



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO “FEDERICO GÓMEZ”**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE  
LABORATORIO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS  
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CON  
NEUTROPENIA Y FIEBRE EN EL HOSPITAL  
INFANTIL  
DE MÉXICO “FEDERICO GÓMEZ” ENTRE ENERO  
2004 Y DICIEMBRE 2005**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA  
ESPECIALIDAD DE INFECTOLOGIA**

**PRESENTA:**

**DRA. JANETH DEL CARMEN URRIBARRI  
MORILLO.**

Director de Tesis

**Dr. Juan Bernardo Diomond Hernández.**

Asesor de Tesis

**Dr. José Juan Morales Aguirre.**



**México, DF, Septiembre, 2006**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

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

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CON  
NEUTROPENIA Y FIEBRE EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
“FEDERICO GÓMEZ” ENTRE ENERO 2004 Y DICIEMBRE 2005**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER TÍTULO EN LA  
ESPECIALIDAD DE INFECTOLOGÍA**

**P R E S E N T A:**

**DRA. JANETH DEL CARMEN URRIBARRI MORILLO.**

Director de Tesis

---

**Dra. Juan Bernardo Diemond Hernández.**

México, DF, Septiembre, 2006

## **Dedicatoria**

A mi abuelo, Dr. Neptalí Morillo, porque aunque ya no esté físicamente conmigo, continúa y continuará por siempre a mi lado, dándome buenos consejos. Perdóname por no escucharte a veces.

A mi tío, Neptalí Morillo, por ser mi padre y quien sé que desde el cielo me cuida.

A mi madre, SER INCOMPARABLE, el ser más importante en mi vida.

A toda mi familia, pero muy especialmente a mis sobrinos, Isabel, Carlos, Paolita, José David y Douglas, sencillamente lo más hermoso y puro. Mis hijos sentimentales.

A mis hermanos, Cheo, Diana y a ti Douglas, aunque igualmente ya no estes con nosotros.

## Agradecimiento

A **DIOS**, por permitirme haber llegado aquí, a pesar de mis errores. Por ser único y bondadoso.

A todo el personal de la **Secretaría de Relaciones Exteriores de México**, en especial al Lic. Cecilio Xolalpa por su invaluable apoyo y ayuda para mi estadía en México.

A ti mamá, por tu paciencia.

A toda mi familia, por su apoyo, en especial a mi hermano Cheo. Mis primos: catira, Gaby, Jorge y Luis. Mis tías: Marucha y Yolanda, por ser tan especial conmigo y apoyarme en todo.

A mis amigos en Venezuela, gracias.

Al Dr. Arbo, es difícil escribir lo que en tan relativamente poco tiempo, me enseñó, es más, imposible, sencillamente gracias por ser mi maestro, mi amigo, sin usted, no estaría escribiendo esto en este momento. Gracias por su paciencia y apoyo cuando más lo necesité

A todos mis amigos aquí en México, pero muy especialmente:

A ti Pahola, por tu apoyo, por tu paciencia, buenos consejos y haber estado allí siempre.

A ti Mildred, por tu inmensurable cuota de cariño y comprensión.

A ti Joyce, por ser tan especial y hacerme reír cuando peor me sentí.

A Alina por tu sinceridad y amistad.

Confío en Dios, que la amistad que comenzó hace dos años, no termine aquí.

Al hermano Mojica por su trato tan especial y por haberme orientado desde el inicio de esta aventura.

Al Dr. Romero, Dra. Pavía, por ser buenos profesores y amigos. Gracias por ese regaño, por ese consejo de vez en cuando. Me enseñó mucho más que Infectología.

A Irene, Carmen y toño, por aguantarnos, ayudarnos, por esa paciencia diaria conmigo.

Gracias a todos los niños por existir. Lo más puro y bello sobre toda la tierra.

# Índice

	<b>Página</b>
<b>1.</b> Marco teórico	<b>1-21</b>
<b>2.</b> Justificación	<b>22</b>
<b>3.</b> Pregunta de investigación	<b>22</b>
<b>4.</b> Hipótesis	<b>22</b>
<b>5.</b> Objetivos	<b>23</b>
<b>6.</b> Materiales y Métodos	
▪ Diseño del estudio	<b>24</b>
▪ Población de estudio	<b>24</b>
▪ Criterios de inclusión	<b>24</b>
▪ Criterios de exclusión	<b>24</b>
▪ Criterios de eliminación	<b>24</b>
▪ Definición de variables	<b>25 – 27</b>
▪ Descripción del estudio	<b>28</b>
▪ Análisis estadístico	<b>29</b>
<b>7.</b> Resultados	<b>30 - 36</b>
<b>8.</b> Discusión	<b>37- 43</b>
<b>9.</b> Conclusión	<b>44</b>
<b>10.</b> Anexos	<b>45</b>
<b>11.</b> Referencias	<b>54</b>

## **Pregunta**

¿Cuáles son las características clínicas y de laboratorio en pacientes con leucemia linfoblástica aguda con neutropenia y fiebre en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## Marco teórico

Los pacientes oncológicos pediátricos, con mucha frecuencia presentan diversos tipos de infecciones condicionadas por su propia patología de base y además por la neutropenia resultante de los diferentes fármacos inmunosupresores que en ellos se utilizan.<sup>1,2</sup>

Los niños oncológicos con neutropenia y fiebre cursan frecuentemente con infecciones bacterianas y micóticas principalmente de distinta localización o sin foco evidente.

La morbilidad y mortalidad en pacientes oncológicos debido a complicaciones infecciosas que se presentan posteriores a agresivas y potencialmente curativas quimioterapias continúa siendo un problema clínico muy importante:<sup>2</sup>

De aquí que las infecciones constituyen una complicación frecuente en los pacientes con cáncer representando una causa significativa de morbilidad y mortalidad, además el tratamiento de las complicaciones infecciosas impone un aumento importante de los costos derivados de hospitalizaciones, uso de exámenes de laboratorio con fines diagnósticos, e indicación de antimicrobianos. Adicionalmente las infecciones pueden generar cambios en los plazos y tipos de quimioterapia contemplados en el plan original del tratamiento oncológico y en consecuencia, influir en su resultado.<sup>1, 3,4</sup>

Diversos factores contribuyen a aumentar el riesgo de infección en estos pacientes siendo primordiales los defectos de inmunidad humoral y celular debidos a la patología de base o secundarios al tratamiento citostático o radioterapia, la desnutrición y los daños en las barreras anatómicas.



La neutropenia es uno de los factores más importante que influye tanto en la admisión de la infección como en su evolución posterior. Bodey y col en un trabajo ya clásico publicado en 1966, fueron los primeros en demostrar la relación cuantitativa existente entre granulocitopenia y desarrollo de infección grave en pacientes con leucemia aguda.

En relación con la severidad: los pacientes con recuentos absolutos de neutrófilos menor de 500 mm<sup>3</sup> tenían mayor riesgo de padecer infección grave, siendo un subgrupo especial con riesgo aun mas elevado los que presentaban neutrófilos menos de 100 mm<sup>3</sup>.

En relación con su evolución: si el recuento de neutrófilos durante la infección tendía a bajar, aumentaba la probabilidad de padecer una infección grave. Y en cuanto a la duración: si la neutropenia persistía por mas de dos semanas, el riesgo de infección era del 50%, siendo del 80% si persistía 3 semanas y del 100 % si persistía 5 semanas o mas.

Además de neutropenia, la quimioterapia provoca alteración funcional de la serie granulocítica y del sistema mononuclear-macrofágico, toso ello se traduce en riesgo elevado de infecciones bacterianas y fúngicas.<sup>2</sup>

La integridad de la piel y mucosas constituye la primera barrera defensiva contra la infección endógena y exógena.

La mucosa del tracto gastrointestinal está dañada en la mayoría de los pacientes por efecto de la quimioterapia, constituyendo una de las principales puertas de entrada para la infección. Más del 80% de las infecciones microbiológicamente documentadas son causadas por gérmenes que forman parte de la microflora endógena y aproximadamente la mitad de estos gérmenes son adquiridos en el hospital. Esta microflora endógena cambia durante la hospitalización y se modifica aún mas cuando se administran

antibióticos de amplio espectro que destruyen la flora anaerobia potencialmente beneficiosa.<sup>1,2,3</sup>

Por este motivo, tiene especial interés el establecimiento de una política adecuada para el manejo no abusivo de antibióticos, conociendo los gérmenes que causan infección en los pacientes de cada centro oncológico.<sup>3,4</sup>

Las agresiones a la integridad cutánea con catéteres intravenosos tunelizados en el tejido subcutáneo, las frecuentes punciones venosas, biopsias de médula ósea, etc, son también, en parte, responsables del elevado número de infecciones, principalmente Gram positivos.

Las células efectoras de la respuesta inmune se verán afectadas tanto por la quimioterapia como, en ocasiones por la propia enfermedad de base, como ocurre en la leucemia linfoblástica aguda, condicionando déficit de la inmunidad humoral y/o celular. El déficit de inmunidad humoral aumenta el riesgo de de infecciones por bacterias capsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*) y la parasitación por *Giardia lamblia*.

El déficit de la inmunidad celular aumenta el riesgo de infecciones fúngicas, reactivación viral y de infección por bacterias intracelulares (*Listeria monocytogens*, *Salmonella sp*, *Mycobacterium tuberculosis*, etc.)<sup>2,3,4</sup>

El estado nutricional, específicamente la desnutrición, acompañado de síndrome de desgaste, aumenta las probabilidades de complicaciones tanto infecciosas como no infecciosas en pacientes con cáncer, aunque actualmente hay varios reportes que discuten este punto en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.<sup>4, 5</sup>

A inicios de los años 70, la introducción de la terapia antimicrobiana empírica precoz trajo apareada una importante disminución de la mortalidad por infecciones bacterianas.

La mayoría de las infecciones en pacientes con cáncer y neutropenia son causadas por especies de la microbiota endógena, seguida en frecuencia por algunos patógenos adquiridos en el medio hospitalario, transmitidos por el aire, alimentos, dispositivos como catéteres o por contaminación de fluidos intravenosos. En general, en este tipo de pacientes son más frecuentes las infecciones bacterianas, aunque también infecciones por hongos y virus son causa de enfermedad.<sup>1,5</sup>

Los agentes etiológicos identificados en las bacteriemias de los pacientes con episodios de neutropenia febril incluyen tanto cocos grampositivos como bacilos gramnegativos. En los últimos años, muchos centros de atención de pacientes con cáncer han experimentado cambios mayores en la etiología de las infecciones durante la presentación de episodios de neutropenia y fiebre, así, mientras predominaban los bacilos gramnegativos en la década de los 70 y principios de los 80', la frecuencia de las bacterias grampositivas aumentó marcadamente, transformándose en los patógenos predominantes en muchas instituciones en los 90' en los Estados Unidos. A fines de los años 90, series europeas reportaban una similar incidencia entre infecciones causadas por cocos grampositivos y bacilos gramnegativos.<sup>6,7</sup>

Algunos factores involucrados en estos cambios epidemiológicos son: el aumento en la instalación de catéteres intravasculares, lo que favorece una mayor incidencia de infecciones por *Staphylococcus* coagulasa negativo y otras cocos grampositivos que colonizan la piel; la toxicidad sobre la mucosa oral de quimioterapia con altas dosis de citosina arabinósido y la reactivación de infecciones por virus herpes simples (VHS), que permiten la traslocación de *Streptococcus* del grupo *viridans* y el uso de profilaxis de infecciones

bacterianas con fluoroquinolonas, que se ha relacionado a la disminución relativa de bacilos gramnegativos, como *Escherichia coli*, *Klebsiella sp* y *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>5</sup>

El tratamiento de un paciente oncológico, varía considerablemente de acuerdo al tipo de cáncer (si es hematológico o sólido) así como también de la edad del paciente, estadio, entre otros, en donde la quimioterapia, cirugía y radioterapia son los pilares en el manejo.

EL tratamiento con quimioterapia tiene varias fases: Inducción a la remisión, seguimiento, mantenimiento y consolidación, siendo la fase de inducción, una de las fases mas intensas en cuanto a intentar destruir la mayor parte de células neoplásicas con repercusión en la inmunidad del huésped.

Antes del siglo XX, los tratamientos para las enfermedades habían surgido casi al azar. Los primeros médicos vendían bálsamos y ungüentos con distintos usos, pero los componentes activos apenas si se conocían y la forma en la que funcionaban era un misterio.

El pionero de la cultura moderna del tratamiento con fármacos fue Paul Ehrlich, quien a finales del siglo XIX comenzó la búsqueda de sustancias químicas específicas que pudiesen utilizarse para tratar enfermedades concretas. El tratamiento con fármacos de Ehrlich, o quimioterapia, resultaba demasiado tóxico para los seres humanos, pero las sulfamidas tuvieron mayor éxito y los demás antibióticos posteriores que curaban enfermedades que anteriormente eran mortales sirvieron para consolidar la idea de quimioterapia en las mentes de los médicos. Pero todos estos fármacos servían para tratar enfermedades infecciosas. El cáncer, una enfermedad procedente del interior, era otra cuestión, y durante los años 30 el único tratamiento disponible para esta enfermedad era la cirugía y la radiación.

El primer agente quimioterapéutico procedía de la guerra. El gas mostaza se utilizó por primera vez como arma durante la primera guerra mundial, pero en 1942 Alfred Gilman y Fred Phillips lo administraron a ratones y, a continuación, a una persona con linfoma. El paciente presentó algunas mejoras y se desarrollaron varios derivados químicos del gas mostaza para su uso en el tratamiento de diversos tipos de cáncer.

El gas mostaza y la radiación no surtían efecto en el caso de la leucemia, y la cirugía no era posible, ya que la leucemia es una enfermedad que afecta a la sangre y a la médula ósea. Rudolf Virchow, un hombre destacado en el campo de la medicina, la antropología, la salud pública y la política, describió esta enfermedad por primera vez en 1845. Al estudiar la sangre de pacientes con leucemia, Virchow observó una gran proliferación de los glóbulos blancos a costa de los glóbulos rojos, que transportan el oxígeno, y de las plaquetas, que son necesarias para la coagulación. Los pacientes con leucemia suelen tener dolor intenso en los huesos a medida que los glóbulos blancos proliferan con intensidad en la médula ósea, pero los casos fatídicos suelen provocarlos una hemorragia o infección sin controlar.

El tipo de leucemia más agresiva, la leucemia linfoblástica aguda, suele aparecer exclusivamente en niños. Sin tratamiento, el niño no suele vivir más de tres meses desde el diagnóstico. Este deterioro tan repentino indujo a muchos investigadores a considerar la leucemia infantil como una causa perdida, un problema al que no merecía la pena enfrentarse. Por suerte, un pequeño grupo de científicos y médicos consideró la gravedad de la enfermedad como una ventaja para probar nuevos tratamientos. Sin ninguna otra posibilidad, los niños con leucemia no tenían nada que perder. Esto brindó a los investigadores la oportunidad de comprobar si la quimioterapia podía combatir el cáncer. El objetivo consistía en interferir con los componentes básicos del ADN.<sup>1,4</sup>

En 1942, George Hitchings intentó diseñar y sintetizar antimetabolitos basados en las bases del ADN. Los conocimientos que se tenían sobre el ADN eran muy escasos. Hitchings desconocía los detalles de los procesos que pretendía bloquear (los procesos de producción que originan las bases de ADN). No fue hasta 2 años después cuando se demostró que el ADN era el almacén de información de la célula; y la estructura de doble hélice del ADN no fue descubierta hasta 1953 por James Watson y Francis Crick, que dejaba claro el modo en que el ADN se podía "desenrollar" para que fuera posible su lectura o copia. (Si desea obtener más información acerca de éste u otros descubrimientos relacionados, consulte el artículo "Pruebas de genes humanos".) Lo único que Hitchings sabía era que las células necesitaban ADN para dividirse; por tanto, si consiguiera bloquear las células de forma que no pudiesen generar nuevas bases de ADN o provocar que las células incluyesen bases defectuosas en su ADN, las células no podrían reproducirse.

En primer lugar, Hitchings necesitaba buscar un modo de probar nuevos fármacos de forma sencilla y económica. La solución, desarrollada por Elvira Falco en su laboratorio, consistía en un sistema de prueba basado en la bacteria *Lactobacillus casei* (abreviado *L. casei*). Esta bacteria crecería en la leche o en un medio sintético siempre que se le proporcionara un preparado hepático denominado "factor *L. casei*", o bien una purina (A o G) y timina (T).

Gertrude Elion, que fue una de las pocas mujeres que consiguió acceder al campo predominantemente masculino de la química, se unió al grupo de Hitchings en 1944. Comenzó a sintetizar una gran variedad de sustancias químicas que eran similares, aunque no idénticas, a las purinas del ADN. En 1951, Elion había creado y probado más de 100 de estas purinas modificadas. Algunas de ellas ralentizaban o detenían el crecimiento de la bacteria *L. casei*, permitiendo a Elion comprobar el proceso de producción que estas sustancias bloqueaban al añadir una mayor cantidad de timina o de una de las purinas. En cantidades suficientes, estos metabolitos "verdaderos" podrían neutralizar

el efecto de un antimetabolito sobre una enzima concreta, o suministrar el producto final de un proceso enzimático, haciendo así irrelevantes los bloqueos iniciales.

Una vez identificadas las sustancias químicas que ralentizaban el crecimiento de la *L. casei*, Elion estaba preparada para probar estas sustancias en enfermedades humanas. Hitchings inició su programa de investigación con la idea de que las células que se dividían más rápidamente necesitaban ADN con mayor urgencia que aquellas que eran más lentas y que, por lo tanto, se podían atacar con mayor efectividad si se empleaban fármacos que limitaran el suministro de los elementos que forman el ADN. A continuación, sólo tenía que seleccionar un objetivo de entre los distintos tipos de células que crecen a gran velocidad: bacterias, protozoos y células cancerosas. La leucemia fue uno de los primeros objetivos porque no existían opciones terapéuticas para los pacientes y porque había disponible un modelo de la enfermedad en ratones que permitía realizar las primeras pruebas farmacológicas.

El primer éxito de Elion llegó en 1948 con una sustancia química denominada 2,6-diaminopurina que tenía dos grupos aminos que sobresalían de la estructura normal de la purina. En pruebas realizadas con la bacteria *L. casei*, esta sustancia impedía la conversión de la adenina en uno de los componentes básicos del ADN. Elion y Hitchings enviaron la 2,6-diaminopurina a Joseph Burchenal al hospital Memorial Sloan-Kettering de Nueva York para que lo probara, en un principio con ratones. Burchenal consiguió que la enfermedad remitiera en dos casos de adultos con leucemia, pero para la mayoría de los pacientes el fármaco fue demasiado tóxico: las náuseas y los vómitos eran intolerables.

Luego de diversos estudios se lograron avances en nuevos fármacos con menos efectos colaterales. De esta manera se abrió un nuevo camino para el

descubrimiento de fármacos que, si bien no inocuos, constituyen un arma de defensa contra esta terrible y antes 100% mortal enfermedad. <sup>(5,6,7)</sup>

Es necesario tener claro algunos conceptos básicos:

Neutropenia: cuenta absoluta de neutrófilos (RAN) menor de 500 cel/ml o que se espera que esté por debajo de este valor en las siguientes 48 horas.

Neutropenia profunda: cuando tenemos valores de RAN por debajo de 100.

Fiebre: Temperatura oral  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  ó  $T^{\circ}$  oral  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (que persista por más de una hora) <sup>1,8</sup>

Se han propuesto diferentes esquemas de antibióticos para el paciente oncológico con neutropenia y fiebre, combinando por lo general según el caso, un betalactámico mas un aminoglucócido, dependiendo esto también de hospitalizaciones previas y esquema de antibióticos previamente recibido o no <sup>9</sup>.

Se han propuesto diferentes modelos para la predicción de riesgo en pacientes con cáncer y episodios de neutropenia y fiebre.

Rackoff y cols concluyeron, en una serie de 115 episodios de neutropenia y fiebre, que con la medición de dos parámetros de ingreso: temperatura y recuento absoluto de monocitos (RAM), su población se podía diferenciar en niños con alto, medio y bajo riesgo de bacteriemia, definiendo que temperatura  $< 39^{\circ}\text{C}$  y RAM  $> 100/\text{mm}^3$  eran predictores de bajo riesgo.

Klaasen y cols midieron el riesgo de infección bacteriana significativa en 227 episodios de NF en niños con cáncer, concluyendo que los siguientes parámetros de ingreso: RAM  $> 100/\text{mm}^3$ , radiografía de tórax normal y ausencia de co-morbilidad, se relacionaban con bajo riesgo de infección bacteriana significativa: 10% o menos <sup>10</sup>



La exploración de laboratorio de todo paciente con un episodio de neutropenia y fiebre está orientada a tres propósitos: evaluar su estado general, detectar el(los) foco(s) infeccioso(s) y su probable etiología, midiendo parámetros útiles en la predicción de riesgo.

Se recomienda solicitar al momento de hospitalizar a todos los pacientes hemograma con recuento de plaquetas, pruebas de función renal y hepática, proteína C reactiva (PCR) cuantitativa (validada en pediatría), radiografía de tórax, orina completa, cultivos de sangre y orina.<sup>11, 12,13</sup>

Son útiles para presumir una etiología del episodio considerar la intensidad y tiempo de duración de la neutropenia, el uso o no de profilaxis antimicrobiana, la sintomatología y signología (en estos pacientes pueden ser muy escasas y/o inespecíficas por su menor capacidad de respuesta inflamatoria), la epidemiología de las infecciones en la institución y finalmente, la disponibilidad de técnicas diagnósticas.

La precisión etiológica es, en general, escasa, alcanzando a 20% de infecciones bacterianas y 10% de infecciones fúngicas. Para infecciones virales los porcentajes son variables dependiendo del agente, momento epidemiológico, cuadro clínico, etc.

Se han descrito, otros factores que pudieran estar relacionados con mayor riesgo de desarrollar infecciones secundarias en este tipo de paciente, entre los que se encuentran: tipo de neoplasia: leucemia aguda, sobre todo si se encuentra en fase de inducción, así como también si previamente ha recibido o no antibioticoterapia y/u hospitalización previa.<sup>5,12</sup>

En cuanto a otros parámetros, específicamente de laboratorio, hay reportes que afirman que la cuenta absoluta de monocitos pudiera ser útil en la identificación de pacientes con alto riesgo de bacteriemia, así como también temperatura oral  $\geq$  de 39° C con reportes, por ejemplo, que aquellos pacientes

con niveles tan bajos de 30 mm<sup>3</sup>, tuvieron mas tendencia a ser trasladados a unidades de cuidados intensivos que otros pacientes con valores mas elevados. <sup>14</sup>

Con el objetivo de tener cada día, marcadores mas sensibles y confiables que nos permitan un manejo adecuado y oportuno en los niños oncológicos con neutropenia y fiebre, muchos han sido los utilizados para este fin, entre los que se incluyen lactato, interleucinas (factor de necrosis tumoral, interleucina 1, interleucina 6), PCR entre otros y más recientemente procalcitonina. <sup>15,16</sup>

La población de la República mexicana es de 110 millones de habitantes de acuerdo al último censo del Instituto Nacional de estadística, Geografía e Informática (INEGI), de esta población 57 % tiene menos de 18 años de edad, situación que obliga a las autoridades del Sector Salud Federal al planteamiento del cáncer infantil como un problema de salud nacional. <sup>17</sup>

Basado en que la incidencia de cáncer en menores de 15 años de edad en México es de 122 por millón por año, con estas cifras, es posible concluir que se presentaron 7686 casos nuevos por año en menores de 18 años de edad y que, por tanto el número acumulado teórico se incrementa cada año. <sup>17,18</sup>

La incidencia de cáncer mundial según el tipo de neoplasia no tiene variación en los padecimientos más frecuentes, ya que las leucemias y los linfomas son las entidades patológicas más habituales. En el análisis efectuado en 68 países <sup>19</sup> se observa que las leucemias conforman entre 30 y 40 % de todos los tumores malignos pediátricos.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el padecimiento maligno mas frecuente a nivel mundial. Conforman 25-30 % de todas las neoplasias malignas del grupo de 0 a 18 años de edad. Este tipo de Leucemia

corresponde a 75 %-80 % de todas las modalidades de leucemia aguda. Su incidencia varía de tres a cinco casos por 100.000.

En los países con muy poco desarrollo y en pobreza, la leucemia aguda ocurre en tres casos por 100.000 por año, mientras que las naciones industrializadas y algunas en vía de desarrollo, como México, la incidencia es de cinco casos por cada 100.000 por año.<sup>20,21</sup>

El pico de edad de máxima frecuencia es entre los dos y cinco años. Esto se manifiesta quizás en la rápida industrialización y la consecuente exposición temprana a los agentes leucemógenos o a otros factores.<sup>17, 19,21</sup>

A pesar de los avances tan importantes que se han obtenido en los últimos decenios con la LLA, la causa de esta enfermedad se desconoce. Se han presentado múltiples teorías especulativas al respecto. Se acepta que la LLA constituye un grupo heterogéneo de neoplasias malignas en las cuales, desde el punto de vista biológico, no hay una teoría definida en cuanto a su causa y se subraya un mecanismo de origen multifactorial<sup>22</sup>

Se conoce que la LLA es una enfermedad monoclonal y que la citomorfología y el inmunofenotipo de estas enfermedades no representan necesariamente la célula clonal y causal de la leucemia. En este padecimiento, hay una serie de alteraciones moleculares que se puede identificar a través de estudios citogenéticas y más propiamente de biología molecular.<sup>17, 23</sup>

Algunos agentes leucemógenos participan de manera independiente en la génesis en cada una de las variedades de LLA, como ejemplo se encuentra la radiación ionizante, mientras que otros son más selectivos para cierto tipo de leucemia, como es la participación del virus Epstein Barr para leucemias B.<sup>17</sup>

Se han identificado pocos factores que estén relacionados con un aumento en el riesgo de LLA. El primer factor de riesgo no genético que se acepta, es el de la exposición prenatal a los rayos X y la exposición postnatal a altas dosis de radiación (como las que se usaban previamente en la radioterapia de la tinea capitis y el agrandamiento del timo).

Los niños con síndrome de Down tienen un aumento en el riesgo de desarrollar no solo LLA sino también leucemia mieloide aguda,<sup>24,25</sup> con un riesgo cumulativo de desarrollar leucemia de 2.1% al llegar a los 5 años de edad, y de 2.7% al llegar a los 30 años. Aproximadamente dos tercios de los casos de leucemia aguda en niños con síndrome de Down son LLA. El aumento en los casos de LLA se relaciona también con ciertos trastornos genéticos, como la neurofibromatosis, el síndrome de Shwachman el Síndrome de Bloom y la ataxia telangiectasia.

Entre un 75 a 80% de los niños con LLA sobreviven al menos 5 años después del diagnóstico, con tratamientos actualizados que incorporan terapia sistémica (p. ej., quimioterapia combinada) y terapia preventiva específica al sistema nervioso central (SNC) como por ejemplo quimioterapia intratecal con o sin irradiación craneal.<sup>18, 19,26</sup>

Los resultados de varios ensayos prospectivos grandes, realizados en varios países, con niños que fueron tratados generalmente durante los años 80, dan cuenta de que en 70% de los casos, tuvo una supervivencia sin complicaciones a 10 años. Debido a que casi todos los niños con LLA alcanzan una remisión inicial, el mayor obstáculo para la cura es una recaída de médula ósea o extramedular (p.ej., SNC, testicular). La recaída después de una remisión se puede presentar durante la terapia o después de completarse el tratamiento. Dado que la mayoría de los niños con LLA recurrente logran una segunda remisión, las probabilidades de cura son generalmente precarias

particularmente en aquellos que tienen recaídas de médula ósea después de una remisión inicial de corta duración.<sup>27</sup>

Los linfoblastos de cualquier paciente, poseen receptores de antígenos que son únicos para ese paciente en particular. Hay pruebas que indican que los receptores de antígenos específicos podrían hallarse presente en algunos pacientes con LLA al momento del nacimiento, lo cual podría indicar el origen prenatal del clon leucémico. De manera similar, algunos pacientes con LLA caracterizada por desplazamiento específico, han mostrado tener células que muestran dicho desplazamiento al momento del nacimiento<sup>25,26, 27</sup>

A pesar de los avances logrados en el tratamiento del LLA pediátrico, aún quedan por contestar numerosas preguntas de tipo biológico y terapéutico antes de lograr la meta de proporcionar una cura para cada niño afectado de LLA. La investigación sistemática de estos factores, requiere de extensos ensayos clínicos y la oportunidad de participar en estos, se ofrece frecuentemente a la mayoría de los pacientes y familiares. Los ensayos clínicos de niños y adolescentes con LLA están generalmente diseñados para comparar una terapia que puede resultar potencialmente eficaz con el tratamiento actualmente considerado como estándar. La mayoría de los progresos que se han realizado en la identificación de terapias curativas no solo para el tratamiento del LLA infantil sino de otros tipos de cánceres pediátricos se han logrado a través de la conducción de ensayos clínicos.<sup>25</sup>

La presentación clínica de la LLA es similar a la Leucemia Mieloide Aguda, pero la infiltración en diferentes tejidos, la invasión del sistema nervioso central (SNC), masa mediastínica, líquido pleural y la implicación testicular son características de la LLA. De forma similar a los linfomas, la LLA puede presentarse en el momento del diagnóstico con esplenomegalia y linfadenopatía en la mitad de los pacientes.<sup>22, 25</sup>

El diagnóstico de LLA requiere una valoración similar a la de la Leucemia Mieloide Aguda respecto al examen físico, pruebas de laboratorio, aspirado medular y biopsia. En la LLA el inmunofenotipo es el principal medio de diagnóstico debido a la falta de distinción citoquímica y morfológico.

En la LLA de células pre-B, el subtipo más frecuente, con un 70% de pacientes. El nombre de pre-B se refiere al hecho que el clon de células leucémicas esta destinado al linaje de células B, como se pone de manifiesto por los marcadores tempranos, CD10 (el antígeno común de la LLA: CALLA) y el CD19, y reagrupaciones genéticas de inmunoglobulinas de superficie. La LLA de células -T es el segundo subtipo de LLA. Esta patología no se distingue del linfoma linfoblástico, un linfoma no Hodgkin (LNH) de grado alto. Los pacientes con menos del 30% de médula ósea se clasifican como estadio IV del linfoma linfoblástico. Inversamente, una implicación medular de más del 30% le confiere le designación de LLA de célulasT. El último subtipo de LLA es el de célula B madura que representa un 5% de las LLA del adulto. Esta enfermedad se clasifica como linfoma de Burkitt, en ausencia de implicación medular, mientras cualquier implicación de médula le confiere la designación de LLA de células B maduras.

Las características morfológicas e inmunofenotípicas se utilizan para clasificar a los pacientes con LLA. La FAB las clasifica en tres subtipos: L1, L2 y L3 como se muestra en la Tabla 2. El subtipo L1 está formado por linfoblastos pequeños y uniformes y es el más corriente en niños, si bien un 25-30% de casos de adultos son clasificados como L1. El subtipo L2 consta de grandes linfoblastos pleomórfos, es el más corriente en adultos e implica a un 70% de casos. El subtipo L3, cuya estructura es similar al linfoma de Burkitt, es la LLA de células B cuyos blastos expresan inmunoglobulinas de superficie.<sup>31, 32</sup>

El pronóstico de las LLA es diferente según nos refiramos a niños o adultos. La quimioterapia actual proporciona una curación de casi el 80% de niños,

mientras que los adultos se curan en un 25%. El análisis citogenético de los blastos linfoides da anomalías en un 60-75% de pacientes con LLA. Estas alteraciones cromosómicas se utilizan para investigar la patogénesis de la enfermedad y dar información respecto al pronóstico. En adultos, la diferencia en supervivencia resulta de la presencia de citogenética de riesgo bajo. Las anomalías citogenéticas asociadas con un pobre pronóstico incluyen LLA con T (9:22) (cromosoma Filadelfia), hecho que se observa en un 30% de pacientes L2, t (4;11) y t (8;14) diagnosticado como L3. Otros indicadores de pobre pronóstico para la LLA incluyen un recuento de leucocitos superior a 30.000/mm<sup>3</sup> en el momento del diagnóstico, edad superior a los 10 años o menores de un año, inmunofenotipo de células B maduras y un largo periodo de tiempo para alcanzar la remisión completa.<sup>28</sup>

Las infecciones son una complicación esperada después de la terapia en los niños con cáncer; la magnitud del riesgo de infección varía de acuerdo a la profundidad y duración de la granulocitopenia, la extensión de la enfermedad de base que se correlaciona con la magnitud y la duración de la quimioterapia.

34

La quimioterapia en los pacientes con LLA, se inicia con la etapa llamada ventana esteroidea, la cual dura 7 días y prepara el terreno para el comienzo de las diferentes drogas inmunosupresoras.

La primera fase es la de inducción a la remisión, una de las etapas más agresivas cuya finalidad es la disminución del número de células leucémicas con fármacos con elevado poder mielosupresivo del tipo daunorrubicina. Dura 4 semanas. La segunda fase, es la de intensificación, la cual dura 3 semanas. Luego, viene la tercera fase la cual dura también 3 semanas denominada consolidación y por último la de mantenimiento con una duración de 120 semanas para los pacientes con leucemia de alto riesgo y 100 semanas para

los de bajo riesgo, aquí se utiliza otra droga mielosupresora significativamente como lo es el purinetol.

El paciente puede tener una recaída temprana que es la que se presenta durante el tratamiento o aquella recaída que se presenta dentro de los 6 meses culminado el tratamiento completo. Las recaídas pueden ser a medula, SNC o testículo con pronóstico muy pobre cuando se presenta mas de un episodio de recaída.<sup>18,,26,28,33</sup>

Algunos factores que contribuyen a disminuir las defensas del huésped incluyen anormalidades en las defensas físicas de piel y mucosas, disminución en el número y función de los fagocitos, alteraciones profundas de la inmunidad tanto celular como humoral y alteración en la inmunidad innata. Asociado a lo anterior hay alteraciones en la microbiota normal del huésped y hay exposición a nuevos potenciales patógenos secundarios al tratamiento citotóxico y con agentes antimicrobianos, el uso de catéteres y las hospitalizaciones.<sup>29, 34,35</sup>

Diversos son los reportes que han tratado de reflejar la relación entre ciertos factores de riesgo, como los que incluyen edad, sexo, tipo de riesgo de leucemia, quimioterapia previa, estado nutricional, hospitalizaciones previas, antibioticoterapia de amplio Espectro, valor absoluto de neutrófilos (RAN) entre otros, como así también la frecuencia de infecciones en estos pacientes y las causas tanto infecciosas como no infecciosas que conllevan al fallecimiento de estos pacientes, variando según sea la fuente, en cuanto a factores de riesgo, agentes etiológicos implicados en cuadros infecciosos, complicaciones, tratamientos como así también esperanza de vida.<sup>21, 34,36</sup>

El enfoque diagnóstico y el manejo del paciente que cursa con un episodio de NF fueron uniformes hasta principios de los años 90, basándose en una pronta hospitalización e inicio de terapia antimicrobiana empírica, de amplio



espectro, cuya duración dependía de la resolución del cuadro febril y la recuperación de la médula ósea. En los últimos 10 a 15 años, distintos grupos de investigadores han intentado adoptar un acercamiento terapéutico más racional según sea la gravedad de cada uno de los episodios. Se ha buscado definir mediante parámetros objetivos, qué factores predicen que un episodio de NF sea de alto o bajo riesgo para cursar con una infección bacteriana invasora (IBI), infección bacteriana significativa o bacteriemia, definiciones que varían entre distintos autores.

Así, se han explorado factores relacionados con la patología oncológica, la presencia de co-morbilidades, el grado de depresión medular, y aspectos relacionados con el propio episodio infeccioso<sup>37,38</sup>

La categorización en grupos de diferente riesgo ha permitido implementar estrategias de manejo selectivo más conservadoras para los episodios de bajo riesgo, con importantes beneficios tanto para el paciente como para los sistemas de salud. Se sabe hoy en día que la clave del buen éxito de cualquier terapia selectiva se basa en una acuciosa definición de los grupos de riesgo.<sup>38,39</sup>

En el paciente pediátrico con cáncer y neutropenia y fiebre (NF) existe una escasez de investigaciones a nivel mundial orientadas a definir tanto los factores de riesgo de infección bacteriana invasora (IBI), como el manejo más seguro a la vez que menos invasor.

Rackoff y cols, intentaron identificar factores medibles al momento del ingreso en niños con NF que pudieran predecir el riesgo de bacteriemia y por lo tanto de complicaciones. Estos autores concluyeron, en una serie de 115 episodios de NF que con la medición de 2 parámetros de ingreso: cifra de temperatura y recuento de monocitos, su población se podía diferenciar en niños de alto, medio y bajo riesgo de bacteremia. Por otra parte, Jones y cols y Lucas y cols,

estudiaron 276 y 509 episodios de NF respectivamente, con el fin de identificar algunas características de los pacientes que permitieran predecir la presencia de IBI. El primer trabajo concluyó que un RAN  $<200/\text{mm}^3$ , el presentar una leucemia, y el estar sometido a quimioterapia de inducción eran los factores de riesgo más fuertemente asociados a la presencia de IBI. El segundo trabajo concluyó que la presencia de calofríos, hipotensión, necesidad de resucitación y tener leucemia eran los factores de riesgo más significativos.<sup>40,41</sup>

Klaasen y cols, midieron el riesgo de "infección bacteriana significativa" en una población de 227 episodios de NF en niños con cáncer, concluyendo que los siguientes parámetros de ingreso: monocitos  $\geq 100/\text{mm}^3$ , radiografía de tórax normal y ausencia de comorbilidad, se relacionaban con bajo riesgo de infección bacteriana significativa (10% o menos).

En cuanto a la búsqueda de estrategias de manejo selectivo en niños con NF y bajo riesgo de IBI, existen experiencias citadas en la literatura principalmente sobre alta precoz y tratamiento ambulatorio. Buchanan y cols, han reportado que el alta precoz puede considerarse una estrategia segura y eficaz en alrededor de 2/3 de los niños con NF, a pesar de tener un recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $<500/\text{mm}^3$ , cifra que se ha considerado crítica para adquirir infecciones bacterianas<sup>1</sup>. El mismo grupo de investigadores publicó, en 1994, un análisis de costo de esta estrategia de alta precoz, concluyendo que el ahorro por paciente en EE.UU. fue de U\$ 5.000, lo que llevó a estimar un ahorro de U\$ 530.000 por institución en un año, y de U\$ 23.000.000.- para el país en el mismo período de tiempo.<sup>37, 41,42</sup>

En cuanto al manejo ambulatorio, existen numerosas publicaciones que revisan el tema, pero hay pocos estudios clínicos de tratamiento ambulatorio en niños. Uno de ellos, realizado por Kaplinsky y cols, en Israel, es un estudio prospectivo, no randomizado, que describe el manejo de 50 episodios de NF

con ceftriaxona como monoterapia, en niños que al momento del ingreso no presentaron deshidratación, hipotensión, ni evidencias de infección de catéter. El resultado de este trabajo mostró una evolución favorable en 41/50 episodios y necesidad de readmisión por complicaciones en 9/50.

Otro estudio, publicado por Mustafa y cols corresponde a una experiencia piloto realizada en 19 niños con episodios de NF de bajo riesgo según criterios establecidos por el grupo de Buchanan y cols en su amplia experiencia en el alta precoz de pacientes con NF. Sólo 1/19 pacientes en este grupo debió ser hospitalizado por una evolución desfavorable<sup>21</sup>. Un siguiente trabajo, realizado por Preis y cols propuso un esquema de tratamiento con ceftriaxona monoterapia o en combinación con teicoplanina en 64 niños con NF catalogados como de bajo riesgo de IBI. Petrilli y cols, reportaron recientemente el uso ambulatorio de ciprofloxacino oral versus ceftriaxona IV en 116 episodios de NF de bajo riesgo en 70 niños con cáncer, definiendo como episodios de bajo riesgo aquellos que se presentaron en pacientes con tumores sólidos y linfomas no Hodgkin grado I/II. El porcentaje de reingreso fue de 7 vs 4%.<sup>33, 40,41</sup>

Concordando con el concepto de que es posible diferenciar distintos grupos de riesgo de IBI en los niños con NF y plantear terapias selectivas de acuerdo a esto, se ha desarrollado durante los últimos 10 años una línea de investigación orientada a optimizar el manejo de estos pacientes. Esto ha sido posible gracias al trabajo de un grupo de profesionales de la salud pertenecientes al Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA) y a la Universidad de Chile. La uniformidad de criterios en el tratamiento quimioterápico de los niños con cáncer en Chile, a través de este grupo cooperativo oncológico pediátrico nacional, dependiente de la Comisión Nacional del Cáncer del Ministerio de Salud, hizo posible la formación de un subcomité de infectología dependiente del PINDA, que desde su formación, en 1993, ha aunado esfuerzos de oncólogos e infectólogos pediatras tras dos

objetivos principales, dar recomendaciones para el tratamiento y prevención de infecciones en el paciente pediátrico con cáncer, y establecer primero en esfuerzos propios de cada grupo y luego, como un grupo colaborativo multicéntrico, líneas de investigación tendientes a optimizar el manejo de estos pacientes.<sup>42,43,44</sup>

El grupo del Hospital Roberto del Río publicó en 1994 la estrategia selectiva de alta precoz como una medida segura y eficaz en un grupo seleccionado de niños con NF. Durante el mismo año el grupo del Hospital Luis Calvo Mackenna validó el uso de los valores séricos de proteína C reactiva (PCR), como un marcador de infección bacteriana en este grupo de pacientes. El mismo grupo publicó, en 1997, un estudio prospectivo, randomizado, de tratamiento antimicrobiano acortado (3 días) *versus* habitual en un grupo seleccionado de episodios de NF, estrategia que resultó segura y no expuso a los niños a un mayor riesgo de complicaciones.<sup>42</sup>

Continuando con los esfuerzos de definir distintos grupos de riesgo de IBI en los niños con cáncer, y basados en los estudios citados realizados por los diferentes grupos de trabajo, llevaron a cabo un estudio colaborativo, prospectivo, multicéntrico (Hospitales Luis Calvo Mackenna, Roberto del Río, Exequiel González Cortés, San Juan de Dios y Sótero del Río), que incluyó a 447 episodios de NF, con el objetivo de identificar parámetros clínicos y de laboratorio al momento del ingreso que permitieran predecir el riesgo de IBI en nuestros pacientes. Este estudio mostró que eran 5 los parámetros clínicos y/o de laboratorios detectables al momento de una primera consulta, que en forma independiente estaban asociados a un riesgo significativamente mayor de IBI, los cuales en orden de significancia fueron:

- 1) nivel sérico de PCR >90 mg/L,
- 2) hipotensión al momento del ingreso,
- 3) recaída de leucemia como tipo de cáncer,
- 4) recuento de plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup>, y

5) intervalo de tiempo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre menor o igual a 7 días.

En este estudio se encontró que no tener factores de riesgo al momento del ingreso se asoció con IBI en 2% de los episodios, tener un factor de riesgo al momento del ingreso se asoció con IBI en 17% de los episodios, siempre que ese factor de riesgo fuera PCR >90 mg/l, hipotensión o recaída de leucemia, tener 2, 3, 4 ó 5 factores de riesgo se asoció a IBI en 48, 75 y 100% de los episodios respectivamente.

Los datos obtenidos fueron validados en un estudio clínico, prospectivo, realizado durante 1999-2000 en 263 episodios de NF, provenientes de 6 hospitales pediátricos de Santiago (los ya citados, más Hospital San Borja Arriarán). Al ingreso de cada paciente con NF se realizó una predicción de riesgo de IBI y una vez resuelto el episodio, un evaluador ciego determinó la existencia o no de IBI, de acuerdo a criterios predefinidos. Luego de esta validación, el modelo de predicción de riesgo obtuvo una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 92, 68, 78 y 88% respectivamente.<sup>42, 43</sup>

En los últimos 20 años, han venido produciéndose cambios significativos en cuanto a los agentes etiológicos de infecciones, presentación clínica de dicha enfermedad, lo cual varía según la literatura internacional<sup>44</sup>, lo cual es indispensable conocer en cada Institución, ya que con base a ello, pueden establecerse diferentes políticas en cuanto al manejo y prevención de las enfermedades infecciosas en éstos pacientes y ofrecerles de esta manera una mejor evolución, pronóstico y menos complicaciones lo que le daría una mejor calidad y pronóstico de vida.



## **Justificación**

El cáncer representa una causa importante de morbimortalidad en la edad pediátrica. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez en los últimos 2 años, las neoplasias ocupan el primer lugar en morbilidad y el segundo lugar de mortalidad dentro de las diez primeras causas de registro del Departamento de Bioestadística.

La Leucemia linfoblástica aguda, ocupa el primer lugar dentro de todas las neoplasias. Los procesos infecciosos continúan siendo uno de los motivos de consulta mas frecuentes, siendo indispensable conocer la epidemiología local en cada institución para adecuado abordaje.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez es un importante centro de referencia para el manejo de pacientes oncológicos a nivel nacional y por lo tanto es indispensable conocer todos aquellos elementos relacionados directa o indirectamente con dicha patología para de esta manera poder obtener mejores resultados en cuanto al manejo y pronóstico en este tipo de paciente.

## **Hipótesis**

Las características clínicas y de laboratorio de pacientes con leucemia linfoblástica aguda con neutropenia y fiebre en el Hospital Infantil de México Federico Gómez son similares a las descritas en la literatura internacional.

## **Objetivo general**

Describir las características clínicas y de laboratorio en pacientes con leucemia linfoblástica aguda con neutropenia y fiebre en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## **Objetivos específicos**

1. Identificar las manifestaciones clínicas y de laboratorio más frecuentes al momento del ingreso, junto con el esquema inicial de antibióticos en la población estudiada.
2. Determinar cuales son las patologías infecciosas y los agentes etiológicos encontrados con mayor frecuencia en el grupo estudiado.
3. Describir las características mas importantes en de la leucemia linfoblástica aguda en la población estudiada.
4. Identificar las causas más frecuente de muerte en la población estudiada.



# Metodología

## 1. Diseño de estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo

## 2. Población de estudio

Grupo pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de 1 mes a 18 años,

## 3. Lugar

Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## 4. Criterios de inclusión

- Leucemia Linfoblástica Aguda, de ambos sexos, que estuvieran recibiendo quimioterapia.
- Neutropenia y fiebre.
- Menores de 18 años
- Hospitalización de por lo menos 72 horas.

## 5. Criterios de exclusión

- Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en vigilancia.
- Pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda no hospitalizados.
- Expedientes incompleto

## 6. Criterios de eliminación

- Pacientes con leucemia linfoblástica aguda a quienes se les practicó trasplante de médula ósea.

## 7. Definición operativa de variables

### ••Demográficas:

\* Edad: Se capturó en años.

\* Sexo: Masculino y femenino

\* Procedencia: Lugar de donde son originarios y provienen los pacientes.

•• Estado nutricional: fue registrado por la edad de los pacientes en años y meses y correlacionándolo con el peso, clasificando a los pacientes dentro de tres grupos:

eutróficos, cuando dicha relación se encontraba por encima del percentil 10, desnutridos cuando se encontraba por debajo de dicho percentil y obesos cuando se ubican por encima del percentil 95.

•• Patología asociada: se refiere a aquella condición de base que intrínsecamente tiene el paciente (anomalía genética por ejemplo) o el compromiso de un sistema por algún factor secundario, como por ejemplo hipertensión secundaria a medicamentos, neuropatías, entre otros.

••Riesgo de Leucemia: Se refiere a los conceptos de Riesgo Habitual: es cuando la leucemia se presenta con una cuenta de leucocitos por debajo de 50 mil en un paciente con edad comprendida entre 1 y diez años. Alto Riesgo: incluye aquellos pacientes con edad menores de un año, mayores de 10 años como así también conteo de leucocitos por encima de 50 mil, tiempo de citorreducción, citogenética, inmunofenotipo, expresión de antígeno mielóide, entre otros.

#### Variable cualitativa categoría:

1. Riesgo habitual.

## 2. Alto riesgo:

- a. Edad
- b. Células t
- c. Hiperleucocitosis
- d. Recaída

••Tiempo de hospitalización: días en los cuales el paciente permanece en el hospital. Variable cuantitativa continua.

••Fase de quimioterapia: diferentes esquemas terapéuticos con drogas inmunosupresoras, con distintos grados de mielosupresión y mucositis las cuales se administran con diferentes esquemas, divididos en fases, entre las que destacan, ventana esteroidea inicial, luego inicio de inducción a la remisión de duración de 4 semanas, luego intensificación, consolidación y mantenimiento.

••Hospitalización previa: se refiere a si el paciente permaneció hospitalizado por lo menos durante 72 horas en los últimos 30 días previos a su ingreso.

Es una variable cualitativa dicotómica. Categoría: Si

No

••Antibioticoterapia previa: Se refiere a la utilización de antibióticos de amplio espectro (Cefalosporinas de tercera generación en adelante) en los últimos 30 días previos al ingreso. Es una variable categórica dicotómica.

Variable cualitativa dicotómica. Categórica: Si

No

••Valores de neutrófilos absolutos: se refiere al recuento absoluto de neutrófilos (RAN) al momento del ingreso del paciente, los cuales son tipos de glóbulos blancos los cuales juegan un papel fundamental en la defensa del huésped frente a las infecciones. De acuerdo su valor, se dividió en pacientes

con cifras por debajo de 200, otro grupo con valores entre 200 y 499, otros con valores entre 500 y mil leucocitos y al momento del egreso pudo incluirse el 4to grupo oncológico con cifras superiores.

••Recuento plaquetario: corresponde al número absoluto de las plaquetas, reportando en la biometría hemática de ingreso.

Se clasificó en tres grupos: aquellos pacientes con cifras de plaquetas, medidas en mm<sup>3</sup>, por debajo de 50 mil, otros con valores entre 50 y 100 mil plaquetas y el tercer grupo cuando tenían valores por encima de 100 mil.

•• Signos y síntomas: es el conjunto de manifestaciones clínicas en forma individual que puede tener o no el paciente junto con la fiebre y que de acuerdo a su ubicación se clasifican en los diferentes sistemas del organismo.

••Diagnóstico de ingreso-egreso: Se refiere al conjunto de síntomas y signos que presenta el paciente a nivel de los diferentes sistemas del organismo como por ejemplo respiratorio, digestivo o gastrointestinal. También se refiere a aquellos pacientes con neutropenia y fiebre sin foco aparente.

••Aislamiento: Se refiere al hallazgo en sangre (hemocultivo) o en orina (urocultivo) de gérmenes patógenos, bacterias u hongos.

## **Descripción del estudio**

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, en el cual se incluyó a un grupo de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que asistieron al Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), en el período comprendido entre enero 2004 y diciembre 2005.

Acudieron 280 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda identificados por registros del departamento de oncología pediátrica. De éstos, se realizó la revisión de 146 expedientes, equivalente al 52% del total de los pacientes mencionados.

De éstos 146 expedientes, 6 fueron descartados por expediente incompleto, 6 por no estar recibiendo quimioterapia, 4 no neutropénicos y 3 con antecedente de trasplante de médula.

Hubo 200 episodios de neutropenia y fiebre entre los 127 pacientes. En un formato de recolección se tomaron los datos demográficos como edad, sexo, diagnóstico, estado nutricional, lugar de procedencia, junto con un conjunto de variables que incluyeron signos y síntomas presentes al momento del ingreso, valores de recuento absoluto de neutrófilos al momento del ingreso, antibioticoterapia inicial, tiempo previo de hospitalización, fase actual de quimioterapia, junto con el reporte de complicaciones que pudieran presentarse, como así también registro de microorganismos aislados en las muestras para hemocultivo y urocultivos tomados, entre otros, junto con seguimiento de la evolución del paciente y destino final del mismo (egreso por mejoría o muerte).

Se transcribieron los datos en una base de Excel y se procedió al análisis, para describir las características clínicas y de laboratorio encontradas en la población estudiada.

## **Análisis Estadístico**

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 2004, fabricado por Wizard.  
Por tratarse de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, se utilizaron tablas de frecuencia y porcentaje en este trabajo.

## Resultados

Se realizó un estudio descriptivo de frecuencias, en donde se analizaron 200 episodios de fiebre y neutropenia en 127 pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

De estos 127 pacientes, 76 (60 %) pertenecieron al sexo masculino y 51 (40%) al femenino. Así también, podemos observar que 64 de los 127 pacientes, es decir el 51 % provinieron del Estado de México, 29 (2 %) del Distrito federal y 34 (26%) de sitios foráneos que incluyeron por ejemplo Guerrero, Hidalgo entre otros, lo que confirma la importancia que tiene el HIM Federico Gómez como centro de referencia. (Cuadro 1)

Entre los 127 pacientes que formaron parte del estudio, se encontró como patología más frecuentemente asociada el Síndrome de Down con 5 casos, con uno se encontraron: Síndrome de Turner, segunda neoplasia, hipertensión arterial secundaria a medicamentos y neuropatía periférica en estudio, en conjunto representaron un 3 %, en el resto de los pacientes es decir 118 casos (93%) no se encontró ninguna patología asociada. (Cuadro 1)

Con respecto a la edad, dividimos a los pacientes durante los 200 episodios estudiados en cuatro grupos: el primero representado por pacientes menores de dos años de edad, el cual representó el 3 %, es decir 6 casos. El segundo grupo, comprendido por niños entre los 2 y 6 años de vida con 102 casos (51%), el tercero por pacientes mayores de 6 años y hasta los 12 años de vida con 58 casos (29%) y el cuarto grupo representado por niños mayores de 12 años con 34 casos (17 % ). (Cuadro 2)

Encontramos que de los 6 casos de niños menores de 2 años, 4 fueron masculinos y dos femeninos. Entre los 2 y 6 años, 58 casos fueron varones y 44 fueron niñas. Entre los mayores de 6 años y 12 años, 33 casos



pertenecieron al sexo masculino y 25 casos al sexo femenino. Entre los mayores de 12 años, 21 fueron varones y 13 fueron hembras.

Con respecto al estado nutricional, encontramos que 157 pacientes es decir el 79 %, eran eutróficos, 36 casos (18%) desnutridos y 7 casos (3%) obesos. (Cuadro 2)

Al correlacionar el sexo y el estado nutricional, notamos que del total de los 157 pacientes eutróficos, 87 (56%) fueron varones y 70 casos (44%) fueron niñas; 22 casos (61%) de los 36 desnutridos fueron varones, mientras que 14 (39%) fueron niñas. El 100 % de los pacientes obesos (7 casos) fueron varones. (Cuadro 2)

Todos los pacientes tenían leucemia linfoblástica aguda, ahora bien, encontramos que 57 casos (29%) pertenecían al grupo de riesgo habitual y 143 (71%) pacientes pertenecían al grupo de alto riesgo. (Cuadro 3)

Con respecto al tiempo promedio de hospitalización, 99 pacientes (50 %), estuvieron menos de 7 días en el hospital. Entre 7 y 14 días 62 (31%) pacientes permanecieron hospitalizados, el número de pacientes que permaneció hospitalizado entre 15 y 28 días fue de 17 (8%). Aquellos pacientes que permanecieron por más de 28 días hospitalizados correspondieron a un 11%, es decir 22 pacientes. (Cuadro 2)

En relación al tiempo previo de recibir quimioterapia, encontramos que 186 pacientes (93%) tenían el antecedente de haberla recibido hacia 7 días antes de consultar al servicio de urgencias y 14 pacientes (7%) más de una semana. (Cuadro3)

Con respecto al tiempo transcurrido de su última hospitalización y antibiótico de amplio espectro recibido, conseguimos que 181 pacientes (81%), no habían estado hospitalizados ni habían recibidos antibióticos en los últimos 30

Díaz en contraposición de aquellos que si con un porcentaje de 9%, es decir, 19 casos. (Cuadro 3)

Con respecto a la fase de quimioterapia (cuadro 4) 83 pacientes (42%) acudió por episodio de neutropenia y fiebre en la fase de inducción a la remisión, 67 casos (33%) durante la fase de mantenimiento, 20 casos (10%) durante la fase de reinducción a la remisión, 17 (9%) durante la fase de consolidación y 13 casos (6%) durante la fase de intensificación.

Entre los signos y síntomas más frecuentes referidos encontramos: fiebre en los 200 episodios (100%). Hubo 4 casos (2%) que si bien no consultaron por fiebre, en las primeras 4 horas de hospitalización la presentaron, por lo que incluimos los 200 episodios. Los vómitos ocuparon el segundo lugar con un 30%, seguido por el grupo de los “otros” que incluyó sintomatología inespecífica del tipo anorexia, astenia, adinamia, otalgia, con un 29%. En tercer lugar estuvo la tos con un 27%, dolor abdominal con 24%, lesiones en cavidad bucal con 15%, diarrea con un 8% y lesiones en piel un 4%. (Cuadro 5)

En relación a los valores mas relevantes de laboratorio (Cuadro 5), encontramos que en 96 episodios (48 %) las cifras de recuento absoluto de neutrófilos (RAN) se encontraba por debajo de 200, 76 episodios (38%) entre 200 y 499, 26 casos (13%) entre 500 y 999 y 2 casos (81%) con cifras de 1000 o mas, pero que se incluyeron en el estudio ya que en controles inmediatos tenían un RAN promedio de 500. Con respecto a las cifras de plaquetas al momento del ingreso, en 97 episodios (48%) presentaban cifras por debajo de 50 mil, 43 (22 %) entre 50 mil y 110 mil y 60 (30 %) mayor de 100 mil. (Cuadro 6)

Con respecto al diagnóstico de ingreso, encontramos que 79 episodios (39.5%) fueron ingresados como neutropenia y fiebre sin foco, 27 episodios de

neumonía (13.5%); 25 episodios de colitis neutropénica (12.5%), 19 casos mucositis (9.5 %), 13 episodios candidosis oral (6.5%), 11 episodios de otros, que incluyeron otitis, mastoiditis, entre otros (5.5%), 9 episodios de pancreatitis (4.5%) 5 casos de choque séptico (2.5%) y dos casos de varicela (1%).

Con respecto al manejo inicial de antibióticos (Cuadro 6), 165 pacientes, es decir el 83%, fue ingresado con ceftazidima y amikacina 25 pacientes, es decir, 13% con cefepima y amikacina, 7 pacientes con piperata zobactam (3%) y un paciente con meropenem mas amikacina. Del grupo de pacientes mencionados, aquellos que recibieron esquema inicial con ceftazidima y amikacina (n=165), 116 no ameritó cambio de antibióticos a las 72 horas, 46 sí lo ameritaron y tres fallecieron antes de cumplir las 72 horas de hospitalizado. Del grupo que recibió cefepima y amikacina (n=25), 22 no ameritó cambio de antibióticos y en 3 pacientes se cambió esquema a las 72 horas. Aquellos pacientes que recibieron piperacilina-tazobactam (n=7), 5 no ameritaron cambio de antibióticos, 2 si. El único paciente que recibió meropenem, falleció antes de las 72 horas de vida. (Cuadro 8).

En cuanto a los cultivos tomados (Cuadro 9), al 100 % de los pacientes se les tomó al menos un hemocultivo, de los cuales solo 33 (17%) resultaron positivos. En los 200 episodios de NF, a 193 se les tomó urocultivo resultando positivos el 5%, es decir 10 casos. 5 fueron por *Escherichia coli*, 2 por *Klebsiella pneumoniae* y 1 caso respectivamente para *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* y *Klebsiella oxytoca*. Se encontraron 19 casos (confirmados, no sospecha) de candidosis bucal, en donde 16 fueron por *Candida albicans* (84%) y 3 para *Candida tropicalis*(16). Con respecto a Aspergilosis, 13 episodios se manejaron como sospecha de la misma, bien por clínica, hallazgos radiológicos y/o tomográficos, de los cuales sólo 4 se confirmó el diagnóstico mediante el aislamiento del hongo por biopsia pulmonar y/o broncoaspirado. (Cuadro 9)

En relación a los pacientes que fallecieron, el total de egreso domiciliario fue de 182 pacientes (91%), mientras que le resto 18 pacientes (9%) murieron. (Cuadro 9) Hubo 4 muertes (22%) por causas no infecciosa, entre las que se encuentran hemorragia intraparenquimatosa masiva, síndrome de lisis tumoral, insuficiencia renal aguda, entre otras. Mientras que las causas infecciosas de muerte ocuparon el primer lugar con 78% (sepsis por Gram. negativos, choque séptico).

El sexo masculino, predomino en todos los renglones sobre el femenino, en cuanto a edad, estado nutricional, número de fallecidos. Del total de 18 muertes, 14 pacientes eran eutróficos, 2 desnutridos y 2 obesos. De los 83 pacientes en fase de inducción a la remisión, fallecieron 7 pacientes. De los 67 en fase de mantenimiento, murieron 2. De los 17 en fase de consolidación falleció un paciente y de los 13 en fase de intensificación no falleció ninguno. (Cuadro 11)

Con respecto al tipo de leucemia, en cuanto al riesgo, de los 57 pacientes con riesgo habitual, murieron 2, sobrevivieron 55. Aquellos 143 con leucemia de alto riesgo, murieron 16 y sobrevivieron 127. Entre los principales factores de alto riesgo estuvieron: edad, hiperleucocitosis, cromosoma Philadelphia, recaída.

En relación a los paciente con hospitalización previa y antibioticoterapia de amplio espectro en los últimos 30 días, del primer grupo, 2 murieron y 17 sobrevivieron mientras que del segundo grupo 16 murieron y 165 sobrevivieron (cuadro 11)

De los 186 pacientes quienes habían recibido quimioterapia en menos de 7 días y con aparición de la fiebre en este período, 16 murieron, 170 egresaron

a su hogar. De los 14 que habían recibido quimioterapia más allá de 7 días, 2 murieron, 12 sobrevivieron. (Cuadro 11)

Con respecto a los valores de laboratorio, los pacientes (n=96) con RAN por debajo de 200, fallecieron 11, representando el 62% del total de fallecidos. Aquellos con RAN entre 200 y 499, (n=76), fallecieron 4, sobrevivieron 76, representando el 22% del total de muertos. Los que presentaron cifras entre 500 y 999, (n=26), fallecieron dos, lo que equivale 11% y aquellos con un RAN por encima de 1000 o más, con n=2, falleció 1 y sobrevivió 1. En cuanto al recuento plaquetario, aquellos con cifras menores a 50 mil, (n=97) 13 murieron, representando el 72% de todas las muertes sobrevivieron. De los 43 casos con cifras entre 50 y 110 mil, fallecieron 3, egresaron a su hogar 40 y aquellos con cifras por encima de 100 mil, (n= 60) murieron 2, sobrevivieron 58. (Cuadro 11)

Observamos además (Cuadro 13) que en aquellos pacientes que ameritaron cambio de antibióticos a las 72 horas (n= 52) 9 murieron, 43 sobrevivieron. De los 144 que no ameritaron cambio, 5 murieron, 139 no. Cuatro pacientes fallecieron durante las primeras 72 horas.

Del total de pacientes que fallecieron, 11/18 (61%), estuvieron en la Unidad de Terapia Intensiva (UTIP), 10 (56%) ameritó ventilación mecánica y 15 (83%) se le colocó o tenía un catéter venoso central.

En el Cuadro 11, notamos que de los 18 pacientes que fallecieron, 4 (2%), murieron por causas no infecciosas, mientras que en el resto, su muerte estuvo involucrada con diferentes patologías infecciosas. Ocho de ellos, por choque séptico, 3 sepsis Gram negativos, incluyendo un paciente que falleció en donde no se pudo determinar ningún foco, pero se mantuvo con fiebre y neutropenia persistente, descartándose actividad tumoral.

Notamos además que dentro de los diagnósticos más frecuentes, la neutropenia y fiebre sin foco, ocupa el primer lugar con 28%, seguida por patologías respiratoria infecciosas, mucositis, sepsis por Gram negativos, pancreatitis con un 4% y a diferencia de los diagnósticos de ingreso en donde la colitis neutropénica ocupa los primeros lugares, aquí es desplazada por otras patologías.

En el cuadro 12, observamos que un 83% de los hemocultivos fueron sin aislamiento de gérmenes. Ahora bien dentro de los gérmenes más comunmente encontrados en la población estudiada, *Pseudomonas aeruginosa* ocupó el primer lugar con 12 casos, seguido por *Staphylococcus coagulasa negativo* con 7 casos, *Escherichia coli* con 6, observando un predominio de gram negativos sobre los positivos. Un aislamiento de *Candida parapsilosis*. Aquellos aislados en pacientes que fallecieron, encontramos que *Escherichia coli* ocupa el primer lugar con 4 seguido por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* y coagulasa negativo, con 1 caso respectivamente.

## DISCUSIÓN

Las enfermedades oncológicas representan un problema de salud pública a nivel mundial y a pesar de los múltiples avances para el diagnóstico y tratamiento oportuno, siguen teniendo una alta tasa de morbi-mortalidad.

Si bien la revisión realizada en nuestro estudio, presenta diversas limitaciones, como el número de población estudiada, varios son los aspectos relevantes que podemos mencionar y aplicar en la población oncológica pediátrica mexicana.

Como bien lo reporta la literatura internacional <sup>2,45</sup>, la leucemia linfoblástica aguda se observa con mayor frecuencia en varones que en hembras, variando de acuerdo a la población que se estudie, la diferencia puede ser mayor o estrecha.

En nuestra revisión de 200 episodios de neutropenia y fiebre, observamos que la población masculina predominó sobre la femenina, coincidiendo con lo antes expuesto.

Así también notamos que la procedencia de los pacientes fue mayor en aquellos que son originarios del Estado de México, lo que resalta la importancia que tiene nuestro hospital como centro de referencia.

Igualmente, coincide nuestra revisión con los reportes mundiales, en cuanto a la edad se refiere ya que notamos un porcentaje muy pequeño de 3% en niños menores de dos años, estando la mayoría ubicada entre los 2 y 6 años, no dejando de llamar la atención un 34% en niños mayores de 12 años, lo que predispone a que exista mayor probabilidad de complicaciones recordando que uno de los factores de riesgo en la leucemia linfoblástica aguda es la

edad, aquellos menores de un año y mayores de 10 años, tienden a tener peor pronóstico <sup>40</sup>

Pudimos observar con respecto al estado nutricional, lo que ya desde hace varios años se ha comentado en diferentes artículos relacionados con el tema, que a diferencia de lo que se comentaba relativamente hace poco, la desnutrición no es un estado de comorbilidad visto con frecuencia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda <sup>41,44</sup>

Incluso actualmente hay literatura que reporta a la obesidad como factor de riesgo para mala evolución en estos pacientes. <sup>45</sup>

Encontramos en nuestra revisión que el 79% de la población estudiada era eutrófica con 18% de desnutrición y 3% obesa.

No puede ser discutible que la desnutrición representa un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de complicaciones tanto infecciosas como no infecciosas en cualquier paciente y más aún en el paciente oncológico pediátrico, pero, en los pacientes con LLA, ésta no se observa con la frecuencia esperada.

En cuanto a las patologías asociadas, aunque nuestra muestra tiene limitaciones, pudimos observar que el Síndrome de Down fue la patología asociada más frecuentemente asociada (4%), coincidiendo también con la literatura <sup>51</sup> la cual refiere que un niño con Síndrome de Down tiene el riesgo de desarrollar diferentes tipos de neoplasias antes de los 5 años de edad con un porcentaje variable, entre las que se incluyen a las leucemias.

Encontramos que la frecuencia de la leucemia de alto riesgo fue mayor que la de riesgo habitual, predominado en la primera, alto riesgo por edad, por hiperleucocitosis, translocaciones genéticas y sobre todo recaídas bien a



testículo, SNC, entre otros, estas últimas relacionadas directamente con un pobre pronóstico dado el mayor riesgo de complicaciones.

El hecho de recaída a testículos, es lo que favorece la tendencia de aquellos autores que refieren que los niños tienen más riesgo que las niñas por este tipo de siembra que puede hacer la leucemia a nivel testicular.<sup>43</sup>

Con relación a los días promedio de hospitalización, días previos de quimioterapia, tiempo de última hospitalización y antibioticoterapia de amplio espectro 30 días antes de su ingreso, se refiere en la literatura<sup>21,42</sup> que todos son factores de riesgo para las complicaciones tanto infecciosas como no infecciosas en este tipo de paciente cuya inmunidad humoral y celular está en mayor o en menor grado comprometida.

Ahora bien, en la población estudiada, el porcentaje mayor correspondió a los hospitalizados por menos de 7 días, predominando la hospitalización en pacientes con más de 30 días de última hospitalización por proceso infeccioso e igualmente con antibioticoterapia de amplio espectro notando que si bien es cierto, fue mayor el número de fallecidos en este último grupo, probablemente esté asociado a la notable diferencia entre los estos casos y los hospitalizados con menos de 30 días, que enmascararía el riesgo de un ingreso reciente versus un paciente que no ha estado ingresado desde hace más tiempo por patología infecciosa, dado que no ha estado en contacto con gérmenes nosocomiales ni ha sido multi invadido.

Si coincide con la literatura el hecho de que el haber recibido quimioterapia y presentar fiebre en los últimos 7 días antes de su ingreso, con 186 episodios, de los cuales 16 murieron de los 18, representando el 89% de muertes.

En relación con la fase de quimioterapia, está ampliamente descrito en la literatura, que los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, presentan un

riesgo muy elevado de infecciones durante toda la duración del tratamiento, pero en especial en la primera fase, inducción a la remisión, también intensificación, en la fase de mantenimiento porque es la más prolongada y por supuesto cuando reinicia la quimioterapia (reinducción a la remisión) por recaída.<sup>19, 35,45</sup>

En nuestra revisión encontramos datos que coinciden con lo antes expuesto, ya que durante la fase de inducción a la remisión fue el porcentaje mas elevado de hospitalizaciones con 42%, seguido por la de mantenimiento con 33%, 10 % reinducción por recaída y en tercer lugar la fase de consolidación.

Esto se reafirma cuando vemos el porcentaje obtenido al relacionar los casos que fallecieron con la fase de quimio, en donde notamos que un 45% de los pacientes que fallecieron, se encontraban en reinducción a la remisión y un 39 % en inducción a la remisión. Si bien es cierto que nuestra revisión es tan sólo descriptiva y que estudiamos 200 episodios de neutropenia y fiebre, estos hallazgos pudieran servir de referencia para estudios posteriores.

Igualmente ocurre cuando analizamos el manejo antimicrobiano inicial, inicialmente fue difícil el tratar de llevar una secuencia en cuanto al manejo de antibióticos en este tipo de paciente, ya que no es hasta principio del año 2005 cuando se instauran un conjunto de pautas para el manejo organizado de pacientes con NF, hallando múltiples esquemas iniciales, cambios no bien justificados (ya sea prematuramente o tardíamente) que no permiten seguir una secuencia adecuada de los mismos.

Actualmente en el año 2006 se siguen dichas pautas de manera mucho más organizada lo que permitirá en un futuro temprano realizar estudios comparativos antes y después de incorporar las guías del servicio de Infectología para el manejo del paciente oncológico con neutropenia y fiebre, realizándole los ajustes necesarios cuando así el servicio lo amerite,

basándose siempre en literatura confiable y con la propia experiencia en nuestra institución.

165 episodios fueron manejados con ceftazidima y amikacina inicialmente, 25 con cefepima y amikacina, 7 con piperacilina-tazobactam y 1 con meropenem y amikacina. De los 165: 116 no ameritó cambio, muriendo 3 antes de cumplir 72 horas, de los 25, 22: no ameritó cambio de antibióticos a las 72 horas y el paciente que recibió meropenem al ingreso falleció.

No puede darse una interpretación simplista a estos resultados, ya que son muchos los factores que pueden influir en una inadecuada respuesta inicial antimicrobiana. Ahora bien, analizando simultáneamente los gérmenes que fueron, en la población estudiada, notamos que a diferencia de la literatura norteamericana y alguna suramericana en donde las bacterias gram positivas han desplazado considerablemente a las gram negativas del primer lugar. En nuestra revisión e indagando literatura nacional reciente<sup>55</sup> las bacterias gram negativas siguen predominado en los cuadros infecciosos en pacientes oncológicos pediátricos mexicanos, aunque no puede despreciarse el aumento de los gérmenes gram positivos.

Notamos que bacterias como *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, siguen ocupando los primeros lugares. Y dentro de los gram positivos *Staphylococcus epidermidis* y *aureus* están entre los primeros.

Es indispensable saber la epidemiología de cada centro de salud para considerar el abordaje inicial más adecuado. Si bien nuestros números no son extrapolables, podemos considerar que el esquema inicial con ceftazidima y amikacina sigue aún siendo de utilidad siempre y cuando el paciente no haya tenido hospitalización reciente, tampoco haber recibido esquema antimicrobiano reciente de amplio espectro o se encuentre frente a una infección nosocomial con larga estancia intrahospitalaria.

Es indispensable conocer la sensibilidad de las bacterias de la comunidad como nosocomiales, los reportes actuales recientes refieren que por lo menos por ahora no habría tanto problema con la susceptibilidad de la *Pseudomonas* frente a ceftazidima sino mas bien el problema se presentaría con enterobacterias del tipo *Klebsiella pneumoniae* cuya resistencia a ceftazidima se encuentra considerablemente elevada en nuestra institución,<sup>44</sup> a pesar que esta no ocupa el primer lugar en los pacientes oncológicos.

En relación con el valor de RAN al momento del ingreso, encontramos que aquellos pacientes con RAN por debajo de 200, tuvieron más complicaciones, incluyendo el primer lugar de muertes con un 62 %. Sabemos que no puede precisarse si es o no significativo, pero esto correspondería a lo reportado ampliamente por la literatura,<sup>8, 9,39</sup>

Como así también el recuento plaquetario, donde coincide<sup>10</sup>, que un valor por debajo de 50 mil plaquetas, junto con otros factores, representan factores de riesgo para complicaciones en la evolución intrahospitalaria del paciente, a pesar que nuestro trabajo fue descriptivo, con una población pequeña y no podemos hablar de factores de riesgo, observamos que coinciden nuestros hallazgos con otros descritos.

Al observar los diagnósticos de ingreso, como los de egreso, notamos que la NF sin foco ocupa el primer lugar e igualmente que los procesos infecciosos como causa de muerte predominan sobre los no infecciosos lo que representa una alarma en el manejo infectológico adecuado en este tipo de paciente.

Mucha de la literatura Norteamérica refiere un margen amplio de diferencia entre las patologías infecciosas sobre las gastrointestinales, con reporte de porcentajes considerablemente amplios.<sup>45</sup>

Si bien en la población estudiada se observa un predominio de las infecciones respiratorias sobre las gastrointestinales (específicamente hablando de la colitis neutropénica), no debemos olvidar a ésta última como causa frecuente de complicaciones quirúrgicas abdominales en los pacientes oncológicos pediátricos.

Sí debemos considerar un manejo mas preciso al momento de realizar dicho diagnóstico ya que encontramos muchos pacientes con dx de ingreso de colitis neutropénica la cual se descartó posteriormente, aunque entendemos que muchas veces el diagnóstico diferencial con esta patología es difícil, el abordaje terapéutico es diferente y en ocasiones se expone al paciente a antibioticoterapia amplio espectro no ameritada en todas las oportunidades.



## **Conclusiones**

Se requiere de estudios en un futuro con un número de muestra más amplio para que pueda ser significativo. Estableciendo con precisión las características clínicas y hallazgos de laboratorio y cultivos propios de cada institución para de esta manera enfocar más dirigidamente el manejo de las complicaciones tanto infecciosas como no infecciosas en los pacientes con LLA.

Sugerimos la realización periódica de trabajos similares, pero como se comento con muestras mas significativas, limitando adecuadamente el periodo de estudio para establecer no sólo las características tanto clínica como de laboratorio si no también poder establecer en forma segura factores de riesgo en este tipo de población la cual, sin duda alguna, representa la población más frecuente en nuestra institución.

# **ANEXOS**



Cuadro 1

Características demográficas en pacientes con LLA y neutropenia y fiebre en el HIMFG entre 2004 – 2005 (n=127)

Variable	Número de pacientes	Porcentaje (%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	76	60
Femenino	51	40
<b>Procedencia</b>		
Distrito Federal	29	23
Estado de México	64	51
Otros estados	34	25
<b>Patología Asociada:</b>		
Ninguna	119	93
Síndrome de Down	5	4
Otros	3	3

Cuadro No. 2

Características demográficas en pacientes con LLA y neutropenia y fiebre en el HIMFG entre 2004 – 2005 (n=200)

Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Edad</b>		
< 2 años	6	3
2 < 6 años	102	51
6-12 años	58	29
>12 años	34	17
<b>Estado nutricional:</b>		
Eutrófico	156	79
Desnutrido	36	18
Obeso	7	3

Cuadro No. 3

Aspectos generales de LLA en pacientes con neutropenia y fiebre entre 2004 – 2005 en el HIMFG (n=200)

Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Tipo de leucemia:</b>		
Riesgo habitual	57	29
Riesgo alto	143	71
<b>Dias previos quimioterapia:</b>		
Menos de 7 dias	186	93
Mayor o igual 7 dias	14	7

Cuadro No. 4

Aspectos generales de LLA en pacientes con neutropenia y fiebre entre 2004 – 2005 en el HIMFG (n=200)

Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Fase de quimioterapia:</b>		
Inducción a la remisión	83	42
Intensificación	13	6
Consolidación	17	9
Mantenimiento	67	33
Reinducción por recaída	20	10

Cuadro No. 5

Manifestaciones clínicas al ingreso en pacientes con LLA con neutropenia y fiebre entre 2004-2005 en el HIMFG (n=200)

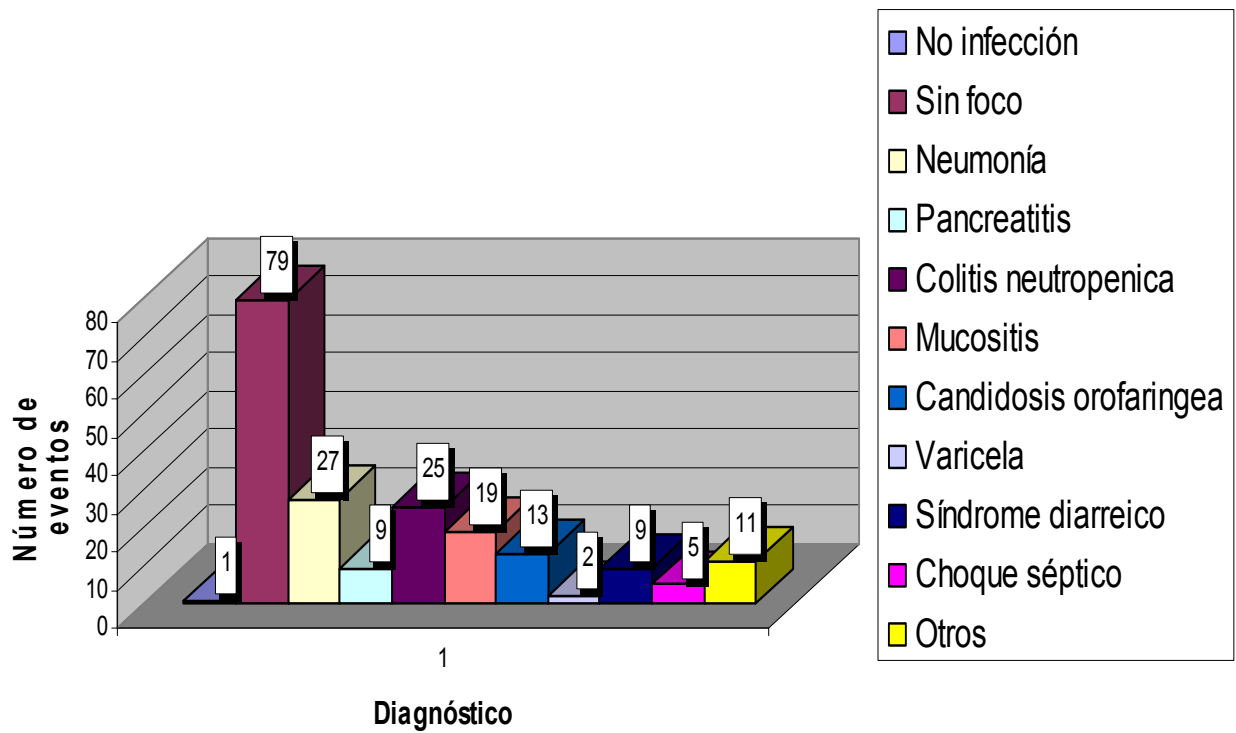
VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
<b>Síntomas y signos:</b>		
Vómitos	60	30
Tos	53	27
Dolor abdominal	48	24
Lesiones en cavidad bucal	29	15
Diarrea	16	8
Lesiones en piel	8	4
Malestar general	58	29

Cuadro No. 6

Recuento absoluto de neutrófilos y plaquetas al ingreso en pacientes con LLA entre 2004-2005 en el HIMG (n=200)

Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Recuento absoluto</b>		
<b>De neutrófilos:</b>		
<b>(Ingreso)</b>		
Menos de 200	96	48
200-499	76	38
500-999	28	14
<b>Plaquetas (ingreso)</b>		
Menos de 50 mil	97	48
50-100 mil	43	22
Mayor de 100 mil	60	30

## Diagnósticos de ingreso en pacientes con LLA y neutropenia y fiebre en el HIMGF entre 2004 - 2005. (n=200)



Cuadro No. 7  
**Hemocultivos en pacientes con LLA con  
 neutropenia y fiebre entre 2004-2005 en el HIMFG  
 (n=200)**

Variable: Hemocultivo	Frecuencia	Porcentaje
NEGATIVO	167	84%
S. COAGULASA NEGATIVO	6	3%
STENOTROPHOMONAS	1	0.5%
PSEUDOMONAS	12	6%
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	2	1%
ESCHERICHIA COLI	7	3.5%
ACINETOBACTER IWOFFI	2	1%
CANDIDA PARAPSILOSIS	1	0.5%
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	2	1%

Cuadro No. 8  
**Manejo antibiótico inicial en pacientes con LLA  
 con neutropenia y fiebre entre 2004-2005 en el  
 HIMFG ( n= 200)**

Variable	No ameritó cambio 72h	Si amerito cambio 72 h	Total
Antibioticoterapia: Ceftazidima + amikacina	116	46	162*
Cefepima + amikacina	22	3	26
Piperatazo + amikacina	5	2	7
Meropenem + amikacina	1	1	1*

CUADRO No. 9

Características de pacientes fallecidos con LLA y neutropenia y fiebre en el HIMFG entre 2004-2005 (n= 18)

<b>Variable</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Etiología</b> infecciosa	14	78
<b>Sexo:</b> Masculino	14	78
<b>Edad:</b> >12 años	7	39
<b>Estado nutricional:</b> Eutrófico	14	78
<b>Fase quimioterapia:</b> Inducción	7	39
Reinducción	8	45

Cuadro No. 10

Características de pacientes fallecidos con LLA y neutropenia y fiebre en el HIMFG entre 2004-2005 (n= 18)

<b>Variable</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Tipo de leucemia:</b> Alto riesgo	16	89
Hospitalización previa Mayor o igual 30 días	16	89
<b>Antibiótico previo</b> Mayor o igual 30 días	16	89
Quimioterapia previa Menos de 7 días	16	89
<b>RAN ingreso</b> Menos de 200	11	62
<b>Plaquetas ingreso</b> Menos 50 mil	13	72
<b>Choque Séptico</b>	9	50

Cuadro No. 11

Diagnóstico de egreso en pacientes con LLA con neutropenia y fiebre en el HIMFG entre 2004-2005

VARIABLE	MUERTE		TOTAL
	SI	NO	
<b>Diagnóstico</b>			
Causas <b>no</b> infecciosas	4	0	4 (2%)
<b>Neutropenia y fiebre sin foco</b>	<b>1</b>	<b>55</b>	<b>56 (28%)</b>
Neumonía	0	19	19 (10%)
Pancreatitis	0	9	9 (4%)
Colitis neutropénica	0	6	6 (3%)
Mucositis	0	20	20 (10%)
Candidosis oral	0	14	14 (7%)
Varicela	0	2	2 (1%)
Síndrome diarreico	0	7	7 (4%)
Choque séptico	8	5	13 (6%)
Infección urinaria	0	7	7 (4%)
I.r.cateter	0	5	5 (3%)
Aspergilosis pulmonar	0	4	4 (2%)
Candidosis hepatorenal	0	1	1 (0.5 %)
Sepsis por gram negativos	3	17	20 (10%)
Sepsis por gram positivos	0	1	1 (0.5%)
Otros	2	10	12 (5%)

Cuadro No.12  
 Relación entre hemocultivos positivos y fallecidos en  
 pacientes con LLA con neutropenia y fiebre en el HIMG entre  
 2004-2005

VARIABLE Hemocultivo:	MUERTE		TOTAL
	SI	NO	
<b>Negativo</b>	<b>11</b>	<b>156</b>	<b>167 (83%)</b>
<i>Staphylococcus Coagulasa negativo</i>	1	6	7 (4%)
<i>Stenotrophomonas sp.</i>	0	1	1 (0.5%)
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>12 (6%)</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	2 (1%)
<b><i>Escherichia coli</i></b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>6 (3%)</b>
<i>Acinetobacter iwoffii</i>	0	2	2 (1%)
<i>Candida parapsilosis</i>	0	1	1 (0.5%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	2	2 (1%)



## REFERENCIAS.

1. Sandro V, Francesca C, Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention and treatment. *Lancet Oncol* 2003; **4**: 595-604.
2. 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**: 730-751.
3. Buchheidt D, Hummel M et al. Management of Infections in Critically Neutropenic Cancer Patients. *Journal of Critical care* 2004, Vol 19, **3**: 165-173.
4. Kern, Winfried V, Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2001; **4**: 415- 422.
5. Santolaya M E, Rabagliati B, Bidart T, et al. Consensus: Ration approach toward the patients with cancer, fever and neutropenia. *Rev Chil Infect* 2005; **22** (Supl 2): S80.
6. Segal B, Walsh T, Holland S. Infections in the cancer patient. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ed; 2001, 2815-68.
7. Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. *Lancet* 2002; **359**: 723-725.
8. Cherif H, Kronvall G, Bjorkholm M, Kalin M. Bacteremia in hospitalized Patients with malignant blood disorders: a retrospective study of causative agents and their resistance profiles during a 14 year period without antibacterial prophylaxis. *Hematol J* 2003; **4**: 420-426.
9. Vidal L, Mical P, Ben dor I, Soares K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 2004, **54**: 29-37.
10. Santolaya M E, Álvarez A, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O' Ryan M. et al Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated With invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol*; 2001, **19**: 3425-21.
11. Mullen CA and Buchanan GR. Early hospital discharge of children with Cancer treated for fever and neutropenia: identification and

management of de low risk patient. Journal of Clinical Oncology: 2004, Vol 8

12. Santolaya M E, Cofré J, Beresi V. C-reactive protein: A valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. Clin Infect Dis 1994; **18**: 589-95.
13. Donowitz G R, Maki D G, Crnich C J, Pappas P G, Rolston K V. Infections in the neutropenic patient: new views of an old problem. Hematology (Am Soc hematol Edu Program); 2001, 113-39.
14. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C. A European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobia Therapy Group Study of Secondary Infections in Febrile, neutropenia Patients with Cancer. Clinical Infectious diseases; 2005, **40**: 239-45.
15. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. British J of Haematology; 2000, 111(4): 1093-95.
16. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? Curr Opin Crit Care; 2005, **11**: 473-480.
17. Scott t A. Molecular Genetics of Acute lymphoblastic leukemia. Vol. 23; 26, sep 10 2005
18. Lene M., Hasle H, Gridley G. Risk of cancer in children with the diagnosis immaturity at birth. Paediatric & Perinatal Epidemiología Vol. 20 Page 23 May 2005.
19. Greaves M. Infection, Immune Responses and the Aetiology of childhood Leukemia. Nature Reviews Cancer 6, 193-203 (March 2006)
20. Rivera R. Conceptos Epidemiológicos del Cáncer Infantil en México. Acta Pediatr Mex 2005; 26:100
22. Smith M. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program. NIH Pub, 1999:17
23. Neglia JP, Robertens R. Epidemiology of the childhood acute leukemias. Pediatr Clin North AM 1988; 35; 675

24. Porcu P. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: A review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma*. 200;39:1
25. Campana D, Pui CH. New definition of remission of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000;14:783
26. Pui Ch. Risk assessment in acute lymphoblastic leukemia: Beyond leukemia cell characteristics. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001; 23:405
27. Stow P et al. Comparative analysis of flow cytometry and polymerase chain reaction for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2004; 18:934
28. Rivera Luna R. Leukemia in Mexican versus Mexican-American children. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2349.
29. Gómez D, Ruiz Argüelles C, Ponce de León S. Nutritional status and socioeconomic conditions as prognostic factors in the outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int j Cancer Suppl* 1998;11:52-55.
30. Boccalate M. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia. *N England J Med* 2000;342: 998
31. Ribeiro R. Characterization and management of poor-prognosis childhood acute Lymphoblastic leukemia. *Intl J Ped Hem/Oncol* 1998; 5: 89.
32. Stokes DC. *Clin Mngmt Infect Immun Infants Children* 2001:388.
33. Mitchell DK. *Clin Mngmt Infect Immun Infants Children* 2001:413.
34. Brodtman dh, Rosenthal . Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. *J Pediatr*. 2005 May; 146(5):654-61.
35. Birgitte Lausen, Kjeld. Infections during induction therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia – no association to mannose-binding lectin deficiency. *Eur J Haematol* 2006: 76: 481–487.
36. Mateos M, Arguiñano J, Ardaiz M, F. Oyarzábal. *Infections in non-transplanted oncohaematological patients* . *An. Sist. Sanit. Navar*. 2005; 28 (1): 59-81.
37. Atta-ur-Rehman Khan. Does weight for age have prognostic significance in children with acut lymphoblastic leukemia? 2005 ; 43 ;678

38. Lange BJ, Gerbing RB Feusner J. Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukemia. JAMA. 2005 Jan12; 293 (2):203
39. Fernandez P, Sevilla J. Acute leukemia in patients with Down Syndrome. An Pediatr (Barcelona) 2004; dec; 61:6.515-9
40. Yaris N, Coskum T. Nutritional status of children with cancer and its effects on survival. Turk J Pediatr Jan-Mar ; 44 (1) :35-39.
40. Pizzo, PA. Infectious complications the pediatric cancer patient Ppincott-ravren. 19t6 2003; 405-414.
41. A. Manterola, P. Romero. Neutropenia and fever in the patient with cancer. An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 3): 33-43.
42. Kao KL, Hung GY, Hwang B. Pyomyositis during induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. J Chin Med Assoc. 2006 Apr; 69 (4):184-8.
43. Sellappan B, Bakhshi S, Safaya R, Gupta AK, Arya LS. Invasive colonic mucormycosis in early induction therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia. Indian J Pediatr. 2005 Jan; 72(1):77-9.
44. Jin-Hong Yoo, Su Mi Choi, Dong-Gun Lee. Prognostic Factors Influencing infection-related Mortality in Patients with Acute Leukemia in Korea\*. J Korean Med Sci 2005; 20: 31-5.
45. Delbecque L, Boussard, F. Nutritional status of children with leukemia: a longitudinal study. Am J Clin Nutr 1997;65:95-100.