

112415

7

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA

MORBIMORTALIDAD POR INFECCIONES GRAVES DURANTE LA
INDUCCION A LA REMISION EN PACIENTES PEDIATRICOS CON
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA. COMPARACION DE DOS
ESQUEMAS

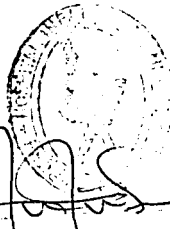
TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA
PEDIATRICA PRESENTA

DRA. HELKHA PEREDO PINTO

ASESOR DE TESIS

DRA. AURORA MEDINA SANSON

Ciudad de México D. F., septiembre, 2001.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Antecedentes.....	1
Epidemiología.....	1
Patogénesis	2
Clasificación.....	4
Factores Pronósticos	7
Tratamiento	7
Infección y Leucemia	9
Justificación.....	12
Objetivos.....	13
Metodología	14
Análisis Estadístico	19
Resultados.....	20
Discusión.....	25
Tablas.....	29
Gráficos.....	31
Referencias	37

AGRADECIMIENTOS

A mi querida madre ejemplo de dedicación ,trabajo y amor hacia la vida, todo lo que he sido, soy y seré , te lo debo a ti

A Roberto , tu amor a pesar de la distancia y la separación fueron un impulso para continuar.

A la Dra. Medina, un gran ser humano, ejemplo dedicación, muchas gracias por todo su apoyo y ayuda, nunca podré retribuirle todo en la misma magnitud.

**A mi nueva familia lejos de mi hogar que fueron todas las personas en el Departamento de Oncología, Dr. Martínez el padre que no tuve pero que luego encontré, Sergio y Luis mis hermanos mayores, de los que aprendí el amor por Oncología y a tener fe de que podemos
y
debemos luchar por nuestros niños.**

**A los niños de Oncología, cada uno han sido y serán fuente de inspiración para aprender que tenemos mucho que aprender y por sobre todo a ser cada día
a mejores en esta vida**

ANTECEDENTES

Las leucemias agudas constituyen la primera causa de cáncer en pediatría y aproximadamente 30% de las neoplasias malignas en niños (1). De ellas 80-85% corresponden a Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) y el resto a Leucemias Agudas no Linfoblásticas (LANL).

EPIDEMIOLOGIA

Cada año se diagnostican alrededor de 2,500 a 3,000 niños con LAL, generando una incidencia de 3 a 4 casos por 100,000 menores de 18 años. El pico de presentación ocurre a los 4 años de edad. La incidencia es ligeramente mayor en pacientes de sexo masculino, especialmente en los casos de LAL de células T (1), reportándose una relación M:F de 1.2:1. Parece también haber variaciones geográficas, los países en desarrollo muestran alta incidencia de LAL de células T, comparados con los países industrializados, sin embargo esto puede ser reflejo de inadecuado diagnóstico en los primeros o de la exposición a diferentes factores leucemogénicos (2-4)

PATOGENESIS

Al igual que en otras neoplasias linfoides malignas la leucemia se desarrolla como consecuencia de la proliferación de una célula progenitora con la capacidad de multiplicarse descontroladamente. Los eventos que llevan a la transformación maligna son complejos y multifactoriales. Las LLA resultan de mutaciones espontáneas que suceden en células de linaje B o T (5, 6).

Durante la linfopoyesis normal, los precursores linfoides tienen alto riesgo para mutar espontáneamente, especialmente durante el proceso de rearrreglos génicos cuando existe alto índice de proliferación en estas células.

La patogénesis molecular de las LLA es similar a la de la mayoría de los cánceres, la transformación maligna resulta de mutación única, aunque puede atribuirse a efectos de múltiples eventos mutacionales (7)

Los factores genéticos juegan un papel importante en el desarrollo de la LLA, una evidencia de esto es su asociación con anormalidades cromosómicas constitucionales como la trisomía 21, en donde el riesgo de desarrollar leucemia es 15 veces mayor (8). Otro ejemplo es la leucemia familiar en la que se presentan varios casos de leucemia dentro de una misma familia, en una o diferentes generaciones. Se ha descrito también alta incidencia de leucemia en gemelos idénticos, que se estima es mayor al 25% (9, 10). En Síndromes como el de Bloom, la Anemia de Fanconi y el Síndrome Ataxia Telangiectasia en que existe fragilidad cromosómica, también se ha encontrado asociación con LAL. Finalmente, una evidencia mas de la participación de factores genéticos en la

leucemogénesis ha sido la demostración de anomalías genéticas consistentes en las células leucémicas.

En adición a los factores genéticos, se han identificado factores ambientales, infecciones virales e inmunodeficiencias que predisponen al desarrollo de LAL.

CLASIFICACION

La identificación de características morfológicas, inmunológicas, citogenéticas, bioquímicas y moleculares en los linfoblastos ha permitido su caracterización para estudio y clasificación.

Morfología

Morfológicamente los blastos se clasifican de acuerdo a la FAB (French-American-British Cooperative Working Group) en tres categorías, designadas como L1, L2 y L3 y definidas en base al tamaño celular, cromatina nuclear, presencia y evidencia de nucleolos, cantidad de citoplasma, basofilia del mismo, presencia de vacuolas y relación núcleo-citoplasma. La primera se caracteriza por blastos pequeños, homogéneos en tamaño, de citoplasma escaso y nucleolo poco evidente o ausente, representan el 85% de las LLA en niños. Los blastos L2 son de tamaño heterogéneo, nucleolo prominente y citoplasma más abundante, aproximadamente el 14% de las leucemias en edad pediátrica pertenecen a este grupo morfológico y suelen ser frecuentes en los adultos. Los linfoblastos L3 tienen citoplasma intensamente basófilo, grandes y prominentes vacuolas y son idénticos a las células del Linfoma no Hodgkin tipo Burkitt, esta variedad citomorfológica es muy poco frecuente, ocupando sólo el 1% de todas las LLA en niños (11, 12).

Inmunofenotipo

El avance en la inmunología durante las últimas dos décadas ha permitido una mejor clasificación de las leucemias. Partiendo de la premisa de que la transformación leucémica es una expansión clonal de células en diferentes estadios de diferenciación y maduración linfóide, a principios de los años 70's se utilizaron los primeros marcadores de superficie para caracterizar a la LLA en términos de origen celular y estadio de diferenciación. Con el empleo de anticuerpos monoclonales es posible detectar antígenos asociados con diferentes linajes hematopoyéticos, lo que ha permitido definir inmunofenotipos, y aunque estos no son exclusivos ni excluyentes de un sólo linaje funcionan como marcadores diagnósticos (13-15). Así, estas neoplasias se agrupan por inmunofenotipo en LLA de células T, positivas para CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CDw29; LLA de células precursoras B, con positividad para CD10, CD19, CD20, CD22, CD24 e Ig citoplasmática. Dentro de las LAL originadas de precursores de células B se distinguen las leucemias pre-B temprana, la pre-B y la pre-B transicional o B inmadura, esta última expresa sólo cadenas pesadas en la superficie y se diferencia de la forma B madura, la cual marca para inmunoglobulinas de superficie tanto de cadena ligera como pesada. Esta clasificación tiene además de utilidad diagnóstica, importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas. Las LAL que expresan antígenos propios de precursores de células B se asocian con un mejor pronóstico con respecto a las que se originan de células T (16-18)

Citogenética

Diversas alteraciones estructurales cromosómicas específicas han sido identificadas de manera consistente en LLA, lo que ha permitido confirmar la teoría de la proliferación clonal anormal implicada en su patogenia. Las alteraciones estructurales más comúnmente encontradas y que se presentan en aproximadamente 40 % de las leucemias agudas linfoides son las traslocaciones, las cuales se asocian con rearrreglos y alteración en la regulación de oncogenes. Las traslocaciones más comunes son la t(12;21) (p12;q22), relacionada con pronóstico favorable; las t(9;22)(q34;q11) y t(4;11)(q23;p13), determinantes de falla temprana al tratamiento y otras como la t(1;19)(q23;p13) cuyo mal pronóstico se anula al emplear esquemas para alto riesgo (19).

FACTORES PRONOSTICOS

La identificación de diferentes características y su relación con el comportamiento clínico han permitido definir factores pronósticos y separar a los pacientes en grupos de riesgo y con ello dirigir la intensidad del tratamiento y mejorar la sobrevida. La terapia dirigida a riesgo limita por una parte los efectos adversos de los medicamentos citotóxicos en pacientes de buen pronóstico y por otra permite mejorar la sobrevida en los grupos alto riesgo, ya que al incrementar la intensidad de la dosis se disminuyen los efectos adversos de varios factores pronósticos. Esta terapia basada en riesgo alcanza cura en el 70% de los pacientes con LAL (20-22). El cuadro 1 resume los factores con valor pronóstico independiente que definen riesgo en LAL.

TRATAMIENTO

Al igual que muchas de las neoplasias malignas en niños, la LAL se caracteriza por un elevado índice de replicación y rápido crecimiento, lo que la hace especialmente sensible a los agentes citotóxicos, por lo que la quimioterapia constituye la piedra angular del tratamiento de esta neoplasia.

Este tratamiento contempla varios aspectos encaminados a la erradicación de la clona maligna. La mayoría de los protocolos incluyen una fase temprana (inducción-consolidación), una fase de mantenimiento que tiene la finalidad de erradicar la enfermedad mínima residual; el uso de quimioterapia regional y sistémica a altas dosis para prevenir el desarrollo de enfermedad en Sistema Nervioso Central (SNC) y otros sitios santuarios y el

empleo de radioterapia en aquellos casos en que se demuestra enfermedad testicular y del SNC.

Los esquemas de inducción están compuestos por combinaciones de fármacos citotóxicos que utilizados como tratamiento primario, tienen la finalidad de reducir en 2-3 logaritmos la carga tumoral para alcanzar remisión completa (23). Esta estrategia implica el uso de múltiples fármacos en cortos intervalos de tiempo y con frecuencia conlleva la aparición de efectos adversos (24, 25).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INFECCION Y LEUCEMIA

Las complicaciones infecciosas asociadas a neutropenia son la principal causa de morbilidad y mortalidad durante el tratamiento con quimioterapia citotóxica a pesar del empleo de antibióticos de amplio espectro y de agentes antifúngicos. (26-30).

La neutropenia inherente a la falla medular que acompaña a la LAL o producida por el tratamiento citotóxico es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de infecciones en estos pacientes (31, 32).

La frecuencia de infecciones graves en los pacientes con LAL durante la inducción a la remisión es aproximadamente del 19% (33). Se espera que sólo una pequeña proporción de estos pacientes fallezca, reportándose en distintas series cifras menores o iguales al 1% de muertes relacionadas a sepsis (34). A menudo el programa de quimioterapia a se ve interrumpido por estos cuadros infecciosos (35)

Además de las causas inherentes a la enfermedad neoplásica o secundarias a la terapia citotóxica intensa, en los niños existe alteración de los mecanismos normales de defensa (31, 34), lo que incrementa la predisposición a infecciones graves. Los niños pequeños son inmunológicamente vírgenes y consecuentemente más susceptibles a infecciones por patógenos oportunistas, ya que el desarrollo del sistema y la función inmune normales tienen lugar durante los primeros años de la vida en respuesta a la exposición a patógenos comunes, a infecciones o vacunas. Además, el tratamiento citotóxico muchas veces contraindica el empleo de inmunizaciones reduciendo la capacidad de generar una respuesta inmune específica (36-38)

El impacto de las complicaciones infecciosas en la calidad de vida y costos de tratamiento deben también ser considerados. Son causa frecuente de hospitalizaciones no programadas que comprometen la aplicación de la terapia antineoplásica y representan un elevado costo no sólo monetario sino emocional para la familia y el paciente. Las complicaciones infecciosas adicionan un reto al tratamiento de los niños con cáncer.

Los avances en el manejo de las complicaciones infecciosas durante los últimos 30 años han contribuido a elevar la sobrevida de los pacientes con cáncer. El éxito en la terapia de soporte y cuidados intensivos ha permitido a los oncólogos pediatras modificar la estrategia de tratamiento utilizando el principio de mejor respuesta ante intensificación de las dosis. Sin embargo el riesgo de infecciones graves se ha convertido en un factor limitante en el desarrollo de protocolos más intensos (39-42)

La inducción a la remisión representa una fase crítica del tratamiento, en lo referente tanto al riesgo de adquisición de infecciones graves como en el control de la enfermedad y la sobrevida a largo plazo. De manera que los procesos infecciosos pueden afectar la sobrevida y ser causa de falla terapéutica al retrasar la administración de los medicamentos citotóxicos.

	Definición de Riesgo	
	Habitual	Alto
Edad (años)	1.0 – 9.99	≥10.0
Enfermedad Extramedular (SNC, testículo, masa mediastinal)	ausente	presente
Cuenta inicial de Leucocitos	<50,00/uL	≥50,000/uL
Linaje	Precursores de cels. B	Células T
Respuesta a tratamiento (blastos en médula ósea el día 14)	<5%	>5%
Índice de DNA	1.16-1.60	Otro (está en función de otros factores)
Alteraciones Citogenéticas		
t(12;21)(p12;q22)	Presente	
t(9;22)(q34;q21)	Ausente	Presente
t(4;11)(q21;q23)	Ausente	Presente
t(1;19)(q23;p13)	Ausente	Presente
Enfermedad Mínima Residual (nivel detectable por citometría de flujo o PCR al final de la inducción)	Bajo	Alto

Cuadro 1. Características que constituyen factores independientes para la definición de riesgo al diagnóstico

JUSTIFICACIÓN

Durante el año de 1997 se propuso en el Departamento de Oncología de nuestro hospital un esquema alternativo para la terapia de inducción a la remisión. El empleo de esquemas alternativos puede contribuir a disminuir las complicaciones infecciosas pero su uso está justificado siempre y cuando no comprometa la sobrevida. El análisis de los resultados obtenidos con este esquema y su comparación con el esquema estándar permitirá identificar el esquema más conveniente para nuestra población y quizá servir de referencia para el diseño de un esquema que permita mejorar la sobrevida en nuestros pacientes.

Los procesos infecciosos constituyen una complicación frecuente del tratamiento con agentes citotóxicos y una de las causas de falla temprana. Aunque se estima que 20% de los pacientes con LAL desarrollan complicaciones infecciosas graves durante la fase de inducción a la remisión y que 1.5 a 2.5% fallece en esta fase de tratamiento por causas infecciosas, en México no existen reportes a este respecto y aparentemente la frecuencia de infecciones en nuestro hospital es significativamente mayor.

OBJETIVOS

Primarios

Comparar la incidencia y características de las complicaciones infecciosas desarrolladas durante la inducción a la remisión, de dos diferentes esquemas de inducción para LAL con el fin de identificar el esquema que ofrece mayores ventajas.

Definir el impacto de las complicaciones infecciosas en la falla temprana a tratamiento analizando la cifra de remisiones, el momento de la remisión y el número de muertes en esta fase del tratamiento.

Secundario

Identificar la incidencia de complicaciones infecciosas durante la inducción a la remisión dentro de nuestro hospital empleando dos distintos esquemas de inducción.

HIPOTESIS

El esquema de inducción a la remisión propuesto como esquema alternativo (esquema B) muestra resultados similares a los obtenidos con el esquema tradicional (esquema A).

6. Sitio de aislamiento
7. Momento de inicio del proceso infeccioso grave
8. Muertes por infección

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Diagnostico de LLA establecido sobre la base del análisis citomorfológico de médula ósea en pacientes atendidos en el HIM de Enero 1997 a Diciembre 1998.
2. Edad : 0 a 18 años.
3. No haber recibido tratamiento previo con quimioterapia.
4. Esquema de Inducción a la Remisión con protocolos A y B (ver Anexo 2).

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Datos incompletos.
2. Interrupción voluntaria de tratamiento antes de concluir la fase de inducción
3. Transgresión del protocolo.

ESQUEMAS DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN

ESQUEMA A (enero 1998-diciembre 1998)

Daunorubicina : 35mgm²do X 2 dosis días: 1 y 2
Dexametasona 6 a 10 mgm²días : Días 1 al 28.
L-Asparaginasa : 10.000 UI m²día IM X 6 a 9 dosis.
Vincristina: 2 mgm²do X 4 dosis días: 1,7,14,21.
Etopósido : 300mgm²do X 3 dosis a partir día 28.
Ara-C: 300 mgm²do X 3 dosis a partir día 28.

METODOLOGÍA

DISEÑO DE LA INVESTIGACION

El presente trabajo constituye un estudio de tipo cohorte retrospectiva.

UNIDAD DE INVESTIGACION

Leucemias Agudas Linfoblásticas en niños.

VARIABLES EN ESTUDIO:

1. Características Clínicas y de laboratorio al diagnóstico:

Edad: Variable establecida en años. (variable cuantitativa discreta).

Sexo: Variable dicotómica donde solo se señala masculino o femenino. (variable nominal).

Tipo de Leucemia: Linfoblástica Aguda.

Grupo de Riesgo: alto y bajo riesgo

Cuenta de leucocitos y neutrófilos al diagnóstico

Estado nutricional: Grado Desnutrición

2. Esquema de Tratamiento Empleado

3. Respuesta a tratamiento: evaluada en base a la médula ósea del día 14. Se considera buena respuesta cuando la cifra de blastos es menor al 5%.

4. Infecciones graves: procesos infecciosos que comprometen la vida o la función de órganos vitales como: Neumonía, Endocarditis, Celulitis, Sepsis, Choque Séptico

5. Gérmenes aislados. Microorganismos identificados en cultivos

ESQUEMA B (enero 1997-diciembre 1997)

Ciclofosfamida 1 grm2do. Dosis Unica

Daunorrubicina: 30mgm2do X 2 dosis días: 1 y 2

Dexametasona 6 a 10 mgm2dia: Días 1 al 28.

Vincristina: 2 mgm2do X 4 dosis días: 1,7,14,21.

Etopósido : 300mgm2do X 3 dosis a partir día 28.

Ara-C: 300 mgm2do X 3 dosis partir día 28.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Leucemia Aguda Linfoblástica: Proliferación clonal anormal de precursores de células linfohematopoyéticas.

Riesgo alto o bajo. Se refiere a la posibilidad de falla a tratamiento (falta de respuesta, recaída o muerte). El Cuadro 1 muestra las características utilizadas para definir riesgo.

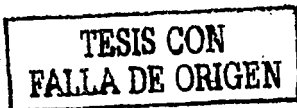
Remisión Completa: Porcentaje de blastos en médula ósea menor a 5%, Hemoglobina (Hb) mayor a 10gr%, Plaquetas mayor 100.000; resolución de toda evidencia clínica y paraclínica de enfermedad extramedular, con excepción de la enfermedad mínima residual

Falla temprana a tratamiento: Falta de respuesta al tratamiento inicial, muerte durante la inducción a la remisión e intensificación.

Sobrevida Libre de Evento: Tiempo transcurrido del momento del diagnóstico hasta la presentación de uno de los siguiente eventos: Recaída medular, extramedular, defunción o abandono

Sobrevida Global: Tiempo transcurrido del diagnóstico hasta la fecha de ultimo seguimiento o evento, independiente del estado de la enfermedad

Recaída: reaparición de enfermedad detectable después de obtenida la remisión completa, con excepción de la enfermedad mínima residual



Neutropenia: Cuenta de neutrófilos menor de 500/mm³ o menor de 1000/mm³ cuando se espere un descenso a una cifra menor o igual a 500/mm³.

Fiebre: Temperatura oral cuantificada como mayor de 38.3° C en una sola ocasión o mayor a 38.0° C por mas de una hora.

Sepsis: evento infeccioso grave acompañado de respuesta clínica

Choque Séptico: estado de choque provocado por el efecto sobre la vasculatura de las endotoxinas bacterianas liberadas a la circulación

Desnutrición: Déficit ponderal determinado al momento del diagnostico, utilizando el indicador Peso/Edad (Federico Gómez). Se distinguen tres grados:

G I: déficit de 10 a 24%

GII: déficit 25 a 39%

GIII: déficit > 39%

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Estadística descriptiva empleando frecuencias y porcentajes, medias y rangos de las variables incluidas. Análisis comparativo de las características encontradas en ambos grupos utilizando la prueba de χ^2 .

Análisis de sobrevivencia por el método de Kaplan-Meier

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda atendidos en el Hospital Infantil de México en el periodo comprendido de enero de 1997 a diciembre de 1998.

Durante los dos años revisados se registraron un total de 236 Leucemias Agudas, de estas, 199 (84.5%) fueron LAL y 37 (15.5%) LANL. De los 199 casos de LAL registrados, encontramos 130 pacientes evaluables, el resto se eliminaron por abandono voluntario durante la inducción, modificaciones al esquema o por no contar con el expediente completo.

De los 130 pacientes, 75 (56%) fueron de sexo masculino y 59 (44%) de sexo femenino (relación M:F 1.2:1). La edad media fue de 6.7 años (rango 6 meses a 15 años); 4/130 (3%) fueron menores de un año y 35/130 mayores de 10 años. La cifra de leucocitos al diagnóstico fue menor de 10,000 en 64 pacientes (49.2%), de 10,000 a 49,000 en 39 (30%), de 50,000 a 99,000 en 11 casos (8.5%) y de 100,000 o más en 16 (12.3%). Se detectó enfermedad extramedular al diagnóstico en 7 casos, 4 a SNC (3.1%), uno a testículo (0.8%), y dos a otro sitio (1.5%). La variedad citomorfológica fue L1 en 114 casos (87.7%), L2 en 15 (11.5%) y L3 en 1 (0.8%). Se determinó Inmunofenotipo en 101 de los 130 pacientes, de ellos 75 (57.5%) fueron pre-B, 19 (14.6%) T y 7 (5.4%) expresaban antígenos para B y T. Sólo en 4 pacientes se realizó cariotipo, que fue normal en tres de ellos y positivo para la t(4; 11)(q23;p13) en uno. Un total de 91 pacientes recibieron el esquema A y 39 el esquema B. Dentro del Grupo A 39/91 fueron de riesgo habitual y 52/91 de alto riesgo. En el grupo B 4/39 de riesgo habitual y 35/39 de alto riesgo. La tabla 1

describe las características de estos 130 pacientes al momento del diagnóstico de acuerdo al esquema de tratamiento.

Se detectó desnutrición al diagnóstico en 24 de los 130 pacientes (18.4%), que fue grado I en 11/130 (8.4%), grado II en 11/130 (8.4%) y grado III en 2/130 (1.5%). Todos los pacientes procedían de medio socioeconómico bajo.

De los 130 pacientes con LAL analizados, 70 cursaban con fiebre al momento del diagnóstico, documentando foco infeccioso sólo en 11. Tenían neutropenia al diagnóstico 99/130 (76.15%), que fue menor de 100 en 38 de ellos (29.2%) y de 100-500 en 46 casos (35.4%), acompañada de fiebre en 21 de ellos. Ciento seis pacientes cursaron con algún tipo de proceso infeccioso asociado o no a neutropenia, o con neutropenia y fiebre sin foco infeccioso identificado en algún momento de la inducción, y ocurrieron en 76 de los 91 pacientes del grupo A (83.5%) y en 30 de los 39 de grupo B (76.9%). Sesenta y uno de estos 106 procesos infecciosos detectados fueron infecciones graves, 47/91 en el grupo A (51.6%) y 14/39 (35.8%) en el B.

El inicio del proceso infeccioso tuvo lugar durante la primera semana en 51 (56%) vs 24 (61%); durante la 2ª semana en 30 (32.9%) vs 11 (28.2%); en el transcurso de la 3ª semana en 4 (4.3%) vs 2 (5.1%) y durante la 4ª semana en 3 (3.2%) vs 1 (2.5%) en los grupos A y B respectivamente, lo que no representan diferencias para ambos grupos en cuanto al momento de inicio de la infección.

Los procesos infecciosos graves identificados fueron neumonías 16/61 (26.2%); colitis neutropénica 12 (19.6%); osteomielitis 2 (3.2%), abscesos en tejidos blandos en 2 (3.2%) (1 absceso lumbar y Angina agranulocítica); esofagitis por cándida 1 (1.6%), varicela hemorrágica uno; celulitis periorbitaria uno y meningitis en uno y no se identificó el foco

en 21 casos de los 44 casos que desarrollaron sepsis o choque séptico. La tabla 2 enlista los procesos infecciosos graves desarrollados durante la inducción en cada grupo.

Veintiuno de los pacientes desarrollaron sepsis, en 9 de ellos fue secundaria a alguno de los procesos arriba descritos y en 12 sin infección documentada. Veintitrés pacientes cursaron con choque séptico, de ellos en 16 había foco infeccioso documentado y en 7 no se determinó el sitio de origen de la infección.

Se logró aislamiento microbiológico en 36 casos, los gérmenes fueron recuperados de 19/61 (31%) de los pacientes que cursaron con alguna forma grave de infección. Dentro de los casos que evolucionaron a choque séptico, con o sin foco infeccioso identificado, el aislamiento se logró en 12 de los 23 (52.1%). Se aislaron gérmenes de más de un sitio en 17 casos, obteniendo 59 aislamientos en 36 pacientes. Los microorganismos fueron recuperados de hemocultivo periférico en 16, de hemocultivo central en 6, de coprocultivo en 11, urocultivo en 7, tejidos blandos (incluyendo colecciones) en 10, aspirado bronquial en uno y de otros sitios en 8.

Los gérmenes aislados (de uno o más sitios) fueron *Staphylococcus aureus* en 10 pacientes, *E. coli* en 9, levaduras en 6, *Enterobacter* en 4, *Klebsiella pneumoniae* en 3, *Pseudomonas aeruginosa* en 2, *Serratia sp* en 2, *Streptococcus* en 2, *Haemophilus influenzae* en uno y *Enterococcus sp* en uno. En 11 pacientes se documentó infección por más de un germen.

De los 61 pacientes que desarrollaron alguna complicación infecciosa grave (infecciones severas que evolucionaron o no a choque séptico, o sepsis y choque séptico con o sin foco

documentado), hubo resolución del proceso infeccioso en 46 casos y 15 pacientes fallecieron por causas directamente relacionadas con la complicación infecciosa. La causa del fallecimiento fue choque séptico en todos los casos que fallecieron por infección grave, en 8 de ellos (53.3%) no se identificó foco infeccioso, en 5 el choque séptico estuvo precedido por colitis neutropénica y en 3 por neumonía. Estas defunciones por causa infecciosa durante la inducción a la remisión representan el 11.5% del total de 130 pacientes con LAL analizados, y ocurrieron en 12/91 (13.18%) dentro del grupo A y en 3/39 (7.6%) en el grupo B. La Gráfica 1 muestra el porcentaje de complicaciones infecciosas y la proporción de defunciones por grupo.

Todos los pacientes que desarrollaron infección grave y fallecieron tuvieron neumonía o colitis neutropénica (8 pacientes). En todos estos casos la defunción estuvo precedida por choque séptico. De los 21 pacientes en que se demostró sepsis 7 evolucionaron a choque séptico. Trece (56%) de los 23 pacientes que cursaron con choque séptico fallecieron.

En 68 de pacientes se realizó aspirado de médula ósea el día 14 para documentar remisión, el porcentaje de blastos era menor al 5% en 47 (51%) del grupo A y 21(53%) del grupo B. En 8 (11,7%) y 5 (17.2%), entre 5 y 25% del Grupo A y B respectivamente, y 3 (4.4%) únicamente en el grupo A mostraron médula hipoplásica con presencia de blastos. En el resto de los pacientes (33 casos) no se practicó aspirado de médula ósea debido a la condición de gravedad del niño.

De los 61 pacientes que desarrollaron complicaciones infecciosas graves durante la inducción, 23 (37.7%) abandonaron tratamiento durante el mantenimiento.

En los 130 pacientes hubo 17 recaídas en el grupo de alto riesgo y 6 en el de riesgo habitual, 14 aisladamente a MO, 2 a SNC 1 a testículo y 1 a mas de un sitio. La sobrevida global para todo el grupo fue de 43%, que fue de 65% para riesgo habitual y de 36% para los pacientes de alto riesgo (Gráfica 4). Para el Grupo A la sobrevida global fue de 61% y 31% y de 50% y 54% en el B en riesgo habitual y alto riesgo respectivamente (Gráficas 5 y 6).

DISCUSION

Los procesos infecciosos continúan siendo una de las principales causas de defunción en los pacientes pediátricos con cáncer, lo que significa que este es un aspecto que debe ser considerado al tratar de incrementar la sobrevida en estos niños.

En el año de 1997 se propuso un protocolo alternativo al protocolo tradicionalmente utilizado en el Hospital Infantil de México para el tratamiento de la LAL. Ambos incluían cuatro dosis de Vincristina y Dexametasona por cuatro semanas, pero a diferencia del primero (esquema A), este protocolo alternativo (esquema B) substituía L-Asparaginasa por Ciclofosfamida (la L-Asparaginasa era administrada como parte de la intensificación, después de concluido el esquema de inducción) y empleaba dos dosis de Daunorrubicina los dos primeros días de la inducción en lugar de dos dosis de Daunorrubicina con intervalos de una semana.

Hubo diferencias en entre ambos grupos en lo referente a la frecuencia de procesos infecciosos en general, al desarrollo de procesos infecciosos graves y al porcentaje de muertes en infección, que en este último caso fue de 13.18% vs 7.6% ($p < 0.05$). Estos resultados sugieren que la frecuencia de complicaciones infecciosas graves y muertes en inducción directamente relacionadas con procesos infecciosos, son menores para el grupo B, sin embargo, no se trató de un estudio randomizado y las características de los pacientes difieren notablemente en cada grupo, además en este estudio retrospectivo los grupos no están balanceados en número debido a la necesidad de eliminar pacientes por diversas causas. Es posible también que la diferencia observada no radique en la sustitución de L-

Asparaginasa en la inducción, sino en el programa de administración del antracíclico. Se requiere un estudio prospecto randomizado para una mejor evaluación de los efectos de ambos esquemas.

De cualquier forma, el porcentaje de muertes en la inducción es elevado en ambos grupos con relación a lo reportado en la literatura. Hurwitz et al reportan una mortalidad menor o igual al 1% durante la inducción en pacientes con LAL utilizando esquemas semejantes al esquema A (34). Esta elevada mortalidad seguramente se explica por más de una causa. La neutropenia ya sea propia de la falla medular que acompaña a la LAL o secundaria a la quimioterapia antineoplásica representa el factor de riesgo más importante para el desarrollo de infecciones en estos pacientes (25, 31), y constituye a la vez una de las principales limitantes en el uso de quimioterapia. Si a este factor sumamos una mayor exposición a agentes patógenos propia del hacinamiento y las malas condiciones en que vive la mayor parte de nuestros pacientes, es de esperarse que nuestra población desarrolle con mayor frecuencia este tipo de complicaciones. Todos los pacientes analizados proceden de nivel socioeconómico bajo, situación que influye en los hábitos higiénico-dietéticos, en la atención oportuna e incluso en la posibilidad de comprar los medicamentos antibióticos. No demostramos que la desnutrición presente al diagnóstico haya jugado un papel determinante en el desarrollo de infecciones graves complicaciones infecciosas durante la inducción, pues sólo 24 de los 130 pacientes (18.4%), manifestaba desnutrición al diagnóstico que en la mayoría de los casos era grados I y II. Otra situación que puede estar favoreciendo el incremento en la frecuencia de complicaciones infecciosas graves, con mayor mortalidad por esta causa en nuestra población es el tipo de esteroide empleado.

Hurwitz et al (34) reportan 38% de complicaciones infecciosas empleando dexametasona a 6 mg-m², de mortalidad por sepsis durante la inducción de hasta 10.5%

En lo referente al tipo de gérmenes, no hubo diferencia ni entre los esquemas A y B, ni con respecto a lo descrito en la literatura (25, 26, 31) el mayor número corresponde a gérmenes Gram positivos, principalmente *Staphylococcus* y en segundo lugar a Gram negativos del tipo de *E. Coli* y *Klebsiella*.

Cabe mencionar que 50% de los pacientes que presentaron cuadros infecciosos durante la inducción evolucionaron a alguna forma de infección grave y que todos los pacientes fallecieron por infección grave tenían neumonía o colitis neutropénica

Es difícil interpretar el impacto de cada uno de los esquemas sobre la sobrevida global, ya que no se están analizando otros factores.

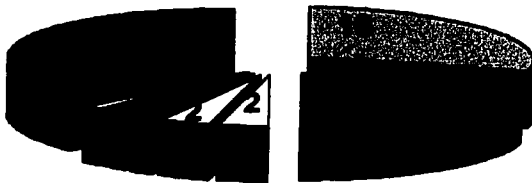
El Hospital Infantil de México recibe anualmente 90 a 100 casos nuevos de LAL. Sin embargo, nuestros resultados muestran que aun necesitamos mejorar la sobrevida para alcanzar cifras semejantes a las de países industrializados. Nuestra población difiere notablemente de la de estos países en aspectos socioculturales, que seguramente deben ser tomados en cuenta. Es necesario considerar modificaciones a los protocolos actualmente utilizados, con el fin de disminuir la cifra de complicaciones infecciosas graves y la mortalidad durante inducción. Dentro de las consideraciones a futuro para el desarrollo de un esquema de inducción adaptado a nuestra población, quizá habría que tomar en cuenta la sustitución de Dexametasona por Prednisona, la modificación en el programa de

FALTA
PAGINA

28

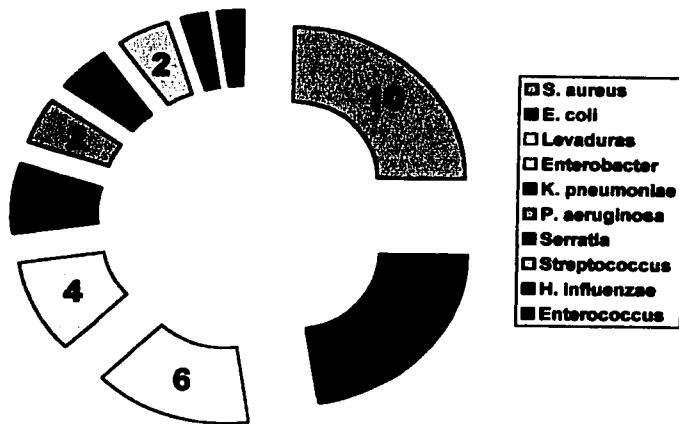
	Número de pacientes	
	Grupo A	Grupo B
Edad media al diagnóstico	6.2 (\pm 3.8)	8.0 (\pm 4.6)
Sexo		
Masculino	44	31
Femenino	47	8
Relación M:F	0.93:1	3.8:1
Riesgo		
Bajo	39	4
Alto	52	35
Morfología		
L1	77	37
L2	13	2
L3	0	0
Inmunofenotipo		
pre-B	54	21
T	14	5
B / T	4	3
no relizado	19	10

Tabla 1. Características de 130 pacientes con diagnóstico de LAL al momento de la presentación por grupo



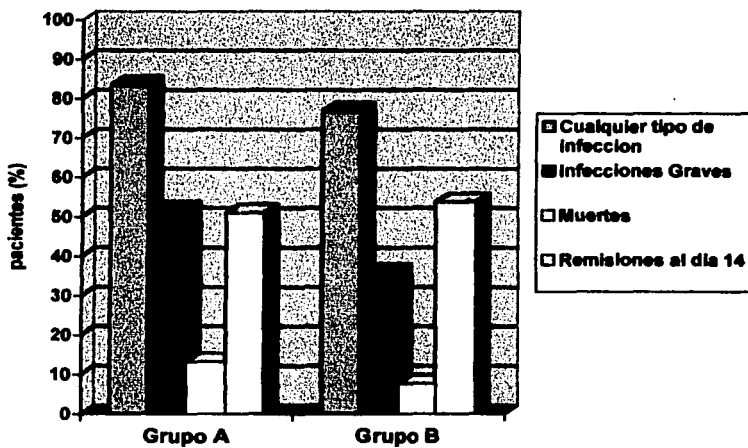
<input checked="" type="checkbox"/>	Neumonía
<input checked="" type="checkbox"/>	Colitis Neutropénica
<input type="checkbox"/>	Osteomielitis
<input type="checkbox"/>	Abcesos en Tejidos Blandos
<input checked="" type="checkbox"/>	Esofagitis por Cándida
<input type="checkbox"/>	Varicela Hemorrágica
<input checked="" type="checkbox"/>	Celulitis Periorbitaria
<input type="checkbox"/>	Meningitis
<input checked="" type="checkbox"/>	Sepsis o Choque Séptico sin foco Identificado

Gráfica 1. Procesos infecciosos graves identificados en 61 de los 130 pacientes con diagnóstico de LAL analizados



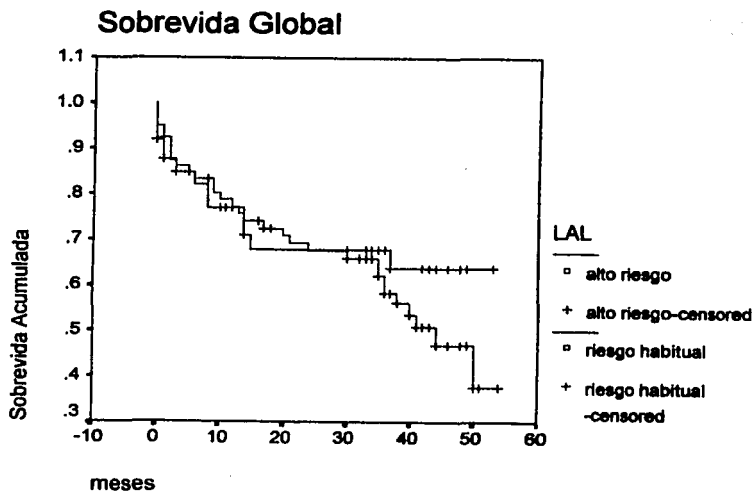
Gráfica 2. Gérmenes aislados en 36 pacientes que desarrollaron complicaciones infecciosas graves durante la inducción a la remisión

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



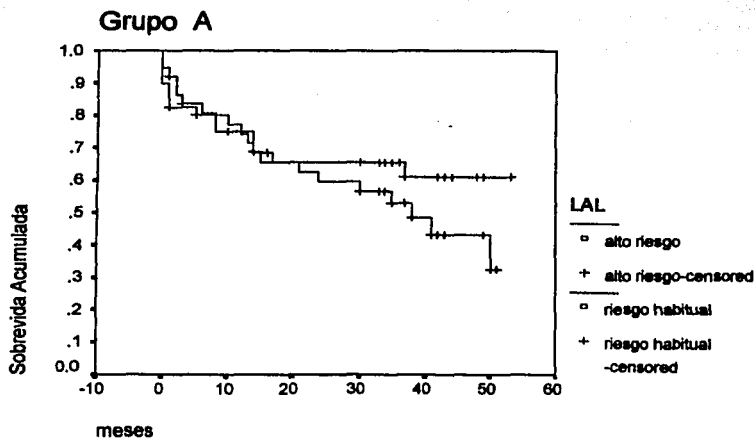
Gráfica 3. Efecto del tratamiento en la producción de complicaciones infecciosas y fallas en inducción para ambos grupos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



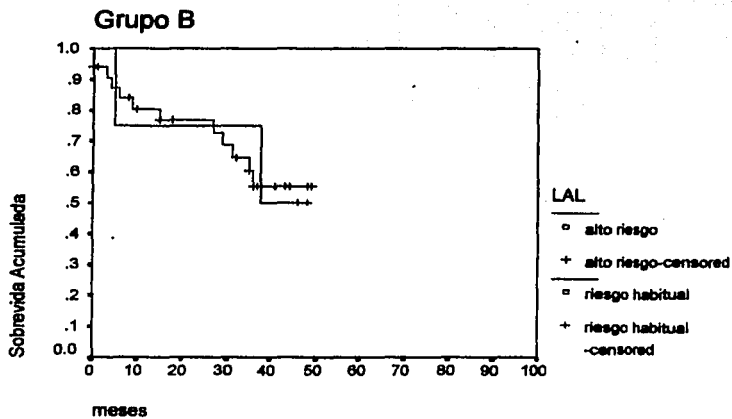
Gráfica 4. Sobrevida Global en 130 pacientes con diagnóstico de LAL de acuerdo a riesgo

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Gráfica 5. Sobrevivida Global en 91 pacientes tratados con el esquema A de inducción a la remisión

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Grafica 6. Sobrevivida Global en 39 pacientes tratados con el esquema B de inducción a la remisión

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

REFERENCIAS

1. Gurney JG Severson RK, Davis S, Robinson LL. Incidence of cancer in children in the united States: sex, race and 1 year age specific rates by histologic type. *Cancer* 1995;75:2186-95
2. Magraht O , O'Connor G, Ramot B, et al. Pathogenesis of leukemias and lymphomas:environmental influences. New York Raven Press 1994;379.
3. Neglia J. RobinsonL. Epidemiology of the chidhood leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 1988;35:675.
4. Pendergrass T.Epidemiology of acute leukemia. *Semin Oncol* 1985;12:80).
5. Greaves M. Differentiation-linked leukemogenesis in lymphocytes.*Science* 1986;234:697.
6. Greaves M. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia.*Leukemia* 1988;2:120
7. Cline M. The molecular basis of leukemia. *N Engl J Med*; 1994;330:328
8. Avet-Loiseau H,Mechinaud F, Harousseau J-L Clonal hemtologic disorders in Down syndrome. *J. Pediatr Hematol Oncol* 1995;17:19
9. Mac Mahon B, Levy M. Prenatal origin of chidhood leukemia: evidence from twins *N Engl J Med* 1964;270:1082 .
10. Harthley S. Sainsbury C. acute leukemia and the same chromosome abnormality in monozygotic twins. *Human Genet* 1981;58:408
11. Bennett J. Catovsky D, Daniel M, et al. French-American-Brtish (FAB) Cooperative Group: te morphological classification of acute leukemias-conocrdance among observers and clinical correlation *Br J haeamtol* 1981;47:553.

12. Viana M Maurer H, Ferenc C, Sub-classification of acute lymphoblastic leukemia in children; analysis of reproductibility of morphologic criteria and prognostic implications Br j Haematol 1980;44:383
13. Greaves M, Janossy G, Peto J , et al. Immunologically defined subclasses of acute lymphoblastic leukemia in children:their relationship to presentation features and prognosis Br J Haematol 1981;48:179.
14. Mirro JJ, Kitchingman G, Behm F, Murphy S, Goorha R. T cell diferentiation states identified by molecular and immunologic analysis of the T cell receptor complex in chilhood lymphoblstic leukemia Blood 1987;69:908.
15. Mirro J, Zipf T, Pui C, et al. Acute mixed lineage leukemia:clinicopathologic correlations and prognosis significance. Blood 1985;65;1115.
16. Pui C-H Behm F, Crist W. Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in chilhood acute lymphoblastic leukemia(review article) Blood 1993;83:343
17. Wang JC, Beauregard P, Soamboonsrup P, Neame PB Monoclonal Antibodies in the management of acute leukemia . Am J Hematol 1995;50:188
18. Koresmeyer S, Arnold A, Bakshi A, et al. Inmunoglobulinm gene
19. Williams D, Raimondi S, Rivera G, et al. Presence of clonal chromosome abnormalities in virtually all cases of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 1985;10:640
20. Nieymer CM, Hitchcock-Bryan Sallan Se. Comparative analysis of treatment programs for chilhood acute lymphoblastic leukemia . Semin Oncol 1985;12:122-30,
21. Calvell L, Gelberg D, Cohen H et al. Four Agent induction and intensive asparginase therapy for treatment of chilhood acute lymphoblastic leukemia NEJM 1986;11:657

22. Rivera G , Raimondi S, Hancock F, Pui CH, et al, Improved outcome in children acute lymphoblastic leukemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy Lancet 1991; 337: 61-66
23. Goldie JH Coldman AJ, Gudausajs Ga Rationale for the use of alternating non cross resistan chemotherapy . Cancer Treat Rep 198; 66:439-49
24. Ching- Hon Pui, Md Acute lymphoblastic leukemia in children Curr Opin Oncol 2000,12:3-12
25. Groll A.H., Irwin R.S., Lee J.W., Management of Specific Infections Complications in children with Leukemias end Lymphomas in: Clinical Management of Infections in Immunocompromised Infants and children 2001:111-143 by Lippincott Williams & Wilkins
26. Hersh Em, Bodey GP, Nies BA, et al. Causes of death in acute leukemia. A ten year study of 414 patients from 1954-1963: JAMA, 1965, 193:105-109
27. Viola MV: Acute leukemia and infection. JAMA, 1967, 201: 923-926
28. Herald P. Bodey Edmund A., Gehan Emil J. ,Freireich Emil Frei, protected enviroment-prophylactic antibiotic program in the chemotherapy of acute leukemia. The American Journal of the Medical Sciences, 1971, 262,3,138-151
29. Stephen C, Schimpff, M.D. Viola Mae Young, Ph.D, origin of Infection en Acute Non lymphocytic Leukemia. Annals of Internal Medicine 1972, 77: 707-714
30. Ferruled A, Hathorn J, Pizzo P. Infectious complicacions in the pediatric cancer patient, In Pizzo P, Poplack D, et al. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1993:987-1020.
31. Katz JA, Mustafa MM. Managment of fever in granulocytopenica children with cancer Pediatric Infect Dis J, 1993;12:230-39

32. Groll AH, Irwin RS, Lee JW. Management of specific infectious complications in children with leukemias and Lymphomas , in: Clinical Management of infections in Immunocompromised infants and children 1st ed. 2001: 111-143 by Lippincott Williams & Wilkins
33. Nakamura S, Gelber RD, Blattner S, Sallan SE, Shanock SJ. Long term follow up and infections of therapy for acute lymphoblastic leukemia in children. Int J Pediatr Hematol Oncol 2000; 6: 321-30
34. Hurwitz CA, Silverman LB, Schorin MA, Calvell LA, Dalton VK, Glick KM, Gelber RD, Sallan SE. Substituting Dexamethasone for prednisone Complicates Remission Induction in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer, 2000,88; 8: 1964-69).
35. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med, 1993;328:1323-32
36. Pickering LK, Ericsson CD, et al Khol S, Effect of chemotherapeutic agents on metabolic and bactericidal activity of polymorphonuclear leucocytes. Cancer 1978;42:174
37. Pickering LK, Anderson DC, Choi S, et al Leucocyte function in children with malignancy Cancer 1978,1975:35 1365
38. Pickering LK. Ericsson CD Khol , et al Effect of chemotherapeutic agents on metabolic and bactericidal activity of polymorphonuclear leucocyte Cancer
39. Arthur R, Bleyer A, Supportive care of children with cancer 2nd edition The John Hopkins University Press Baltimore, 1997;13
40. Hersj Em bodey GP Nies BA et al Causes of death in acute leukemia A ten year study of 414 patients from 1954-1963; Jama ,1965,193:105-109

41. Lehembecher T, Foster CH, Vasquez N Mackall Therapy induce alterations in host defesen in children Receiving therapy J Pediatr HematolOnco 1997;19: 399-417
42. Freifeld AG, Pizzo Pa The outpatient management of febrile of febrile neutropenia in cancer. Oncology 1996, 10: 599-606