



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

**Correlación entre la cuenta absoluta
de neutrófilos al momento del
ingreso hospitalario por sepsis y el
desarrollo de choque séptico
hipotenso en pacientes con
Leucemia linfoblástica aguda en
Inducción a la remisión.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:**

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dr. Luis Emilio Alvarez Valencia

TUTORA:

Dra. Gabriela Hernández Pliego



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



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.

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TUTORES:

DRA. GABRIELA HERNÁNDEZ PLIEGO
MÉDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DRA. DANIELA DE LA ROSA ZAMBONI
ENCARGADA DEL DESPACHO DE LA SUBDIRECCIÓN DE ATENCIÓN
INTEGRAL AL PACIENTE
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIAS

A mis padres quienes me han apoyado desde el primer día de mi vida.

A mi hermana quien ha sido un gran apoyo desde que nos conocemos.

A mis amigos quienes son un pilar enorme en mi grupo de apoyo.

A mis asesores de tesis Dra. Gabriela Hernández y Dra. Daniela de la Rosa quienes han sido mi guía y ejemplo a seguir.

Para ellos es esta una dedicatoria de tesis, pues es a ellos a quienes se las debo por su apoyo incondicional.

ÍNDICE

Antecedentes -----	1
Marco teórico-----	3
Planteamiento del problema -----	13
Pregunta de investigación -----	14
Justificación -----	15
Hipótesis -----	16
Objetivos -----	17
Metodología -----	18
Plan de análisis estadístico-----	20
Descripción de variables -----	21
Consideraciones éticas-----	23
Resultados-----	24
Discusión-----	29
Conclusión-----	32
Cronograma de actividades -----	33
Referencias bibliográficas -----	34
Limitaciones del estudio-----	39

RESUMEN

Antecedentes. La mayoría de las muertes en niños con leucemia linfoblástica aguda son consecuencia de complicaciones asociadas al tratamiento, dentro de las que destacan de forma prominente las infecciones, siendo la causa de alrededor de 80% de los fallecimientos ⁽¹⁾. La inmunidad innata representa una defensa filogenéticamente antigua contra los microorganismos ⁽¹⁾. La sepsis y el choque séptico resultan de la desregulación de la inmunidad innata ⁽²⁾.

Justificación. Establecer una asociación entre la cuenta absoluta de neutrófilos y el desarrollo de choque séptico hipotenso en este grupo de pacientes con leucemia, puede sentar las bases para el desarrollo de estrategias encaminadas a la prevención de infecciones, al tratamiento oportuno de éstas, o a evitar descensos acentuados en el número de neutrófilos.

Hipótesis. Una cuenta absoluta de neutrófilos por debajo de 500 células por mm³ se asocia directamente con un riesgo incrementado de choque séptico hipotenso al momento del ingreso hospitalario por una causa infecciosa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda durante la inducción a la remisión.

Objetivo. Definir si la cuenta absoluta de neutrófilos predice el desarrollo de choque séptico hipotenso en pacientes con leucemia linfoblástica aguda durante la inducción a la remisión.

Metodología. Estudio cohorte retrospectivo. Se realizó análisis estadístico con STATA versión 14 con medidas de tendencia central (mediana o media), medidas de dispersión (desviación estándar) y pruebas de contraste de hipótesis (chi²).

Resultados. De los pacientes analizados, 13 (46.42%) eran mujeres y 15 (53.57%) eran hombres. La edad promedio de los pacientes era de 8 años y 5 meses. De los 39 eventos infecciosos analizados, 20 (51.28%) tenían síndrome de respuesta inflamatoria sistémica al momento del diagnóstico, 9 (23.07%) choque hipotenso, y 10 (25.64%) choque compensado. La cuenta absoluta de neutrófilos al momento del diagnóstico infeccioso, tenía un rango de 0 hasta 7420, con una mediana de 111.

Se realizó análisis estadístico del estado clínico de los pacientes al ingreso con el grado de neutropenia sin encontrar significancia estadística ($p=0.686$) y un análisis a las 72hrs de evolución con significancia estadística ($p=0.000$)

Conclusión. Es más probable el desarrollo de choque séptico hipotenso en aquellos con menos de 500 neutrófilos por mm^3 de sangre periférica. El choque séptico se presenta en una proporción mayor en los pacientes preescolares que en los adolescentes, posiblemente en relación a una farmacocinética distinta en estos grupos etarios, y a una relativa mayor dosis ponderal en los pacientes preescolares. El pronóstico no se encuentra relacionado con la cuenta total de neutrófilos ya que no encontramos diferencias entre los que se encontraban con neutropenia y los que no.

ANTECEDENTES

Una de las principales causas de mortalidad en niños y adolescentes en el mundo es el cáncer, cada año son diagnosticados aproximadamente 300,000 niños y adolescentes. ⁽¹⁾. En México se diagnostican anualmente de cáncer entre 5000 y 6000 niños, de edades comprendidas entre los 0 y los 18 años; ocasiona la muerte de aproximadamente 2300 niños por año en nuestro país, lo que lo convierte en la principal causa de mortalidad de pacientes entre los 5 y los 14 años. ⁽²⁾

Se han logrado mejoras notables en la supervivencia de niños y adolescentes con cáncer ⁽¹⁾, ⁽³⁾. Entre 1975 y 2010, la mortalidad por cáncer infantil disminuyó en más de 50% ⁽¹⁾, ⁽³⁾. Dentro de las neoplasias malignas, las leucemias se reportan a nivel mundial como la tercera parte en frecuencia. Para la leucemia linfoblástica aguda, la tasa de supervivencia general a 5 años aumentó en el período de 1975 a 2010 de 60 a cerca de 90% en los niños menores de 15 años, y de 28 a más de 75% en los adolescentes de 15 a 19 años ⁽³⁾.

Un gran número de muertes en niños con leucemia linfoblástica aguda son consecuencia de complicaciones asociadas al tratamiento, destacando de manera prominente las infecciones, siendo la causa de alrededor de 80% de los fallecimientos para este grupo de pacientes ⁽⁴⁾.

En niños que reciben tratamiento antineoplásico el desarrollo de neutropenia es una reacción adversa común y un tercio de estos niños van a desarrollar fiebre coincidiendo con el período neutropénico o hasta tres episodios de fiebre y neutropenia por año ⁽³⁾. La sepsis y el choque séptico resultan de la desregulación de la inmunidad innata ⁽⁴⁾. Estudios en los que se utilizó el factor estimulante de colonias con el objetivo de incrementar la cuenta de neutrófilos, demuestran una mayor supervivencia entre los pacientes con sepsis en los que se empleó el fármaco ⁽³⁾, no obstante, debido a la naturaleza de la leucemia, el factor estimulante de colonias está contraindicado en la

mayoría de los protocolos para pacientes con esta neoplasia, dado su mecanismo de acción.

Los pacientes con neutropenia febril pueden progresar rápidamente a sepsis y éste a su vez a choque séptico, el cual se encuentra dentro de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes pediátricos de acuerdo con los CDC (Centers for Disease Control and Prevention), quienes reportaron hasta 727,000 casos en 2013 ⁽⁷⁾.

MARCO TEÓRICO

1. Leucemia linfoblástica aguda

La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia maligna más común en niños; representa una cuarta parte de todos los casos de cáncer en la infancia, siendo el 72% de los casos de leucemia en este grupo etario (la proporción restante de leucemias está ocupada por la leucemia mieloide aguda, principalmente). En Estados Unidos la incidencia es de 30 casos por millón en personas menores de 20 años, con un pico en su incidencia entre los 3 y los 5 años. Esta incidencia varía de acuerdo con la raza y al grupo etario, encontrando 14.8 casos por millón en pacientes de raza negra, 35.6 casos por millón en pacientes raza blanca y 40.9 casos por millón en pacientes hispanos; la leucemia linfoblástica aguda en la infancia se presenta más frecuentemente en niños que en niñas ^{(13), (14)}.

1.1 Bases genéticas

Encontramos distintos factores genéticos (destacando la trisomía 21), los cuales se encuentran asociados con mayor riesgo para el desarrollo de leucemia linfoblástica aguda, sin embargo, lo más frecuente es que se presenten como casos esporádicos en los que no es posible determinar alguna alteración predisponente al desarrollo de esta neoplasia ⁽¹³⁾.

Para la generación de una clona leucémica se ven implicadas alteraciones cromosómicas somáticas, por ejemplo, aneuploidías y rearrreglos estructurales, que traen como consecuencia una desregulación en la expresión génica (expresión de proteínas de fusión quiméricas, pérdida en la expresión de genes supresores tumorales o sobreexpresión de protooncogenes). Los genomas de la leucemia linfoblástica aguda infantil contienen en promedio de 10 a 20 mutaciones codificantes al momento del diagnóstico, y hasta aproximadamente dos veces ese número al momento de una recaída ⁽¹⁴⁾.

Un 80 a 85% de los casos de leucemia linfoblástica aguda infantil expresan marcadores que indican el origen en un precursor de células B, mientras que el 15%

presenta marcadores de un linaje temprano de células T y 2% marcadores de células B maduras ⁽¹⁹⁾.

La leucemia linfoblástica pediátrica de linaje temprano de células B presenta hiperdiploidía (más de 50 cromosomas) en el 25 a 30% de los casos relacionada con buen pronóstico; de 2 a 3% de los casos presentan hipodiploidía (30 a 39 cromosomas) se encuentra relacionada con peor pronóstico ⁽¹³⁾.

Las translocaciones cromosómicas y reacomodos intracromosómicos son dos de los probables eventos iniciales en la leucemogénesis, incluso se pueden detectar en muestras de sangre de neonatos años antes de que inicien las manifestaciones clínicas de la leucemia linfoblástica aguda ⁽¹³⁾.

Hay dos clases funcionales de translocaciones, la primera reacomoda los oncogenes dentro de regiones reguladoras de genes activamente transcritos ⁽¹²⁾, la segunda clase yuxtapone dos genes para codificar una proteína quimérica que tiene funciones diferentes a las proteínas de las que se originó; aquí encontramos la translocación t(9;22) que resulta en la formación del cromosoma Philadelphia, y reordenamientos de 11q23, que da origen al gen MLL ⁽¹³⁾, ⁽¹⁵⁾. El cromosoma Philadelphia da origen a la fusión de los genes BCR-ABL1, que codifica para la proteína del mismo nombre, siendo un receptor tirosina-cinasa constitutivamente activo; el gen MLL codifica una metiltransferasa de histonas que se encuentra involucrada en la regulación epigenética del desarrollo de las células sanguíneas ⁽¹⁵⁾.

1.2 Factores pronósticos

Los factores que predicen un riesgo alto o bajo de supervivencia libre de enfermedad se utilizan para determinar la intensidad del tratamiento y para la selección de pacientes candidatos a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas tras la primera remisión; dentro de estos factores pronósticos encontramos manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico, características biológicas y genéticas, y la respuesta al tratamiento ⁽¹³⁾.

1.2.1 Manifestaciones clínicas

Los síntomas típicos de la leucemia son consecuencia de un fracaso en la hematopoyesis normal, resultando en anemia, trombocitopenia y leucopenia, mismas que se traducen en palidez, fatiga, petequias, púrpura, sangrado y fiebre.⁽¹²⁾

Cuando existe una diseminación leucémica extramedular se encuentran linfadenopatía, masa mediastinal, hepatomegalia, esplenomegalia, aumento del volumen testicular, parálisis de nervios craneales, convulsiones y dolor óseo; la hepatoesplenomegalia ocurre en aproximadamente dos tercios de los pacientes y generalmente es asintomática. La linfadenopatía, generalmente es indolora, puede ser localizada o generalizada. Los signos o síntomas de afectación del sistema nervioso central rara vez se observan en el momento del diagnóstico inicial. La duración de los síntomas en niños que presentan leucemia linfoblástica aguda puede variar de días a meses ⁽¹³⁾.

La edad menor a 1 año y mayor a 10 años, el sexo masculino, y la infiltración inicial de los testículos y del sistema nervioso central se han asociado con un mal pronóstico.
⁽¹²⁾

1.2.2 Características biológicas

Una manera de clasificar las leucemias agudas infantiles es mediante la expresión de marcadores de superficie celular y citoplasmáticos; aquí encontramos dos grupos aquellas que se originan en un precursor de linfocitos B (85%), y aquellas que se originan en un precursor de linfocitos T (15%). La expresión de marcadores de linaje T es de mal pronóstico en las leucemias agudas ⁽¹³⁾.

La expresión de marcadores de linaje T predomina en pacientes hombres, de raza negra, mayores de 10 años, con cuenta inicial de leucocitos alta, y con infiltración a nódulos mediastinales y a sistema nervioso central ⁽¹³⁾.

1.2.3 Características genéticas

La hiperdiploidía alta y la t (12;21), que codifica el gen ETV6-RUNX1, se asocian con un pronóstico favorable, mientras que la hipodiploidía con menos de 44 cromosomas, los reordenamientos de MLL, BCR-ABL1 y CRLF2, y la amplificación del cromosoma 21, se asocian con un pronóstico precario ⁽¹³⁾.

1.2.4 Respuesta al tratamiento

El descenso de al menos 1000 blastos por mm³ de sangre periférica, 7 días posteriores de tratamiento con esteroides es un factor de buen pronóstico, sin embargo, el factor pronóstico más importante es el tiempo que se necesita para eliminar el volumen de células leucemoides hasta niveles indetectables con quimioterapia combinada ⁽¹³⁾.

1.3 Diagnóstico

Para el diagnóstico definitivo de leucemia se realiza un aspirado de médula ósea, que si bien un resultado de >5% de blastos es altamente sugestivo, distintos protocolos coinciden en un mínimo del 25% de blastos para establecer el diagnóstico (excepto en presencia de algunas lesiones citogenéticas patognomónicas específicas, donde la cifra requerida es menor)⁽¹⁹⁾.

1.4 Tratamiento

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda se divide actualmente en tres a cinco elementos principales, los cuales son: inducción a la remisión, terapia preventiva del sistema nervioso central/consolidación, mantenimiento provisional, intensificación retardada y terapia de mantenimiento (a veces llamada continuación). La intensidad de la terapia siempre se ajusta al riesgo de recaída, y la terapia más intensa se administra dentro de los primeros 6 meses a 1 año, generalmente de 2 a 3 años de tratamiento ⁽¹¹⁾.

Hasta el 98% de los niños con leucemia aguda linfoblástica alcanzan la remisión; se prevé que cerca de 85% de los pacientes de 1 a 18 años de nuevo diagnóstico sobrevivan sin complicaciones a largo plazo y que hasta el 90% sobrevivan a los 5 años ⁽¹²⁾.

El 'Protocolo de manejo para pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica no tratados previamente' del 2003 del Hospital Infantil de México Federico Gómez es el instrumento que guía el tratamiento de los pacientes con esta enfermedad en el departamento de Hemato-Oncología. El tratamiento se divide en tres fases: inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento. La inducción a la remisión es la fase inicial del tratamiento, que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces (2 a 3 log) la carga leucémica, eliminando en lo posible las células con resistencia primaria; la remisión se ve reflejada en la desaparición clínica de enfermedad detectable, en la recuperación hematológica, en la disminución de los blastos en médula ósea a menos de 5%, ausencia de blastos en el líquido cefalorraquídeo y un nivel de enfermedad mínima residual detectable por reacción en cadena de la polimerasa o citometría de flujo menor a 10^{-5} ; lo anterior puede ser logrado en 98% de los casos empleando una combinación de 4 a 6 medicamentos en un programa intensivo durante las primeras 4 a 6 semanas e incluye el uso de quimioterapia intratecal; en este protocolo la primera semana incluye una ventana terapéutica con esteroide (prednisona) que se emplea con el fin de evaluar la respuesta al medicamento como factor pronóstico, además de reducir las complicaciones metabólicas relacionadas con la carga leucémica que se presentan al iniciar quimioterapia; los otros medicamentos empleados son vincristina, daunorrubicina y L-asparaginasa, además se administran metotrexate, dexametasona y arabinósido de citosina por vía intratecal ⁽¹⁶⁾.

Desafortunadamente, la mayoría de muertes relacionadas al tratamiento ocurren durante episodios recurrentes y prolongados de neutropenia causados por la quimioterapia o por la misma enfermedad que inhibe la recuperación de la médula ósea en la etapa de inducción. ⁽¹⁶⁾.

Un dato esperanzador es que el riesgo de muerte durante la inducción a la remisión se ha logrado disminuir hasta la mitad en un periodo de 20 años, esto puede deberse a que los centros especializados han adquirido habilidades y experiencia en la administración de quimioterapia intensiva y en el manejo de complicaciones graves del

tratamiento, mencionando también que con el paso del tiempo y con mejores tecnologías para investigación y desarrollo, las herramientas para el cuidado intensivo, y de apoyo hematológico y antiinfeccioso, concomitantemente ha mejorado.

Un informe del St Jude Children's Research Hospital, describe que, en un período de 10 años, el riesgo de muerte asociada al tratamiento disminuyó de $3.1 \pm 0.9\%$ a $2.5 \pm 1.0\%$. Aproximadamente 68% de las muertes fueron causadas por infecciones (en la mitad de los casos el agente infeccioso no se pudo definir exactamente) ⁽¹⁶⁾.

2. Neutropenia febril y sepsis en pacientes con cáncer

La inmunidad innata representa una línea de defensa filogenéticamente antigua contra los microorganismos; la inmunidad adquirida por otra parte se basa en la memoria de patógenos expuestos previamente resultando en receptores que reconocen antígenos. ⁽¹⁰⁾. Se piensa que la función de la inmunidad innata, en relación con la inmunidad adaptativa, implica la señalización de la presencia de microbios y su necesidad de desarrollar una respuesta inmunitaria. Las manifestaciones de sepsis y choque séptico resultan de la desregulación de la inmunidad innata ⁽¹⁹⁾.

La neutropenia es causada por la infiltración de la médula ósea por los linfoblastos en las primeras etapas del tratamiento, sin embargo, en fases subsecuentes es principalmente consecuencia de la mielosupresión causada por la quimioterapia (o en su caso, por la radioterapia), así como por la influencia de comorbilidades. ⁽⁵⁾

Se clasifica como leve cuando la cuenta absoluta de neutrófilos en sangre periférica se encuentra entre >1000 y 1500 células por mm^3 , moderada cuando se encuentra entre >500 y 1000 células por mm^3 , grave cuando se halla entre >100 y 500 , y profunda cuando se cuantifican ≤ 100 células por mm^3 . ⁽⁵⁾

Se define como fiebre y neutropenia a la presencia de temperatura oral $\geq 38.3^\circ\text{C}$ en una medición aislada, o $\geq 38^\circ\text{C}$ sostenida por una hora, en el contexto de una cuenta

absoluta de neutrófilos ≤ 500 células por mm^3 , o un recuento absoluto de neutrófilos que se espera disminuya a menos de 500 células por mm^3 durante las próximas 48 horas ⁽³⁾. A su vez, la sepsis se define como la presencia posible o documentada de un proceso infeccioso en presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, y el choque séptico como sepsis asociada a disfunción cardiovascular con o sin hipotensión ⁽⁵⁾.

Los signos de choque séptico en las primeras fases con frecuencia son leves y a veces difíciles de reconocer porque la perfusión periférica puede parecer normal ⁽¹³⁾. Puesto que el choque séptico se desencadena por una infección o sus derivados, el niño puede tener fiebre o hipotermia (como efecto de la liberación de citocinas endógenas por células del endotelio) ⁽²⁾, y el recuento de leucocitos puede estar disminuido, normal o aumentado ⁽⁴⁾.

En pacientes con neutropenia febril, la etiología de las infecciones es variada, pero destacan por frecuencia las de tipo bacteriano hasta en un 40% (se aíslan principalmente *Staphylococcus aureus*, especies de enterococos y especies de estreptococos); las infecciones virales son menos frecuentes (los principales virus detectados son sincitial respiratorio, varicela, adenovirus, rotavirus y parainfluenza) ⁽¹⁰⁾. Las infecciones fúngicas se encuentran presentes sólo en el 4% de los casos y ocurren de una manera tardía respecto a los primeros eventos de neutropenia febril; y se consideran un diagnóstico de exclusión ya que se deben sospechar cuando ocurren episodios de neutropenia prolongada y profunda, y cuando persiste la fiebre al menos por 96 horas después de haber iniciado la cobertura antimicrobiana de amplio espectro ⁽¹¹⁾.

En el caso del choque séptico, los patógenos más comunes involucrados son bacterias Gram negativas, Gram positivas y microorganismos bacterianos combinados ⁽¹⁾. *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* son los Gram positivos más comúnmente aislados, mientras que las especies de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* predominan entre los Gram negativos ⁽⁷⁾.

La sepsis se manifiesta de forma clínica con fiebre, hipotermia, taquicardia, taquipnea, estado mental alterado, edema, saturación venosa elevada, oliguria, íleo paralítico y retraso en el llenado capilar; en los exámenes de laboratorio se incluyen hiperglucemia, leucocitosis o leucopenia, bandas >10%, trombocitopenia, proteína c reactiva en plasma elevada, procalcitonina plasmática elevada, hiperbilirrubinemia, coagulopatía, elevación de azoados y niveles elevados de lactato⁽²⁴⁾.

En el choque séptico, la vasodilatación periférica no compensada trae como consecuencia hipoperfusión orgánica a pesar de estar conservado o aumentado el gasto cardíaco, lo que conlleva a una producción insuficiente de trifosfato de adenosina alterando la homeostasis celular pudiendo llevar a la apoptosis ^{(20), (22)}. El factor desencadenante inicial es la liberación de fragmentos celulares bacterianos que estimulan una cascada de citocinas, estas últimas son péptidos con propiedades pro y antiinflamatorias que pueden resultar endoñño endotelial, provocando aumento en la permeabilidad vascular y vasodilatación, y pudiendo progresar a depresión miocárdica y finalmente colapso cardiovascular ⁽²³⁾; niveles elevados de citoquinas han sido correlacionados por García y cols. con un aumento en la mortalidad durante la sepsis⁽²²⁾.

El choque séptico se diagnostica al detectarse las siguientes alteraciones: acidosis metabólica con déficit de base mayor a -5mEq/L, aumento del lactato arterial dos veces por encima del límite superior normal de acuerdo a la edad, oliguria (<0.5ml/Kg/hora), llenado capilar prolongado, y diferencia en la temperatura periférica y central mayor a 3°C⁽²¹⁾.

La neutropenia febril es un diagnóstico de hospitalización muy común en los pacientes pediátricos con cáncer el cual es superado por las hospitalizaciones para administración de quimioterapia (The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada). La mitad de los pacientes tienen una infección demostrada u oculta y alrededor de un 30% presentan bacteriemia.

Hay diversos factores los cuales predisponen al desarrollo de una infección, sin embargo, la neutropenia per se es el principal factor de riesgo; otros factores determinantes son: el número de neutrófilos circulantes, tasa de disminución del conteo absoluto de neutrófilos y la duración de la neutropenia. ⁽⁹⁾.

Se ha propuesto utilizar biomarcadores para predecir la evolución clínica de los pacientes con choque séptico; Fan Yin, et al, evaluaron a pacientes con choque séptico que presentaban neutropenia, y en los que había sido necesario el manejo con aminas vasoactivas y en esos pacientes encontraron niveles elevados de IL-6, IL-10, IFN γ . ⁽³²⁾

En 2002, Santolaya y cols. diseñaron una escala de factores con el propósito de identificar a los pacientes con bajo riesgo de desarrollar una infección bacteriana invasiva y, de este modo, generar protocolos de manejo menos agresivos que los tradicionales. La proteína C reactiva sérica >90mg/L, la hipotensión, el conteo de plaquetas <50,000mm³, un intervalo menor a 7 días desde la última administración de quimioterapia y el contexto de una neoplasia hematológica, fueron factores considerados como de alto riesgo ⁽¹⁰⁾.

En un estudio realizado por Dorantes y cols. en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, se describen a las complicaciones infecciosas como las que más comúnmente afectan a este grupo de pacientes; en este estudio la mortalidad por choque séptico se relacionó con la confirmación de la fiebre al momento del ingreso hospitalario, la neutropenia profunda y el retraso en la administración de la primera dosis de antimicrobiano ⁽¹²⁾.

El manejo inicial de la infección requiere un diagnóstico probable, la obtención de cultivos, el inicio temprano de la terapia antimicrobiana empírica y el control de la fuente infecciosa; la elección de la terapia depende del foco sospechoso de la infección, el entorno en el que se desarrolló la infección, los antecedentes médicos y los patrones de susceptibilidad microbiana ⁽²⁴⁾. El tratamiento antifúngico empírico se debe usar únicamente en pacientes con alto riesgo de candidiasis invasiva ⁽²⁴⁾.

Kumar y cols. demostraron que la administración de antimicrobianos eficaces dentro de la primera hora de hipotensión documentada se asoció con una tasa de supervivencia del 79.9% al alta hospitalaria; cada hora de retraso en administración de antimicrobianos durante las siguientes 6 horas, se asoció con disminución de la supervivencia de 7.6% ⁽²⁵⁾.

En otro estudio publicado por Kumar y cols. en una población semejante, se encontró que la tasa de supervivencia al alta hospitalaria fue del 43.7%; la supervivencia fue similar si la infección estaba documentada o sospechada⁽⁷⁾. La supervivencia al alta hospitalaria con un tratamiento inicial apropiado e inadecuado fue de 52.0% y 10.3%, respectivamente ⁽²⁶⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fiebre y neutropenia es la complicación potencialmente mortal más común en pacientes con cáncer; un 50% de estos pacientes desarrollará al menos un episodio de esta complicación en alguna fase de su tratamiento ⁽¹⁾. La tasa de mortalidad de esta complicación infecciosa en países de ingresos altos va de <1% a 3%, alcanzando en países de ingresos bajos hasta el 13%. En México existe un subregistro en la incidencia de choque séptico secundario a episodios de fiebre y neutropenia en pacientes pediátricos, así como en la mortalidad que este condiciona.

Si bien el factor estimulante de colonias granulocíticas es un fármaco empleado con regularidad en pacientes con cáncer para combatir la mielosupresión que la quimioterapia les ocasiona, se encuentra contraindicado en pacientes con leucemia para la mayoría de los protocolos, ya que tiene un riesgo potencial de estimular también la división de linfoblastos, lo que convierte a los pacientes con leucemia en un subgrupo de pacientes con cáncer especialmente vulnerable a la mielosupresión presente como reacción adversa casi universal de la terapia citostática.

La neutropenia se ha asociado a un pronóstico precario en pacientes con choque séptico, sin embargo, es poco lo que se ha estudiado acerca de esta asociación en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que se encuentran en inducción a la remisión.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una asociación entre la cuenta absoluta de neutrófilos con el desarrollo de choque séptico hipotenso en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que desarrollan infecciones durante la inducción a la remisión?

JUSTIFICACIÓN

El Hospital Infantil de México Federico Gómez es un centro de referencia nacional de pacientes pediátricos, dentro de los cuales los pacientes con cáncer representan alrededor del 70% de su población.

A lo largo del tiempo distintos autores han sugerido y demostrado la importancia de utilizar biomarcadores para predecir la evolución clínica de los pacientes que presentan choque séptico; la importancia de describir y utilizar estos biomarcadores es de vital importancia, ya que nos permite categorizar a los pacientes afectados, y esto a su vez nos ayuda a establecer estrategias que van encaminadas a evitar resultados fatales y mejorar la atención de nuestros pacientes. Ya que el propósito de este trabajo es mejorar la evolución de los pacientes que son el motor de nuestra profesión.

Los pacientes con leucemias agudas en nuestro hospital son la tercera parte de los pacientes con cáncer (80% de ellos leucemia linfoblástica aguda). Tres factores hacen a los pacientes con leucemia linfoblástica aguda especialmente vulnerables en caso de neutropenia febril, a saber: quimioterapia mielosupresora, imposibilidad para el uso de factor estimulante de colonias granulocíticas como terapia de rescate, y lo prolongado del tratamiento (2 a 3 años), que hace más probable el desarrollo repetido de estos episodios infecciosos.

Establecer una asociación entre la cuenta absoluta de neutrófilos y el desarrollo de choque séptico hipotenso en este grupo de pacientes con leucemia, puede sentar las bases para el desarrollo de estrategias encaminadas a la prevención de infecciones, al tratamiento oportuno de éstas, o a evitar descensos acentuados en el número de neutrófilos.

HIPÓTESIS

Una cuenta absoluta de neutrófilos por debajo de 500 células por mm^3 se asocia directamente con un riesgo incrementado de choque séptico hipotenso al momento del ingreso hospitalario por una causa infecciosa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda durante la inducción a la remisión.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Evaluar la asociación de la cuenta absoluta de neutrófilos con el desarrollo de choque séptico hipotenso en pacientes con leucemia linfoblástica aguda durante la inducción a la remisión.

Objetivos específicos:

- Describir el porcentaje de pacientes que presentan neutropenia febril en la inducción a la remisión de la leucemia linfoblástica.
- Estimar la mortalidad de la neutropenia febril en pacientes con leucemia linfoblástica aguda durante la inducción a la remisión.
- Determinar la frecuencia del choque séptico de los pacientes con neutropenia febril al momento de su ingreso hospitalario.
- Describir la cuenta absoluta de neutrófilos para cada uno de los grupos de pacientes con neutropenia febril (choque séptico o no).

METODOLOGÍA

Diseño

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

Población

Pacientes pediátricos, hombres y mujeres, de 1 a 18 años, con leucemia linfoblástica aguda del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el período comprendido entre los años 2018 y 2020.

Criterios de selección

1) Criterios de inclusión:

- a) Pacientes de 1 a 18 años.
- b) Pacientes con leucemia linfoblástica aguda.
- c) Pacientes que hayan cursado y completado la inducción a la remisión en el período comprendido entre el año 2018 y 2020 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de acuerdo al protocolo institucional para esta neoplasia del 2003.
- d) Pacientes hospitalizados por fiebre y neutropenia documentada.

2) Criterios de exclusión:

- a) Pacientes tratados durante la inducción a la remisión parcial o totalmente en otro hospital.
- b) Pacientes referidos a otro hospital sin completar en nuestra institución la inducción a la remisión.
- c) Pacientes con comorbilidades (Cardiopatías, Síndrome de Down e Inmunodeficiencias primarias) que pudieran influir en el estado clínico al momento del ingreso hospitalario por neutropenia febril.

3) Criterios de eliminación

- a) Pacientes que presentaran alta voluntaria durante el tratamiento de la neutropenia febril.
- b) Pacientes con expediente clínico incompleto (o datos incompletos).

Tamaño de la muestra

Los casos a estudiar se obtuvieron mediante muestreo no probabilístico de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda admitidos de forma consecutiva para ser atendidos en nuestra institución, en el período comprendido entre los años 2018 y 2020.

Descripción del estudio

Mediante la revisión del expediente clínico se obtuvieron las siguientes variables: edad al diagnóstico, sexo, fecha de diagnóstico, diagnóstico infeccioso de ingreso, leucocitos iniciales, cuenta absoluta de neutrófilos iniciales, estado al inicio del tratamiento infeccioso, estado a las 72 horas de tratamiento y número de evento infeccioso.

Se elaboró una hoja de recolección de datos y una base de datos con la información obtenida misma que se analizó para el contraste de la hipótesis con el apoyo del paquete estadístico STATA versión 14.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez detectados los expedientes en el departamento de Bioestadística y Archivo clínico de la institución se realizó la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección y los datos (variables) se registraron en una hoja de recolección de datos diseñada para el estudio, para su posterior análisis.

El análisis estadístico se realizó con el apoyo del programa STATA versión 14; se emplearon medidas de tendencia central (mediana o media), medidas de dispersión (intervalo intercuantil o desviación estándar) y pruebas de contraste de hipótesis (χ^2)

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

TABLA 1. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Categoría
Cuenta absoluta de neutrófilos.	Cuantitativa discreta.	Número de neutrófilos por cada mm ³ de sangre periférica.	Número de neutrófilos por cada mm ³ de sangre periférica	Números absolutos.
Choque séptico hipotenso.	Cualitativa nominal dicotómica.	Estado de hipoperfusión generalizado asociado a un proceso infeccioso y caracterizado por presiones arteriales por debajo del rango normal para la edad.	Estado de hipoperfusión generalizado asociado a un proceso infeccioso y caracterizado por presiones arteriales por debajo del rango normal para la edad.	Sí. No.
Sexo.	Cualitativa nominal dicotómica	Condición orgánica, masculina o femenina.	Condición orgánica masculina o femenina.	Hombre. Mujer.
Edad.	Cuantitativa continua.	Tiempo que ha vivido una persona.	Edad al momento del diagnóstico.	Años/meses.
Diagnóstico.	Cualitativa nominal dicotómica	Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por signos y síntomas característicos y cuya evolución es más o menos previsible	Leucemia aguda linfoblástica.	Si. No.
Diagnóstico infeccioso	Cualitativa nominal.	Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, desencadenado por la multiplicación de	Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, desencadenado por la multiplicación de	Fiebre y neutropenia. Colitis neutropénica. Sepsis. No infectado.

		microorganismos patógenos.	microorganismos patógenos.	
Número de evento infeccioso.	Cuantitativa discreta.	Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, desencadenado por la multiplicación de microorganismos patógenos.	Número de veces que ha presentado un evento infeccioso.	Números absolutos.
Foco infeccioso.	Cualitativa nominal.	Sitio o lugar donde se localizan los reservorios, así como las fuentes de infección de una enfermedad transmisible cualquiera y el territorio geográfico circundante.	Sitio o lugar donde se localizan los reservorios, así como las fuentes de infección de una enfermedad transmisible cualquiera y el territorio geográfico circundante.	Piel, mucosas, órganos sólidos, sangre.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dado que el diseño es observacional y retrospectivo, no se realizaron intervenciones que modificarían el curso clínico de los pacientes analizados.

RESULTADOS

Se revisaron 60 expedientes clínicos. Se eliminaron 11 casos por haber recibido la inducción a la remisión en otro hospital (la mayoría de estos pacientes se refirieron a nuestro hospital para trasplante de médula ósea), y se eliminaron 21 casos por no haberse infectado durante la inducción a la remisión. De los 49 pacientes con leucemia linfoblástica aguda que recibieron la inducción a la remisión en el hospital, 21 (42.85%) no se infectaron en esta fase del tratamiento, y 28 (57.14%) sí se infectaron en esta fase del tratamiento). Se trabajó finalmente con los casos de 27 pacientes, que fueron los que se infectaron al menos en una ocasión durante la inducción a la remisión.

De los pacientes infectados, algunos presentaron más de un evento infeccioso durante la inducción a la remisión, por lo que el número total de eventos infecciosos analizados fue 39 (10 [25.64%] colitis neutropénicas, 19 [48.71%] fiebres y neutropenias, y 10 [25.64%] sepsis). Como nuestro trabajo evalúa a los neutrófilos como predictores de choque séptico hipotenso, el análisis estadístico se hace sobre los eventos infecciosos, no sobre los pacientes infectados.

De los pacientes analizados, 13 (46.42%) eran mujeres y 15 (53.57%) eran hombres. La edad promedio de los pacientes era de 8 años y 5 meses.

De los 39 eventos infecciosos analizados, 20 (51.28%) tenían síndrome de respuesta inflamatoria sistémica al momento del diagnóstico, 9 (23.07%) choque hipotenso, y 10 (25.64%) choque compensado.

La cuenta absoluta de neutrófilos al momento del diagnóstico infeccioso, tenía un rango de 0 hasta 7420, con una mediana de 111 (Tabla 2).

TABLA 2. Características de pacientes con neutropenia y sin neutropenia.

	≤500 neutrófilos	>500 neutrófilos
Número de pacientes	31 (79.48%)	8 (20.51%)
Número de pacientes que murieron durante la inducción a la remisión	5 (17.85%)	0 (0%)
Edad promedio	8 años 0 meses	11 años 9 meses
Sexo		
Hombres	15 (48.38%)	5 (62.5%)
Mujeres	16 (51.61%)	3 (37.5%)
Grupo de riesgo		
Riesgo habitual	11 (35.48%)	1 (12.5%)
Alto riesgo	20 (64.51%)	7 (87.5%)
Medianas en datos de laboratorio		
Leucocitos	3950	500
Hemoglobina	9.8	10.65
Plaquetas	62000	127000
Estado clínico al inicio		
Choque hipotenso	8 (25.80%)	1 (12.5%)
Choque compensado	8 (25.80%)	2 (25%)
Sepsis	15 (48.38%)	5 (62.5%)
Estable	0 (0%)	0 (0%)
Estado clínico a las 72 horas		
Choque séptico	4 (12.90%)	1 (12.5%)
Choque compensado	0 (0%)	0 (0%)
Sepsis	0 (0%)	1 (12.5%)
Estable	27 (87.09%)	6 (75%)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico χ^2 contrasta frecuencias observadas con frecuencias esperadas de acuerdo a la hipótesis nula; la hipótesis nula en nuestro estudio es que no existe asociación entre la cuenta absoluta de neutrófilos y la presencia de choque séptico hipotenso en pacientes con leucemia linfoblástica en inducción a la remisión; haciendo una comparación entre el grado de neutrófilos y el estado clínico al inicio, sin encontrar significancia estadística con una $p=0.686$ (Tabla 3)

TABLA 3. Estado clínico al ingreso.

Estado clínico al inicio.	Neutropenia Grado 1.	Neutropenia Grado 2.	Neutropenia Grado 3.	Neutropenia Grado 4.	Total
Sepsis	3 (60%)	1 (100%)	2 (66.67%)	14 (46.67%)	20 (51.28%)
Choque compensado.	2 (40%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (26.67%)	10 (25.64%)
Choque hipotenso.	0 (0%)	0 (0%)	1 (33.33%)	8 (26.67%)	9 (23.08%)
Total	5 (100%)	1 (100%)	3 (100%)	30 (100%)	39 (100%)

*Pearson χ^2 (26) = 3.9289.
 $p=0.686$.*

Sin embargo, al realizar el análisis, a las 72 hrs de evolución se encontró $p=0.000$ con significancia estadística, rechazando la hipótesis nula encontrando una asociación entre la cuenta absoluta de neutrófilos totales y la presencia de choque séptico hipotenso en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en inducción a la remisión (Tabla 4).

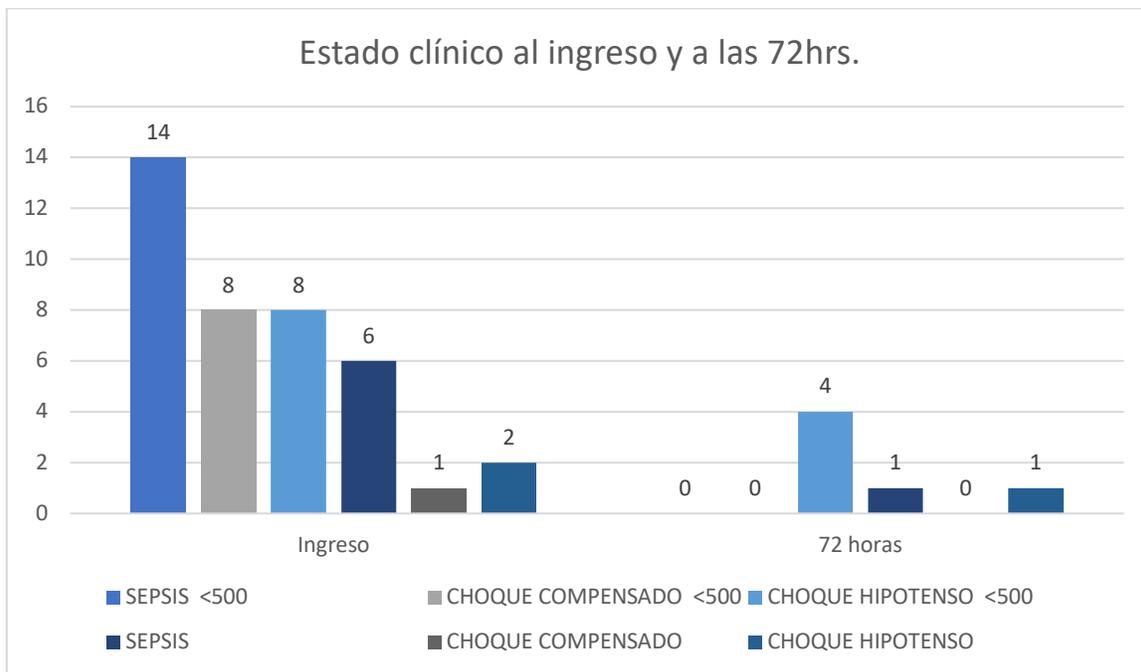
TABLA 4. Estado clínico a las 72hrs.

Estado a las 72hrs	Neutropenia Grado 1	Neutropenia Grado 2	Neutropenia Grado 3	Neutropenia Grado 4	Total
Estable	5 (100%)	0 (0%)	2 (66.67%)	26 (86.67%)	33 (84.62%)
Sepsis	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.56%)
Choque hipotenso	0 (0%)	0 (0%)	1 (33.33%)	4 (13.33%)	5 (12.82%)
Total	5 (100%)	1 (100%)	3 (100%)	30 (100%)	39 (100%)

*Pearson chi2 (6) = 40.8752
p= 0.000*

Realizando la comparación acerca del estado clínico inicial de los pacientes y formando dos grupos (pacientes con neutropenia y sin neutropenia) podemos constatar que ambos grupos tienen una buena recuperación sin importar la cuenta de neutrófilos totales, sin embargo si es notable que el mayor número de pacientes que presentaron choque séptico hipotenso se presentó en el grupo de pacientes con neutropenia; una de las probables causas de esto por las diferentes estrategias y esquemas de tratamiento que se han implementado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, sin embargo un 50% de estos pacientes continuaban con datos de choque descompensado; el propósito de este estudio y el propósito de manera individual debe ser la mejoría constante ya que nos encontramos en una profesión donde tenemos que estar actualizados y tenemos que mejorar día con día ya que como médicos pediatras nuestro motor son los niños (Gráfica 1).

GRÁFICA 1. Comparación entre estado clínico inicial y a las 72hrs de iniciado el manejo.



DISCUSIÓN

El desarrollo de modelos de estadificación de riesgo se está volviendo una parte integral del manejo de los episodios infecciosos de la neutropenia febril mediante la identificación de pacientes de bajo riesgo, los cuales se benefician de un manejo ambulatorios el cual mejora la calidad de vida y disminuye costos en tratamientos.

Encontramos 39 pacientes con episodios de neutropenia febril, de ellos 9 presentaron choque hipotenso (23.07%), a diferencia de Suttitossatm, et al quienes realizaron un estudio en Tailandia en 2020 donde analizaron 95 episodios de neutropenia febril en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda y encontraron efectos adversos severos en 11.5% de los pacientes siendo un número menor de pacientes que nuestro estudio a pesar de tener un tamaño de muestra mayor. ⁽³³⁾

Suttitossatm, et al encontraron que una cuenta absoluta de neutrófilos totales menor a $300/\text{mm}^3$ se asoció con episodios de sepsis o choque séptico⁽³³⁾; coincidiendo con los resultados de Osmani et al, donde se tomó como punto de corte $100\text{-}300/\text{mm}^3$, especialmente debajo de $100/\text{mm}^3$ ya que estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar eventos infecciosos que los pacientes con neutrófilos totales de $\geq 300/\text{mm}^3$ ⁽³⁵⁾. Cohen et al ⁽³⁶⁾ demostraron que pacientes con neutrófilos menor a 100 durante un episodio de neutropenia febril tenían un mayor riesgo de recurrencia de fiebre y readmisiones hospitalarias. Freifeld y Pizzo ⁽³⁷⁾ reportaron que la mayoría de bacteriemias se manifestaron cuando los neutrófilos eran $\leq 100/\text{mm}^3$.

En nuestro estudio para el análisis estadístico tomamos la clasificación de CTCAE v 5.0 con claras diferencias entre pacientes con neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ y los de $>500/\text{mm}^3$ coincidiendo con los trabajos de Suttitossatm y Osmani.

Rondinelli et al, encontraron que la edad también se considera un factor de riesgo para la presentación de efectos adversos como sepsis choque o muerte⁽³⁴⁾, contrastando con nuestro estudio donde encontramos que los casos de neutropenia febril y evento infeccioso se presentan con mayor frecuencia en edad preescolar.

El grupo etario se asoció con el choque séptico de manera independiente a todas las demás variables analizadas, incluyendo la cuenta absoluta de neutrófilos. Hay varias explicaciones posibles a este fenómeno; una de ellas es que el porcentaje de agua corporal total en los preescolares es mayor que en los adolescentes, y que con excepción de la dexametasona (que se puede disolver en lípidos), los otros citostáticos empleados durante la inducción a la remisión tienen un menor volumen de distribución, consecuencia de ser moléculas hidrofílicas, trayendo como resultado una mayor biodisponibilidad y posiblemente una consecuente mayor acción.

Otra posible explicación es que los adolescentes alcanzan muy frecuentemente las dosis máximas permitidas de algunos citostáticos empleados durante la inducción a la remisión; por ejemplo, la dosis ponderal de vincristina, un alcaloide de la vinca empleado en esta fase del tratamiento, es de 2 mg por m² de superficie corporal cada vez que se administra (con una dosis máxima de 2 mg), y dado que la dosis máxima se alcanza cuando el paciente logra 1 m² de superficie corporal, los pacientes que pesan menos de 30 Kg obtienen concentraciones sanguíneas de vincristina superiores que aquellos que pesan más de 30 Kg, ya que tanto un paciente de 30 Kg (1 m² de superficie corporal, aproximadamente), como uno de 60 Kg, reciben 2 mg de vincristina por cada dosis. Una tercera explicación probable es que el hígado de los preescolares es inmaduro para la detoxificación de algunos fármacos.

Una de las probables causas de no haber encontrado significancia estadística al ingreso, es que el tamaño de la muestra sea pequeño por lo que podríamos sugerir realizar una nueva investigación logrando abarcar un periodo de tiempo más extenso donde se note una tendencia; otra probable causa de esto puede ser que no se haya realizado un diagnóstico adecuado al ingreso ya que a nivel de experiencia clínica observamos múltiples ingresos al día de pacientes con esta condición por lo que se deberá realizar un análisis de la codificación del diagnóstico de ingreso y egreso para comprobar este número de pacientes, también importante mencionar que con base en nuestra experiencia clínica hasta el momento, no todos los pacientes tienen la misma evolución y puede que sus mecanismos compensadores al ingreso de la

hospitalización se mantengan presentes por lo que durante la misma hospitalización estos mecanismos se vencen y presentándose de esta manera el choque séptico hipotenso.

Nuestro estudio puede permitir clasificar a los pacientes de riesgo desde su llegada al servicio de urgencias, con el fin de brindar un tratamiento antimicrobiano con espectro ampliado de acuerdo al recuento de neutrófilos, o el inicio más temprano de aminas vasoactivas; también puede contribuir a sentar las bases para el desarrollo de estrategias encaminadas a la prevención de infecciones en los grupos más vulnerables, que se vean potencialmente reflejadas en la disminución de la morbilidad y mortalidad.

CONCLUSIÓN

La evolución clínica de los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda infectados durante la inducción a la remisión es distinta de acuerdo al recuento absoluto de neutrófilos, siendo más probable el desarrollo de choque séptico hipotenso en aquellos con menos de 500 neutrófilos por mm^3 de sangre periférica.

El choque séptico se presenta en una proporción mayor en los pacientes preescolares que en los adolescentes, posiblemente en relación a una farmacocinética distinta en estos grupos etarios, y a una relativa mayor dosis ponderal en los pacientes preescolares.

El hecho de que el grupo de riesgo al que pertenecen los pacientes de nuestra población estudiada no se asocie a la evolución clínica, posiblemente está asociado a que en nuestra unidad médica los pacientes con leucemia aguda linfoblástica de los distintos grupos de riesgo de recaída se tratan con la misma combinación de medicamentos citostáticos y a las mismas dosis. Posiblemente este hallazgo no sea por completo reproducible en las poblaciones de pacientes de otros centros oncológicos, donde es común que el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda sea distinto para los diferentes grupos de riesgo desde la inducción a la remisión.

A pesar de estos resultados algo sombríos podemos mencionar que el pronóstico no se encuentra relacionado con la cuenta total de neutrófilos ya que no encontramos diferencias entre los que se encontraban con neutropenia y los que no.

Teniendo en cuenta que el número de pacientes analizados en nuestro trabajo es escaso sugerimos realizar nuevos estudios comparando un mayor número de pacientes para analizar si se encuentra algún cambio respecto a nuestro análisis.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Sep 2019 a Feb 2020	Mar 2020 a Abr 2021	May a Jun 2021
Revisión bibliográfica	X		
Revisión del expediente clínico de casos seleccionados		X	
Elaboración de la base de datos		X	
Análisis estadístico			X
Discusión y conclusiones.			X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2013. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2015. Available online. Last accessed February 13, 2020.
2. García F, Navarro M, Lozano R. Modulación de la respuesta inmunológica en la sepsis quirúrgica. *Rev Esp Vir Ortop Traumatol* 1999; 43:371-9
3. El cáncer infantil. En: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>.
4. Campbell M, Salgado C, Varas M. Guía Clínica 2010 Leucemias en personas menores de 15 años. MINSAL 2010, 1-40.
5. Rivera R, Shalkow J, Velasco L et al. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under and open National public Health insurance program. *BMC Cancer* 2014;14:790-98.
6. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz, K, et al. . Clinical Practice Guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenia patients with cancer. 2010 Update by the infectious disease of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e 56-93
7. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45:486–552.
8. Mifflin G, Kinsey SE. Management of infection in children with malignancy. *Eur J Cancer*. 2003;39: 44-51

9. Gaieski DF, Edwards JM, KallanMJ. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2013; 41: 1167-74.
10. Gupta S, Bonilla M, Gamero M, et al. Microbiology and Mortality of Pediatric Febrile Neutropenia in El Salvador. *J Pediatr Hematol Oncol* Volume 33, Number 4, May 2011.
11. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e53-93.
12. Volpe D, Harrison S, Damian F, Rachh P, Kahlon P, Morrissey L, et al. Improving timeliness of antibiotic delivery for patients with fever and suspected neutropenia in a pediatric emergency department. *Pediatrics* 2012; 130: e201-10
13. Paganini H, Santolaya M, Álvarez M, Araña Rosaínz M, Arteaga Bonilla R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infect* 2011; 28: 10-38
14. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, *et al.* 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002;34:730-51.
15. Dorantes, E, Zapata M, Miranda M. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69 (3); 218-25.
16. Hunger S, Millighan C. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *New England Journal of Medicine* 2015. 1-12

17. Lim JY, Bhatia S, Robison LL, Yang JJ. Genomics of racial and ethnic disparities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2014;120:95562.
18. Treviño LR, Yang W, French D, et al. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2009;41:10015.
19. Prucker C, Attarbaschi A, et al. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster study group. *Leukemia*. 2009 Jul;23(7):1264-9.
20. Chameides L, Samson RA, Schexnayder SM, et al. Pediatric Advanced Life Support Provider Manual. American Heart Association/American Academy of Pediatrics, USA 2011: 72-74.
21. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45:486–552.
22. Glauser MP. Pathophysiologic basis of sepsis: Considerations for future strategies of intervention. *Crit Care Med* 2000 Vol. 28, No. 9 (Suppl.)
23. Porras W, Ige M, Ormeda A. Depuración de lactato como indicador pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico. *Rev Soc Perú Med Interna* 2007; 20:132-138.
24. Goldstein Bm Brett G, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Crit Care Med* 2005; 6:2-8

25. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care* 2004; 8: 462-8.
26. Angus DC and van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2013; 369:840-51.
27. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006 Vol. 34, No. 6.
28. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a Fivefold Reduction of Survival in Human Septic Shock. *Chest* 2009;136;1237-1248.
29. El cáncer infantil. En: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>.
30. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, et al. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 120 (16): 2497-506, 2014.
31. Hotchkiss RS and Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med* 348;2 January 9, 2003.
32. Fan Yun, Yue-Ling Xi, et al. The clinical outcomes and biomarker features of severe sepsis/ septic shock with severe neutropenia: a retrospective cohort study. *Translational Pediatrics*, Vol 10, No 3, March 2021.
33. Suttitossatam I, Satayasai W, et al. Predictors of severe adverse outcomes in febrile neutropenia of pediatric oncology patients at a single institute in Thailand. *Pediatric Hematology and Oncology*. February 2020.

34. Rondinelli PI, Ribeiro Kde C, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28
35. Osmani AH, Ansari TZ, Masood N, Ahmed B. Outcome of febrile neutropenic patients on granulocyte colony stimulating factor in a tertiary care hospital. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(6):2523–2526.
36. Cohen KJ, Leamer K, Odom L, et al. Cessation of antibiotics regardless of ANC is safe in children with febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1995;17:325–330.
37. Freifeld A, Pizzo PA. The outpatient management of febrile neutropenic in cancer patients. *Oncology.* 1996;10:599–616.
38. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis.* 1997;25:551–573.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio es de tipo transversal por lo que una causa potencial de sesgo en el análisis es el tiempo en el que se observan los expedientes clínicos en el archivo del hospital ya que hay expedientes que son almacenados, y por lo general estos expedientes pertenecen a pacientes que presentaron un curso clínico desfavorable (defunción) y el no incluirlos puede ser un obstáculo significativo para encontrar una tendencia, generalización o relación significativa.

Para reducir este riesgo hemos sido estrictos en obtener la información de todos los pacientes como candidatos para el estudio.