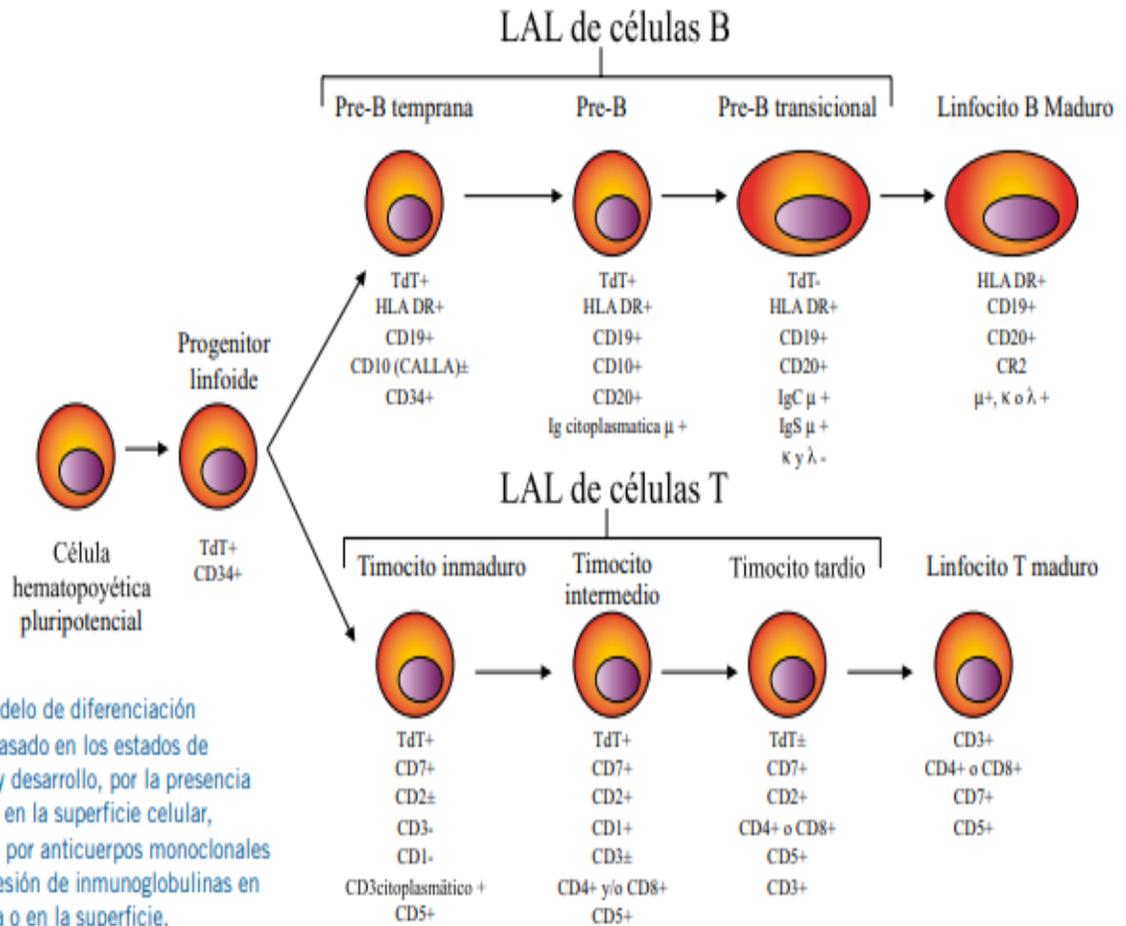
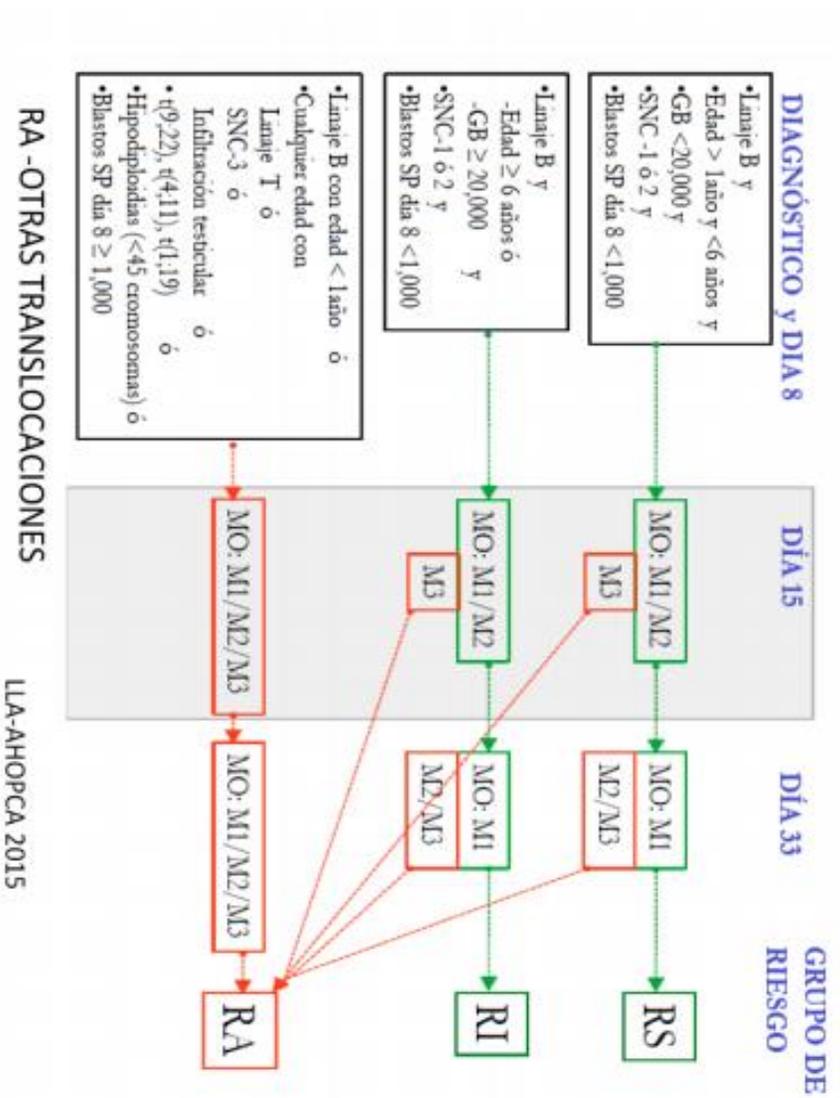


Figura 1. Modelo de diferenciación linfocitaria basado en los estados de maduración y desarrollo, por la presencia de antígenos en la superficie celular, identificados por anticuerpos monoclonales y por la expresión de inmunoglobulinas en el citoplasma o en la superficie.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

AHOPCA – LEUCEMIA LINFOLASTICA AGUDA ASIGNACIÓN DE RIESGO (ENERO 2015)



ANEXO 3 PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA EN FASE DE INDUCCIÓN DE PACIENTES CON RIESGO ESTÁNDAR

peso = kg; talla = cm
 Área superficie corporal = M²

LLA-AHOPCA 2015 Riesgo Estándar Pre- fase Inducción Ia

Paciente:
 Fecha de nacimiento: / /
 Fecha inicio: / /

Pre-fase Inducción Ia

< de 12 meses: dosis Kg peso (1m²=30 Kg)

PDN 60 mg/m²/día VO
 hasta día 29



VCR 1.5 mg/M²/d IV



L-ASP 10000 U/m²/d IM



DNR 30 mg/m²/día IV (total dos dosis)
 Infusión 4 hrs* (día 8, 15 ó 22 ó 29)



MTX I.T.

De acuerdo a la edad

1 8 15 22 29 36 días



LCV 5 mg/m² (max 5 mg) a las 24h y 30h
 de la IT días 8 y 22

LLA-AHOPCA INDUCCIÓN Ia -2015

ANEXO 4 PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA EN FASE DE INDUCCIÓN DE PACIENTES CON RIESGO ESTÁNDAR

peso = kg; talla = cm
 Area superficie corporal = M²

LLA-AHOPCA Propuesta Riesgo Intermedio Pre- fase Inducción Ia

Paciente: _____
 Fecha de nacimiento: / /

PRE-fase Inducción Ia

< de 12 meses: dosis Kg peso (1m²=30 Kg)

PDN 60 mg/m²/día VO
 hasta día 29



VCR 1.5 mg/M²/d IV



L-ASP 10000 U/M²/d IM



DNR 30 mg/M²/día IV
 Infusión 4 hrs



MTX I.T.

De acuerdo a la edad



LCV 5 mg/m² (max 5 mg) a las 24h y 30h
 de la IT días 8 y 22



LLA-AHOPCA INDUCCIÓN Ia - 2015

ANEXO 5 FASE DE INDUCCIÓN RIESGO ALTO

peso = kg; talla = cm
 Area superficie corporal = M²

LLA-AHOPCA 2015 Riesgo Alto Pre-fase - Inducción Ia

Paciente:
 Fecha de nacimiento: / /
 # expediente:-----
 Fecha inicio: / /

Pre-fase Inducción Ia

< de 12 meses: dosis Kg peso (1m²=30 Kg)

PDN 60 mg/m²/día VO
hasta día 29



VCR 1.5 mg/M²/d IV



L-ASP 10000 U/m²/d IM

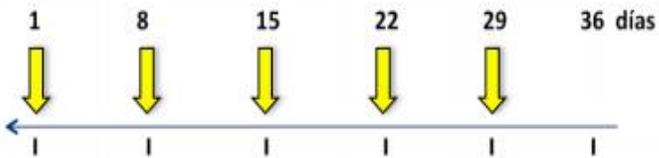


DNR 30 mg/m²/día IV
infusión 4 hrs



MTX I.T. De acuerdo a la edad

LCV 5 mg/m² (max 5 mg) a las 24h y 30h
de la IT días 8 y 22



LLA-AHOPCA INDUCCIÓN Ia 2015

ANEXO 6. ESCALA CTCAE (Common terminology criteria for adverse events)

Grade	Common terminology criteria
Grade 1	Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated
Grade 2	Moderate; minimal, local or non-invasive intervention indicated; limiting age appropriate instrumental activities of daily living
Grade 3	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self-care activities of daily living
Grade 4	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Grade 5	Death related to adverse event

ANEXO 7. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	VALOR
Quimioterapia de inducción en pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda	Tratamiento con fármacos de diversas familias y naturaleza química, destinados a erradicar células cancerígenas en sangre periférica y médula ósea de pacientes con neoplasia hematológica diagnosticada	Terapia farmacológica en pacientes con diagnóstico de LLA según protocolo AHOPCA -2015	Fármacos quimioterapéuticos al momento de la detección	-Metotrexate -Prednisona -Daunorubicina -L-asparaginasa -Vincristina
			Edad de paciente	-1 Mes-12Meses -12 Meses-60 Meses -61 Meses-120 Meses -Mayor de 120 Meses
			Sexo de paciente	-Masculino -Femenino

			Días de tratamiento al momento de la detección	-Día 1 a día 8 -día 9 a día 12 -del día 13 en adelante
			Clasificación de leucemia según nivel de riesgo	-Riesgo estándar -Bajo Riesgo -Alto Riesgo

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	VALOR
Eventos adversos relevantes relacionados a quimioterapia de inducción	Condición clínica, signo o sintoma considerado como efecto secundario y relacionado a la toxicidad de la quimioterapia de inducción	Eventos adversos y eventos adversos severos según escala P.O.N.D SUSAR, y clasificados según gravedad por escala CTCAE	Infeccioso	<ul style="list-style-type: none"> • SNC • Tejidos blandos • Relacionados a CVC
			Tromboticos (no cerebral)	<ul style="list-style-type: none"> • Trombosis venosa profunda, relacionada o no a CVC • Trombosis de senos venosos • Otras trombosis grado 4
			Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia GI • Ulcera GI • Perforación intestinal • Enterocolitis necrosante

			Hepato-biliar	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia hepática • Bilirrubinas • transaminasas
			Pancreático:	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatitis aguda
			Metabólico-endocrino:	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglicemia inducida por fármacos
			Renal:	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal aguda • Insuficiencia renal crónica
			Neurológico:	<ul style="list-style-type: none"> • Convulsiones • Paresia/Parálisis • Psicosis • Ictus • Hemorragia cerebral

			Musculo-esquelético	<ul style="list-style-type: none"> • Osteonecrosis
			Reacción adversa inducida por fármaco:	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones alérgicas sin síntomas de choque • Reacciones alérgicas con síntomas de choque
			Grado de evento adverso reportado	<ul style="list-style-type: none"> - Grado I - Grado II - Grado III - Grado IV - Grado V

ANEXO 8 INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

# ID <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Grupo de Riesgo: RS <input type="checkbox"/> RI <input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/>
REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE FASE DE INDUCCIÓN	

(Una hoja separada por cada evento)

Día de tratamiento

Fecha de inicio y fecha de final de Inducción: __/__/__ __/__/__

Afección al Sistema Nervioso Central Grado Grado I Grado II

Numero de quimioterapeuticos al momento de la deteccion:

Marque la casilla que corresponde al tipo y grado del evento adverso, consultar definición CTCAE

TIPO DE EVENTO	G1	G2	Grado 3	Grado 4	NOTAS
Síndrome de lisis tumoral					
Fiebre					
Hematológico					
Infeccioso					Cultivo:
Fúngico					Posible <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Comprobado <input type="checkbox"/>
SNC					
Tejidos blandos					
Relacionada a CVC					
Trombotico (no cerebral)					
Gastrointestinal (nauseas/vómitos)					
Hemorragia G1					
Ulcera G1					
Perforación intestinal					
Enterocolitis necrosante					
Hepatobiliar					
Insuficiencia hepática					
Bilirrubinas					
Transaminasas					
Pancreatitis					
Hiperglicemia					Tx con insulina > 1 semana SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Renal					
Insuficiencia renal aguda					
Insuficiencia renal crónica					
Reacción alérgica					
Asociada a Asparaginasa*					
Neurológico					
Convulsiones					
Paresia/Parálisis					
Psicosis					
Ictus (stroke)					
Hemorragia cerebral					
Osteonecrosis*					Sitio:

*Solo en estos eventos se considera importante reportar grados menos severos

Evaluación del evento: Resuelve sin secuela (SS); Resuelve con secuelas (SC); Muerte (M)
--

ANEXO 9 CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	2020															
	Agosto				Septiembre				Octubre				Noviembre			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Elaboración del perfil de Investigación	■	■														
Revisión bibliográfica	■	■														
Elaboración del Protocolo de Investigación	■	■														
Aprobación por el Comité de Ética del Hospital									■							
Operativización metódica y ordenada de las variables										■						
Recolección de datos											■					
Análisis y discusión de datos												■				
Elaboración del informe final y Artículo													■	■		
Defensa de trabajo de Investigación																■

ANEXO 10 PRESUPUESTO DEL PROYECTO

RECURSOS	CANTIDAD ESTIMADA
Papelería:	
Fotocopias	\$200.00
Impresiones	\$50.00
Empastados	\$30.00
Folders	\$10.00
Libros/artículos	\$50.00
Audio-visuales:	
Computadora	\$40.00
Laptop	\$40.00
Proyector	\$30.00
Tiempo empleado:	
Total de 80 horas empleadas	\$800.00
TOTAL	\$1,250.00