



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**Complicaciones Infecciosas En los pacientes con
Leucemia Mieloide Aguda en el Hospital Infantil de
México Federico Gómez: Análisis de 5 años,
epidemiología y microbiología.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
**MÉDICO ESPECIALISTA EN
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

Dr. MISAEL PEREZ MELGOZA

TUTOR DE TESIS

Dra. MARGARITA NAVA FRÍAS
Jefe del Departamento de Infectología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Dr. René Farfán Quiroz
Departamento de Infectología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

ASESOR DE TESIS:

Dra. Elisa Dorantes Acosta
Departamento de Oncología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2010



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 AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**Complicaciones Infecciosas en los
pacientes con Leucemia Mieloide Aguda en el
Hospital Infantil de México Federico Gómez:
Análisis de 5 años, epidemiología y microbiología.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MEDICO ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

Dr. MISAEL PEREZ MELGOZA

TUTOR DE TESIS

Dra. MARGARITA NAVA FRÍAS
Jefe del Departamento de Infectología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. René Farfán Quiroz
Departamento de Infectología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

ASESOR DE TESIS:

Dra. Elisa Dorantes
Departamento de Oncología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2010

INDICE:

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	2
a. Leucemias En Pediatría.....	2
b. Leucemia Mieloide Aguda.....	3
c. Clasificación FAB Leucemia Mieloide Aguda.....	5
d. Evaluación Histoquímica.....	6
e. Evaluación Inmunofenotípica.....	6
f. Evaluación Citogenética y Anomalías Moleculares.....	6
g. Tratamiento	6
h. Inducción a la remisión.....	7
i. Complicaciones Secundarias al tratamiento de LMA.....	7
j. Las infecciones en los Pacientes con Cáncer.....	8
k. Procesos Infecciosos en LMA.....	10
3. Planteamiento del Problema.....	12
4. Justificación	13
5. Objetivos:	
a. Objetivo General.....	14
b. Objetivos Secundarios.....	14
6. Material y Métodos.....	15
a. Diseño de Estudio.....	15
b. Población de Estudio.....	15
c. Criterios de Inclusión.....	15
d. Criterios de Exclusión.....	15
e. Criterios de Eliminación.....	15
f. Tamaño de la Muestra.....	15
g. Variables del Estudio.....	16
7. Metodología.....	17
8. Aspectos Estadísticos	17
9. Consideraciones Éticas.....	17
10. Recursos.....	18
11. Difusión de Resultados.....	18
12. Resultados.....	19
a. Microbiología.....	23
b. Mortalidad de las complicaciones infecciosas en LMA.....	26
13. Discusión.....	29
14. Conclusiones.....	32
15. Anexo 1: Esquema de tratamiento de LMA.....	33
16. Anexo 2: Información sobre medicamentos.....	36
17. Anexo 3: Complicaciones Infecciosas.....	37
18. Bibliografía.....	40

INDICE DE TABLAS:

Tabla 1. Características de la población de estudio.....	19
Tabla 2. Complicaciones Infecciosas en los 164 eventos de NyF	20
Tabla 3. Complicaciones Infecciosas por fase de Quimioterapia	21
Tabla 4. Complicaciones Infecciosas Durante la Inducción a la Remisión	22
Tabla 5. Complicaciones Infecciosas durante la fase de Mantenimiento...	23
Tabla 6. Microorganismos por origen.....	24
Tabla 7. Gram Negativos Recuperados	25
Tabla 8. Gram Positivos recuperados.....	25
Tabla 9. Microorganismos identificados	26
Tabla 10. Características de los pacientes que presentaron defunción....	27
Tabla 11. Microbiología en la Mortalidad de las Complicaciones.....	27
Tabla 12. Bacterias Gram positivas y negativas Durante las defunciones	28
Tabla 13. microorganismos asociados en las defunciones.....	28

Resumen:

La sobrevida en pacientes con LMA ha mejorado por intensificación del tratamiento, la terapia de soporte y el éxito del trasplante; sin embargo en forma consecutiva la toxicidad secundaria al mismo ha incrementado y con esto los procesos infecciosos. Los principales centros oncológicos han establecido guías y estrategias para la prevención y el manejo de las infecciones en este grupo de pacientes. El primer paso para poder usar estas estrategias es conocer las características epidemiológicas y microbiológicas de los procesos infecciosos que afectan a los pacientes con LMA.

Metodología: Analizamos en forma retrospectiva las características de las complicaciones infecciosas en los niños con LMA en un periodo de 5 años, para así tener una base y poder establecer medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas en nuestros pacientes.

Resultados; en 50 niños, se integraron 164 de neutropenia y fiebre, y 260 complicaciones infecciosas, en el 80% de estos se encontró algún foco infeccioso. Los principales focos infecciosos fueron: Choque séptico (12.8%), colitis neutropénica (12.8%), mucositis (9.4%), neumonía nosocomial (7.5%), IRCVC (7.5%), sepsis grave (5.3%). Durante la fase de inducción se presentaron el 60% de los eventos infecciosos. Los agentes microbiológicos fueron Gram negativos (41.8%), Gram positivos (37.5%), hongos (15.6%), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* fueron los principales Gram negativos involucrados, y de los Gram positivos SCoN y el grupo viridans fueron los más frecuentes y *Candida* fue el principal en el grupo de los hongos. Tuvimos una mortalidad del 22%, esta estuvo relacionada a infecciones en el 73%, y los agentes involucrados fueron los gram positivos con un 46.6% siendo los SCoN los principalmente asociados.

Conclusiones: El choque séptico junto a las infecciones nosocomiales son los procesos principales procesos infecciosos que afectan a nuestros pacientes, hablando de la gravedad estos infecciones y de lo indispensable que es contar con un sistema epidemiológico de vigilancia activa para mejorar la sobrevida de nuestros pacientes.

INTRODUCCIÓN:

Leucemias En Pediatría

Son un grupo de enfermedades malignas en las cuales ocurren anomalías genéticas en las células hematopoyéticas que generan una proliferación clonal en algunas de sus líneas celulares. La progenie de esas células tiene mayor capacidad de proliferar, y menor apoptosis. El remplazo de la médula por progenitores anormales conduce a anemia, infecciones secundarias a neutropenia, hemorragias por alteraciones en las plaquetas. El resultado es falla medular y la mortalidad es secundaria a la incapacidad para producir elementos sanguíneos normales.

Las leucemias son el tipo de cáncer más común en Pediatría, corresponden al 41% de las neoplasias malignas en menores de 15 años de edad⁽¹⁾. Se presentan con una incidencia anual de 45.5 casos por millón, y la mayoría ocurre en niños menores de 5 años con un pico de incidencia entre los 2 y 3 años. La presentación clínica, los resultados de laboratorio y respuesta al tratamiento varía dependiendo del tipo de leucemia y del predominio de línea celular afectada.

La clasificación de las leucemias en niños fue definida de acuerdo a la Clasificación Internacional de Cáncer en Niños que incluye⁽²⁾:

1. Leucemia linfoblástica aguda (LLA).
2. Leucemia mieloblástica aguda (LMA).
3. Enfermedad mieloproliferativa crónica.
4. Síndrome mielodisplásico y otras enfermedades mieloproliferativas.
5. Leucemias inespecíficas y retículo endoteliales.

La LLA representa aproximadamente el 80% de la leucemia (2,500 casos por año) en niños. Alrededor del 20% (800-900 casos por año) corresponde a LMA y solo el 1% lo representa la leucemia mieloide Crónica. La mayor incidencia de LLA es entre los 2 y 3 años; siendo 4 veces frecuente en este grupo etario respecto a los lactantes y 10 veces más que para los pacientes mayores de 19 años.

En contraste la frecuencia de LMA es mayor en los primeros 2 años de vida y disminuye con un nadir aproximadamente a los 9 años, y comienza a incrementar a partir de la adolescencia.

En los últimos 50 años el conocimiento a nivel molecular sobre la patogénesis de las leucemias agudas ha aumentado, logrando incrementar la supervivencia de estas; actualmente se estima en 75 - 80% para LLA y 50 - 60% para LMA⁽³⁾.

Clásicamente, los niños con leucemias agudas presentan signos y síntomas secundarios a la línea o líneas celulares afectadas, y por lo tanto pueden presentar palidez y fatiga por anemia; epistaxis, equimosis, y petequias secundario a trombocitopenia; e infecciones y sepsis desencadenadas por neutropenia^(3,1).

La mayoría de los pacientes presenta signos y síntomas sutiles e inespecíficos, y se desarrollan en el transcurso de semanas o meses, por lo que es una exploración física minuciosa es necesaria, incluyendo la búsqueda intencionada de linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. Si los síntomas generales son muy inespecíficos y los hallazgos a la exploración física no mejoran en 2 semanas es necesario complementar el abordaje con una citometría hemática; en la que encontrar anormalidades como citopenias de más de una línea o presencia de blastos en sangre periférica, hace necesaria una valoración urgente en un centro hemato-oncológico^(1,2,3).

Los leucocitos pueden estar elevados >50,000/ μ L en el 20% de los casos o <10,000/ μ L en el 50%. Se puede encontrar linfadenopatías en 50% de los pacientes, un 25% tiene dolor óseo por invasión a médula ósea y compresión de nervios periósticos. Cuando ya hay infiltración al Sistema Nervioso Central (SNC) pueden desarrollar cefalea o alteraciones en nervios craneales. Con menos frecuencia presentan tos u otros síntomas respiratorios como resultado de masas mediastinales; y rara vez la LLA debuta como una masa testicular aislada o LMA como una masa en tejidos blandos (cloroma)⁽³⁾.

Históricamente, el grupo cooperativo Francés-Americano-Británico (FAB) ha clasificado a la LLA en 3 subtipos: L1- L2 - L3; y a la LMA en 8 subtipos: M0 a M7. Sin embargo la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999 ha sugerido que para LLA, la clasificación de la FAB no es relevante por que no predice inmunofenotipo, citogenética, o resultados clínicos. Por el contrario, la clasificación FAB para LMA es el estándar⁽⁴⁾.

Leucemia Mieloide Aguda

La LMA se caracteriza por incremento en el numero de células mieloides en la médula y una alteración en su maduración, resultando en insuficiencia hematopoyetica (granulocitopenia, trombocitopenia, anemia) que se puede presentar con o sin leucocitosis^(5,6).

Mielopoyesis

(Celula Mieloide Progenitora=CMP)

CMP→Mieloblasto→Promielocito→Mielocito→Metamielocito→Banda→ **Granulocito**

CMP→Mieloblasto→Monoblasto→Promonocito→ **Monocito**.

CMP→Proeritroblasto→Eritroblasto basófilo→Eritroblasto policromatófilo→Eritroblasto ortocromático→Reticulocito→ **Eritrocito**

CMP→Megacarioblasto→Promegacariocito→Megacariocito granular→Megacariocito→ **Plaquetas**

Aproximadamente 6,500 niños y adolescentes en los Estados Unidos desarrollan leucemia aguda cada año. La LMA comprende solo al 15% - 20% de estos casos, pero contribuye con un 30% en la mortalidad secundaria a leucemias agudas. La incidencia en la población general es de 2.4/10,000 e incrementa progresivamente con la edad con un pico de 12.6/100,000 en adultos de 65 años o mayores. En Pediatría la incidencia estimada es entre 5 y 7 casos por millón de personas por año, con un pico de 11 casos por millón a los 2 años de edad, luego viene un nadir a los 9 años, y a partir de ahí incrementa, llegando 9 casos por millón durante la adolescencia y se mantiene así hasta los 55^a, no hay diferencias entre hombres y mujeres, o en alguna raza; sin embargo hay ciertos estudios que sugieren mayor frecuencia en niños hispanos, intermedia en afroamericanos y menor en blancos⁽⁵⁾.

La LMA, como hasta el momento se ha demostrado, es el resultado de distintas mutaciones genéticas que confieren una mayor capacidad proliferativa, más sobrevida, alteraciones en su diferenciación y menor apoptosis. Los síntomas y signos de LMA, como los de todas las leucemias, son diversos e inespecíficos, pero estos usualmente son atribuidos directamente a la infiltración por blastos a médula ósea, desarrollando citopenias (neutropenia, anemia y trombocitopenia) que se traducen clínicamente en fiebre, fatiga, palidez, hemorragias, dolor óseo e infecciones. La coagulación intravascular diseminada (CID) se puede observar en todos los subtipos de LMA, pero es mucho mas frecuente en la leucemia promielocítica aguda (LMA M3). La infiltración extramedular puede manifestarse con linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, cloromas (sarcomas granulocíticos y mieloblastomas), enfermedades en la piel (leucemia cutis), orbita y espacio epidural, y raramente presenta involucro testicular. El SNC es afectado en 15% aproximadamente al momento del diagnóstico. Pacientes con cuentas muy altas de leucocitos, pueden presentarse con signos y síntomas de leucostasis, afectando principalmente riñón, pulmón y cerebro^(5,3).

El diagnóstico es sugerido por los datos clínicos, las citopenias y blastos en la citometría hemática, y es confirmada por una biopsia de médula ósea. El subtipo y clasificación esta basado en la morfología, histoquímica, citogenética, análisis de hibridización in situ, inmunofenotipo, y exámenes moleculares.

El examen microscópico de la morfología en los elementos de la médula ósea se hace utilizando la coloración de Wright o Wright-Giemsa. Las coloraciones de mieloperoxidasa y esterasas no específicas, pero se realizan para la definición histoquímica del linaje celular, y permiten la clasificación morfológica de acuerdo a los criterios FAB.

La médula ósea con la presencia de células blásticas en 20% o mas, determinado como porcentaje de todas las células nucleadas medulares, y con la confirmación de diferenciación mieloide de dichos blastos: $\geq 3\%$ mieloperoxidasa, ó $>20\%$ positividad de esterasas no específicas con patrón monocítico⁽⁵⁾.

Clasificación FAB: Leucemia Mieloide Aguda

El primer sistema amplio de clasificación morfológica e histoquímica de la LMA, fue el desarrollado por el Grupo Cooperativo Francés, Americano y Británico (**FAB**). Este sistema la clasifica en los siguientes subtipos principales, con base esencialmente en la morfología y detección inmunohistoquímica de los marcadores de linaje:

Tipo	Nombre	Morfología	Histoquímica
M0	Indiferenciada	Blastos grandes, agranulares, indiferenciados. >90% blastos	MP- SN B – ^b
M1	Mieloblástica aguda sin maduración	Indiferenciada, >90% blastos, < 10% promielocitos/monocitos	MP+, SN+, PAS -
M2	Mieloblástica aguda con maduración	> 30% y < 89% blastos; >10% promielocitos, mielocitos ; < 20% monocitos	MP+, SN+, PAS-
M3	Aguda promielocítica hipergranular	>20% de promielocitos anormales hipergranulares, Cuerpos de Auer presentes	MP+, SN+, PAS-
M3v	Aguda promielocítica variante microgranular	Fina granularidad del citoplasma en los promielocitos, núcleos bilobulados.	MP+, SN+, PAS-
M4	Aguda mielomonocítica	>30% blastos en serie no eritroide, >20% pero <80% monolitos. Monocitos en sangre periférica >5x10 ⁹ /L; lisozima >3v lo normal.	MP+, NASDA +
M4Eo	Aguda mielomonocítica con eosinofilia	>5% eosinófilos anormales con gránulos basófilos.	MP+, NASDA+ eosinófilos, PAS+
M5a	Monocítica aguda	>80% células monocíticas son monoblastos, resto son promonocitos/monocitos	MP+, NASDA+
M5b	Monocítica aguda con diferenciación	<80% células monolíticas son monoblastos, el resto son promonocitos/ monocitos.	MP+,NASDA+
M6	Eritroleucemia	>30% de la serie no eritroide son blastos; >50% de la médula ósea son eritroblastos	PAS+, sideroblastos con tinción de Fe ²⁺
M7	Megacarioblástica Aguda	>30% de la serie no eritroide son megacarioblastos; mielofibrosis frecuente	MP-, SN-, NASDA plaquetaria +, MP+ por ME.

Ahora bien, por otro lado, el sistema de clasificación de la OMS incorpora información clínica, morfológica (clasificación FAB), inmunofenotípica, citogenética y molecular, lo cual hace difícil que se pueda integrar en todos los lugares.

Evaluación Histoquímica

Las tinciones empleadas más frecuentemente son la mieloperoxidasa, el ácido periódico de Shift (PAS), Sudán negro y esterasa. Este enfoque está siendo reemplazado por la inmunofenotipificación, mediante el uso de la citometría de flujo.

Evaluación Inmunofenotípica

Al realizarse el diagnóstico inicial de la leucemia, deben emplearse varios anticuerpos monoclonales específicos según el linaje que detectan los antígenos en las células de LMA, junto a una batería de marcadores específicos del linaje de los linfocitos T y B, que ayude a distinguir la LMA de la LLA y de las leucemias de linaje bifenotípico.⁽⁷⁾

Evaluación Citogenética y Anomalías Moleculares

En niños con LMA deben realizarse, idealmente, análisis cromosómicos de la leucemia, pues son importantes marcadores de diagnóstico y pronóstico. Se han identificado anomalías cromosómicas clonales en los blastos de cerca del 75% de los niños con LMA, y son útiles en la definición de los subtipos con características particulares como t(8;21) con M2, t(15;17) con M3, inv(16) con M4 Eo, anomalías 11q23 con M4 y M5, t(1;22) con M7.

Tratamiento

Entre el 80% y el 90% de los niños con LMA pueden alcanzar remisión completa (RC) y cerca del 50% de ellos permanecen libres de enfermedad cinco años después de haber sido diagnosticados -y son probablemente curados- cuando son tratados con un régimen adecuado de quimioterapia^(8,9,10,11,12).

La experiencia reportada por los grupos cooperativos internacionales en el tratamiento de LMA pediátrica -BFM, CCG, NOPHO, LAME, MRC- ha evidenciado como una estrategia eficaz la intensificación de la terapia ya sea de inducción o de post-remisión, con o sin trasplante de médula ósea.

Una de estas estrategias en particular es el uso de bloques de poliquimioterapia intensa, en donde los fármacos como citarabina, un antracíclico, y la epipodofilotoxina son utilizados en dosis acumuladas particularmente elevadas^(13,14,15).

El tratamiento óptimo de la LMA requiere del control de la enfermedad ya sea en la médula ósea, o en cualquier otro sitio del organismo; de tal manera que además de la quimioterapia sistémica, el tratamiento del SNC constituye un componente integrado en muchos protocolos (aunque no en todos); este tratamiento es generalmente con quimioterapia intratecal y sin radioterapia craneal⁽¹⁶⁾.

El grupo NOPHO además del uso de bloques de quimioterapia intensa basada en elevadas dosis acumuladas de citarabina, antracíclico y epipodilotoxina, ha desarrollado una estrategia con base en la estratificación de los pacientes de acuerdo a la respuesta al primer ciclo de terapia de inducción.

Las recaídas continúan siendo el evento mas frecuente; 30%-40% de los pacientes recaen, siendo la mayoría de ellas en la medula ósea, y esto ocurre dentro del primer año posterior al diagnóstico⁽¹⁷⁾.

Inducción a la remisión

El objetivo principal en el tratamiento de LMA es obtener una remisión prolongada. Para obtener mejores resultados en la terapia de inducción a la remisión deben combinarse medicamentos con una secuencia que induzca una rápida hipoplasia medular. La combinación de un medicamento ciclo-celular-específico, citarabina y uno no-ciclo-celular-específico, la daunorubicina, continúa siendo la base de la terapia de inducción a la remisión, obteniéndose esta en cerca del 80% de los pacientes pediátricos. Con el propósito de intensificar la terapia, un tercer fármaco, etoposido ó 6-thioguanina usualmente ha sido agregada a esta combinación⁽¹⁸⁾.

Con dos cursos de inducción de esta combinación de tres drogas y una adecuada terapia de soporte, más del 90% de los niños van a obtener RC; el porcentaje de enfermedad resistente al final de la inducción en niños nuevos con LMA es de aproximadamente 5%, y la mortalidad temprana no debería de exceder 2%.

Complicaciones secundarias al tratamiento de las Leucemias Mieloides Agudas:

Retomando la epidemiología, la LMA representa el 15% de todas las leucemias, sin embargo, en cuanto a mortalidad por estas, la LMA contribuye con el 30%. El pronóstico de los niños con LMA ha mejorado durante las ultimas 3 décadas; los estudios mas recientes reportan en 1999 una sobrevida libre de evento a 5 años de 48%, con una sobrevida libre de enfermedad del 57%; en el 2004 se logró remisión completa en un 80 a 90% y la sobrevida llegó hasta 64%^(5,19). Los factores que han contribuido a esta mejoría son: Protocolos de quimioterapia más intensos, mejor terapia de soporte para los pacientes críticamente enfermos como son: terapia intensiva, el control de infecciones y el manejo antimicrobiano⁽²⁰⁾.

Como comentamos los regímenes de quimioterapia ahora son más intensos, están basados en antracíclicos, citarabina y etoposido; incluso se han utilizado antracíclicos mas potentes (ej. Daunorubicina). Las dosis, en especial de citarabina (arabinósido) han incrementado en forma considerable. Sin embargo, como consecuencia, los efectos indeseables y la toxicidad secundaria a estos medicamentos son cada vez mas frecuentes resultando en un incremento de la mortalidad relacionada al tratamiento. Actualmente estudios clínicos han reportado una mortalidad relacionada al tratamiento de 13.8% en niños con LMA⁽²⁰⁾.

En 1999 el 34% de la mortalidad relacionada al tratamiento ocurría antes o durante la inducción, 42% durante la consolidación y 23% posterior al trasplante de médula ósea; las infecciones representaban la principal causa de muerte con el 65.9%, y se presentaban con mas frecuencia posterior a 3 cursos de quimioterapia. El 71% de las infecciones se presentaba sin alguna otra complicación y el 29% se presentó junto con hemorragia o complicación cardiaca⁽²¹⁾.

Por lo tanto, se reconoce que las principales complicaciones de las LMA son secundarias a leucostasis, hemorragia e infecciones; y de estas, las infecciosas son la principal causa de morbilidad y mortalidad⁽²⁰⁾.

Las Infecciones en los Pacientes con Cáncer:

Las causas que predisponen a Infección en el niño con LMA son multifactoriales, y dependen tanto del tipo de neoplasia como del tratamiento establecido. Dentro de los principales factores de riesgo tenemos:

- Alteraciones en las barreras naturales (piel y mucosas).
- Alteraciones en la inmunidad innata y adquirida.
- Cuerpos extraños (Ej. Catéter venoso central).
- Tratamiento médico intensivo.

Las alteraciones en las mucosas pueden ocurrir como resultado de la quimioterapia, la radioterapia, procedimientos invasivos (Ej. las venopunciones, los catéteres venosos, los aspirados de médula ósea, las punciones lumbares, etc.); la principal alteración en la inmunidad innata esta en la fagocitosis por neutrófilos, se generan alteraciones cuantitativas y cualitativas secundarias tanto a la neoplasia de fondo como por la quimioterapia y la radioterapia. Se sabe que la neutropenia es el factor de riesgo más importante para presentar infecciones y que la severidad y la duración de esta correlacionan directamente con la incidencia de infecciones graves. La quimioterapia disminuye el número de neutrófilos, genera defectos en la quimiotaxis, en la producción de superóxidos, y en la fagocitosis; todo esto altera la acción bactericida. Los glucocorticoides, parte importante en el tratamiento de los niños con cáncer, en dosis terapéuticas disminuyen la migración de neutrófilos, la fagocitosis y por tanto la actividad bactericida; estos también alteran la función de los macrófagos predisponiendo a infecciones por hongos, bacterias (ej. *Listeria monocitogenes*), protozoarios y virus. La inmunidad adquirida depende de la función de los linfocitos B y T; la quimioterapia y la radioterapia genera alteraciones en la función de los linfocitos B y esto altera la producción de inmunoglobulinas, la opsonización, la neutralización de toxinas bacterianas y la lisis bacteriana. Aun antes del inicio de quimioterapia en LMA se observa anergia contra ciertos antígenos en 30% de estos pacientes. La quimioterapia disminuye la cuenta de linfocitos T y con esto las subpoblaciones de los mismos, con una importante reducción en su función. A todo esto se agregan factores extras como la presencia de cuerpos extraños como: catéteres venosos centrales, puertos, etc. El cuidado intensivo requerido incluye múltiple personal de salud, varios procedimientos invasivos (ej. Ventilación mecánica),

uso de antibióticos de amplio espectro, todo esto generando colonización por una flora distinta a la habitual que llega a incluir gérmenes multirresistentes; y finalmente otro factor muy importante es la desnutrición^(22,23,24).

Actualmente se reporta que el 50 a 80% de los eventos de neutropenia y fiebre en pacientes con cáncer son de origen infeccioso. Y que durante la neutropenia y fiebre se presenta un riesgo del 60% de desarrollar alguna enfermedad infecciosa invasiva. Se refiere también que por microbiología solo se logra documentar infección en 30 a 50% de los eventos, de forma que casi en 2/3 de estos no se identifica foco infeccioso. Las infecciones originan principalmente de tracto gastrointestinal, respiratorio, y piel. Se menciona que los Gram positivos se han visto involucrados más frecuentemente como etiología y que los hongos han incrementado en forma importante. Sin olvidar los Gram negativos que participan con un porcentaje muy importante aun⁽²⁵⁾.

Pizzo et al. en 1982 reportó que en el 52% de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda con fiebre y neutropenia se puede identificar algún foco infeccioso por clínica o laboratorio. Menciona que la microbiología ha cambiado ya que entre 1950 y 1960 predominaban los gérmenes Gram Positivos, posteriormente entre 1960 y 1980 la mayoría eran Gram negativos seguidos de los Gram positivos como *Staphylococcus epidermidis* y otras bacterias oportunistas. En su estudio refiere como los Gram positivos mas frecuentemente aislados: *Staphylococcus Coagulasa negativa* (SCoN) 60%, el resto los representan *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. viridans*; y otras bacterias como *S. pneumoniae*, *enterococcus* y *corinebacterium*.

Dentro de los Gram negativos: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* representan el 85% de estos; el resto fueron *Enterobacter cloacae*, *A. anitratus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Proteus sp.* y *Citrobacter sp.* En 1-2% se reportaron bacterias anaerobias y otras más raras como las micobacterias de ellas: *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*. Dentro de los hongos, los mas comunes fueron *Candida sp.* y *Aspergillus sp.*; otros menos comunes *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecci*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Fusarium sp.* y *Mucor sp.* En cuanto a los virus, los más comunes fueron *Herpes simple*, Citomegalovirus, VSR, Adenovirus, Enterovirus, Parainfluenza, Influenza virus. Gérmenes mas raros fueron *Hepatitis virus*, *Criptosporidium parvum*, *Toxoplasma gondii* y *Estrongiloides vermiculari*⁽²²⁾.

La microbiología de las infecciones ha cambiado en las ultimas 2 décadas. Los Gram positivos, representan 55 a 60% de la etiología de las infecciones en pacientes con cáncer, y los Gram negativos corresponden de 40 a 50% de todos los aislamientos. Aun así en USA, en los últimos 15 años la incidencia varia de centro a centro ya que de 1995 a 1996 la incidencia de Gram positivos fue de 69% sin embargo, en otros centros entre 1997 y 1998 la incidencia de Gram positivos era igual que para Gram negativos; incluso hay estudios donde los Gram negativos representaron hasta 78%.

Safdar en el 2006 reporta que en los pacientes oncológicos las infecciones por bacterias Gram positivas han incrementado llegando a reemplazar a los gérmenes Gram negativos. En este estudio refieren que en el grupo de los Gram positivos: *S aureus* y *Streptococcus sp.* son los más comúnmente aislados con 50% y 35% respectivamente. Los cocos Gram positivos coagulasa negativos representaron 20-22%, y observaron un incremento del 4 al 17% en aislamientos de *Corinebacterium*; en el grupo de Gram negativos: los bacilos entéricos fueron aislados de entre 56 - 63%, bacterias como *Eschericia coli* representaron 24%, y *Pseudomonas aeruginosa* 17%, bacilos Gram negativos no fermentadores como *Stenotrophomonas maltophilia* incrementó del 6 al 16%⁽²⁶⁾.

Procesos Infecciosos en LMA:

En el 2004 un estudio multicéntrico evaluó la mortalidad relacionada al tratamiento, y la reportó en 13.8%; la dividieron en temprana y tardía. **Mortalidad temprana** se refiere a la mortalidad en las primeras 6 semanas (42 días) de tratamiento, y se ha dividido en 2 grupos, los decesos que ocurren antes de iniciar tratamiento o en los primeros 15 días de tratamiento, y los que ocurren entre la 3ª y 6ª semana de tratamiento. **Mortalidad tardía:** pacientes que sobrevivieron la inducción y presentaron complicaciones que los llevo a la muerte posterior al día 42. En los pacientes que fallecieron en los primeros 15 días de tratamiento, las principales causas fueron secundarias a leucostasis y hemorrágicas, y en el resto de los pacientes la causa principal fueron las infecciones. Definieron **complicación infecciosa:** evento de fiebre con signos y síntomas clínicos asociados con es aislamiento de un patógeno y que requirió antimicrobianos, o una infección identificada por un médico al examen físico o radiológicamente o microbiológicamente⁽²⁰⁾.

En el 2007 se reporto la serie más grande que describe las complicaciones infecciosas estos niños, en esta serie se recolectaron y analizaron en forma prospectiva los procesos infecciosos de 492 niños, de 1996 a 1999, para esto reportaron hospitales de Estados Unidos y Canadá. Encontraron la bacteriemia como principal foco de infección seguida del tracto respiratorio y el tracto gastrointestinal.

La mortalidad relacionada a infecciones en este estudio ha sido la más alta (37.9%) reportada; el Reino Unido reportaba una mortalidad relacionada a infecciones de 7.3% con el protocolo MRC-10; Alemania con el protocolo AML-BFM 93 reporto una mortalidad por infección del 6.6% y similarmente una institución aislada reporto 6.4%.

En este estudio dividieron las fase de tratamiento en 1: inducción, 2: consolidación, 3: intensificación. Se aisló algún microorganismo en el 60% - 70% de los casos; del 32 al 40% fueron polimicrobianas. 40-50% correspondieron a Gram positivos, 18 al 28% Gram negativos, hongos entre 14 al 21%, virus 7-8%.

Las infecciones por cocos Gram positivos fueron las predominantes, y de estos principalmente los estafilococos coagulasa negativa y los estreptococos alfa hemolíticos. En cuanto a los Gram negativos, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella sp.* fueron los mas aislados. Respecto a los hongos *Candida* y *Aspergillus* fueron los principales.

De los Gram positivos los SCoN correspondieron entre el 17 y 19%, los estreptococos alfa hemolíticos 10 a 27%, enterococos 3 a 6%. De los Gram negativos *Klebsiella* 3 a 11%, *Pseudomonas* 4 – 7% y *E coli* de 4 – 6%. En relación a los hongos *Candida sp.* correspondio de 4 – 11%, *Aspergillus* de 4 – 10%. De los virus HSV 2 a 5% VSR 1-2% Zoster 4%.

Respecto a la mortalidad relacionada a infecciones: Los gram positivos estuvieron presentes en 25 a 63%; Los gram negativos 25 a 46% los hongos en 44 a 46% y los virus solo 4%. De los gram positivos los SCN estuvieron involucrados en 21%, de los gram negativos *Klebsiella* en 8%, de los hongos *Candida* en el 33%, y en los virus VSR en el 4 - 13%.

Los gérmenes principalmente relacionados con mortalidad fueron los SCN, *Klebsiella*, *Aspergillus*, influenza⁽²⁷⁾.

Actualmente basados en la microbiología de cada centro oncológico se han establecido medidas cada vez más eficaces dentro del control y prevención de infecciones, así como tratamientos antimicrobianos adecuados durante los eventos de neutropenia y fiebre, e incluso han establecido terapias antibióticas profilácticas; con todo esto es indispensable documentar la microbiología de los procesos infecciosos en cada centro⁽²⁸⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con base en lo descrito previamente y por la experiencia en nuestro Hospital, sabemos que la LMA, es la leucemia con mayor mortalidad en niños y que requiere quimioterapia más agresiva presentando importantes efectos indeseables llegando a ser muy importante la morbi-mortalidad relacionada al tratamiento. De estas complicaciones las secundarias a infecciones son las principales.

Hemos observado como la microbiología de los procesos infecciosos en los niños con cáncer ha cambiado a través de los años y con esto también los tratamientos antimicrobianos de este grupo de pacientes. Actualmente los principales centros oncológicos del mundo han realizado estudios para conocer la epidemiología y microbiología de los procesos infecciosos en cada uno de ellos, de esta forma han establecido medidas tanto preventivas como terapéuticas. Varios de estos centros han realizado estudios multicéntricos y de esta forma han desarrollado guías de tratamiento, sin embargo la mayoría de estos estudios se han realizado en países de primer mundo con situaciones epidemiológicas particulares; por lo que aplicar sus resultados y tratamientos en hospitales de nuestro país no es adecuado.

El Hospital Infantil de México es uno de los principales Centros Oncológicos del país, donde seis de cada 10 pacientes internados, son portadores de algún padecimiento neoplásico, siendo los pacientes con leucemia mieloblástica los que presentan la mayor frecuencia de complicaciones infecciosas y muerte, por lo que nos hemos planteado como problema de investigación; conocer la epidemiología y microbiología de los procesos infecciosos e identificar factores determinantes que presentan nuestros pacientes con Leucemia Mieloide Aguda.

Pregunta: ¿Cuáles son las características epidemiológicas y la microbiología de los procesos infecciosos que afectan a los pacientes con LMA en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de enero del 2004 a diciembre del 2008?

JUSTIFICACIÓN:

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, uno de los principales Centros Oncológicos del País, consideramos necesario conocer la epidemiología de las complicaciones infecciosas que presentan los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda, para conocer cuales son las principales infecciones que estos pacientes presentan y poder proponer estrategias de prevención, mediante un adecuado sistema de control de infecciones; o de forma terapéutica adecuando los esquemas antibióticos de acuerdo a la microbiología de estas infecciones, ya que la gran mayoría de las ocasiones la cobertura antimicrobiana es empírica, basada en estudios realizados en otros centros oncológicos.

Ya conociendo la epidemiología y microbiología de los procesos infecciosos que afectan a los pacientes con LMA en tratamiento con quimioterapia podemos proponer estudios prospectivos para establecer factores de riesgo en estos pacientes y mejorar la terapia de soporte en cuanto a complicaciones infecciosas se refiere, pudiendo llegar a establecer guías internas ya con esta base epidemiológica y microbiológica.

OBJETIVOS:

Objetivo General:

Conocer la epidemiología y microbiología de las complicaciones infecciosas que presentan los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda, durante el tratamiento quimioterápico en el Hospital Infantil De México

Objetivos Secundarios:

1. Conocer la distribución y frecuencia de los eventos infecciosos que presentan los niños con LMA.
2. Identificar factores determinantes para desarrollar complicaciones infecciosas los pacientes con LMA.
3. Identificar en qué periodo del tratamiento quimioterápico se presentan las complicaciones infecciosas.
4. Establecer en que grupo de edad se presentan los eventos infecciosos.
5. Conocer los principales agentes infecciosos relacionados a complicaciones en pacientes con LMA durante el tratamiento quimioterápico.
6. Especificar de que sitio provienen los aislamientos microbiológicos de los pacientes con LMA.
7. Establecer políticas encaminadas a la prevención, diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de las complicaciones infecciosas en los pacientes con LMA.

Material y Métodos

Diseño de Estudio:

Serie de casos. Estudio descriptivo, retrolectivo.

Población de Estudio:

Todos los eventos de Neutropenia y Fiebre que presenten los pacientes que se diagnosticaron con LMA en el periodo que corresponde de Enero 2004 a Diciembre 2008 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de Inclusión:

- Todos los eventos de neutropenia y fiebre, de los pacientes con dx de LMA entre enero 2004 a diciembre 2008.
- Diagnóstico de LMA en el periodo de estudio.
- Pacientes que inicien quimioterapia en el periodo correspondiente

Criterios de Exclusión:

- Leucemia bifenotípica
- Diagnosticado como LMA fuera del periodo comentado
- Inicio de quimioterapia fuera del periodo establecido.

Criterios de eliminación

- Pacientes con expediente que carezca de información referente a las variables de estudio.

Tamaño de la muestra:

- Muestra por conveniencia.

Variables del Estudio:

1. Protocolo de quimioterapia utilizado: de acuerdo a este se establece la quimioterapia que se utiliza.
2. Complicación infecciosa: proceso infeccioso identificado de acuerdo a las definiciones de síndrome de respuesta sistémica inflamatoria, sepsis, sepsis grave y choque séptico, con o sin aislamiento microbiológico.
3. Número de complicaciones infecciosas que presentó el paciente por evento de neutropenia y fiebre.
4. Fase de la quimioterapia en que se presentó la complicación infecciosa.
5. Número de eventos de neutropenia y fiebre que presento el paciente.
6. Fase de la quimioterapia en que presentó el evento de neutropenia y fiebre.
7. Aislamientos microbiológicos que presento el paciente durante las complicaciones infecciosas.
8. Sitio donde se aisló el agente microbiológico.
9. En que fase de la quimioterapia se aisló el agente infeccioso.
10. Numero de días de hospitalización que generó el evento de neutropenia y fiebre.

La definición de cada una de las complicaciones infecciosas se encuentra en el anexo 3.

METODOLOGÍA

El protocolo se realizó con la cooperación de los servicios de Infectología y Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en la ciudad de México; así como de la participación del Servicio de Infectología y el International Outreach Program ambos de Sj. Jude Children`s Research Hospital en Memphis, Tennessee.

La idea y el diseño del protocolo se realizó tanto por los servicios de Infectología y Oncología de Sj. Jude Children`s Research Hospital como del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Se obtuvo el registro de los casos de Leucemia Mieloide Aguda diagnosticados durante el periodo de enero del 2004 a diciembre del 2008 en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de México. Se revisaron los expedientes clínicos de estos pacientes y se creó una base de datos con los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Se obtuvieron las variables demográficas de cada paciente, y se analizaron los eventos de neutropenia y fiebre que presentó cada uno de estos pacientes, de donde se obtuvieron las variables a analizar.

APECTOS ESTADISTICOS:

Captura y análisis de los datos en excel y SPSS v15.0, obteniendo frecuencias simples, medidas de tendencia central y de dispersión.

CONSIDERACIONES ETICAS:

- La información para este protocolo se obtendrá del expediente clínico, no involucra muestras biológicas ni intervenciones.
- El estudio respeta las normas internacionales, nacionales e institucionales para la investigación en seres humanos.

RECURSOS:

Recursos humanos:

La recolección de datos se realizó por el investigador principal, apoyado por personal del servicio de Archivo Clínico y Bioestadística del Hospital.

Recursos materiales:

- El Hospital Infantil de México Federico Gómez proporciono los expedientes clínicos para recolectar la información necesaria.
- El equipo de computo para análisis de la información estuvo proporcionado tanto por el investigador, como por ambos Hospitales Infantil de México y St. Jude Children`s Research Hospital.

Difusión de Resultados:

- El estudio se presentó como protocolo de tesis de subespecialidad en el Hospital Infantil de México Federico Gómez para obtener el título de Infectología Pediátrica.
- El estudio participó en la sesión de posters del **St. Jude/PIDS Pediatric Infectious diseases Research Conference** del 20 al 21 de Febrero del 2009 en Memphis Tennessee.
- Se elaborara un artículo para publicación en revista indexada .

Resultados:

Se realizó el protocolo de estudio con un total de 50 niños con los cuales se integraron 164 eventos de neutropenia y fiebre, las características demográficas de nuestros pacientes se establecen en la tabla 1. La relación hombre a mujer se presentó 1:1; respecto a la edad los grupos etarios más afectados fueron el de >10 años a 15 años de edad con 34% y el de >1 año a 5 años fue del 30% (rango de 1 mes hasta 17 años). Siendo la más frecuente la leucemia mieloide M4 con el 30%(n=15) seguidas de la M3 y M2 con un 18% (n=9) cada una, y no se presentaron casos de M0. El promedio de eventos de neutropenia y fiebre que presentaron los 50 pacientes fue de 3.28 eventos cada uno (rango 1 - 7), las características de la población se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de la población de estudio

	Casos	Porcentaje
Sexo		
Hombres	25	50%
Mujeres	25	50%
Edad		
≥ 12 meses	4	8%
>1 a 5 años	15	30%
>5 a 10 años	11	22%
>10 a 15 años	17	34%
> 15 años	3	6%
Diagnóstico		
M1	8	16%
M2	9	18%
M3	9	18%
M4	15	30%
M5	1	2%
M6	4	8%
M7	4	8%
Eventos de neutropenia y fiebre por paciente		
1	13	26%
2	6	12%
3	13	26%
4	3	6%
5	5	10%
6	6	12%
7	4	8%
No. de complicaciones por paciente		
0	54	32.9%
1	52	31.7%
2	27	16.5%
3	21	12.8%
4	6	3.7%
5	2	1.2%
6	2	1.2%

De los 164 casos que se analizaron, 32.9% (n=55) fueron eventos de Neutropenia y Fiebre (NyF) sin foco, así mismo 31.7% (n=52) presentaron solo una complicación infecciosa y 16.5% (n=27) presentaron 2 infecciones durante el evento de neutropenia y fiebre. El promedio de días de estancia intrahospitalaria por evento de NyF fue de 22 días (rango 1 - 120 días) tabla 1.

Se integraron 266 complicaciones infecciosas en los 164 eventos analizados, 2 casos no se relacionaron a tratamiento quimioterápico y ocurrieron sin evento de neutropenia; uno de ellos fue una infección de vías urinarias (IVU) y el otro fue un cuadro de osteomielitis. Se analizaron las 264 complicaciones infecciosas relacionadas al tratamiento quimioterápico, lo cual establecimos en la tabla 2, y encontramos que:

- El 20.8% (n=55) de los eventos fueron neutropenia y fiebre sin foco
- El choque séptico y la colitis neutropénica fueron las complicaciones infecciosas más frecuentes cada una de ellas con 12.87% (n=34).
- Las mucositis grado II y III juntas se presentaron en segundo sitio con el 9.47% (n=25)
- La neumonía nosocomial y la infección relacionada a catéter venoso (IRCV) fueron la tercera complicación infecciosa más frecuente cada una con 7.57% (n= 20).
- La sépsis grave continuó la lista afectando en un 5.3% (n=14) a nuestros pacientes.

Tabla 2. Complicaciones Infecciosas que se presentaron en los 164 eventos de Neutropenia y Fiebre.

Complicación Infecciosa	Casos	Porcentaje
Neutropenia y Fiebre sin foco	55	20.80%
Choque séptico	34	12.87%
Colitis Neutropénica	34	12.87%
Mucositis Grado II y III	25	9.47%
Neumonía Nosocomial	20	7.57%
IRCVC	20	7.57%
Sepsis Grave	14	5.30%
Celulitis	13	4.92%
Pancreatitis	9	3.40%
Fisura Perianal	8	3.03%
Hemorrágicas	8	3.03%
Sinusitis	6	2.27%
Neumonía comunitaria	4	1.51%
Celulitis Periorbitaria	4	1.51%
Mucositis Grado IV	4	1.51%
Varicela	4	1.51%
Infección Vías Urinarias	1	0.37%
Mucositis Grado I	1	0.37%
Porcentaje	264	99.87%

IRCVC: infección relacionada a catéter venoso central.

Durante los eventos de neutropenia y fiebre con o sin foco infeccioso relacionado el promedio de antibióticos utilizados en cada uno de estos fue de 4.3 con un rango que fue desde ninguno hasta 20 antimicrobianos por caso.

Observamos que el 59.7% (n=158) de complicaciones ocurrieron durante la fase inducción a la remisión; 44.6% en inducción 1 y 15.1% en inducción 2. En la fase de mantenimiento ocurrieron el 40.3% (n=106) de complicaciones. Tabla 3 y figura 1.

Tabla 3. Complicaciones Infecciosas por fase de Quimioterapia:

Complicación Infecciosa	Ind 1	Ind 2	Man 1	Man 2	Man 3	Man 4	Total
N y F sin foco	15	11	15	6	4	4	55
Choque Séptico	19	4	4	2	2	3	34
Colitis Neutropénica	20	6	2	1	3	2	34
Mucositis GIII	7	4	5	4	3	2	25
IRCVC	14	1	1	1	3	0	20
Neumonía Nosocomial	11	1	4	2	1	1	20
Hemorragia	6	1	1	0	0	0	8
Pancreatitis	5	1	1	0	1	1	9
Celulitis	5	3	2	1	1	1	13
Fisura Perianal	4	1	1	0	2	0	8
Sepsis Grave	3	3	4	1	2	1	14
Sinusitis	3	0	2	0	1	0	6
Celulitis Periorbitaria	2	0	1	0	1	0	4
Mucositis GIV	1	3	0	0	0	0	4
Neumonía Comunitaria	1	1	1	0	0	1	4
IVU	1	0	0	0	0	0	1
Varicela	1	0	3	0	0	0	4
Mucositis GI	0	0	1	0	0	0	1
Totales	118	40	48	18	24	16	264
Porcentaje	44.6	15.1	18.1	6.8	9	6	99.6

N y F: neutropenia y fiebre, Ind: inducción, Man: mantenimiento, G: grado, IRCVC: infección relacionada catéter venoso central, IVU: infección vías urinarias.

Durante la Inducción a la remisión las complicaciones infecciosas mas frecuentes fueron los eventos de neutropenia y fiebre sin foco junto con la colitis neutropénica, cada uno con 16.4% (n=26) en esta fase; el choque séptico se presento en 14.5%, y la IRCVC en 9.49%, lo cual se muestra en la Tabla 4.

Figura 1. Complicaciones Infecciosas por Fase de Quimioterapia

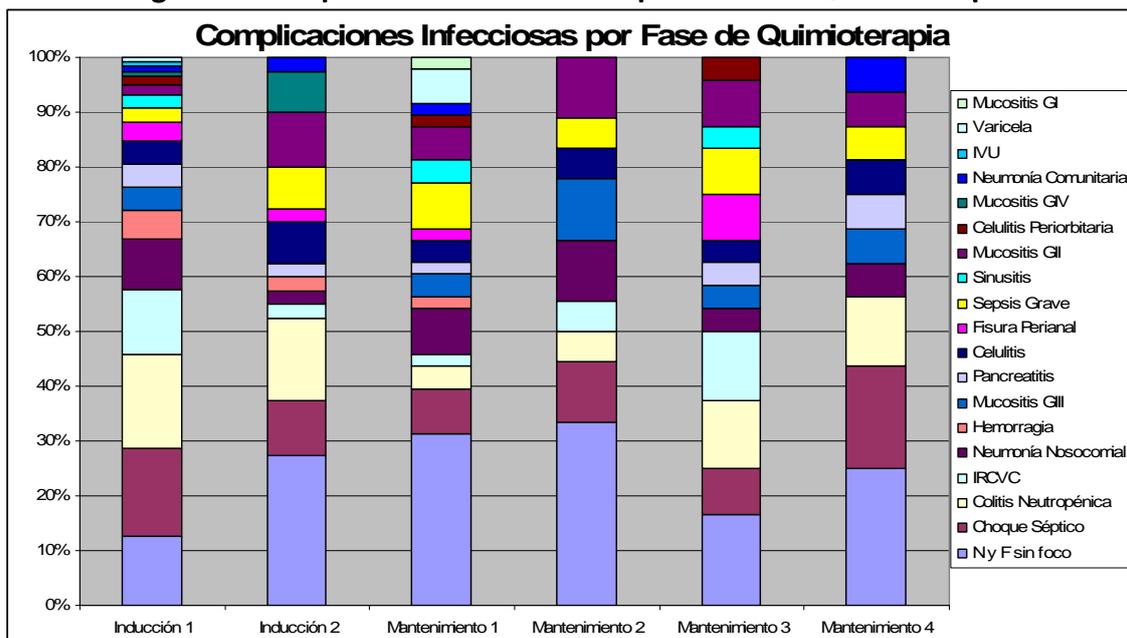


Tabla 4. Complicaciones Infecciosas Durante la Inducción a la Remisión

Complicación Infecciosa	Ind 1	Ind 2	Total	Porcentaje
N y F sin foco	15	11	26	16.4
Choque Séptico	19	4	23	14.5
Colitis Neutropénica	20	6	26	16.4
IRCVC	14	1	15	9.49
Neumonía Nosocomial	11	1	12	7.6
Mucositis GIII y II	7	4	11	6.9
Hemorragia	6	1	7	4.4
Pancreatitis	5	1	6	3.8
Celulitis	5	3	8	5
Fisura Perianal	4	1	5	3.1
Sepsis Grave	3	3	6	3.8
Sinusitis	3	0	3	1.9
Celulitis Periorbitaria	2	0	2	1.2
Mucositis GIV	1	3	4	2.4
Neumonía Comunitaria	1	1	2	1.2
IVU	1	0	1	0.6
Varicela	1	0	1	0.6
Mucositis GI	0	0	0	0
Totales	118	40	158	99.29

N y F: neutropenia y fiebre, Ind: inducción, G: grado, IRCVC: infección relacionada catéter venoso central, IVU: infección vías urinarias.

En las fases de Mantenimiento (man) encontramos que el 40.3% (n=106) de las complicaciones infecciosas fueron los episodios de neutropenia y fiebre sin foco con el 27.3% (n=29), seguidos de las mucositis II y III con el 13.2% (n=14) y del choque séptico con un 10.3% (n=11); la colitis neutropénica, la neumonía nosocomial, sepsis grave y mucositis grado II, cada una de ellas se presentó con un 7.5% (n=8); el resto se describen en la tabla 5.

Tabla 5. Complicaciones Infecciosas durante la fase de Mantenimiento

Complicación Infecciosa	Man 1	Man 2	Man 3	Man 4	Total	Porcentaje
N y F sin foco	15	6	4	4	29	27.3
Mucositis GII y III	5	4	3	2	14	13.2
Choque Séptico	4	2	2	3	11	10.3
Colitis Neutropénica	2	1	3	2	8	7.5
IRCV	1	1	3	0	5	4.7
Neumonía Nosocomial	4	2	1	1	8	7.5
Hemorragia	1	0	0	0	1	0.9
Pancreatitis	1	0	1	1	3	2.8
Celulitis	2	1	1	1	5	4.7
Fisura Perianal	1	0	2	0	3	2.8
Sepsis Grave	4	1	2	1	8	7.5
Sinusitis	2	0	1	0	3	2.8
Celulitis Periorbitaria	1	0	1	0	2	1.8
Mucositis GIV	0	0	0	0	0	0
Neumonía Comunitaria	1	0	0	1	2	1.8
IVU	0	0	0	0	0	0
Varicela	3	0	0	0	3	2.8
Mucositis GI	1	0	0	0	1	0.9
Porcentajes	48	18	24	16	106	99.2

N y F: neutropenia y fiebre, Man: Mantenimiento, G: grado, IRCVC: infección relacionada catéter venoso central, IVU: infección vías urinarias.

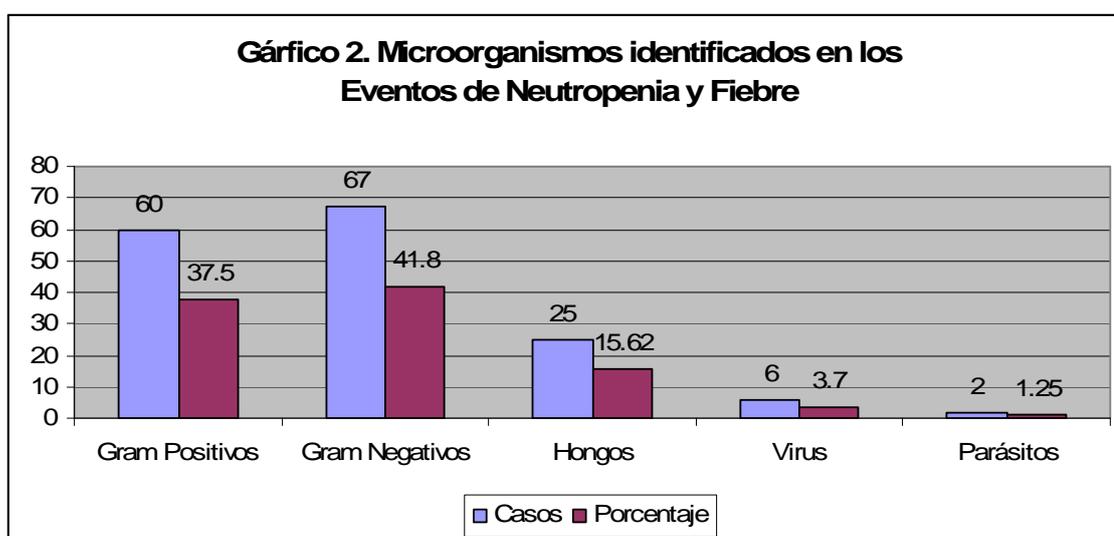
MICROBIOLOGÍA:

Durante los eventos de neutropenia y fiebre se logro recuperar algún microorganismo en el 46% (n=76) de los casos. En 21.3% de los casos se identifico solo un agente infeccioso y en 25.1% de los casos más de un microorganismo.

Se logró determinar en 76 casos por diferentes métodos diagnósticos los agentes microbiológicos involucrados, los cuales se describe en la tabla 6. Siendo las bacterias Gram negativas las que representaron el mayor porcentaje (41.8%), seguidas de los Gram positivos (37.5%), y en tercer lugar los hongos (15.6%), ver tabla 6.

Tabla 6. Microorganismos por origen

Método Diagnóstico	Gram (+)	Gram (-)	Hongo	virus	Parásitos	Total
HP	26	27	3	0	0	56
HC	24	18	2	0	0	44
Urocultivo	6	17	4	0	0	27
Biopsia	2	1	2	0	0	5
Panel viral	0	0	0	6	0	6
CPS	0	0	2	0	2	4
Cultivo Impronta bucal	0	0	11	0	0	11
Otros	2	4	1	0	0	7
Totales	60	67	25	6	2	160
Porcentajes	37.5%	41.8%	15.62%	3.7%	1.25%	99.8%



GRAM NEGATIVOS

Se identificaron 67 bacterias Gram Negativas, siendo estas el principal grupo de microorganismos aislado con el 41.8% (n=67) en los eventos infecciosos, el 67.16% (n=45) de ellas se encontró en hemocultivos. Los principales agentes se presentan en la tabla 7, donde observamos que *Escherichia coli* ocupó el primer lugar con 34.3%, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* con 19.4%, y *Klebsiella pneumoniae* con 14.9%.

GRAM POSITIVOS:

Observamos 60 aislamientos en este grupo de bacterias, 83.33% (n=50) se encontraron en hemocultivos; hemocultivos centrales 40% (n=24) y hemocultivos periféricos 43.33% (n=26). Los agentes más frecuentes fueron los *Staphylococcus Coagulasa Negativos* (SCoN) con 45% (n=27); dentro de este grupo no se logró tipificación en 17, en el resto los 9 fueron *Staphylococcus epidermidis* y 1 *Staphylococcus hominis*. El grupo viridans se presentó en segundo lugar con 16.6%, el resto se describe en la tabla 8.

Tabla 7. Gram Negativos Recuperados

Germen	HP	HC	Urocultivo	Biopsia	otros	Total	Porcentaje (%)
<i>Klebsiella sp.</i>	5	2	3	0	0	10	14.92
<i>Escherichia coli</i>	8	5	10	0	0	23	34.32
<i>Stenotrophomonas sp.</i>	1	0	0	0	0	1	1.49
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	3	0	1	2	13	19.4
<i>Alcaligenes sp.</i>	3	1	0	0	0	4	5.97
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	3	1	0	0	6	8.95
<i>Aeromonas sp.</i>	1	0	0	0	1	2	2.98
<i>Ralstonia sp.</i>	0	2	0	0	0	2	2.98
<i>Sphingomonas sp.</i>	0	1	0	0	0	1	1.49
<i>Salmonella sp.</i>	0	1	0	0	0	1	1.49
<i>Acinetobacter sp.</i>	0	0	2	0	0	2	2.98
<i>Morganella sp.</i>	0	0	1	0	1	2	2.98
Total	27	18	17	1	4	67	99.95

Tabla 8. Gram Positivos recuperados

Gérmén	HP	HC	Urocultivo	Biopsia	Otros	Total	Porcentaje (%)
SCoN	12	12	3	0	0	27	45
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	3	0	0	1	9	15
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	2	0	0	0	6	10
<i>Streptococcus viridans</i>	5	5	0	0	0	10	16.6
<i>Enterococo sp.</i>	0	2	3	2	1	8	13.3
Total	26	24	6	2	2	60	99.9

Hongos:

25 cultivos presentaron desarrollo de hongos; de los cuales 2 fueron obtenidos de biopsia pulmonar con aislamiento de *Aspergillus sp*; el resto fueron *Candida sp*. De los cuales *Candida tropicalis* se presentó en 2 cultivos, *Candida albicans* y *Candida parapsilosis* en 1 cultivo respectivamente, en el resto no se logró tipificación.

Virus y Parásitos:

Mediante inmunofluorescencia indirecta se logró identificar en 6 eventos *Virus sincicial respiratorio humano* y en uno *Adenovirus*. A través de examen directo en el coproparasitoscópico se identificaron quistes de *Cryptosporidium parvum* en 2 casos.

En forma global los microorganismos más frecuentemente recuperados durante nuestro estudio se presentan en la tabla 9.

Tabla 9. Microorganismos identificados

Microorganismo	Casos	Porcentaje (%)
<i>Escherichia coli</i>	23	14.3
SCon	27	16.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	8.1
<i>Streptococcus Viridans</i>	11	6.8
<i>Klebsiella sp.</i>	10	6.2
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	5.6
<i>Enterococo spp.</i>	8	5.0
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	3.7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6	3.7
<i>Alcaligenes sp.</i>	4	2.5
Otros	44	27.5
Totales	160	99.9

Mortalidad de las Complicaciones Infecciosas en LMA:

Se presentaron 11 defunciones que correspondieron al 22% de los pacientes. Donde el 63.6% (n=7) ocurrió en mujeres y el 36.3% en hombres. Con respecto a los grupos etarios los más afectados comprenden entre 1 a 5 años, y de 10 a 15 años, cada uno de ellos con 27.2% (n=3). Los grupos <12 meses y de 5 a 10 años tuvieron un 18.1% respectivamente; y solo observamos una defunción en >15 años (9%).

La LMA con más defunciones fue la M3 con 36.3% (n=4), seguida de la M1 27.2% (n=3), y la M4 18.1% (n=2). En 81.8% de los pacientes que murieron se encontraban en el protocolo MR de quimioterapia. Respecto a la fase de quimioterapia, 8 casos (72.7%) de las defunciones ocurrieron durante la inducción a la remisión, el resto en fases de mantenimiento.

Ocho casos (72.7%) presentaron complicaciones infecciosas y 6 casos (54.5%) tuvieron eventos hemorrágicos. Observamos en tres casos (27.2%) tanto infecciones como hemorragias. De los pacientes que fallecieron por complicaciones infecciosas, 8 casos (72.7%) presentaron choque séptico, 2 pacientes (18.1%) desarrollaron neumonía nosocomial y un caso (9%) presentó colitis neutropénica. De las hemorragias, la coagulación intravascular diseminada (CID) complicó a 4 pacientes (36.3%) y se encontró hemorragia intracraeal en 3 casos (27.2%), las características del grupo de defunciones en nuestro estudio se muestra en la tabla 10.

Con los métodos diagnósticos del hospital se logró identificar 30 microorganismos, de ellos los gram positivos estuvieron involucrados en 46.6% (n=14) de las defunciones, los gram negativos estuvieron presentes en el 30%(n=9), hongos en 54.5% de los casos; y solo en un caso se identificó por panel viral *Virus sincicial respiratorio humano*, las características microbiológicas de los pacientes que presentaron defunción se establece en la tabla 11 y 12.

Tabla 10. Características de los pacientes que presentaron defunción

Protocolo	Sexo	Edad	Dx	Fase Qtxx	Defunción
NOPHO	Fem	4m	M6	Ind 1	Choque Neumonía Nosocomial
MR	Mas	12 ^a 9m	M4	Man 1	Choque CID
MR	Mas	16 ^a	M1	Man 4	Choque Neumonía Nosocomial
MR	Fem	11 ^a	M3	Man 1	Hemorragia subaracnoidea
MR	Mas	5 ^a 3m	M3	Ind 1	Choque Séptico, CID
APL	Fem	8 ^a	M3	Ind 1	Hematoma epidural
MR	Fem	3 ^a	M3	Ind 1	choque séptico
MR	Fem	1 ^a 6m	M7	Ind 1	choque séptico
MR	Mas	2 ^a 3m	M4	Ind 1	Hemorragia Intracraneal CID
MR	Fem	11 ^a	M1	Ind 1	Choque Séptico
MR	Fem	1m	M1	Ind 1	CID Colitis neutropénica Choque séptico

Fem: femenino, Mas: masculino, Ind: inducción, Man: mantenimiento, CID: coagulación intravascular diseminada, Qtxx: quimioterapia, Dx: Diagnóstico

Tabla 11. Microbiología presente en la Mortalidad de las Complicaciones Infecciosas en LMA

Método Diagnóstico	Gram (+)	Gram (-)	Hongos	virus	Total	%
HP	4	3	1	0	8	26.6
HC	7	1	0	0	8	26.6
Urocultivo	3	3	2	0	8	26.6
Biopsia	0	0	2	0	2	6.6
Panel viral	0	0	0	1	1	3.3
Orales	0	0	1	0	1	3.3
Otros	0	2	0	0	2	6.6
Totales	14	9	6	1	30	99.5
Porcentajes	46.6%	30%	20%	3.3%	99.9%	

HP: hemocultivo periférico, HC: hemocultivo central

De las 14 bacterias Gram (+) involucradas en las defunciones, el grupo de los SCoN se aislaron en 6 casos (42.8%), *Staphylococcus aureus* en 4 episodios (28.5%) y *Enterococo sp.* solo en 3 defunciones (21.4%). Los Gram negativos se presentaron en 9 defunciones donde *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* fueron los aislamientos mas frecuentes cada una con 3 eventos (33.3%).

En cuanto a los Hongos, se obtuvieron 6 aislamientos; *Candida sp.* en 2 urocultivos, 1 cultivo oral, y 1 hemocultivo periférico. *Aspergillus sp.* se recuperó del cultivo de 2 biopsias pulmonares. *Candida sp.* representó 13.3% y *Aspergillus sp.* 6.6%.

Tabla 12. Bacterias Gram positivas y Gram negativas identificadas Durante las defunciones

Gram Positivos								
Microorganismos	HP	HC	Uro	Biopsia	Oral	Otros	Total	%
SCoN	1	3	2	0	0	0	6	20
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2	0	0	0	0	4	13.3
<i>Enterococo sp.</i>	1	1	1	0	0	0	3	10
<i>Streptococcus viridans</i>	0	1	0	0	0	0	1	3.3
Total	4	7	3	0	0	0	14	46.6%
Porcentaje	13.3%	23.3%	10%	0	0	0	46.6%	
Gram Negativos								
<i>Escherichia coli</i>	1	0	2	0	0	0	3	10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0	0	0	0	1	3	10
<i>Acinetobacter sp.</i>	0	0	1	0	0	0	1	3.3
<i>Morganella morgani</i>	0	0	0	0	0	1	1	3.3
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1	0	0	0	0	1	3.3
Total	3	1	3	0	0	2	9	30%
Porcentaje	10%	3.3%	10%	0	0	6.6%	30%	

En forma global los agentes microbiológicos identificados con mayor frecuencia durante los eventos de infecciosos de los pacientes con LMA fueron:

Tabla 13. Principales microorganismos asociados en las defunciones de pacientes con LMA

Microorganismo	Casos	Porcentaje
SCoN	6	20%
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	13.3%
<i>Candida sp.</i>	4	13.3%
<i>Enterococo sp.</i>	3	10%
<i>Escherichia coli</i>	3	10%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	10%
<i>Asperguillus sp.</i>	2	6.6%

SCoN: *Staphylococcus coagulasa negativo*

Discusión:

En el presente estudio se analizaron 164 eventos de neutropenia y fiebre de 50 niños con LMA. No se encontró diferencia en la distribución por sexo en la población de estudio siendo la relación 1:1; los grupos etarios más afectados corresponden con lo reportado en la literatura, donde el grupo de <3 años con el 24% y el grupo entre 10 y 15 años con el 34% fueron los más afectados. Actualmente en nuestro hospital se utiliza la clasificación para leucemias de la FAB, donde encontramos que la LMA M4 es la más frecuente con un 30% seguida de la LMA M2 y M3 cada una con 18%. El promedio de eventos infecciosos fue de 3.3 por paciente, en donde se integraron 266 complicaciones infecciosas, de las cuales 99.2% (264) fueron secundarias a NyF asociada al tratamiento quimioterápico y solo 2 no se relacionaron al mismo.

En 20.8% de los eventos de neutropenia y fiebre no se logró identificar algún foco infeccioso, y en el resto se identificó al menos uno. Siendo las principales complicaciones infecciosas la colitis neutropénica (12.87%), en donde es importante comentar que en muchos de los casos el diagnóstico fue por sospecha clínica ya que no se contó con estudios radiológicos para confirmarla; en segundo lugar se presentaron las neumonías nosocomiales y las IRCVC, lo que nos habla de que las infecciones nosocomiales son un problema frecuente en la población de pacientes estudiados, evento común que ocurre en hospitales de países subdesarrollados, siendo un rubro en el que con medidas adecuadas se podría modificar.

Si sumamos el 12.8% (n=34) de todos los eventos que desarrollaron choque séptico con el 5.3% (n=14) de los episodios que presentaron sepsis grave, observamos que el 18.2% (n=48) presenta infecciones graves lo cual nos habla de la necesidad de implementar medidas de diagnóstico y tratamiento oportuno en este tipo de complicaciones en los pacientes con LMA durante su tratamiento.

Encontramos que el 59.7% de las complicaciones infecciosas se presentaron durante la inducción a la remisión, y el resto en las fases de mantenimiento. En la inducción las principales complicaciones fueron la colitis neutropénica, el choque séptico y las IRCVC y durante la fase de mantenimiento las mucositis G II y III, el choque séptico, la colitis neutropénica y las neumonías nosocomiales fueron las complicaciones que afectaron más a nuestros pacientes; todo esto hace evidente la gravedad de los procesos infecciosos (choque) así como de lo importante que representan las infecciones nosocomiales (IRCVC y Neumonías) en ambas fases del tratamiento quimioterápico y del daño a mucosas como factor determinante de procesos infecciosos en la fase de mantenimiento.

Se logró recuperar algún microorganismo en el 46% (76 casos) de los episodios de neutropenia y fiebre, de estos en el 46% (35 casos), se encontró un único microorganismo y en el resto dos o más. Con los métodos diagnósticos empleados en nuestro hospital logramos identificar 160 agentes microbiológicos, entre los que destacan las bacterias gram negativas (41.8%), seguidas del grupo de gram positivos (37.5%); lo que difiere con lo reportado

en la literatura actual donde los principales gérmenes son los gram positivos, sin embargo la gran mayoría de estos reportes son generados en países desarrollados donde sus principales complicaciones son secundarias a la quimioterapia utilizada (daño secundario a barreras naturales (mucosas, piel)), uso de profilaxis antimicrobiana de amplio espectro contra gram negativos, uso de catéteres vasculares estrategias que modifican la microbiología de sus eventos infecciosos. Sin embargo también es importante comentar que en nuestro estudio, predominaron los bacilos gram negativos sobre los gram positivos, lo cual traduce la necesidad de reforzar nuestro sistema de prevención y control de infecciones nosocomiales especialmente en lo referente a la vigilancia epidemiológica activa así como capacitación constante sobre lavado de manos, clínica de cuidados de catéteres, aplicar en forma estricta de medidas de aislamiento, etc.

La recuperación de los microorganismos fue principalmente en hemocultivos periféricos y centrales; observamos como un 59.37% (n=95) de los 160 agentes identificados, se recuperaron en sangre; del total de Gram positivos 83.3% se recupera en sangre y de los Gram negativos 67.16%; lo cual habla del gran porcentaje de bacteriemias que se presentan nuestros pacientes, y de la importancia de mantener un sistema epidemiológico de vigilancia activa mediante una clínica de catéteres.

Respecto a los hongos el sitio inicial donde se buscan es a nivel bucal, seguido de urocultivos, sin embargo su búsqueda intencionada en sangre es poco frecuente, ya que los hemocultivos específicos para estos se solicitan hasta después del tercer día de tratamiento antimicrobiano, por lo que nuestro aislamiento micótico esta basado en cultivos de cavidad bucal y urocultivos.

En nuestro hospital los principales medios de identificación viral, son mediante inmunofluorescencia directa e indirecta logrando identificar solamente virus influenza, parainfluenza, adenovirus, rinovirus, metaneumovirus; se cuentan con otros recursos como la polimerasa de reacción en cadena (PCR) en tiempo real tanto para Citomegalovirus como Virus Epstein barr; tinciones (Tzanck) sin embargo no son estudios rutinarios ni frecuentes por lo que la identificación de estos agentes en nuestro medio aun es muy poca. Con respecto a los parásitos la identificación es baja ya que la búsqueda es intencionada en patologías específicas. Con todo esto consideramos que la recuperación tanto de hongos, parásitos y virus puede estar subestimada por los recursos utilizados en nuestro medio.

De los gram negativos aislados, *Escherichia coli* ocupa el primer lugar seguido por *Pseudomonas aeruginosa* lo cual se encuentra de acuerdo a lo reportado por estudios realizados en países subdesarrollados a inicios de esta década. En el grupo de gram positivos los principales identificados son los SCoN en el 45%, esto es importante ya que en nuestro hospital se reporta que el 85% de estos son resistentes a meticilina lo cual habla del grado de resistencia que se tiene y lo necesario de implementar medidas de prevención y control para este tipo de gérmenes como podría ser la implementación de una clínica de catéteres ya que mas del 90% de estos aislamientos provienen de hemocultivos centrales y periféricos. Los microorganismos que continúan en la

lista son el grupo viridans y *S. aureus* los cuales al igual que los primeros el principal sitio donde se recuperan es en hemocultivos. Respecto a los hongos observamos que *Candida* continua siendo el más frecuente, seguido de *Aspergillus*, este último se recupero en biopsia pulmonar en 2 casos donde ya se tenía previamente un cuadro clínico compatible, antígenos galactomananos positivos e imagen tomográfica a nivel pulmonar, sin embargo considero que es necesario tener más alta sospecha clínica y búsqueda intencionada más anticipada para este tipo de hongos.

En el presente estudio observamos una mortalidad relacionada al tratamiento del 22% lo cual concuerda con los reportes de otros centros donde se refiere del 23.45, los grupos etarios con más mortalidad fueron los mismos en los que se presentaron más casos de leucemia. Las complicaciones infecciosas, seguidas de las hemorrágicas fueron las principales causas de defunción. La leucemia con mayor mortalidad fue la M3 con 4 casos, en los cuales en 3 estuvo implicada alguna complicación hemorrágica como era de esperarse, sin embargo en 2 de ellas también estuvo implicado algún proceso infeccioso. Las complicaciones infecciosas presentes durante las defunciones fueron choque séptico, neumonía nosocomial y colitis neutropénica, algo de llamar la atención es que los microorganismos relacionados de forma principal con la mortalidad fueron los Gram positivos seguidos de los Gram negativos, y al final los hongos. En los Gram positivos el grupo de los SCoN fueron los principales, resaltando que en nuestro hospital más del 80% de los SCoN son resistentes a metilicina. De los hongos, *Candida* y *Aspergillus* fueron los principales responsables.

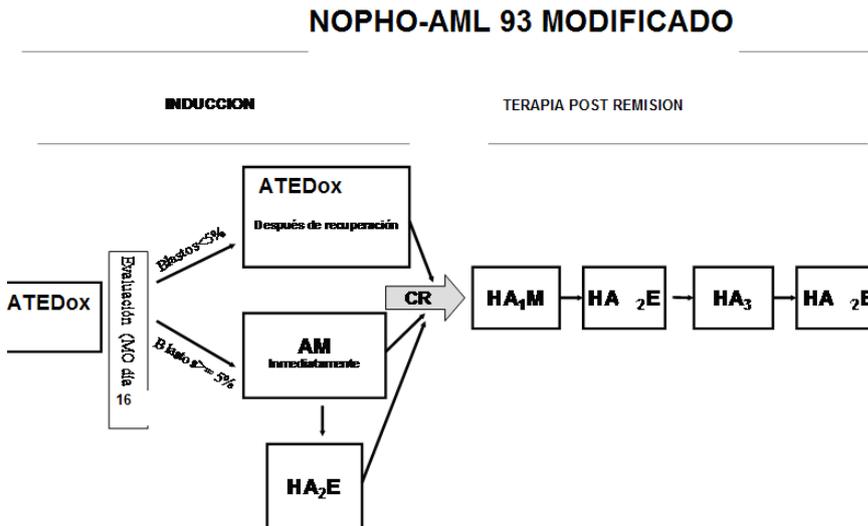
CONCLUSIONES:

- Las complicaciones infecciosas en el 99.2% son secundarias a neutropenia y fiebre asociados al tratamiento quimioterápico; en 80% de los episodios de neutropenia y fiebre se identificó algún foco infeccioso, y los principales agentes causales de estas son bacterias Gram negativas y Gram positivas.
- El grupo formado por choque séptico y sepsis grave es la principal complicación en este grupo de pacientes, hablando de lo grave que son los eventos infecciosos que presentan y de la necesidad de reconocerlos y establecer un tratamiento en forma oportuna.
- Las infecciones nosocomiales, principalmente IRCVC y neumonía nosocomial son el segundo grupo de procesos infecciosos que afectan a nuestros pacientes, esto hace ver lo indispensable que es contar con un sistema epidemiológico de vigilancia activa mediante adiestramiento continuo a todo el personal del hospital, establecer una clínica de catéteres, programa de lavado de manos, llevar a cabo medidas de aislamiento, etc.
- Con base en la epidemiología de las complicaciones infecciosas de nuestro hospital establecer políticas, estrategias, y guías de manejo para este tipo de pacientes.

Anexo 1:

Esquema de tratamiento de LMA

A continuación se describe el esquema de quimioterapia basado en el protocolo NOPHO, explicando cada una de sus fases.



I.- Primer Inducción:

ATEDox

Todos los pacientes:

Todos los pacientes incluidos en este protocolo inician quimioterapia tan pronto se haya logrado control metabólico, hematológico y en la coagulación, sin retrasar el inicio de la inducción por más de 72 horas. Dado que en nuestro país no contamos con tioguanina, se sustituirá por otro medicamento del mismo grupo, la 6 mercaptopurina.

- AraC 200mgm2día en infusión continua días 1-4
- 6-Mercaptopurina 75mgm2día en días 1-4
- Etopósido 100mgm2día en infusión continua día 1-4
- Doxorubicina 75mgm2 en infusión de 8 horas día 5

Quimioterapia intratecal con tres medicamentos día 1de la inducción. En los casos de hiperleucocitosis ($GB > 200,000/mm^3$.) y blastos en la sangre periférica debe diferirse la primera punción lumbar (PL) hasta que haya reducción en los blastos periféricos preferiblemente hasta $< 100,000/mm^3$.

II.- Segunda inducción

A) ATEDox

Pacientes con menos de 5% de blastos en médula ósea Día 16:

Todos los pacientes que en la médula ósea del día 16 después de iniciada la primera inducción tengan MENOS de 5% blastos o todos los pacientes con LMA, recibirán una segunda inducción igual a la primera. Esta segunda inducción inicia hasta que haya evidencia de recuperación hematológica -glóbulos blancos $>1,500 \times \text{mm}^3$, neutrófilos absolutos $> 1,000 \times \text{mm}^3$ y plaquetas $> 80,000 \times \text{mm}^3$.

- AraC 200mgm2día en infusión continua días 1-4
- 6-Mercaptopurina 75mgm2día en días 1-4
- Etopósido 100mgm2día en infusión continua día 1-4
- Doxorubicina 75mgm2 en infusión de 8 horas día 5

Quimioterapia intratecal con tres medicamentos día 1.

B) AM

Solamente pacientes con blastos $\geq 5\%$ en médula ósea al día 29:

Todos los pacientes que en la médula ósea del día 16 después de iniciada la primera inducción tengan $\geq 5\%$ blastos, recibirán una segunda inducción que iniciará lo mas pronto posible después haber hecho la médula ósea **-siempre que no haya una condición de infección que amenace la vida del paciente-** sin importar la cuenta de glóbulos blancos, neutrófilos absolutos y/o plaquetas.

- AraC 100mgm2día en infusión continua día 1-5
- Mitoxantrona 10mgm2día en infusión de 30 minutos días 1 a 3
- Quimioterapia intratecal día 1

C) HA₂E

Solo para pacientes que no respondan a 2^a inducción:

Todos los pacientes que persistan con blastos en la médula ósea al día 14 después de iniciada la segunda inducción AM recibirán una tercera inducción que iniciará lo mas pronto posible - siempre que no haya una condición de infección que amenace la vida del paciente - sin importar la cuenta de glóbulos blancos, neutrófilos absolutos y/o plaquetas.

HdA₂E:

AraC 2grm2 en infusión de 2 horas cada 12 hoas días 1 a 3

Etopósido 100mgm2 día en infusión de 1 hora días 2 a 5

Quimioterapia intratecal Día 1

III.- CONSOLIDACION

Cada bloque de quimioterapia de consolidación se debe diferir si hay plaquetas $< 80,000 \times \text{mm}^3$, leucocitos $< 1,500/\text{mm}^3$ y neutrófilos absolutos $< 1,000 \times \text{mm}^3$

Primera consolidación HA₁M todos los pacientes:

- AraC 1gm² en infusión de 2 horas cada 12 horas en días 1 a 3
- Mitoxantrona 10mgm² en infusión de 30 minutos en días 3-5
- Quimioterapia intratecal día 1

Segunda consolidación: HdA₂E

- AraC 2gm² en infusión de 2 horas cada 12 horas días 1 a 3
- Etopósido 100mgm² día en infusión de 1 hora días 2 a 5
- Quimioterapia intratecal Día 1

Tercera consolidación: HA₃ todos los pacientes

- Ara C 3gm³ en infusión de 2 horas cada 12 horas en días 1-3
- Quimioterapia intratecal día 1

Cuarta consolidación HA₂E pobre respuesta a la 1^a inducción:

- Ara-C 2g/m²/dosis IV. infusión de 2 horas cada 12 horas, los días 1-3.
- Etoposido 100 mg/m²/día, IV. infusión de 1 hora, los días 2-5.
- Intratecal en dosis de acuerdo a la edad, en el día 1

Anexo 2: Información sobre medicamentos

Ara-C

Medicamento antimetabolito, antagonista de las pirimidinas, inhibidor específico de la síntesis de DNA; metabolizado a nivel hepático. Administración: en este protocolo por vía intravenosa (IV) e intratecal. Efectos colaterales: mielosupresión, náuseas, vómitos, cambios megaloblásticos, úlceras en la cavidad oral, disfunción hepática, hipertermia, reacción alérgica; menos frecuente pancreatitis, parotiditis. En altas dosis: fiebre, diarrea, somnolencia, síndrome cerebeloso, ataxia, nistagmo; mialgias, dolor óseo o torácico, exantema maculo-papuloso, conjuntivitis. Se recomienda el uso de corticoesteroides sin suspender el fármaco. La administración intratecal puede causar cefalea, fiebre, vomito; pleocitosis, aracnoiditis química.

Daunorrubicina (DNR)

Medicamento antracíclico. Administración: IV. Efectos colaterales: toxicidad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia aguda, otras cardiomiopatías). La cardiotoxicidad relacionada directamente con la dosis aculada de antracíclicos (daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona). Mielosupresión, toxicidad hepática y renal, náuseas, vómitos, estomatitis, y diarrea; alopecia, exantema, urticaria, hiperpigmentación ungueal. Es vesicante si ocurre extravasación.

Etoposido (VP-16)

Es una epipodofilotoxina. Administración: IV en por lo menos 1 h o más. La administración IV rápida puede causar hipotensión. Diluir en solución fisiológica obteniendo una concentración final de 0.2 a 0.4 mg/ml. No administrar si hay precipitación del fármaco. Efectos colaterales: mielosupresión, náuseas, vómitos, estomatitis, dolor abdominal, alopecia, irritación local en caso de extravasación; hipotensión secundaria a administración rápida; brocoespasmo, sibilancias. Leucemia aguda secundaria.

Mitoxantrona

Medicamento antracíclico similar a doxorubicina. Actúa intercalando el DNA a través de enlaces entre las cadenas nucleótidos. También causa ruptura del DNA mediante enlaces con los grupos fosfato del DNA. Administración: IV. Efectos colaterales: Toxicidad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva). Cardiotoxicidad está relacionada directamente con la dosis acumulada de antracíclicos. Mielosupresión, náuseas, vómitos, diarrea. Mucositis; esterilidad como manifestación de disfunción gonadal. Orina azul-verdosa. Flebitis. Vesicante si hay extravasación.

Metotrexate (MTX)

Es un análogo de los folatos, inhibe la acción de la dihidrofolatoreductasa resultando en la inhibición de DNA, RNA y la síntesis proteica. Administración: solamente intratecal, debe utilizarse solamente la forma libre de preservativos. Efectos colaterales: mielosupresión, estomatitis ulcerativa, diarrea, alopecia, toxicidad hepática y renal. Intratecal se asocia a cefalea, aracnoiditis, convulsiones y paresias. Puede producir encefalopatía cuando es utilizado en altas dosis y asociado con radioterapia

Anexo 3: COMPLICACIONES INFECCIOSAS:

- 1. Neutropenia:** recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≤ 500 células/mm³ o una cifra <1000 células/mm³ si se prevé una caída a <500 células/mm³ en las 48 horas siguientes a la evaluación.
- 2. Fiebre:** Una medición de temperatura axilar $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ separadas por al menos una hora. Temperatura oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ sin una causa ambiental o no infecciosa que la justifique, y estado febril temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ durante al menos una hora, o tomada dos veces en un plazo de 12 horas.
- 3. Síndrome de Respuesta Sistémica Inflamatoria:**
2 o más de los siguientes:
 - Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) o $< 36^{\circ}\text{C}$ (96.8°F).
 - Pulso >90 por minuto.
 - Frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto o PaCO₂ <32 mmHg.
 - Leucocitos $>12,000/\text{mm}^3$ o $<4000/\text{mm}^3$ o $>10\%$ formas inmaduras (“bandas”).
- 4. Sepsis:** SRSI debido a infección sospechada o confirmada.
- 5. Sepsis severa:**
 - Sepsis mas disfunción orgánica inducida por sepsis o hipoperfusión tisular.
 - Hipotensión inducida por sepsis se definida como una tensión arterial sistólica < 90 mmHg o tensión arterial media <70 mmHg o disminución en tensión arterial sistémica >40 mmHg o <2 ds por debajo del limite normal para la edad en ausencia de otra causa de hipotensión.
- 6. Choque séptico:** Hipotensión inducida por sepsis persistente a pesar de una reanimación hídrica adecuada, hipoperfusión tisular inducida por sepsis se define tanto por choque séptico, lactato elevado u oliguria.
- 7. Colitis Neutropénica:** Complicación secundaria a neutropenia severa en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia; donde la infección de la mucosa dañada por el tratamiento oncológico lleva a la enfermedad inflamatoria necrosante del intestino. Originalmente el diagnóstico estaba basado en la triada clínica de neutropenia, dolor abdominal y fiebre; a esto se agregaron hallazgos radiológicos por ultrasonido o tomografía computada (TC). Actualmente se define como caso confirmado: un engrosamiento de la pared intestinal ≥ 0.3 cm acompañado por ≥ 1 signo sugestivo como fiebre, dolor abdominal, diarrea, nausea, vómito dolor abdominal o constipación. Y como caso probable, en un paciente neutropénico: Dolor abdominal localizado o difuso más diarrea o vómito.

8. Infección relacionada Catéter: bacteriemia o fungemia en un paciente que tiene un catéter intravascular y ≥ 1 hemocultivo positivo obtenido de una vena periférica; manifestaciones clínicas de infección (ej. Fiebre, hipotensión). Debe estar presente alguno de lo siguiente: un resultado positivo en un hemocultivo cuantitativo ($\geq 10^2$ unidades formadoras de colonia por segmento), semicuantitativo (≥ 15 unidades formadoras de colonia por segmento), y el mismo microorganismo (por especie y antibiograma) aislado de un segmento del catéter (punta) y hemocultivo periférico; hemocultivos cuantitativos simultáneos con una diferencia $\geq 5:1$; y diferencia en el tiempo de positividad (hemocultivo central positivo 2 horas antes del hemocultivo periférico).

9. Neumonía de la comunidad: infección aguda, sintomática del tracto respiratorio bajo en un niño que no ha sido hospitalizado en igual o menor a 14 días. El diagnóstico requiere datos clínicos como tos, fiebre y taquipnea; así como confirmación radiológica y por laboratorio.

- Hallazgos clínicos (al menos 2 de los siguientes):Tos, desarrollo de secreciones, cambio en el patrón de las secreciones o incremento en las mismas.
- Hallazgos a la auscultación, disnea, hipoxemia ($PO_2 < 60\text{mmHg}$ con aire ambiente).
- Signos vitales: fiebre, taquipnea, hallazgos radiológicos nuevos; leucocitos > 15000 o < 4000 y $>10\%$ bandas.

10. Neumonía Nosocomial: neumonía que se desarrolla ≥ 3 días de hospitalización o que se desarrolla < 7 días después del alta hospitalaria.

- Neumonía asociada a ventilador es definida como la que ocurre $\geq 48\text{h}$ después del inicio de la ventilación mecánica.
- Evidencia radiológica de neumonía es considerada como un infiltrado nuevo o la progresión del mismo sugestivo de infección.
- Para niños menos de 1 año de edad, evidencia radiológica de neumonía, mas deterioro gasométrico, mas al menos tres de los síntomas y signos clínicos, cambios radiológicos y gasométricos así como en la citometría hemática.

11. Coagulación intravascular diseminada: se define con base en la escala siguiente:

Marcador	0 puntos	1 punto	2 puntos
Plaquetas	$> 100,000$	$< 100,000$	$< 50,000$
Dímero D	normal	Incremento moderado	Incremento severo
Tiempo de protrombina	< 3 segundos	> 3 segundos	> 6 segundos
Fibrinógeno	> 100	< 100	

≥ 5 puntos: compatible con CID

< 5 puntos: no compatible con CID.

12. Pancreatitis: Proceso inflamatorio reversible del páncreas. Aunque la enfermedad puede estar limitado al tejido pancreático, este también puede involucrar el tejido peripancreático y órganos más distantes. El diagnóstico se establece con el cuadro clínico (dolor abdominal alto, epigástrico o periumbilical, que se irradia a espalda, tórax, flancos, acompañado de incremento en determinaciones de amilasa y lipasa.

13. Celulitis: se define como una infección de la dermis con extensión variable al tejido subcutáneo, se desarrolla en cualquier parte del cuerpo y ocurre generalmente después de que las barreras naturales de la piel han sido dañadas (trauma, úlceras, etc.) permitiendo el accesos de bacterias al tejido subcutáneo.

14. Sinusitis: Se define como una inflamación de la normalmente estéril membrana mucosa de los senos paranasales secundario a una infección bacteriana, puede ser clasificada en aguda si los síntomas duran mas de 10 días pero menos de 1 mes. Subaguda cuando dura entre 30 y 90 días, y recurrente si los síntomas duran menos de 1 mes pero reaparecen después de un periodo de 10 días o más asintomático. Crónica es una infección que dura más de de 90 días. Los síntomas incluyen descarga nasal, tos (día y noche) y halitosis.

15. Mucositis: Es un proceso patológico caracterizado por el daño a las mucosas que afecta al tracto alimentario desde la boca hasta el ano, como consecuencia de radioterapia o quimioterapia.

Clasificación	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
OMS	Mucosa sana	Dolor bucal, eritema.	Eritema, úlceras puede ingerir sólidos	Úlceras, puede ingerir sólidos	No puede ingerir líquidos
NCI-CTC	Mucosa sana	Úlceras indoloras, eritema, dolor bucal	Eritema, edema, úlceras dolorosas, puede ingerir líquidos	Eritema, edema, úlceras dolorosas, requiere hidratación	Úlceras extensas, dolorosas, requiere hidratación IV, NPT o intubación
NCI-CTC (radiación)	Mucosa sana	Eritema	Parches pseudomembranosos (<1.5 cm) No confluentes	Parches pseudomembranosos (>1.5 cm) no confluentes	Necrosis no úlceras profundas; sangrado facial

16. Infección de vías urinarias: Se define como la colonización del tracto urinario por un patógeno, se han clasificado de acuerdo al sitio de infección, por ejemplo pielonefritis (riñón), cistitis (vejiga) uretritis (uretra); y por severidad (complicada y no complicada). La AAP establece el diagnóstico cuando un cultivo cuantitativo es obtenido por cateterismo o punción suprapúbica y demuestra mas de 100 000 UFC de de un mismo microorganismo.

Bibliografía

1. Tubergen D, Bleyer A. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18a. edición. Philadelphia: Editorial Saunder-Elsevier, 2007. Cap 495 ISBN: 978-1-4160-2450-7.
2. Johnson K, Soler T, Puumala S. "Parental and infant characteristics and childhood leukemia in Minnesota". *BMC Pediatrics*. 2008, 8(7):1-10.
3. Maureen O, Lacayo N. "Acute Leukemia in Children". *Conn's Current Therapy*. 2008,6:202-225.
4. Dash A, Gilliland DG. Molecular genetics of acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14(1):49–64.
5. Rubnitz JE , Gibson B,, Smith FO *Acute Myeloid Leucemia Pediatr Clin N Am* 55 (2008) 21–51.
6. Xie Y, Davies SM, Xiang Y, et al. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973–1998). *Cancer* 2003;97(9):2229–35.
7. Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP, Becton D, Dahl G, Civin C, Camitta B, Carroll A, Raimondi SC, Weinstein HJ. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia* 2005;19: 2101-2116.
8. Pession A, Rondelli R, Basso G, Rizzari C, Testi AM, Fagioli F, De Stefano P, Locatelli F, On the behalf of the AML Strategy & Study Committee of the Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP): Treatment and long-term results in children with acute myeloid leukemia treated according to the AIEOP AML protocols . *Leukemia* 19: 2043-2053, 2005.
9. U. Creutzig, J. Ritter, M. Zimmermann, D. Reinhardt, J. Hermann, F. Berthold, G. Henze, H. Jurgens, H. Kabisch, W. Havers, A. Reiter, U. Kluba, F. Niggli, and H. Gadner: Improved Treatment Results in High-Risk Pediatric Acute Myeloid Leukemia Patients After Intensification With High-Dose Cytarabine and Mitoxantrone: Results of Study Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Münster 93. *J Clin Oncol* 19: 2705 - 2713, 2001
10. Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, Jonmundsson G, Mellander L, Siimes MA, Yssing M, Zeller B, Gustafsson G, on Behalf of the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO): Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group - report of three consecutive trials. *Leukemia* 19: 2090-2100, 2005.

11. Webb DKH, Harrison G, Stevens RF, Gibson BG, Hann IM, Wheatley K. Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood* 98: 1714-1720, 2001
12. Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Gray RG. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial: MRC Childhood Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* 101: 130-140, 1998
13. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, Vannier J-P, Michel G, Nelken B, Gandemer V, Schmitt C, Lamagnere J-P, De Lumley L, Bader-Meunier B, Couillaud G, Schaison G, Landman-Parker J, Thuret I, Dalle J-H, Baruchel A, Leverger G. Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloblastic leukemia: results of a prospective randomized trial, LAME 89/91. (Leucamie Aigue Myeloide Enfant). *J Clin Oncol* 20: 2774-2782, 2002
14. Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP, Becton D, Dahl G, Civin C, Camitta B, Carroll A, Raimondi SC, Weinstein HJ. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia* 19: 2101-2116, 2005
15. Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, Jonmundsson G, Mellander L, Gustafsson G. Treatment stratification based on initial in vivo response in acute myeloid leukemia in children without Down's syndrome: results of NOPHO-AML trials. *Br J Haematol* 122: 217-225, 2003
16. Pui C-H, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology* (Am Soc Hematol Educ Program). 2004; 118-145
17. Golub TR, Arceci RJ: Acute myelogenous leukemia, in Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, PA, Lippincot, 2002, pp 545-589
18. Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, Rees JKH, Wheatley K, Gray RG, Burnett AK. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia: results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML10) *Blood* 89: 2311-2318, 1997
19. Kaspers GJ, Zwaan CM. Pediatric acute myeloid leukemia: towards high-quality cure of all patients. *Haematologica* 2007; 92:1519-1532.
20. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, et. Al. Early Deaths and Treatment-Related Mortality in Children Undergoing Therapy for Acute

- Myeloid Leukemia: Analysis of the Multicenter Clinical Trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(21):4384-4393.
21. Mulrooney D, Dover D, Li S. Twenty Years of Follow-up Among Survivors of Childhood and Young Adult Acute Myeloid Leukemia: A report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2008; 112(9): 2071-9.
 22. Pizzo PA. Infectious complications in the child with cancer. I. Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile cancer patient. *J Pediatr.* 1981; 98(3):341-54.
 23. Lehrnbecher T, Varwing D, Kaiser J, et. al. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 2004;18:72-77.
 24. Lehrnbecher T, Koehl U. Changes in host defence induced by malignancies and antineoplastic treatment: implication for immunotherapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2008; 9:269-78
 25. Gencer S, Salepci T, Özer S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Journal of infection* 2003; 47:65-72.
 26. Safdar G, Rodriguez H. Changing trends in etiology of bacteremia in patients with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:522-526.
 27. Sung L, Lange B, Gerbing R. Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2007;110:3532-2539.
 28. Kart B, Flynn P, Shenep J, et al. Prophylactic Antibiotics Reduce Morbidity due to Septicemia During Intensive Treatment for Pediatric Acute Myeloid Leucemia. *Cancer.* 2008;113:376-382.