



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA

# **Asociación de la hemoglobina con la tasa de infecciones durante el seguimiento de niños con leucemia linfoblástica aguda**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE

**PEDIATRÍA MÉDICA**

presenta

**Dra. Ma del Carmen Soberanis Cebrero**

Tutor

**Dr. Mario Humberto Vargas Becerra**

Octubre 2013



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.

---

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola  
Directora de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Pediatría,  
Centro Médico Nacional SXXI, IMSS

---

Dr. Mario Humberto Vargas Becerra  
Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias,  
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS

## Investigadores participantes

Tesista

**Dra. Ma del Carmen Soberanis Cebrero**

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

Tutor

**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

Investigadores asociados

**Dr. Guillermo Vázquez Rosales**

Infectólogo Pediatra, Jefe del Servicio de Infectología,  
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. del Carmen Rodríguez Zepeda**

Hematóloga Pediatría adscrita al 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



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603  
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **08/07/2013**

**DR. MARIO HUMBERTO VARGAS BECERRA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Asociación de la tasa anual de infecciones con los niveles de hemoglobina en niños con leucemia linfoblástica aguda**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

<b>Núm. de Registro</b>
<b>R-2013-3603-33</b>

ATENTAMENTE

**DR. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## INDICE

<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>ANTECEDENTES</b> .....	3
Leucemia linfoblástica aguda.....	3
Infecciones en pacientes con LLA.....	5
Relación entre hemoglobina e infecciones .....	6
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	7
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	8
<b>HIPÓTESIS</b> .....	8
<b>OBJETIVO</b> .....	8
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	8
Diseño .....	8
Sitio donde se realizó el estudio .....	8
Descripción general del estudio .....	8
Criterios de selección .....	9
<i>Criterios de inclusión</i> .....	9
<i>Criterios de exclusión</i> .....	9
<i>Criterios de eliminación</i> .....	9
Tamaño de la muestra.....	9
Análisis de los datos.....	12
<i>Tasa de infecciones</i> .....	12
<i>Exámenes de laboratorio</i> .....	12
<i>Análisis estadístico</i> .....	13
<b>RESULTADOS</b> .....	13
<b>DISCUSIÓN</b> .....	19
Implicaciones del estudio .....	19
Dirección de causalidad.....	23
<b>CONCLUSIONES</b> .....	24
<b>REFERENCIAS</b> .....	24
<b>ANEXOS</b> .....	29

## RESUMEN

**Asociación de la hemoglobina con la tasa de infecciones durante el seguimiento de niños con leucemia linfoblástica aguda.** *Ma del Carmen Soberanis Cebrero, Mario Humberto Vargas Becerra, Guillermo Vázquez Rosales, Roberto Bernáldez Ríos, Ma. del Carmen Rodríguez Zepeda, Ma. Elena Yuriko Furuya Meguro.* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias; Servicio de Hematología; Servicio de Infectología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

**ANTECEDENTES:** Las leucemias agudas representan aproximadamente un tercio de las enfermedades malignas en los primeros 15 años de vida y el 75% de ellas corresponden a leucemia linfoblástica aguda (LLA). Los niños con LLA tienen predisposición a presentar infecciones y tradicionalmente se ha considerado que esto se debe a que la enfermedad y la quimioterapia causan disminución del número de neutrófilos. Sin embargo, recientemente se ha descrito un mecanismo biológico que podría estar modulando la aparición de infecciones: la generación de péptidos antimicrobianos derivados de la hemoglobina (hemocidinas). Por lo tanto, en este estudio evaluamos la asociación entre los niveles de hemoglobina y la tasa de infecciones. **OBJETIVO:** Determinar la asociación entre la tasa de eventos infecciosos y la concentración de hemoglobina en pacientes pediátricos con LLA seguidos a largo plazo. **MÉTODOS:** Se revisaron los expedientes de niños en seguimiento por el Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS por el diagnóstico de LLA. Se recabó información acerca de los resultados de laboratorio desde el inicio de la quimioterapia hasta la última nota médica, y de cada elemento se calculó su promedio ponderado. Se consignó también el número de eventos infecciosos durante ese período, considerando como infección a todo proceso que fue catalogado como tal por el Servicio de Infectología. **RESULTADOS:** Se incluyeron 39 pacientes (20 mujeres) de  $5.5 \pm 0.6$  años de edad (promedio  $\pm$  error estándar), con un tiempo de seguimiento de 183 días a 13 años. Los pacientes tuvieron un promedio de 1.2 infecciones (extremos 0 a 6) durante el seguimiento, para una tasa global de 1.5 infecciones x1000 días. El análisis de correlación de Pearson mostró que la tasa de infecciones tuvo una asociación inversa con el promedio ponderado de eritrocitos ( $r=-0.45$ ,  $p=0.004$ ), hemoglobina ( $r=-0.42$ ,  $p=0.007$ ), hematocrito ( $r=-0.37$ ,  $p=0.02$ ) y plaquetas ( $r=-0.41$ ,  $p=0.009$ ), es decir, aquellos niños con valores promedios más bajos de estos elementos tenían las tasas más altas de infecciones. Estas mismas tendencias se mantuvieron cuando en el análisis solamente se incluyeron aquellos eventos infecciosos graves (neumonía, bacteremia, fungemia, sepsis o choque séptico). Sorpresivamente, ninguno de los elementos de la fórmula blanca correlacionó con la tasa de infecciones. Entre los marcadores del estado nutricional (albúmina, colesterol e índice de masa corporal) sólo la albúmina tuvo una tendencia a correlacionar de forma inversa con la tasa de infecciones ( $r=-0.30$ ,  $p=0.06$ ). **CONCLUSIONES:** Nuestros resultados muestran que conforme descienden los niveles de la fórmula roja (hemoglobina, hematocrito y eritrocitos) o plaquetas, mayor es la tasa de infecciones durante el seguimiento de pacientes con

LLA. Esta asociación con las infecciones fue más intensa que la que presentaban los neutrófilos o los leucocitos totales.

## ANTECEDENTES

### Leucemia linfoblástica aguda

Las leucemias agudas son la enfermedad neoplásica más frecuente de la edad infantil y constituyen alrededor de un tercio de todas las neoplasias malignas de los niños. Su origen se encuentra en la proliferación anormal de un precursor hematopoyético que se detiene en un estadio determinado de maduración; cuando este precursor es de naturaleza linfoide la leucemia se denomina leucemia linfoblástica aguda (LLA) y es la forma más frecuente de presentación en este grupo de edad, ya que constituyen hasta el 75% de las leucemias en la edad infantil [1-3]. Entre los países con mayor incidencia de LLA se encuentran China, Japón, Estados Unidos, Inglaterra y el resto de países sajones europeos. En Estados Unidos la incidencia anual de LLA es aproximadamente 3000 niños diagnosticados con LLA, a nivel mundial se reportan 200,000 nuevos casos de LLA cada año [4,5].

En México los estudios que se han realizado muestran que a partir del segundo año de vida las leucemias son el principal tipo de cáncer y esta tendencia se mantiene hasta la adolescencia. La frecuencia de las leucemias agudas ha ido incrementando durante los últimos años; mientras que en 1982 en la Ciudad de México se reportó una incidencia de 7 casos por millón de niños menores de 15 años, en 1991 la cifra llegó a cerca de 22 casos y para el año 2000 alcanzó una incidencia de 44 casos por millón. En algunas delegaciones del Sur de la Ciudad de México se ha reportado una importante tendencia al incremento de este tipo de padecimientos y su incidencia es una de las más altas a nivel mundial [6]. En un estudio realizado por Fajardo-Gutiérrez y col. [7] los autores calcularon una incidencia anual de leucemias de 36.4 por millón de niños, siendo el 80% de ellas del tipo LLA. En otro análisis más detallado acerca del tipo de neoplasias atendidas en diversos hospitales de la ciudad de México que brindan atención pediátrica, Fajardo-Gutiérrez y col. [8] encontraron que la LLA constituyó el 29% de los 4956 casos de cáncer en edad pediátrica atendidos en el período 1982-1991. Rodríguez y col. [9] realizaron otro estudio tomando como base seis centros de atención hematológica en la región noreste de México (Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas), en el periodo de 2005-2009 la tasa de leucemias agudas, en general, fue de 36.46 por millón de niños-año. La LLA fue la más frecuente, con 387 casos (31.85 por millón de población infantil), seguida de la leucemia mieloblástica con 50 casos (4.03 por millón de población infantil).

En otros estudios realizados a nivel mundial, Camargo y col. [10] reportaron en Brasil una incidencia de leucemias de 21 a 64 por millón de población infantil, variando según las diversas regiones del país. Lacour y col. [11] reportaron en Francia una incidencia de LLA y leucemia mieloblástica de 35.4 y 7.2 por millón de población infantil, respectivamente. En España, Marcos-Gragera y su grupo [12] reportaron una incidencia de LLA de 43.2 y de leucemia mieloblástica de 7.9 por millón de población infantil.

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; algunas enfermedades genéticas favorecen el desarrollo de LLA, tales como los síndromes de Down, Klinefelter, Schwachman, Bloom y Fanconi, así como la neurofibromatosis [13]. Se ha reportado que la exposición a radiaciones ionizantes y campos electromagnéticos aumenta el riesgo de leucemia aguda linfocítica y mielocítica, y se ha sugerido además que algunos agentes infecciosos pueden actuar como cofactores leucemógenos (por ejemplo, virus de Epstein-Barr en la LLA-L3, y virus HTLV I y II en algunas leucemias del adulto) [3,13,14].

Existen distintas formas de clasificar las LLA, ya sea por la morfología, el estadio de maduración o la citogenética de los linfoblastos, y algunos de ellos están involucrados en el pronóstico del paciente. Otros factores pronósticos adicionales son la edad y el número de leucocitos al diagnóstico y la respuesta inicial al tratamiento. En base a estos factores se han establecido cuatro grupos de riesgo: *Riesgo bajo* (~35% de los casos): Pacientes con LLA de estirpe B precoz, entre 2 y 6 años de vida con menos de 25.000 blastos al diagnóstico, sin compromiso de sistema nervioso central y con respuesta rápida a prednisona. La mayoría son CD10 positivos (LLA común), y un alto porcentaje son hiperdiploides y tiene la translocación 12:21. La supervivencia a largo plazo de este grupo es mayor al 90%. *Riesgo intermedio* (45% de los casos): Pacientes con LLA B o T, menor de 2 años o mayor de 6 y/o 25,000 o más blastos iniciales, con o sin compromiso de sistema nervioso central y con respuesta rápida a prednisona. Este grupo tiene una supervivencia a largo plazo alrededor de 75%. *Riesgo alto* (10% de los casos): Pacientes con respuesta mala a prednisona o persistencia de enfermedad en médula al día 15. La supervivencia de este grupo es cercana al 60%, gracias a tratamientos mucho más intensos que los demás. *Riesgo muy alto* (10% de los casos): Pacientes con translocación 9:22 o 4:11, LLA estirpe T con mala respuesta a prednisona al día 15 o sin remisión medular en el día 33. Estos niños son candidatos a trasplante alogénico de médula

ósea al conseguir la primera remisión. La supervivencia de este grupo es aproximadamente del 35%, la que ha mejorado en pacientes que consiguen acceder a trasplante alogénico.

Las secuelas propias de la enfermedad y las consecuencias del tratamiento inmunosupresor suelen ocasionar deterioro del sistema inmunológico, favoreciendo así la ocurrencia de infecciones, mismas que suelen ser de mayor gravedad que en sujetos sin inmunodepresión.

### **Infecciones en pacientes con LLA**

En los pacientes con LLA las infecciones suelen ser una causa importante de morbilidad y representan la segunda causa de muerte, sólo precedidas por las muertes debidas a recaídas neoplásicas [15]. En un estudio en Alemania [16] se encontró que de 293 niños con LLA, 263 pacientes presentaron 682 complicaciones infecciosas. Dos tercios de las infecciones se presentaron durante episodios de neutropenia y la mayoría fueron catalogadas como fiebre de origen desconocido (70.8%), sin que se pudiera ubicar el sitio de la infección.

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. Por lo tanto, desde hace mucho tiempo se considera que uno de los factores que propicia la aparición de infecciones en niños con LLA es la neutropenia, ocasionada sobre todo como efecto secundario del tratamiento quimioterapéutico. Además, en la LLA los neutrófilos parecen tener afectada su funcionalidad, ya que en estos pacientes un cierto porcentaje de sus neutrófilos tienen alterado el estallido respiratorio, aunque no su capacidad bactericida [17,18]. Bodey y col. [19] encontraron una asociación entre neutropenia y mayor riesgo de infección grave, sobre todo si la neutropenia era  $<500$  células/mm<sup>3</sup>. Sin embargo, recientemente se ha descrito un factor biológico que también podría estar favoreciendo el desarrollo de infecciones, consistente en la presencia de péptidos antimicrobianos derivados de la hemoglobina, a los cuales se les denomina hemocidinas. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar si la hemoglobina tenía alguna asociación con la tasa de infecciones en niños con LLA.

## Relación entre hemoglobina e infecciones

La hemoglobina es una molécula tetramérica de aproximadamente 65,000 dáltones que está formada por la combinación de cuatro cadenas (que pueden ser  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ), cada una con un grupo hem. La hemoglobina está contenida principalmente en los eritrocitos, y su característica más importante es su capacidad de combinarse de forma laxa y reversible con el oxígeno, por lo que su principal función es el transporte de este último desde los pulmones hacia los tejidos y viceversa. Una segunda función relevante de la hemoglobina eritrocitaria es ser parte del sistema amortiguador acido-básico del organismo. Se ha detectado la presencia de cadenas individuales de hemoglobina en algunas células no eritrocíticas como macrófagos, células mesangiales, neumocitos tipo II, células de Clara y algunas neuronas, pero su papel funcional en estos sitios todavía se desconoce [20-23]. Desde la década de 1970 se descubrió que en el interior de diversos tejidos existían péptidos extracelulares derivados de la hemoglobina [24].

Actualmente se sabe que estos péptidos extracelulares son liberados por los eritrocitos, probablemente como péptidos de mayor tamaño que luego son fraccionados *in situ* por los tejidos [25]. Varios de estos péptidos tienen efectos biológicos diversos, tales como propiedades analgésico-opiáceas (hemorfinas), hipotensoras (hemopresina), vasoconstrictoras coronarias, hormonales, etc. [25,26]. En 2000, Mak y col.[27] identificaron por primera vez que las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de la hemoglobina humana tenían un potente efecto antimicrobiano, ya que inhibían el crecimiento de *E. coli*, *Salmonella* sp., *P. aeruginosa*, *K. oxytoca*, *E. faecalis*, *S. aureus* y *C. albicans*, con valores de dosis letal 50 (LD50) de entre 3.6 y 14.0  $\mu\text{M}$  (habitualmente se considera que hay efecto antimicrobiano si la LD50 es  $<100 \mu\text{M}$ ). Al fragmentar las cadenas encontraron que diversos péptidos derivados de ellas conservaban o aumentaban su capacidad antimicrobiana, y a estos péptidos los denominaron **hemocidinas**. En 2001 Parish y col.[28] encontraron que la molécula intacta de hemoglobina humana (y de algunos animales como víbora, lagarto y caballo) poseía actividad antimicrobiana contra *E. coli* y *C. albicans*, y al evaluar por separado las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  su actividad antimicrobiana se ampliaba, ya que ambas, tuvieran o no presente el grupo hem, fueron capaces de inhibir el crecimiento de *S. faecalis*. Finalmente, al fragmentar las cadenas los autores encontraron que algunos péptidos derivados de la cadena  $\beta$  también fueron muy activos contra *S. aureus*. Hasta el momento se han identificado hemocidinas en la sangre menstrual y de la placenta [29,30].

El posible papel protector de la hemoglobina contra el desarrollo de infecciones concuerda con estudios recientes realizados en población adulta con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que presentan una exacerbación (que generalmente es desencadenada por procesos infecciosos). En 2005 un estudio de Chambellan y col. [31] hecho en Francia en 2524 enfermos de EPOC demostró que mientras más bajos eran los niveles de hematocrito en estos pacientes más elevada era la mortalidad y mayor frecuencia y duración tenían las hospitalizaciones. Ozyilmaz y col. [32] estudiaron en Turquía a 107 pacientes con EPOC y observaron que aquellos que tenían un hematocrito relativamente bajo (<41%) presentaban mayor riesgo de rehospitalización por exacerbación de la enfermedad. En un estudio prospectivo realizado en 106 pacientes con EPOC ingresados por una exacerbación Juárez-Morales y col. [33] encontraron un elevado porcentaje de pacientes con anemia, y en estos últimos la mortalidad era mayor. En otro estudio prospectivo que incluía a 96 pacientes con EPOC estable, Zavarreh y col. [34] encontraron una prevalencia de anemia del 27% y éste fue un factor de mal pronóstico, incrementando la morbilidad y la mortalidad. Kollert F. y col. [35] en un estudio realizado con 309 pacientes que incluía pacientes con EPOC y otras enfermedades respiratorias crónicas encontraron que los pacientes con niveles altos de hemoglobina mostraron una tasa de supervivencia más alta en comparación con pacientes anémicos los cuales tuvieron un pronóstico desfavorable y una elevada tasa de mortalidad.

## **JUSTIFICACIÓN**

Los niños con LLA tienen una mayor predisposición a presentar infecciones en diversos sitios del cuerpo, y en ellos las infecciones representan una causa importante de morbilidad y constituyen la segunda causa de muerte [15]. Aunque el punto de vista tradicional es que esta predisposición se debe a la disminución en el número de neutrófilos, recientemente se ha descrito un mecanismo biológico alternativo que podría modular la presencia de infecciones: la generación de péptidos antimicrobianos derivados de la hemoglobina (hemocidinas). Por lo tanto, es razonable suponer que existe la posibilidad de que la concentración de hemoglobina, a través de la generación de hemocidinas, pudiera ser un factor que confiere protección en contra de las infecciones [27-30]. Así, en este estudio se evaluó si existía una asociación inversa entre los niveles de hemoglobina y la tasa de infecciones.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Habrá una relación entre la tasa de infecciones ocurridas durante el seguimiento a largo plazo de pacientes con LLA y la concentración de hemoglobina?

## **HIPÓTESIS**

Durante el seguimiento a largo plazo de niños con LLA los niveles de hemoglobina tendrán una correlación inversa estadísticamente significativa con la tasa anual de infecciones.

## **OBJETIVO**

Determinar el grado de correlación que existe entre la tasa de eventos infecciosos y la concentración de hemoglobina en un grupo de pacientes pediátricos con LLA seguidos a largo plazo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño**

Se trató de un estudio retrospectivo (se revisaron expedientes de niños con LLA), observacional y analítico (asociación de niveles bajos de hemoglobina y tasa de eventos infecciosos).

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

Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HP-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.

### **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, peso, talla).

- 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 (hemoglobina, eritrocitos, leucocitos totales, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos).
- Descripción de eventos infecciosos (fecha del evento, datos que permitieron documentar la infección, servicio que hizo el diagnóstico y tipo de antibióticos usados). Se consideró evento infeccioso a todo proceso que fue catalogado como tal por el Servicio de Infectología.

El período analizado comprendió desde el inicio de la quimioterapia de inducción a la remisión hasta la fecha en que se realizó la nota médica más reciente que se pudo localizar en el expediente clínico.

El protocolo fue aprobado para su realización por el Comité Científico y Bioético del Hospital de Pediatría con el número de autorización R-2013-3603-33.

### **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 [3].
3. Con seguimiento mínimo de un año posterior al inicio de tratamiento quimioterapéutico.

#### *Criterios de exclusión*

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

#### *Criterios de eliminación*

1. Expediente en los que no existan por lo menos dos determinaciones de biometría hemática.

### **Tamaño de la muestra**

En un estudio previo [36] encontramos que la hemoglobina y los eritrocitos alcanzaron coeficientes de correlación de Pearson de  $r=-0.52$  y  $r=-0.53$ , respectivamente. Siguiendo la fórmula recomendada por Zar [37] se requería de por lo menos 27 pacientes para alcanzar significancia estadística, según los siguientes cálculos:

$$N = \left[ \frac{Z\beta + Z\alpha}{\zeta} \right]^2 + 3 = \left[ \frac{0.84 + 1.96}{0.58} \right]^2 + 3 = 27.0$$

donde  $Z\beta$  es el valor z del poder (0.80) a una cola,  $Z\alpha$  es el valor alfa (0.05) a dos colas, y  $\zeta$  es la transformación z de Fisher para una  $r=0.52$ . Decidimos incrementar el número total de sujetos, y al final del estudio se alcanzó una cifra de 39 pacientes.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
<b>Variable independiente</b>				
<b>Hemoglobina</b>	Proteína contenida dentro de los eritrocitos y que es la encargada de captar oxígeno en los capilares pulmonares, transportarlo y liberarlo en los tejidos.	La misma que la conceptual, y cuyos valores se obtuvieron de las hojas de resultados de laboratorio del expediente.	De intervalo, continua	g/dl
<b>Variables dependientes</b>				
<b>Tasa de infecciones</b>	Número de eventos infecciosos que ocurren en un determinado período de tiempo.	La misma que la conceptual. Se consideró evento infeccioso a todo proceso que fue catalogado como tal por el Servicio de Infectología.	De intervalo, continua	Número de infecciones/1000 días
<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.	La misma que la conceptual, y cuyos valores se obtuvieron de las hojas de resultados de laboratorio del expediente.	De intervalo, discreta	eritrocitos /mm <sup>3</sup>
<b>Hematocrito</b>	Fracción compuesta principalmente por eritrocitos sedimentados, expresada como porcentaje del volumen total de una muestra de sangre	La misma que la conceptual, y cuyos valores se obtuvieron de las hojas de resultados de laboratorio del expediente.	De intervalo, continua	porcentaje
<b>Leucocitos</b>	Células sanguíneas, la mayoría con capacidad de extravasarse hacia los tejidos, cuya función principal es la defensa del cuerpo contra agentes infecciosos o parasitarios.	La misma que la conceptual, y cuyos valores se obtuvieron de las hojas de resultados de laboratorio del 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.	La misma que la conceptual, y cuyos valores se obtuvieron de las hojas de resultados de laboratorio del 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.	La misma que la conceptual, y cuyos valores se obtuvieron de las hojas de resultados de laboratorio del expediente.	De intervalo, discreta	células/mm <sup>3</sup>
<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.	La misma que la conceptual, y cuyos valores se obtuvieron de las hojas de resultados de laboratorio del expediente.	De intervalo, discreta	mg/dl
<b>Albúmina</b>	Proteína globular de aproximadamente 65,000 dáltones, sintetizada en el hígado y presente en altas concentraciones en plasma. Entre sus funciones está la de mantener la presión oncótica del plasma y el transporte de diversos compuestos.	La misma que la conceptual, y cuyos valores se obtuvieron de las hojas de resultados de laboratorio del expediente.	De intervalo, discreta	g/dl
<b>Neutropenia</b>	Disminución de la cifra de neutrófilos menor a 1000/mm <sup>3</sup> (neutropenia leve) o menor a 500/mm <sup>3</sup> (neutropenia grave), de acuerdo a los criterios de Santolaya.	La misma que la conceptual, y cuyos valores se obtuvieron de las hojas de resultados de laboratorio del expediente.	Ordinal	Sin neutropenia Neutropenia leve Neutropenia grave
<b>Anemia</b>	Disminución anormal de la cifra de hemoglobina, considerando los valores de normalidad para cada grupo etario.	La misma que la conceptual, y cuyos valores se obtuvieron de las hojas de resultados de laboratorio del expediente. Se consideró que existía anemia cuando el promedio ponderado de hemoglobina estuvo por debajo de la percentila 3 de los valores de referencia para su edad.	Categoría dicotómica	Sí No

Variables de grupo				
<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 la quimioterapia menos la fecha de nacimiento, dividido entre 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 se obtuvieron de la nota de ingreso y de las notas subsecuentes. El IMC también se percentiló (valor z) de acuerdo a las tablas de la CDC.	Cuantitativa continua	kg/m <sup>2</sup> (y también como valor z según las tablas de CDC)

## Análisis de los datos

### *Tasa de infecciones*

Para calcular la tasa anual de infecciones, el número total de eventos infecciosos registrados en el expediente se dividió entre el tiempo total de seguimiento (desde el día que inició la quimioterapia hasta la última nota registrada en el expediente) y se ajustó a 1000 días. Por ejemplo, si un paciente tuvo 4 eventos infecciosos en un periodo de seguimiento de 1628 días, la tasa de infecciones fue de  $4/1628 * 1000 = 2.5$  eventos/1000 días.

En un análisis subsecuente los eventos infecciosos se dividieron en graves y no graves. Los graves incluyeron todos los casos de neumonía, bacteremia, fungemia, sepsis o choque séptico, mientras que todos los demás eventos infecciosos fueron considerados no graves.

### *Exámenes de laboratorio*

Puesto que es un estudio retrospectivo, los exámenes de laboratorio se efectuaron con periodicidad muy irregular. Por lo tanto, para cada uno de los exámenes de laboratorio (hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, etc.) se calculó el *promedio ponderado* con la fórmula:

$$\bar{X}_{\text{ponderado}} = \frac{\sum(x * \text{factor de ponderación})}{\sum(\text{factor de ponderación})}$$

tomando al *tiempo* como factor de ponderación. Con este fin, tomando como *eje x* el tiempo y como *eje y* el resultado del laboratorio, se calculó el área bajo la curva que resultó de unir dos determinaciones contiguas, y la suma de todas las áreas se dividió entre el tiempo total de seguimiento. Puesto que en la niñez el valor de normalidad de la hemoglobina varía con la edad, se utilizaron las gráficas de Dallman y Siimes [38] para evaluar si los promedios ponderados de este parámetro estaban o no por debajo de las percentilas 3, 10 o 50.

### *Análisis estadístico*

Todas las variables de intervalo siguieron una distribución normal, por lo que se empleó estadística paramétrica. Se utilizó estadística descriptiva con promedio  $\pm$  error estándar, así como frecuencias y porcentajes. Para las comparaciones se empleó prueba t de Student para muestras independientes y prueba exacta de Fisher. La asociación entre la tasa de infecciones y las variables de intervalo se evaluó mediante análisis de correlación de Pearson, analizando por separado las infecciones globales, las infecciones graves y las infecciones no graves.

Aunque la población estudiada de 39 pacientes fue relativamente pequeña, se realizó un análisis multivariado (regresión lineal múltiple con tasa de infecciones como variable dependiente) para determinar la participación conjunta de las principales variables (aquéllas que mostraron asociación con infecciones en el análisis bivariado).

El nivel de significancia estadística se fijó en  $p < 0.05$  bimarinal, y en las ilustraciones se empleó promedio  $\pm$  error estándar.

## **RESULTADOS**

Se incluyeron 39 pacientes con LLA, 20 del sexo femenino y 19 del masculino, cuyas características principales al inicio del tratamiento para la LLA se describen en la **Tabla 1**, sin que se detectaran diferencias estadísticamente significativas entre mujeres y hombres. La población total tuvo una edad promedio de 5.5 años (extremos de 3.4 meses a 14.2 años), con índice de masa corporal promedio de 16.8 kg/m<sup>2</sup> (extremos de 12.4 a 26.6 kg/m<sup>2</sup>). En el 53.8% de los pacientes el tipo de leucemia de acuerdo a la morfología de los blastos fue L2, y el resto fue L1, y la mayoría tenía riesgo

**Tabla 1. Características generales de los pacientes al momento del diagnóstico**

	Total (n=39)	Mujeres (n=20)	Hombres (n=19)	p*
Edad (años)	5.5 ± 0.6	4.6 ± 0.6	6.4 ± 1	0.11
Peso (Kg)	21.2 ± 2.1	19.2 ± 2.4	23.4 ± 3.5	0.32
Talla (cm)	105.1 ± 4.3	100.9 ± 6.3	109.5 ± 5.8	0.32
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	16.8 ± 0.6	16.1 ± 0.8	17.5 ± 0.8	0.22
IMC (valor Z) <sup>†</sup>	2.1 ± 2	3.6 ± 4.2	0.8 ± 0.5	0.50
<i>Tipo de LLA por morfología</i>				
LLA L1	18	8	10	} 0.53
LLA L2	21	12	9	
<i>Tipo de LLA por riesgo</i>				
Habitual	20	13	7	0.11
Intermedio	6	2	4	0.41
Alto	13	5	8	0.41
Síndrome de Down	2	0	2	0.23
Afectación del SNC	5	2	3	0.66
Blastos linfoides (%)	78.9 ± 4.3	81.3 ± 5	76.3 ± 7.1	0.56

Los datos corresponden a promedio ± error estándar o a frecuencias.

\*Prueba t de Student para muestras independientes o Prueba exacta de Fisher.

<sup>†</sup>Calculado a partir de las fórmulas de los CDC.

IMC= índice de masa corporal; LLA=leucemia linfoblástica aguda; SNC=sistema nervioso central

habitual (51.3%), seguido de riesgo alto (33.3%) y riesgo intermedio (15.4%). Solo 2 pacientes tenían síndrome de Down y 5 tenían afección del sistema nervioso central.

Como puede observarse en la **Tabla 2**, el tiempo de seguimiento desde el inicio de la quimioterapia hasta la última nota encontrada en el expediente varió desde 183 días hasta 13.0 años (promedio de seguimiento de 3.7 años). Durante este seguimiento se registró un total de 47 eventos infecciosos entre la población, siendo el promedio de 1.2 eventos infecciosos por paciente (extremos de 0 a 6 eventos), equivalente a una tasa que en promedio fue de 1.5 eventos/1000 días. No se observaron diferencias significativas entre mujeres y hombres con respecto a estas características. En la **Tabla 3** se desglosa el tipo de infecciones ocurridas (en algunos pacientes en un mismo evento se identificaron 2 o 3 procesos infecciosos, por lo que el número total de diagnósticos fue de 59). Todos los eventos infecciosos fueron diagnosticados y tratados por el Servicio de Infectología.

**Tabla 2. Número de eventos infecciosos ocurridos durante el seguimiento de los pacientes**

	Total (n=39)	Mujeres (n=20)	Hombres (n=19)	p*
Número de eventos infecciosos	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.3 ± 0.3	0.58
Tiempo de seguimiento (días)	1366.7 ± 198.7	1348.3 ± 255.1	1386.2 ± 314.3	0.93
Tasa de infecciones (x1000 días)	1.5 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.6 ± 0.5	0.55

Los datos corresponden a promedio ± error estándar.

\*Prueba t de Student para muestras independientes.

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

Diagnóstico	n	Diagnóstico	n
Neumonía	16	Otitis media aguda	2
Bacteremia/fungemia/sepsis/choque séptico	11	Faringitis/Infección de vías aéreas superiores	2
Sin foco identificado	6	Colonización de catéter	2
Candidiasis oral	4	Celulitis	2
Gastroenteritis	3	Laringotraqueítis	1
Infección de vías urinarias	3	Tuberculosis ganglionar	1
Sospechoso de influenza	3	Sinusitis	1
Absceso	2	<b>Total</b>	<b>59</b>

La frecuencia anual con que se realizó biometría hemática a los pacientes varió entre 1.3 y 47.9 exámenes/año, siendo en promedio de 12.5 exámenes/año, mientras que albúmina y colesterol fueron determinados con menor regularidad (promedio de 7.2 y 5.4 exámenes/año, respectivamente, **Tabla 4**).

En la **Tabla 5** se muestran los resultados de los exámenes de laboratorio. En general se puede apreciar la población tuvo una tendencia a tener promedios relativamente bajos de eritrocitos (4.1 millones/mm<sup>3</sup>), hemoglobina (12.6 g/dl) y hematocrito (36.6%). La única diferencia estadísticamente significativa entre mujeres y hombres fue que estos últimos tuvieron una cifra más alta de leucocitos totales (5.7 miles/mm<sup>3</sup>) en comparación con las mujeres (4.5 miles/mm<sup>3</sup>). La **Figura 1** se muestra las correlaciones entre la tasa de infección global y la fórmula roja, expresadas como el promedio ponderado obtenido durante todo el seguimiento. Como se puede observar, tanto la cantidad de eritrocitos (r=-0.45, p=0.004), la concentración de hemoglobina (r=-0.42, p=0.007), el

**Tabla 4. Frecuencia anual con que se realizaron los exámenes de laboratorio**

	Exámenes/año *	Extremos
Biometría hemática completa	12.5 ± 1.7	(1.3 - 47.9)
Albúmina	7.2 ± 0.9	(0.3 - 26.9)
Colesterol	5.4 ± 0.6	(0.3 - 13.0)

\*Los datos corresponden a promedio ± error estándar.

**Tabla 5. Resultados de los exámenes de laboratorio en la población estudiada**

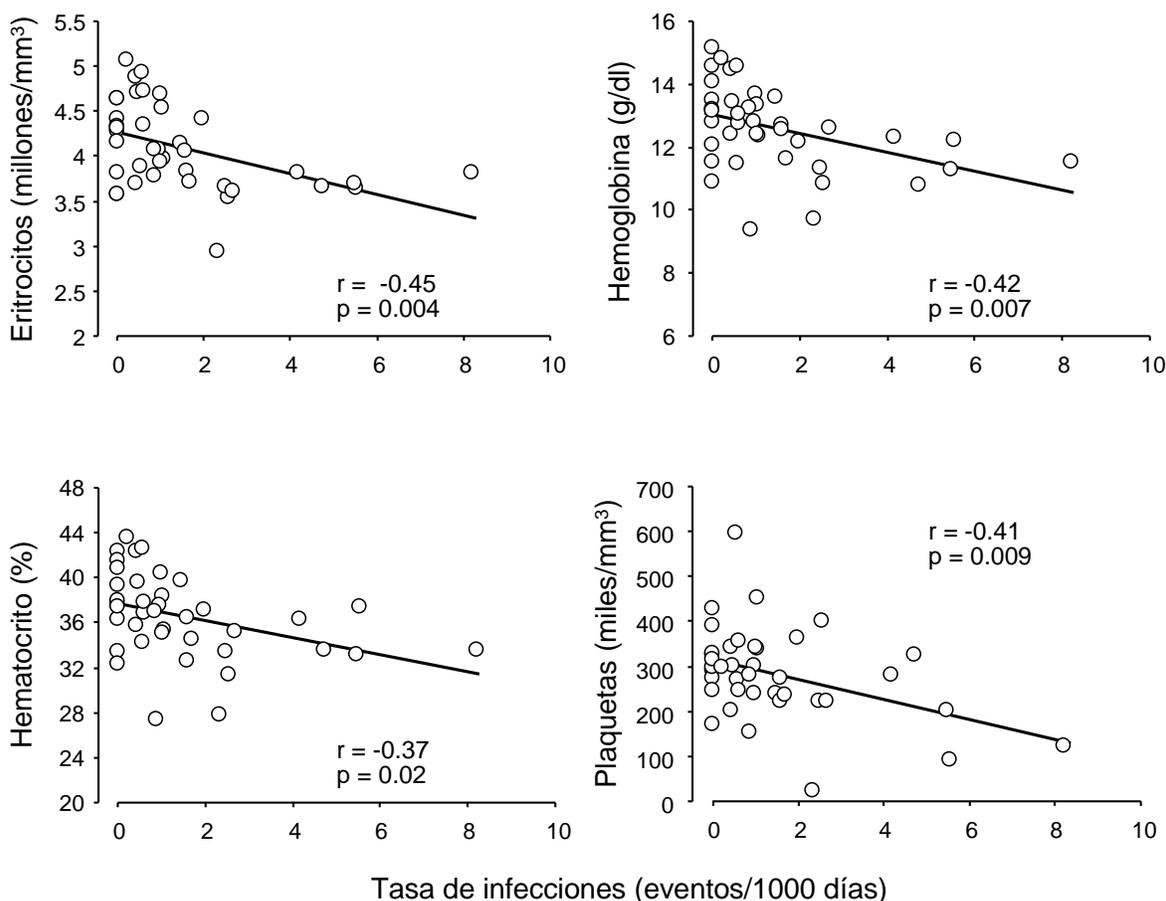
	Total (n=39)	Mujeres (n=20)	Hombres (n=19)	p*
Eritrocitos (millones/mm <sup>3</sup> )	4.1 ± 0.1	4.1 ± 0.1	4.0 ± 0.1	0.57
Hemoglobina (g/dl)	12.6 ± 0.2	12.8 ± 0.2	12.4 ± 0.4	0.30
Hematocrito (%)	36.6 ± 0.6	37 ± 0.6	36.0 ± 1	0.41
Leucocitos (miles/mm <sup>3</sup> )	5.1 ± 0.3	4.5 ± 0.3	5.7 ± 0.5	0.04
Linfocitos (miles/mm <sup>3</sup> )	1.8 ± 0.1	1.6 ± 0.2	1.9 ± 0.2	0.25
Neutrófilos (miles/mm <sup>3</sup> )	2.6 ± 0.2	2.3 ± 0.2	2.9 ± 0.3	0.12
Eosinófilos (miles/mm <sup>3</sup> )	0.2 ± 0	0.1 ± 0	0.3 ± 0.1	0.16
Plaquetas ((miles/mm <sup>3</sup> )	283.2 ± 16.3	267.1 ± 12.5	300.0 ± 30.8	0.32
Albúmina (g/dl)	4.2 ± 0.1	4.3 ± 0.1	4.1 ± 0.1	0.14
Colesterol (mg/dl)	154.5 ± 5.6	154.2 ± 5.2	154.7 ± 10.5	0.97

Los datos corresponden a promedio ± error estándar (puesto que cada paciente tuvo varios exámenes durante su seguimiento, el valor final que se tomó para cada paciente fue el promedio ponderado de todos esos exámenes –véase Material y Métodos).

\*Prueba t de Student para muestras independientes.

hematocrito ( $r=-0.37$ ,  $p=0.02$ ) y las plaquetas ( $r=-0.41$ ,  $p=0.009$ ) alcanzaron una correlación estadísticamente significativa, es decir, mientras más alto era el valor de estos elementos menor era la tasa de infecciones. Por el contrario, sorpresivamente ninguno de los elementos de la fórmula blanca correlacionó con la tasa de infecciones (**Figura 2**). Finalmente, entre los marcadores del estado nutricional (albúmina, colesterol e IMC) sólo la albúmina tuvo una tendencia a correlacionar de forma inversa con la tasa de infecciones ( $r=-0.30$ ,  $p=0.06$ , **Figura 3**).

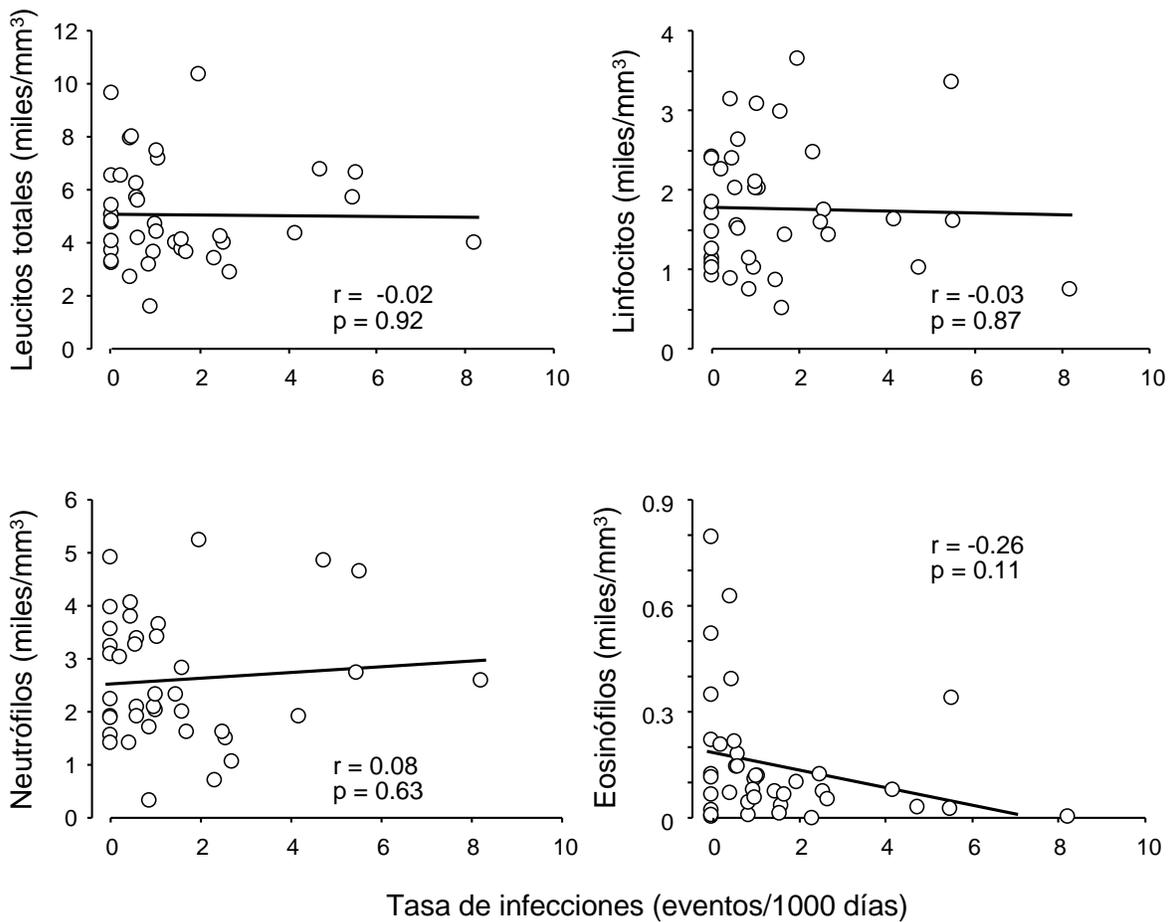
Al considerar únicamente a las infecciones graves (neumonía, bacteremia, fungemia, sepsis o choque séptico), se encontraron correlaciones relativamente parecidas a las anteriores, persistiendo la relación inversa con la hemoglobina ( $r=-0.42$ ,  $p=0.008$ ) y las plaquetas ( $r=-0.35$ ,  $p=0.03$ ), y la ausencia de relación con los leucocitos totales ( $r=0.12$ ,  $p=0.47$ ) o los neutrófilos ( $r=0.23$ ,



**Figura 1.** Correlación de la tasa de infecciones con la fórmula roja y plaquetas durante el seguimiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. Los símbolos representan el promedio ponderado de los exámenes de laboratorio practicados a cada paciente durante el seguimiento. Se muestra el coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) y su significancia estadística ( $p$ ).

$p=0.16$ ) (**Figura 4**). En el caso de las infecciones no graves, las correlaciones entre la tasa de infección y estas cuatro variables (hemoglobina, plaquetas, leucocitos totales y neutrófilos) fueron todas no significativas (**Figura 5**).

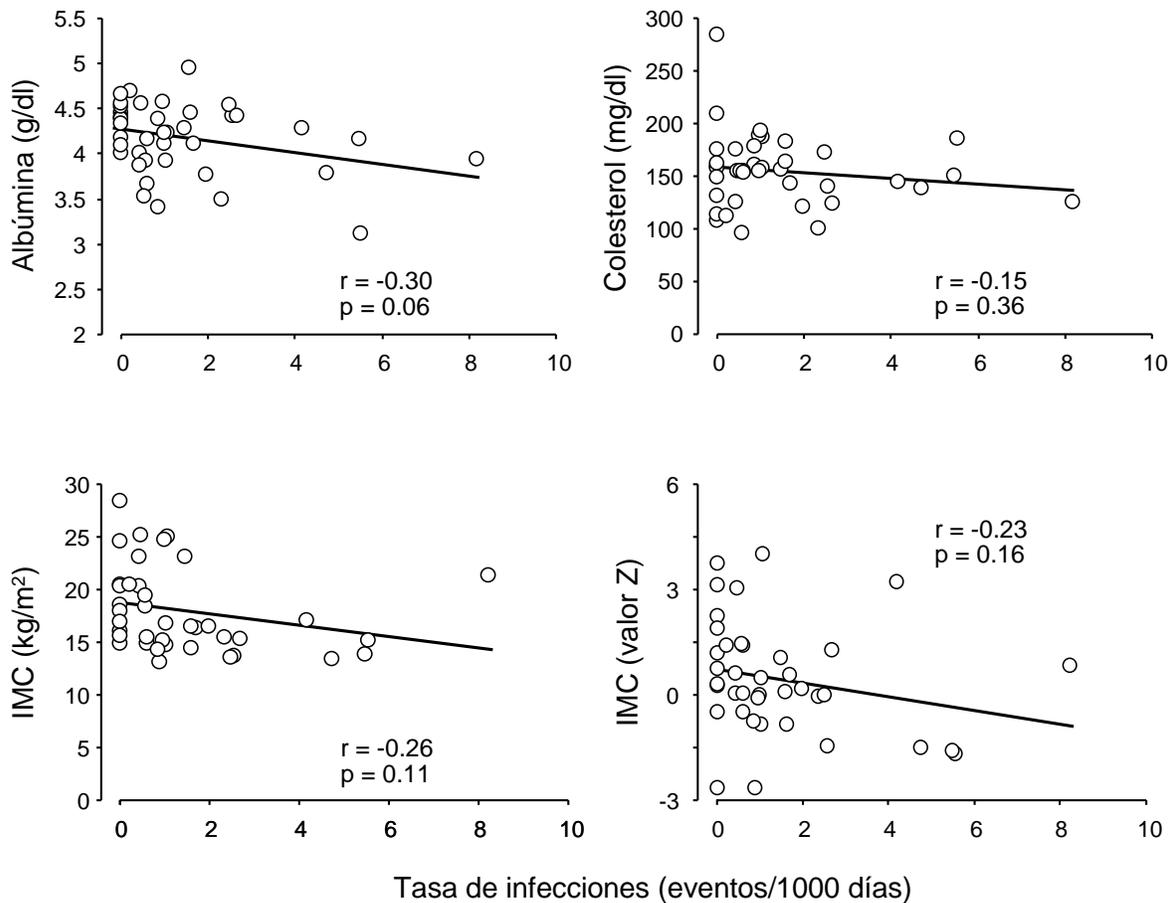
La relación entre la hemoglobina e infecciones también se analizó dividiendo a la población en dos grupos de acuerdo a si el valor de hemoglobina pasaba o no la percentila 3 (que suele ser considerada como punto de corte para catalogar a un niño como anémico), y lo mismo se realizó para las percentilas 10 y 50. Como puede observarse en la **Figura 6**, en estos tres puntos de corte pudo demostrarse que aquellos que tenían menor hemoglobina tenían mayor tasa de eventos infecciosos, ya sea a nivel de percentila 3 ( $3.46 \pm 1.08$  vs  $1.03 \pm 0.22$  eventos/1000 días,  $p=0.001$ ),



**Figura 2.** Correlación de la tasa de infecciones con los leucocitos de sangre periférica durante el seguimiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. Los símbolos representan el promedio ponderado de los exámenes de laboratorio practicados a cada paciente durante el seguimiento. Se muestra el coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) y su significancia estadística ( $p$ ).

percentila 10 ( $2.72 \pm 0.78$  vs  $0.90 \pm 0.18$  eventos/1000 días,  $p=0.003$ ) o percentila 50 ( $2.32 \pm 0.47$  vs  $0.46 \pm 0.11$  eventos/1000 días,  $p=0.001$ ).

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple incluyendo como variable dependiente a la tasa de infecciones y como variables independientes eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos totales, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, albúmina y colesterol. Como se puede apreciar en la **Tabla 6**, solamente la hemoglobina y las plaquetas entraron a formar parte del modelo final (es decir, tuvieron capacidad para predecir las tasas de infecciones), mientras que el resto de las variables se eliminaron del mismo.



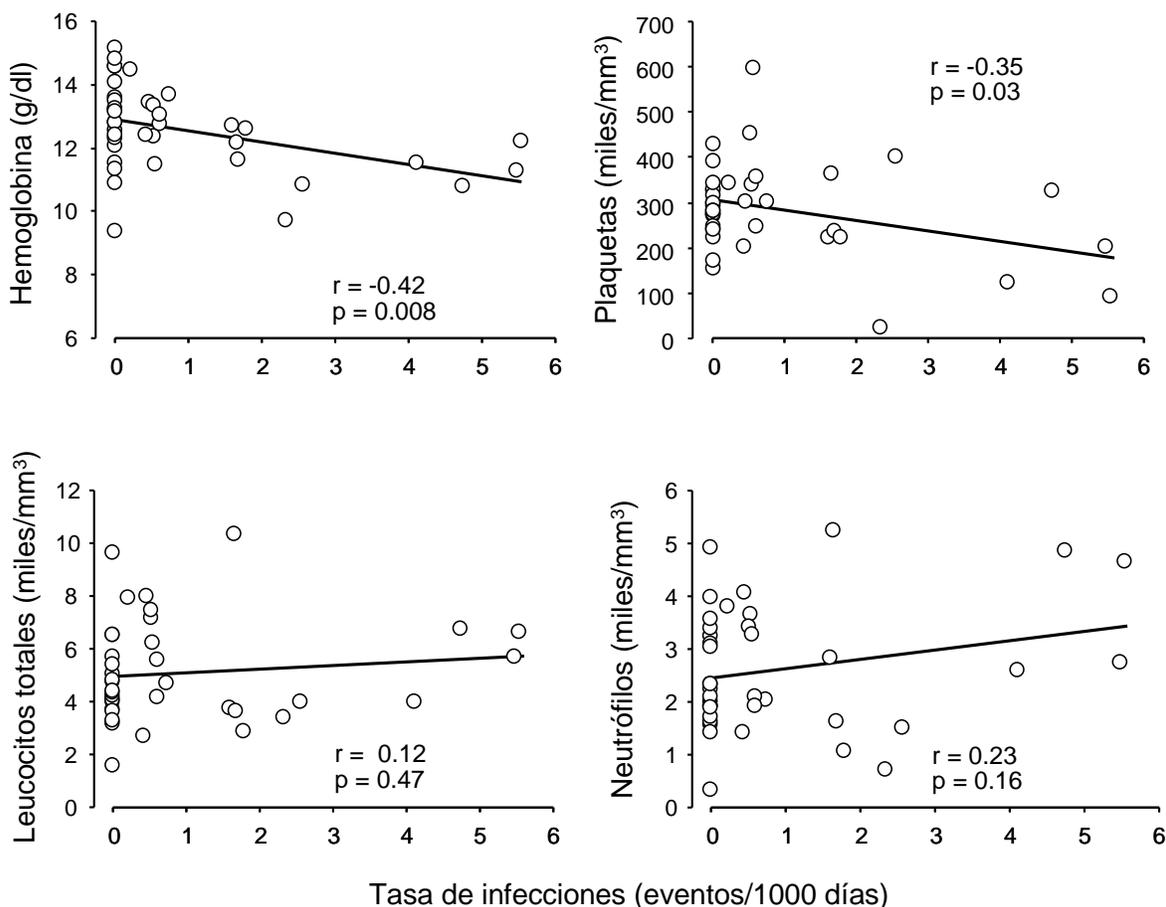
**Figura 3.** Correlación de la tasa de infecciones con algunos índices nutricionales durante el seguimiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. Los símbolos representan el promedio ponderado de las determinaciones séricas de albúmina y colesterol o de las mediciones del índice de masa corporal (IMC) practicados a cada paciente durante el seguimiento. Se muestra el coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) y su significancia estadística ( $p$ ).

## DISCUSIÓN

### Implicaciones del estudio

El concepto clásico afirma que en pacientes con LLA las infecciones, en especial aquellas que son relativamente graves, son debidas a la disminución del número de neutrófilos. Sin embargo, en el presente estudio encontramos que en estos pacientes, que fueron seguidos por un período variable de 183 días hasta 13 años, fue más bien la fórmula roja y las plaquetas las que guardaron una asociación inversa con la tasa de infecciones. Sorpresivamente los neutrófilos, al igual que los

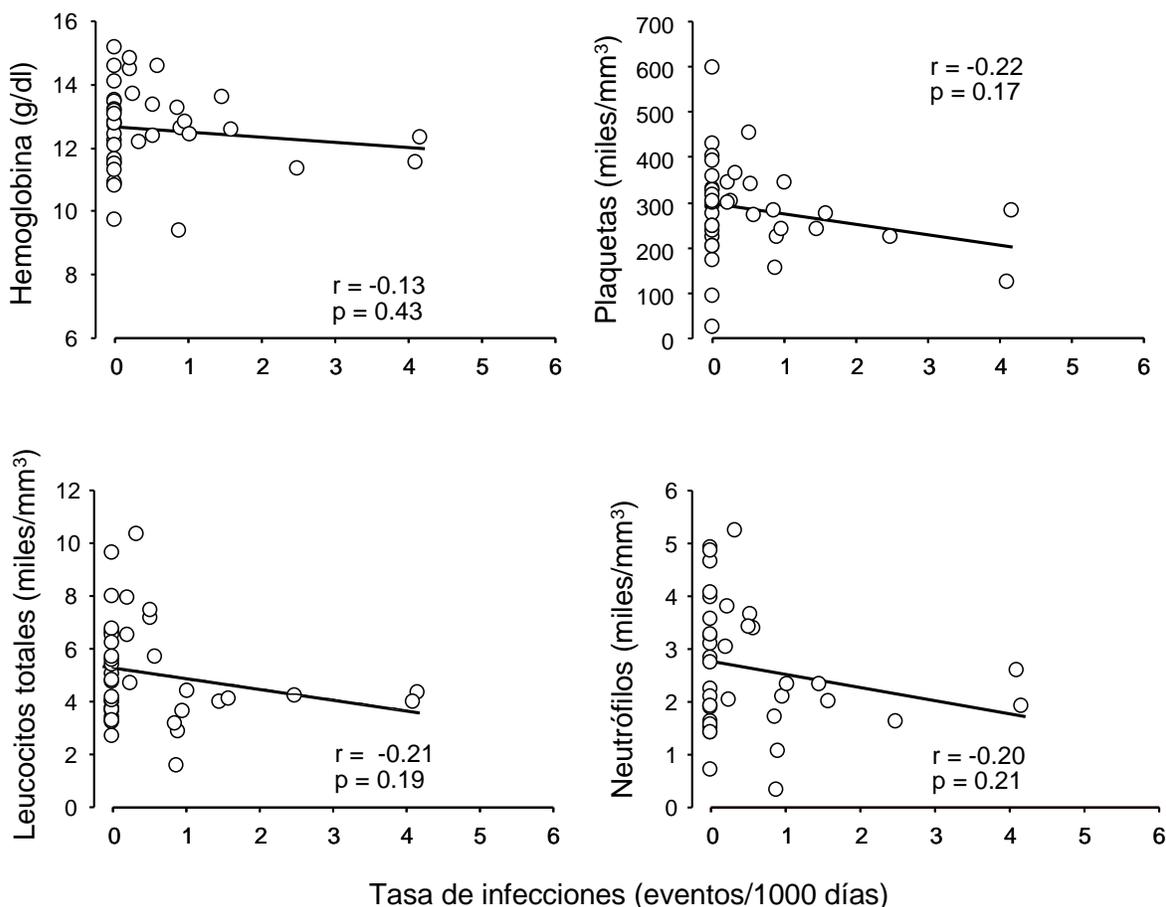
## INFECCIONES GRAVES



**Figura 4.** Correlación de la tasa de infecciones graves (neumonía, bacteremia, fungemia, sepsis o choque séptico) con parámetros hematológicos durante el seguimiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. Los símbolos representan el promedio ponderado de los exámenes de laboratorio practicados a cada paciente durante el seguimiento. Se muestra el coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) y su significancia estadística ( $p$ ).

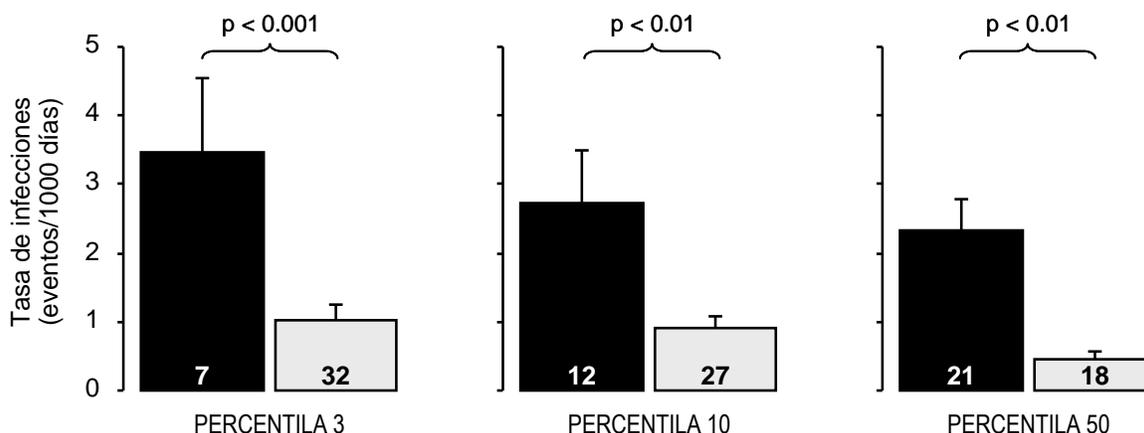
leucocitos totales, no mostraron esa misma asociación. Los resultados del presente estudio corroboran lo encontrado en un estudio similar realizado anteriormente [36]. En ese estudio se revisaron los expedientes de 32 niños con LLA y se encontró que la tasa anual de infecciones estaba relacionada inversamente a la concentración global de hemoglobina ( $r=-0.52$ ,  $p=0.003$ ) o de eritrocitos ( $r=-0.53$ ,  $p=0.004$ ), indicando que mientras menor concentración de hemoglobina o eritrocitos tenían los pacientes, mayor era la tasa de infección presentaban. Al igual que nuestros resultados, en dicho estudio la asociación de las infecciones con la fórmula roja fue incluso más intensa que la que tuvo con neutrófilos ( $r=-0.34$ ,  $p=0.06$ ) o leucocitos totales ( $r=-0.24$ ,  $p=0.28$ ) o con

## INFECCIONES NO GRAVES



**Figura 5.** Correlación de la tasa de infecciones no graves con parámetros hematológicos durante el seguimiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. Los símbolos representan el promedio ponderado de los exámenes de laboratorio practicados a cada paciente durante el seguimiento. Se muestra el coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) y su significancia estadística ( $p$ ).

marcadores nutricionales como albúmina ( $r=-0.26$ ,  $p=0.19$ ) y colesterol ( $r=-0.04$ ,  $p=0.85$ ). Tal como se comentó extensamente en la sección de Antecedentes, existen mecanismos biológicos que podrían explicar un posible efecto protector antimicrobiano de la hemoglobina a través de la generación de hemocidinas. Una aportación adicional del presente trabajo es que demostramos que las plaquetas también guardan una estrecha asociación inversa con la tasa de infecciones, cuyo mecanismo podría depender también de la generación de péptidos antimicrobianos, tal como se detalla a continuación.



**Figura 6.** Comparación de la tasa de infecciones ocurridas durante el seguimiento de niños con leucemia linfoblástica aguda, de acuerdo a los niveles de hemoglobina. La población total (n=39) se dicotomizó en aquellos cuya hemoglobina estaba por debajo de la percentila 3, 10 o 50 (barras negras) y aquellos con valores iguales o mayores a dichas percentilas (barras grises). Los números dentro de las barras corresponden al número de niños. Los símbolos corresponden a promedio  $\pm$  error estándar. La significancia estadística se calculó con prueba t de Student no pareada.

**Tabla 6. Resultados del análisis de regresión lineal múltiple.**

Variable dependiente	Variabes independientes*	Coficiente $\beta$	Coficiente $\beta$ estandarizado	p
Tasa de infecciones	Hemoglobina	-0.460	-2.000	0.054
	Plaquetas	-0.00773	-2.799	0.009

\* Las variables que también se evaluaron y que se eliminaron del modelo final fueron eritrocitos, hematocrito, leucocitos totales, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, albúmina y colesterol.

### Relación entre plaquetas e infecciones

En dos revisiones realizadas por Yeaman [39] y Smith y Weyrich [40] se expone que las plaquetas, además de su función en la hemostasia, intervienen en la defensa del huésped ya que recientes descubrimientos describen en las plaquetas la expresión de receptores tipo Toll (TLR), que detectan patrones moleculares distintivos de bacterias, lo que les permitiría combatir el proceso infeccioso. En otra revisión, Cognasse y col. [41] describieron que la expresión de los TLR se incrementa significativamente después de la activación de las plaquetas, provocando la liberación de péptidos antimicrobianos llamados **cinocidinas**, que actúan en la defensa del huésped contra la infección.

En otro estudio realizado por Yeaman y col. [42] se evaluó la actividad antimicrobiana asociada con dominios específicos o regiones más amplias del factor plaquetario humano 4 (HPF-4) de la familia de cinocidinas, encontrando eficacia antimicrobiana contra importantes patógenos

humanos: *S. aureus*, *S. typhimurium* y *C. albicans*. En un estudio de Youssefian y col. [43] los autores concluyeron que las plaquetas pueden fagocitar activamente a *S. aureus*, hallazgo que refuerza el concepto de que las plaquetas son elementos que intervienen en la defensa del huésped, faltando por descifrar si esta actividad antimicrobiana está más relacionada con la internalización del microorganismo o con la degranulación de péptidos microbicidas. Finalmente, un estudio realizado por Mukhopadhyay y col. [44] encontraron que *S. aureus* tiene susceptibilidad *in vitro* a las cinocidinas plaquetarias (las cuales son inducidas por trombina-1).

### **Dirección de causalidad**

En el presente estudio corroboramos nuestra hipótesis de que la tasa de infecciones ocurridas durante el seguimiento de niños con LLA tenía una asociación inversa con los elementos de la fórmula roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y las plaquetas. Esto implica que mientras más bajas eran las concentraciones de hemoglobina mayor era la tasa de infecciones.

La dirección de la causalidad de esta asociación entre hemoglobina e infecciones podría ser en ambos sentidos. Si bien nosotros postulamos que la producción de péptidos antimicrobianos por derivados de la hemoglobina o producidos por las plaquetas podrían ser los responsables de una menor tasa de infecciones, podría especularse que la causalidad podrían ser en el sentido contrario, es decir, que los procesos infecciosos estén originando disminución de la hemoglobina. En este sentido, está bien descrito que las infecciones, al igual que algunas enfermedades inflamatorias crónicas tales como la artritis reumatoide, las enfermedades intestinales crónicas inflamatorias y la insuficiencia renal, se acompañan de anemia (llamada anemia de las enfermedades crónicas) [45]. Esta anemia es debida a que algunas citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 y TNF- $\alpha$ ) promueven la síntesis de hepcidina que, a su vez, disminuye la actividad de la ferroportina I. Esta última proteína es necesaria para que el hierro absorbido por el enterocito pase a la circulación sanguínea, por lo que al estar inactivada el hierro queda atrapado intracelularmente y queda destinado a excretarse en las heces al sobrevenir el recambio de enterocitos. Sin embargo, este mecanismo se ha descrito en infecciones persistentes y crónicas a distintos niveles (pulmonares, pélvicas, urológicas, etc.), por lo que no es aplicable en el presente estudio en donde los procesos infeccioso eran de tipo agudo y transitorio, por lo que no es esperable que hubieran tenido un efecto notable sobre la absorción de hierro.

## CONCLUSIONES

Nuestros resultados muestran que conforme descienden los niveles de la fórmula roja (hemoglobina, hematocrito y eritrocitos) o plaquetas, mayor tasa de infecciones se presentan durante el seguimiento de pacientes con LLA. Esta asociación con las infecciones fue más intensa que la que presentaban los neutrófilos o los leucocitos totales, lo que parece poner en duda el concepto clásico de que la neutropenia es el principal factor que origina la susceptibilidad a infecciones, por lo que se requieren mayores estudios para establecer la relevancia real de nuestros hallazgos.

## REFERENCIAS

1. Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, Raetz E, Relling M, Davies S, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program** 2003:102-31.
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. Michel G. Leucemia linfoblástica aguda del niño y del adolescente: clínica y tratamiento. EMC Pediatría. Paris: Elsevier Masson; 2008.
4. 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.
5. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. **N Engl J Med** 1998; 339:605-15.
6. Mejía Aranguré JM. Epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda infantil. **Rev Hematol** 2010; 11:35-6.
7. Fajardo-Gutierrez A, Navarrete-Martinez A, Reynoso-Garcia M, Zarzosa-Morales ME, Mejía-Arangure 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. 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. In: Fajardo-Gutiérrez A, editor. Cáncer en el niño-Epidemiología descriptiva. México: Ediciones Cuéllar; 2002.
9. Rodríguez L, González-Llano O, Mancias C, Pompa T, González G, Sandoval A, et al. Observaciones sobre la incidencia de leucemias agudas en el Noreste de México. **Rev Hematol** 2010; 11:78-81.
  10. de Camargo B, de Oliveira Santos M, Rebelo MS, de Souza Reis R, Ferman S, Noronha CP, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. **Int J Cancer** 2010; 126:715-20.
  11. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Desandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. **Eur J Cancer Prev** 2010; 19:173-81.
  12. Marcos-Gragera R, Cervantes-Amat M, Vicente ML, de Sanjose S, Guallar E, Godoy C, et al. Population-based incidence of childhood leukaemias and lymphomas in Spain (1993-2002). **Eur J Cancer Prev** 2010; 19:247-55.
  13. Atienza L. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. **Pediatría Integral** 2012; 16:453-62.
  14. Mejia-Arangure JM, Fajardo-Gutierrez A, Perez-Saldivar ML, Gorodezky C, Martinez-Avalos A, Romero-Guzman L, et al. Magnetic fields and acute leukemia in children with Down syndrome. **Epidemiology** 2007; 18:158-61.
  15. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. **Lancet** 2008; 371:1030-43.
  16. Graubner UB, Porzig S, Jorch N, Kolb R, Wessalowski R, Escherich G, et al. Impact of reduction of therapy on infectious complications in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr Blood Cancer** 2008; 50:259-63.
  17. De Martino M, Guazzelli C, Biadaioli R, Cosenza E, Novembre E, Pisanu C, et al. [Neutrophil function in children with acute lymphoblastic leukemia]. **Ann Sclavo** 1977; 19:1109-18.
  18. Tanaka F, Goto H, Yokosuka T, Yanagimachi M, Kajiwara R, Naruto T, et al. Suppressed neutrophil function in children with acute lymphoblastic leukemia. **Int J Hematol** 2009; 90:311-7.
  19. 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.
  20. Liu L, Zeng M, Stamler JS. Hemoglobin induction in mouse macrophages. **Proc Natl Acad Sci U S A** 1999; 96:6643-7.

21. Biagioli M, Pinto M, Cesselli D, Zaninello M, Lazarevic D, Roncaglia P, et al. Unexpected expression of alpha- and beta-globin in mesencephalic dopaminergic neurons and glial cells. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2009; 106:15454-9.
22. Newton DA, Rao KM, Dluhy RA, Baatz JE. Hemoglobin is expressed by alveolar epithelial cells. **J Biol Chem** 2006; 281:5668-76.
23. Nishi H, Inagi R, Kato H, Tanemoto M, Kojima I, Son D, et al. Hemoglobin is expressed by mesangial cells and reduces oxidant stress. **J Am Soc Nephrol** 2008; 19:1500-8.
24. Schally AV, Baba Y, Nair RM, Bennett CD. The amino acid sequence of a peptide with growth hormone-releasing activity isolated from porcine hypothalamus. **J Biol Chem** 1971; 246:6647-50.
25. Ivanov VT, Karelin AA, Philippova MM, Nazimov IV, Pletnev VZ. Hemoglobin as a source of endogenous bioactive peptides: the concept of tissue-specific peptide pool. **Biopolymers** 1997; 43:171-88.
26. Gomes I, Dale CS, Casten K, Geigner MA, Gozzo FC, Ferro ES, et al. Hemoglobin-derived peptides as novel type of bioactive signaling molecules. **AAPS J** 2010; 12:658-69.
27. Mak P, Wojcik K, Silberring J, Dubin A. Antimicrobial peptides derived from heme-containing proteins: hemocidins. **Antonie Van Leeuwenhoek** 2000; 77:197-207.
28. Parish CA, Jiang H, Tokiwa Y, Berova N, Nakanishi K, McCabe D, et al. Broad-spectrum antimicrobial activity of hemoglobin. **Bioorg Med Chem** 2001; 9:377-82.
29. Liepke C, Baxmann S, Heine C, Breithaupt N, Standker L, Forssmann WG. Human hemoglobin-derived peptides exhibit antimicrobial activity: a class of host defense peptides. **J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci** 2003; 791:345-56.
30. Mak P. Hemocidins in a functional and structural context of human antimicrobial peptides. **Front Biosci** 2008; 13:6859-71.
31. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. **Chest** 2005; 128:1201-8.
32. Ozyilmaz E, Kokturk N, Teksut G, Tatlicioglu T. Unsuspected risk factors of frequent exacerbations requiring hospital admission in chronic obstructive pulmonary disease. **Int J Clin Pract** 2013; 67:691-7.

33. Juárez-Morales MC, Díez JM, Castuera-Gil A, Pérez de Oteyza A. Anemia en pacientes ingresados por una exacerbación de EPOC. Influencia sobre el pronóstico de la enfermedad. **Rev Patol Respir** 2013; 16:37-41.
34. Zavarreh RH, Zahmatkesh MM, Vakili M, Shahriari-Ahmadi A, Ali-Zohal M, Arabi M, et al. Association between anemia and COPD in Iranian Population. **International Journal of Hematology Oncology and Stem Cell Research** 2013; 7:6-10.
35. Kollert F, Tippelt A, Muller C, Jorres RA, Porzelius C, Pfeifer M, et al. Hemoglobin levels above anemia thresholds are maximally predictive for long-term survival in COPD with chronic respiratory failure. **Respir Care** 2013; 58:1204-12.
36. Tolteca-Barbosa O. Estudio retrospectivo para evaluar si los niveles bajos de colesterol son factor de riesgo para desarrollar eventos infecciosos en niños con leucemia linfoblástica aguda [Tesis para obtener el grado de Especialista en Pediatría]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2010. Disponible en la URL: <http://132.248.9.195/ptd2010/abril/0656911/Index.html>.
37. Zar JH. Biostatistical analysis. 4ª ed. ed. Upper Saddle River: Prentice Hall; 1999.
38. Dallman PR, Siimes MA. Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. **J Pediatr** 1979; 94:26-31.
39. Yeaman MR. Platelets in defense against bacterial pathogens. **Cell Mol Life Sci** 2010; 67:525-44.
40. Smith TL, Weyrich AS. Platelets as central mediators of systemic inflammatory responses. **Thrombosis Research** 2011; 127:391-4.
41. Cognasse F HH, Chavarin P, et al. . Evidence of toll-like receptor molecules on human platelets. **Immunol Cell Biol** 2005; 83:196-8.
42. Yeaman MR, Yount NY, Waring AJ. Modular determinants of antimicrobial activity in platelet factor-4 family kinocidins. **Biochim Biophys Acta** 2007; 1768:609-19.
43. Youssefian T, Drouin A, Masse JM. Host defense role of platelets: engulfment of HIV and Staphylococcus aureus occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation. **Blood** 2002; 99:4021-9.

44. Mukhopadhyay K, Whitmire W, Xiong YQ. In vitro susceptibility of *Staphylococcus aureus* to thrombin-induced platelet microbicidal protein-1 (tPMP-1) is influenced by cell membrane phospholipid composition and asymmetry. **Microbiology** 2007; 153:1187-97.
45. Kwaan HC. Infection and anemia. **Infect Disord Drug Targets** 2011; 11:40-4.

## **ANEXOS**

Anexo 1. Hojas de recolección de datos

Nombre del paciente _____		Folio
Número de afiliación		Fecha en que se recopiló la información
Sexo	Edad	Fecha de nacimiento
Tipo de leucemia		Fecha del diagnóstico de leucemia
Sx Down	Raza	Leucocitos al Dx
Citogenética	Afección del SNC	
Morfología celular	Respuesta al Qx inicial	
Causa del fallecimiento	Fecha del FALLECIMIENTO (fin del seguimiento por deceso)	
Fecha de la última nota en el expediente (fin del seguimiento)		
<b>QUIMIOTERAPIA</b>		
Fecha inicio de QTx		
Fecha de término de QTx		
Fármacos recibidos:		
Observaciones:		

Folio

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

EXAMENES DE LABORATORIO										
Fecha de examen										
Albúmina										
Eritrocitos										
Hemoglobina										
Leucocitos totales										
Linfocitos totales										
Neutrófilos totales										
Eosinófilos totales										
Plaquetas										
Colesterol total										

EXAMENES DE LABORATORIO										
Fecha de examen										
Albúmina										
Eritrocitos										
Hemoglobina										
Leucocitos totales										
Linfocitos totales										
Neutrófilos totales										
Eosinófilos totales										
Plaquetas										
Colesterol total										

Folio

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

EPISODIOS FEBRILES			
Fecha del episodio febril			
Infección(es) diagnosticadas:			
Documentada(s) por qué exámenes:			
Servicio que Dx la infección:			
Tratamiento:			
Observaciones:			

EPISODIOS FEBRILES			
Fecha del episodio febril			
Infección(es) diagnosticadas:			
Documentada(s) por qué exámenes:			
Servicio que Dx la infección:			
Tratamiento:			
Observaciones:			