



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CMN SIGLO XXI  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

**Estudio retrospectivo para evaluar si los  
niveles bajos de colesterol son factor de  
riesgo para desarrollar eventos infecciosos en  
niños con leucemia linfoblástica aguda**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE

**PEDIATRÍA MÉDICA**

presenta

**Dr. Oscar Tolteca Barbosa**

Tutor

**Dr. Mario H. Vargas**

Febrero, 2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

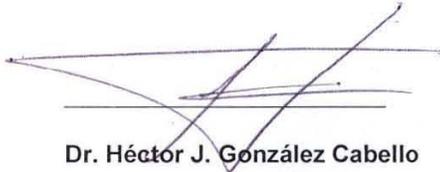
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CMN SIGLO XXI  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA

Tesis: **Estudio retrospectivo para evaluar si los niveles bajos de colesterol son factor de riesgo para desarrollar eventos infecciosos en niños con leucemia linfoblástica aguda**

Alumno: Oscar Tolteca Barbosa

Curso: Especialidad en Pediatría

Febrero 2010



Dr. Héctor J. González Cabello

Presidente



Dra. Rocio Herrera Marquez

Sinodal



Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales

Sinodal



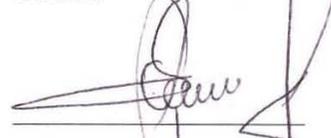
Dr. Juan M. Mejía Aranguré

Secretario



Dr. Jorge A. Martín Trejo

Sinodal



Dr. Jesús Arias Gómez

Sinodal

Tesista

**Dr. Óscar Tolteca Barbosa**

Médico Residente de Pediatría Médica,  
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Investigadores

**Dr. Mario Humberto Vargas Becerra**

Neumólogo, Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias,  
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

**Dr. Roberto Bernáldez Ríos**

Hematólogo Pediatra, Jefe del Servicio de Hematología,  
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

**Dra. Ma. Elena Yuriko Furuya Meguro**

Neumopediatra, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias,  
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

---

---

## INDICE

---

---

RESUMEN .....	5
ANTECEDENTES .....	6
La leucemia aguda .....	6
Importancia biológica del colesterol .....	8
<i>Colesterol membranar y balsas lipídicas</i> .....	8
<i>Importancia del colesterol para el neutrófilo y células inmunológicas</i> .....	9
JUSTIFICACIÓN .....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	11
HIPÓTESIS .....	11
OBJETIVO .....	11
MATERIAL Y MÉTODOS .....	11
Diseño .....	11
Sitio donde se realizó el estudio .....	12
Población .....	12
Descripción general del estudio .....	12
Criterios de selección .....	13
<i>Criterios de inclusión</i> .....	13
<i>Criterios de exclusión</i> .....	13
<i>Criterios de eliminación</i> .....	13
Tamaño de la muestra .....	13
Variables .....	14
Análisis de los datos .....	17
<i>Tasa de infecciones</i> .....	17
<i>Exámenes de laboratorio</i> .....	17
<i>Análisis estadístico</i> .....	18
RESULTADOS .....	19
<i>Tabla 1. Características generales de la población estudiada</i> .....	19
<i>Tabla 2. Episodios infecciosos ocurridos en la población y su tasa de infección</i> .....	20
<i>Tabla 3. Diagnósticos de los eventos infecciosos registrados en los pacientes</i> .....	21
<i>Tabla 4. Numero de exámenes de laboratorio practicados a los pacientes</i> .....	21
<i>Tabla 5. Resultados de los exámenes de laboratorio</i> .....	21
<i>Figura 1. Comparación de los terciles superior e inferior con respecto a su tasa de infección</i> .....	22
<i>Figura 2. Comparación del tipo de LLAcon respecto a su tasa de infección</i> .....	23
<i>Figura 3. Curva ROC del colesterol para predecir una tasa alta de infección</i> .....	24
<i>Figura 4. Correlación de diversos estudios de laboratorio con la tasa de infección</i> .....	25
DISCUSIÓN .....	26
CONCLUSIONES .....	29
REFERENCIAS .....	30

---

## RESUMEN

---

**Estudio retrospectivo para evaluar si los niveles bajos de colesterol son factor de riesgo para desarrollar eventos infecciosos en niños con leucemia linfoblástica aguda.** *Mario H. Vargas Becerra, Roberto Bernáldez Ríos, Óscar Tolteca Barbosa, Ma. Elena Yuriko Furuya Meguro.* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias y Servicio de Hematología, Hospital de Pediatría, CMN SXXI

**ANTECEDENTES:** En niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) la enfermedad y la quimioterapia causan deterioro del sistema inmunológico, favoreciendo la ocurrencia de infecciones. La neutropenia es fundamental en el desarrollo de eventos infecciosos, pero la posible influencia de otros factores ha sido menos explorada. El colesterol constituye alrededor de una tercera parte de los lípidos de las membranas celulares, y es indispensable para su buen funcionamiento. Así, en los neutrófilos humanos la disminución del colesterol inhibe la liberación de los gránulos primarios y disminuye su quimiotaxis, mientras que en los linfocitos inhibe la proliferación y diferenciación, y deteriora la presentación antigénica. Por lo tanto, en el presente estudio evaluamos si una disminución del colesterol sérico constituye un factor que aumenta el riesgo de eventos infecciosos en niños con LLA. **HIPÓTESIS:** Los niños con LLA con los niveles más bajos de colesterol sérico tienen una mayor tasa de infecciones en comparación con los niños con LLA que tienen los mayores niveles séricos de colesterol. **OBJETIVOS:** Determinar si los pacientes pediátricos con LLA cuyo colesterol sérico está en el tercil inferior presentan una mayor tasa de infecciones en comparación con pacientes pediátricos con LLA cuyo colesterol sérico está en el tercil superior. **MÉTODOS:** Es un estudio retrospectivo, observacional y analítico. Se revisaron expedientes de niños con LLA vistos en los últimos 5 años por el Servicio de Hematología de este hospital y que tuvieron un seguimiento mínimo de un año. Se registraron todos los resultados de biometría hemática y química sanguínea y se calculó su promedio ponderado. Se consideró evento infeccioso a todo aquel proceso febril que ameritó el uso de antibióticos y se calculó la tasa de infecciones dividiendo el número de eventos infecciosos entre el tiempo de seguimiento. La asociación de colesterol con tasa de infección se evaluó mediante prueba t de Student, curvas ROC y razón de momios. **RESULTADOS:** Se incluyeron 31 pacientes con LLA, 12 mujeres y 19 hombres, con un promedio  $\pm$  error estándar de edad de  $5.5 \pm 0.7$  años (extremos, 1.6 a 15.7 años). El seguimiento de los pacientes fue de  $3.97 \pm 0.53$  años (0.65 a 12.3 años). Se presentaron un total de 108 eventos infecciosos, ocurriendo en promedio  $3.5 \pm 0.5$  eventos por paciente (0 a 11 eventos). De acuerdo al tiempo de seguimiento, la tasa de eventos infecciosos fue de  $3.35 \pm 0.60$  eventos/1000 días de seguimiento (0 a 13.2). El tipo de infecciones encontradas, en orden de frecuencia, fueron neutropenia y fiebre sin foco infeccioso, bacteremia/sepsis/choque séptico, neumonía, infección de vías aéreas superiores y otitis media aguda, entre otros. Al dividir los resultados de laboratorio en terciles encontramos que la tasa de infecciones no fue diferente entre los niños con niveles de colesterol más altos (tercil superior) en comparación con los niños que tenían los valores más bajos (tercil inferior). La curva ROC mostró que el mejor punto de corte para predecir una alta tasa de infección fue colesterol  $<150$  mg/dl (RM 7.14 (IC95% 1.18-43.19,  $p=0.053$ )). Con el análisis por terciles tuvieron más infecciones quienes tenían menos eritrocitos ( $p=0.03$ ), menos hemoglobina ( $p=0.06$ ) y menos neutrófilos ( $p=0.09$ ). El análisis de correlación corroboró que la tasa de infecciones no guardaba asociación con el colesterol ( $r = -0.04$ ,  $p=0.85$ ), pero sí con los eritrocitos ( $r = -0.53$ ,  $p=0.004$ ) y con la hemoglobina ( $r = -0.52$ ,  $p=0.003$ ), y también tuvo una tendencia a correlacionar con los neutrófilos ( $r = -0.34$ ,  $p=0.06$ ). Por último, la regresión lineal múltiple encontró que el mejor modelo de regresión solamente incluía la hemoglobina ( $p=0.001$ ), excluyendo las demás variables. **CONCLUSIÓN:** En este análisis preliminar se investigó si los niveles séricos de colesterol total tenían una asociación inversa con la tasa de infecciones. Nuestros resultados no apoyan esta posibilidad. Se encontró como hallazgo colateral que la concentración de hemoglobina y la cantidad de eritrocitos tenían una relación inversa con la tasa de infecciones.

---

## ANTECEDENTES

---

### **La leucemia aguda**

La leucemia aguda es la enfermedad neoplásica más frecuente del niño y está relacionada con la proliferación anormal en médula ósea de un precursor hematopoyético detenido en un estadio determinado de maduración.<sup>1</sup> Cuando este precursor es de tipo linfoide, la leucemia se denomina leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Las leucemias agudas representan aproximadamente un tercio de las enfermedades malignas en los primeros 15 años de vida, y el 75% de las leucemias en el niño son de tipo linfoblástica aguda.<sup>1,2</sup> La mayor incidencia de LLA ocurre en China, Japón, Estados Unidos, Inglaterra y resto de países sajones europeos. En Francia la incidencia anual de LLA es de 34.3 por millón de niños menores de 15 años, mientras que en los EUA aproximadamente 3000 niños son diagnosticados de LLA cada año, y se estima que a nivel mundial aparecen 200,000 nuevos casos de LLA cada año.<sup>3,4</sup> En México se ha registrado la mayor cantidad de pacientes en el Distrito Federal y los estados de Puebla, Jalisco y Nuevo León.<sup>5</sup> En un análisis detallado del tipo de neoplasias atendidas en los principales hospitales de la ciudad de México que brindan cuidados médicos a niños, Fajardo-Gutiérrez y colaboradores encontraron que la LLA constituyó el 29% de los 4956 casos de cáncer en edad pediátrica atendidos en el período 1982-1991.<sup>6</sup> En un estudio adicional, Fajardo-Gutiérrez y col.<sup>7</sup> calcularon una incidencia anual de leucemias de 36.4 por millón de niños, siendo el 80% de ellas del tipo LLA.

La LLA es más frecuente en los niños que en las niñas, y su incidencia máxima es en la edad de 1 a 4 años; también se presenta con mayor frecuencia en niños con trisomía 21.<sup>1</sup> Se ha visto que la exposición a radiaciones ionizantes y campos electromagnéticos aumenta el riesgo de leucemia aguda linfoide y mieloide, y se ha sugerido además que algunos agentes infecciosos pueden actuar como cofactores de leucemiogénesis.<sup>1,8</sup>

En general, la LLA se clasifica en dos grupos de riesgo (habitual y alto) de acuerdo a la presencia de factores pronósticos. El análisis detallado de las características malignas de la LLA permite predecir su potencial gravedad y diseñar un tratamiento adaptado a los diferentes subtipos. Sin embargo, las secuelas de la propia enfermedad y de las complicaciones de sus tratamientos suelen ocasionar deterioro del sistema inmunológico, favoreciendo así la ocurrencia de infecciones, mismas que suelen ser de mayor gravedad que en sujetos sin inmunodepresión.

Las infecciones son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con LLA y, de hecho, son la segunda causa de muerte entre los niños con LLA, sólo después de la muerte por recaídas neoplásicas.<sup>9</sup> Al inicio de la enfermedad la fiebre es un síntoma muy frecuente, pero ésta suele deberse a la proliferación de linfoblastos, más que a una infección. Sin embargo, en el curso de la enfermedad, y en especial durante el tratamiento quimioterapéutico, los pacientes pueden tener episodios de fiebre secundaria a infecciones. Uno de los principales factores que favorece la aparición de estas infecciones es la neutropenia, que es un evento común durante la quimioterapia y se asocia a un mayor riesgo de infección grave, sobre todo si la neutropenia es de  $<500$  células/mm<sup>3</sup>.<sup>10</sup>

En un estudio en Alemania se encontró que de 293 niños con LLA, 263 pacientes presentaron 682 complicaciones infecciosas durante las diferentes fases de tratamiento quimioterapéutico.<sup>11</sup> Dos tercios de las infecciones se presentaron durante episodios de neutropenia, y la mayoría de los episodios infecciosos frecuentes fueron catalogados como fiebre de origen desconocido (70.8%), sin que se pudiera ubicar el sitio de la infección, mientras que en los demás eventos infecciosos el agente causal se documentó microbiológicamente (14.6%) o el sitio afectado se identificó clínicamente (14.5%).

Entre los órganos más afectados por las infecciones en niños con LLA están los pulmones. En un estudio realizado en Turquía el 40.4% de 163 pacientes desarrollaron 79 complicaciones pulmonares, de las cuales el 92.4% fue de origen infeccioso.<sup>12</sup> La mayoría de los agentes infecciosos fueron bacterias gramnegativas, con una tasa de mortalidad que alcanzó el 8.9%.

Sin bien es indudable que la neutropenia desempeña un papel fundamental en el desarrollo de eventos infecciosos en el paciente con LLA, la posible influencia de otros factores adicionales ha sido menos explorada.

### **Importancia biológica del colesterol**

En los últimos años se ha dado una gran difusión al efecto dañino que tienen los niveles altos de colesterol, en especial derivado de afecciones cardiovasculares, por lo que la tendencia actual es a tratar de reducir lo más posible sus niveles en sangre. Sin embargo, el colesterol es un elemento importante para el organismo, tanto en la conformación de las membranas biológicas como en diversos procesos metabólicos, por lo que una disminución excesiva del colesterol puede traer consecuencias negativas para la salud. Por ejemplo, diversos estudios han demostrado que la curva que relaciona a los niveles de colesterol con la mortalidad es una curva en "J", que indica que tanto los niveles muy altos como los niveles muy bajos se asocian con un exceso de mortalidad.<sup>13,14</sup> Por otro lado, entre los pacientes hospitalizados, aquellos que tienen niveles más bajos de colesterol presentan mayor mortalidad, ya sea que la estancia hospitalaria haya sido motivada por infecciones,<sup>15-17</sup> afecciones cardiológicas<sup>18,19</sup> o de otro tipo.<sup>20-22</sup>

### *Colesterol membranar y balsas lipídicas*

El colesterol constituye alrededor de una tercera parte de los lípidos de las membranas celulares. Durante muchos años la bicapa lipídica de la membrana celular se consideró un "mosaico fluido" de dos dimensiones.<sup>23</sup> En este modelo, las proteínas de la membrana celular se consideraban dispersas de manera uniforme en el solvente de lípidos, y se comparaban a menudo como "icebergs en un mar de lípidos". Sin embargo, en la última década se ha descrito la existencia de microdominios membranales enriquecidos en esfingolípidos y colesterol, que hace a esas regiones membranales más ordenadas y menos fluidas que el resto de la membrana. A estos microdominios lipídicos se les conoce principalmente como balsas de lípidos (*lipid rafts*), aunque en la literatura científica se les han asignado otros nombres tales como "membranas enriquecidas en glicosfingolípidos/colesterol", "fracciones enriquecidas de glicolípidos insolubles en

detergente", "membranas resistentes a detergentes", "complejos insolubles al Triton de baja densidad", etc.<sup>24</sup> Así pues, las balsas lipídicas podrían considerarse ensamblajes dinámicos de proteínas y lípidos que flotan libremente dentro de una fase líquida-desordenada de la bicapa de la membrana celular.

El colesterol se encuentra intercalado entre las cadenas de esfingolípidos y funciona como un pegamento dinámico que mantiene la balsa ensamblada y unida. La eliminación del colesterol de la balsa conduce a disociación de la mayoría de las proteínas que están en las balsas y las hace no funcionales. Asumiendo que la mayoría de los esfingolípidos están asociados a las balsas, estas últimas podrían cubrir más de la mitad de la superficie celular. La densidad de las proteínas de membrana ha sido estimada en aproximadamente 20,000 moléculas por  $\mu\text{m}^2$ . Si la densidad de proteínas es la misma en las balsas como alrededor de la bicapa, cada balsa podría contener cerca de 20 moléculas de proteínas. Esta cantidad es pequeña, pero cuando se está llevando a cabo la activación celular muchas balsas parecen agruparse para formar grandes plataformas en las cuales las proteínas relacionadas pueden interactuar funcionalmente.<sup>25,26</sup> Muchas de las proteínas de las balsas son receptores de diversos agonistas, por lo que las balsas son esenciales para que éstos funcionen apropiadamente, lo que ha sido comprobado por múltiples estudios que demuestran que la depleción de colesterol de la membrana plasmática evita la señalización intracelular de muchos agonistas.<sup>27</sup>

#### *Importancia del colesterol para el neutrófilo y células inmunológicas*

Los neutrófilos tienen un papel clave en la defensa del huésped contra los microorganismos, y poseen múltiples receptores para sustancias quimiotácticas y para citocinas que generan respuestas proinflamatorias como la generación de radicales superóxido y la liberación de enzimas proteolíticas. Para que estas respuestas se lleven a cabo, es necesaria la participación de diversas vías de señalización intracelular,<sup>28</sup> muchas de ellas iniciadas a partir de receptores contenidos en balsas lipídicas.

En los neutrófilos las balsas lipídicas modulan diversas funciones celulares y eventos de señalización intracelular. En experimentos *in vitro* se ha visto que la

depleción de colesterol mediante ciclodextrina inhibe la liberación de los gránulos primarios de los neutrófilos humanos.<sup>28</sup> Dicha depleción también causa una inhibición importante de la quimiotaxis de neutrófilos inducida por IL-8 ó por fMLP (formil-met-leu-phe). Por lo tanto, parece ser que el efecto de los quimioatrayentes sobre los neutrófilos humanos es altamente dependiente de la integridad de las balsas lipídicas.<sup>29</sup> Más aún, la ciclodextrina afecta las vías de señalización intracelular dependientes de proteínas G,<sup>30</sup> por lo que las balsas lipídicas podrían estar relacionadas con la modulación de un gran número de respuesta funcionales de los neutrófilos. Estos estudios se llevaron a cabo en neutrófilos humanos de sujetos sanos, por lo que no es posible saber si los neutrófilos de niños con LLA serían igualmente afectados por una disminución del colesterol membranal. Se sabe que en los pacientes con LLA un cierto porcentaje de sus neutrófilos tienen alterado el estallido respiratorio, aunque no su capacidad bactericida.<sup>31,32</sup>

El colesterol es también esencial para el correcto funcionamiento de otras células, incluyendo las del sistema inmunológico. Así, Dabrowsky y col.<sup>33</sup> demostraron que el contenido del colesterol en la membrana de los linfocitos humanos es importante para que éstos realicen una adecuada función citotóxica. Por otro lado, Heiniger y Marshall<sup>34</sup> encontraron que el colesterol es un elemento indispensable en la diferenciación de los linfocitos y en los ciclos proliferativos que hacen del linfocito no citotóxico una célula con efecto citotóxico. Por otro lado, durante la inducción de una respuesta inmunológica se requiere el contacto físico de la célula presentadora del antígeno con el linfocito indiferenciado. Para que esta unión se lleve a cabo exitosamente se necesita que las balsas lipídicas de ambas células estén presentes, ya que es allí donde se realiza esta "sinapsis inmunológica".<sup>35</sup>

---

## JUSTIFICACIÓN

---

Se sabe que niveles bajos de colesterol sérico se asocian a una mayor mortalidad en pacientes hospitalizados por diversas enfermedades,<sup>15-22</sup> tal vez debido a que el colesterol es esencial para el buen funcionamiento de las membranas plasmáticas,

---

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

¿Habrá una asociaci3n entre el nivel de colesterol sérico y la frecuencia de eventos infecciosos en pacientes con LLA sometidos a tratamiento quimioterapéutico?

incluyendo la de los neutrófilos. No se ha analizado su posible influencia en el desarrollo de eventos infecciosos en pacientes con LLA. Por lo tanto, en el presente estudio evaluamos si una disminución del colesterol sérico constituye un factor adicional que aumente el riesgo de eventos infecciosos en pacientes con LLA.

---

### **HIPÓTESIS**

---

Los niños con LLA con los niveles más bajos de colesterol sérico tendrán una mayor tasa de infecciones en comparación con los niños con LLA que tienen los mayores niveles séricos de colesterol.

---

### **OBJETIVO**

---

Determinar si los pacientes pediátricos con LLA cuyo colesterol sérico está por debajo del primer tercil (tercil inferior) presentan una mayor tasa de infecciones (cuantificada como el número de eventos infecciosos dividido entre el tiempo de seguimiento) en comparación con aquellos pacientes pediátricos con LLA cuyo colesterol sérico está por arriba del segundo tercil (tercil superior).



---

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

### **Diseño**

Se trató de un estudio retrospectivo (revisión de expedientes de niños con LLA), observacional y analítico (asociación de niveles de colesterol sérico y tasa de eventos infecciosos). Cabe aclarar que aunque un estudio prospectivo sería el mejor diseño para

poder tener control sobre todas las variables, se decidió realizar este estudio retrospectivo como un primer intento para explorar la influencia de los niveles de colesterol sobre los eventos infecciosos.

#### **Sitio donde se realizó el estudio**

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI), IMSS, que es un hospital de tercer nivel dedicado a la atención de pacientes menores de 17 años, situado en la ciudad de México, con una alta afluencia de pacientes con leucemia.

#### **Población**

Se revisaron los expedientes de niños vistos en los últimos 5 años por el Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI y en quienes se hizo el diagnóstico de LLA. (El período de 5 años se seleccionó porque en el Archivo Clínico del hospital los expedientes de más de 5 años de antigüedad se desechan.)

#### **Descripción general del estudio**

Se revisaron los expedientes de niños vistos en el Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI y que tuvieron un diagnóstico de LLA. Se recabó la siguiente información:

- Datos sociodemográficos más relevantes (nombre, número de afiliación, sexo, edad, fecha de nacimiento).
- Datos más relevantes del diagnóstico (subtipo y grupo de riesgo de LLA, morfología celular, síndrome de Down, afectación del sistema nervioso central).
- Resultados de biometría hemática (eritrocitos, hemoglobina, leucocitos totales, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos).
- Resultados de albúmina y colesterol séricos.
- Descripción de eventos infecciosos (fecha del evento, documentación de infección, tipo de antibióticos usados). Se consideró evento infeccioso a todo proceso febril que ameritó el uso de antibióticos.

poder tener control sobre todas las variables, se decidió realizar este estudio retrospectivo como un primer intento para explorar la influencia de los niveles de colesterol sobre los eventos infecciosos.

#### **Sitio donde se realizó el estudio**

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI), IMSS, que es un hospital de tercer nivel dedicado a la atención de pacientes menores de 17 años, situado en la ciudad de México, con una alta afluencia de pacientes con leucemia.

#### **Población**

Se revisaron los expedientes de niños vistos en los últimos 5 años por el Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI y en quienes se hizo el diagnóstico de LLA. (El período de 5 años se seleccionó porque en el Archivo Clínico del hospital los expedientes de más de 5 años de antigüedad se desechan.)

#### **Descripción general del estudio**

Se revisaron los expedientes de niños vistos en el Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI y que tuvieron un diagnóstico de LLA. Se recabó la siguiente información:

- Datos sociodemográficos más relevantes (nombre, número de afiliación, sexo, edad, fecha de nacimiento).
- Datos más relevantes del diagnóstico (subtipo y grupo de riesgo de LLA, morfología celular, síndrome de Down, afectación del sistema nervioso central).
- Resultados de biometría hemática (eritrocitos, hemoglobina, leucocitos totales, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos).
- Resultados de albúmina y colesterol séricos.
- Descripción de eventos infecciosos (fecha del evento, documentación de infección, tipo de antibióticos usados). Se consideró evento infeccioso a todo proceso febril que ameritó el uso de antibióticos.

### **Criterios de selección**

#### *Criterios de inclusión*

1. Niños de cualquier sexo, menores de 17 años de edad.
2. Con diagnóstico establecido de LLA según criterios internacionales.<sup>1</sup>
3. Con seguimiento mínimo de 6 meses.

#### *Criterios de exclusión*

1. Comorbilidad por insuficiencia hepática, renal y/o cardíaca.

#### *Criterios de eliminación*

1. Expediente en el que no existan por lo menos dos determinaciones de colesterol sérico. Estos pacientes se eliminarán del análisis estadístico para esa variable, pero se incluirán para otras variables que si tengan por lo menos dos determinaciones durante el seguimiento.

### **Tamaño de la muestra**

No existen estudios previos que nos hubieran permitido realizar un cálculo de tamaño de muestra, por lo que el tamaño muestral fue hecho por factibilidad. De acuerdo a los registros preliminares del Servicio de Hematología, se tienen captados alrededor de 200 pacientes con LLA vistos en los últimos 5 años y que podrían cumplir los criterios de inclusión. Suponiendo que habrá un 40% de pérdidas por expedientes no localizables o incompletos se tendría una población potencial de 120 pacientes para el análisis. En este informe preliminar se presentan los resultados de los primeros 31 pacientes.

## Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
<b>Variable independiente</b>				
<b>Colesterol</b>	Lípido anfipático complejo con peso molecular de 386 y fórmula dodecahidro-1H- ciclopentano-fenantren-3-ol. Se obtiene de la dieta, pero también se sintetiza en todas las células, en especial en las hepáticas. Circula en la sangre y es parte importante de las membranas celulares. Es la base de derivados importantes como sales biliares y hormonas.	Concentración sérica de colesterol total, cuantificada por el Laboratorio Clínico del Hospital de Pediatría, CMN SXXI mediante equipo automatizado Dimension RxL Max, Siemens, EUA, y que está anotado en las hojas de resultados de laboratorio que están en el expediente.	Continua, de razón (se hizo curva ROC, por lo que la variable también se dicotomizó)	mg/dl (también se dicotomizó en valores bajos o altos, según era $<$ ó $\geq$ de un punto de corte)
<b>Variables dependientes</b>				
<b>Evento infeccioso</b>	Proceso morbido que ocurre en el ser humano o animal provocado por un agente biológico de tipo viral, bacteriano o de otras familias.	Evento de fiebre que ameritó el uso de antibióticos, y que está registrado en el expediente.	De intervalo, discreta	Número de eventos
<b>Variables de confusión</b>				
<b>Eritrocitos</b>	Corpúsculo producido en la médula ósea y principal constituyente de la sangre, encargado del transporte de oxígeno entre pulmones y tejidos.	Número de eritrocitos por unidad de volumen de sangre periférica, cuantificado por el Laboratorio Clínico del Hospital de Pediatría, CMN SXXI mediante analizador hematológico automatizado Sysmex XT-1800i, Sysmex Corporation of America, EUA, y que está anotado en las hojas de resultados de laboratorio que están en el expediente.	De intervalo, discreta	eritrocitos /mm <sup>3</sup>
<b>Hemoglobina</b>	Proteína tetramérica asociada a grupos hemo que le confieren alta capacidad para transportar oxígeno.	Concentración de hemoglobina, cuantificada por el Laboratorio Clínico del Hospital de Pediatría, CMN SXXI mediante analizador hematológico automatizado Sysmex XT-1800i, Sysmex Corporation of America, EUA, y que está anotado en las hojas de resultados de laboratorio que están en el expediente.	De intervalo, continua	g/dl
<b>Leucocitos</b>	Células sanguíneas, la mayoría con capacidad de extravasarse hacia los tejidos, cuya función es la defensa del cuerpo contra agentes infecciosos o parasitarios.	Número de leucocitos por unidad de volumen de sangre periférica, cuantificado por el Laboratorio Clínico del Hospital de Pediatría, CMN SXXI mediante analizador hematológico automatizado Sysmex XT-1800i, Sysmex Corporation of America, EUA, y que está anotado en las hojas de resultados de laboratorio que están en el expediente.	De intervalo, discreta	células/mm <sup>3</sup>

<b>Linfocitos</b>	Célula mononucleada producida en la médula ósea u otros sitios de hematopoyesis, que es el orquestador principal de la respuesta inmune adaptativa.	Número de linfocitos por unidad de volumen de sangre periférica, cuantificado por el Laboratorio Clínico del Hospital de Pediatría, CMN SXXI mediante analizador hematológico automatizado Sysmex XT-1800i, Sysmex Corporation of America, EUA, y que está anotado en las hojas de resultados de laboratorio que están en el expediente.	De intervalo, discreta	células/mm <sup>3</sup>
<b>Neutrófilos</b>	Célula multinucleada, granular, producida en la médula ósea u otros sitios de hematopoyesis, que es parte del sistema inmune innato y forma parte de la respuesta inmediata ante agentes infecciosos.	Número de neutrófilos por unidad de volumen de sangre periférica, cuantificado por el Laboratorio Clínico del Hospital de Pediatría, CMN SXXI mediante analizador hematológico automatizado Sysmex XT-1800i, Sysmex Corporation of America, EUA, y que está anotado en las hojas de resultados de laboratorio que están en el expediente.	De intervalo, discreta	células/mm <sup>3</sup>
<b>Albumina</b>	Proteína más abundante en el plasma, con peso molecular de 67 KDa. Es sintetizada en el hígado y participa en la producción de la presión oncótica intravascular y como acarreador de múltiples sustancias.	Albumina sérica cuantificada por el Laboratorio Clínico del Hospital de Pediatría, CMN SXXI mediante equipo automatizado Dimension XPAND, Siemens, EUA, y que está reportada en el expediente en los exámenes de química sanguínea.	De intervalo, continua	g/dl
<b>Tipo de LLA según riesgo</b>	Clasificación de las LLA que se basa en la edad del paciente y la cuenta leucocitaria al diagnóstico.	La misma que la definición conceptual. La clasificación de riesgo será la que haya consignado el Servicio de Hematología en el expediente, y que las divide en: 1) Riesgo habitual (bajo): incluye niños de 1 a 9 años de edad que tienen cuenta de leucocitos de menos de 50,000/ $\mu$ L al diagnóstico. 2) Alto riesgo: incluye niños con edad menor de 1 año o mayor de 9 años, y niños que tienen cuenta de leucocitos de 50,000/ $\mu$ L o más al diagnóstico.	Cualitativa dicotómica	Riesgo habitual, Riesgo alto

<b>Tipo de LLA según morfología</b>	Clasificación franco-americobritánica (FAB) que agrupa a las LLA según las características morfológicas de las células neoplásicas linfoblásticas.	La misma que la definición conceptual. La clasificación morfológica FAB será la que haya consignado el Servicio de Hematología en el expediente, y que divide a las LLA en: 1) L1: con linfoblastos de tamaño pequeño, cromatina nuclear fina o en grumos, núcleo regular que puede tener hendiduras o plicaturas, nucleolo indistinguible, citoplasma escaso, basofilia leve y vacuolas ausentes. 2) L2: con linfoblastos de tamaño grande, cromatina nuclear fina, núcleo irregular que puede tener hendiduras o plicaturas, uno o más nucleolos grandes y prominentes, citoplasma moderadamente abundante, basofilia leve y vacuolas ausentes. 3) L3: con linfoblastos de tamaño grande, cromatina nuclear fina, núcleo regular, oval o redonde, con uno o más nucleolos grandes y prominentes, citoplasma abundante, basofilia prominente y vacuolas presentes.	Cualitativa	L1, L2, L3
<b>Variables de grupo</b>				
<b>Sexo</b>	Categoría de un individuo basada en los cromosomas sexuales.	Se determinará en femenino o masculino según esté consignado en el expediente en la nota de ingreso y/o subsecuentes.	Cualitativa dicotómica	Masculino, Femenino
<b>Edad</b>	Duración de la existencia de un individuo medida en unidades de tiempo a partir de su nacimiento.	La misma que la definición conceptual. Se calculará en hoja de Excel haciendo una resta de la fecha de inicio de quimioterapia menos la fecha de nacimiento, dividido en 365.25.	Cuantitativa continua	Años
<b>Índice de masa corporal</b>	Indicador del estado nutricional que se obtiene de dividir el peso corporal (en Kg), entre el cuadrado de la estatura (en m).	La misma que la definición conceptual. El peso y la estatura del niño se obtendrán de la nota de ingreso del expediente, y se realizará su división una vez ajustando a Kg y m, respectivamente, y después de elevar al cuadrado la estatura. Este indicador también se percentilará de acuerdo a las tablas de la CDC. <sup>36</sup>	Cuantitativa continua	Kg/m <sup>2</sup> (y también como percentil de las tablas de CDC <sup>36</sup> )

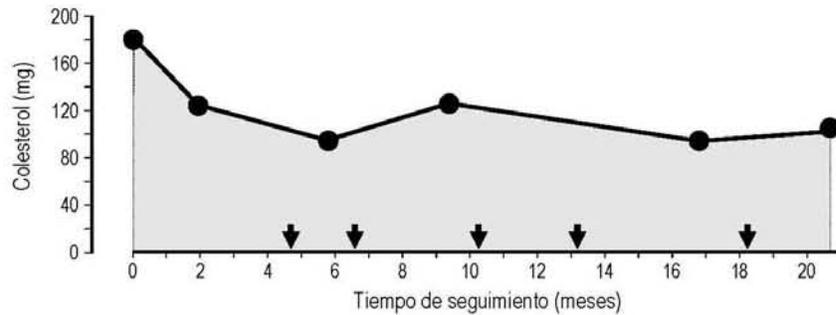
## **Análisis de los datos**

### *Tasa de infecciones*

Para calcular la tasa de infecciones, el número total de eventos infecciosos registrados en el expediente se dividió entre el tiempo total de seguimiento (desde la primera hasta la última nota registrada en el expediente) y se ajustó x1000. Por ejemplo, si un paciente tuvo 5 eventos infecciosos en un periodo de seguimiento de 632 días, la tasa (x1000) fue de  $5/632 \times 1000 = 7.9$  eventos/días.

### *Exámenes de laboratorio*

Debido a que fue un estudio retrospectivo los exámenes de laboratorio (eritrocitos, hemoglobina, leucocitos, linfocitos, neutrófilos, albúmina, colesterol) se efectuaron con periodicidad muy irregular. Por lo tanto, para obtener un promedio ponderado de todas las determinaciones, para cada variable se calculó el área bajo la curva resultante de unir todas las determinaciones hechas durante el tiempo de seguimiento. Esa área bajo la curva se dividió entre el tiempo transcurrido desde la primera hasta la última determinación. En la siguiente figura se ilustra el área bajo la curva (zona sombreada) aplicando este procedimiento para el colesterol (círculos negros); se ilustra también los eventos infecciosos (flechas). En este ejemplo el promedio aritmético de las 6 determinaciones de colesterol es de 119 mg, aunque se podría sospechar que el valor inicial alto está "jalando" al promedio hacia arriba. Por contraste, el área bajo la curva (2313.65 mg · mes), dividida entre 20.8 meses, equivale a 111.2 mg, que resulta un promedio de colesterol más adecuado.



#### *Análisis estadístico*

En primer lugar se corroboró por la prueba de Kolmogorov-Smirnov que los datos tenían distribución normal en todas las variables. La población se ordenó de acuerdo al promedio ponderado del colesterol sérico y se dividió en terciles. Se aplicó prueba t de Student para datos no pareados para evaluar si la tasa de infecciones era mayor en aquellos niños cuyo colesterol estaba por debajo del tercil inferior, en comparación con los niños con colesterol por arriba del tercil superior. Para confirmar la posible asociación entre colesterol y tasa de infecciones se hizo también análisis de correlación de Pearson. Estos mismos procedimientos se repitieron para otras variables de intervalo.

Una forma adicional de analizar la asociación del colesterol con las infecciones fue con la elaboración de una curva ROC, a través de la cual se evaluaron todos los puntos de corte posibles de colesterol y en cada uno de ellos se buscó su asociación con la tasa de infección (dicotomizada en alta o baja tasa de infección, según fuera el valor  $\geq$  ó  $<$  del promedio global, respectivamente). Con el mejor punto de corte encontrado por este procedimiento se calculó la razón de momios (RM) y su intervalo de confianza al 95% (IC95%), así como la significancia estadística a través de la Prueba Exacta de Fisher.

Para evaluar la posible influencia de las variables de confusión, éstas se ajustaron mediante un modelo de regresión lineal múltiple en el que la variable dependiente fue la tasa de infecciones y las variables predictoras aquellas que tuvieron mayor relevancia en el análisis bivariado.

## RESULTADOS

En este análisis preliminar se incluyeron 31 pacientes con LLA, 12 del sexo femenino y 19 del masculino. En la *Tabla 1* se describen las principales características de la población estudiada. Como se puede observar en esta tabla, la población tuvo un promedio de edad al inicio de la quimioterapia de 5.5 años (extremos, 1.6 a 15.7 años), con índice de masa corporal promedio de 16.3 Kg/cm<sup>2</sup> (extremos, 12.0 a 25.6). Con respecto al tipo de leucemia, la mayoría tenía LLA L1 y de riesgo habitual. Ninguno de los pacientes estudiados tenía afectación del sistema nervioso central y dos de ellos tenían síndrome de Down (un niño y una niña).

Los pacientes tuvieron un seguimiento promedio de  $3.97 \pm 0.53$  años (extremos, 0.65 a 12.3 años). Durante el seguimiento se presentó en la población un total de 108 eventos infecciosos, ocurriendo en promedio  $3.5 \pm 0.5$  eventos por paciente (extremos, 0 a 11 eventos) (*Tabla 2*). Una vez que los eventos infecciosos se ajustaron de acuerdo al tiempo de seguimiento, la tasa de eventos infecciosos (x1000) fue de  $3.35 \pm 0.60$

*Tabla 1. Características generales de la población estudiada*

Característica	Total (n=31)	Mujeres (n=12)	Hombres (n=19)	p*
Edad (años)	5.5 ± 0.7	5.1 ± 0.9	5.8 ± 0.9	0.61
Peso (Kg)	21.2 ± 2.6	21.6 ± 4.7	20.9 ± 3.1	0.89
Talla (cm)	109.3 ± 4.2	107.5 ± 7.2	110.5 ± 5.2	0.73
IMC (Kg/cm <sup>2</sup> )	16.3 ± 0.7	16.7 ± 1.3	16 ± 0.8	0.63
IMC (percentil †)	38.4 ± 7.3	44.2 ± 12.5	34.2 ± 8.9	0.51
Tipo de leucemia				
LLA L1	20	7	13	0.69
LLA L2	10	5	5	
Alto riesgo	10	3	7	0.77
Riesgo habitual	21	9	12	

\* Prueba t de Student para muestras independientes

† Calculado según las tablas de la CDC<sup>26</sup>. Valores <3 se tomaron como 3, y >97 como 97.

**Tabla 2. Episodios infecciosos ocurridos en la población y su correspondiente tasa de infección**

Variable	n	Total	n	Mujeres	n	Hombres	p*
Eventos infecciosos (n)	31	3.5 ± 0.5	12	5.2 ± 1.1	19	2.4 ± 0.4	0.009
Días de seguimiento	31	1450 ± 194	12	1540 ± 363	19	1394 ± 226	0.720
Tasa de infección (x1000 días)	31	3.3 ± 0.6	12	4.8 ± 1.3	19	2.4 ± 0.5	0.056

\* Prueba t de Student para muestras independientes

(extremos, 0 a 13.2 eventos/días de seguimiento). Como se puede observar en la tabla 2, las mujeres tuvieron una mayor frecuencia de eventos infecciosos que los hombres (5.2 vs 2.4, p=0.009) que dio por resultado una tendencia a una mayor tasa de infección (4.8 vs 2.4 episodios/1000 días, p=0.056). El tipo de eventos infecciosos encontrados se muestra en la **Tabla 3**.

Como se esperaba, el número y la periodicidad de los exámenes de laboratorio practicados durante el seguimiento de los pacientes fueron muy variables, tal como se observa en la **Tabla 4**.

Los resultados de laboratorio se muestran en la **Tabla 5**. Con respecto a los resultados de las biometrías hemáticas, las mujeres tuvieron una menor concentración de hemoglobina (11.7 vs 12.9, p=0.025) y de eritrocitos (3.9 vs 4.3, p= 0.036), en

**Tabla 3. Diagnósticos de los eventos infecciosos registrados en los pacientes**

Diagnóstico	n	Diagnóstico	N
Sin foco identificado	43	Colonización de catéter	2
Bacteremia/fungemia/sepsis/choque séptico	12	Candidosis oral	2
Neumonía	10	Colón neutropénico	1
Faringitis/Infección de vías aéreas superiores	9	Infección de vías urinarias	1
Otitis media aguda	9	Sospechoso de influenza	1
Celulitis	8	Herida infectada	1
Gastroenteritis	6	Varicela	1
Sinusitis	5	Endocarditis	1
Flebitis	4	Absceso	1
Herpes simple/herpes zoster	4	<b>Total</b>	<b>121</b>

**Tabla 4. Número de exámenes de laboratorio practicados a los pacientes**

Examen	Pacientes (n)	Número de exámenes por paciente	
		Promedio $\pm$ error estándar	Mínimo a Máximo
Hemoglobina (g/dl)	31	16.5 $\pm$ 1.7	2 a 46
Eritrocitos (/mm <sup>3</sup> )	28	17.2 $\pm$ 1.8	4 a 46
Leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	31	16.5 $\pm$ 1.7	2 a 46
Linfocitos (/mm <sup>3</sup> )	31	16.5 $\pm$ 1.7	2 a 46
Neutrófilos (/mm <sup>3</sup> )	31	16.5 $\pm$ 1.7	2 a 46
Eosinófilos (/mm <sup>3</sup> )	31	16.5 $\pm$ 1.7	2 a 46
Albumina (g/dl)	27	9.7 $\pm$ 1.2	3 a 28
Colesterol total (mg/dl)	29	8.3 $\pm$ 1.1	2 a 27

comparación con los hombres. Por otro lado, aunque la cuenta total de leucocitos también fue menor en mujeres (3600 vs 5106,  $p=0.042$ ), no hubo diferencias con los hombres en su cuenta diferencial. Tampoco se observaron diferencias por sexo con respecto a las concentraciones séricas de albúmina y colesterol.

El objetivo principal del estudio fue buscar una asociación entre los niveles séricos de colesterol total y la tasa de infecciones. Sin embargo, al dividir a la población

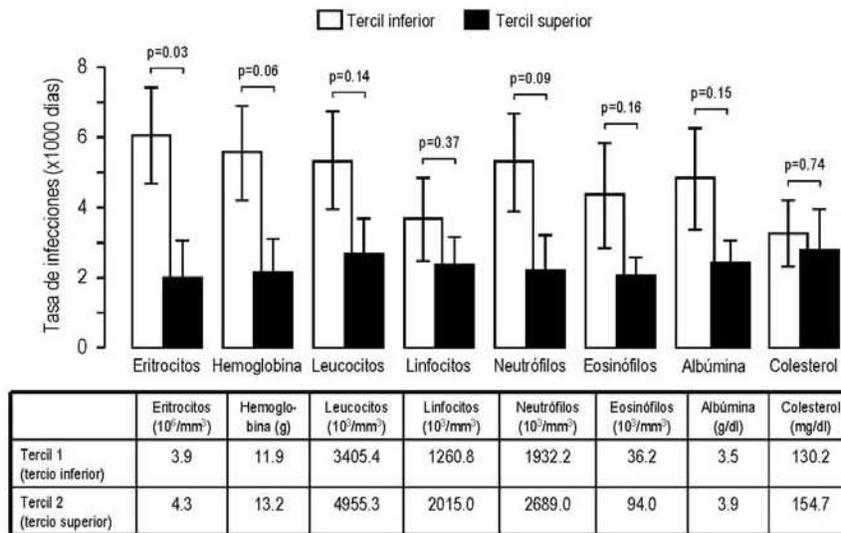
**Tabla 5. Resultados de los exámenes de laboratorio**

Examen	Total		Mujeres		Hombres		p *
	n	Resultado	n	Resultado	n	Resultado	
Hemoglobina (g/dl)	31	12.4 $\pm$ 0.3	12	11.7 $\pm$ 0.4	19	12.9 $\pm$ 0.3	0.025
Eritrocitos (millones/mm <sup>3</sup> )	28	4.1 $\pm$ 0.1	11	3.9 $\pm$ 0.1	17	4.3 $\pm$ 0.1	0.036
Leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	31	4523 $\pm$ 365	12	3600 $\pm$ 388	19	5106 $\pm$ 505	0.042
Linfocitos (/mm <sup>3</sup> )	31	1684 $\pm$ 143	12	1485 $\pm$ 231	19	1809 $\pm$ 182	0.279
Neutrófilos (/mm <sup>3</sup> )	31	2495 $\pm$ 280	12	2030 $\pm$ 255	19	2789 $\pm$ 419	0.191
Eosinófilos (/mm <sup>3</sup> )	31	80 $\pm$ 15	12	57 $\pm$ 11	19	95 $\pm$ 23	0.225
Albumina (g/dl)	27	3.7 $\pm$ 0.1	10	3.7 $\pm$ 0.1	17	3.7 $\pm$ 0.1	0.877
Colesterol total (mg/dl)	29	148.8 $\pm$ 6.2	11	140.8 $\pm$ 8.4	18	153.6 $\pm$ 8.5	0.323

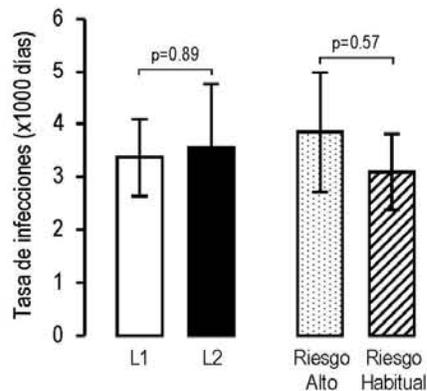
\* Prueba t de Student para muestras independientes

de acuerdo a sus niveles de colesterol encontramos que la tasa de infecciones no fue diferente entre los niños con niveles de colesterol más altos (por arriba del tercil superior) en comparación con los niños que tenían los valores más bajos de colesterol (por debajo del tercil inferior) (*Figura 1*).

Al analizar los otros estudios de laboratorio con este mismo enfoque se evidenció que la única variable que alcanzaba significancia estadística fue la cuenta de eritrocitos ( $p=0.03$ ), quedando también muy cerca de la significancia la hemoglobina ( $p=0.06$ ) y los neutrófilos ( $p=0.09$ ) (*Figura 1*). También se evaluó si la tasa de infecciones era distinta de acuerdo al tipo de LLA. Como se puede observar en la *Figura 2*, no hubo diferencias estadísticas al comparar el tipo L1 vs L2 ( $p=0.89$ ), y tampoco al comparar aquellas leucemias de riesgo alto vs las de riesgo habitual ( $p=0.57$ ).



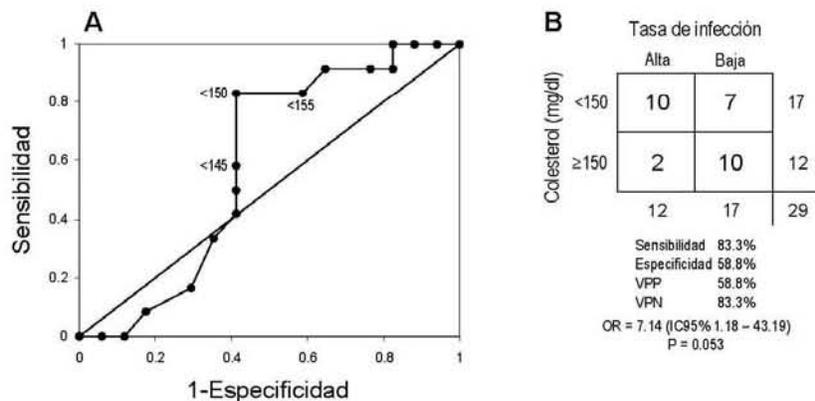
*Figura 1. Comparación de los terciles superior e inferior con respecto a su tasa de infección. La significancia estadística se evaluó mediante prueba t de Student para muestras independientes.*



*Figura 2. Comparación del tipo de LLA con respecto a su tasa de infección. La significancia estadística se evaluó mediante prueba t de Student para muestras independientes.*

Al evaluar el IMC (percentilado de acuerdo a sexo y edad según las tablas de CDC), encontramos una tendencia no significativa, señalando que los niños con los menores percentiles de IMC tuvieron mayor tasa de infección, en comparación con los percentiles más altos ( $3.89 \pm 1.30$  vs  $1.97 \pm 0.56$  eventos/1000 días, respectivamente, *datos no ilustrados*).

Una forma alternativa de evaluar la posible asociación del colesterol con infecciones fue a través de curvas ROC. Para esto, los pacientes se dividieron en aquellos que tuvieron una alta tasa de infección (igual o mayor que el promedio global de  $\geq 3.35$  eventos infecciosos/1000 días de seguimiento) y aquellos que tuvieron una baja tasa de infección ( $< 3.35$  eventos infecciosos/1000 días de seguimiento). Al evaluar la sensibilidad y especificidad de cada punto de corte del colesterol, encontramos que el mejor punto era  $< 150$  mg/dl, ya que éste se asociaba a una sensibilidad de 83.3% y especificidad de 58.8% (*Figura 3*). Además, con este punto de corte se obtuvo una RM de 7.14 con IC95% de 1.18 a 43.19 y una significancia estadística de  $p=0.053$  (prueba exacta de Fisher).



*Figura 3. Curva ROC que evalúa la capacidad del colesterol para predecir una tasa alta de infección. En la curva ROC (panel A) se muestra el mejor punto de corte del colesterol (<150 mg/dl). A la derecha (panel B) se muestran los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN), razón de momios (OR) y su intervalo de confianza al 95% (IC95%) obtenidos con el mejor punto de corte. La significancia estadística se evaluó mediante prueba exacta de Fisher.*

Como se puede observar en la *Figura 4*, el análisis de correlación corroboró que la tasa de infecciones no guardaba asociación con el colesterol ( $r = -0.04$ ,  $p=0.85$ ), pero sí con los eritrocitos ( $r = -0.53$ ,  $p=0.004$ ) y con la hemoglobina ( $r = -0.52$ ,  $p=0.003$ ), y también tuvo una tendencia a correlacionar con los neutrófilos ( $r = -0.34$ ,  $p=0.06$ ).

Finalmente, con el propósito de evaluar qué variable o conjunto de variables predecía mejor la tasa de infecciones (variable dependiente), se realizó análisis de regresión lineal múltiple en su modelo *stepwise* introduciendo como variables predictoras, además del colesterol, a otras variables (sexo, eritrocitos, hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, albúmina). Este análisis encontró que el mejor modelo de regresión solamente incluía la hemoglobina ( $p=0.001$ ), excluyendo las demás variables.

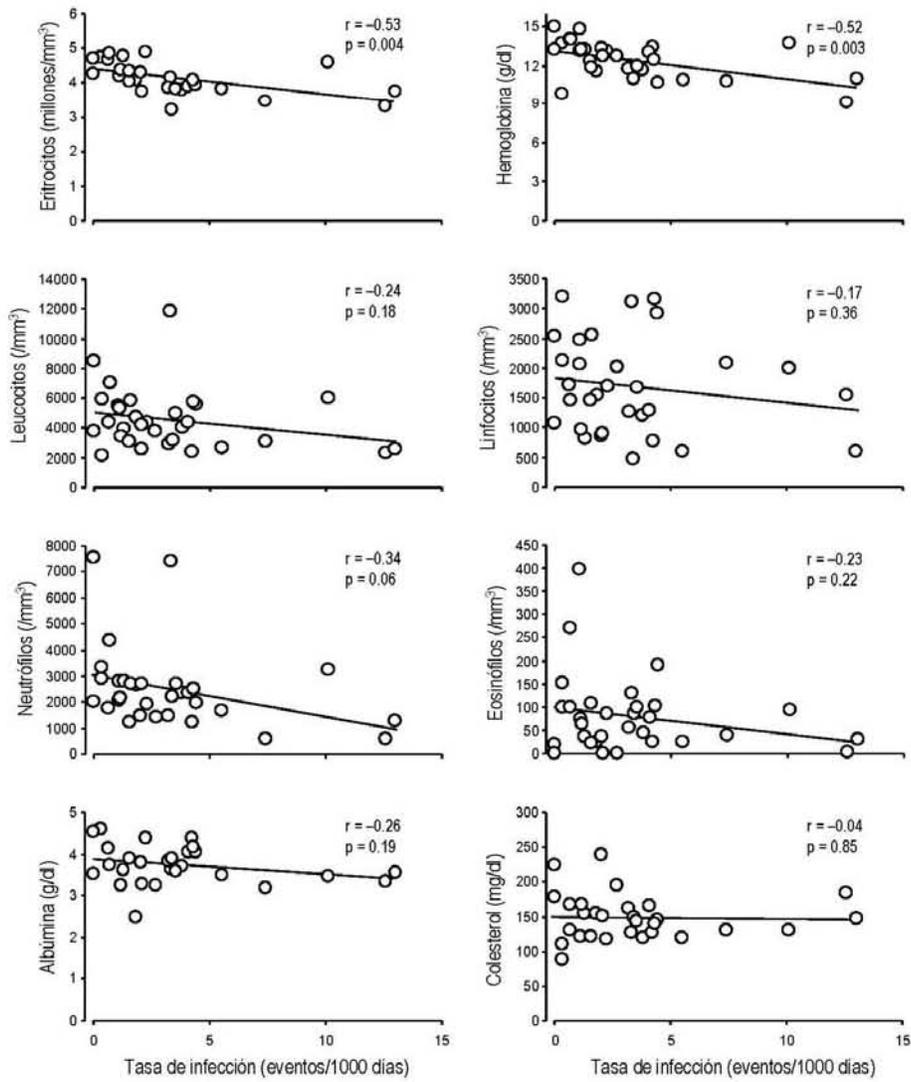


Figura 4. Correlación de diversos estudios de laboratorio con la tasa de infección. Los símbolos representan el promedio ponderado de todos los exámenes practicados al paciente durante el seguimiento. Cada panel muestra el coeficiente de correlación de Pearson y su significancia estadística.

---

## DISCUSIÓN

---

En este análisis preliminar se investigó si los niveles séricos de colesterol total en 31 pacientes pediátricos con LLA pudieran estar relacionados a la frecuencia con que estos pacientes sufren episodios infecciosos. La tasa de infecciones que encontramos en nuestra población fue de 3.3 eventos por cada 1000 días de seguimiento. En Estados Unidos, Auletta y col.<sup>37</sup> estudiaron 102 niños con leucemia/linfoma o tumores sólidos y encontraron que tomando en cuenta todo el periodo de seguimiento la tasa de infecciones fue de 0.68 y 0.66 por 100 pacientes-día, respectivamente. Sin embargo, la tasa era mayor en caso de enfermedad activa primaria (1.01) o recurrente (1.15) en comparación con la fase de remisión primaria (0.59) o secundaria (0.38). Esta última cifra es cercana a la encontrada en nuestro estudio. Por otro lado, también encontramos que las niñas tuvieron una clara tendencia a presentar una mayor tasa de infecciones en comparación con los niños (4.8 vs 2.4 eventos x1000 días de seguimiento, respectivamente). No hay una explicación clara para esta diferencia; sin embargo, en el análisis multivariado el sexo fue descartado como variable predictora.

La hipótesis del estudio es que habría una mayor frecuencia de infecciones en niños con niveles más bajos de colesterol, pero nuestros resultados no apoyaron esta posibilidad. Tanto en el análisis por terciles como en el análisis de correlación se encontró que el colesterol no tenía una asociación con la tasa de infección, y en el análisis de regresión múltiple el colesterol fue una de las variables excluidas del modelo final.

La hipótesis que originalmente planteamos se fundamenta en que en experimentos *in vitro* una disminución del colesterol membranal inhibe la capacidad del neutrófilo para liberar los gránulos primarios y para la quimiotaxis.<sup>28,29</sup> Así, independientemente de la neutropenia, una disminución del colesterol podría agravar la capacidad de este sistema de defensa para combatir los agentes patógenos microbianos y aumentar la frecuencia con que se presentan eventos infecciosos en pacientes con LLA. Aunque no hay publicaciones científicas que evalúen directamente esta posibilidad,

algunos estudios han investigado el efecto del colesterol sobre la frecuencia de infecciones en otros contextos.<sup>38-41</sup>

En un estudio prospectivo de 1267 pacientes (10 a 92 años de edad) que serían sometidos a cirugía, Delgado-Rodríguez y col.<sup>38</sup> encontraron que aquellos que tenían los niveles más bajos (<102 mg/dl) o más altos (>290 mg/dl) de colesterol total presentaban una mayor frecuencia de infecciones intrahospitalarias (infección de la herida quirúrgica, urinaria, respiratoria, bacteremia, etc.) en comparación con aquellos pacientes con niveles intermedios (139-261 mg/dl). Los autores concluyen que el colesterol sérico presenta una relación en forma de U con el desarrollo de infecciones nosocomiales.

Leardi y col.<sup>39</sup> hicieron un estudio con un diseño similar, estudiando 205 pacientes que serían sometidos a cirugía abdominal mayor. Si bien la incidencia general de complicaciones sépticas postoperatorias fue de 35.1%, los 11 pacientes con niveles preoperatorios más bajos de colesterol (<105 mg/dl) tuvieron una incidencia mucho más alta (72.7%). Los autores concluyen que el colesterol sérico preoperatorio podría considerarse un factor predictivo de complicaciones sépticas.

Claxton y col.<sup>40</sup> siguieron durante un promedio de 7.7 años a una cohorte de 2446 hombres en riesgo de contraer HIV. Al término del estudio encontraron que aquellos sujetos que al inicio tenían valores más bajos de colesterol total sérico (<160 mg/dl) tenían mayor riesgo de adquirir la infección por HIV (RR=1.66, IC95% 1.07-2.56), además de mayor riesgo de manifestar SIDA y morir por esta afección, en comparación con los sujetos con niveles de colesterol entre 160 y 199 mg/dl.

Iribarren y col.<sup>41</sup> hicieron un estudio en el que evaluaron a 55,300 hombres y 65,271 mujeres inscritos en un plan de seguro médico en el área de San Francisco y Oakland. Después de una mediana de seguimiento de 9.9 años se encontró que había una estrecha asociación inversa entre los niveles basales de colesterol sérico total (dividido en 4 categorías) y la frecuencia de infecciones diagnosticadas a nivel hospitalario.

A pesar de los fundamentos anteriores, en nuestro estudio no pudimos demostrar una asociación clara entre colesterol e infecciones. Aunque encontramos que valores de colesterol <150 mg/dl tenían una tendencia a asociarse a una alta tasa de infección ( $\geq 3.35$  eventos infecciosos/1000 días de seguimiento), el análisis por terciles y por el

coeficiente de correlación no confirmaron esa tendencia. Una posible explicación es que los niveles de colesterol no hayan sido lo suficientemente bajos como para trastornar la función de los neutrófilos. En este sentido, aunque en la LLA suele haber una disminución del colesterol sérico al momento del diagnóstico,<sup>42-45</sup> el grado de disminución no es tan exagerado como en otras leucemias diferentes a la linfoblástica.<sup>46</sup>

Un hallazgo inesperado fue que, a diferencia del colesterol, la concentración de hemoglobina y la cantidad de eritrocitos sí tuvieron una asociación inversa con la tasa de infecciones. Esto fue evidente en el análisis por terciles, ya que aquellos pacientes que tenían valores más bajos de hemoglobina o de eritrocitos (por debajo del primer tercil) tuvieron una mayor tasa de infecciones en comparación con los pacientes con niveles más altos (por arriba del segundo tercil). El análisis de correlación también demostró esta asociación inversa para ambas variables. La regresión lineal múltiple seleccionó a la hemoglobina como la única variable predictora, excluyendo a los eritrocitos del modelo final, seguramente debido a la alta correlación de ambas variables ( $r = 0.81$ ,  $p=10^{-6}$ ).

No tenemos una explicación clara para la asociación entre infecciones y hemoglobina o eritrocitos. Aunque no recabamos el antecedente de transfusiones, es muy probable que algunos de estos pacientes las hayan recibido, pero su impacto sobre la cifra de hemoglobina sería relativamente bajo y temporal. A primera vista podría pensarse que los niveles de hemoglobina o eritrocitos fueron simplemente un reflejo de la mielosupresión, y que en realidad fue la neutropenia la que predispuso a infecciones. Sin embargo, es evidente que si ésta fuera la razón, entonces los neutrófilos (más que la hemoglobina o eritrocitos), son los que deberían haber tenido la mayor asociación con infecciones, lo que no fue así. Si en realidad existe una relación biológica entre hemoglobina/eritrocitos e infecciones, la direccionalidad causa-efecto podría ser en ambos sentidos: 1) Se sabe que las infecciones pueden acompañarse de anemia debido a que las citocinas liberadas producen una alteración de la disponibilidad de hierro, una disminución de la proliferación eritroide en médula ósea y una limitación en la producción de eritropoyetina.<sup>47-49</sup> Sin embargo, estas alteraciones se observan en infecciones crónicas, por lo que esta explicación podría no ser aplicable para nuestro estudio, puesto que los pacientes presentaron episodios infecciosos agudos. 2) En el

sentido contrario, no hay un mecanismo ya descrito para que niveles bajos de hemoglobina/eritrocitos favorezcan infecciones. Recientemente se ha encontrado que al menos un producto de degradación de la hemoglobina, la hemocidina, tiene propiedades antimicrobianas,<sup>50</sup> pero no se vislumbra de qué forma podría aplicarse a nuestros resultados. Por el momento, la posibilidad de que la hemoglobina o eritrocitos estén asociados a infecciones permanece como un hallazgo interesante que amerita mayor estudio.

---

## CONCLUSIONES

---

En este análisis preliminar se investigó si los niveles séricos de colesterol total tenían una asociación inversa con la tasa de infecciones. Nuestros resultados no apoyan esta posibilidad. Se encontró como hallazgo colateral que la concentración de hemoglobina y la cantidad de eritrocitos tenían una relación inversa con la tasa de infecciones.

---

## REFERENCIAS

---

1. Michel G. Leucemia linfoblástica aguda del niño y del adolescente: clínica y tratamiento. EMC. Pediatría. Paris:Elsevier Masson, E-4-080-D-10, 2008
2. Kramer S, Meadows AT, Jarrett P, Evans AE. Incidence of childhood cancer: Experience of a decade in a population-based registry. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70:49-55.
3. Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Waterkeyn C, Patte C, et al. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13:97-103.
4. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leucemia. *New Engl J Med* 1998; 339:166-75.
5. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Morbilidad, Regionalización 1993-1996 y Mortalidad: Tendencias 1985-1995. México: Secretaria de Salud, Dirección General de Epidemiología, 1998.
6. Fajardo-Gutiérrez A, Hernández-Cruz R, Juárez-Ocaña S. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal y mortalidad por cáncer en niños derechohabientes del IMSS. En: Fajardo-Gutiérrez A (editor), *Cáncer en el niño-Epidemiología descriptiva*. México:Ediciones Cuéllar. 2002.
7. Fajardo-Gutiérrez A, Navarrete-Martínez A, Reynoso-García M, Zarzosa Morales ME, Mejía-Aranguré M, Yamamoto-Kimura LT. Incidence of malignant neoplasms in children attending Social Security Hospitals in Mexico City. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29:208-12.
8. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Pérez-Saldívar ML, Gorodezky C, Martínez-Avalos A, Romero-Guzmán L, et al. Magnetic fields and acute leukemia in children with Down syndrome. *Epidemiology* 2007; 18:158-61.
9. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; 371:1030-43.

10. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64:328-40.
11. Graubner UB, Porzig S, Jorch N, Kolb R, Wessalowski R, Escherich G, Janka GE. Impact of reduction of therapy on infectious complications in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50:259-63.
12. Erdur B, Yilmaz S, Oren H, Demircioglu F, Cakmakc H, Irken G. Evaluating pulmonary complications in childhood acute leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30:522-6.
13. Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, et al. Japan Lipid Intervention Trial. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002; 66:1087-95.
14. Schlienger JL. La controverse du cholestérol. *Presse Med* 1995; 24:471-3.
15. Memiş D, Gursoy O, Tasdogan M, Süt N, Kurt I, Türe M, Karamanlioğlu B. High C-reactive protein and low cholesterol levels are prognostic markers of survival in severe sepsis. *J Clin Anesth* 2007; 19:186-91.
16. Vermont CL, den Brinker M, Kâkeci N, de Kleijn ED, de Rijke YB, Joosten KF, et al. Serum lipids and disease severity in children with severe meningococcal sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33:1610-5.
17. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres A, Villarreal H. Tuberculosis miliar en tuberculosis de reactivación. Informe de 36 casos y comparación con las formas puras. *Rev Inst Nal Enf Resp* 1999; 12:19-28.
18. Horwich TB, Hernandez AF, Dai D, Yancy CW, Fonarow GC. Cholesterol levels and in-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Am Heart J* 2008; 156:1170-6.
19. Afsarmanesh N, Horwich TB, Fonarow GC. Total cholesterol levels and mortality risk in nonischemic systolic heart failure. *Am Heart J* 2006; 152:1077-83.

20. Gordon BR, Parker TS, Levine DM, Saal SD, Wang JC, Sloan BJ, et al. Relationship of hypolipidemia to cytokine concentrations and outcomes in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2001; 29:1563-8.
21. Bonville DA, Parker TS, Levine DM, Gordon BR, Hydo LJ, Eachempati SR, et al. The relationships of hypocholesterolemia to cytokine concentrations and mortality in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Surg Infect (Larchmt)* 2004; 5:39-49.
22. Carrillo-Esper R, Carvajal-Ramos R. Dislipidemia del paciente críticamente enfermo. *Cir Cir* 2005; 73:405-15.
23. Singer SJ, Nicolson GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science* 1972; 175:720-31.
24. Galbiati F, Razani B, Lisanti MP. Emerging themes in lipid rafts and caveolae. *Cell* 2001; 106:403-11.
25. Simons K, Ikonen E. Functional rafts en cell membranes. *Nature* 1997; 387:569-72.
26. Simons k, Ehehalt R. Cholesterol, lipid rafts, and disease. *J Clin Invest* 2002; 110:597-603.
27. Barabe F, Pare G, Fernandes MJ, Bourgoin SG, Naccache PH. Cholesterol-modulating agents selectively inhibit calcium influx induced by chemoattractants in human neutrophils. *J Biol Chem* 2002; 277:13473-8.
28. Tuluc F, Meshki J, Kunapuli SP. Membrane lipid microdomains differentially regulate intracellular signaling events in human neutrophils. *Int Immunopharmacol* 2003; 3:1775-90.
29. Rose JJ, Foley JF, Yi L, Herren G, Venkatesan S. Cholesterol is obligatory for polarization and chemotaxis but not for endocytosis and associated signaling from chemoattractant receptors in human neutrophils. *J Biomed Sci* 2008; 15:441-61.
30. Fallahi-Sichani M, Linderman JJ. Lipid raft-mediated regulation of G-protein coupled receptor signaling by ligands which influence receptor dimerization: a computational study. *PLoS One* 2009; 4:e6604.

31. Tanaka F, Goto H, Yokosuka T, Yanagimachi M, Kajiwara R, Naruto T, Nishimaki S, Yokota S. Suppressed neutrophil function in children with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. 2009. DOI 10.1007/s12185-009-0412-4.
32. De Martino M, Guazzelli C, Biadaoli R, Cosenza E, Novembre E, Pisanu C, Vierucci A. Neutrophil function in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Sclavo* 1977; 19:1109-18.
33. Dabrowski MP, Peel WE, Thomson AE. Plasma membrane cholesterol regulates human lymphocyte cytotoxic function. *Eur J Immunol* 1980; 10:821-7.
34. Heiniger HJ, Marshall JD. Cholesterol synthesis in polyclonally activated cytotoxic lymphocytes and its requirement for differentiation and proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:3823-7.
35. Bromley SK, Burack WR, Johnson KG, Somersalo K, Sims TN, Sumen C, Davis MM, Shaw AS, Allen PM, Dustin ML. The immunological synapse. *Annu Rev Immunol* 2001; 19:375-96.
36. 2000 CDC growth charts for the United States: Methods and development. DHHS publication No. (PHS) 2002-1696. Hyattsville, Md. : Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, 2002, pp 147-8.
37. Auletta JJ, O'Riordan MA, Nieder ML. Infections in children with cancer: a continued need for the comprehensive physical examination. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21:501-8.
38. Delgado-Rodríguez M, Medina-Cuadros M, Martínez-Gallego G, Sillero-Arenas M. Total cholesterol, HDL-cholesterol, and risk of nosocomial infection: a prospective study in surgical patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:9-18.
39. Leardi S, Altília F, Delmonaco S, Cianca G, Pietroletti R, Simi M. Livelli ematici del colesterolo e complicanze settiche postoperatorie. *Ann Ital Chir* 2000; 71:233-7.
40. Claxton AJ, Jacobs DR Jr, Iribarren C, Welles SL, Sidney S, Feingold KR. Association between serum total cholesterol and HIV infection in a high-risk cohort of young men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17:51-7.

41. Iribarren C, Jacobs DR Jr, Sidney S, Claxton AJ, Feingold KR. Cohort study of serum total cholesterol and in-hospital incidence of infectious diseases. *Epidemiol Infect* 1998; 121:335-47.
42. Moschovi M, Trimis G, Apostolakou F, Papassotiriou I, Tzortzatos-Stathopoulou F. Serum lipid alterations in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26:289-93.
43. Scribano D, Baroni S, Pagano L, Zuppi C, Leone G, Giardina B. Return to normal values of lipid pattern after effective chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 1996; 81:343-45.
44. Baroni S, Scribano D, Pagano L, Zuppi C, Leone G, Giardina B. Lipids and lipoproteins in acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Leuk Res* 1994; 18:643-4.
45. Zalewska-Szewczyk B, Matusiak I, Wyka K, Trelińska J, Stolarska M, Młynarski W. Changes in the lipid profile in children with acute lymphoblastic leukaemia - the influence of the disease and its treatment. *Med Wieku Rozwoj* 2008; 12:1035-40.
46. Baroni S, Scribano D, Zuppi C, Pagano L, Leone G, Giardina B. Prognostic relevance of lipoprotein cholesterol levels in acute lymphocytic and nonlymphocytic leukemia. *Acta Haematol* 1996; 96:24-8.
47. Weiss G. Iron, infection and anemia--a classical triad. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114:357-67.
48. Jurado RL. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis* 1997; 25:888-95.
49. Kent S, Weinberg ED, Stuart-Macadam P. The etiology of the anemia of chronic disease and infection. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:23-33.
50. Mak P. Hemocidins in a functional and structural context of human antimicrobial peptides. *Front Biosci* 2008; 13:6859-71.