



CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRICIA Y PEDIATRÍA

TESIS
MORTALIDAD DEL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO.
EXPERIENCIA DE SEIS AÑOS EN EL CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO

PRESENTADA POR
Luz Elena Berrones Moreno
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA

TUTORES

Dra. Jociela Domínguez Sánchez

Dr. Jorge Alberto Ruiz Morales

ASESOR

Dr. Rodolfo Delgadillo Castañeda

Aguascalientes, Ags. Febrero del 2016.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

LUZ ELENA BERRONES MORENO
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
PRESENTE

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“MORTALIDAD DEL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO. EXPERIENCIA DE SEIS AÑOS EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Pediatría

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

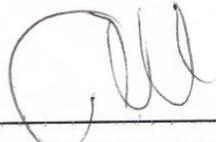
ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”

Aguascalientes, Ags., 28 de Enero de 2016.

DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo

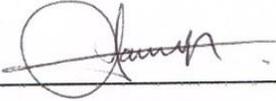
APROBACIONES



DRA. JOCIELA DOMÍNGUEZ SÁNCHEZ

ONCÓLOGO PEDIATRA

Tutor de Tesis



DR. JORGE ALBERTO RUIZ MORALES

ONCÓLOGO PEDIATRA

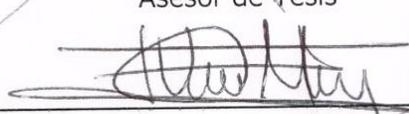
Tutor de Tesis



DR. RODOLFO DELGADILLO CASTAÑEDA

NEFRÓLOGO PEDIATRA

Asesor de Tesis



DR. VICTOR ANTONIO MONROY COLÍN

INFECTÓLOGO PEDIATRA

Titular del Posgrado de Pediatría



DRA. LUCILA MARTÍNEZ MEDINA

INFECTÓLOGO PEDIATRA

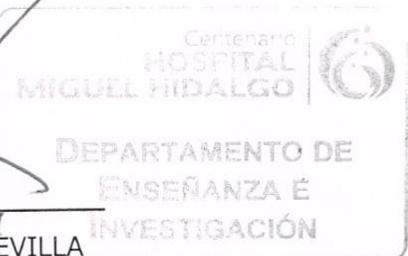
Jefe del Departamento de Pediatría



DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación

Centenario Hospital Miguel Hidalgo





Aguascalientes, Ags, Febrero 2016.

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

P R E S E N T E

Por medio del presente documento hago constar que la **Dra. Luz Elena Berrones Moreno** egresada de la especialidad de **Pediatría** del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, ha completado e integrado de manera satisfactoria su documento de tesis con título: **MORTALIDAD DEL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO. EXPERIENCIA DE SEIS AÑOS EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**, por lo que doy mi aprobación para que continúe con los trámites de titulación y examen de grado reglamentario.

Sin otro particular por el momento reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dra. Jociela Domínguez Sánchez

Dra. Jorge Alberto Ruíz Morales

Médicos Oncólogos Peditras.

Tutores de Tesis.

Dra. Lucila Martínez Medina

Jefe del Servicio de Pediatría

Dr. Victor Antonio Monroy Colín

Médico Titular de Especialización en Pediatría

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/003/2016
Aguascalientes, Ags., a 19 de Enero de 2016

**DRA. LUZ ELENA BERRONES MORENO
MEDICO RESIDENTE III PEDIATRÍA
P R E S E N T E .**

Estimada Dra. Berrones Moreno:

En cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y la legislación Mexicana vigente en materia de Investigación Clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, revisa y aprueba su solicitud del cambio en el título de la tesis, quedando de la siguiente manera:

“MORTALIDAD DEL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO. EXPERIENCIA DE SEIS AÑOS EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”.

Sin otro particular, me despido con un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

**DR. EFRÉN FLORES ÁLVAREZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

c.c.p. DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA, Jefe del Dpto. Enseñanza.
DRA. LUCILA MARTÍNEZ MEDINA.- Jefa del Departamento de Pediatría.
DRA. OFELIA TORRES CORONADO.- Titular del Posgrado de Pediatría.
DRA. JOCIELA DOMÍNGUEZ SÁNCHEZ.- Tutora de tesis.

CADR/cjg*

AGRADECIMIENTOS

Antes que nada agradezco a Dios por todo lo que a lo largo de la vida me ha brindado y el camino en el que me ha puesto.

A mi familia y amigos por su apoyo y cariño incondicional durante toda mi etapa de formación.

Especialmente a mis padres Luz Elena y Miguel por sus ejemplos de integridad y fortaleza que siempre me dan.

A mi novio Jorge Arturo Lomelí que me ha alentado desde un inicio a dar lo mejor de mí y me ha ayudado y comprendido incluso en momentos difíciles.

A esta H. Institución que me ha brindado un hogar a lo largo de estos años de aprendizaje, y a todo el personal y pacientes que me han mostrado una sonrisa, y me permiten tratar de ser cada vez mejor como profesionalista.

A mis queridos profesores que con paciencia me ofrecieron sus enseñanzas, especialmente a mis tutores y asesor de tesis.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL.....	1
ÍNDICE DE GRÁFICAS	2
ACRÓNIMOS.....	3
RESUMEN.....	4
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	8
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	9
CAPÍTULO II. METODOLOGÍA	15
2.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	15
2.2 JUSTIFICACIÓN	15
2.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
2.4OBJETIVOS.....	15
CAPÍTULO III. MATERIAL Y MÉTODOS	16
3.1 TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO	16
3.2 DEFINICIÓN DEL UNIVERSO.....	16
3.3 CRITERIOS.....	16
3.4MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	16
3.5VARIABLES.....	16
3.6ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	32
CONCLUSIONES.....	36
GLOSARIO	37
BIBLIOGRAFÍA.....	38

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1 .Supervivencia global 2007-2012 en niños con cancer por registros del Seguro Popular.	10
Gráfica 2. Pacientes por año de diagnóstico.	18
Gráfica 3. Mortalidad por año de diagnóstico.	19
Gráfica 4. Periodos de tiempo analizados.	20
Gráfica 5. Presentación por género.	21
Gráfica 6. Presentación por diagnósticos.	22
Gráfica 7. Supervivencia general del paciente oncológico pediátrico.	23
Gráfica 8. Supervivencia por género.	24
Gráfica 9. Supervivencia por grupo (LLA bajo riesgo, LLA alto riesgo y otras neoplasias).	25
Gráfica 10. Supervivencia por periodo de tiempo.	26
Gráfica 11. Supervivencia de los pacientes con LLA de bajo riesgo por periodo de tiempo.	27
Gráfica 12. Supervivencia de los pacientes con LLA de alto riesgo por periodo de tiempo.	28
Gráfica 13. Supervivencia de los pacientes con otras neoplasias por periodo de tiempo... ..	29
Gráfica 14. Supervivencia de los pacientes por grupo etario.	30
Gráfica 15. Causa de defunción del paciente oncológico pediátrico del CHMH.	31

ACRÓNIMOS

ALL: Acute lymphoblastic leukemia

LR: Low risk

CENSIA: Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia.

CHMH: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

CNPSS: Comisión Nacional de Protección Social en Salud.

HD: Hodgkin disease.

LLA: Leucemia linfoblástica aguda.

AR: Alto riesgo.

BR: Bajo riesgo.

LMA: Leucemia mieloide aguda.

LMC: Leucemia mieloide crónica.

LH: Linfoma de Hodgkin.

LNH: Linfoma no Hodgkin.

NHL: Non Hodgkin lymphoma.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

RCNA: Registro de cancer en niños y adolescentes.

TNEP: Tumor Neuroectodérmico Primitivo.

RESUMEN

Mortalidad del paciente oncológico pediátrico. Experiencia de seis años en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo

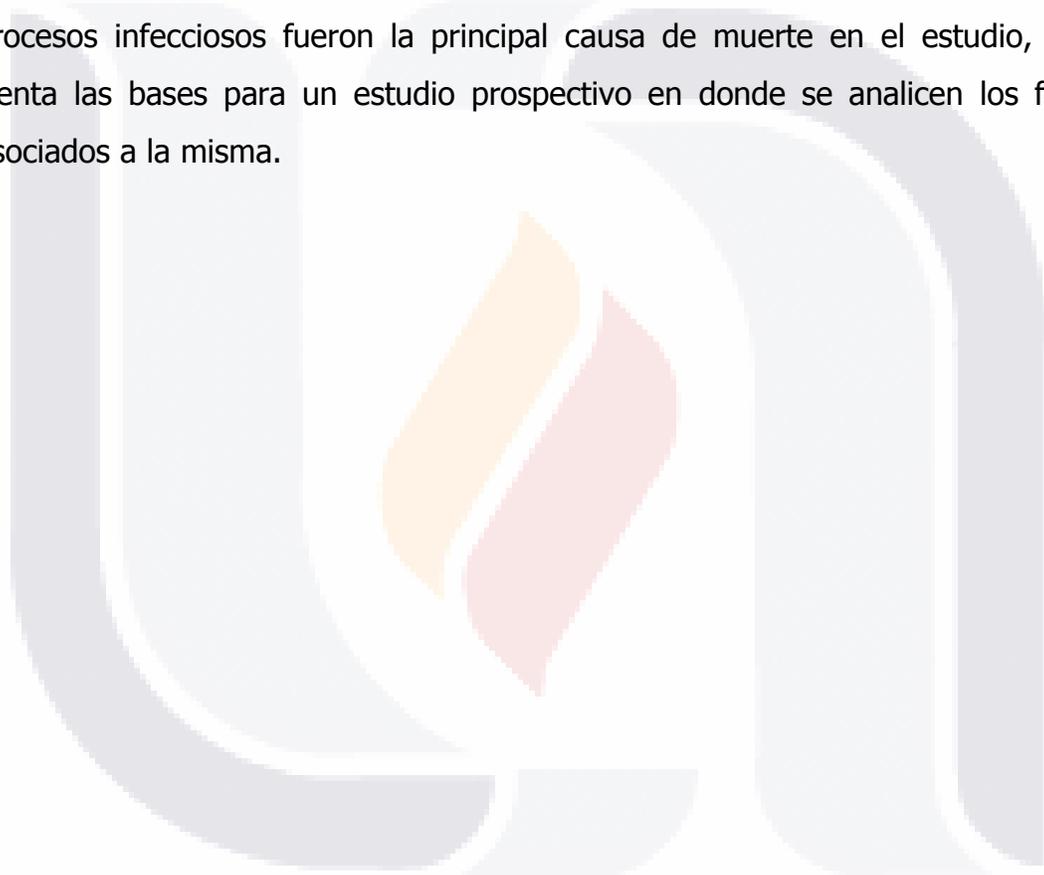
Definición del Problema: El cáncer infantil es un problema de salud pública en México por ser la principal causa de muerte por enfermedad entre 5 y 14 años de edad. Nos encontramos por debajo de la tasa de supervivencia nacional reportada por el CENSIA en el periodo del 2008-2012.

Metodología de la Investigación: Se incluyeron al estudio a los pacientes pediátricos que ingresaron con algún padecimiento oncológico al CHMH durante enero del 2009 a diciembre del 2014, se revisaron los expedientes y se analizó la información considerada relevante mediante el programa estadístico SPSS22. Se realizó una estadística descriptiva mediante frecuencias, rango y medidas de tendencia central. Se obtuvo un análisis univariado de sobrevivencia por Kaplan-Meier, comparando factores con Log rango, con una $p < 0.05$.

Resultados: La muestra final resultó de 251 pacientes, con edades comprendidas entre un mes y 18 años, con media de 7.9, de los cuales el 56% eran de género masculino. En nuestra población se observó 49% con diagnóstico de leucemia (47% del total con LLA), linfomas en el 10.4% (LH 6% y LNH 4.4%), tumor de Wilms en el 6.4% y meduloblastoma en el 6%. De las 95 defunciones ocurridas, se determinó el porcentaje de mortalidad por año de diagnóstico, obteniendo que durante los dos primeros años analizados fallecieron aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados, observando una disminución importante en la mortalidad del 2012 al 2014, donde fallecieron alrededor del 30% de los pacientes.

Al analizar la supervivencia por periodo de tiempo, se aprecia una mejoría importante en la LLA BR y otras leucemias, linfomas y tumores sólidos.

Conclusiones: La supervivencia en el paciente oncológico pediátrico del CHMH se incrementó del 54% en el periodo del 2009 al 2011, a 67% en el periodo del 2012 al 2014, muy semejante a la media nacional de 67.8% según datos del CENSIA. La supervivencia continúa por debajo de lo esperado a nivel internacional. Los procesos infecciosos fueron la principal causa de muerte en el estudio, el cual sienta las bases para un estudio prospectivo en donde se analicen los factores asociados a la misma.



ABSTRACT**Pediatric oncology patient mortality.
Six years experience in the Centenario Hospital Miguel
Hidalgo**

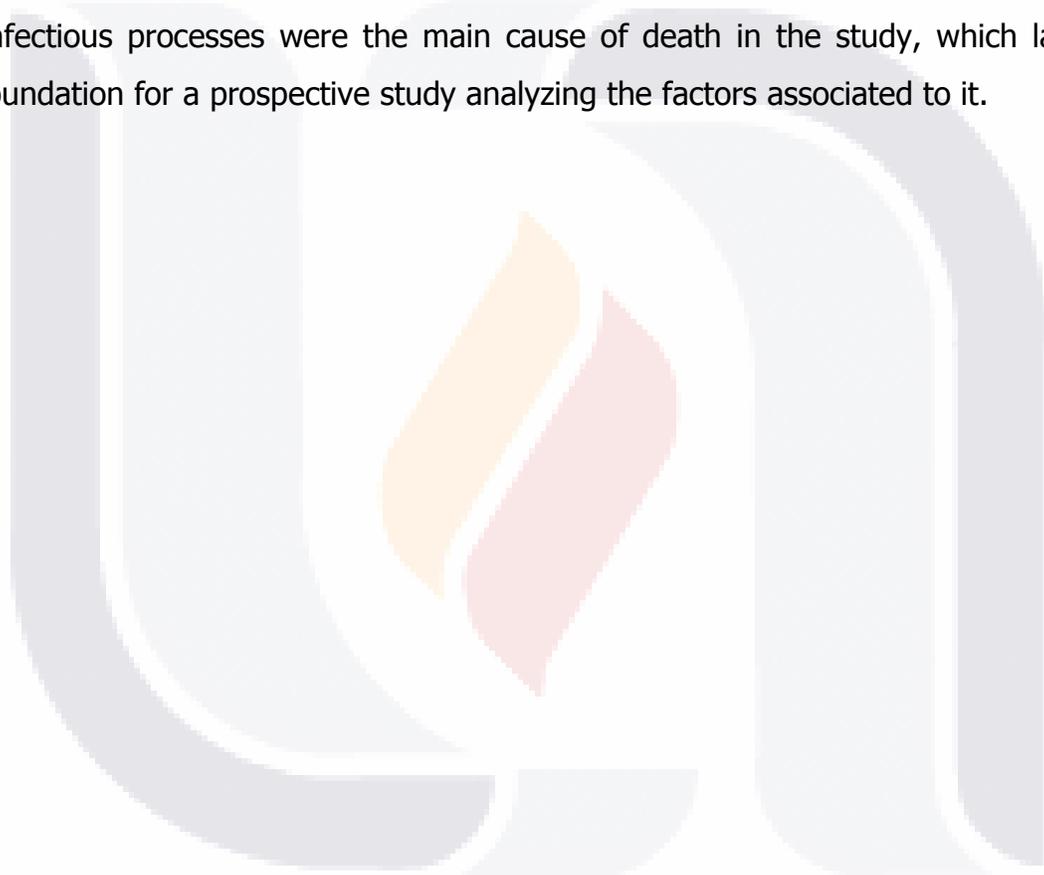
Definition of the Problem: Childhood cancer is a public health problem in Mexico because it's the main cause of death by disease between 5 and 14 years of age. We are below the national survival rate reported by the CENSIA in the period 2007-2012.

Methodology and Investigation: The study included pediatric patients admitted with some oncology disease to the CHMH during January 2009 to December 2014, records were reviewed and analyzed the information considered relevant with the estadistic program SPSS22. Descriptive statistics were performed by frequency, range and measures of central tendency. Univariate survival analysis was obtained by Kaplan-Meier, comparing factors with Log rank, with a $p < 0.05$.

Results: The final sample result of 251 patients, aged between one month and 18 years, with average of 7.9, from which 56% were male gender. In our population was observed 49% with diagnostic of leukemia (47% of the total with ALL), lymphoma in the 10.4% (HD 6% and NHL 4.4%), Wilms tumor in the 6.4% and medulloblastoma in the 6%. From the 95 deaths occurred, it was determined the percentage of the mortality by diagnostic age, obtaining that, during the two first years analyzed they died about half of the patients diagnosed, observing an important decrease in the mortality from 2012 to 2014, where they died about 30% of the patients. The analysis of survival by period of time, an important

improvement is seen in the patients with ALL LR and other leukemias, lymphomas and solid tumors.

Conclusions: Survival in the pediatric oncology patients from the CHMH increase from the 54% in the period from 2009-2011, to 67% in the period from 2012 to 2014, very similar to the national average of 67.8% according yo data of the CENSIA. The survival continue below the expectation for international level. Infectious processes were the main cause of death in the study, which lays the foundation for a prospective study analyzing the factors associated to it.



INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad considerada rara en los niños, la incidencia media anual en Europa es de 140 casos por millón de niños, pero esta enfermedad representa la primera causa de muerte infantil en los países desarrollados. El cáncer es responsable de más del 12% de todas las causas de muerte en el mundo, conforme la esperanza de vida en el planeta va mejorando, la incidencia de cáncer se incrementa en relación a múltiples factores¹.

El 80% de los casos de cáncer infantil en etapas tempranas es curable, sin embargo la biología de esta enfermedad, las dificultades geográficas y las barreras culturales se relacionan con la realidad de los países en vías de desarrollo en los cuales más del 50% de niños acuden con enfermedad avanzada al diagnóstico inicial. Además, la mayoría de las patologías oncológicas no son prevenibles en los pacientes pediátricos, por lo que su detección precoz es fundamental para procurar un mejor pronóstico de la enfermedad².

En la actualidad, el cáncer y su mortalidad en la población de 0 a 18 años de edad representa un problema de salud pública en la República Mexicana, tanto por su frecuencia, como por el impacto en la calidad de vida de los pacientes, así como en el aspecto socioeconómico, debido principalmente a su asociación con múltiples comorbilidades.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

Se estima que mundialmente existen 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer, de los cuales el 3% (360 000) son niños. Asimismo, el cáncer es la segunda causa de muerte en menores de 20 años a nivel mundial, después de los accidentes. Alrededor del mundo cada año se detectan aproximadamente 160 mil nuevos casos de cáncer infantil y mueren alrededor de 90 mil niños por esta causa. En países desarrollados 3 de cada 4 niños sobreviven al menos 5 años después de iniciar su tratamiento, a diferencia de los países en vías de desarrollo en los cuales más de la mitad (60%) mueren³.

En términos generales cuando se efectúa una comparación de la mortalidad de cáncer infantil en países industrializados con la de países en vías de desarrollo, no hay duda de que la tasa de mortalidad es mucho más baja en los primeros, esto se debe a múltiples factores como el desarrollo tecnológico, capacitación constante y un vasto número de especialistas tanto médicos como paramédicos así como gran cantidad de instituciones especializadas en el tema⁴.

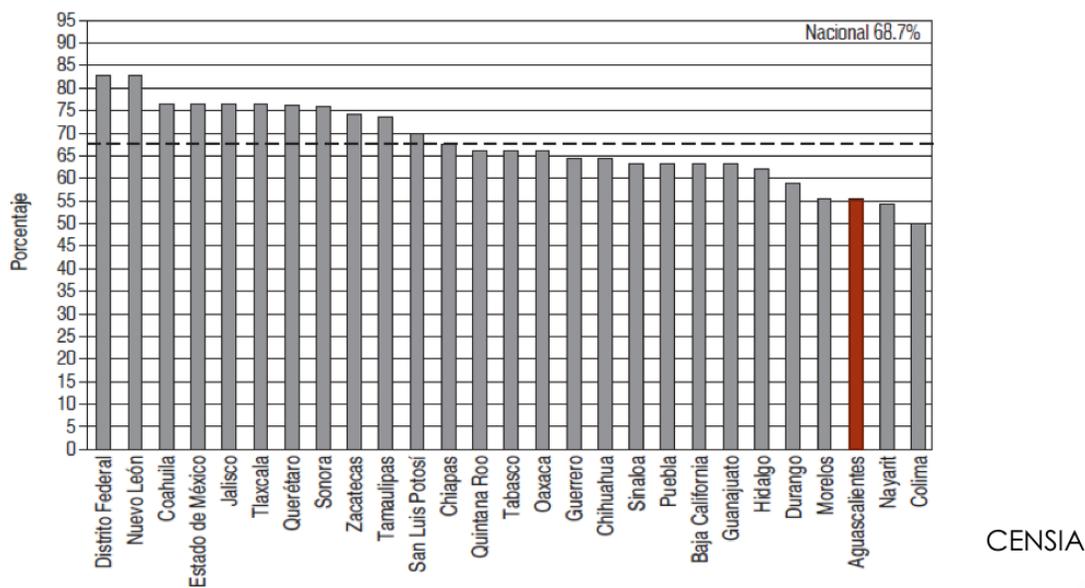
El rezago socio-económico que sufre gran parte de la población de nuestro país es factor determinante para que dos terceras partes de los niños con leucemia no cuenten con un diagnóstico oportuno o un tratamiento eficaz, un diagnóstico oportuno y certero salvaría la vida del 90% de los niños⁵.

En México cada año cerca de 7,000 nuevos casos de cáncer infantil, sumados a los prevalentes, hacen que aproximadamente 18,000 niños y adolescentes requieran atención oncológica, de los cuales 10,000 corresponden a la población sin seguridad social³.

A partir del 2005, el gobierno federal, a través de la Comisión Nacional de Protección Social en Salud (CNPSS) incorporó a la cobertura del Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos al padecimiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en menores de 18 años, paulatinamente fue cubriendo otros tipos de cáncer hasta que, a principios de 2008, se incorporaron a la cobertura financiera por dicho fondo a todos los tipos de cáncer en población menor de 18 años. Con la incorporación de todos los tipos de cáncer a la cobertura financiera del Seguro Popular, se pretende dar mayor oportunidad al diagnóstico y mejorar la supervivencia de los pacientes que padecen dichas enfermedades, así como evitar las catástrofes financieras familiares secundarias al gasto que estas patologías

conlleven. Todo lo anterior hace que, el 55% de los niños en la República Mexicana, sean diagnosticados y tratados por el sistema de los 55 hospitales del Seguro Popular; observando una supervivencia global nacional del 68.7%, siendo de tan sólo 55% en nuestro estado durante el periodo comprendido del 2007 al 2012 (Gráfica 1)⁶.

Supervivencia global del 2007 al 2012 en niños con cáncer/ Estados registrados ante el Seguro Popular



Gráfica 1 .Supervivencia global 2007-2012 en niños con cancer por registros del Seguro Popular.

De acuerdo con los datos de Registro de cáncer en niños y adolescentes (RCNA) del 2011, se tiene actualmente un porcentaje de remisión del 57.3% de los casos, para mortalidad corresponde el 28% y para abandono el 7.5%³.

Los primeros tres lugares, de acuerdo con el tipo histológico del tumor en menores de 20 años, lo ocupan: Leucemias (30-52%), Linfomas y Neoplasias Reticuloendoteliales (10-17.1%) y Tumores del Sistema Nervioso Central (10-11.9%)³.

La mayor parte de los tumores que afectan a los niños menores de 5 años son de naturaleza embrionaria, representando el 40% de los cánceres de los niños. A este grupo pertenecen la leucemia linfoblástica aguda, neuroblastoma, tumor de Wilms,

retinoblastoma y carcinoma hepático. Se piensa que en este grupo de edad los factores prenatales deben jugar un papel importante en la frecuencia de presentación⁷.

El cáncer infantil deriva principalmente de tejidos embrionarios con una alta capacidad proliferativa, lo que hace que por un lado sean muy agresivos y al diagnóstico habitualmente se encuentren en etapas avanzadas, pero por otro lado altamente sensibles a quimio y radioterapia, haciendo posible la curación en más del 60% de los casos⁸.

Otro grupo de tumores como los linfomas, tumores óseos, o tumores testiculares, tienen una incidencia superior en niños de más de 10 años, pensando que en este grupo los factores postnatales entre los que se incluyen factores ambientales pueden ejercer una notable influencia⁷.

Las leucemias representaron la primera causa de muertes por cáncer, un poco más de la mitad del total de defunciones. El mayor número de éstas se observó en el grupo de adolescentes (15 a 19 años), con aproximadamente 30%. El tumor de encéfalo representó el 6% del total de las defunciones. El linfoma no Hodgkin (LNH) constituyó la tercera causa de muerte de tumores malignos, el cual al igual que los casos anteriores, el grupo con más defunciones fue el de adolescentes con 47.4%³.

Un dato sobresaliente es la alta tasa de mortalidad en la población entre 15 y 18 años. Dentro de las características de estos pacientes, muchos de ellos por las razones propias de la adolescencia, interrumpen y abandonan los tratamientos, pero también se observa que muchos son tratados en instituciones de oncología para adultos, documentando una supervivencia menor que cuando se utilizan protocolos pediátricos⁹.

En el caso de la Leucemia Linfoblástica Aguda, los diferentes factores pronóstico que, en los últimos años, se ha considerado que se asocian con la mortalidad en estos niños, se observan son consistentes para los diferentes autores: la edad en el momento de la presentación de la enfermedad y el sexo. Así, los pacientes con edades entre 1 y 9 años y de sexo femenino tienen menor probabilidad de fallecer. Cabe mencionar que la edad es el factor que con mayor frecuencia se ha estudiado¹⁰.

Las características de la enfermedad leucémica y de las células son lo que, actualmente, posee mayor peso para determinar el pronóstico de los niños con LLA. Es claro que, para prácticamente todos los autores, la cuenta de leucocitos al momento del diagnóstico es

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

muy importante: entre menor número, mejor pronóstico. El punto de corte que se utiliza con mayor frecuencia es el de 50,000 células/ μ L. El inmunofenotipo es otro elemento que parece no tener discusión, ya que las leucemias de células tipo B tienen mejor pronóstico, en comparación con las de tipo T. Sin embargo, se han estudiado otras características de las células, como el número de cromosomas y la identificación de traslocaciones o rearrreglos genéticos. Estos últimos, si están presentes, generalmente se asocian con un mal pronóstico. Tal es el caso de la hipodiploidia (< 44 cromosomas) o la presencia de la traslocación t(9; 22), mejor conocida como el cromosoma Filadelfia. Otros elementos que se relacionan con un mal pronóstico, aunque pocos autores los mencionan, son la infiltración leucémica en el sistema nervioso central, la falta de respuesta al tratamiento de inducción a la remisión con quimioterapia y, recientemente, la identificación de enfermedad leucémica mínima residual después del tratamiento (> 1%) en médula ósea (identificada por técnicas de biología molecular)⁸.

Hasta hace treinta años la leucemia aguda era considerada una enfermedad inevitablemente fatal. Se podían conseguir remisiones temporales que después no podían mantenerse. En la actualidad la Leucemia Aguda Linfoblástica, que es la variedad más frecuente en la infancia, tiene una supervivencia a largo plazo que supera el 70%, lo que implica que la mayoría de los pacientes pueden curarse definitivamente¹¹.

La quimioterapia comenzó a usarse inicialmente en las recaídas como un último recurso. Primero se utilizó en monoterapia y luego como poliquimioterapia. Comprobada su utilidad se añadió como una tercera arma terapéutica que se administraba después de la cirugía y/o la radioterapia. En la década de los sesenta y en gran parte gracias a la experiencia acumulada en el tratamiento de las leucemias, comenzó a introducirse en el tratamiento de los tumores sólidos el tratamiento sistemático con quimioterapia asociada a la cirugía y a la radioterapia. A lo largo de los últimos 20 años la utilización combinada de estos procedimientos en estudios coordinados y generalmente multicéntricos han incrementado significativamente la supervivencia a largo plazo de los tumores infantiles¹².

Se han obtenido progresos similares en el tratamiento de los tumores sólidos. Al inicio, cuando la cirugía era el único procedimiento terapéutico disponible, la supervivencia a los dos años oscilaba entre el 0 y el 20% con una mortalidad perioperatoria alta. La

radioterapia empezó a ser utilizada de forma sistemática en la patología infantil en la década de los 50 y los primeros resultados positivos se vieron en la Enfermedad de Hodgkin y en el Tumor de Wilms¹³.

El incremento de la expectativa de vida en los pacientes oncológicos es el resultado de un mejor conocimiento de las enfermedades neoplásicas, así como de la combinación de diferentes medidas terapéuticas y de sostén durante el tratamiento, entre las que cabe destacar: la administración de quimioterapias más intensivas, el trasplante de médula autólogo y alogénico, las transfusiones de hemoderivados, la utilización de factores estimuladores de colonias de granulocitos, la disponibilidad de catéteres intravasculares de larga duración, el progreso de las técnicas de diagnóstico por imagen y el desarrollo de nuevos antimicrobianos en su utilización terapéutica o preventiva. Sin embargo, el incremento de la supervivencia ha favorecido la presencia de comorbilidades, y debido a que se presentan períodos de profunda inmunosupresión, se han considerado las infecciones como una de las complicaciones más frecuentes y devastadoras en estos pacientes^{14,15}.

La quimioterapia disminuye la respuesta inmune. Esta disminución es más marcada durante la fase de quimioterapia de inducción y de consolidación y es moderada durante la fase de mantenimiento. Tras el cese de todas las terapias, la recuperación inmunológica se produce entre los tres meses y el año, por lo que las infecciones continúan siendo la principal preocupación en el manejo de los niños con enfermedades oncológicas. Estos pacientes tienen mayor riesgo de infección a causa de estar expuestos a múltiples variables como enfermedad de base, tipo de terapéutica (quimioterapia, radioterapia), estado nutricional, procedimientos invasivos, internaciones frecuentes y prolongadas, posibilidad de colonización con gérmenes intrahospitalarios, uso de profilaxis antibióticas y tratamientos empíricos. Se produce, además, una alteración de la barrera cutáneomucosa a nivel de los tractos respiratorio, digestivo y urinario cuya disrupción favorece la colonización y posterior penetración de microorganismos que pueden invadir el torrente circulatorio y provocar una infección grave. Por una parte, algunos pacientes portadores de enfermedades hemato-oncológicas presentan inmunocompromiso por las características de su enfermedad (leucemias, linfomas, tumores sólidos con compromiso

de la médula ósea). Por otra, todos los niños con cáncer adquieren inmunocompromiso al iniciar el tratamiento que puede consistir en quimioterapia, radioterapia o ambas. El grado de inmunocompromiso es variable y depende de la enfermedad y del tratamiento. Aun dentro de un mismo esquema terapéutico, los riesgos son muy variables; dependen de la infiltración de la médula ósea, de las dosis de quimioterápicos y su combinación, de las dosis y localización de la radioterapia, de la etapa del tratamiento y de la presencia de catéteres de larga permanencia. A todo esto, se agrega la susceptibilidad particular de cada paciente a los tratamientos administrados¹⁶.

Existen muchas comorbilidades que se pudieran presentar en el paciente oncológico pediátrico, tales como el síndrome de lisis tumoral, síndrome de vena cava superior, compresión medular, hipercalcemia maligna, hipertensión endocraneana, hiperleucocitosis, las cuales pueden estar implicadas ya sea por su patología oncológica de base o por el manejo de la misma, todas ellas debiéndose conocer, prevenir en lo posible, diagnosticar acertadamente y manejar de forma oportuna para obtener el cuidado óptimo integral del paciente y la mejor calidad de vida posible^{17,18}.

“El cáncer pediátrico no es prevenible, pero se puede detectar oportunamente, lo que aumenta la oportunidad de curación”, de acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS). 70% de los casos en niños mexicanos se diagnostica en etapas avanzadas de la enfermedad³.

La detección oportuna sigue siendo la tabla de salvación. De acuerdo con la Alianza Anticáncer Infantil, 70% de los niños que viven con esta enfermedad pueden curarse si se les detecta a tiempo y recibe su tratamiento adecuado. Sin embargo, la situación es diferente para los niños con cáncer de los países en desarrollo”, indicó la OPS. Las causas de este rezago son el limitado acceso al tratamiento, su abandono, la recurrencia de la enfermedad, pero principalmente los diagnósticos tardíos³.

CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

2.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

En la actualidad, el cáncer y su mortalidad en la población de 0 a 18 años de edad representa un problema de salud pública en la República Mexicana.

Nos encontramos por debajo de la tasa de supervivencia nacional reportada por el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia en el periodo del 2007-2012.

2.2 JUSTIFICACIÓN

La mortalidad analizada en el presente estudio sentará las bases para definir, en un estudio prospectivo, factores de riesgo asociados a la mortalidad, con la finalidad de incrementar la supervivencia en estos pacientes.

2.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la mortalidad del paciente oncológico pediátrico del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (CHMH), durante el periodo comprendido de enero del 2009 a diciembre del 2014?

2.4 OBJETIVOS

- **Objetivo General:**

Conocer la mortalidad del paciente oncológico pediátrico atendido en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el periodo comprendido de enero del 2009 a diciembre del 2014.

- **Objetivos Específicos:**

- Identificar la sobrevida en 2 periodos determinados:
 - 2009-2011
 - 2012-2014
- Comparar la sobrevida en nuestro hospital con lo reportado por el CENSA.
- Conocer las causas principales de mortalidad en la población analizada.

CAPÍTULO III. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO

El presente es un estudio retrospectivo, observacional y analítico.

3.2 DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Se incluyeron todos los pacientes pediátricos, con algún diagnóstico oncológico, que ingresaron al servicio de oncología durante el periodo del 2009 al 2014.

3.3 CRITERIOS

- Inclusión:
 - Expedientes de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico oncológico de recaída, atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en el periodo comprendido de enero 2009 a diciembre del 2014.

- Exclusión:
 - Expedientes de pacientes fuera del rango de edad, diagnóstico y periodo de tiempo establecidos.
 - Expedientes perdidos.
 - Expedientes sin información necesaria para recabar las variables en el estudio.

3.4 MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se realizó un muestro no probabilístico por conveniencia, donde se revisaron la base de datos del Seguro Popular y del departamento de oncología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Una vez capturados el 100% de los pacientes con criterios de inclusión durante el periodo de estudio, se revisaron los expedientes de archivo clínico de la muestra a estudiar.

3.5 VARIABLES

- Dependientes:
 - Mortalidad.

- Sobrevida.
- Independientes:
 - Género.
 - Edad.
 - Grupo etario.
 - Año de diagnóstico.
 - Periodo de tiempo entre el diagnóstico y la muerte o última consulta.
 - Tipo de neoplasia.
 - Causa de mortalidad.

3.6ANÁLISIS ESTADÍSTICO

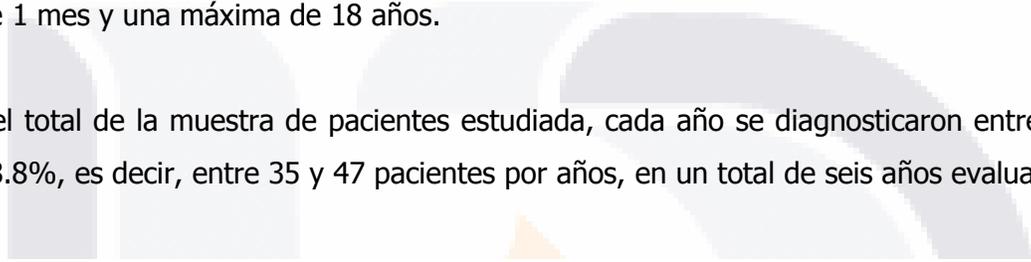
- Se obtuvo una lista de los pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico empleando la base de datos de Seguro Popular y del departamento de Oncología del CHMH.
- Se revisaron los expedientes en Archivo y en el sistema operativo del hospital.
- Se capturó la información necesaria en una hoja de recolección de datos en Word.
- Se transfirió toda la información recabada en un documento en Excel.
- Se analizó la información relevante mediante el el programa estadístico SPSS22.
- Se realizó una estadística descriptiva mediante frecuencias, rango y medidas de tendencia central.
- Se obtuvo un análisis univariado de sobrevida por Kaplan-Meier, comparando factores con Log rank, con una $p < 0.05$.

RESULTADOS

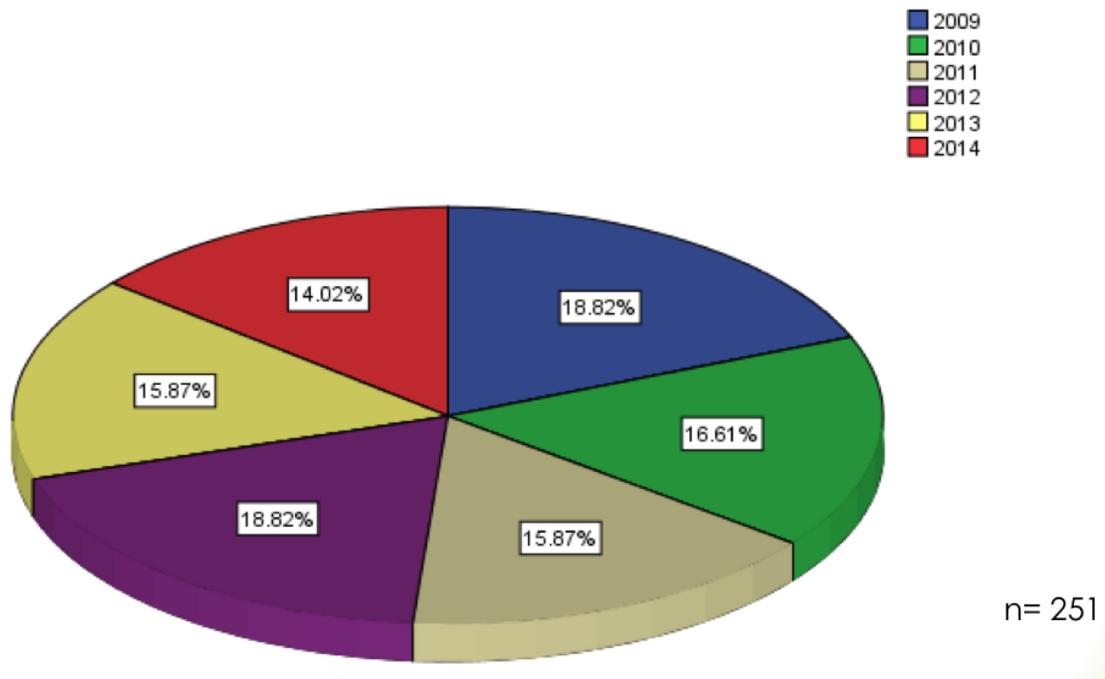
Se incluyeron un total de 251 pacientes pediátricos atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, los cuales recibieron el diagnóstico de alguna patología oncológica durante el periodo comprendido de enero del 2009 a diciembre del 2014.

La edad promedio de los pacientes al diagnóstico fue de 7.9 años (+-5.2), con una mínima de 1 mes y una máxima de 18 años.

Del total de la muestra de pacientes estudiada, cada año se diagnosticaron entre el 14 y 18.8%, es decir, entre 35 y 47 pacientes por años, en un total de seis años evaluados.

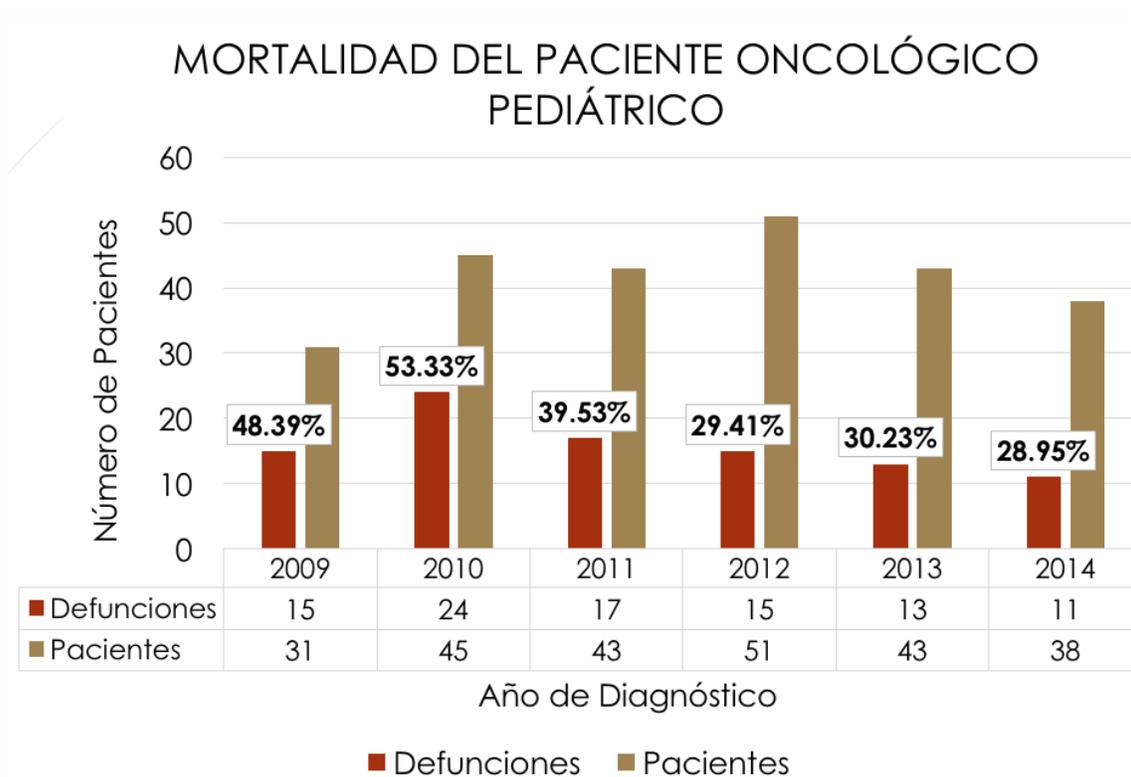


AÑO DE DIAGNÓSTICO



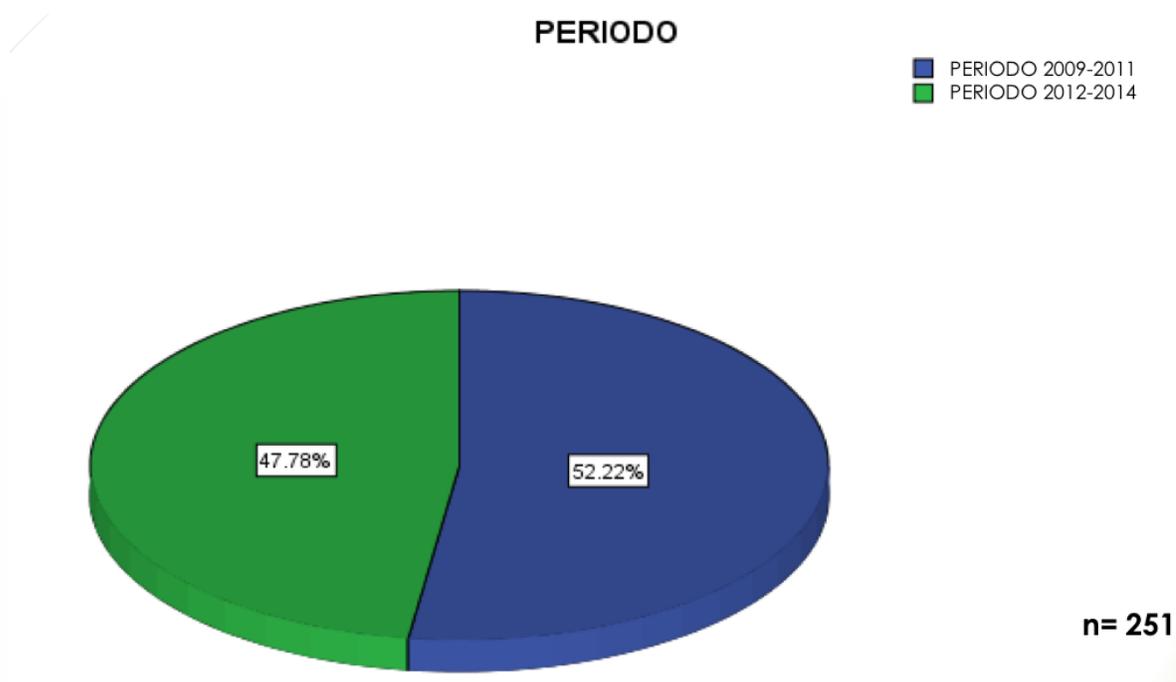
Gráfica 2. Pacientes por año de diagnóstico.

De las 95 defunciones ocurridas, se determinó el porcentaje de mortalidad por año de diagnóstico, donde se aprecia que principalmente durante los dos primeros años analizados, fallecieron aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados, principalmente en el 2010 hasta un 53.3%; así mismo se observa una disminución importante en la mortalidad del 2012 al 2014, donde fallecieron alrededor del 30% de los pacientes.



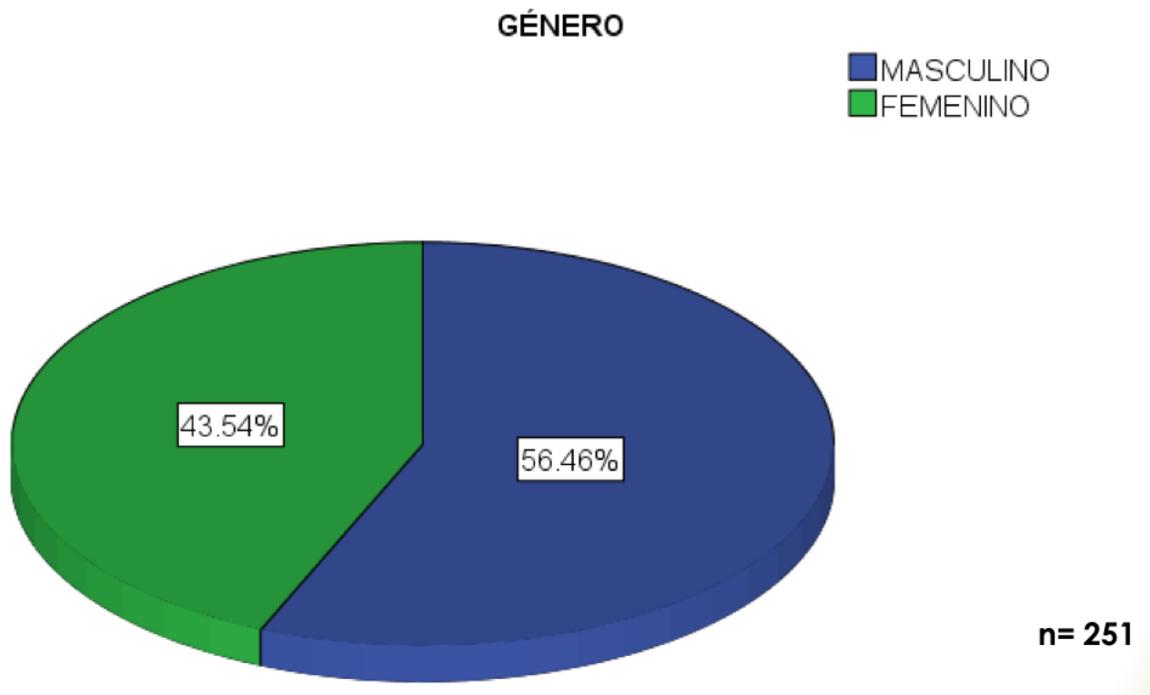
Gráfica 3. Mortalidad por año de diagnóstico.

Se dividió la muestra de pacientes en dos periodos de tiempo, el primero del 2009 al 2011, el segundo del 2012 al 2014, cada uno comprendiendo tres años consecutivos, presentando una cantidad parecida de pacientes (131 en el primer periodo y 120 en el segundo), además de una similitud estadística en las variables analizadas.



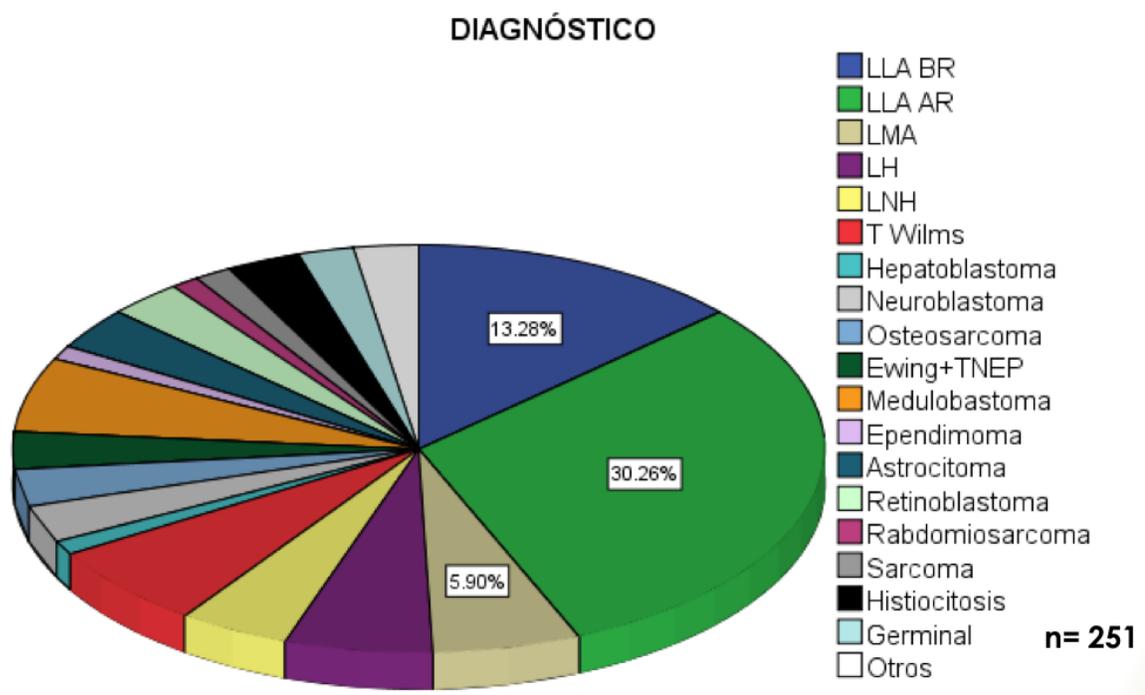
Gráfica 4. Periodos de tiempo analizados.

Del total de la muestra analizada se observó que predominaba ligeramente el género masculino con 140 pacientes (56% de la muestra), mientras el 44% fueron mujeres (111 pacientes).



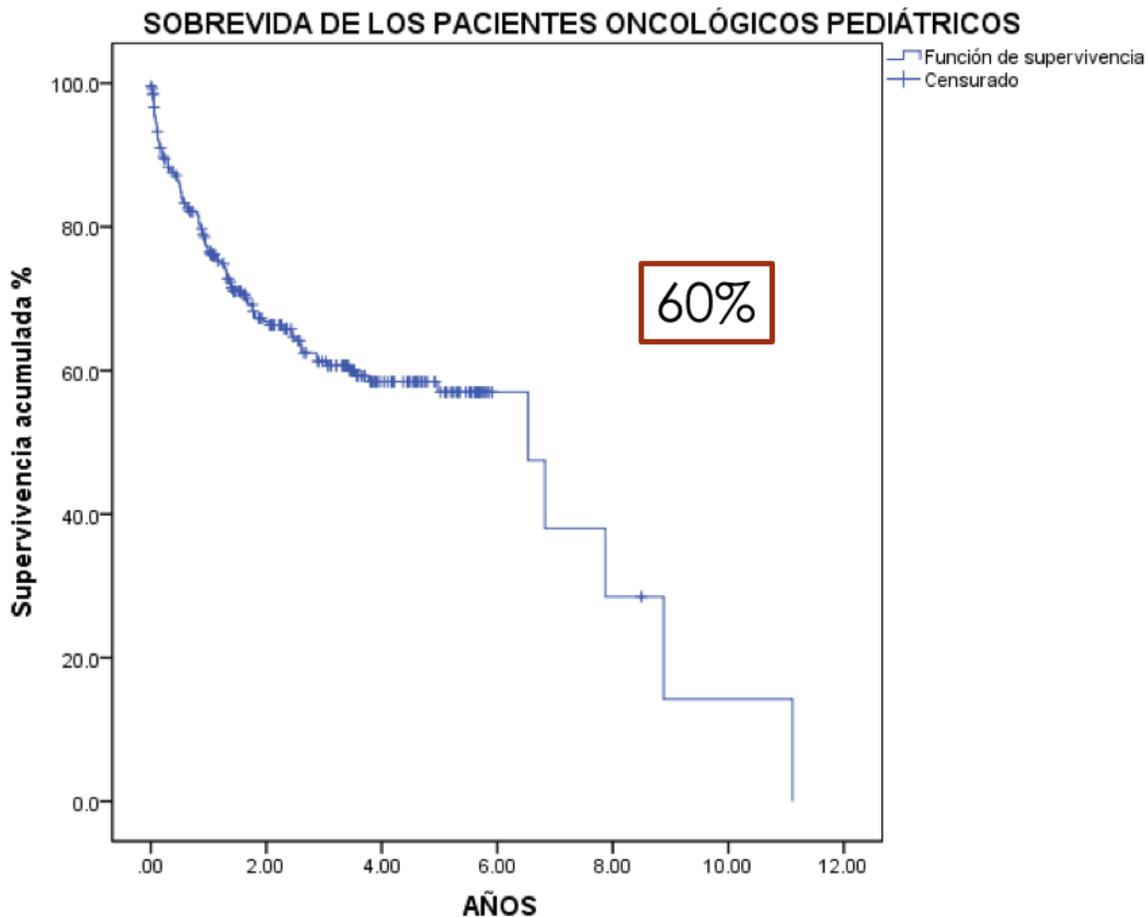
Gráfica 5. Presentación por género.

De los pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico que ingresaron del 2009 al 2014 se observa que el 43% se presentaba un diagnóstico de leucemia linfobástica aguda (30% de alto riesgo, es decir 73 pacientes; y 13% de bajo riesgo, lo que equivale a 33 pacientes), los cuales sumados a los pacientes que presentaban otros tipos de leucemia (leucemia mieloide aguda en 16 casos) hacen un total de 123 pacientes, casi la mitad de la población analizada. Sobresale también la cantidad de pacientes con diagnóstico de linfoma (LH 15 casos= 6% y LNH 11 casos= 4.4%), tumor de Wilms en el 6.4% de la muestra (16 pacientes) y meduloblastoma en 15 pacientes (6% de los casos).



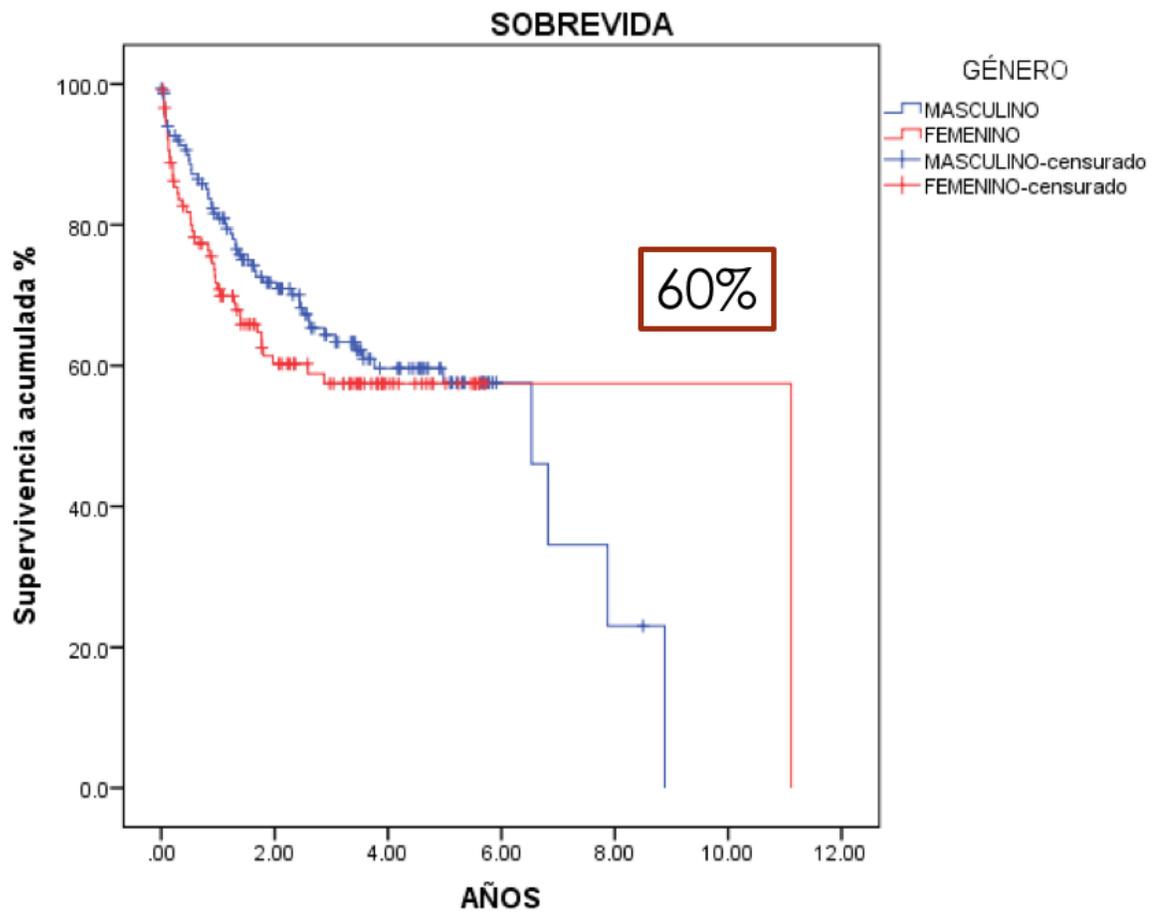
Gráfica 6. Presentación por diagnósticos.

La supervivencia general a cinco años a partir del diagnóstico, en los pacientes pediátricos con patología oncológica atendidos en nuestro hospital durante el periodo comprendido desde enero del 2009 hasta diciembre del 2014, es del 60%.



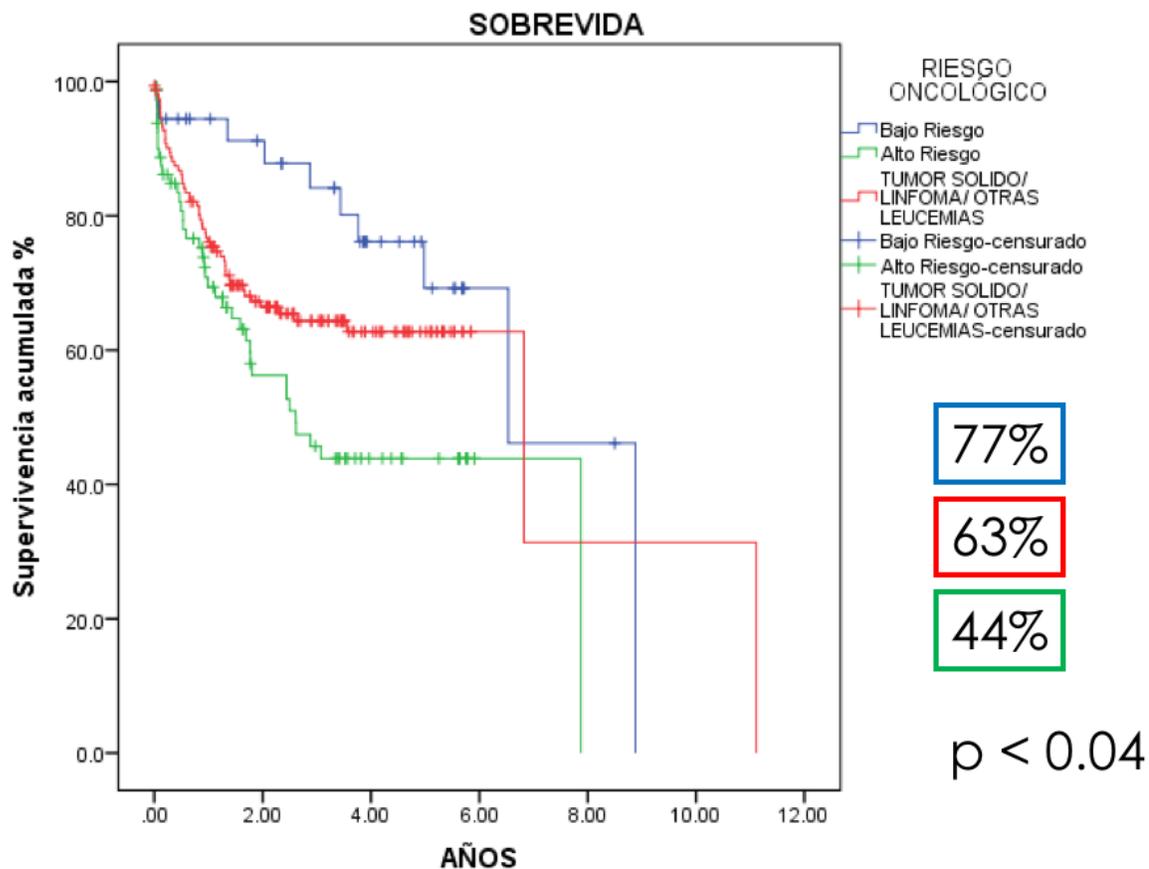
Gráfica 7. Supervivencia general del paciente oncológico pediátrico.

La supervivencia se observó discretamente mayor en los pacientes de género masculino en etapas tempranas desde el diagnóstico oncológico, sin embargo no existió diferencia significativa, obteniendo a cinco años una supervivencia del 60% en ambos grupos.



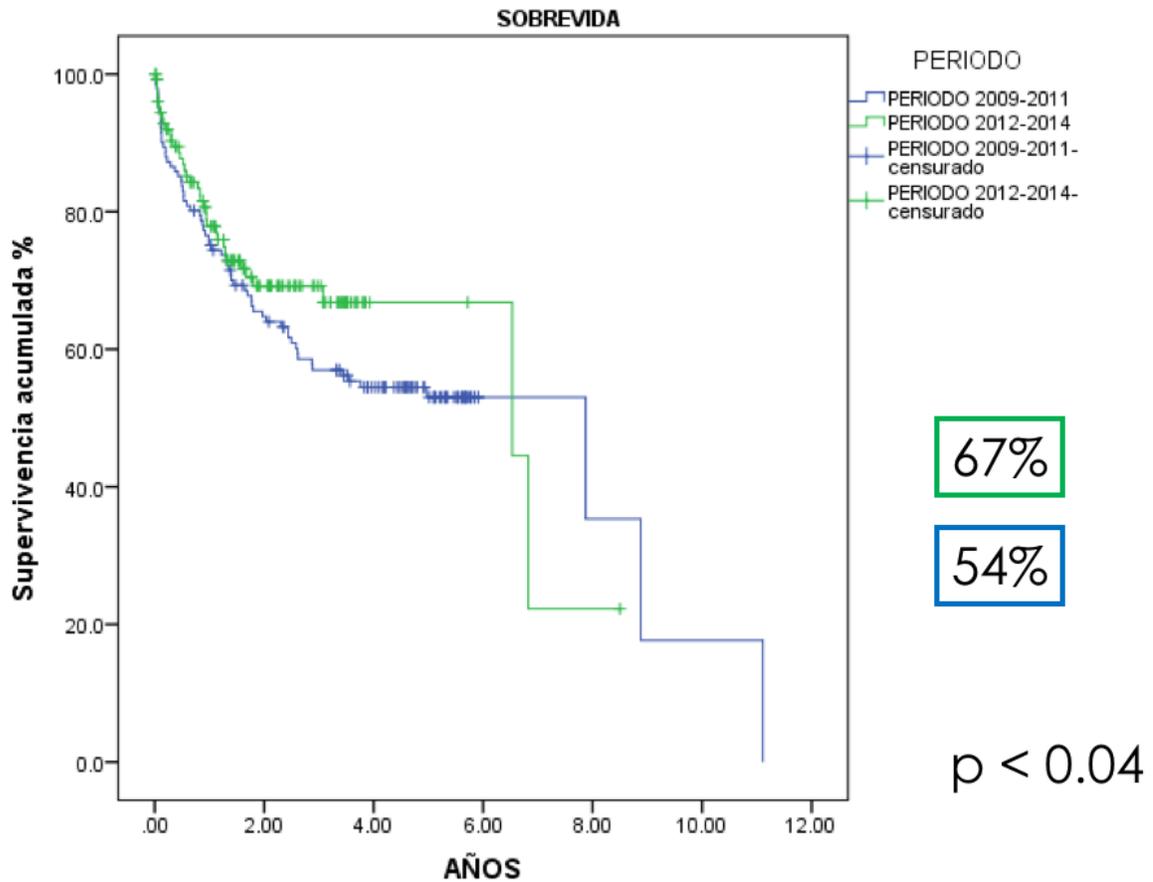
Gráfica 8. Supervivencia por género.

Se clasificó la supervivencia en tres grupos diagnósticos encontrando en los pacientes con leucemia linfobástica aguda de bajo riesgo una sobrevida a cinco años del 77%, mientras que en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo tiene una sobrevida de tan solo 44%, y en el resto de las leucemias, linfomas y tumores sólidos la sobrevida es del 63%, lo anterior con una $p < 0.04$.



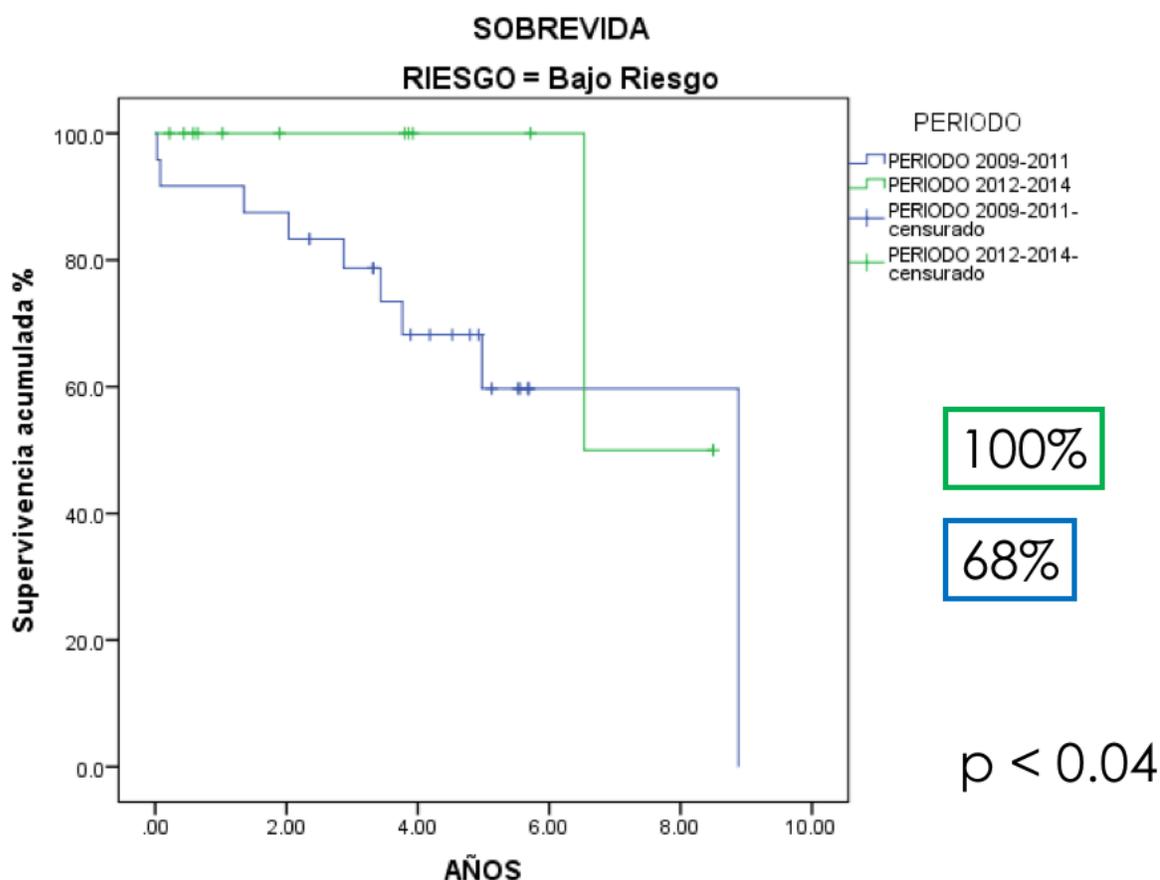
Gráfica 9. Supervivencia por grupo (LLA bajo riesgo, LLA alto riesgo y otras neoplasias).

En cuanto a las supervivencia clasificada por periodo de tiempo, tenemos que de los pacientes diagnosticados entre el 2009 y el 2011 presentaron a cinco años una supervivencia general del 54%, lo cual se comparó con el segundo periodo de tiempo establecido donde la supervivencia aumentó a 67%, esto con una $p < 0.04$.



Gráfica 10. Supervivencia por periodo de tiempo.

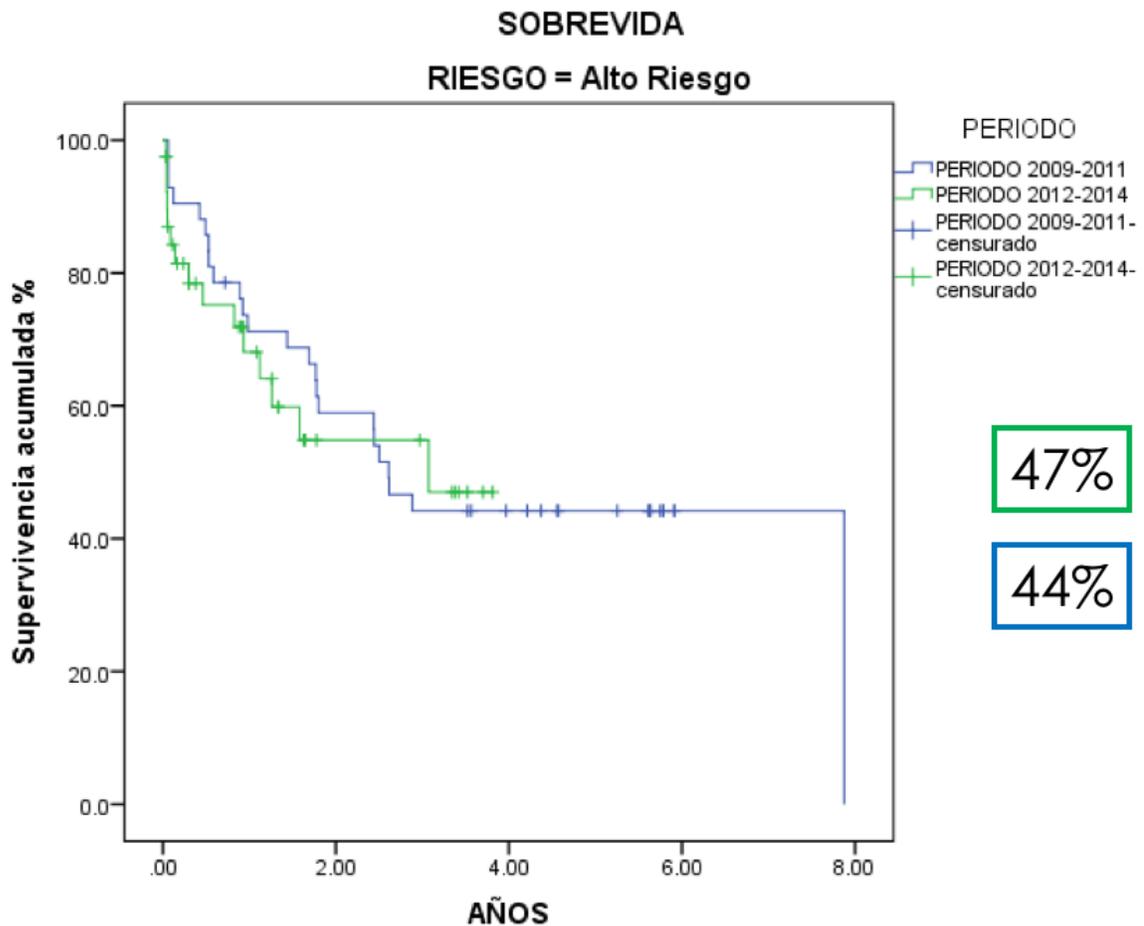
Específicamente en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfobástica aguda de bajo riesgo se observó que la supervivencia, por periodo de tiempo, fue del 68% a cinco años en aquellos diagnosticados del 2009 al 2011, mientras que no se han presentado defunciones en los pacientes del segundo periodo, con una $p < 0.04$.



Gráfica 11. Supervivencia de los pacientes con LLA de bajo riesgo por periodo de tiempo.

En los pacientes diagnosticados con leucemia linfobástica aguda de alto riesgo se presenta una supervivencia a cinco años similar en ambos periodos de tiempo, sin una diferencia

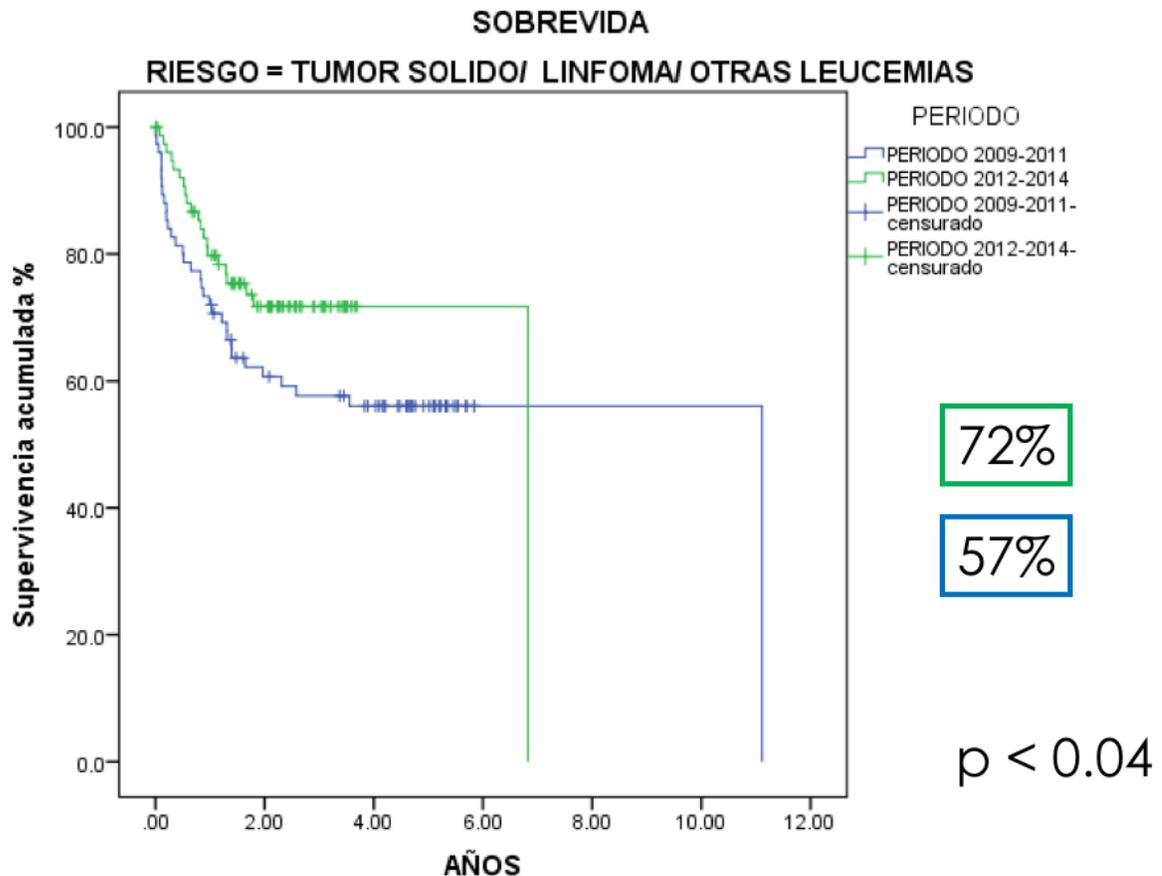
significativa, siendo de 44% en aquellos con diagnóstico en el primer periodo, y de 47% en los diagnosticados entre el 2012 y 2014.



Gráfica 12. Supervivencia de los pacientes con LLA de alto riesgo por periodo de tiempo.

En el resto de las leucemias, linfomas y tumores sólidos se aprecia que cuando fueron diagnosticados durante el 2009 al 2011 presentaron una supervivencia a cinco años del

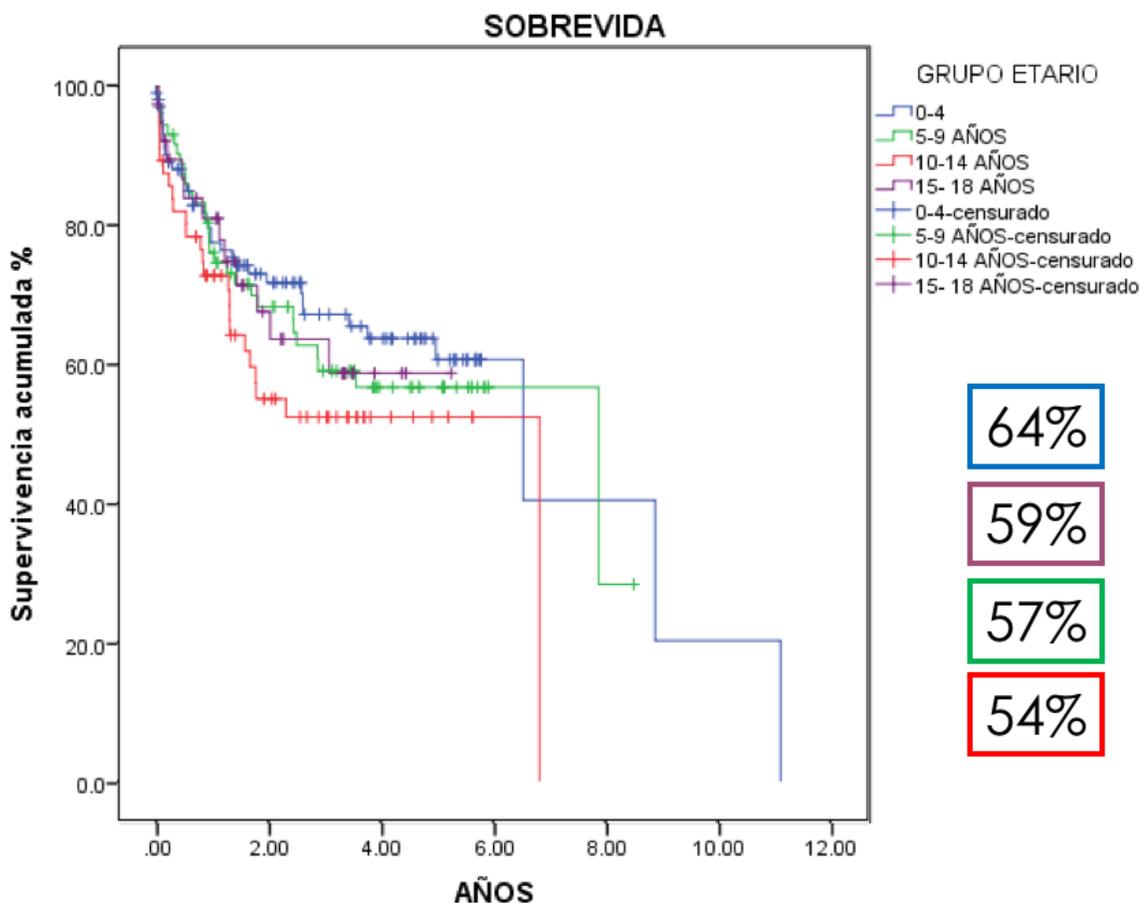
57%, mientras que aquellos con dichos diagnósticos durante el segundo periodo de tiempo tienen una mejoría significativa en su sobrevida del 72%, con una $p < 0.04$.



Gráfica 13. Supervivencia de los pacientes con otras neoplasias por periodo de tiempo.

De acuerdo a la división por grupo etario, se observa que, durante los seis años analizados, aquellos con una mejor sobrevida fueron los de edades entre 0 y 4 años al diagnóstico, con una supervivencia a cinco años del 64%; después el grupo con

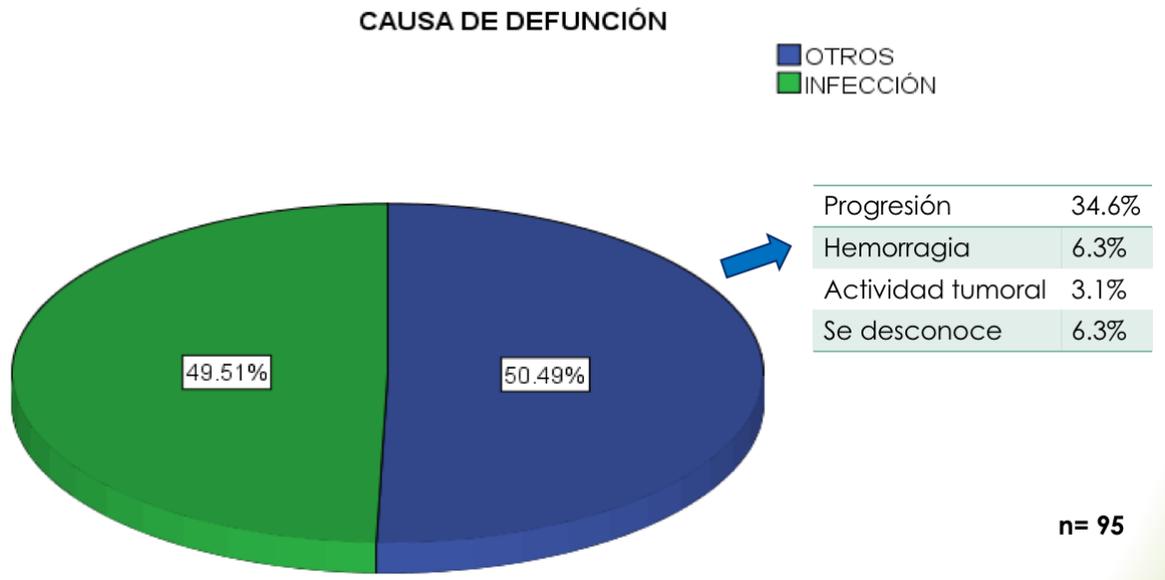
diagnóstico oncológico de entre 15 y 18 años de edad con un 59% de sobrevida; con 57% aquellos entre los 5 y 9 años de edad, y con una menor sobrevida los que se encontraban entre los 10 y 14 años al diagnóstico, con una supervivencia a 5 años del 54%, lo anterior sin haber una diferencia estadísticamente significativa.



Gráfica 14. Supervivencia de los pacientes por grupo etario.

De los pacientes estudiados durante el presente trabajo, fallecieron 95, es decir un 37%, y la mayor causa de defunción (46 pacientes) fueron las asociadas a algún proceso

infeccioso. Dentro de las otras causas que se presentaron sobresalió principalmente la progresión en un 34.6% de los casos.



Gráfica 15. Causa de defunción del paciente oncológico pediátrico del CHMH.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Nuestra población analizada mediante el presente estudio consistió en una muestra de 251 pacientes donde se incluyeron a todos los pacientes de 18 años o menos con diagnóstico oncológico durante el periodo comprendido de enero del 2009 a diciembre del 2014. Se eliminaron dos pacientes por no encontrarse, por parte de archivo, los expedientes físicos y no contar con notas electrónicas, necesarios para recabar las variables mínimas indispensables para nuestro estudio. Se excluyeron además aquellas neoplasias de tipo benigno o enfermedades hematológicas premalignas.

De 230 muertes registradas en el RCNA durante el periodo 2005-2010, de acuerdo con los registros existentes, la letalidad más alta se presenta en el 2010 con 26.5 muertes por cada 100 menores de 20 años, seguida por las muertes que ocurrieron en el 2009 cuando se registró una letalidad del 8.6%, en tanto que en 2008 fue de 8.3%.

En el CHMH se documentaron, de acuerdo a nuestros registros, que ocurrieron 95 defunciones en pacientes pediátricos diagnosticados durante el periodo del 2009-2014 con alguna patología oncológica, es decir, el 37.8% de nuestra muestra. Analizando por año de diagnóstico, la mortalidad más alta se registró en los pacientes diagnosticados en el 2010, de donde fallecieron el 53.5% de los pacientes, lo que representa el 25.3% de nuestra muestra analizada. Murieron el 48.3% de nuestros pacientes diagnosticados en el 2009, representando el 15.8% de las defunciones. Así mismo se observó una mortalidad del 39.5% de los pacientes diagnosticados en el 2011 (17.9% del total de nuestras defunciones). Se apreció una disminución en el número de defunciones en nuestros pacientes diagnosticados durante los últimos 3 años, de aproximadamente el 30% por años (de un 11.6 a un 15.8% del total de las muertes).

La población inscrita en el RCNA durante el periodo 2005-2010, pacientes menores de 20 años, cuya distribución por sexo muestra un predominio masculino, con el 54.9% del total de los casos. En nuestra muestra se obtuvo un porcentaje similar de 56% de predominio masculino, lo que representaría una relación 1.26:1. Por sexo el mayor porcentaje de defunciones se presentó en hombres en un 56.6%, al igual que en nuestro estudio que ocurrió en el 54.7% (52).

De acuerdo a los registros del CENSIA los primeros tres lugares, de acuerdo con el tipo histológico del tumor, lo ocupan: Leucemias (30%), Linfomas y Neoplasias Reticuloendoteliales (17.1%) y Tumores del Sistema Nervioso Central (11.9%). Cabe destacar que existe un 35.5% de tumores que aparecen en el sistema sin dato alguno.

Según nuestros registros, el 49% de la muestra contaba con diagnóstico de Leucemia (LLA 106= 43%, LMA 16= 6%, LMC un caso), Linfomas en el 10.3% (LH 15 y LNH 11) y Tumores del Sistema Nervioso Central en el 12.3% de los casos, de los cuales la mitad se trataba de Meduloblastoma (15), otro diagnóstico que llama la atención es el Tumor de Wilms en el 6.4% de la muestra (16 pacientes).

Por datos del CENSIA, las leucemias representaron la primera causa de muertes por tumores malignos, un poco más de la mitad del total de defunciones. El mayor número de éstas se observó en el grupo de adolescentes (15 a 19 años), con aproximadamente 30%. Por sexo, existieron más defunciones en hombres que en mujeres por leucemias. En cuanto a la clasificación de las leucemia por estadística del CENSIA, el tipo más común fue la linfoide con el 81.3% de los casos. Por grupo etario, el de 10 a 14 fue el más afectado con el 51.5% de los casos de leucemia, seguido del grupo de 5 a 9 años con el 18.4%, todos ellos pertenecientes al de tipo Linfoide.

En nuestras estadísticas observamos que las leucemias representan en 55.8% (64.1% LLA AR), de las defunciones (53 casos), 66% siendo del género masculino. La LLA se presenta en el 86% de las leucemias, Por grupo etario siendo más frecuente en el grupo de 5 a 9 años (36 pacientes= 34%), de los cuales fallecieron un 36% (13), la mayoría de alto riesgo (10); posteriormente el grupo de 0 a 4 años de edad (34 pacientes= 32%), de estos falleciendo falleciendo 14 (41%), más de la mitad de alto riesgo (57.1%); y en edades de 10 a 18 años se observa una disminución en la frecuencia (16% en total), sin embargo con una mortalidad mayor (47%).

De los tipos de linfomas y neoplasias reticuloendoteliales, predomina la enfermedad de Hodgkin con el 45.9% de los casos de este tipo de cáncer, seguido por el Linfoma no Hodgkin con el 26.9%. El grupo etario con mayor afectación es el de 10 a 14 años con el 60.4% de los linfomas reportados. Representando el 6% del total de las defunciones, el

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

linfoma no Hodgkin constituyó la tercera causa de muerte de tumores malignos. Al igual que los casos anteriores el grupo con más defunciones fue el de adolescentes con 47.4%. Por sexo resultó significativo que del total de decesos los hombres fallecieron más que mujeres por éste linfoma.

En nuestro el grupo etario que presentaba mayor frecuencia de diagnóstico de linfoma fue el de 15 a 18 años, representando el 34.6% de la población con linfoma analizada. Muriendo el 15.4% de los pacientes con linfoma en nuestra muestra, correspondiendo a pacientes con LNH, sin predominio de sexo.

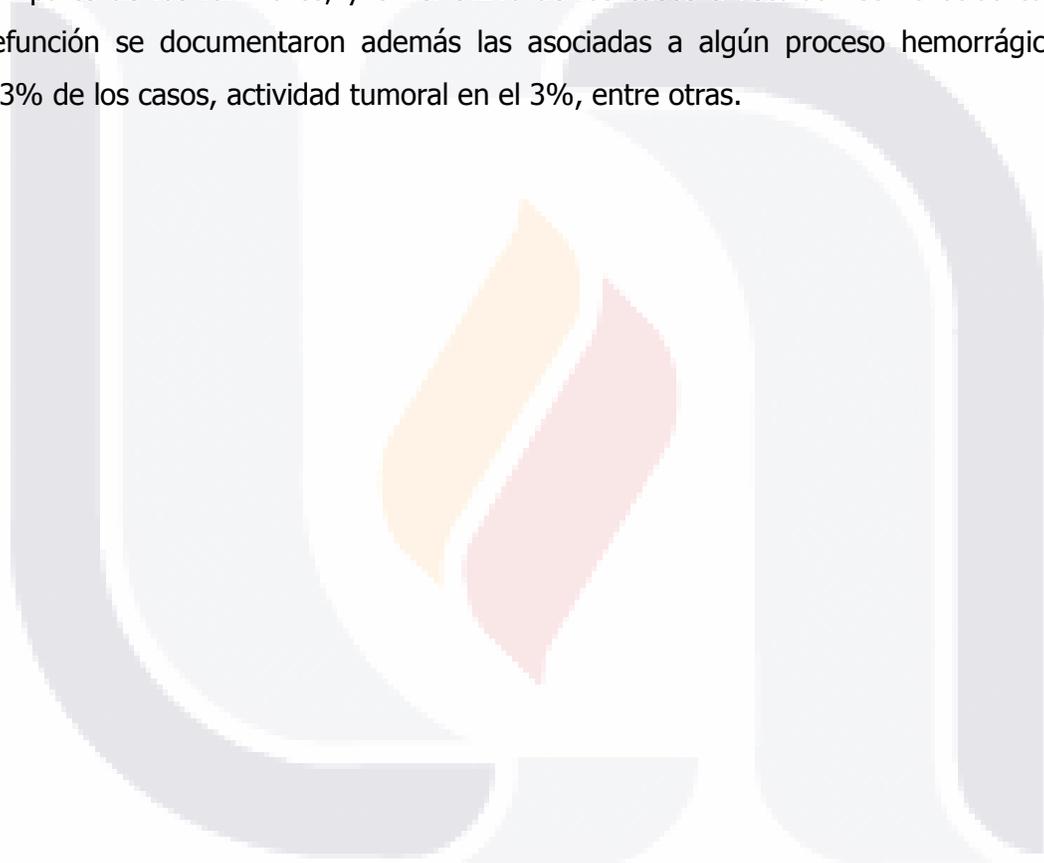
Respecto al resto de las neoplasias analizadas en nuestro estudio se observa representan el 40% de las defunciones, predominando como causa Meduloblastoma (23.6%) y Osteosarcoma (10.5%).

En cuanto a la distribución general por edad, de acuerdo al CENSIA, la mayor concentración de los casos inscritos se ubica en el grupo de 10 a 14 años (53.4%), seguido del grupo de 5 a 9 años (30.7%). En general, el mayor número de muertes reportadas en el RCNA en cuanto al grupo etario se encuentra en el de 10 a 14 años con el 49.5%. Le siguen en importancia los grupos de 5 a 9 años (28.5%); el de 15 a 19 años que concentra de cada 5 defunciones, y el de 1 a 4 años (2.2%).

En nuestra población dividida por grupo etario al diagnóstico también se observa una mayor mortalidad de los 10 a 14 años, de un 46%, después de 5 a 9 años en un 43%, luego en la población de 15 a 18 años (41%) y por último en aquella de 0 a 4 años con un 36% de mortalidad.

Destaca la significancia estadística al analizar la supervivencia por periodo de tiempo, donde se aprecia una mejoría importante en la LLA AR y otras leucemias, linfomas y tumores sólidos, lo anterior probablemente por causas multifactoriales, como pudieran ser los diagnósticos más completos de acuerdo al riesgo, un mejor apego en los programas de tratamiento, menor abandono, mayor apoyo integral como en el aspecto psicológico y nutricional, mejora en la detección de complicaciones, profilaxis antibiótica.

La principal causa de defunción observada en nuestros pacientes oncológicos pediátricos fueron aquellas asociadas a algún proceso infeccioso, en casi la mitad de la muestra analizada. A nivel internacional las infecciones se consideran también de los principales factores que contribuyen a la defunción en este tipo de pacientes, sin conocer la prevalencia de la misma en el reporte del CENSIA. Del resto de las defunciones se observa la progresión de la enfermedad como una importante causa de defunción, en un 34.6% del total de las muertes, atribuida en el 4.2% de los casos a la suspensión del tratamiento por parte de los familiares, y en el 5.2% de los casos a recaída. Como otras causas de defunción se documentaron además las asociadas a algún proceso hemorrágico en el 6.3% de los casos, actividad tumoral en el 3%, entre otras.



CONCLUSIONES

El cáncer infantil continúa siendo un problema importante de salud pública en nuestro país.

En la mayoría de los casos no se puede prevenir, sin embargo la detección y manejo oportunos continúan siendo el arma fundamental para mejorar el pronóstico en esta población. La filosofía actual no es solo curar, sino "curar con los mínimos efectos secundarios y la mejor calidad de vida". Como retos para el futuro queda la atención especializada a los adolescentes, el descubrimiento de nuevas modalidades terapéuticas, prevención, detección y manejo oportuno de las complicaciones, una terapia mas personalizada, mayores centros de atención con la desconcentración y descentralización de la atención en oncología pediátrica asegurando el acceso universal a todos los niños a una atención integral clínica, social, emocional y psicológica que permita integrar a los niños curados a la sociedad.

En el presente estudio pudimos apreciar que la supervivencia en el paciente oncológico pediátrico del CHMH se incrementó del 54% en el periodo del 2009 al 2011, a 67% en el periodo del 2012 al 2014, muy semejante a lo reportado en la media nacional que es del 67.8% según datos del CENSIA.

La supervivencia continúa por debajo de lo esperado a nivel internacional.

Los procesos infecciosos fueron la principal causa de muerte en el estudio.

Conociendo que la principal causa de muerte es secundaria a infección, el estudio sienta las bases para un estudio prospectivo en donde se analicen los factores asociados a la misma.

GLOSARIO

CÁNCER: Enfermedad que se caracteriza por la transformación de las células que proliferan de manera anormal e incontrolada.

DEFUNCIÓN: Cesación, posterior al nacimiento con vida, de las funciones vitales sin posibilidades de resucitar, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.).

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA): Comprende un grupo de neoplasias malignas que afectan los precursores de los linfocitos en la médula ósea (blastos). La mayoría son tumores de células progenitoras pre-B aunque ocasionalmente se manifiestan LLA de células pre-T. Ocurre con gran frecuencia en la primera década de vida, aumentando de nuevo el riesgo en la edad madura.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA): Tipo de cáncer producido en las células de la línea mieloide de los leucocitos, caracterizado por la rápida proliferación de células anormales que se acumulan en la médula ósea e interfieren en la producción de glóbulos rojos normales. La LMA es el tipo de leucemia aguda más común en adultos y su incidencia aumenta con la edad.

MORTALIDAD: Tasa de muertes producidas en una población durante un tiempo dado, en general o por una causa determinada.

RECAÍDA: Situación en la que un paciente se ve afectado, durante un periodo de convalecencia de la enfermedad, nuevamente por la misma, de acuerdo al sitio de afección. Pudiendo ser aislada o combinada, a sitio primario o secundario.

RIESGO: Clasificación que determina el pronóstico y probable evolución de una enfermedad, de acuerdo a un grupo de características determinadas.

SUPERVIVENCIA: Vivir después de un determinado suceso, con escasos medios o en condiciones adversas, permanecer en el tiempo, perdurar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gupta S, Rivera R, Ribeiro RC, et al. Pediatric oncology as the next global child health priority: the need for national childhood cancer strategies in low and middle-income countries. *PLoS Med.* 2014; 11 (6): e1001656.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015; 136 (5): E359-386.
3. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención. Promoción de la Salud y Dirección General de Epidemiología. Perfil epidemiológico del cáncer en niños y adolescentes en México. ISBN 978-607-460-243-2. México, D.F; 2011.
4. Dantés OG, Sesma S, Becerril VM, et al. The health system of Mexico. *Salud Pública Mex.* 2011; 53 (Suppl 2): s220–s232.
5. Rivera R, Correa G, Altamirano A, et al. Incidence of childhood cancer among Mexican children registered under a public medical insurance program. *Int J Cancer.* 2013; 132 (7): 1646-1650.
6. Rivera R, Cárdenas R, Olaya A, et al. El niño de población abierta con cáncer en México. Consideraciones epidemiológicas. *An Med Mex* 2015; 60 (2): 91-97.
7. Cameron R. *Oncología práctica.* España, Editorial Médica Panamericana; 1995: 1-4, 10-18.
8. Wolff JA. History of pediatric oncology. *Pediatr Hematol Oncol* 1991 Apr-Jun; 8 (2): 89-91.
9. Calaminus G, Birch JR, Hollis R, et al. The role of SIOP as a platform for communication in the global response to childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60: 2080- 2086.
10. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp 538-590.
11. Voute PA. What are the challenges in pediatric oncology? *Med Pediatr Oncol* 2002 Oct; 39 (4): 469-71.

12. Swift P. Novel techniques in the delivery of radiation in pediatric oncology. *Pediatr Clin North Am* 2002 Oct; 49 (5): 1107-29.
13. Malpa J. A career in pediatric oncology. *Eur J Cancer* 2002 Mar; 38 (4): 457-9.
14. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, et al. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 247-259.
15. Clark OA, Lyman G, Castro AA, et al. Colony stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia. *The Cochrane Database of Syst Rev* 2003; CD 003939.
16. Santolaya ME. Neutropenia febril en el niño con cáncer. Conceptos actuales sobre criterios de riesgo y manejo selectivo. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 1449-54.
17. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010; 149 (4):578-8.
18. Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, et al. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36(2):164-76.