



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**SECRETARIA DE SALUD**

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ**

**FRECUENCIA Y GRAVEDAD DE LOS CUADROS DE NEUTROPENIA  
Y FIEBRE DE NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN  
LAS DISTINTAS FASES DEL TRATAMIENTO.**

**TESIS**

**QUE PRESENTA LA**

**DRA. BEATRIZ TATIANA SALAS MENDOZA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ONCOLOGA PEDIATRA**

**ASESOR DE TESIS: DRA. MARTA ZAPATA TARRES**

Médico Adscrito al Departamento de Oncología Pediátrica

Del Hospital Infantil de México



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud  
85 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA  
Salud para las Nuevas Generaciones

**MÉXICO D.F. FEBRERO 2009**



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ**

**FRECUENCIA Y GRAVEDAD DE LOS CUADROS DE NEUTROPENIA  
Y FIEBRE DE NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN  
LAS DISTINTAS FASES DEL TRATAMIENTO.**

**TESIS**

**QUE PRESENTA LA  
DRA. BEATRIZ TATIANA SALAS MENDOZA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ONCOLOGA PEDIATRA**

---

Dra. Yolanda Rocío Peña Alonso

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico

Hospital Infantil de México

---

Dra. Marta Zapata Tarrés

Asesor de Tesis

Médico Adscrito al Departamento de Oncología Pediátrica

Hospital Infantil de México



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

**65** AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA  
Salud para las Nuevas Generaciones

**MÉXICO D.F. FEBRERO 2009**

## **DEDICATORIA**

- **A mis padres que iluminaron el principio de mi camino para que yo de todo mi esfuerzo para concluir esto.**
  
- **A mi maestro Eduardo Aranda que supo inculcar en mí las ganas, los primeros conocimientos, levantarme en cada tropiezo y animarme para continuar el camino.**
  
- **A mis profesores que trataron de que sea mejor día a día**
  
- **A mis compañeros que comprendieron mis malos momentos y me apoyaron en forma incondicional.**
  
- **A mi hijo que cuando creí ya no tener fuerzas para seguir este camino, llegó a mi vida para llenarla de esperanza.**
  
- **Al padre de mi hijo que siempre fue comprensión, y a su familia que siempre me apoyo.**
  
- **Y a las personas más importantes para que este pequeño trabajo se terminara, a los niños que por designio de Dios, están en este mundo y son capaces de soportar su enfermedad, a sus familias por el apoyo que me brindaron y lo más importante apoyar a sus hijos**

**A TODOS**

**GRACIAS!!!**

## AGRADECIMIENTOS

- Al Hospital Infantil de México por haberme aceptado en su seno
- A todo el personal de oncología en especial a las enfermeras de la quimioterapia que me brindaron su apoyo
- A las familias que me apoyaron en los momentos más difíciles de estancia en este país.
- A Gabriel que me saco de muchos apuros de mi vida de estudiante.
- A Mis hermanos en especial a Marco Antonio que siempre me lleno de esperanzas y ganas de triunfar, ¡Hermanito gracias!.

Muchas Gracias;

BTSM

# INDICE

I	Resumen estructurado.....	1
II	Antecedentes.....	4
	Definición y clasificación de leucemia aguda linfoblástica.....	4
	Tratamiento en el HIM	
	Clasificación de las leucemias por riesgo.....	5
	Incidencia de neutropenia y fiebre en niños con LLA.....	5
	En el mundo.....	7
	En el Hospital Infantil de México Federico Gómez.....	7
	Factores que influyen en la gravedad de cuadros de neutropenia y fiebre.....	8
	Estudios acerca de factores predictivos en neutropenia y fiebre.....	11
III	Justificación.....	13
V	Objetivos.....	13
VI	Hipótesis.....	14
VII	Material y métodos.....	14
	VII a Diseño del estudio	
	VII b Criterios de selección	
	VII c Material y Métodos	
	VII d Plan y análisis estadístico	
	VII e Descripción de variables	
VIII	Resultados.....	17
IX	Discusión.....	22
X	Conclusiones.....	23
XI	Graficas.....	25
XI	Bibliografía.....	28
XII	Anexos.....	30

## **RESUMEN ESTRUCTURADO**

### **FRECUENCIA Y GRAVEDAD DE CUADROS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE DE NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN LAS DISTINTAS FASES DE TRATAMIENTO (LLA).**

#### **ANTECEDENTES:**

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la neoplasia maligna mas frecuente en la edad pediátrica con una incidencia entre 4 y 5 pacientes por cada 100, 000 habitantes por año. Con un pico de presentación alrededor de los cuatro años. En México los datos reportados son similares a lo descrito en la literatura, en el HIMFG se diagnostican 100 casos nuevos cada año. Las infecciones son la causa más importante de mortalidad y morbilidad en los niños con leucemia. De hecho la LLA pone a los niños en riesgo de infección al alterar por sí misma el sistema inmunológico agregado al uso de quimioterapia que causa mielo supresión y tiene un efecto tóxico en las mucosas poniendo a los pacientes en riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas severas. Las infecciones asociadas a neutropenia representan además una causa importante de retrasos en la quimioterapia lo que finalmente puede repercutir en el pronóstico del paciente. Durante la neutropenia prolongada (más de cuatro semanas) la incidencia de infección grave se presenta en el 100% de los casos.

Estas infecciones son eventos graves en los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia y el agente etiológico así como su curso clínico son difíciles de predecir. El tratamiento de la LLA consta de varias fases de las cuales tres son las principales: inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento. Cada una de ellas se diferencia de la otra por el estado clínico del paciente en el momento de recibirla así como del tipo de medicamento administrados. En la inducción se asume que el paciente está mas inestable debido a que la enfermedad está activa y los medicamentos administrados se indican de manera frecuente y son fármacos que son altamente inmunosupresores; en la consolidación el paciente está en mejor estado y el tratamiento es básicamente con metotrexate y finalmente el mantenimiento se caracteriza por que el paciente está en remisión y recibe quimioterapia constante con la intención de mantener al paciente inmunosuprimido.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA** Cuál es la frecuencia y gravedad de cuadros de neutropenia y fiebre de niños con LLA en las distintas fases de tratamiento?

**JUSTIFICACION:** Los cuadros de neutropenia y fiebre afectan al 90% de los pacientes con LLA. Con la mejoría de los servicios de terapia intensiva se ha logrado disminuir la mortalidad de este tipo de pacientes. Sin embargo la morbilidad eleva los días de hospitalización, el costo de estas enfermedades, disminuye la calidad de vida, retrasa la aplicación de la quimioterapia, aumenta el riesgo de tener choque séptico lo que finalmente representa un problema grave para este grupo de niños que padecen la neoplasia maligna curable mas común en la infancia. Es importante que al ser una de las neoplasias con posibilidades de curación hasta de un 95%, conozcamos el comportamiento clínico de los pacientes con infección en las diferentes etapas del tratamiento.

#### **OBJETIVO GENERAL:**

Comparar la incidencia y gravedad de los cuadros de neutropenia y fiebre de niños con LLA en las distintas fases del tratamiento

**HIPOTESIS:** La incidencia y gravedad de los eventos de neutropenia y fiebre son mayores en la inducción a la remisión.

#### **MATERIAL Y METODOS:**

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Se realizó un estudio descriptivo, observacional, longitudinal y prospectivo

**POBLACION OBJETIVO:** Niños con LLA.

**POBLACION ELEGIBLE:** Pacientes que acudan al HIMFG partir de Mayo del 2007 con seguimiento de un año

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** Cualquier género, menores de 18 años, que acudan al HIMFG a partir de Mayo del 2007 al los cuales se les realice el diagnóstico de LLA, reciban tratamiento y seguimiento en el departamento de oncología.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** Pacientes con enfermedades concomitantes que comprometan de manera congénita o adquirida la inmunidad o que hayan recibido tratamiento con quimioterapia o radioterapia previamente.

#### **METODOLOGÍA:**

Posterior al diagnóstico por aspirado de médula ósea de LLA, se dará informe a los padres acerca de la enfermedad, tratamiento y pronóstico. En todos los casos se revisará a los pacientes, expedientes clínicos y se obtendrá información con respecto a antecedentes demográficos, clínicos, de tratamiento y de seguimiento. Se dará un seguimiento a los pacientes de 52 semanas en las cuales podremos ver su comportamiento en fase de inducción a la remisión, consolidación y parte del mantenimiento.

**VARIABLES DE RESPUESTA:** Respuesta de la leucemia al tratamiento, número de internamientos por neutropenia y fiebre, gravedad de los eventos.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA:** No hubo cálculo del tamaño de la muestra. Se incluyeron la mayor parte de los pacientes que llegaron en el periodo de tiempo indicado

**ANÁLISIS:** Las variables numéricas continuas se describirán por medio de media, mediana, desviación estándar, mínimo-máximo y gráficamente con histogramas y gráficas de caja y bigote. Las variables categóricas se describirán a través de porcentajes y gráficas de barras. Se utilizarán pruebas no paramétricas para las variables categóricas y  $X^2$  y U de Mann Withney para variables ordinales con comparación de promedios.

**RESULTADOS Y DISCUSIÓN:** En el estudio realizado desde el mes de mayo del 2007 a marzo del 2008 podemos concluir que el riesgo de los pacientes con diagnóstico de LLA durante las diferentes fases del tratamiento como la inducción a la remisión, la intensificación, consolidación, y mantenimiento es alta, ya que de 66 pacientes estudiados el 33.66% tiene el riesgo de cursar por lo menos con un cuadro de neutropenia y fiebre.

Durante el desarrollo del estudio nos llama la atención la frecuencia con la que se presentan los pacientes pertenecientes algunos estados de la República Mexicana, esto no es parte de nuestro estudio, pero puede determinar un factor de riesgo para el desarrollo de la LLA particular y tomarse como un parámetro inicial para el desarrollo de otro estudio aunque sabemos que es un estado de donde se refieren los pacientes. Un gran porcentaje proviene del Estado de México (63.6%), seguido del Distrito Federal con 19.7%, y entre otros se encuentran Puebla, Guerrero, Veracruz y Morelos.

Los tipos de leucemia según la clasificación morfológica de la FAB más encontrados fueron la LLA L1 con 57.6% y la L2 con 42.4%, ninguno de los pacientes incluidos presentó morfología de Leucemia Linfoblástica L3.

En relación al inmunofenotipo el predominante fue Pre B con 39.4%, seguido de inmunofenotipo B con 37.9%, T en 13.6%.

De los 66 casos estudiados un 87.9% se encuentra en remisión, 10.6% presento recaída pero luego a la remisión posterior, y solo un paciente que representa al 1.5% presento actividad durante el seguimiento.

El número de eventos en cada caso fue variable pero se observó que un 22.2% presentó 2 eventos y la gravedad de estos fue variable, solo 16 pacientes de los 66 necesitan de terapia intensiva.

De los pacientes incluidos en el estudio con un total de 66, se pudo verificar que el 90.9% se encuentran vivos sin enfermedad, 4.5% vivos aun con enfermedad activa, 1 de los pacientes abandono con enfermedad, 1 abandono el seguimiento sin enfermedad y uno falleció durante el seguimiento con enfermedad. Estos 3 últimos equivalentes al 4.5% restante.

El tiempo de internamiento durante los eventos es variable de acuerdo al sitio u órgano afectado y a la gravedad del evento.

Todos estos puntos estudiados nos llevan a la conclusión de que el estudio debe ser ampliado tomándose en cuenta otros parámetros para medir la sensibilidad antibiótica, los factores predictivos que nos podrían ayudar a los pacientes recién diagnosticados con Leucemia Aguda Linfoblástica.

## **CONCLUSIONES**

La LLA es una enfermedad que durante el tratamiento puede cursar con fiebre y neutropenia en diferentes grados. Cada evento y cada paciente deben ser manejado de manera independiente, ya que el foco y el tipo de antibióticos debe ser adecuado al caso. Todos los pacientes atendidos en forma oportuna pueden salvarse ya que el porcentaje de supervivencia es alto. De los 66 pacientes estudiados el 90.9% se encuentran vivos son enfermedad estas cifras podemos llegar a la conclusión de que la mayoría de los pacientes alcanza la remisión, pero un evento de neutropenia y fiebre puede entorpecer su proceso de curación o causar resistencia al tratamiento por el tiempo que permanecen internados. Más de la mitad de eventos de neutropenia y fiebre se presentaron durante la inducción a la remisión y menos de la cuarta parte termina en la UTIP con una mortalidad nula por infección en esta pequeña cohorte de pacientes.

## **ANTECEDENTES**

### **1.- Importancia de los cuadros de neutropenia y fiebre en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.**

#### a.- Definición y clasificación de la leucemia aguda linfoblástica

##### (1) -Descripción del tratamiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) se define como una alteración citogenética que tiene como consecuencia la proliferación anormal de células precursoras de células de serie linfoide. Es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica con una incidencia entre 3 y 4 pacientes por cada 100, 000 habitantes por año. Cada año se diagnostican alrededor de 2500 a 3000 niños. El pico de presentación es alrededor de los cuatro años. En México los datos reportados son similares a lo descrito en la literatura (2).

Existen algunas enfermedades en las cuales la incidencia de ésta enfermedad es mayor (síndrome de Down, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, síndrome de ataxia-telangiectasia). Así mismo están descritos algunos factores que se han considerado predisponentes como son la exposición a insecticidas o el ser producto de madre fumadora durante el embarazo. El cuadro clínico es variable sin embargo los signos y síntomas mas comunes son la palidez de tegumentos, la presencia de hematomas, petequias y hepatomegalia. En los estudios de laboratorio se observan alteraciones en la biometría hemática (anemia, trombocitopenia, leucopenia o leucocitosis) y pueden existir datos de lisis tumoral.

El diagnóstico se hace con base en las manifestaciones clínicas, exploración física y hallazgos de laboratorio. El diagnóstico de certeza se establece al encontrar más del 25% de blastos de características linfoides en la médula ósea y se clasifica con base en los siguientes aspectos:

- Morfológico: la clasificación se hará en base a los criterios internacionales.
- Inmunológico: las leucemias agudas linfoblásticas serán clasificadas desde este punto de vista en precursor de células B (pre B tempranas, pre B y pre B transicional); B maduras, células T, de acuerdo al porcentaje de positividad de los anticuerpos monoclonales.
- Citogenética: Alteraciones numéricas las leucemias serán clasificadas en grupos de ploidía y las alteraciones estructurales se dividirán en traslocaciones (que son las más frecuentes), deleciones, inversiones, etc

**Tabla 1.- Clasificación de la LAL por riesgo**

<b>RIESGO</b>	<b>ESTANDAR</b>	<b>ALTO</b>
<b>EDAD</b>	> 1 AÑO < 10 AÑOS	< 1 AÑO > 10 AÑOS
<b>RESPUESTA A LA PREDNISONA</b>	NO BLASTOS EN SANGRE PERIFERICA EL DIA 7	PRESENCIA DE BLASTOS EN SANGRE PERIFERICA EL DIA 7
<b>RESPUESTA A LA INDUCCION</b>	RESPONDEDOR TEMPRANO	RESPONDEDOR LENTO
<b>CUENTA DE LEUCOCITOS</b>	< 50,000	> 50,000
<b>INMUNOFENOTIPO</b>	PRO B, PRE B Y PRE B TRANSICIONAL	CEL T
<b>CITOGENETICA</b>	HIPERDIPLOIDIA t 12;21	t 1;19  t 9;22 (> 1 AÑO) t4;11 (< 1 AÑO) U OTRO REARREGLO MLL EN PAC
<b>SNC STATUS</b>	SNC 1	SNC2, SNC3
<b>ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR</b>	AUSENTE	SNC TESTICULAR MEDIASINAL

Tomando en cuenta indicadores clínicos y paraclínicos los casos serán clasificados en tres grupos de riesgo lo que servirá para determinar el tipo de tratamiento a recibir. El tratamiento de las LAL se divide en tres fases principales: la inducción a la remisión, la consolidación y el mantenimiento. La inducción a la remisión y la consolidación son comunes en los dos esquemas de tratamiento (riesgo habitual y alto riesgo). El mantenimiento es diferente. En el anexo 1 se describen los medicamentos que se aplican en esta fase.

**b. Incidencia de neutropenia y fiebre en los niños con LLA**

Las infecciones son una causa importante de morbi-mortalidad en los niños con cáncer, particularmente en las leucemias. De hecho el cáncer por sí solo pone a los niños en riesgo de infección; por ejemplo la LLA por sí sola altera el sistema

inmunológico. El tratamiento del cáncer involucra tres modalidades: quimioterapia, radioterapia y cirugía. Una gran proporción de medicamentos utilizados causan mielo supresión y tienen un efecto tóxico directo en la mucosa poniendo a los pacientes en riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas severas. Al estar infectados los pacientes no pueden recibir quimioterapia lo que representa una causa importante de retrasos en la quimioterapia, lo que favorece la quimio-resistencia lo que finalmente puede repercutir en la supervivencia libre de evento de los pacientes (3).

Desde finales de 1800 se sabía que los neutrófilos jugaban un papel importante en la inmunidad del paciente. En 1874, Peter Panum sugirió que los leucocitos podían tener un papel en la destrucción de bacterias invasivas. En 1884, Elie Metchnikoff encontró que ciertas células del cuerpo a las que llamó "fagocitos", ingerían microbios y mediante digestión intracelular, eran capaces de destruirlos; a éste proceso se llamó "fagocitosis". En 1908 este mismo investigador recibió el premio Nobel por describir la teoría de inmunidad fagocítica, que era distinta a la inmunidad humoral (4). En 1966 Bodey describió el papel de la neutropenia como defecto principal de la defensa del huésped cuando demostró que si la cuenta absoluta de neutrófilos disminuía por debajo de 500-1000 cel/mm<sup>3</sup> aumentaba la incidencia de infecciones graves (bacteremias). La incidencia de infección grave se reportó del 14% con cuenta absolutas de neutrófilos por debajo de 500 y del 24-60% si eran menores de 100 cel/mm<sup>3</sup>. Si la neutropenia se sostenía por más de cinco semanas la incidencia de infección grave era del 100% (5).

Los factores que se agregan a la neutropenia y que determinan la gravedad del cuadro son: estado de las barreras físicas, respuesta humoral y del complemento, estado nutricional, flora microbiana que coloniza al huésped, calidad de la función fagocitaria, de la inmunidad celular y del sistema macrófago-monocítico nuclear (6).

Entre 48 y 60% de los pacientes que presentan neutropenia y fiebre tiene una infección oculta y entre el 16 y el 20% de los pacientes con cuentas de neutrófilos menores a 100 cel/mm<sup>3</sup> tiene bacteriemia. Estas infecciones son eventos graves en los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia y el agente etiológico así como su curso clínico son difíciles de predecir (7).

En el 2003, Lai publica un estudio retrospectivo de pacientes con neutropenia y fiebre en Taiwán. Encuentra que en el año de 1999 hubo 91 pacientes con neutropenia con 190 eventos es decir que en promedio cada paciente tuvo 2.1 eventos. De los 190 eventos 170 se dieron en pacientes con LLA. La media de tiempo de hospitalización fue de 23.5 días (2-277 días). Se pudo aislar el germen causal en el 6.8% de los casos. En el grupo de casos de bacteriemia, la mortalidad fue de 23.4% a diferencia del otro grupo que fue de 5.9%. Se utilizó anfotericina en 55.3% de los casos de bacteriemia y en el 22.2%

del otro grupo. En el 81.7% de los eventos de bacteriemia se modificó el esquema inicial de tratamiento y en el 42.1% de los que no tuvieron bacteriemia. Ellos compararon los eventos de muerte, el número de días de fiebre, el número de días de antibióticos, el número de días de hospitalización, el traslado o no a unidades de cuidados intensivos, número de eventos de hipotensión, escala de PRISM (que evalúa gravedad en pacientes oncológicos), presencia o no de falla respiratoria. En todos los rubros encontraron diferencias estadísticas significativas menores a 0.001. Un elemento importante que ellos exponen y es relevante para este trabajo es que los pacientes con LAL presentaron mayores eventos de bacteriemias en comparación con pacientes con tumores sólidos o leucemias mieloides ya que su tratamiento consiste en gran parte en el uso prolongado de esteroides. La conclusión de este trabajo es que los niños con LLA particularmente los que están en recaída así como los que recibieron antibiótico recientemente tienen un mayor riesgo de muerte, de eventos de hipotensión, de días de estancia hospitalaria, etc... (8)

#### c. En el mundo

La incidencia de neutropenia y fiebre así como la mortalidad varía de una institución a otra. En algunos hospitales se reporta una mortalidad de 3% en inducción a la remisión. En México, la incidencia de éste problema es mayor aunque de alguna manera está subestimada (9).

#### d. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Existen varias tesis realizadas en el HIMFG en las cuales se aborda el tema de neutropenia y fiebre en pacientes pediátricos con LLA.

En el 2003, la Dra. Fuentes y colaboradores hicieron la comparación de dos esquemas de antimicrobianos en pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre. Dentro del análisis necesario para hacer este estudio se recabó información útil para determinar la incidencia de este problema en la población con neutropenia y fiebre. Entre 1997 y 2001 se analizaron 60 pacientes con leucemia de 88 que se analizaron. El análisis posterior se hace en común al proceso neoplásico por lo que no se puede aplicar 100% a este trabajo. 73.9% de los casos se encontraban en fase de mantenimiento, 22.7% se encontraban en fase de inducción a la remisión y solo el 3.4% se encontraba en recaída sin especificar la fase del tratamiento de la recaída. El 35% de los casos se internó dentro del 3er y 5º día posterior al último día de aplicación de la quimioterapia. (10)

En el 2001, la Dra. Peredo y colaboradores realizaron una revisión de la morbimortalidad por infecciones graves durante la inducción a la remisión de pacientes con el diagnóstico de LAL de un año (1997-1998). Se encontraron 130 pacientes de los cuales 39 fueron de riesgo habitual y 91 de alto riesgo. Los procesos infecciosos graves detectados fueron neumonías, colitis neutropénica, osteomielitis, abscesos de tejidos blandos, esofagitis por *Cándida*, varicela, celulitis periorbitaria. Cuarenta y cuatro pacientes desarrollaron sepsis o choque séptico

de los cuales 23 no tenían un foco infeccioso evidente. Quince pacientes (11.5%) murieron por causas directamente relacionada a la infección. En este trabajo se describe una supervivencia de 65% para los pacientes de riesgo habitual y de 36% para los pacientes de alto riesgo (9). El porcentaje de muertes en este periodo es superior a lo referido en la literatura en la cual se reportan cifras menores al 2% en el periodo de inducción a la remisión (Hurwitz, 2000) (11).

En el 2001, la Dra. Matias y colaboradores revisaron las entidades clínicas que se presentan con más frecuencia en los niños con neutropenia y fiebre así como los agentes infecciosos mas frecuentes entre 1995 y el año 2000. Se analizaron 102 pacientes con neutropenia y fiebre. Durante el tratamiento estos pacientes se ingresaron entre 1 y 13 veces por neutropenia y fiebre con una media de 3.5 ingresos por paciente. La media de estancia intra hospitalaria por evento fue de 9.36 días Es importante mencionar que el 20.7% tuvieron hemocultivos positivos lo cual es similar a lo reportado en la literatura. El 32% de los casos ingresaron sin foco infeccioso. En total 25 pacientes murieron; 13 durante el evento de neutropenia, 12 fuera del evento de neutropenia y en 9 se pudo demostrar bacteriemia (12).

Cualquier agente que infecte a un paciente inmunocomprometido lo predispone a infecciones graves como sepsis, neumonías o infecciones del sistema nervioso central. Secundario a la infección por estos agentes se desencadena una respuesta inflamatoria sistémica y sepsis como el desenlace de una serie de eventos iniciados por microorganismos, sus productos proteicos o lipídicos mediados por el sistema inmunológico del huésped. Se ha demostrado que las citocinas, una familia de péptidos de señales celulares con propiedades pro-inflamatorias y anti-inflamatorias juegan un papel clave en el inicio del mantenimiento del estado de inflamación sistémica en la sepsis (3).

## **2.- Factores que influyen en la gravedad de cuadros de neutropenia y fiebre**

### **a. Definiciones**

Se define como fiebre al aumento de temperatura del cuerpo por arriba de los 38 ° C. Es un fenómeno común en los pacientes con cáncer.

La producción de fiebre en los seres humanos es un fenómeno complejo mediado por la liberación de varias citocinas pro-inflamatorias. En primer lugar participa la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (FNT) y la IL-6. Estas citocinas comparten algunas propiedades pro-inflamatorias como es la capacidad de inhibir la replicación bacteriana, inducir fiebre, fomentar la síntesis hepática de reactantes de fase aguda, activar células T y células B. A nivel metabólico produce movilización de aminoácidos, disminuye el zinc y el hierro séricos e incrementa el cobre a nivel intraplasmático. Estas citocinas a su vez estimulan la producción de otras interleucinas que a su vez estimulan la actividad de neutrófilos y linfocitos; estimula la migración de monocitos, y activan la función de neutrófilos maduros

como es la quimiotaxis, fagocitosis y destrucción bacteriana. Así mismo la IL-1 y el TNF parecen mediar el choque séptico en humanos.

En los pacientes oncológicos la fiebre puede estar causada por otras causas además de la infección como son la administración de medicamentos (bleomicina y arabinósido C), la actividad neoplásica, las reacciones alérgicas y la administración de productos sanguíneos. Existen algunos datos que orientan hacia un proceso infeccioso como son el dolor, el eritema y la inflamación.

La definición de neutropenia actualmente es la cuenta de neutrófilos menor a 500 células/mm<sup>3</sup>. El caso de pacientes con cuentas de neutrófilos entre 500 y 1000 células/mm<sup>3</sup> que están bajo efectos de quimioterapia, también se considerarán neutropénicos. En pacientes pediátricos hasta en un 40% de los casos no hay foco infeccioso evidente.

El cuadro clínico de neutropenia y fiebre se define como la asociación de neutropenia y fiebre de manera simultánea.

Estos son pacientes que tienen que ser evaluados meticulosamente ya que clínicamente no tienen un cuadro florido de manifestaciones clínicas pese a que pueden estar cursando con una infección grave. En general, el cuadro clínico es la presencia de respuesta inflamatoria sistémica por lo que signos y síntomas muy sutiles se tienen que considerar significantes. Estos pacientes se deben policultivar con la intención de aislar el germen causante aunque el porcentaje de aislamiento es bajo (menos del 20%) (4).

El tratamiento inicial de estos niños es empírico debido a que la historia mostró que el inicio tardío de antibiótico terapia en estos pacientes tenía una mortalidad de hasta 80% en los casos con sepsis por microorganismos Gram negativos.

El choque séptico es una de las complicaciones graves dentro de los pacientes con LLA debe ser diagnosticado y tratado a tiempo para disminuir la mortalidad de los pacientes.

El termino "choc" (francés) apareció por vez primera en 1743, cuando el médico francés, Ledran, lo utilizo para describir el cuadro clínico evolutivo hacia la muerte de los pacientes heridos gravemente por disparo de escopeta. Este término fue traducido al ingles como "shock" y al castellano como "choque" y se utilizó después en medicina para indicar "colapso vascular" o insuficiencia circulatoria" de diversos orígenes.

Así, choque es un síndrome caracterizado por la insuficiencia aguda y generalizada del sistema circulatorio debido a disminución del gasto cardiaco, a una mala distribución del flujo sanguíneo o ambos, lo cual conlleva a que el suministro de sangre sea insuficiente para proporcionar la oxigenación y nutrición

requeridas por los tejidos, y que si es de magnitud suficiente o se prolonga o ambas cosas, puede generar disfunción orgánica múltiple y muerte.

Esta definición general aplicable a todos los tipos fisiopatológicos y etiológicos del síndrome, indica claramente que el sine qua non del choque es la existencia de hipoxia e isquemia titulares.

En popular término “sepsis” implica una respuesta clínica a la presencia clínica a la presencia de una infección grave. Sin embargo, hay datos de que una reacción similar o idéntica puede surgir en ausencia de infección. Por tanto, para describir este proceso en un paciente que apenas ingresa a un hospital y del que aún se desconoce si existe o no infección, se propuso el término “Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica” (SIRS)) por sus siglas en inglés: systemic inflammatory response syndrome.

Cuando el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica sea el resultado de un proceso infeccioso confirmado, podrá entonces denominarse como “Sepsis” por tanto, el término sepsis constituye el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, que es originado por una infección documentada, La confirmación del proceso infeccioso puede efectuarse por medio de datos clínicos o por cultivos.

Puesto que SIRS – sepsis y sus secuelas conforman los distintos grados de gravedad de un solo proceso continuo y evolutivo, se describen y definen operativamente las siguientes entidades:

- a) sepsis asociada con disfunción orgánica “sepsis grave”.
- b) Choque séptico
- c) disfunción orgánica múltiple primaria o secundaria.

Las definiciones operativas originales para cada uno de los términos propuestos se basan en los valores normales de las distintas variables fisiológicas para pacientes pediátricos que lo veremos en el anexo siguiente.

### **Definiciones de sepsis y choque séptico según el consenso de ACCP/SCCM (adaptación par pediatría)**

<b>Infección</b>	Fenómeno microbiológico caracterizado por la respuesta inflamatoria a microorganismos en tejidos normalmente estériles
<b>Bacteriemia</b>	Bacterias viables en sangre
<b>SIRS</b>	Se manifiesta por 2 o más de las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"><li>. Taquicardia: FC por arriba del percentil 50 para la edad</li><li>. Hiperventilación: FR por encima del percentil 50 o PaCO<sub>2</sub> menor de 26 mmHg (México) o menor de 32 mmHg (nivel del mar)</li></ul>

- . Temperatura mayor a 38°C o menor a 36°C.
- . Leucocitosis mayor de 12.000/mm<sup>3</sup> o leucopenia menor de 5.000/mm<sup>3</sup> o más de 10% de bandas.

**Sepsis** Es la respuesta inflamatoria sistémica a una infección demostrada por tanto, se trata de SRIS con cultivos positivos o infección clínicamente evidente.

**Sepsis grave** Sepsis asociada con disfunción orgánica o hipotensión arterial, la cual responde a una o dos cargas rápidas de líquidos. Los datos de hipoperfusión pueden incluir acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental, pero dichos datos no se limitan a los mencionados.

**Choque séptico** Similar a sepsis grave, pero la hipotensión arterial no reacciona a cargas de líquidos.

**Sínd. De disfunción org. Múltiple** Es un paciente críticamente enfermo, función orgánica alterada en grado tal que la homeostasis del aparato p sistema afectado no puede se mantenida sin intervención externa.

Existen guías internacionales para el tratamiento de estos niños. La guía con que se cuenta es la publicada en el 2002 (7). En estas guías se divide a los pacientes en alto y bajo riesgo de acuerdo al número de neutrófilos, al tipo de quimioterapia recibida, al momento del tratamiento en que se encuentra; todos estos elementos importantes en el estudio que pretendemos realizar. En este estudio nos concentraremos en pacientes con leucemia por lo que los criterios que usaremos para alto riesgo son los siguientes:

- Presencia de dolor abdominal
- Alteraciones neurológicas
- Alteraciones en la radiografía de tórax
- Infección relacionada al catéter
- Mal estado general
- Alteraciones hemodinámicas
- Previsión de que los neutrófilos puedan disminuir mas
- Alteraciones en las pruebas de función hepática y renal
- Neoplasia no controlada
- Duración de la neutropenia de mas de siete días

Otras características propias del paciente pueden influir también en el desenlace de estos pacientes. Por ejemplo los pacientes con infecciones pre-existentes como hepatitis, colonizaciones por gérmenes como neumocistis pueden influir en el desenlace de un cuadro de neutropenia y fiebre.

Los pacientes con síndrome de Down son pacientes que son acetiladores lentos por lo que con algunos medicamentos tienen una neutropenia mas prolongada y por lo tanto están en mayor riesgo de infectarse.

El poder comparar estos eventos que constituyen verdaderas cascadas de citocinas es difícil; se ha tratado de comparar la morbi-mortalidad de estos cuadros. Cómo medir esto? Existen algunos parámetros como son el estado hemodinámico de los pacientes que traduce de alguna manera la gravedad del cuadro, el tiempo de hospitalización, el número de días con fiebre, el uso o no de antifúngicos y de vancomicina.

#### b. Estudios acerca de factores predictivos en neutropenia y fiebre

En el 2004, Uys publica un estudio cuyo objetivo fue validar un índice de riesgo de la asociación multinacional de soporte en el cuidado del cáncer. El estudio se realizó en adultos entre el 2000 y el 2003 y fue prospectivo. Este índice que toma en cuenta factores clínicos independientes como fiebre, frecuencia cardiaca, tensión arterial al momento de la instalación de la neutropenia; se calculó en 64 pacientes. 58 se clasificaron como de bajo riesgo (más de 21 puntos) y 22 de alto riesgo (menos de 21 puntos). 98.3% de los pacientes de bajo riesgo se recuperó sin complicaciones y 13.6% de los de alto riesgo no tuvo complicaciones. Un paciente de bajo riesgo desarrollo infección fúngica a diferencia de 11 en el grupo de alto riesgo con una  $P < 0.001$ . Ninguno de los del grupo de bajo riesgo murió a diferencia de 8 (36.4%) en el grupo de alto riesgo. El índice tuvo un valor predictivo positivo de 98.3% con un valor predictivo negativo de 86.4% con sensibilidad y especificidad de 95%. (13)

En el 2002, Madsen y colaboradores hicieron un estudio para evaluar un modelo predictivo de bacteriemia a partir de datos electrónicos. Usaron un algoritmo que tomaba en cuenta datos clínicos y administrativos. Identificaron 157 eventos de neutropenia y fiebre en un periodo de 11 meses. Hubo 12 episodios de bacteriemia (12%)- Se dividen a los pacientes de acuerdo con la cuenta de monolitos totales (menores o mayores de 100) y de acuerdo con la fiebre (mayor o menor a 39 grados). El modelo predijo de manera correcta la presencia de bacteremias en el 2.5% de los pacientes de bajo riesgo (mas de 100 monocitos y fiebre menor a 39°C) y en el 24% de los casos de alto riesgo. De todos los datos analizados, solamente la fiebre y la cuenta de monocitos resultaron ser factores predictivos independientes. (14)

En el 2002, Kokac publica en el MD Anderson un artículo que titula: "La severidad y desenlace de la neutropenia y fiebre en niños con tumores sólidos es similar a la de los niños con leucemia". El objetivo de este trabajo fue analizar si dentro de los distintos factores de riesgo para desarrollar bacteriemia estaba efectivamente la de tener un tumor sólido. Encontraron 283 eventos de neutropenia y fiebre; 38% con leucemia y 62% con tumor sólido. En el 74% de los casos de ambos grupos no se encontró foco infeccioso. Se documentó

bacteriemia en el 18% de los casos de leucemia y 16% de tumores sólidos. Los gérmenes Gram positivos predominaron en ambos grupos. La media de fiebre fue de 2 días en ambos grupos. 75% de los casos de leucemia y 70% de los casos de tumor sólido tuvieron cuentas menores a 100 cel/mm<sup>3</sup>. La duración del tratamiento fue de 9 días en las leucemias y de 7.5 días en los linfomas. No hubo muertes. En el análisis de subgrupos se observó que los niños con leucemia en inducción a la remisión tenían más riesgo de bacteriemia y de neumonía. No se consideró que hubiera diferencias en el desenlace de estos pacientes. (15)

En 1996, Lucas publicó un trabajo realizado en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center en el cual trata de identificar factores predictores de riesgo en un grupo de niños con neutropenia y fiebre. Inicia recordando que el tratamiento de la neutropenia y fiebre asume que todos los pacientes están en riesgo de desarrollar una bacteriemia por lo que generalmente se acompaña de hospitalizaciones, antibióticos parenterales de amplio espectro, etc... Se analizaron de manera retrospectiva 161 pacientes los cuales presentaron 509 episodios de neutropenia y fiebre entre enero de 1990 y junio de 1992. Las variables fueron el cuadro clínico, la documentación del germen causal, y el desenlace. Los datos clínicos que correlacionaron con el riesgo de tener cultivos positivos fueron los escalofríos, la hipotensión, la necesidad de cargas intravenosas ( $p < 0.001$ ) o el diagnóstico de leucemia o linfoma ( $p < 0.041$ ). Los pacientes con leucemia en recaída no tenían un mayor riesgo que los pacientes en remisión. Los casos que requirieron tratamiento en la unidad de cuidados intensivos fueron 9 pacientes que tuvieron en común el tener menos de 100 neutrófilos totales después de 48 horas de hospitalización con fiebre persistente. Los pacientes con cuentas de neutrófilos menores a 100 cel/mm<sup>3</sup> tuvieron 15 veces más riesgo de recibir anfotericina, de estar hospitalizados el doble de tiempo. (16)

En Enero del 2004, Ammann publica un estudio en donde el objetivo fue probar un algoritmo para poder predecir el riesgo de bacteriemia en pacientes con neutropenia y fiebre. El algoritmo se basaba en datos que se podían obtener acerca de la evolución del paciente dos horas previas a la presentación de neutropenia y fiebre. Se detectó desarrollo de bacteriemia en el 24% de los casos y de éstas el 8% fue por Gram negativos. La cuenta de neutrófilos, la presencia de fiebre mayor a 39 grados se corroboraron como marcadores predictivos. Los factores que resultaron predictivos fueron la ausencia de alteraciones radiológicas y la presencia de eventos previos de neutropenia y fiebre. (17)

## **JUSTIFICACION**

Los cuadros de neutropenia y fiebre representan la complicación más común en el tratamiento de los pacientes con LLA. Con la mejoría de los servicios de terapia intensiva se ha logrado disminuir la mortalidad de este tipo de pacientes aunque aun la morbilidad es elevada, el costo de estas enfermedades es alto, y disminuye la calidad de vida, retrasa la aplicación de los medicamentos quimioterapéuticos lo que condiciona quimioresistencia, aumenta el riesgo de tener choque séptico y muerte por infección. Esta combinación finalmente representa un problema grave en el grupo de niños que padece la neoplasia maligna curable más común en la infancia.

## **OBJETIVO GENERAL**

Comparar la incidencia y gravedad de los cuadros de neutropenia y fiebre de niños con leucemia linfoblástica aguda en las diferentes fases del tratamiento como ser inducción a la remisión, intensificación, consolidación y mantenimiento.

## **HIPOTESIS**

Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en inducción a la remisión tienen más cuadros de neutropenia y fiebre y estos son más graves que en otras fases de tratamiento.

## **MATERIAL Y METODOS**

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Se realizó un estudio descriptivo, observacional, longitudinal y prospectivo. Se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda realizado a partir de Mayo del 2007 que reciban tratamiento y seguimiento en el Departamento de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**SITIO:** El estudio se realizó en el Hospital Infantil de México Federico Gómez que es un hospital de tercer nivel de atención médica, que cuenta con un área de hospitalización y consulta externa de especialidades y sub-especialidades de pediatría y cirugía pediátrica. Se llevará a cabo específicamente en el Departamento de Oncología el cual se fundó en 1943. Es un centro de referencia de neoplasias malignas que brinda métodos de detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes. Al año en promedio se atienden 350 pacientes nuevos de los cuales el 70% son LLA. Al año se reciben alrededor de uno o dos pacientes semanales con este diagnóstico. La neutropenia y fiebre es la primera causa de hospitalización seguido de la hospitalización para aplicación de quimioterapia.

**POBLACION OBJETIVO:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA.

**POBLACION ELEGIBLE:** Pacientes que acudan al Hospital Infantil de México Federico Gómez a partir del 1º de Mayo del 2007.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Cualquier género
- Menores de 18 años
- Pacientes que acudan al Hospital Infantil de México Federico Gómez a partir del 1º de Mayo del 2007 al los cuales se les realice el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes que hayan recibido tratamiento con quimioterapia o radioterapia previamente

### **METODOLOGÍA:**

Después de hacer el diagnóstico por aspirado de médula ósea de LLA, se dieron informes a los padres sobre la enfermedad, tratamiento y pronóstico.

En todos los casos se revisaron los expedientes clínicos y se obtuvo información respecto a antecedentes demográficos, clínicos, de tratamiento y de seguimiento.

Se dio seguimiento a los pacientes de 52 semanas en las cuales podremos observar su comportamiento en fase de inducción a la remisión, consolidación y parte del mantenimiento.

## **DEFINICIONES OPERACIONALES:**

Leucemia linfoblástica aguda: presencia de más de 25% de blastos linfoides en la médula ósea al momento del diagnóstico.

LLA ALTO RIESGO: Paciente con más de 25% de blastos linfoides en la médula ósea con cualquiera de las características clínicas siguientes (menor de un año o mayor de 10 años, infiltración a sistema nervioso central, infiltración testicular, presencia de alguna alteración citogenética de alto riesgo, más de 50,000 leucocitos al diagnóstico). Ver Tabla 1.

LLA RIESGO ESTANDAR: Paciente con más de 25% de blastos linfoides en la médula ósea sin datos de alto riesgo. Ver Tabla 1.

Neutropenia y fiebre:

Asociación de fiebre (Temperatura superior a 38 grados centígrados por más de una hora o 38.3 grados en una ocasión) con neutropenia (menor a 500) sin evidencia de foco infeccioso. Esta información deriva de las guías de tratamiento de neutropenia y fiebre 2002.

Sepsis: se refiere a la presencia de respuesta inflamatoria sistémica con evidencia de foco infeccioso.

Sepsis grave: se refiere a la presencia de sepsis con datos de hipoperfusión tisular, hipotensión la cual remite con cargas.

Choque séptico: se refiere a la presencia de sepsis con hipotensión la cual requiere del uso de aminas para mantener una tensión arterial adecuada.

## **VARIABLES DE RESPUESTA**

### **Respuesta de la LLA al tratamiento**

- Supervivencia libre de enfermedad: meses del diagnóstico hasta la fecha de recaída.
- Progresión de la enfermedad: meses desde el diagnóstico hasta la fecha de progresión independientemente si estuvo o no libre de enfermedad.
- Estado actual: Muerto con o sin enfermedad; abandono del tratamiento con o sin enfermedad; vivo o muerto con o sin enfermedad.

## Número de internamientos

Será el número unitario de ocasiones en las que el paciente es internado en el hospital por evento de neutropenia y fiebre. Se contará como una unidad las ocasiones mientras la cual está internado. Para poder hablar de un nuevo internamiento el paciente tiene que haber sido egresado.

## Gravedad de los eventos:

Se clasificarán a los eventos en leves, moderados, graves y muy graves de acuerdo a la clasificación siguiente.

Leve: solamente tienen neutropenia y fiebre sin presentar datos de compromiso hemodinámico (hipotensión, taquicardia sin fiebre, polipnea)

Moderado: respuesta inflamatoria sistémica con foco infeccioso-sepsis

Grave: sepsis grave (el paciente requiere de la administración de cargas para mantener una tensión arterial adecuada)

Muy grave: choque séptico (el paciente requiere del uso de aminas para mantener una tensión arterial adecuada)

## DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CLAVE	DESCRIPCION DE LAS VARIABLES
ORIGEN	NUMERICA CONTINUA	ORIGEN	1 = DF 2 = Edo. Mex. 3 = Puebla 4 = Guerrero 5 = Veracruz 6 = Morelos
DIAGNOSTICO	CUALITATIVA	Tipo de leucemia	1= L1 2= L2 3= L3
EDAD	NUMERICA CONTINUA	EDAD	Expresada en meses
GENERO	DICOTOMICA	SEXO	1= masculino 2= femenino
ESTADO ACTUAL	CUALITATIVA	EDOACTUAL	1= Vivo sin enfermedad 2= Vivo con enfermedad 3= Muerto sin enfermedad 4= Muerto con enfermedad 5= Abandono sin enfermedad 6= Abandono con enfermedad
NUMERO DE INTERNAMIENTOS		NUMERO DE EVENTO	Evento1 gravedad Evento 2 gravedad Evento 3 gravedad Evento 4 gravedad Evento 5 gravedad

GRVEDAD DE LOS EVENTOS	NUMERICA CONTINUA	GRAVED ADEVEN TO	1 = hospitalización solamente 2= Sepsis 3=Sepsis Grave 4=Choque séptico 5=Micosis
---------------------------	----------------------	------------------------	---

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

No se calculó el tamaño de la muestra ya que se incluyeron los pacientes que de manera consecutiva fueron llegando a partir de iniciado el estudio.

### **ANÁLISIS**

Las variables numéricas continuas se describieron por medio de media, mediana, desviación estándar, mínimo-máximo y gráficamente con histogramas y gráficas de caja y bigote. Las variables categóricas se describirán por medio de porcentajes y gráficas de barras. Se utilizarán pruebas no paramétricas para las variables categóricas y  $X^2$  y U de Mann Withney para variables ordinales con comparación de promedios.

### **ETICA**

Se trata de un estudio observacional por lo cual no consideramos necesario considerar algún aspecto ético en particular.

## RESULTADOS

Se incluyeron 66 casos al Servicio de Oncología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" entre Mayo del 2007 y Mayo del 2008.

Se realizó seguimiento de 89 pacientes con el diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica Aguda, de los cuales solo 66 cumplieron con las 52 semanas de seguimiento, sin abandonar el mismo, en el periodo de mayo del 2007 a marzo del 2008 en el Hospital Infantil de México.

De los 66 pacientes evaluados, 26 fueron del sexo masculino y 40 de sexo femenino representado el 39.4 % y el 60.6 % respectivamente.

Relación masculino femenino n=66

	Porcentaje
Masculino	39.4
Femenino	60.6
Total	100.0

Según la procedencia, existen estados con cierta predisposición en algunas regiones, en este estudio el estado con mayor frecuencia, fue el Estado de México con una frecuencia de 42 de un total de 66 pacientes estudiados, seguido del Distrito Federal con una frecuencia de 13, Veracruz 4, Guerrero 3,

Puebla y Morelos 2 cada uno, que corresponden a un 63.6%, 19.7%, 6.1%, 4.5% y 3.0% en forma respectiva

### Origen geográfico

	Frecuencia	Porcentaje
D.F.	13	19.7
Edo Mex	42	63.6
Puebla	2	3.0
Guerrero	3	4.5
Veracruz	4	6.1
Morelos	2	3.0
Total	66	100.0

Los tipos de leucemia según clasificación de la FAB mas encontrados son la Leucemia Aguda Linfoblástica L1 y la L2. La L1 con una frecuencia de 38 pacientes de un total de 66 y la L2 con 28, correspondiendo a 57.6% y 42.4% respectivamente.

### Tipo de leucemia

	Frecuencia	Porcentaje
L1	38	57.6
L2	28	42.4
Total	66	100.0

En relación al inmunofenotipo, se observo que por orden de frecuencia, las células Pre B ocupan el primer lugar con 39.4%, seguidas del inmunofenotipo B y T con 37.9 13.6% respectivamente con un 9% del 100% que no cuentan con inmunofenotipo estos porcentajes correspondientes a 66 pacientes.

### Inmunofenotipo

	Frecuencia	%
Pre B	26	39.4
B	25	37.9
T	9	13.6
Sin resultado	6	9.1
Total	66	100.0

El estado de la leucemia, se demostró que el 58% de 66 pacientes se encontraba en remisión, 7 pacientes presentaron recaída pero con remisión posterior y 1 en actividad

#### Estado de la leucemia

	Frecuencia	%
Actividad	1	1.5
Remisión	58	87.9
Recaída	6	9.1
Recaída en remisión	1	1.5
Total	66	100.0

En relación al número de eventos por cada uno de los pacientes se pudo observar que 15 pacientes de los 66 no tuvieron ningún evento de neutropenia y fiebre, 19 pacientes que equivalen a 28.8% presentaron 2 eventos, 15 pacientes presentaron 3 eventos que equivale a 22.7%, 12 pacientes presentaron 1 evento complicado que equivale a 18.2%, solo 4 pacientes que corresponden al 6.1% presentaron 4 eventos y solo 1 presento 5 eventos que equivale a 1.5%

#### Relación número de pacientes por número de eventos

	Frecuencia	%
0	15	22.7
1	12	18.2
2	19	28.8
3	15	22.7
4	4	6.1
5	1	1.5
Total	66	100.0

La mayoría de los eventos se presentaron durante la etapa de inducción a la remisión con cuadros de sepsis, y choque séptico, con un mayor número de pacientes. Este cuadro seguido en el primer periodo que es la ventana esteroidea y posteriormente la intensificación.

En la etapa de mantenimiento se presentaron pocos casos pero con sepsis, sepsis grave y choque séptico

El número de días fue variable desde un mínimo de 2 días a un máximo de 44 días siendo los mas largos los eventos que cursaron con sepsis y choque séptico y tambien fueron. Estos eventos que se presentaron en inducción a la remisión en su mayor porcentaje.

De los pacientes que cursaron con eventos graves, que requirieron apoyo de terapia intensiva pediátrica 16 del total de 66 pacientes equivalentes al 24.2%, y 50 pacientes no requirieron de la misma

**Numero de pacientes que requirieron UTIP**

	Frecuencia	%
Si	16	24.2
No	50	75.8
Total	66	100.0

En relación a los focos infecciosos los sitios u órganos mas afectados fueron en orden de frecuencia el gastrointestinal con 29 casos, que equivalen a 43.9.%, el respiratorio con 15 casos que representa al 22.7%, mucosas con 5 pacientes con un equivalente al 7.6% y 17 pacientes sin foco identificado durante el evento que equivale al 25.7%.

**Focos infecciosos afectados**

	Frecuencia	%
mucosas	5	7.6
respiratorio	15	22.7
Gastrointestinal	29	43.9
sin foco	2	3.0
Total	51	77.3
Missing System	15	22.7
Total	66	100.0

De los pacientes que fueron incluidos en el estudio con un total de 66 pacientes desde mayo del 2007 a Marzo del 2008, se pudo verificar que el 90.9% se encuentran vivos sin enfermedad, 4.5% vivos aun con enfermedad activa, 1 de los pacientes abandono con enfermedad, 1 abandono el seguimiento sin enfermedad y uno falleció durante el seguimiento con enfermedad. Estos 3 últimos equivalentes al 4.5% restante.

**Estado actual de los pacientes (corte en Marzo 2008)**

	Frecuencia	%
vivo sin enfermedad	60	90.9
vivo con enfermedad	3	4.5
muerto con enfermedad	1	1.5
Abandono sin enfermedad	1	1.5
Abandono con enfermedad	1	1.5
Total	66	100.0

El riesgo de los 66 pacientes de cursar al menos con un evento de fiebre y neutropenia independiente de la gravedad de este, fue de 51 pacientes del total, de los cuales tuvieron bajo riesgo solo 17 y un alto riesgo un total de 34 pacientes, solo 15 pacientes no corrieron riesgo de cursar con un evento

**Relación entre el riesgo y el número de evento**

t

	Al menos 1 evento		Total
	si	no	
Riesgo bajo	17	4	21
alto	34	11	45
Total	51	15	66

Los esquemas utilizados fueron simples o escalados dependiendo de la gravedad de los pacientes, y un tercer grupo que se relacionó con el uso de antifúngicos, que se utilizo en pacientes que no respondieron a los 2 esquemas

mencionados. Por lo tanto podemos citar que se utilizo esquema simple de antibióticos en una frecuencia de 8 casos que equivale a un 12.1% del total de los pacientes, el 43.9% necesito escalar antibióticos durante su estancia, y en 13 pacientes de los 66 que equivalen a 19.7% se necesito de antifúngicos para lograr mejoría. No se utilizó antibióticos que solo necesitaron hospitalización o que su permanencia en el hospital fue mínima.

**Esquema de antibiótico utilizado en los pacientes**

	Frecuencia	%
simple	8	12.1
escalado	29	43.9
Antifúngicos	13	19.7
Total	50	75.8
No aplica	16	24.2
Total	66	100.0

## **DISCUSION**

En el estudio realizado desde el mes de mayo del 2007 a marzo del 2008 podemos concluir que el riesgo de los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica durante las diferentes fases del tratamiento como ser la ventana asteroidea, inducción a la remisión, la intensificación, consolidación, y mantenimiento es alta, ya que de 66 pacientes estudiados el 33.66% tiene el riesgo de cursar por lo menos con un cuadro de neutropenia y fiebre, y de este total el 22.44% tiene un riesgo muy alto en comparación con el 11.16% que tiene un riesgo bajo.

En relación al género, el más afectado fue el femenino. Este dato no concuerda con los datos reportados en la literatura internacional, pero se debe al tipo de muestreo que no se hizo al azar y con una técnica en particular.

Durante el desarrollo del estudio nos llama la atención la frecuencia con la que se presentan los pacientes pertenecientes algunos estados de la República Mexicana, esto no es parte de nuestro estudio, pero puede determinar un factor de riesgo para el desarrollo de la LLA en particular y tomarse como un parámetro inicial para el desarrollo de otro estudio. Un gran porcentaje proviene del Estado de México (63.6%), seguido del Distrito Federal con 19.7%, y entre otros se encuentran Puebla, Guerrero, Veracruz y Morelos.

Los tipos de leucemia según la clasificación morfológica de la FAB más encontrados fueron la LLA L1 con 57.6% y la L2 con 44.4%, ninguno de los pacientes incluidos presento morfología de Leucemia Linfoblástica L3, esto también nos llama la atención ya que según la literatura presenta un pronóstico desfavorable por sí sola.

En relación al inmunofenotipo el predominante fue Pre B con 39.4%, seguido de inmunofenotipo B con 37.9%, T en 13.6%.

De los 66 casos estudiados un 87.9% se encuentra en remisión, 10.6% presentó recaída pero llegó a la remisión posterior, y solo un paciente que representa al 1.5% presentó actividad durante el seguimiento.

El número de eventos, a duración de los mismos y la gravedad fue variable en cada caso, pero se observó que un 22.2% presentó 2 eventos y la gravedad de estos se mantuvo entre sepsis y choque séptico como los más importantes, solo 16 pacientes de los 66 necesitaron terapia intensiva.

De los pacientes incluidos en el estudio con un total de 66, se pudo verificar que el 90.9% se encuentran vivos sin enfermedad, 4.5% vivos aun con enfermedad activa, 1 de los pacientes abandono con enfermedad, 1 abandono el seguimiento sin enfermedad y uno falleció durante el seguimiento con enfermedad. Estos 3 últimos equivalentes al 4.5% restante. Por estas cifras podemos llegar a la conclusión de que la mayoría de los pacientes alcanza la remisión, pero un evento de neutropenia y fiebre puede entorpecer su proceso de curación o causar resistencia al tratamiento por el tiempo que permanecen internados.

El tiempo de internamiento durante los eventos es variable de acuerdo al sitio u órgano afectado y a la gravedad del evento.

Todos estos puntos estudiados nos llevan a la conclusión de que el estudio debe ser ampliado tomándose en cuenta otros parámetros como podría ser la sensibilidad antibiótica, los gérmenes aislados, etc... Estos factores predictivos que nos podrían ayudar a clasificar a los pacientes recién diagnosticados con LLA y catalogar a algunos de alto riesgo o riesgo estándar para desarrollar complicaciones infecciosas.

## **CONCLUSIONES**

La LLA es una enfermedad que durante el tratamiento puede cursar con fiebre y neutropenia de diferente gravedad. Cada evento y cada paciente debe ser manejado de manera independiente, ya que el foco y el tipo de antibióticos debe ser adecuado al caso.

Todos los pacientes atendidos en forma oportuna pueden salvarse ya que el porcentaje de sobrevida es superior al 90%.

Existen muchos criterios para valorar la gravedad de los eventos que tal vez nos puede ser útil para ser más efectivos y preparar el tipo de atención del paciente, el abastecerse de los antibióticos, material necesario y personal capacitado para la realización de estos servicios.

Más de la mitad de eventos de neutropenia y fiebre se presentaron durante la inducción a la remisión y menos de la cuarta parte termina en la UTIP con una mortalidad nula por infección en esta pequeña cohorte de pacientes.

Debemos tomar en cuenta los factores que pueden influir para el desarrollo de la LLA en algunos estados de la República Mexicana y tratar de identificarlos para planear una prevención que puede ser motivo de otro estudio.

### **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Las limitaciones de este estudio son varias.

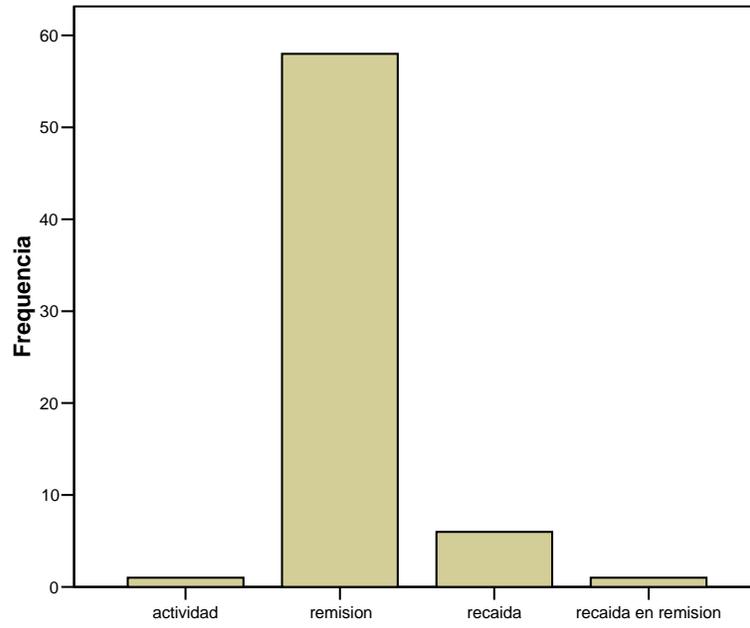
- Se trata de un estudio en el cual se analiza una población en la cual no se propone ningún método de selección. De hecho la selección es consecutiva por momento en el que llegan los pacientes.
  
- Se excluyeron 6 pacientes por no cumplir las 52 semanas de seguimiento propuestos

### **CONFLICTO DE INTERESES**

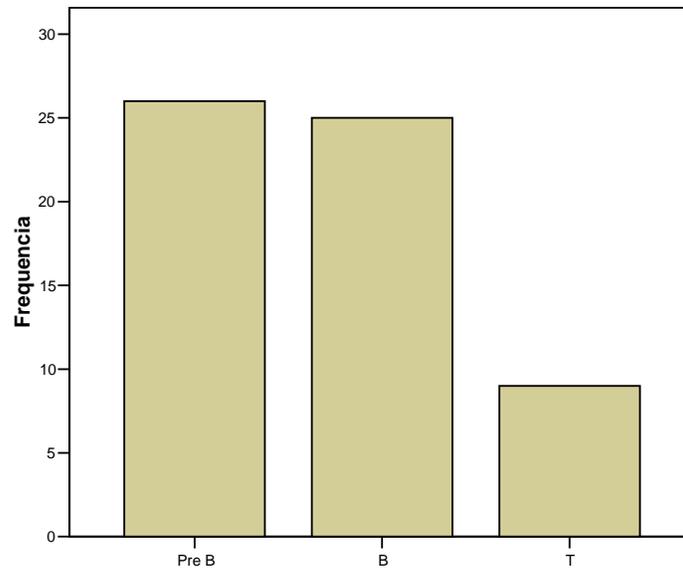
En este trabajo no existe conflicto de intereses.

## GRAFICAS

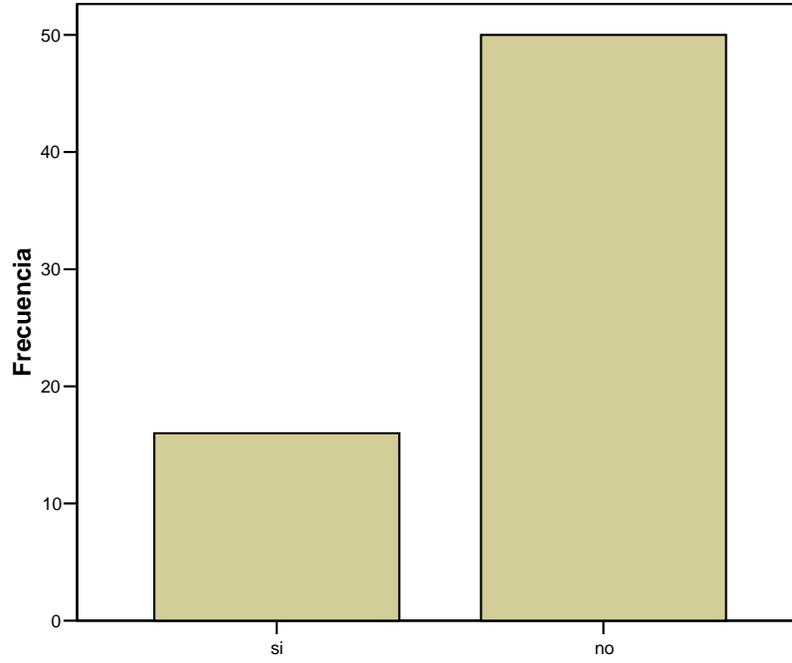
### Estado de la leucemia



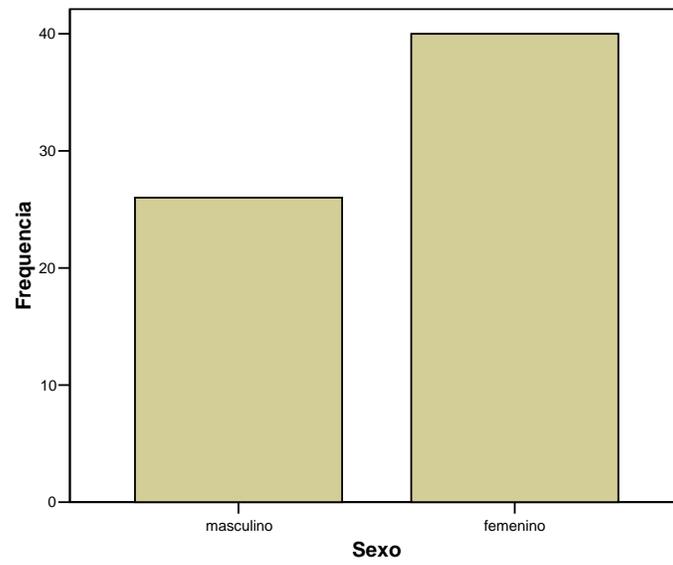
### Inmunofenotipo de las leucemias



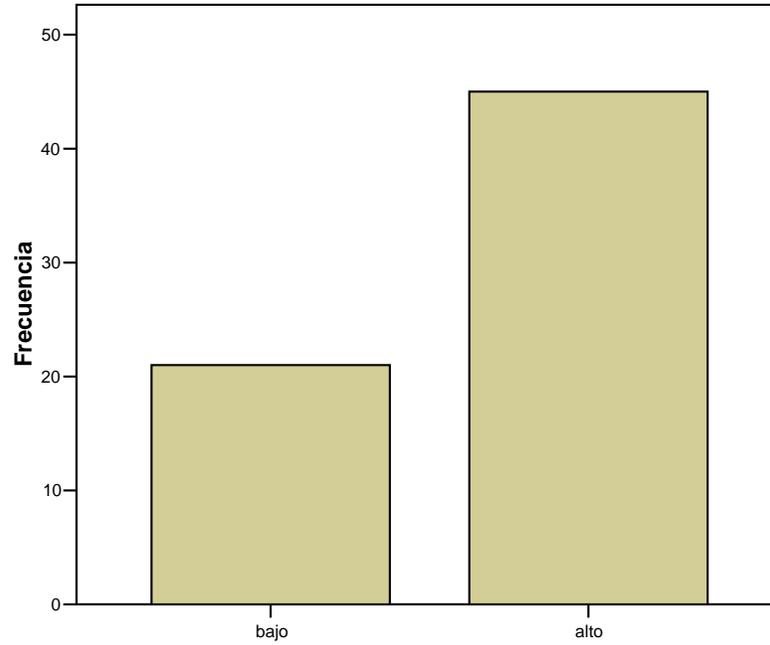
**Relacion de pacientes que requirieron UTIP**



**Sexo**



### Riesgo de la leucemia



### Etapas de tratamiento y frecuencia de presentación de eventos

		Frecuencia	%	% valido	% acumulativo
Valid	0	1	1.5	1.9	1.9
	ventana esteroidea	1	1.5	1.9	3.8
	inducción a la remisión	39	58.2	75.0	78.8
	intensificación	4	6.0	7.7	86.5
	mantenimiento	7	10.4	13.5	100.0
	Total	52	77.6	100.0	
	Sin evento	15	22.4		
Total		67	100.0		

## ANEXOS

### ANEXO 1.-

#### EVALUACION INICIAL

##### Exámenes de laboratorio

A todos los pacientes con sospecha de LLA se les deberá realizar

- Biometría Hemática completa con revisión del frotis de sangre periférica que deberá ser archivado en el laboratorio de oncología.
- Química Sanguínea: urea, creatinina, ácido úrico,
- Electrolitos séricos: sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio
- Función hepática: transaminasas (TGO, TGP), bilirrubinas, proteínas séricas
- Pruebas de coagulación: TP, TTP
- Otros: deshidrogenasa láctica, amilasa sérica, fosfatasa alcalina

##### Estudios de gabinete:

- Radiografía de tórax en proyecciones PA y lateral
- Ecocardiograma con determinación de fracción de eyección ventricular y fracción de acortamiento
- TC de cráneo cuando exista sospecha de Hipertensión o hemorragia intracraneanas o cuando se presenten crisis convulsivas

##### Toma y procesamiento de las muestras de Médula ósea

La punción de médula ósea deberá realizarse de acuerdo a la edad

- tuberosidad anterior de la tibia en menores de 3 meses
- cresta iliaca posterior: sitio de elección en la mayoría de los casos (la cresta iliaca posterior es alternativa en los casos de difícil toma)

Tomar tres muestras con diferentes jeringas

- La primera muestra debe ser de 0.2 a 0.3 ml. En todos los casos deberá teñirse con Wright, PAS.
- La segunda muestra se hará con jeringa de 10 ó 20 mL que contenga 1 mL de heparina y deberán aspirarse 5 mL. Esta muestra se empleará para anticuerpos monoclonales. El panel mínimo deberá incluir CD10, CD19, CD22, CD3, CD5, CD7, CD13, CD14, CD15, CD33.
- La obtención de tercera muestra se hará con heparina de la misma forma que la anterior para estudio citogenético y molecular.

### Punción Lumbar

- Deberá realizarse en todos los casos en que se tenga la sospecha diagnóstica de LLA.
- Cuando se tenga certeza en el diagnóstico de LLA, podrá administrarse quimioterapia intratecal de acuerdo al esquema recomendado por edad (ver mas adelante)

El líquido obtenido de la punción lumbar diagnóstica deberá procesarse para citoquímico y citocentrífuga (para definir el Status SNC); en punciones subsecuentes podrá procesarse únicamente para citocentrífuga, a menos que se demuestre la presencia de blastos.

## TRATAMIENTO

El tratamiento se divide en fases que tienen objetivos precisos:

**Inducción a la Remisión:** es la fase inicial del tratamiento que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces (2 a 3 log) la carga leucémica, eliminando en lo posible las células con resistencia primaria. La remisión se ve reflejada en la desaparición clínica de enfermedad detectable, en la recuperación hematológica, en la disminución de los blastos en MO a menos de 5%, ausencia de blastos en el LCR y un nivel de enfermedad mínima residual detectable por PCR o citometría de flujo menor a  $10^{-5}$ . Lo anterior puede ser logrado en 98% de los casos empleando una combinación de 4 a 6 medicamentos en un programa intensivo durante las primeras 4-6 semanas e incluye el uso de quimioterapia intratecal.

En este protocolo esta fase de tratamiento dura seis semanas. La primera semana incluye una ventana con esteroide que se emplea con el fin de evaluar la respuesta al medicamento como factor pronóstico, además de reducir las complicaciones metabólicas relacionadas con la carga leucémica que se presentan al iniciar quimioterapia. Las siguientes 3 semanas consisten en la combinación de Vincristina, Daunorrubicina, L-Asparaginasa y Prednisona y las últimas dos semanas de Intensificación de la Remisión incluyen Etoposido y Arabinosido de Citosina. En esta fase debe iniciarse el tratamiento presintomático al SNC.

**Consolidación:** esta fase sigue a la inducción y uno de sus principales objetivos es intensificar de manera temprana el tratamiento a sitios santuarios (principalmente sistema nervioso central y testículo), empleando altas dosis de

antimetabolitos con intervalos de 1 a 2 semanas por 3 a 4 dosis. En este protocolo se emplearán altas dosis de Metotrexate a 2 ó 5 g/m<sup>2</sup> dependiendo del grupo de riesgo, inmunofenotipo y características citogenéticas, por tres dosis con intervalos de una semana.

**Mantenimiento:** el objetivo de esta fase es eliminar la enfermedad residual que persiste al final de la inducción y erradicar la clona leucémica. Esta fase debe contemplar el uso de tratamiento presintomático al SNC, una fase de reintensificación y esquemas de continuación dirigidos al grupo de riesgo.

**Tratamiento presintomático al SNC.** Tiene el objetivo de reducir el número de recaídas a este sitio empleando diferentes estrategias que en este protocolo incluyen la administración regional de quimioterapia (por vía intratecal) y el empleo de altas dosis de metotrexate.

## MEDICAMENTOS

**Prednisona (PDN):** inicia una vez establecido el diagnóstico (día 0) a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> por vía oral dividida en 3 dosis/día.

**Vincristina (VCR):** Se administra a dosis de 2 mg/m<sup>2</sup> (con tope de 2 mg) en mayores de 10 Kg ó de 0.05 mg/m<sup>2</sup> en menores de 10 Kg. Por vía intravenosa, en bolo. Su aplicación será los días 7, 14, 21 y 28 del tratamiento en todos los casos.

**Daunorrubicina (DNR):** se dará a dosis de 30 mg/m<sup>2</sup>.

**L-Asparaginasa (L-Asp):** se administra a dosis de 10,000 U/m<sup>2</sup> (sin dosis tope) por vía intramuscular en días alternos por no mas de tres dosis semanales evitando su aplicación los días en que se administre VCR.

Seguimiento del paciente durante la inducción

- Revisión en consulta externa cada semana (de ser posible los días 7, 14, 21 y 28)
- Biometría Hemática los días 0, 7, 14, 21 y 28 con revisión del frotis de sangre periférica y determinación del porcentaje de blastos en el laboratorio de oncología
- Amilasa sérica y glucemia durante las tres semanas en que se emplea L-Asparaginasa con glucosuria (labstix) antes de cada aplicación
- Aspirado de Médula ósea los días 0, 7, 14, 21 y 28
- Toma de LCR y procesamiento para citoquímico (sólo al Diagnóstico) y citocentrífuga (en todas las tomas)

## EVALUACION DE LA RESPUESTA

Durante esta fase de tratamiento se realizará MO cada semana (días 0, 7, 14, 21, 28) y en los casos en que no se obtenga remisión al día 28 se hará una MO más en el día 35.

En los días 0 a 7 el paciente recibirá una ventana de esteroide, al término de la cual se determinará la respuesta al medicamento mediante BH y aspirado de MO, considerándose buena respuesta cuando haya menos de 1000 blastos absolutos en sangre periférica.

**Respondedor temprano rápido:** MO en M1 el día 14 (tomando como día 1 el día de inicio del esteroide)

**Respondedor temprano:** MO en M1 hasta el día 21

**Respondedor Lento:** MO en M1 hasta el día 35

### **FALLA A LA INDUCCION.**

La MO del día 21 (14 de quimioterapia + 7 de esteroide) evalúa la falla en esta fase de tratamiento

MO en M2 o M3: agregar ciclofosfamida 300 mg/m<sup>2</sup> dosis/6 dosis.

### **RETRASOS EN LA INDUCCION**

Los pacientes en quienes se hayan presentado complicaciones infecciosas, la continuación del tratamiento dependerá de la condición del paciente y de la duración del retraso menor o igual a 2 semanas: continuar esquema en la semana en que se haya interrumpido la inducción retraso mayor de 2 semanas: tomar BH, MO, LCR para determinar continuación o reinicio del esquema.

### **LEUCEMIA EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Es necesario definir el status de la enfermedad en Sistema Nervioso Central (SNC) al diagnóstico

**SNC1:** ausencia de blastos

**SNC2:** < 5 leucocitos/ $\mu$ L con evidencia de blastos en el examen de citocentrífuga

**SNC3:** > 5 leucocitos/ $\mu$ L con evidencia de blastos en el examen de citocentrífuga o pares craneales afectados

Quimioterapia Intratecal (QT IT).

Methotrexate (MTX), Dexametasona y Arabinósido de Citosina (Ara-C) en un programa de dosis de acuerdo a edad

Edad	MTX	Dexametasona	Ara-C
------	-----	--------------	-------

< 1 a	6	0.6	20
1 - 2 a	8	0.8	25
2 a 3 a	10	0.8	25
3 - 9 a	12	1.0	30
> 9 a	15	1.0	30

- Siempre deberán tomarse las precauciones señaladas para el procedimiento de punción lumbar.
- Si no existe contraindicación para su uso, deberá aplicarse los días 0, 7, 14 y 21 en los pacientes con LCR negativo al diagnóstico y dos veces por semana hasta negativizar + 2 dosis adicionales, en aquellos pacientes con enfermedad en SNC al diagnóstico

QT IT en mantenimiento

**Riesgo Habitual:** cada 6 semanas por 10 dosis (14 dosis totales)

**Riesgo alto y muy alto:** cada 4 semanas por 12 dosis (16 dosis totales)

### **RADIOTERAPIA AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Se empleará únicamente en los casos en que se demuestre enfermedad en SNC al diagnóstico\*, en cuyo caso iniciará al cumplirse un año de mantenimiento (semana 52), siempre y cuando el paciente se mantenga en remisión completa.

**Dosis Craneal: 24 Gy**

**Dosis a Medula Espinal: 18 Gy**

Durante las 4 semanas de Radioterapia el paciente recibirá el siguiente esquema de quimioterapia

Semana 1: 6MP + MTX

Semana 2: VCR + Dexametasona

Semana 3: 6MP + MTX

Semana 4: VCR + Dexametasona

\* Las recaídas deberán manejarse con el protocolo para recaídas

### **INFILTRACION TESTICULAR AL DIAGNOSTICO**

Cuando se sospeche infiltración testicular deberán realizarse ultrasonido testicular y biopsia de ambos testículos.

Una vez comprobado el diagnóstico, el paciente recibirá el mismo esquema de inducción a la remisión descrito para pacientes de alto riesgo.

La radioterapia testicular deberá iniciar el día 8 de la inducción a la remisión (una vez concluida la ventana de esteroide). La dosis será de 24 Gy a ambos testículos.

## INTENSIFICACION

**Etopósido (VP-16):** se administra a dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 2 horas el día 28, iniciando con la 4a dosis de VCR) posteriormente cada 5 días por dos dosis mas, días 33 y 38.

**Arabinósido de Citosina (Ara-C):** se administra a dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 4 horas el día 28, iniciando con la 4a dosis de VCR, posteriormente cada 5 días por dos dosis mas, días 33 y 38.

## CONSOLIDACION

Inicia 10 días después de la 3a dosis de VP16+ Ara-C si el paciente se encuentra en condiciones.

Dosis de Metotrexate

2 gramos/m<sup>2</sup>: recibirán esta dosis todos los pacientes de bajo riesgo y 5 gramos/m<sup>2</sup>: está dosis será empleada sólo en esta fase de tratamiento en los siguientes casos:

- Respondedor tardío
- Leucemia meníngea al diagnóstico
- Infiltración primaria a testículos
- Leucemia de Células T
- Traslocación 9;22
- Traslocación 1;19
- Traslocación 4;11

## TERAPIA DE MANTENIMIENTO

RIESGO ALTO Y MUY ALTO\*

Semana	Medicamentos
1	MTX + 6MP IT
2	MTX +AraC 300
3	VCR + ASP+Dexa
4	CF + Ara-C 300
5	MTX + 6MP IT
6	VCR + DNR
7	ADMTX
8	Reinducción I DNR + VCR + ASP(3)+Dexa
9	Reinducción I DNR + VCR + ASP(3)+Dexa
10	Reinducción I VCR + ASP(3)+Dexa
11	Reinducción I IT VCR +Dexa
12	ADMTX
13	ADMTX
14	ADMTX
15	6MP + MTX IT
16	Reinducción II DNR + VCR + ASP(3)+Dexa
17	Reinducción II DNR + VCR + ASP(3)+Dexa
18	Reinducción II VCR + ASP(3)+Dexa
19	Reinducción II VCR +Dexa IT
20	VP 16 + Ara-C300

21	VP 16 + Ara-C300
22	VP 16 + Ara-C300
23	MTX + 6MP IT
24	MTX +AraC600
25	VCR + ASP+Dexa
26	CF + Ara-C300
27	MTX + 6MP IT
28	VCR + DNR
29	ADMTX
30	MTX + 6MP
31	MTX +AraC600 IT
32	VCR + ASP+Dexa
33	CF + Ara-C300
34	MTX + 6MP
35	VCR + DNR IT
36	ADMTX
37	MTX + 6MP
38	MTX +AraC600
39	VCR+ ASP+Dexa IT
40	CF + Ara-C300
41	MTX + 6MP
42	VCR + DNR
43	ADMTX
44	MTX + 6MP IT
45	MTX +AraC600
46	VCR + ASP+Dexa
47	CF + Ara-C300
48	MTX + 6MP IT
49	VCR + DNR
50	ADMTX
51	MTX + 6MP
52	MTX +AraC600
53	VCR + ASP+Dexa
54	CF + Ara-C300
55	MTX + 6MP
56	VCR + Dexa
57	ADMTX
58	MTX + 6MP
59	MTX +AraC600
60	VCR + ASP+Dexa
61	CF + Ara-C300
62	MTX + 6MP
63	VCR + Dexa
64	ADMTX
65	MTX + 6MP
66	MTX +AraC600
67	VCR + ASP+Dexa
68	CF + Ara-C300
69	MTX + 6MP
70	VCR + Dexa
71	ADMTX
72	MTX + 6MP
73	MTX +AraC600
74	VCR + ASP+Dexa
75	CF + Ara-C300
76	MTX + 6MP
77	VCR + Dexa
78	ADMTX
79	MTX + 6MP
80	MTX +AraC600
81	6MP + MTX
82	6MP + MTX
83	6MP + MTX
84	VCR + Dexa
85	6MP + MTX
86	6MP + MTX

87	6MP + MTX
88	VCR + Dexa
89	6MP + MTX
90	6MP + MTX
91	6MP + MTX
92	VCR + Dexa
93	6MP + MTX
94	6MP + MTX
95	6MP + MTX
96	VCR + Dexa
97	6MP + MTX
98	6MP + MTX
99	6MP + MTX
100	VCR + Dexa
101	6MP + MTX
102	6MP + MTX
103	6MP + MTX
104	VCR + Dexa
105	6MP + MTX
106	6MP + MTX
107	6MP + MTX
108	VCR + Dexa
109	6MP + MTX
110	6MP + MTX
111	6MP + MTX
112	VCR + Dexa
113	6MP + MTX
114	6MP + MTX
115	6MP + MTX
116	VCR + Dexa
117	6MP + MTX
118	6MP + MTX
119	6MP + MTX
120	6MP + MTX

### TERAPIA DE MANTENIMIENTO

#### RIESGO ESTANDAR

Semana	Medicamentos
1	VCR+Dexa
2	6MP + MTX
3	6MP + MTX
4	6MP + MTX
5	VCR+Dexa
6	6MP + MTX
7	ADMTX (1)
8	Reinduction I DNR + VCR + ASP(3)+Dexa
9	Reinduction I DNR + VCR + ASP(3)+Dexa
10	Reinduction I VCR + ASP(3)+Dexa
11	Reinduction I IT VCR +Dexa
12	ADMTX (2)
13	ADMTX (3)
14	ADMTX (4)
15	6MP + MTX IT
16	Reinduction II DNR + VCR + ASP(3)+Dexa
17	Reinduction I DNR + VCR + ASP(3)+Dexa
18	Reinduction II VCR + ASP(3)+Dexa
19	Reinduction II VCR +Dexa IT
20	VP 16 + Ara-C300
21	VP 16 + Ara-C300
22	VP 16 + Ara-C300
23	6MP + MTX
24	ADMTX (5)
25	VCR+Dexa
26	6MP + MTX

27	6MP + MTX
28	6MP + MTX
29	VCR+Dexa
30	6MP + MTX
31	6MP + MTX
32	ADMTX (6)
33	VCR+Dexa
4	6MP + MTX
35	6MP + MTX
36	6MP + MTX
37	VCR+Dexa
38	6MP + MTX
39	6MP + MTX
40	ADMTX (7)
41	VCR+Dexa
42	6MP + MTX
43	6MP + MTX
44	6MP + MTX
45	VCR+Dexa
46	6MP + MTX
47	6MP + MTX
48	ADMTX (8)
49	VCR+Dexa
50	6MP + MTX
51	6MP + MTX
52	6MP + MTX
53	VCR+Dexa
54	6MP + MTX
55	6MP + MTX
56	6MP + MTX
57	VCR+Dexa
58	6MP + MTX
59	6MP + MTX
60	6MP + MTX
61	VCR+Dexa
62	6MP + MTX
63	6MP + MTX
64	6MP + MTX
65	VCR+Dexa
66	6MP + MTX
67	6MP + MTX
68	6MP + MTX
69	VCR+Dexa
70	6MP + MTX
71	6MP + MTX
72	6MP + MTX
73	VCR+Dexa
74	6MP + MTX
75	6MP + MTX
76	6MP + MTX
77	VCR+Dexa
78	6MP + MTX
79	6MP + MTX
80	6MP + MTX
81	VCR+Dexa
82	6MP + MTX
83	6MP + MTX
84	6MP + MTX
85	VCR+Dexa
86	6MP + MTX
87	6MP + MTX
88	6MP + MTX
89	VCR+Dexa
90	6MP + MTX
91	6MP + MTX
92	6MP + MTX

93	VCR+Dexa
94	6MP + MTX
95	6MP + MTX
96	6MP + MTX
97	VCR+Dexa
98	6MP + MTX
99	6MP + MTX
100	6MP + MTX
101	VCR+Dexa
102	6MP + MTX
103	6MP + MTX
104	6MP + MTX
105	VCR+Dexa
106	6MP + MTX
107	6MP + MTX
108	6MP + MTX
109	VCR+Dexa
110	6MP + MTX
111	6MP + MTX
112	6MP + MTX
113	VCR+Dexa
114	6MP + MTX
115	6MP + MTX
116	6MP + MTX
117	VCR+Dexa
118	6MP + MTX
119	6MP + MTX
120	6MP + MTX

## BIBLIOGRAFIA

1. Leukemias in: Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 3<sup>rd</sup> edition. Academic 1999.
2. Medina-Sanson A, Martinez-Avalos A, Gallegos-Castorena S et al. Pediatric oncology at Hospital Infantil de Mexico; Fifty five years of accomplishment. *Ped Hem Oncol* 2002; 19: 383-387.
3. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Eng J Med*. 1999; 341:893-900
4. Silver RT, Beal GA, Schneiderman MA et al. The role of mature neutrophil in bacterial infections in acute leukemia. *Blood* 1957; 12:814-821
5. Peredo Pinto H. Morbimortalidad por infecciones graves durante la inducción a la remisión de pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica. Comparación de dos esquemas (1997-1998). Tesis para obtener el grado de oncóloga pediatra 2000
6. Pizzo PA, Meyers J. Infections in the cancer patient In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer principles and practice in oncology*. Philadelphia 1989. 2088-134.
7. Rolston KV. The infectious diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis* 2004. 15(39) S44-8.
8. [Lai HP](#), [Hsueh PR](#), [Chen YCI](#) et al. Bacteremia in hematological and oncological children with febrile neutropenia: experience in a tertiary medical center in Taiwán. [J Microbiol Immunol Infect](#). 2003 Sep;36(3):197-202
9. Peredo Pinto H. Morbimortalidad por infecciones graves durante la inducción a la remisión de pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica. Comparación de dos esquemas (1997-1998). Tesis para obtener el grado de oncóloga pediatra 2000.
10. Fuentes Velasco Y. Evaluación del manejo empírico inicial del paciente oncológico con fiebre y neutropenia sin foco, infección evidente, utilizando el esquema tradicional de cefalotina/ amikacina vs otros esquemas; análisis de cinco años. Tesis para obtener el grado de infectóloga pediatra 2003.
11. 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.

12. Matías Juan NA. Etiología infecciosa del paciente pediátrico leucémico con neutropenia y fiebre; informe de cinco años. Tesis para obtener el grado de infectóloga pediatra 2001.
13. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer*. 2004 Aug;12(8):555-60. Epub 2004 Jun 09.
14. Madsen K, Rosenman M, Hui S, Breitfeld PP. Value of electronic data for model validation and refinement: bacteremia risk in children with fever and neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 May; 24(4):256-62.
15. Kocak U, Rolston KV, Mullen CA. Fever and neutropenia in children with solid tumors is similar in severity and outcome to that in children with leukemia. *Support Care Cancer*. 2002 Jan;10(1):58-64.
16. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer*. 1996 Feb 15;77(4):791-8.
17. Ammann RA, Hirt A, Luthy AR, Aebi C. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Jan; 23(1):61-7.
18. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21<sup>st</sup> century. *Cancer* 2005.