



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

[Handwritten signature]
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

IMPACTO EN LA MORBILETALIDAD CON LA APLICACIÓN DE UNA RUTA CRITICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD PULMONAR EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MÉDICA
P R E S E N T A :
DR. FRANCISCO GONZALEZ MARTINEZ

[Handwritten signature]
TUTOR. DRA. en C.M. MARIA ELENA YURIKO FURUYA MEGURO

COTUTORES: DR. ROBERTO BERNÁLDEZ RÍOS

DRA. MARÍA GUADALUPE MIRANDA NOVALES

DR. GUILLERMO ZÓRIGA VAZQUEZ

ASESOR METODOLÓGICO: DR. MARIO SILBERTO VARGAS BÉCERRA



IMSS

[Handwritten: I.M.S.S.]
HOSPITAL DE
2006 28 FEB 2006

UNIDAD DE EDUCACIÓN
INVESTIGACIÓN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

A mi esposa Karla, por ser siempre una fuente de inspiración en mi vida y mi profesión.

A Paquito mi hijo, el cual con su paciencia y frescura adorna nuestra familia con su alegría, simpatía y cariño.

A mi madre, siempre pendiente, oportuna e incondicional.

A Adolfo mi hermano, por su confianza, apoyo y grandeza.

A mi Abuelita Ade por sus oraciones y enseñanzas que me han llevado a alcanzar mis metas.

Permiso a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Dr. Francisco González

Hernández

FECHA: 19.05.06

FIRMA: 

A la Dra. María Elena Furuya por su confianza, dedicación y paciencia.

A Mis maestros por ofrecerme sus conocimientos y su amistad.

A Mis amigos y compañeros por a su apoyo y confianza en todo momento.

ÍNDICE

I. Índice	4
II. Resumen	5
III. Antecedentes	6
IV. Justificación	9
V. Planteamiento del problema.	9
VI. Hipótesis	10
VII. Objetivos	11
VIII. Material y métodos	12
a. Diseño	12
b. Espacio	12
c. Población	12
d. Criterios de inclusión y exclusión	12
e. Definición de variables	12
f. Muestra y muestreo	12
g. Recolección de información	12
h. Análisis estadísticos	16
i. Aspectos éticos	16
IX. Resultados	17
X. Discusión	22
XI. Conclusión	25
XI. Referencias	26
XII. Anexos.	29

RESUMEN

Antecedentes. Por las condiciones propias de su padecimiento y el tratamiento utilizado, los niños leucémicos tienen alto riesgo de infección respiratoria. Frecuentemente sus síntomas son inespecíficos y el diagnóstico difícil de establecer, determinando dilación en el tratamiento y elevada mortalidad. Existen numerosas rutas diagnóstico-terapéuticas para enfermedades infecciosas en pacientes con cáncer, la mayoría no determina tiempos para la toma de decisiones y por otra parte no existe algoritmos específicos para probable enfermedad pulmonar. Por lo que se propone una ruta diagnóstico-terapéutica (RDT) con tiempos de abordaje específicos y tempranos.

Objetivos. Determinar el impacto de la aplicación de una RDT en pacientes leucémicos con sospecha de enfermedad pulmonar.

Material y Métodos. Se realizó un estudio ambidireccional en pacientes con leucemia y sospecha de enfermedad pulmonar. Se formaron dos grupos, con y sin aplicación de RDT. Se determinaron datos generales y como variables de salida: tiempo transcurrido para el diagnóstico nosológico respiratorio, días de estancia hospitalaria y el desenlace del evento. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión. Se aplicó prueba t de Student no pareada y prueba exacta de Fisher o de chi cuadrada, y la influencia de algunas variables se evaluó mediante regresión lineal múltiple y regresión logística.

Resultados. El diagnóstico de enfermedad respiratoria se llevó a cabo en promedio en 1.3 días en los pacientes del grupo I, mientras que en los del grupo II fue de 3 días ($p = 0.0007$); los días de estancia hospitalaria por patología pulmonar fueron menores en el grupo I (10.8 vs 18.4 días, $p = 0.0003$), y la estancia hospitalaria total fue mayor cuando no se aplicó la RDT (14.8 vs 28.5 días, $p = 0.0015$). Fallecieron 2 pacientes en el grupo I y 9 en el II ($p = 0.016$).

Conclusiones. Se concluye que la aplicación RDT propuesta es útil, ya que disminuye el tiempo de diagnóstico, la estancia hospitalaria y la mortalidad en estos pacientes.

ANTECEDENTES

Dentro del grupo de padecimientos hemato-oncológicos pediátricos las leucemias ocupan el primer lugar en frecuencia. Su incidencia anual es de aproximadamente 1 en cada 2880 niños, siendo más frecuente en pacientes entre 3 y 7 años de edad, y guardando una relación hombre:mujer de 2:1. Se dividen en leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia aguda no linfoblásticas (LANL) (1).

Los pacientes con LLA tienen un riesgo mayor de presentar complicaciones respiratorias tales como hemorragia, infiltración leucémica y fibrosis secundaria a tratamiento pero, sobre todo, pueden presentar complicaciones infecciosas que pueden ocasionar la muerte. Esta predisposición se debe principalmente a la inmunodeficiencia inducida por la enfermedad y/o por el tratamiento quimioterapéutico inmunosupresor, misma que se incrementa por la duración de la enfermedad y por el número de ciclos de quimioterapia recibidos (2,3).

El deterioro de las defensas sistémicas del niño con leucemia determina que ocurran infecciones a múltiples niveles, y en especial los hace más susceptibles a afecciones pulmonares debido a que estos pacientes inmunocomprometidos son más vulnerables a los microorganismos inhalados. El grupo de agentes etiológicos posibles es muy grande, y comprende tanto a agentes infecciosos convencionales como oportunistas. La neutropenia en estos pacientes incrementa el riesgo de neumonía por bacilos gramnegativos y de infección por *Aspergillus* y otros hongos inusuales. Cuando la inmunidad celular es la afectada se presentan con mayor frecuencia microorganismos como *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium* spp., *Nocardia* spp., *Legionella* spp., *Rhodococcus equi*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides* spp., *Cryptococcus neoformans*, y parásitos como *Toxoplasma gondii* y *Strongyloides stercoralis*, y virus como citomegalovirus, herpes simple, herpes zoster, adenovirus y virus sincitial respiratorio. (3-7)

Cuando la infección se asocia a la alteración de la inmunidad humoral los gérmenes encapsulados son los más frecuentes, tales como *Streptococcus pneumoniae* y *Hemophilus influenzae* e, incluso, flora normal del tubo digestivo y de la boca puede volverse patógena en los niños con leucemia (4-7).

En la actualidad el diagnóstico etiológico de la infección pulmonar en el paciente leucémico es difícil, y se dificulta aún más debido a que la forma de presentación puede ser atípica. Lo anterior determina dilación en el tratamiento específico, favoreciendo una elevada mortalidad, que alcanza hasta un 90% de los pacientes cuando se asocia a manejo con ventilador (8).

Una forma de abordaje de estos pacientes es a través de alguna ruta diagnóstico-terapéutica (RDT) basada en datos clínicos, exámenes de laboratorio e imagen radiológica, o bien basadas en el germen sospechado (9-13).

En estos pacientes se mejora la eficacia y la efectividad para llegar al diagnóstico si se toman en cuenta el tipo de inicio (agudo o subagudo), el estado inmunológico y la radiografía de tórax con lesión localizada o difusa (14).

Dado que las posibilidades diagnósticas son numerosas (infección, infiltración, sangrado, fibrosis, etc.), es necesario agruparlas nosológicamente y, ante la sospecha de infección, abordarlas de acuerdo a agentes patógenos que presenten una sintomatología clínica y de imagen radiológica similar (15,16). Algunos gérmenes tienen escasas manifestaciones clínicas en los pacientes con patologías hemato-oncológicas, como es el caso de las infecciones por *Pneumocystis carinii*, en donde el diagnóstico puede ser tardío u omitido (17).

Dentro de la RDT la utilidad de los cultivos de secreciones endobronquiales obtenidos a través de lavado broncoalveolar son limitados y no sustituyen a la información proporcionada por la toma de tejido en el paciente. La biopsia transbronquial o a cielo abierto continúan siendo el estándar de oro para diferenciar entre una causa infecciosa y otras patologías no infecciosas (15,16)

A pesar de las múltiples guías diagnósticas para enfermedad pulmonar, no existe una que unifique la toma de decisiones en pacientes con leucemia y probable patología pulmonar asociada. En nuestro hospital no se lleva a cabo en

forma sistemática y oportuna una RDT para abordar a dichos pacientes, lo que determina intervención tardía, dificultad para establecer el diagnóstico, tratamientos empíricos, estancias prolongadas y mortalidad. La magnitud de estas situaciones no ha sido precisada.

Tomando en cuenta las diversas guías referidas en la literatura en relación a este tipo de pacientes, se elaboró y propuso una ruta única que incluyera tiempos de abordaje y manejo empírico antimicrobiano de amplio espectro en pacientes feucémicos con sospecha de patología pulmonar (ver **anexos 1 y 2**), y se evaluó su impacto en el tiempo requerido para establecer el diagnóstico nosológico, la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad.

JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En muchas afecciones se ha demostrado que la implementación de una ruta crítica acorta el tiempo requerido para llegar al diagnóstico correcto e iniciar el tratamiento apropiado, logrando con ello una reducción en la morbilidad, así como en los costos hospitalarios y costos indirectos para el paciente. Hasta el momento se han descrito recomendaciones y algunas rutas críticas para detectar ciertas enfermedades infecciosas y/o pulmonares en niños con Inmunocompromiso para el diagnóstico y tratamiento oportuno pero no se cuenta con una RDT estructurada, que establezca tiempos y toma de decisiones para aquellos con sospecha de enfermedad pulmonar.

Por lo anterior, la pregunta de investigación que nos planteamos en este proyecto fue: ¿Cuál es el impacto, tanto en el diagnóstico como en la morbilidad, de la aplicación de una RDT en pacientes pediátricos leucémicos en quienes se sospecha una patología pulmonar?

HIPÓTESIS

La aplicación de una RDT en el paciente leucémico con sospecha de enfermedad pulmonar

- Disminuirá el tiempo de diagnóstico nosológico de la enfermedad pulmonar hasta en un 40%.
- Disminuirá el tiempo de estancia hospitalaria en un 30%.
- Reducirá la letalidad a menos del 10%.

OBJETIVO

General

Determinar el impacto con la aplicación de una RDT en el diagnóstico y morbilidad de pacientes leucémicos con enfermedad pulmonar.

Específicos

1. Comparar el tiempo en que se realiza el diagnóstico nosológico en pacientes leucémicos con sospecha de enfermedad pulmonar con y sin la aplicación sistemática de una RDT.
2. Comparar el tiempo de estancia hospitalaria, total y propia de la enfermedad pulmonar, en pacientes leucémicos con sospecha de enfermedad pulmonar con y sin la aplicación sistemática de una RDT.
3. Comparar la letalidad en pacientes leucémicos con sospecha de enfermedad pulmonar con y sin la aplicación sistemática de una RDT.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Ambidireccional. Se llevó a cabo inicialmente un estudio transversal, analítico, retrolectivo, de pacientes leucémicos con sospecha de enfermedad pulmonar con y sin aplicación de una RDT (estudios y en tiempos especificados), del 2002 al 2004 registrados en el servicio de Hematología y/o el archivo del hospital. A partir de la aceptación del protocolo en mayo de 2004, se conformó el grupo prolectivo en un estudio de intervención con aplicación o no de la maniobra RDT de acuerdo a la decisión del médico tratante.

Sitio: UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Pacientes: Se incluyeron a todos aquellos pacientes con leucemia aguda, menores de 17 años, de cualquier sexo, con sospecha de enfermedad pulmonar, que ingresaron entre 2002 y 2005, que contaran con expediente clínico completo y estudios de imagen, en caso de que se hubiesen realizado. Se eliminaron a aquellos pacientes que fallecieron antes de las primeras 24 h de su ingreso.

- **Grupo I.** Conformado por pacientes que cubrieron los criterios de inclusión y en quienes se aplicó la RDT.
- **Grupo II.** Conformado por pacientes que cubrieron los criterios de inclusión y en quienes no se aplicó la RDT

En ambos grupos se determinaron edad, sexo, tipo y estadio de leucemia, existencia de neutropenia asociada, sintomatología respiratoria, hallazgos en los estudios realizados según la fase de la ruta aplicada, tratamiento, tiempo transcurrido para la confirmación del diagnóstico respiratorio, días de estancia hospitalaria por patología pulmonar y total, así como el desenlace de dicho evento. En presencia de infección respiratoria se evaluó si fue de adquisición comunitaria o intrahospitalaria. En los pacientes con RDT se analizó, además, qué fase de la ruta se aplicó. Se llenó una hoja de vaciamiento de datos (ver **anexo 3**) por cada paciente.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables independientes

1. Aplicación de la RDT.

Variables dependientes

1. Tiempo transcurrido desde que se establece la sospecha de enfermedad pulmonar hasta su diagnóstico nosológico.
2. Tiempo de estancia hospitalaria global y de estancia hospitalaria motivada por la enfermedad pulmonar.
3. Mortalidad secundaria a la enfermedad pulmonar.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA (tipo de valores)
Aplicación de ruta diagnóstico-terapéutica	Aplicación de una ruta crítica diseñada específicamente para guiar al médico tratante en los exámenes y decisiones que lleven al establecimiento lo antes posible de un diagnóstico certero de la patología pulmonar, con su consiguiente acción terapéutica	La misma que la definición conceptual (véanse anexos 1 y 2)	Cualitativa dicotómica (se aplicó / no se aplicó)
Sospecha de enfermedad pulmonar	Presencia de datos clínicos, de laboratorio y/o imagenológicos, que inducen al médico tratante a pensar que el paciente cursa con alguna afección pulmonar.	Para el grupo I: La misma que la definición conceptual. Para el grupo II: Solicitud de algún examen de laboratorio, imagenológico y/o interconsulta, dirigido a detectar patología pulmonar.	Cualitativa dicotómica (presente / ausente)
Tiempo de realización del diagnóstico nosológico de patología pulmonar	Tiempo transcurrido desde que se establece la sospecha de patología pulmonar, hasta su diagnóstico nosológico	La misma que la definición conceptual.	Cuantitativa (días)
Tiempo de estancia hospitalaria	Tiempo transcurrido entre su ingreso al hospital y su egreso por mejoría	La misma que la definición conceptual.	Cuantitativa (días)

Mortalidad	Persona que presenta detención de sus signos vitales.	Defunción secundaria a patología pulmonar.	Cualitativa dicotómica (fallecido / no fallecido)
Edad	Tiempo que ha vivido una persona a partir de su nacimiento.	Tiempo que transcurrió desde su nacimiento hasta el momento de la aplicación de la ruta.	Cuantitativa, continua (años).
Sexo	Característica genotípica y fenotípica dada por la presencia de los cromosomas sexuales X o Y, que permiten el desarrollo de los genitales externos.	Fenotipo y presencia de los caracteres sexuales secundarios.	Cualitativa dicotómica (masculino / femenino)
Tipo de leucemia	Tipo de leucemia según la clasificación del FAB (<i>French-American-British co-operative group</i>)	La misma que la definición conceptual	Cualitativa
Estadio de la leucemia	Actividad en que se encuentra la leucemia.	La misma que la definición conceptual	Cualitativa (Reciente diagnóstico, Remisión completa, Recaída, Fuera de tratamiento)
Cuenta de neutrófilos	Cuenta de neutrófilos en la biometría hemática.	Cuenta absoluta de neutrófilos en la biometría hemática de ingreso.	Cuantitativa (número de neutrófilos/mm ³)
Grado de neutropenia	Cuenta de neutrófilos en la biometría hemática	Cuenta absoluta de neutrófilos (NA) en la biometría hemática de ingreso.	Cuantitativa (leve 1500 a 1000 NA, moderado 500 a 1000 NA, grave <500NA)
Tipo de quimioterapia.	Estadio de quimioterapia recibida	La misma que la definición conceptual	Cualitativa (Inducción, Reinducción, Consolidación, Mantenimiento, Paliativa, radioterapia)

Sintomatología respiratoria	Presencia de datos clínicos compatibles con patología a nivel pulmonar o sistémica asociada	La misma que la definición conceptual	Cualitativa (tos, fiebre, dificultad respiratoria, ataque al estado general, ruidos respiratorios, estertores)
Hallazgos de estudios solicitados	Aquellos estudios de gabinete y de laboratorio solicitados a cada paciente.	Mismo que la conceptual.	Biometría, cultivos, radiografías, TAC, broncoscopia, patología
Fase de la ruta	Es la aplicación de la RDT descrita y sugerida en los tiempos establecidos y recomendados.	La misma que la definición conceptual en los tiempos establecidos (véanse anexos 1 y 2)	Cualitativa (fase I, fase II, fase III y fase IV)
Tratamiento	Esquema de antimicrobianos recibidos por el paciente por su patología pulmonar exclusivamente	Misma que la conceptual.	Cualitativa (antimicrobiano indicado)
Desenlace de la patología pulmonar	Evolución de la patología pulmonar durante su estancia hospitalaria	Misma que la conceptual	Cualitativa (muerte por patología pulmonar y no muerte por patología pulmonar)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión para las diferentes variables. Para evaluar las posibles diferencias entre los dos grupos, las variables continuas se analizaron mediante prueba t de Student no pareada, mientras que las variables cualitativas se analizaron mediante prueba exacta de Fisher o prueba Chi cuadrada. Se realizó, además, análisis multivariado para evaluar la posible influencia de algunas de las variables (RDT, edad, sexo, neutropenia, tipo de infección) sobre el tiempo de estancia hospitalaria total o por patología pulmonar (regresión lineal múltiple con enfoque *backwards*) o sobre la mortalidad (regresión logística con enfoque *backwards*). La mayoría de los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS v10.0. Finalmente, en algunas asociaciones de variables se calculó la razón de momios y su intervalo de confianza al 95% por medio del programa estadístico EPI Info 4.0.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En el grupo retrolectivo no existió implicación ética debido a que se basó en la revisión de expedientes. Para el grupo prolectivo la aplicación de la RDT incluyó evaluaciones y decisiones médicamente aceptadas y establecidas en la literatura científica y siempre en beneficio del paciente, por lo que no ameritó carta de consentimiento informado específico para la inclusión en este estudio (sin embargo, sí se obtuvo firma del consentimiento informado, previo a cada procedimiento realizado, tal y como lo establecen las normas institucional y hospitalaria).

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 60 pacientes, 27 en el grupo retrolectivo y 33 en forma prolectiva. El total de pacientes se dividió en dos grupos: grupo I, conformado por 32 pacientes a los que se aplicó la RDT, y grupo II, con 28 pacientes a quienes no se les aplicó la RDT.

Algunas de las características de los pacientes de ambos grupos se presentan en la **Tabla 1**, en donde se puede apreciar que no existieron diferencias estadísticas significativas en cuanto a edad ($p = 0.94$), sexo ($p = 0.29$), diagnóstico de base ($p = 0.55$) y estadio ($p = 0.20$).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN. *

VARIABLE	Grupo I, con RDT (n = 32)	Grupo II, sin RDT (n = 28)	p
Edad (meses)	110.8 ± 7.9	111.7 ± 8.9	0.94 +
Sexo (H:M)	22:10	15:13	0.29 *
Diagnóstico de base			
LLA - L1	19	18	0.55 *
LLA - L2	8	4	
Leucemias no linfoblásticas	5	6	
Estadio			
Remisión completa	19	10	0.20 *
Reciente diagnóstico	6	5	
Recaída	6	8	
Otros	3	7	

* Los datos corresponde a promedio ± error estándar, o a frecuencias.

p = significancia estadística, de acuerdo a prueba t de Student (+) o a prueba chi cuadrada (*).

En relación a número de recaídas, en el grupo I, 5 estaban en su primera y uno en la segunda. En el grupo 2, hubo cuatro pacientes en primera recaída, dos en segunda, y un caso con tres y cuatro respectivamente. De todos los pacientes en quienes se sospechó patología pulmonar, ésta se corroboró en el 100% de los casos, de los cuales 96% fueron neumonías de etiología infecciosa, un paciente tuvo hemorragia pulmonar y otro hiperreactividad bronquial. Las neumonías comunitarias predominaron en los pacientes del grupo I, 25 (78%), mientras que las de adquisición intrahospitalaria fueron más frecuentes en el grupo II, 16 (57%).

La fiebre fue el dato clínicos más frecuente, y de las manifestaciones respiratorias la tos fue el síntoma predominante, sin observar diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos (**Tabla 2**).

TABLA 2. MANIFESTACIONES CLINICAS DE SOSPECHA DE PATOLOGIA RESPIRATORIA

SINTOMAS	Grupo I: con RDT (n=32)	Grupo II: sin RDT (n=28)	p
Fiebre	27 (84%)	25 (90%)	0.71
Tos	21 (66%)	16 (65%)	0.60
Estertores	11 (34%)	12 (43%)	0.60
Dificultad respiratoria	9 (28%)	7 (25%)	1.00
Mal estado general	6 (19%)	5 (18%)	1.00
Tiros intercostales	1 (3%)	2 (6%)	0.59
Cianosis	0 (0%)	1 (4%)	0.47

p= significancia estadística, de acuerdo a prueba exacta de Fisher

La **Tabla 3** muestra los tipos de quimioterapia otorgados.

Dentro de los estudios de laboratorio solicitados, 23 (71.9%) pacientes del grupo I presentaban algún grado de anemia, en comparación con los del grupo II que fueron 16 (57.1%); neutropenia se presentó en 24 pacientes de cada grupo

dando porcentajes de 75% y 85.7% respectivamente. En el grupo I, 65% fueron neutropenias graves y en 75% en el grupo II. Plaquetopenia se observó en 19 (59.4%) pacientes del grupo I y en 26 (92.9%) del grupo II.

TABLA 3. TIPOS DE QUIMIOTERAPIA RECIBIDOS

TIPO DE QUIMIOTERAPIA	Grupo I, con RDT (n=32)	Grupo II, sin RDT (n=28)	p
Inducción a remisión	1	4	0.17
Re-inducción a remisión	4	4	1.00
Consolidación	3	3	1.00
Mantenimiento	14	7	0.18
Paliativa	0	3	0.10
Rescate	1	2	0.59
Radioterapia	1	1	1.00
Reciente diagnóstico	8	5	0.55

p= significancia estadística, de acuerdo a prueba exacta de Fisher

A todos los pacientes se les tomó radiografía de tórax, con excepción de 2 pacientes del grupo en el que no se aplicó la ruta. Los hallazgos fueron muy variados y se presentan en la **Tabla 4**. En ambos grupos las imágenes predominantes fueron las sugestivas de neumonía y de predominio localizado. Se observaron además otras imágenes como derrame pleural y absceso pulmonar en un paciente del grupo I, así como infiltrado algodonoso, derrame pleural y granuloma calcificado en tres pacientes del grupo II.

TABLA 4. HALLAZGOS RADIOLOGICOS

TIPO DE IMAGEN	Grupo I, con RDT (n=32)	Grupo II, sin RDT (n=26)	p
Localizada (con ocupación alveolar, consolidación, broncograma aéreo, o infiltrado micro y macro nodular)	21 (65.6%)	12 (46.2%)	0.77
Difuso (con infiltrado reticular)	11 (34.4%)	8 (30.8%)	0.77

p= significancia estadística, de acuerdo a prueba exacta de Fisher

En el Grupo I se realizaron 6 tomografías axiales computadas (TAC), dos con imágenes que sugirieron aspergilosis pulmonar y una imagen de absceso pulmonar. En el grupo II se realizaron 8 TAC de las cuales 5 (62%) apoyaron las sospechas diagnósticas de neumonía.

Se tomaron 28 (87.5%) hemocultivos en el grupo I, de los cuales 2 (7%) fueron positivos, uno a *Pseudomonas* y otro a *Klebsiella*, del grupo II se tomaron 22 (78.5%) hemocultivos en donde hubo 8 positivos (36%) 3 a *E. coli*, 2 a *Pseudomonas*, 2 a *S. aureus* y 1 a *Staphylococcus coagulasa* negativo.

Se llevaron a cabo 12 broncoscopias, 8 en el grupo I, cuyos hallazgos fueron hipersecreción en 3 casos y datos de inflamación como traqueobronquitis, endobronquitis, mucosa sangrante en 4 pacientes, y otra con escasas secreciones. En el grupo II se realizaron 4 de estos procedimientos y se encontró hipersecreción en dos, uno con traqueobronquitis y otro con hemorragia pulmonar. Se obtuvieron cultivos positivos en el 100% de las muestras de lavado broncoalveolar obtenido a través de broncoscopios, en casi el 50% de ellos se aisló *Candida* o presencia de levaduras, seguido de *Aspergillus* (17%).

A cinco pacientes que presentaron mala evolución se les realizó toracotomía por necrosis pulmonar, drenaje de absceso y/o lobectomía; de ellos dos cultivos fueron positivos a *Aspergillus*.

El diagnóstico de enfermedad respiratoria se llevó a cabo en promedio 1.3 días en los pacientes del grupo I, mientras que en los del grupo II fue de 3 días, $p = 0.0007$ (**Gráfica 1**).

Los días de estancia hospitalaria motivados por la patología pulmonar fueron menores en el grupo I (10.8 vs 18.4 días, $p = 0.0003$), como se observa en la **Gráfica 2**. El mismo fenómeno se observó en el tiempo de estancia hospitalaria total (14.8 vs 28.5 días, $p = 0.0015$), lo que se presenta en la **Gráfica 3**.

Dos pacientes del grupo en que se aplicó la RDT fallecieron (6.25%), mientras que en el grupo en quienes no se aplicó, se incrementó la mortalidad a 9 pacientes (32%, $p = 0.016$).

De las variables significativas se calculó la razón de momios y su intervalo de confianza, lo que se muestra en la **Tabla 5**. Como se puede observar en dicha tabla, la no aplicación de la RDT se asoció con un mayor riesgo de defunción por patología pulmonar.

TABLA 5. ASOCIACION DE ALGUNAS VARIABLES

VARIABLE	Grupo I, con RDT	Grupo II, sin RDT	RM (IC95%)	P
Defunción por patología pulmonar	2	9	7.1 (1.2 - 72.2)	0.02
Defunción por neumonía intrahospitalaria	1	7	8.8 (1.4 - 91.1)	0.01
Neumonía comunitaria	25	10	5.7 (1.6 - 21.4)	0.005

RM = razón de momios. p = significancia estadística según prueba exacta de Fisher. RM (IC95%) = razón de momios (intervalo de confianza al 95%).

La regresión lineal múltiple mostró que la aplicación de la RDT y la presencia de infección intrahospitalaria influyeron de manera significativa en los días de estancia hospitalaria total, así como en la estancia por patología pulmonar, mientras que la regresión logística mostró que la presencia de infección intrahospitalaria se asoció con una mayor probabilidad de defunción.

DISCUSION

Los niños leucémicos tienen una elevada susceptibilidad a las infecciones, tanto por su enfermedad hematológica como por la terapéutica empleada. Estos pacientes presentan alteración del sistema inmunitario celular y humoral, lesión de la barrera cutánea-mucosa y neutropenia secundaria a la quimioterapia (18). Lo anterior determina una mayor morbilidad y mortalidad principalmente secundaria a infecciones.

La neumonía es el proceso infeccioso más frecuente que presentan los pacientes con inmunocompromiso, Fernández y col. desde los años ochentas, registraron 310 episodios de neumonía en 239 niños de una cohorte de 844 pacientes neutropénicos observados por 3 años por su enfermedad de base (18). Specchia y col. realizaron un estudio en 288 pacientes con leucemia, reportando que casi un tercio presentó neumonía en un periodo de 6 años en quimioterapia de inducción a la remisión (19). Mientras que Hioms y col. refieren que el 80% de los pacientes con leucemia, y en especial aquellos postrasplantados de médula ósea, presentan neumonía en algún momento de su evolución, principalmente causada por microorganismos oportunistas como *Aspergillus* y otros hongos (14).

Durante sus hospitalizaciones una de las complicaciones más frecuentes de estos pacientes es la neumonía, dado que su estado inmunológico, los efectos secundarios a la quimioterapia y, sobre todo, la neutropenia secundaria, predisponen a la infección respiratoria (18,20,21). En nuestro estudio se presentó en forma grave en el 65% del grupo I, y en 75% en el grupo II, muy similar a lo reportado por Lehmbacher y col., quienes la encontraron en el 74% de 340 niños leucémicos (21).

La evaluación clínica de estos pacientes es difícil, ya que frecuentemente no hay correlación entre la clínica y la imagen radiológica, pudiendo presentar floridos datos radiológicos con poca manifestación clínica y viceversa, o bien sintomatología atípica por ausencia de una marcada respuesta inflamatoria sistémica (5,8,22). En nuestra población la fiebre fue una manifestación casi

constante, no así los síntomas respiratorios específicos, ya que solo la tos se presentó en dos terceras partes de cada grupo, la sintomatología respiratoria restante fue poco frecuente.

La radiografía simple de tórax fue de gran utilidad en nuestro estudio ya que corroboró la sospecha clínica entre el 71% y 100% de los pacientes estudiados, el tipo de imagen es muy variado, predominado imágenes de ocupación alveolar y/o broncograma aéreo, apoyando lo referido en la literatura.

Se ha reportado que la TAC es más sensible que la radiografía de tórax, y aunque en nuestro estudio sólo se indicó en pocos pacientes, fue de mucha utilidad para apoyar los diagnósticos de neumonía y aspergilomas (23).

Uno de los estudios que ha probado tener gran utilidad en los pacientes leucémicos con neutropenia y sospecha de patología respiratoria es la broncoscopia, reportándose entre 27% a 49% de aislamientos en muestras de lavado broncoalveolar (10,24-27). Esto fue corroborado en el presente estudio, ya que se logró hasta 100% de aislamientos, primordialmente gérmenes oportunistas, entre ellos cerca del 50% *Candida* y 17% *Aspergillus*. El cultivo de tejido pulmonar fue de mucha utilidad puesto que permitió el aislamiento de *Aspergillus* en los 2 pacientes en quienes se sospechaba su participación. A diferencia de lo anterior, los aislamientos en hemocultivos fueron muy pobres.

Las infecciones respiratorias intrahospitalarias se reportan como una complicación frecuente en este tipo de pacientes (5,28), pudiendo haber sido un factor determinante de la mayor mortalidad en el grupo en donde no se aplicó la ruta. En nuestra población se presentó en el 38% de los niños (7 en el grupo I y 16 en el grupo II) sin embargo, es muy difícil establecer el grado de participación de este factor, dado que la estancia hospitalaria fue mayor en los pacientes del grupo II y esta a su vez favorece una mayor frecuencia de infecciones nosocomiales y mortalidad.

Para optimizar el manejo de estos pacientes, se han diseñado múltiples rutas diagnóstico-terapéuticas. La de Hughes y col. para paciente febril neutropénico con cáncer se basa en los días de duración de la fiebre y aislamiento en los cultivos (9). Otra ruta, propuesta por Fernández y col., se

basa en el tiempo de aparición de los hallazgos radiológicos y su localización, con lo que se establece manejo antibiótico empírico de las neumonías (18). El enfoque de otros autores se fundamenta en los microorganismos aislados (10,11,28).

A diferencia de la ruta propuesta en el presente estudio, la mayoría de los autores no especifican los tiempos de toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas. El tratamiento temprano y agresivo en estos pacientes reduce de manera importante la mortalidad, ya que se encuentran susceptibles a un deterioro rápido, ameritando manejo antimicrobiano empírico temprano y en un medio hospitalario (4,29).

Maschmeyer y cols basados en las recomendaciones y la calidad de la evidencia en la literatura, sugieren una ruta para el manejo de los pacientes con neutropenia, fiebre e infiltrados pulmonares, no especificando edades ni enfermedades de base. Los tiempos para la ejecución de toma de decisiones diagnóstico terapéuticas son mas prolongados que los utilizados en este trabajo. Esta ruta está orientada principalmente contra *Aspergillus* y *Pnumocistis carinii* y sugiere el inicio de anfotericina B desde un inicio a diferencia de lo propuesto en este estudio en que se deja como segunda opción.

Al momento del primer contacto con el paciente leucémico con neutropenia, fiebre y sospecha de patología pulmonar, nuestra ruta toma en cuenta si la imagen radiológica es localizada o difusa; si existe o no neutropenia, así como el manejo previo recibido. El abordaje en los pacientes con patología difusa es más agresivo y temprano tomando en cuenta la posibilidad de una vía de diseminación hematogena. Con esta información se inicia el antibiótico de amplio espectro inicial como ha sido promulgado por diversos autores (4,30). De acuerdo a la evolución, la RDT especifica los momentos de cada fase, enfatizándose la oportunidad de cada intervención, antes de que ocurra el deterioro del paciente.

Lehmbecher y col. describen una mortalidad del 23% en su estudio de pacientes con neutropenia (21). El presente estudio demostró que en el grupo con la aplicación de la RDT propuesta la estancia hospitalaria, el tiempo para el

diagnóstico y la mortalidad disminuyeron en forma significativa, haciendo imperativo su uso. Con la aplicación de nuestra ruta observamos que la mortalidad relacionada a patología pulmonar fue significativamente menor comparada con la ocurrida en aquellos pacientes en quienes no se aplicó.

El presente trabajo enfatiza la importancia del uso estandarizado de una RDT con tiempos especificados para la toma de decisiones en el manejo de neumonía en pacientes con leucemia.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se logró confirmar las hipótesis propuestas de que la utilización de la RDT disminuye de manera significativa el tiempo de diagnóstico de la enfermedad pulmonar, el tiempo de estancia hospitalaria tanto secundario a la patología respiratoria como el tiempo total y la letalidad de los pacientes con leucemia que presentan datos clínicos compatibles con complicación pulmonar.

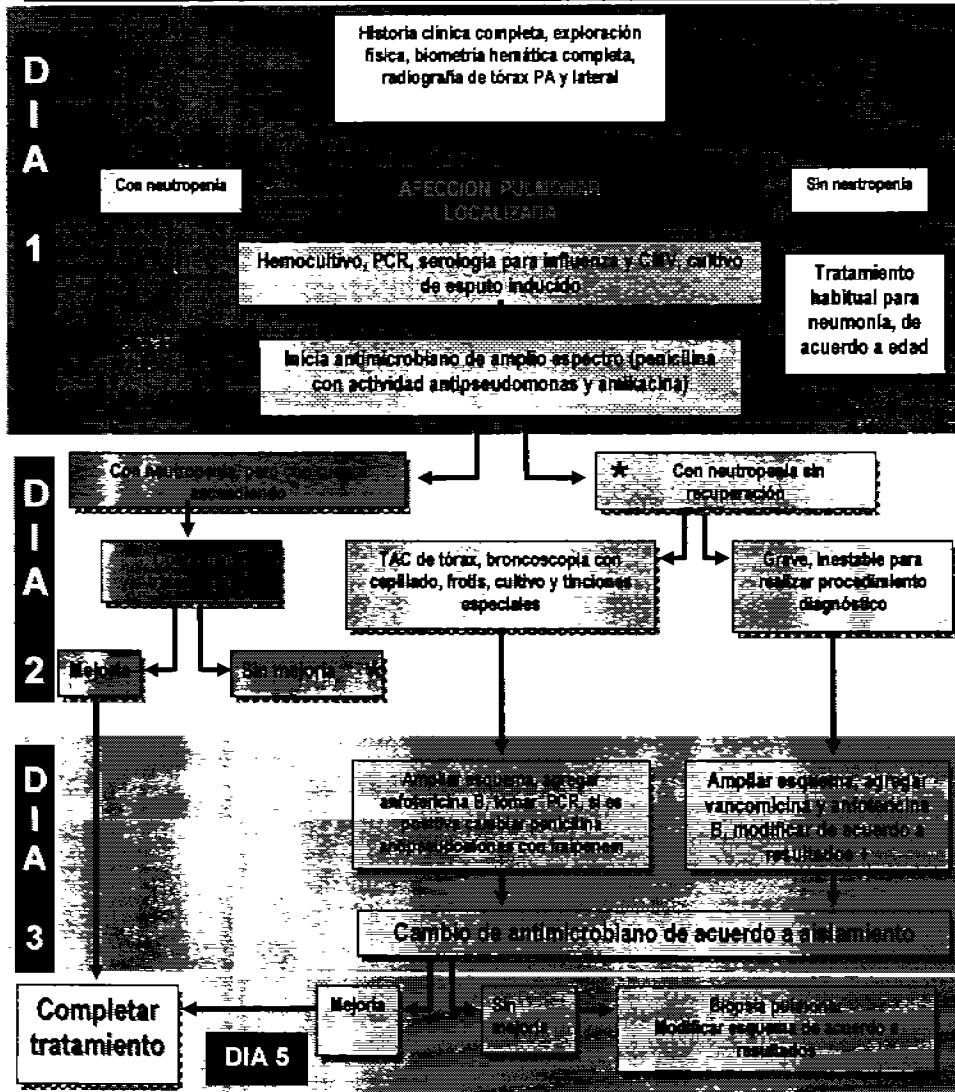
REFERENCIAS

1. Rivera R, Cárdenas R, Martínez A, Leal A. Padecimientos linfohematopoyéticos malignos. En: Rivera R (editor). Diagnóstico del niño con cáncer. Mosby/Doyma;México. 1997. pág. 125-82.
2. Tsiodras S, Samonis G, Keating MJ, Kontoyiannis DP. Infection and immunity in chronic lymphocytic leukemia. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:1039-54.
3. Keough WL, Michaels MG. Infectious complications in pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50:1451-69.
4. Belleza WG, Browne B. Pulmonary considerations in the immunocompromised patient. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 21:499-531.
5. Cunha BA. Pneumonias in the compromised host. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15:591-612.
6. Bruckner L, Gigliotti F. Alpha-hemolytic streptococcal infections among immunocompromised hosts: increasing incidence, severity and antibiotic resistance. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:343-5.
7. Okamoto Y, Ribeiro RC, Srivastava DK, Shenep JL, Pui CH, Razzouk BI. Viridans streptococcal sepsis: clinical features and complications in childhood acute myeloid leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:696-703.
8. Safdar A, Armstrong D. Infectious morbidity in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin* 2001; 17:531-70.
9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-51.
10. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30:696-709.
11. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30:662-78.

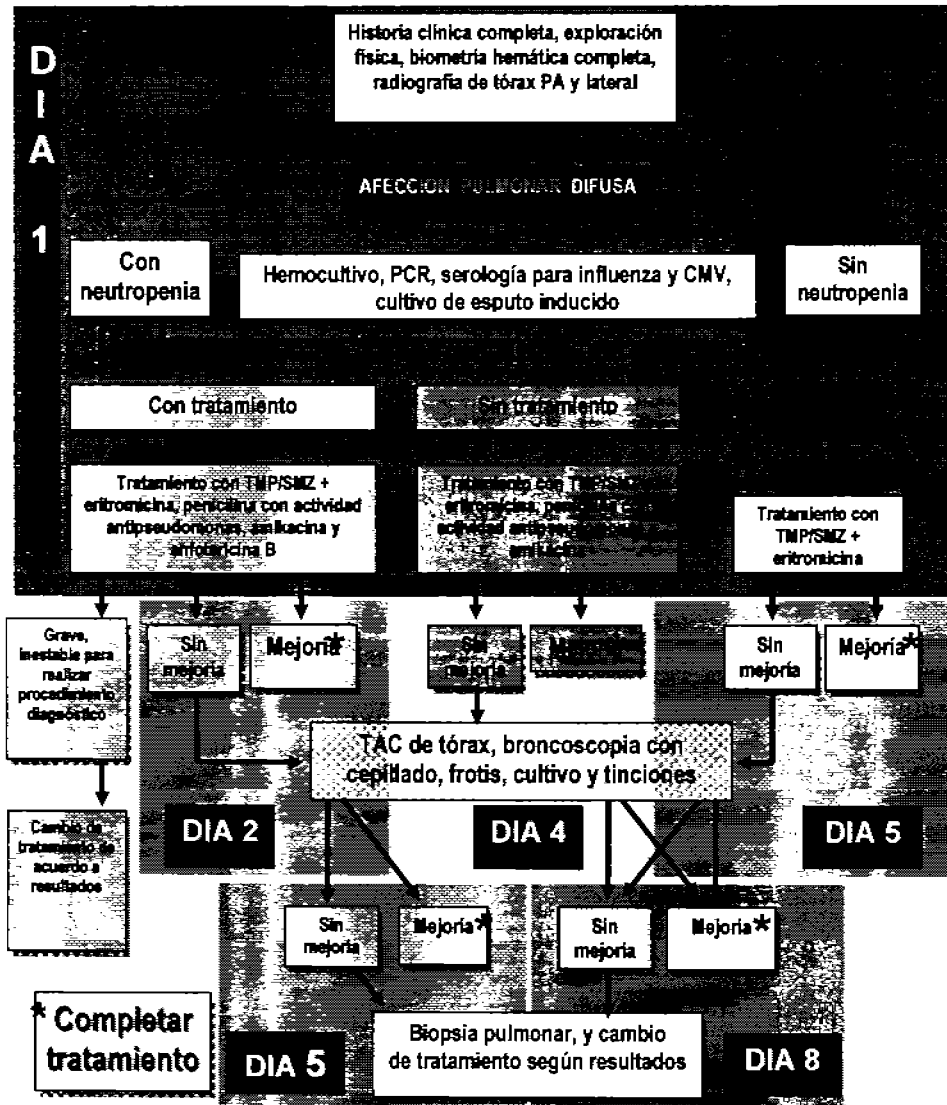
12. Bentley DW, Bradley S, High K, Schoenbaum S, Taler G, Yoshikawa TT, American Geriatrics Society, Gerontological Society of America, Clinical Medicine Section, Infectious Diseases Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America. Practice guideline for evaluation of fever and infection in long-term care facilities. *Clin Infect Dis* 2000; 31:640-53.
13. Miranda G. Neumonía en el paciente con inmunocompromiso. En: Hernández E, Furuya MEY (editores). *Enfermedades respiratorias pediátricas. Manual Moderno: México. 2002. pág 273-80.*
14. Hioms MP, Screator NJ, Muller NL. Acute lung disease in the immunocompromised host. *Radiol Clin North Am* 2001; 39:1137-51
15. Baselski V, Mason K. Pneumonia in the immunocompromised host: the role of bronchoscopy and newer diagnostic techniques. *Semin Respir Infect* 2000; 15:144-61.
16. Nadrous HF, Antonios VS, Terrell CL, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis in non immunocompromised patients. *Chest* 2003; 124:2143-7.
17. Roblot F, Le Moal G, Godet C, Hutin P, Texereau M, Boyer E, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with hematologic malignancies: a descriptive study. *J Infect* 2003; 47:19-27.
18. Fernández R, Escribano A, Donat J. Paciente neutropénico. *An Pediatr* 2004; 60:24-26.
19. Specchia G, Pastore D, Carluccio P, Mele G, Montagna M and cols. Pneumonia in acute leukemia patients during induction therapy: experience in a single institution. *Leuk Lymphoma* 2003;44:97-101.
20. Ahmed S, Siddiqui A, Rossoff L, Sison C, Rai K. Pulmonary complications in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2003;98:1912:7.
21. Lehmbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 2004; 18:72-7.
22. Tzimenatos L, Geis G. Emergency department management of the immunosuppressed host. *Clin Ped Emerg Med* 2005; 6:173-83.

23. White P. Evaluation of pulmonary infiltrates in critically ill patients with cancer and marrow transplant. *Crit Care Clinic* 2001; 17:647-70.
24. Gruson D. Utility of fiberoptic bronchoscopy in neutropenic patients admitted to the intensive care unit with pulmonary infiltrates. *Crit Care Med* 2000; 28:2224-30.
25. Shorr A, Susla G, O'Grady. Pulmonary infiltrates in the Non-HIV-Infected immunocompromised patient etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. *Chest* 2004; 125:260-71.
26. Hall T, Hutchins G, Baker R. A critical review of the use of open lung biopsy in the management of the oncologic patient with acute pulmonary infiltrates. *Am J Clin Oncol* 1987; 10:249-52.
27. Stokes D, Shenep J, Parham D, Bozeman P, Marienchek W, Marchert P. Role of flexible bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in pediatric patients with cancer. *J Pediatr* 1989; 115:561-7.
28. Yoshida M. Guidelines for the management of deep mycosis in neutropenic patients. *Pak Med Assoc* 2004; 54:285-8.
29. Bartlett J. Diagnostic test for etiologic agents of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18: 809-27.
30. Saubolle M, Mc Kellar P. Laboratory diagnosis of community-acquired lower respiratory tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15:1025-45.
31. Sandora T, Harper M. Pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52:1059-81.
32. Weitzman S, Manson D, Wilson G, Allen U. Fever and respiratory distress in an 8-year-old boy receiving therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 2003; 142:714-21.
33. Renault E, Buteau C, Turgeon N, Moghrabi A, Duval M, Tapiero B. Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer? *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43:224-8.
34. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Einsele H, Heussel C, Kiehl M et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 2003; 82:118-26.

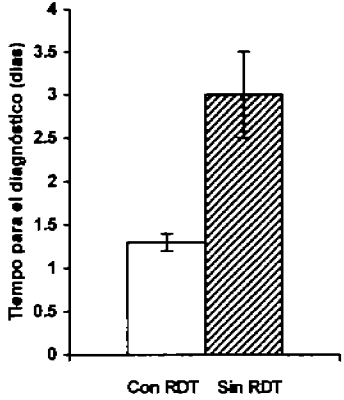
ANEXO 1: RUTA DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICA EN PACIENTES LEUCÉMICOS



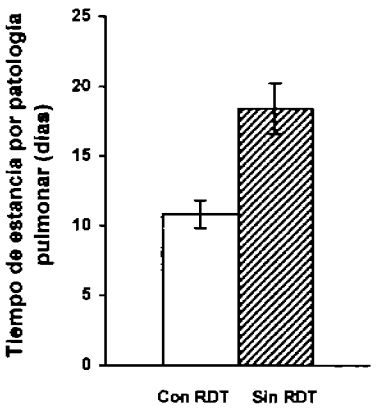
ANEXO 2: RUTA DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA EN PACIENTES LEUCEMICOS



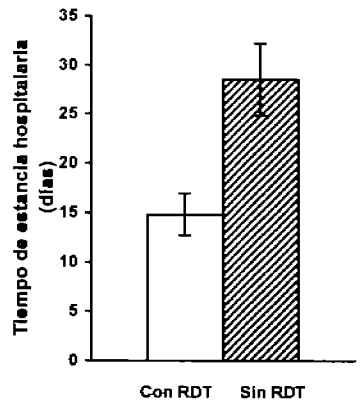
ANEXO GRÁFICAS



Gráfica 1. Tiempo requerido para llevar a cabo el diagnóstico de patología pulmonar en pacientes con o sin aplicación de la ruta diagnóstico-terapéutica (RDT)



Gráfica 2. Tiempo de estancia hospitalaria motivado por la patología pulmonar en pacientes con o sin aplicación de la ruta diagnóstico-terapéutica (RDT)



Gráfica 3. Tiempo total de estancia hospitalaria en pacientes con o sin aplicación de la ruta diagnóstico-terapéutica (RDT)