



Universidad Autónoma de Baja California
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación.



Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Académica

Título:

“Causas de mortalidad por leucemia linfoblástica aguda en niños del HGP/MF

No.31 del IMSS en el período 2011-2015 en Mexicali B.C.”

Sede: Unidad de Medicina Familiar No. 28

Trabajo que para obtener el diploma de Especialista en Medicina Familiar

Presenta:

Dra. Mónica Monserrat Hernández Estrada.

Asesores:

Dra. Guadalupe Ortega Vélez

Dr. Alberto Barreras Serrano

Dr. Rey Manuel Hurtado Llamas.

Mexicali, Baja California 2016.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

Investigador principal: Mónica Monserrat Hernández Estrada

Residente de la especialidad de Medicina Familiar en la Unidad de Medicina Familiar (UMF) No. 28.

Matrícula: 99023803

Adscripción: UMF No.28 IMSS, Mexicali B.C.

Teléfono: 6863050430

Correo electrónico: dra.mmhe@gmail.com

Investigador responsable: Dra. Guadalupe Ortega Vélez

Matrícula: 99027009

Adscripción: UMF No.28 Mexicali B.C.

Lugar de trabajo: IMSS Mexicali B.C.

Teléfono: 5 55 55 50 con ext. 31409

Correo electrónico: lupiortega@hotmail.com

Investigador temático: Dr. Rey Manuel Hurtado Llamas

Matrícula: 99025073

Adscripción: HGP/MF No.31 IMSS

Lugar de trabajo: HGPMF 31

Teléfono: 6862217607

Correo electrónico: reyman_hu@hotmail.com

Investigador metodológico: Alberto Barreras Serrano

Lugar de trabajo: Instituto de Investigaciones en Ciencias Veterinarias - UABC

Teléfono: 686 5636909

Correo electrónico: abarreras@uabc.edu.mx

ÍNDICE

	Pág.
Resumen.	4
Marco Teórico.	5
Antecedentes.	14
Justificación	17
Planteamiento del problema.	19
Objetivos	21
Material y métodos.	22
Diseño del estudio	22
Población de estudio	22
Período del estudio	22
Lugar de realización del estudio	22
Tipo de muestreo y tamaño de la muestra	22
Criterios de selección	22
Instrumento de medición	22
Procedimientos	23
Definición y Operacionalización de las variables	23
Análisis estadístico	24
Aspectos éticos	24
Resultados	25
Discusión	30
Conclusiones	31
Recomendaciones	32
Anexos	34
Hoja de recolección de datos.	34
Carta de autorización	35
Referencias bibliográficas	36

RESUMEN

Título: Causas de mortalidad por leucemia linfoblástica aguda en niños del HGP/MF No.31 del IMSS en el período 2011-2015 en Mexicali B.C.

Mónica Monserrat Hernández Estrada ¹, Guadalupe Ortega Vélez ²,
Rey Manuel Hurtado ³, Alberto Barreras Serrano ⁴

¹ Médico Residente de Medicina Familiar de la UMF No. 28 Mexicali, B.C.

² Coordinadora de enseñanza UMF No. 28 Mexicali B.C.

³ Médico adscrito al servicio de Hematología Pediátrica del HGZ. No. 31 Mexicali B.C.

⁴ Doctor en Ciencias, UABC

Introducción: la mortalidad por Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en pediatría es un indicador trazador del acceso y efectividad de la atención en salud; su análisis permite identificar los factores involucrados en el proceso de la enfermedad que pueden influir en la condición final de los niños. **Objetivo:** determinar las causas de mortalidad por LLA en niños del HGP/MF No.31 del IMSS en el período 2011-2015 en Mexicali B.C. **Métodos:** estudio retrospectivo autorizado por el Comité de Investigación, se analizaron los expedientes de pacientes menores de 15 años fallecidos por LLA en el hospital que recibieron quimioterapia. **Resultado:** predominó el sexo masculino, la edad de 3-7 años, cursando la etapa de recaída en el tratamiento, el 50% murió por causa hemorrágica y el 50% por proceso infeccioso asociado con neutropenia y leucopenia. **Conclusión:** las causas de muerte fueron por procesos hemorrágicos e infecciosos, por lo que el realizar un diagnóstico temprano y tratamiento específico deben ser prioritario en esta patología.

Palabras clave

Mortalidad, Leucemia linfoblástica aguda, niños.

MARCO TEÓRICO

Definición

Se conoce como leucemias a los procesos neoplásicos del tejido hematopoyético de origen clonal, que se caracterizan por la ausencia de la regulación fisiológica con anomalías de la proliferación de los leucocitos y mecanismos de apoptosis. ⁽¹⁾

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una de las enfermedades oncológicas más frecuentes en la edad pediátrica. Se ha considerado que estos avances en la supervivencia se deben, en gran medida, a que el tratamiento que se otorga se basa tanto en las características propias de los pacientes al momento del diagnóstico, como en el tipo de las células leucémicas, es decir, su inmunofenotipo y la presencia de mutaciones genéticas. La neutropenia febril es una entidad frecuente y se encuentra con mayor frecuencia en hombres que en mujeres. ⁽²⁻⁴⁾

Al ser un problema de salud pública esta enfermedad es rara que sólo representa entre 0.5 y 3% de todas las neoplasias malignas en el mundo; sin embargo, constituye un importante problema de salud, por la alta probabilidad de muerte a edades tempranas y por el impacto social en los niños, sus padres y sus familias. En general, las leucemias son la principal causa de cáncer pediátrico. ⁽⁵⁾

Epidemiología

La LLA constituye la forma más común y 25 % de todos los cánceres en la infancia, así como aproximadamente 75 % de la totalidad de los niños con leucemia, con incidencia máxima a los 4 años de edad. ⁽⁶⁾

Se calcula que hay entre 2,500 a 3,500 casos nuevos de LLA se diagnostican en niños cada año en los Estados Unidos, con una incidencia de aproximadamente 3 a 4 casos por 100,000 habitantes y es más frecuente entre los niños que en niñas. ^(7, 8)

En México la tasa de mortalidad reportada en el 2002 fue de 6.1x100, 000 habitantes. Esta patología alcanza su pico de incidencia entre las edades de 2 a 3 años (mayor de 80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón entre niños de 8 a 10 años de edad. La incidencia de LLA en pacientes de 2 a 3 años de edad es aproximadamente 4 veces mayor que entre niños menores de 2 años y casi 10 veces mayor que entre los de 19 años de edad. ^(9, 10)

Cada año aparecen en los países occidentales entre 60 y 100 nuevos casos de leucemia por cada millón de habitantes y aproximadamente ocupa la tercera parte de todos los casos de cáncer en niños menores de 15, se encuentra con mayor frecuencia en niños hispanos y caucásicos que en menores de raza negra. ^(9, 10)

En los países desarrollados se presenta en forma aproximada 33.000 casos anuales de cáncer en la niñez, en los subdesarrollados 180.000; en los primeros, el 100% de los niños tienen acceso a tratamiento, mientras que en los segundos, es de tan sólo el 20 %. ⁽¹¹⁾

Factores de riesgo

Factores genéticos. El más frecuente es el síndrome de Down que se asocia a un riesgo 10 a 30 veces superior al normal de desarrollar ambos tipos de LLA. ⁽¹²⁾

Factores familiares. Se han descrito numerosos casos de familias con dos o más miembros, con parentesco de primer y segundo grado. ⁽¹²⁾

Peso al nacimiento. Los niños con alto peso al nacimiento tienen un riesgo mayor y un riesgo menor de sufrir esta enfermedad entre los de bajo peso al nacimiento. ⁽¹²⁾

Pérdida fetal. Se encuentra un riesgo incrementado de LLA que llega a ser de 25 veces el esperado cuando existen más de dos abortos previos. ⁽¹²⁾

Radiaciones ionizantes. Constituye el agente cancerígeno mejor documentado (intensidad, fuente de la radiación, dosis total recibida, duración temporal de la exposición, edad de la población, diferente susceptibilidad individual, etc.). ⁽¹²⁾

Exposición a productos químicos. Las industrias relacionadas con el caucho, benceno y otros hidrocarburos policíclicos, pesticidas, sustancias agroquímicas y metales pesados) e incluso doméstica a solventes y pesticidas de los padres se ha asociado a un mayor riesgo de LLA. ⁽¹²⁾

Drogas quimioterápicas. Son usadas para tratar enfermedades malignas e incluso no malignas (inmunoinflamatorias) son genotóxicas ya que inducen alteraciones y mutaciones del DNA. ⁽¹²⁾

Fisiopatología

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 linfóide. Estos precursores linfóides 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. ⁽¹³⁾

Manifestaciones clínicas

La forma en la que aparece la LLA varía según sus manifestaciones clínicas, que reflejan el grado de insuficiencia de la médula ósea, de infiltración extra medular y de agudeza. Casi la mitad de los pacientes cursa con fiebre. ⁽¹¹⁾

Se le agregan otras manifestaciones que se encuentran con frecuencia como la astenia y adinamia debidas a anemia. Del 33 al 43% tiene sangrado por

trombocitopenia y 25% refiere dolor articular u óseo debido a la infiltración leucémica del periostio, hueso o articulación. Los signos que se observan en la piel y las mucosas son petequias y equimosis. El hígado, bazo y los ganglios linfáticos son los sitios extra medulares más afectados como hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía. ⁽¹¹⁾

Diagnóstico

Morfología

La literatura Americano-Francesa Británica Sistema (FAB), describe las características morfológicas que se basa principalmente en la apariencia microscópica de la leucemia en tres grupos designados como L1, L2 y L3. ⁽¹⁴⁾

Clasificación morfológica de las leucemias linfoblástica de acuerdo a la FAB

Característica	L1	L2	L3
Tamaño celular	pequeño	grande	Grande
Cromatina nuclear	Fina o en grumos	fina	Fina
Forma núcleo	Regular puede tener hendiduras o plicaturas	Irregular, puede tener hendiduras o plicaturas	Regular, oval o redondo
Nucleólo	Indistinguible	Uno o más, grande, prominente	Uno o más, grande prominente
Citoplasma	escaso	Moderadamente abundante	Abundante
Basofilia	Leve	leve	Prominente
Vacuolas	ausentes	ausentes	Presentes

Fuente: GPC LLA ⁽¹⁵⁾

Tinción citoquímica

Las células leucémicas de todo son uniformemente negativas para la mieloperoxidasa (MPO), Sudán Negro-B, esterasa cloroacetato e inespecíficos esterases. Una excepción notable es el de granulado LLA, que con frecuencia muestra la tinción esterasa no específica localizada a los gránulos y también puede mostrar tinción de color gris claro con Sudán Negro-B. Las explosiones de LLA a menudo (75%) son positivos para PAS (Patrón difuso) y también pueden ser positivos para la fosfatasa ácida, visto con mayor frecuencia en las células T LLA. ⁽¹⁶⁾

Inmunofenotipo

Se utiliza como herramienta esencial de la rutina diagnóstica de linfoma linfoblástico precursor de linfocitos B (LBL). A diferencia de las características morfológicas, el linaje de todos los establecidos de esta manera se subdivide esta enfermedad en dos categorías generales, clínica y biológicamente significativas: precursoras de células B (LLA-B) y precursores de células T (LLA-T).⁽¹⁶⁾

Cariotipo

Algunas alteraciones numéricas (hiperdiploidia y las trisomías 4, 10 y 17) se asocian con un pronóstico favorable, mientras que otras se relacionan con un resultado adverso (hipodiploidia, tetraploidia) de igual manera encontrarse cromosoma Philadelphia en menor frecuencia.⁽¹⁷⁾

Tratamiento

Los pacientes difieren en el metabolismo del fármaco y el efecto del fármaco. Posiblemente, el tratamiento puede fallar debido a las características del paciente en lugar de la enfermedad.⁽¹⁸⁾

Los pacientes se dividen en 3 grupos de riesgo según el Protocolo ALLIC 2010:⁽¹⁹⁾

GRUPOS DE RIESGO
Riesgo Estándar (RE): Todos los criterios deben cumplirse
– Buena Respuesta a la Prednisona (BRP) al día 8: <1000 blastos/uL
– Edad >1año y/o <6años
– Recuento de glóbulos blancos <20.000/uL
– Enfermedad Residual mínima (ERM) en MO d15 <0.1%
– Medula ósea (MO) d15 M1 o M2
– MO d 33 M1
Riesgo Intermedio (RI)
– BRP al día 8: <1000 blastos/uL
– y edad < 1 año y/o ≥ 6 años y /o recuento de glóbulos blancos ≥ 20.000/uL.
– ERM en MO d15 <10%
– y MO d15 M1 o M2
– y MO d 33 M1 ó:
– Criterios para RE pero: ERM >0.1% y <10% o MO d15 M3
– y MO d33 M1
Riesgo Alto (RA): Como mínimo un criterio debe cumplirse
– RI y MO al d15 M3
– RI con ERM >10%

– Mala respuesta (MRP) al día 8: ≥ 1000 blastos/uL
– MO d 33 M2 o M3
– t(9;22) (BCR/ABL) o t(4;11) (LLM/AF4)
– Hipodiploidia $\leq 44Cr$

El tratamiento de los niños con LLA se divide en etapas. Dada una de estas etapas del tratamiento son esenciales para un resultado exitoso. En todos los pacientes se lleva a cabo una fase de intensificación de la terapia después de una inducción a la remisión. La intensidad, tanto de la terapia de inducción como pos inducción se determina mediante factores de pronósticos clínicos y biológicos que se utilizan para las asignaciones de tratamiento basadas en el riesgo y podrían requerir tratamiento diferente. ⁽¹⁰⁾

Fase de inducción: Es el primer bloque de la quimioterapia, durando de 4 a 6 semanas. El objetivo de este bloque de terapia es inducir una remisión completa al completarse, con aproximadamente el 95% de todos los pacientes punto de referencia. Se utilizan tres fármacos (vincristina/dexametasona y L-asparaginasa) además de terapia intratecal (IT), Una vez lograda una remisión, le sigue un período de tratamiento sistémico en conjunción con el sistema nervioso central (SNC). ^(10, 20)

Fase de intensificación: Tiene como objetivo erradicar la enfermedad residual submicroscópica que permanece después de una remisión completa con duración aproximada de 6 a 9 meses podría constar con el uso de metotrexato intermedio o de alta dosis, el uso de fármacos similares a los usados para lograr la remisión, el uso de combinaciones diferentes de fármacos de resistencia cruzada poco conocida hacia la combinación de fármacos utilizada en la terapia de inducción, el uso extendido de altas dosis de L- asparaginasa. ^(10, 20)

Fase de mantenimiento: Es la etapa final y más larga del tratamiento. Ha demostrado reducir el riesgo de recaída una vez que se ha establecido la remisión, suele durar por

lo menos 2 años, y está típicamente asociado con una toxicidad menos perjudicial. Incluye mercaptopurina diaria oral y metotrexato semanal de forma oral. ^(10, 20)

Recaída: Está estratificado en base a si el paciente tiene una respuesta rápida o lenta a los primeros 7 días de terapia de inducción. En los niños con una respuesta temprana rápida, la primera interrogante de la terapia es, determinar si los componentes del régimen BFM aumentado, un régimen identificado previamente como eficaz en niños con una respuesta temprana lenta a la terapia de inducción, puede mejorar los resultados en comparación a la terapia estándar con intensificación tardía. ⁽²¹⁾

Pronóstico

Se ha descrito que el pronóstico de los pacientes pediátricos con LLA ha mejorado en forma significativa en las últimas tres décadas, los factores que contribuyen son:

1. Edad: los mejores resultados corresponden a niños entre 1 a 10, los lactantes y adultos mayores de 30 a 35 años de edad tienen peor pronóstico.
2. Recuento de Leucocitos: El valor pronóstico es claro cuando se comparan recuentos extremos: $100.000/\text{mm}^3$.
3. Fenotipo inmunológico: las LLA de precursor B, especialmente “B común”, están asociadas a un mejor pronóstico y las de línea T a un pronóstico adverso.
4. Citogenética/molecular: determinadas alteraciones citogenéticas y/o moleculares tienen impacto y definen grupos de riesgo.
5. Respuesta a la inducción: un marcado y rápido descenso de blastos en SP (d+8) y/o MO (d+15) y RC al final de inducción definen riesgo.
6. ERM: es un factor de riesgo relevante, el método habitual es la CFM y biología molecular si tuviera un marcador genético. ⁽²²⁾

Según el tipo celular, las leucemias de células B en todo momento han mostrado mejor pronóstico. El cáncer es una patología que provoca un gran impacto en el paciente y en su familia, especialmente durante la etapa de tratamiento, sin embargo

estas secuelas o efectos tardíos pueden ser provocados por la enfermedad o la terapia recibida y pueden afectar tanto el aspecto físico como psicológico. Las secuelas psicosociales se refieren a alteraciones que afectan los sistemas familiares y/o individuales de cada paciente como el desarrollo de la personalidad, aspectos cognitivos, relación con sus padres, vida escolar, laboral, percepción del futuro y metas de vida entre otros. ^(22, 23)

Mortalidad

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. ⁽²⁴⁾

Hemorragias: El resultado más probable de la trombocitopenia es la hemorragia en pacientes en situación de trombocitopenia y factores de coagulación normales en estos casos, el número de plaquetas está por debajo de 20.000/ml. Sin embargo, si el número de plaquetas ha descendido de forma brusca, pueden aparecer graves hemorragias con recuentos más altos, la transfusión de concentrados de plaquetas consigue casi siempre detener la hemorragias bien se precisen para ello las plaquetas obtenidas de 10 o más unidades de sangre fresca. ⁽²⁵⁾

Infecciones: El paciente con leucemia aguda acompañándose de fiebre debe considerarse infectado hasta que se demuestre lo contrario, inmediatamente después de explorar y obtener material para cultivos, debe instaurarse tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro por vía parenteral. Es importante recordar que la desaparición de la fiebre puede ser la única guía de que una infección ha sido tratada satisfactoriamente con el tratamiento empírico debido a que el enfermo infectado tiene

menor probabilidad de conseguir resultados favorables tras el tratamiento anti leucémicos que un paciente no infectado necesario controlar al máximo la infección antes de iniciar la quimioterapia. ⁽²⁵⁾

Colitis neutropénica. Se asocia principalmente con niños en tratamiento intensivo de leucemias durante la fase activa de la enfermedad, sugiere que hay una pérdida del equilibrio entre los mecanismos de defensa de la mucosa intestinal, entre ellas: neutropenia, lesión secundaria al daño por la quimioterapia, infiltración de células neoplásicas en la mucosa intestinal y colonización intestinal que predispone a la translocación bacteriana, con la consecuente presencia y desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que puede progresar a sepsis, sepsis grave y choque séptico. ⁽²⁶⁾

ANTECEDENTES

El cáncer en el niño comprende, en general, los casos de cáncer que se presentan en el grupo de 0-14 años; sin embargo, algunos registros también incluyen los que se presentan en el grupo de 15-19 años. En relación con la incidencia global, generalmente se encuentra entre 100 y 180 en 1 millón de niños/año. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología se observó que las muertes fueron más frecuentes en el sexo masculino y la mediana de edad para ambos sexos fue de 10,5 años.⁽²⁸⁾

En un estudio realizado en nueve hospitales con diferentes tasas de sobrevivencia afiliados al Seguro Popular se determinó que influyeron en el desenlace las complicaciones infecciosas 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. Los reportes comunican que más de un tercio de las causas de muerte en pacientes con LLA se deben a complicaciones infecciosas.⁽²⁴⁾

La Sociedad Americana del Cáncer pronostica que cerca de 2,700 niños serán diagnosticados con leucemia en los Estados Unidos de América (EE.UU.) durante el año 2003.⁽²⁾ Cada año aparecen en los países occidentales entre 60 y 100 nuevos casos de leucemia por cada millón de habitantes. La leucemia es el cáncer más común en los niños y adolescentes y representa aproximadamente la tercera parte de todos los casos de cáncer en niños menores de 15 años y la cuarta parte de los casos de cáncer que ocurren antes de los 20 años, es más frecuente en niños hispanos y caucásicos que en menores de raza negra.^(2, 9)

En los países desarrollados se presenta en forma aproximada 33.000 casos anuales de cáncer en la niñez, en los subdesarrollados 180.000; en los primeros, el

100% de los niños tienen acceso a tratamiento, mientras que en los segundos, es de tan sólo el 20 %. ⁽¹¹⁾

En el 2009 según el Departamento Nacional de Estadística (DANE), se diagnosticaron en Colombia, 2.000 casos nuevos de cáncer, 38 % en menores de 19 años, el 17% falleció en el primer año, 35 % abandonaron el tratamiento y la tasa de sobrevivencia global no superó el 43%, comparado con 85% en países más desarrollados. La atención integral oportuna y adecuada de los niños con cáncer puede prevenir las muertes evitables. En México la tasa de mortalidad reportada en el 2002 fue de 6.1x100 000 habitantes. ⁽³⁾

En la actualidad, hay una controversia en cuanto a la interpretación de las tendencias porque investigadores en EE.UU. y Francia han demostrado ningún aumento, mientras que la otra los investigadores en Europa han demostrado un incremento, en general, para la leucemia linfoblástica aguda, enfermedad de Hodgkin, el centro. Los tumores del sistema nervioso (tumores del SNC), y células germinales tumores. Del mismo modo, otros investigadores en los EE.UU. han demostrado que existe una tendencia hacia aumento del grupo de 0-9 años de edad. ⁽²⁾

En el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá la razón incidencia/mortalidad estimada en el 2002 fue de 1.3, mientras que para Estados Unidos fue de 5.1 lo que indica una alta letalidad en nuestro medio. El análisis de posibilidades de evitar la muerte mostró que 83.3 % de las defunciones ocurridas eran muertes inevitables y se destacó la recaída de la enfermedad como la principal causa relacionada con el desenlace. Para las muertes evitables, se encontró que los casos correspondían a menores con buena respuesta al tratamiento o en fase de remisión. ⁽⁵⁾

Se realizó un estudio en niños con LLA tratados con el protocolo BFM 86 en el Hospital J M de los Ríos entre 1998-2001, donde se evaluó la eficacia y las

complicaciones de dicho protocolo reportando la primera causa de muerte fue sepsis y la segunda fue hemorragia. ⁽²⁹⁾

En el 2014 se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría dando como resultado que la sepsis y la disfunción multiorgánica fueron las causas principales de muerte. ⁽³⁰⁾

Un estudio sobre las defunciones por leucemias en menores de 20 años de las 32 entidades federativas de México entre el período de 1998 a 2002 se observó que los grupos más afectados fueron los de 5 a 9 y 10 a 14 años. ⁽³¹⁾

Se realizó un estudio en el Hospital Infantil de México refiere que la mortalidad en la fase de recaída es el momento donde con más frecuencia el paciente de LLA fallece y se encuentra relación al igual con la cuenta leucocitaria ya que los pacientes con cuentas menores a 10,000/mm³ son los que han presentado mejor supervivencia, tanto global como libre de enfermedad ⁽³²⁾

En un estudio realizado en Hospital General de México la hemorragia no se ha presentado como causa principal de muerte y solo es manejada como un dato de alarma que nos habla del retraso en la llegada o en la atención de los pacientes. La baja frecuencia y la alta letalidad de las complicaciones es esperada en pacientes con trombocitopenia profunda ⁽³²⁻³³⁾

JUSTIFICACIÓN.

La LLA ocupa en México la mitad de todos los cánceres diagnosticados en niños menores de quince años. Un aspecto importante en los avances en el tratamiento de las enfermedades malignas en niños, particularmente en leucemias es la atención en unidades altamente especializadas y la formación de grandes grupos colaborativos, desarrollo de protocolos de estudio y tratamiento con un registro detallado de la información. En nuestro país existe una grave falta de registro de la información y de grupos colaborativos, que aunado a la carencia de infraestructura adecuada resulta en elevada mortalidad.

En México ha incrementado la cobertura de atención en salud para niños con cáncer de manera sin precedentes desde su inclusión como gasto catastrófico por el Seguro Popular, de acuerdo a una publicación reciente la cobertura incremento del 3.3% al 55.3% de casos nuevos con cáncer. Es importante conocer las causas locales de la mortalidad con el fin de disminuir las muertes prevenibles e idear formas para evitar descensos durante el tratamiento. La importancia de detección en el primer nivel sigue siendo pieza fundamental para el tratamiento de estos pacientes, sin embargo no se han establecido pautas para su detección si bien es cierto que la tasa de incidencia sigue elevándose también se debe pensar que los pacientes no diagnosticados siguen también en aumento.

La LLA amerita ser considerada como una enfermedad de interés en salud pública objeto de intervenciones decididas por parte de los servicios de salud con el propósito de contribuir a disminuir la mortalidad y a mejorar la oportunidad en el diagnóstico y en la atención de los niños con leucemias.

Al dar a conocer las causas de mortalidad de esta patología en la HGP/MF No. 31 se pretende, además de beneficiar oportunamente a los pacientes detectados a que sea un estudio de base para estudios posteriores en Mexicali.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que LLA es la neoplasia maligna más frecuente en la infancia, el enfoque terapéutico actual ha impactado en un manejo integral para evitar la frecuencia de casusa de muerte sin embargo hay diferencias significativas entre los diferentes países, sobre todo en relación al desarrollo socioeconómico. En países desarrollados se ha observado un incremento en la supervivencia global a cinco años, del 60% en 1984, a 83.5% en el 2007 y sobrevida libre de enfermedad de 48.5% a 83.5%.

El análisis de la mortalidad por neoplasias en los niños tiene ventajas importantes, sobre todo para los países en vías de desarrollo: Es una herramienta útil para evaluar a nivel poblacional el impacto del tratamiento de los niños con cáncer. Para evaluar la sobrevida de toda la población de los niños con cáncer es necesario tener un registro poblacional de las neoplasias.

Existe poca información sobre la epidemiología del cáncer en niños mexicanos, dado la magnitud en problema de salud que representa, es necesario que se desarrolle un programa nacional de registro de cáncer en nuestro país.

Por lo tanto, en países que no cuentan con estos registros, el impacto del tratamiento puede evaluarse analizando la mortalidad por estas causas. Tiene baja probabilidad de sobreestimación. Debido a que el certificado de defunción es un documento legal y necesario para la realización de los trámites administrativos de un fallecimiento, es poco probable que exista duplicidad de certificados con el consecuente incremento falso en la mortalidad, al igual que el expediente clínico por la gran carga de información y al encontrarse normado. En general, en todos los países se registran los datos de mortalidad y están más accesibles que los de morbilidad. Esta es una ventaja muy importante para realizar comparaciones a nivel internacional.

El objetivo de este estudio es dar a conocer la frecuencia de las causas de mortalidad en pacientes con LLA en HGPMF 31 que estén asociados a complicaciones de la enfermedad, identificar el grupo de riesgo en el que se encuentra así como la actividad tumoral, esto nos aportara áreas de oportunidad para poder mejorar nuestra atención y poder realizar un tratamiento integral.

Después de las consideraciones anteriores, en el presente trabajo se plantea la siguiente interrogante:

¿Cuáles son las causas de mortalidad por leucemia linfoblástica aguda en niños del HGP/MF No.31 del IMSS en el período 2011-2015 en Mexicali B.C?

OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar las causas de mortalidad por leucemia linfoblástica aguda en niños del HGP/MF No.31 del IMSS en el período 2011-2015 en Mexicali B.C

Objetivos Específicos

- Establecer la edad donde predomina la frecuencia de muerte en pacientes con LLA
- Identificar en que sexo predominó la mortalidad
- Distinguir la etapa de tratamiento en el que el paciente estaba cursando durante su fallecimiento
- Definir cuál es el lugar de origen en las principales infecciones
- Describir causas de sangrado asociadas al fallecer
- Identificar cuenta leucocitaria al momento de la defunción
- Registrar cifras de neutrófilos al momento del fallecimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Descriptivo, observacional y retrospectivo.

Universo, lugar y tiempo de realización del estudio: Expedientes de los pacientes fallecidos con diagnóstico de LLA en los niños derechohabientes en el HGP/MF No. 31 del IMSS que recibieron tratamiento en el año 2011-2015 en Mexicali B.C.

Tamaño de muestra: fueron 24 expedientes de los pacientes derechohabientes fallecidos con diagnóstico de LLA en el HGP/MF No. 31 del IMSS que recibieron tratamiento del 2011 al 2015 en Mexicali B.C.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

DE INCLUSIÓN:

- Expedientes de los pacientes menores de 15 años con diagnóstico de LLA de ambos sexos derechohabientes del HGP/MF No. 31 fallecidos del 2011- 2015.

DE EXCLUSIÓN:

- Paciente con diagnóstico de defunción no confirmado.

DE ELIMINACIÓN:

- Información incompleta

Instrumento de medición:

Expedientes clínicos de los pacientes fallecidos por LLA durante el periodo 2011-2015, se recabarán los siguientes datos: edad, género, infecciones, etapa del tratamiento, plaquetas, neutrófilos y carga leucocitaria. (Anexo 1)

Procedimientos:

Se seguirá la siguiente secuencia:

1. Se solicitó autorización por el Comité Local de Investigación y de las autoridades del hospital.
2. Después se procedió a evaluar los expedientes de los pacientes que fallecieron con diagnóstico de LLA en el periodo de estudio.
3. Posteriormente estos datos se vaciaron en una hoja de Excel para posteriormente ser analizados con el programa estadístico SPSSv21.

Operacionalización de las variables

Variable Independiente	Definición conceptual	Unidad o categorías	Escala
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	1.-10 años 2.+10 años	Nominal.
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	1.- Masculino 2.- Femenino	Nominal.
Hemorragias	Extravasación de sangre fuera del espacio vascular.	1.-Trombocitopenia 2.-Coagulopatía 3.-Mixta 4.- No aplica	Nominal
Etapas de tratamiento que curso	Estadio en que se encuentra para comprobar la eficacia de tratamiento	1.-Inducción 2.-Consolidación 3.-Mantenimiento 4.-Recada	Ordinal.
Infecciones	Fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o la invasión de tejidos estériles del huésped por dichos microorganismos.	1.-Vías respiratorias 2.-Gastrointestinales 3.-Piel 4.-Vías respiratorias y gastrointestinales 5.-No aplica	Ordinal
Leucocitos	Son células de aspecto blanquecino, con núcleo y características específicas para realizar funciones de defensa.	1.- -50 000 2.-50 000-100 000 3.- +100 000	Nominal
Neutrófilos	Glóbulo blanco, de tipo de granulocito, cuya principal función es fagocitar y destruir a bacterias y participar en el inicio del proceso inflamatorio	1.- 100 2.- 100-200 3.-+200	Nominal

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central, porcentajes y frecuencias con el programa estadístico SPSSv21.

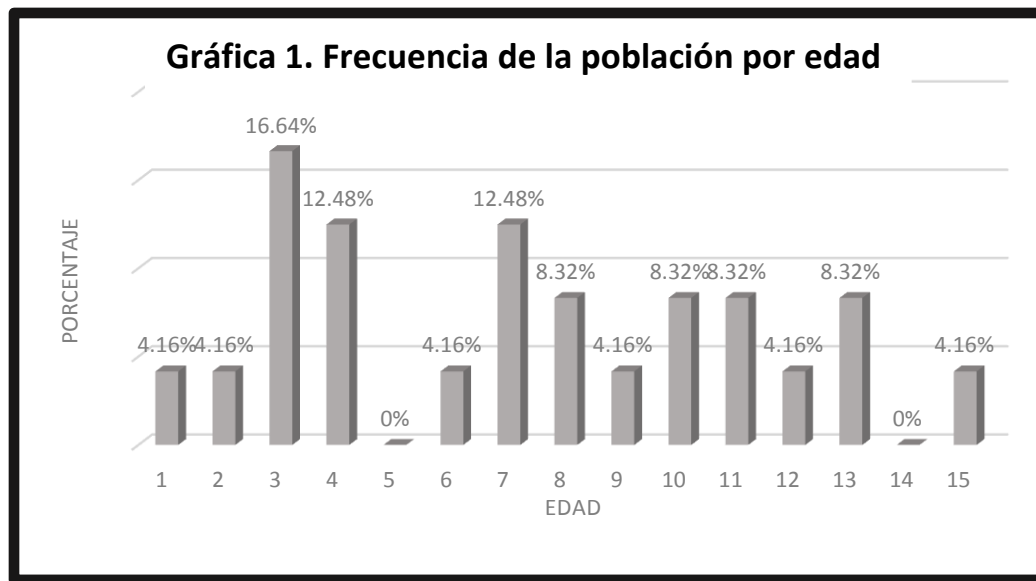
ASPECTOS ÉTICOS.

El presente estudio es acorde con los lineamientos que en materia de investigación y cuestiones éticas que se encuentran aceptados en las normas establecidas en la declaración de Helsinki, a los lineamientos que en materia de investigación y ética se encuentran establecidos en las normas e instructivos institucionales. El registro de autorización del Comité Local de Investigación 201 fue R2016-201-94 y por las autoridades del hospital. No requiere autorización por escrito de familiares o pacientes ya que no influyen en el manejo y la evolución de los pacientes. Se guardará la confidencialidad del paciente.

RESULTADOS

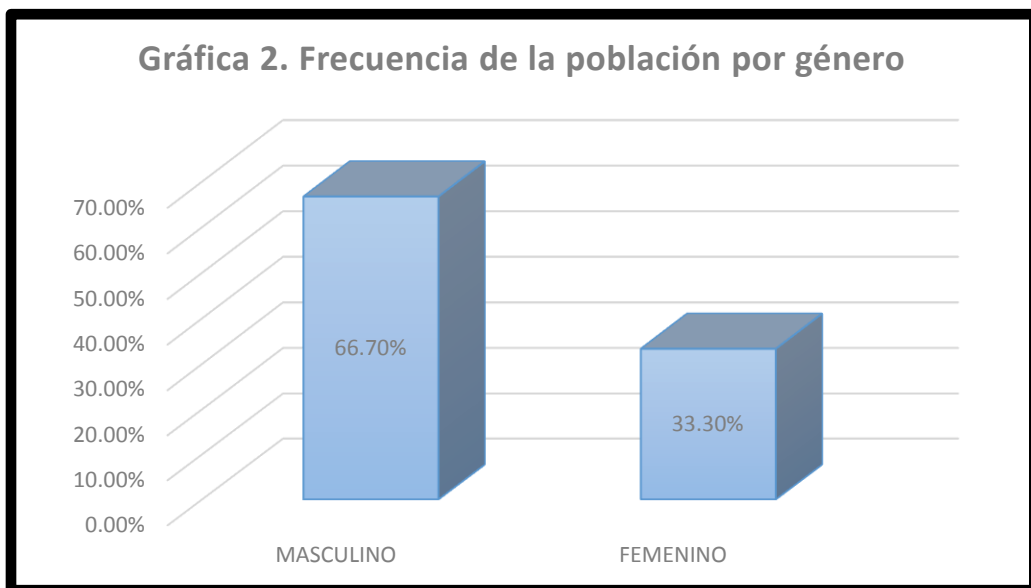
Se hizo una búsqueda activa de las muertes y los casos que se estudiaron en el tiempo comprendido en el periodo del 2011 al 2015 encontrándose 24 pacientes los que fallecieron durante esa etapa.

El promedio de edad fue de 7 ± 4 años, donde la edad mínima identificada fue de 1 año mientras que la máxima fue de 15 años. Las edades más frecuentes fueron de 3 años con el 16.7%, seguidos de 4 y 7 años ocupando el 12.5%. Ver gráfica 1



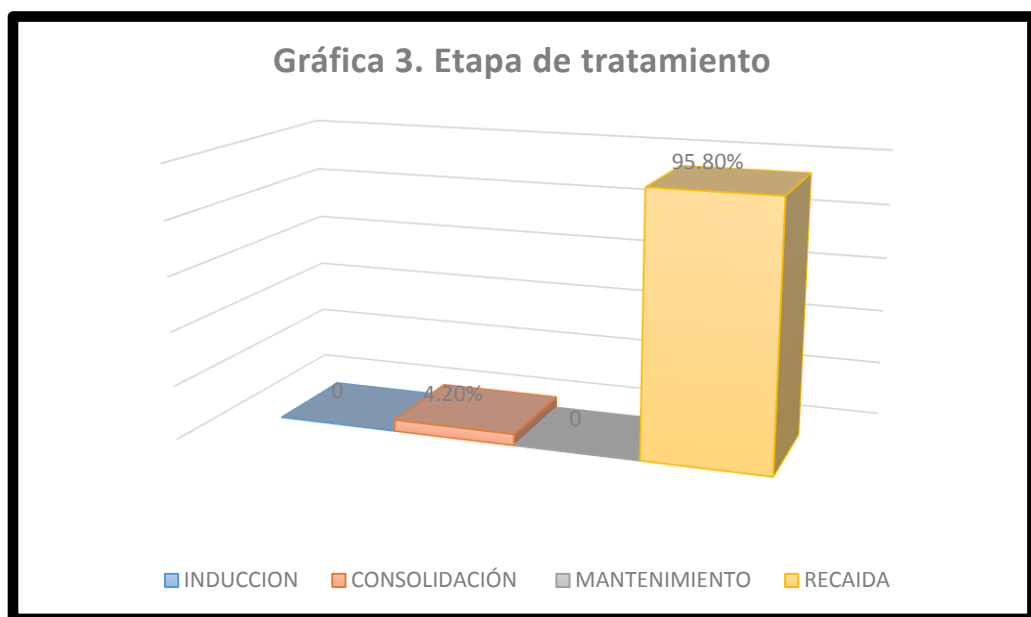
n=24

La frecuencia por género masculino fue de 66.7% y de género femenino fue de 33.3 %.
Ver gráfica 2



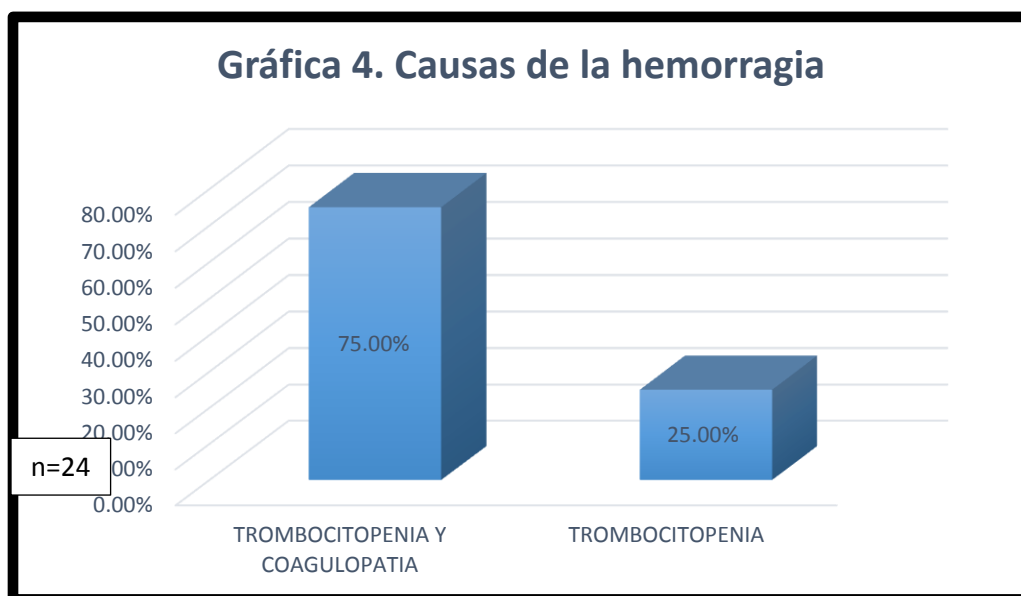
n=24

El tratamiento de la Leucemia se basa en tres etapas importantes. En este estudio se identificó que la etapa de tratamiento más frecuente que cursaba el paciente durante su fallecimiento fue en etapa de recaída en el 95.8% y en etapa de consolidación 4.2%. Ver gráfica 3



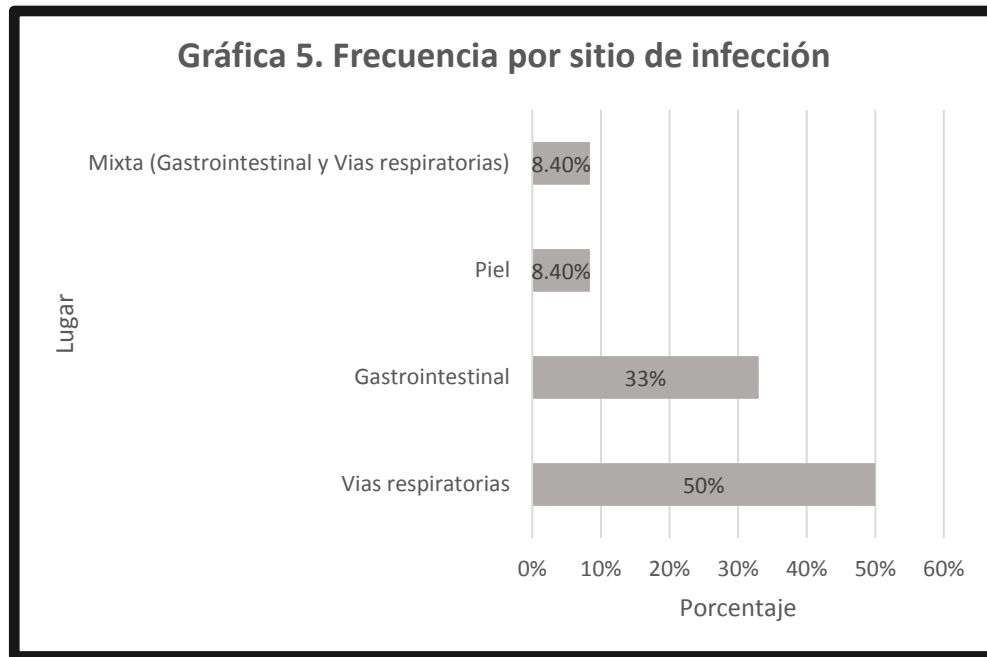
n=24

Del 100% de los pacientes identificados el 50% murió por causa hemorrágica y el otro 50% asociado con causas infecciosas. Por causas de hemorragia se observó que el 37.5% (9/24) fueron por presentación mixta (trombocitopenia y coagulopatía) y el 12.5% (3/24) por trombocitopenia. Ver gráfica 4



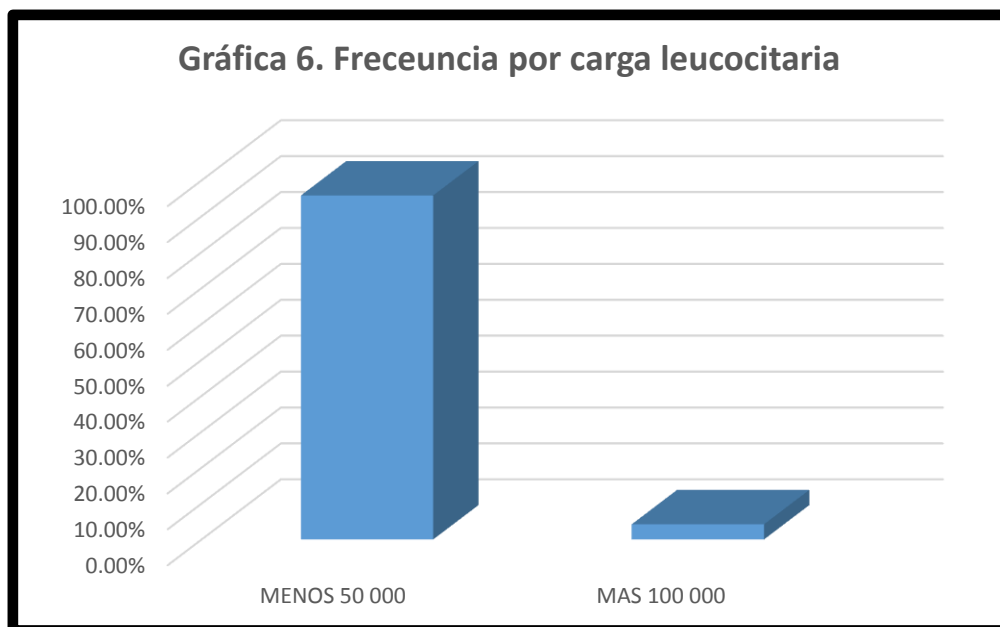
n=24

La presencia de infección durante el fallecimiento se identificó en el 50%. El sitio de infección más frecuente fue en vías respiratorias en el 25%, seguidas de infecciones gastrointestinales con 16.5%, por infecciones en piel corresponde a 4.2%. Se presentó caso mixto (infección de vías respiratorias y gastrointestinales) en 4.2%. El otro 50% no presentó infección. Ver gráfica 5



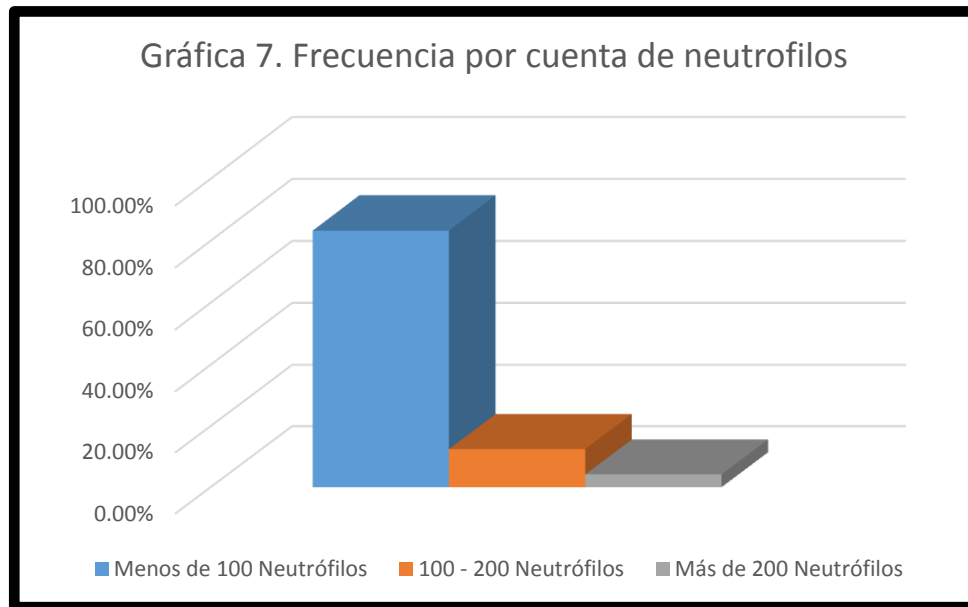
n=24

Los leucocitos son una parte importante de los sistemas inmunitarios y de defensa del organismo para evitar procesos infecciosos en los pacientes con LLA. Se estudió que los paciente por carga leucocitaria mostró que el 95.8% (23/24) presentaron menos de 50 000 leucocitos y el resto más de 100 000 (1/24). Ver gráfica 6



n=24

Los neutrófilos su principal función es degradar bacterias ya que son atraídas por las misma por lo que destruyen los microorganismos por fagocitosis y descarga de enzimas hidrolíticos es importante por lo que se identifica que su intervención en LLA, durante el estudio se observó que el 83.3% (20/24) presentó menos de 100 neutrófilos mientras que el 12.5% (3/24) se presentó entre 100 y 200 neutrófilos, en el 4.2% (1/24) obtuvieron más de 200 neutrófilos. Ver gráfica 7



n=24

DISCUSIÓN

En la presente investigación se identificó que la relación de frecuencia en el sexo se encontró similitud con el estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología, 2008 a 2010, ya que predominó en el sexo masculino ⁽²⁸⁾

En estudio la edad de mayor frecuencia de fallecimiento fue a los 3 años, siendo diferente a lo reportado en el estudio de las defunciones por leucemias en menores de 20 años de las 32 entidades federativas de México entre el período de 1998 a 2002 se observó que los grupos más afectados fueron los de 5 a 9 y 10 a 14 años ⁽³¹⁾

En un estudio realizado en nueve hospitales con diferentes tasas de sobrevida afiliados al Seguro Popular se determinó que influyeron en el desenlace las complicaciones infecciosas, en las que el valor de los neutrófilos es uno de los principales predictores, difiriendo del presente estudio ya que se relaciona en un porcentaje del 50% por causa infecciosa y el resto por hemorragia, sin embargo la carga de neutrófilos si presentó relación con la neutropenia ⁽²⁴⁾

En la fase de recaída fue donde se presentaron la mayor frecuencia de muertes, similar a lo mencionado en el estudio efectuado en el Hospital Infantil de México donde refiere que la mortalidad en la fase de recaída es el momento donde con más frecuencia el paciente de LLA fallece y se encuentra relación al igual con la cuenta leucocitaria ya que los pacientes con cuentas menores a 10,000/mm³ son los que han presentado mejor supervivencia, tanto global como libre de enfermedad. ⁽³²⁾ En el presente estudio la hemorragia correspondió al 50% por lo que difiere, ya que mencionan que en ellos fue la causa principal de muerte. ⁽³²⁻³³⁾

CONCLUSIÓN

Las causas de muerte en la población adscrita al HGP/MF No. 31 se relacionan de igual manera con proceso hemorrágico e infeccioso, la edad de frecuencia del fallecimiento oscilo entre los 3 a 7 años.

Se recomienda realizar una intervención temprana en estos pacientes desde su ingreso para que al detectar alteraciones en el conteo plaquetario y la carga leucocitaria ofrecer un tratamiento oportuno y así evitar en lo posible futuras complicaciones para evitar los desenlaces a corto plazo. Se debe sistematizar las acciones a realizar en algunos procesos de atención por lo que el diagnóstico temprano y el tratamiento específico deben ser de alta prioridad.

RECOMENDACIONES

Los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) se debe de garantizar un tratamiento integral y se debe de realizar estrategias que consistan en mejorar la calidad de los servicios y apoyo educativo a las familias de los pacientes a través de programas y unidades médicas especializadas para evitar que los familiares durante las fases de tratamiento no ocurra abandono.

Es importante puntualizar que mientras más rápido se haga el diagnóstico se podrá determinar el impacto de la terapéutica que se iniciará en los pacientes y al identificar que el paciente cuenta con ciertas comorbilidades se puede brindar tratamientos dirigidos y agresivos ante la falta de respuesta al tratamiento o bien por la aparición de recaídas.

Durante su tratamiento la modificación de los esquemas tendría que ser basada en la clasificación de los pacientes en riesgo bajo o alto riesgo de morir y permitirá disminuir la mortalidad de los pacientes de acuerdo con clasificación de riesgo del paciente, se basan principalmente en la edad, el número de leucocitos.

Para evitar cuadros hemorrágicos es importante determinar valores basales de plaquetas para evitar que haya una disminución brusca de las mismas y así evitar la probabilidad de presentar hemorragias graves, la intervención inmediata de transfusión de concentrados plaquetarios mejorarían este evento y disminuirían un alto porcentaje de hemorragias en nuestro paciente.

Cuando el paciente pediátrico acude a una unidad de urgencias o de primer contacto refiriendo fiebre es considerado que probablemente este cursando con un cuadro infeccioso por lo que se debe de realizar estudios complementarios para detectar cuadro infeccioso y poder iniciar un tratamiento empírico con antibióticos

parenterales de amplio espectro y de ser necesario incrementar a utilizar triple esquema de antibioticoterapia.

Los neutrófilos al ser células que se encargan de la degradación bacteriana y al identificar que se encuentran disminuidos laboratorialmente se debe de iniciar un tratamiento lo más pronto posible para evitar translocación bacteriana y así evitar el desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica que se puede complicar con una sepsis.

ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE:

EDAD: ____ AÑOS

GÉNERO: ____ 1. HOMBRE 2. MUJER

ETAPA DE TRATAMIENTO: ____ 1. INDUCCIÓN, 2. CONSOLIDACIÓN,
3. MANTENIMIENTO, 4. RECAÍDA

CAUSA DE HEMORRAGIA: ____ 1. TROMBOCITOPENIA 2. COAGULOPATÍA 3.
MIXTA 4. SIN HEMORRAGIA

SITO DE INFECCIÓN: ____ 1. VÍAS RESPIRATORIAS 2. GASTROINTESTINALES 3.
PIEL 4. VÍAS RESPIRATORIAS Y GASTROINTESTINALES 5. SIN EXPLICACIÓN

CARGA LEUCOCITARIA: ____ 1. – 50 000 2. 50000-100 000MIL 3. +100 000

CUENTA DE NUTRÓFILOS: ____ 1.-100 2. 100-200 3. +200

ANEXO 2. CARTA DE AUTORIZACIÓN

Dra. Laura Elena Monge Siordia
Directora de HGP/MF No.31
Mexicali B. C. a Noviembre del 2016

PRESENTE:

Por medio de la presente reciba un cordial saludo, el motivo de la misma es el de solicitar a usted como responsable de esta unidad, autorización para llevar a cabo el siguiente estudio de investigación:

“CAUSAS DE MORTALIDAD POR LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS DEL HGP/MF NO.31 DEL IMSS EN EL PERÍODO 2011-2015 EN MEXICALI B.C.”

El cual consiste en investigar mediante revisión de expedientes clínicos las causas de muerte de los paciente que fallecieron en el periodo del 2011 al 2015 que recibieron tratamiento de LLA la cual nos permitirá valorar la manera integral que se puede manejar un paciente con dicho diagnóstico. Sin más por el momento me despido de usted agradeciendo de antemano todas sus atenciones.

Atentamente:

Dra. Mónica Monserrat Hernández Estrada
Residente de Medicina Familiar

Autorizó:

Testigo

Testigo

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortega Sánchez A, Osnaya Ortega L, Rosas Barrientos V. Leucemia linfoblástica aguda. *Med Inter Mex* 2007; 23 (1): 453–62.
2. Klünder klünder M, Miranda Lora A, Dorantes Acosta E, Zapata Tarrés M, Carranco Hernández T, Escamilla Núñez A. Frecuencia de abandono del tratamiento en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69 (3): 226–32.
3. Keever M, Gómez J, Núñez A, Rojas J. Metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69 (3):175–89.
4. Hurtado IC, Sánchez DP, Espinal DA, Garcés C. Clinical and laboratory evolution of the febrile neutropenia episodes in pediatric patients hospitalized in a Colombian Hospital in 2007-2009. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29 (6):672–6.
5. Vera AM, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica* 2012; 32 (3):355–64.
6. Terreros E, DeLeón R, Sánchez E, Aguilar L, Guzmán L, Martínez C. Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda, México. *Cenetec* 2009;1–42.
7. Ward E, Desantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and Adolescent Cancer Statistics , 2014. *Ca Cancer J Clin* 2014; 64 (2):83–103.
8. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM, Dores GM, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States 2001-2007 2011;119(1):34–43.
9. Gavira U. Alejandro, Ruíz G. Fernando. Guía de Práctica Clínica para Leucemia en niños y adolescentes 2013. 23-43

10. Popular S. Protocolo de la atención para leucemia linfoblástica. Guía clínica y esquema de tratamiento 2014; (1):1–5.
11. Melorose J, Perroy R, Careas S. Costos médicos directos en el tratamiento de leucemia linfocítica aguda en niños y adolescentes en Colombia, Universidad de ciencias aplicadas y ambientales 2015; 15-59.
12. López A, Berbel O. Factores de riesgo para las leucemias agudas infantiles. An Esp Pediatr 1999; 50:439-46.
13. Lassaletta Atienza Á. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. Pediatr Integr. 2008;12(6):551–8.
14. Onciu M. Acute Lymphoblastic Leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2009; 23 (4):655–74.
15. Guía de referencia rápida Leucemia Linfoblástica Aguda del Adulto 2010; 41 (0).
16. Chessells JM. Pitfalls in the diagnosis of childhood leukaemia. Br J Hematol 2001, 114, 506-11
17. Dorantes-Acosta E, Zapata-Tarrés M, Miranda-Lora A, Medina-Sansón A, Reyes-López A, Castillo. Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al seguro popular, con respecto al desenlace. Bol Med Hosp Infant Mex 2012; 69 (3): 190–6.
18. Gaynon PS. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia: Progress achieved and challenges remaining. Curr Hematol Malig Rep 2007; 2 (3):193–201.
19. All D, Degennaro DLJ. Leucemia linfoblástica aguda 2014; 83–116.
20. Cooper S, Brown P, Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Clin North Am 2015; 62 (1): 61–73.
21. Wright A, Zhang B, Ray A, Mack J, Trice E, Balboni T. Associations between end-of-life discussions patient mental health medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. JAMA 2008; 300 (14):1665–73.

22. Cádiz V, Urzúa A, Campbell M. Calidad de vida en niños y adolescentes sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda. *Rev ChilPediatr* 2011; 82 (2): 113–21.
23. Bernal M, Serra I. Leucemia en la infancia: Signos de alerta. *An Pediatr Contin* 2012; 10 (1): 1–7.
24. Zapata Tarrés M, KlünderKlünder M, Cicero Oneto C, Rivera Luna R, Velasco Rios F, Gallo GC. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69 (3): 218–25.
25. Luis A, Hernández A. Tema: leucemia linfoblastica aguda. 2001; Tesis publicada Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/33657256.pdf>
26. Muñoz M, Marquez H, Zarate P, Marquez M. Enterocolitis neutropénica en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría Experience of ten years of neutropenic enterocolitis in intensive care at Instituto Nacional de Pediatría 2014; 381–7.
27. Alvarez M, Sanchez, Torres A, Briones G. Síndrome de lisis tumoral en un embarazo complicado con leucemia linfoblástica aguda Tumor lysis syndrome in a pregnancy complicated with acute lymphoblastic leukemia. *Ginecol Obstet Mex* 2016; 84 (4): 252–6.
28. Gonzalez G, Salmon S, Querol N, Jimenez N, Sell M. Características clinicoepidemiológicas de las leucemias en el niño. *Medisan* 2011;15 (12): 1714–9.
29. Chona Z, Montero E, Inaty J. Leucemia linfoblástica aguda: Evaluación clínico terapéutica del protocolo total XV modificado Hospital Universitario de Caracas 2003-2007 2010; 73 (2): 18–28.
30. Muñoz Ramírez M, Márquez González H, Zárate Castañón P, Márquez Aguirre M, GarcíaVillegas E. Factores asociados con mortalidad en pacientes pediátricos

con leucemia linfoblástica aguda y enterocolitis neutropénica, atendidos en una unidad de cuidados intensivos. *Acta Pediat Mex* 2014; 280–8.

31. Rizo Ríos P, Sánchez-Cervantes F, González-Rivera A, Betancourt-Cravioto M, Meneses-García A, Mohar A, Mortalidad por leucemias en menores de 20 años. México 1998–2002. *Artemisa*. 2002; 62: 8–12.
32. Rendón-Macías ME, Reyes-Zepeda NC, Villasís-Keever M, Meneses Serrano J,- Escamilla Nuñez A. Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012; 69 (3): 153–63
33. Cicero-Oneto C, Zapata-Tarrés M, Velasco FOR, Castillo-Martínez D, Juárez-Villegas L, Moreno-Espinosa S. Análisis de causa-raíz como herramienta para identificar problemas en la atención de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012;69(3):255–62.