



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL STAR MÉDICA INFANTIL PRIVADO**

**“COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN PACIENTES DE
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CON NEUTROPENIA Y
FIEBRE INGRESADOS EN EL SERVICIO DE HEMATO-
ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL STAR MÉDICA INFANTIL
PRIVADO”**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA:
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

**P R E S E N T A:
DR. LUIS FERNANDO YERBES MÉNDEZ**

ASESOR: DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDÓS

MÉXICO, D. F. AGOSTO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL STAR MÉDICA INFANTIL PRIVADO

“COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN PACIENTES DE
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CON NEUTROPENIA Y
FIEBRE INGRESADOS EN EL SERVICIO DE HEMATO-
ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL STAR MÉDICA INFANTIL
PRIVADO”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA:
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

P R E S E N T A:
DR. LUIS FERNANDO YERBES MÉNDEZ

ASESOR: DRA. ROCIO CÁRDENAS CARDÓS

MÉXICO, D. F. AGOSTO 2010

A U T O R I Z A C I O N E S

DIRECTOR MÉDICO:

DR. CARLOS GARCÍA HERNÁNDEZ.

**JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL
HOSPITAL STAR MÉDICA
INFANTIL PRIVADO:**

DR. ANTONIO LAVALLE VILLALOBOS.

ASESOR DE TESIS:

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS
ONCÓLOGA PEDIATRA DEL INP.**

**“COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN PACIENTES DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA CON NEUTROPENIA Y FIEBRE INGRESADOS EN EL SERVICIO DE
HEMATO-ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL STAR MÉDICA INFANTIL PRIVADO”**

COLABORADORES:

Investigador responsable: Dra. Rocío Cárdenas Cardós

Investigador principal: Dr. Luis Fernando Yerbes Méndez

DEDICATORIA

**A MI COMPAÑERA DE GUARDIAS, AMIGA Y
EXCELENTE DOCTORA
ROSA ELVA VELA DÁVILA**

SINTI LA RESIDENCIA SEGUIRJA SIENDO HOSTIL.

ÍNDICE

RESUMEN	1-2
SUMMARY	3-4
INTRODUCCIÓN	5-6
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	7-13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVOS	16
MATERIAL Y MÉTODOS:	17-18
Tipo de diseño	
Universo	
Criterios de selección	
Descripción del estudio	
Plan de análisis	
RESULTADOS	20-26
DISCUSIÓN	27-28
CONCLUSIÓN	29
CONSIDERACIONES ÉTICAS	30
RECURSOS	30
REFERENCIAS	31-32
ANEXOS	33-34

RESUMEN

OBJETIVO: Conocer las principales complicaciones infecciosas en los pacientes de Leucemia Linfoblástica Aguda con neutropenia y fiebre ingresados en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Star Médica Infantil Privado.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal, que se llevó a cabo en el servicio de Hemato-oncología del Hospital Star Médica Infantil Privado, durante el período del 1 de Marzo del 2006 al 1 de Marzo del 2010; el universo abarcó a 38 expedientes de pacientes que ingresaron 225 ocasiones con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, 47 ingresos por neutropenia y fiebre, de los cuales 32 ingresos fueron los que cumplieron los criterios de selección para el estudio. Los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos y anotados en los formatos elaborados. El análisis estadístico fue mediante razones y porcentajes.

RESULTADOS: Se determinó que las principales complicaciones infecciosas que presentan los pacientes con leucemia linfoblástica aguda con neutropenia y fiebre son la colitis neutropénica y la gastroenteritis en primer lugar con 25% cada una; mucositis en segundo lugar con 15.62%; las infecciones de vías aéreas superiores tercer lugar representando 12.5%; neumonía con 6.25%, bacteriemia un 6.25%, otitis media con 3.12%, sinusitis con 3.12%, e infección en el lugar de la inserción del catéter con 3.12%.

Se encontró una relación femenino y masculino 2.5:1; el grupo de edad más frecuente de presentación fue entre 2 y 5 años con media de 4. El grado más frecuente de neutropenia fue el grado IV (37.5%). La quimioterapia fue el factor predisponente más importante para presentación de neutropenia e infección (71.8%). Los focos infecciosos fueron abdominal con 50%, vía aérea superior 18.7%, piel y mucosas 15.6%, vías aéreas inferior 6.25%, bacteriemia 6.25%, catéter 3.12%, sin foco 3.12%. El 65.6% de los pacientes presentaron fiebre de bajo grado, y 34.3% de alto grado. El recuento plaquetario fue anormal en 62.5%.

El llenado capilar menor de 2 segundos en 93.7%. En cuanto a fase de tratamiento para leucemia linfoblástica aguda, se encontró 40.6% en mantenimiento, 31.2% en inducción a la remisión, en fase de diagnóstico 15.6%, el 6.25% en consolidación y 6.25% en fase de recaída.

CONCLUSIÓN: Las complicaciones infecciosas en niños leucemia linfoblástica aguda, con neutropenia y fiebre es una entidad muy frecuente, dado a la inmunidad alterada ya sea por la propia enfermedad o por el tratamiento quimioterápico utilizado, en esta revisión, la frecuencia con que se presentó las complicaciones infecciosas fue similar a la encontrada en la literatura, y las principales complicaciones infecciosas fueron gastroenteritis (25%) y colitis neutropénica (25%) ambas en primer lugar, y en segundo lugar la mucositis (15.62%). La media de edad de presentación fue de 4 años; la relación femenino/masculino fue 2.5:1. Los grados de neutropenia que predominaron fue el grado IV (37.5%), y grado I, (28.12%). La quimioterapia aumentó el riesgo de presentar una complicaciones infecciosas en 71.8% de los casos. El foco infeccioso abdominal fue el más frecuente con 50%, vía aérea superior 18.75% y piel 15.62%. La fiebre de bajo grado es la que predomina en los casos. El 62.5% de los casos presentaron trombocitopenia lo cual se relaciona con incremento de complicaciones, y la fase de tratamiento quimioterápico que se encontró con más frecuencia es la de mantenimiento en el 40.62%.

RESUMEN

OBJETIVO: Conocer las principales complicaciones infecciosas en los pacientes de Leucemia Linfoblástica Aguda con neutropenia y fiebre ingresados en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Star Médica Infantil Privado.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal, que se llevó a cabo en el servicio de Hemato-oncología del Hospital Star Médica Infantil Privado, durante el período del 1 de Marzo del 2006 al 1 de Marzo del 2010; el universo abarcó a 38 expedientes de pacientes que ingresaron 225 ocasiones con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, 47 ingresos por neutropenia y fiebre, de los cuales 32 ingresos fueron los que cumplieron los criterios de selección para el estudio. Los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos y anotados en los formatos elaborados. El análisis estadístico fue mediante razones y porcentajes.

RESULTADOS: Se determinó que las principales complicaciones infecciosas que presentan los pacientes con leucemia linfoblástica aguda con neutropenia y fiebre son la colitis neutropénica y la gastroenteritis en primer lugar con 25% cada una; mucositis en segundo lugar con 15.62%; las infecciones de vías aéreas superiores tercer lugar representando 12.5%; neumonía con 6.25%, bacteriemia un 6.25%, otitis media con 3.12%, sinusitis con 3.12%, e infección en el lugar de la inserción del catéter con 3.12%.

Se encontró una relación femenino y masculino 2.5:1; el grupo de edad más frecuente de presentación fue entre 2 y 5 años con media de 4. El grado más frecuente de neutropenia fue el grado IV (37.5%). La quimioterapia fue el factor predisponente más importante para presentación de neutropenia e infección (71.8%). Los focos infecciosos fueron abdominal con 50%, vía aérea superior 18.7%, piel y mucosas 15.6%, vías aéreas inferior 6.25%, bacteriemia 6.25%, catéter 3.12%, sin foco 3.12%. El 65.6% de los pacientes presentaron fiebre de bajo grado, y 34.3% de alto grado. El recuento plaquetario fue anormal en 62.5%.

El llenado capilar menor de 2 segundos en 93.7%. En cuanto a fase de tratamiento para leucemia linfoblástica aguda, se encontró 40.6% en mantenimiento, 31.2% en inducción a la remisión, en fase de diagnóstico 15.6%, el 6.25% en consolidación y 6.25% en fase de recaída.

CONCLUSIÓN: Las complicaciones infecciosas en niños leucemia linfoblástica aguda, con neutropenia y fiebre es una entidad muy frecuente, dado a la inmunidad alterada ya sea por la propia enfermedad o por el tratamiento quimioterápico utilizado, en esta revisión, la frecuencia con que se presentó las complicaciones infecciosas fue similar a la encontrada en la literatura, y las principales complicaciones infecciosas fueron gastroenteritis (25%) y colitis neutropénica (25%) ambas en primer lugar, y en segundo lugar la mucositis (15.62%). La media de edad de presentación fue de 4 años; la relación femenino/masculino fue 2.5:1. Los grados de neutropenia que predominaron fue el grado IV (37.5%), y grado I, (28.12%). La quimioterapia aumentó el riesgo de presentar una complicaciones infecciosas en 71.8% de los casos. El foco infeccioso abdominal fue el más frecuente con 50%, vía aérea superior 18.75% y piel 15.62%. La fiebre de bajo grado es la que predomina en los casos. El 62.5% de los casos presentaron trombocitopenia lo cual se relaciona con incremento de complicaciones, y la fase de tratamiento quimioterápico que se encontró con más frecuencia es la de mantenimiento en el 40.62%.

SUMMARY

OBJECTIVE: To determine the major infectious complications in patients of Acute Lymphoblastic Leukemia with neutropenia and fever who were admitted to the Hemato-Oncology service in Hospital Star Médica Infantil Privado.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, descriptive, observational cross-sectional study was held in the service of Hemato-Oncology at Hospital Infantil Privado, during March 1, 2006 to March 1, 2010; the universe comprised 38 records of patients admitted 225 occasions diagnosed with acute lymphoblastic leukemia, 47 with fever and neutropenia, of which 32 met the selection criteria for the study. Data was obtained from clinical records and recorded in the formats developed. Statistical analysis was by proportion and percentages.

RESULTS: We found that the major infectious complications presented by patients with acute lymphoblastic leukemia with neutropenia and fever were neutropenic colitis and gastroenteritis in first place with 25% each; mucositis in second place with 5.62% and upper airway infections in third with 12.5%. We also found pneumonia 6.25%, bacteremia in 6.25%, otitis media in 3.12%, sinusitis in 3.12%, and infection in catheter insertion site in 3.12%. There was a male and female ratio of 2.5:1. The age group most frequently affected were those between the ages of 2 and 5 years old with a mean of 4 years old. The most common degree of neutropenia was grade IV (37.5%). We also found chemotherapy as the most important predisposing factor for presenting of neutropenia and infection (71.8%). Abdominal infections represented 50%, 18.7% represented upper airway infections, while skin and mucous infections were present in 15.6%, lower airway infections in 6.25%; 6.25% bacteremia, catheter related in 3.12%, and 3.12% without a determined cause.

In our study, 65.6% of patients had low-grade fever, and 34.3% high grade. The platelet counts were abnormal in 62.5% of them. The Capillary refill (CR) was less than two seconds in 93.7%. Regarding to treatment phase for acute lymphoblastic

leukemia, 40.6% were in maintenance therapy, 31.2% in remission induction therapy, 15.6%, in diagnostic phase, \$ 6.25% in consolidation therapy and 6.25% in relapse.

CONCLUSION: Infectious complications in children acute lymphoblastic leukemia of neutropenia and fever is a highly frequent, given the altered immunity either by the disease itself or the chemotherapy used in this review, the frequency with which they presented infectious complications was similar to that found in the literature, and major infectious complications were gastroenteritis (25%) and neutropenic colitis (25%) both first and second mucositis (15.62%). The mean age at presentation was 4 years, the relationship male / female was 2.5:1. The degrees of neutropenia was the predominant grade IV (37.5%) and grade I (28.12%). Chemotherapy increased the risk of infectious complications in a 71.8% of cases. The abdominal infection site was the most frequent with 50% upper airway and skin 18.75% 15.62%. Low-grade fever is prevalent in the cases. 62.5% of cases had thrombocytopenia which is associated with increased complications, and the phase of chemotherapy was found most frequently is the maintenance on the 40.62%.

INTRODUCCIÓN

Los procesos infecciosos son muy frecuentes en niños con cáncer y neutropenia y son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes, los cuales se consideran inmunológicamente comprometidos en forma primaria por la administración de terapia antineoplásica recibida y secundariamente en ocasiones, a la neoplasia misma (particularmente con las neoplasias hematológicas) ¹.

Estas infecciones en pacientes con cáncer y neutropenia en países subdesarrollados son en su mayoría causadas por bacilos Gram negativos, a diferencia de los países desarrollados, en donde predominan los microorganismos Gram positivos. Hasta hace tres décadas se sabía que en países desarrollados, alrededor del 80% de las infecciones en los pacientes con neutropenia y fiebre, provenían de fuentes endógenas, y el resto estaba constituido por infecciones adquiridas en forma intrahospitalaria ¹.

Una explicación al párrafo anterior es que con la aparición de los sistemas de vigilancia de las infecciones nosocomiales en los países desarrollados, se haya logrado disminuir la incidencia de infecciones intrahospitalarias por Gram negativos y la frecuencia de infecciones por microorganismos propios de la flora endógena, y aquellos propios de la flora de la piel se hayan desplazado hasta alcanzar los primeros lugares, lo que explicaría los cambios ocurridos en la epidemiología de las infecciones ¹.

En la actualidad se conoce que el paciente pediátrico con cáncer, tiene un riesgo de infección, directamente relacionado con el grado inmunosupresión. Se sabe que la fiebre puede ser el único dato de infección, con frecuencia es difícil para el clínico determinar con exactitud si el evento pirogénico se debe a un proceso infeccioso, y más difícil aun la localización del mismo, ya que dado el compromiso de su sistema inmune del paciente, con frecuencia no manifiesta ni

localiza el foco de infección, es por esto que el paciente neutropénico y febril deberá considerarse infectado hasta no demostrar lo contrario ².

Son varios los factores que contribuyen a que el paciente con cáncer tenga una inmunidad alterada, y por lo tanto; mayor riesgo de sufrir procesos infecciosos como lo es la pérdida de la integridad de la barrera física de las mucosas y de la piel, la cual puede alterarse por el tumor mismo, o bien, siendo la más frecuente, por el tratamiento antineoplásico administrado (quimio y radioterapia), así como los procedimientos invasivos (punciones, colocación de catéter a permanencia, etc) ².

En resumen las alteraciones inmunológicas que se presentan tras la administración de quimioterapia, radioterapia, o ambas, son múltiples y responsables de la adquisición de infecciones. Los agentes etiológicos que con mayor frecuencia se aíslan son los propios de la flora endógena y varían según el sitio geográfico, instituciones, patología de base y terapia utilizada ².

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La neutropenia es el descenso absoluto de los neutrófilos circulantes, y de acuerdo con la cantidad, puede clasificarse de la siguiente manera: leve o grado I (de 1500 a 1000 neutrófilos absolutos/mm³), moderada o grado II (de 1000 a 500/mm³), severa o grado III (menor a 500/mm³) y profunda o grado IV (menor a 100/mm³)⁷.

Si clasificamos la neutropenia por el riesgo de infección tenemos que neutropenia de riesgo alto < 100 células/μl, moderado 101 a 499 células/μl y de bajo riesgo > 500 células/μl para desarrollar infección⁷.

Entre los gérmenes más frecuentemente aislados destacan los bacilos Gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*), seguidos por los cocos Gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Enterococcus*). Los microorganismos que se han relacionado con la enfermedad se presentan en función de la alteración inmunológica inducida por el tratamiento quimioterápico. Los efectos que tiene el tratamiento de los padecimientos oncológicos sobre el sistema inmune se traslapan, ya que dos modalidades de tratamiento pueden afectar uno o varios aspectos de la inmunidad del paciente; como el tratamiento con esteroides y otros quimioterápicos afectan ambos la inmunidad celular, por otro lado, la quimioterapia y radioterapia afectan la inmunidad innata y la función de las células fagocíticas⁸.

El signo principal en estos pacientes es la fiebre que se presenta ya sea como manifestación clínica de la enfermedad oncológica o como parte de una complicación secundaria al tratamiento recibido, a causa de lisis tumoral o por la adquisición de infección secundaria a compromiso inmunológico. Fiebre es la medición de la temperatura corporal mayor de lo normal. Una medición de temperatura axilar de $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ o la medición $\geq 38^{\circ}\text{C}$ de una hora de duración en dos valoraciones subsecuentes con diferencia entre ellas de una hora se define

como fiebre, en ausencia de causas ambientales que la produzcan. Es de vital importancia identificar a los pacientes con factores de alto riesgo para infección bacteriana invasiva ⁷.

En la actualidad, hasta el 70% de los niños con cáncer logran superar la enfermedad. Afortunadamente la mayoría de las enfermedades oncológicas pediátricas son altamente quimiosensibles; sin embargo, esto conlleva una toxicidad hematopoyética que predispone a infecciones ⁵.

La incidencia y la gravedad de las infecciones en pacientes con neutropenia y fiebre son inversamente proporcionales al recuento absoluto de granulocitos; en la mayoría de los estudios la incidencia de infección aumenta cuando el recuento de granulocitos cae por debajo de 500/mm³. Las infecciones más graves y casi todas las bacteriemias ocurren cuando el recuento de granulocitos es inferior a 100/mm⁵.

Son varios los factores que contribuyen a que el enfermo con cáncer tenga inmunidad disminuida y por tanto, mayor riesgo de padecer episodios infecciosos; como la pérdida de integridad de la barrera física de la piel y las mucosas, el tipo de tumor, la edad en los extremos de la vida, el tipo de quimioterapia, el uso de corticoesteroides, el estado nutricional, el uso de antimicrobianos de amplio espectro y el grado de neutropenia como ya se mencionó previamente ^{5, 6}.

La asociación entre neutropenia e infección, en pacientes con enfermedad neoplásica que reciben quimioterapia mielosupresora, fue establecida hace más de tres décadas. Los pacientes con neutropenia y fiebre no son un grupo homogéneo y, por lo tanto, no tienen el mismo riesgo de desarrollar infecciones o complicaciones serias, como la muerte durante el episodio febril ⁹.

En la actualidad, la combinación de neutropenia y fiebre se considera una emergencia médica que requiere de una intervención rápida, diagnóstica y terapéutica. Los lineamientos para el manejo de estos pacientes exigen hospitalizar y una exploración física minuciosa, así como para la toma de cultivos. Es necesario, además, obtener una radiología de tórax, e iniciar de acuerdo con los hallazgos de la primera evaluación un tratamiento con antibióticos empíricos por vía intravenosa ⁹.

En los pacientes neutropénicos con leucemia aguda o linfomas se han identificado factores que incrementan su susceptibilidad a infecciones. Los más importantes de ellos son, inicio rápido y neutropenia prolongada (>10 días), además de neutropenia profunda (<100/mm³); aparición simultánea de neutropenia y daño de la inmunidad celular; mucositis grave; grado de lesiones hemorrágicas en piel y mucosas; número de catéteres instalados; farmacocinética impredecible de los agentes antimicrobianos utilizados por el cambio que pueden condicionar el volumen de distribución, el daño concomitante a la función renal; predisposición a reacciones alérgicas e interacciones medicamentosas con los medicamentos empleados simultáneamente ^{2,3}.

Como se ha mencionado, en los países desarrollados se ha incrementado la frecuencia de bacterias Gram positivas. Los factores responsables de estos cambios son, quimioterapia agresiva y radioterapia que lesiona el tracto gastrointestinal, provocando mucositis; neutropenia profunda y prolongada; infección de mucosas por herpes; que no ha sido reconocida; uso prolongado de catéteres intravenosos; uso de antagonistas H₂; uso de quinolonas para el tratamiento profiláctico en pacientes neutropénicos ^{11,13}.

En su estudio epidemiológico, Watson et al informaron de que los niños con neoplasias representaron el 12,8% de los casos de sepsis grave en pacientes 1-9 años de edad, y el 17,4% en pacientes de 10-19 años de edad. Asimismo, la tasa de letalidad para todo el cohorte de estudio en los dos grupos de edad fue

aproximadamente el 10% (10,2% y el 9,7%, respectivamente), mientras que la tasa de letalidad del subgrupo de niños con cáncer fue 16% (1). En resumen, estos estudios ofrecen varios puntos que pueden ser importantes en la consideración de los pacientes de oncología pediátrica de los ensayos clínicos. En primer lugar, los pacientes oncológicos representan una proporción relativamente alta de sepsis grave en los niños. En segundo lugar, los resultados de la septicemia en las áreas de oncología, no son muy diferentes de la de la población general. En tercer lugar, hay datos que sugieren que si los niños con cáncer sobreviven su episodio séptico, hay una alta probabilidad de supervivencia de 6 meses ¹.

Si los pacientes de oncología pediátrica van a ser considerados para ensayos clínicos, es útil una mejor comprensión de los factores que predisponen a la sepsis así como estratificar su riesgo de estos pacientes. Para comenzar, es importante reconocer que la leucemia / linfoma de los pacientes difieren de pacientes con tumores sólidos en su predisposición a sepsis. En la leucemia los pacientes tienen una enfermedad de la médula ósea y tienden a recibir un tratamiento más intensivo mieloablativo, dando lugar a la interrupción de la función inmunológica normal. Los pacientes con tumor sólido, obviamente también puedan recibir tratamiento mieloablativo, pero la dosis suelen ser menores.

El deterioro anatómico y deterioro funcional tienden a predisponer a estos niños a sepsis. Como resultado de estos factores mencionados, la bacteriemia parece ocurrir con mayor frecuencia entre los pacientes con leucemia que cursan con neutropenia ⁷.

Viscoli et al reportaron que el 84% de las infecciones del torrente sanguíneo detectadas entre los pacientes de leucemia en su estudio se asociaron con neutropenia en comparación con sólo el 47% de los pacientes con tumores sólidos, y el 55% de los pacientes con trasplante de médula ósea. ($p= 0.001$). En un gran estudio que compara episodios de fiebre y

neutropenia entre niños y adultos, Hann et al señaló que los pacientes con un tumor sólido fueron significativamente menos propensos a bacteremia.

Haupt et al reportó que las infecciones son seis veces mayores en los pacientes recibiendo intensos protocolos de quimioterapia que los pacientes con protocolos menos intensivos y que el 22% de todas las infecciones se asocian con megaterapias ⁸.

Ammann et al encontró que los niños con implicación de la médula ósea (recaída a médula ósea) se incrementó más del doble el riesgo de bacteriemia (OR: 2,4; 95% de confianza intervalo, 1.3 a 4.6). En dicho informe, los niños tratados con quimioterapia más intensiva antes de la terapia de mantenimiento para leucemia linfoblástica aguda pre B, tenían once veces mayor riesgo de bacteremia (OR: 11,0; 95% de confianza intervalo, 1.7 a 446) ¹⁴.

La enfermedad refractaria no se asoció con un mayor riesgo de la sepsis, sin embargo, otros han demostrado una asociación entre el estadio de la enfermedad y la sepsis. Además se encontró que una neoplasia sin control es uno de los cuatro factores asociados con un mayor riesgo de mortalidad. Es de destacar que el estado de choque en la bacteriemia fue el factor más fuertemente asociado a la mortalidad ⁹.

Está bien establecido que la temperatura de 39,0 ° C en los pacientes neutropénicos con cáncer aumenta la probabilidad de bacteremia. Oeste et al. Amplió los resultados e informó de que la fiebre alta y el tiempo de llenado capilar prolongado predice más fuertemente que los niños con fiebre y neutropenia inducida por el tratamiento necesitaran terapias de cuidados críticos. Variables hematológicas en particular neutropenia, han sido utilizadas para identificar a los pacientes oncológicos con riesgo de septicemia. En el estudio de Bodey et al en

1966, describió una relación entre los leucocitos disminuidos y un mayor riesgo de infección en pacientes con cáncer bien establecida ⁹.

Se puede predecir el riesgo de infección bacteriana invasiva dentro de las primeras 24 horas posteriores al internamiento, cuando hay dos o más factores de riesgo, los cuales consisten en el aumento de los niveles de proteína C reactiva (>90 mg/L), hipotensión o recaída de la enfermedad. Se considera que un niño cuenta con bajo riesgo cuando únicamente tiene un factor de riesgo, cuando muestra un nivel de plaquetas <50,000/mm³ o cuando tiene el antecedente de una aplicación de quimioterapia reciente ⁹.

En el Instituto Nacional de Pediatría en 1999 De Colsa estudio los a pacientes con neutropenia y fiebre en 172 pacientes hemato-oncológicos y la distribución de las infecciones fue la siguiente: gastroenteritis 21 casos, neumonía 19 casos, colitis neutropénica 13 casos, mucositis 10 casos, otitis media 7 casos, tejidos blandos 5 casos, sinusitis 2 casos, asociado a catéter 2 casos, faringoamigdalitis 1 caso, infección de vías urinarias 1 caso. Encontrando el foco infeccioso en 91 casos y sin foco 81 casos ⁹.

El estándar de atención de niños con cáncer, neutropenia y fiebre está cambiando rápidamente de tratamiento antibiótico de amplio espectro parenteral administrado en el hospital a tratamiento basado en el riesgo, el cual puede administrarse en varios ambientes.

El tratamiento ambulatorio se asocia con varias ventajas, que incluyen costo de tratamiento sustancialmente menor y una reducción significativa de la incidencia de sobreinfecciones nosocomiales, las cuales con frecuencia están causadas por gérmenes patógenos resistentes, cuyo tratamiento resulta difícil y caro. Otra ventaja de tratamiento ambulatorio es la mejor calidad de vida para el niño al estar con su familia, y uso más adecuado de recursos; la desventaja más importante del tratamiento ambulatorio es el riesgo potencial de desarrollar

infecciones graves, tales como choque séptico, por lo que la selección y monitoreo cuidadoso de estos niños es fundamental para evitar estos eventos que presentarían una barrera en este nuevo enfoque de manejo en niños con cáncer, neutropenia y fiebre.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

“¿Cuáles son las complicaciones infecciosas en los pacientes de leucemia linfoblástica aguda con neutropenia y fiebre ingresados en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Privado?”

JUSTIFICACIÓN

Dado que la leucemia linfoblástica aguda representa el primer lugar de cáncer en la edad pediátrica, y que a pesar de que en la actualidad se ha visto un decremento en la mortalidad por esta patología, siendo las complicaciones infecciosas en esta entidad un factor determinante en dicha mortalidad, aunque ya es conocido y reportado en la literatura de manera exhaustiva, es importante realizar esta revisión de los pacientes que ingresan en la unidad de hematología-oncología de nuestro hospital, dado que, si bien es cierto lo escrito en diversas revisiones nacionales e internacionales, todo servicio que trata pacientes con cáncer, en este caso pediátricos, debe incluir en éste, documentos que describan lo realizado durante los últimos años, así como ver la utilidad de estas revisiones, como guía para pensar en primera instancia en diagnósticos diferenciales y posteriormente iniciar manejos dirigidos a las principales complicaciones infecciosas en este grupo importante de pacientes.

OBJETIVOS

General:

Conocer las principales complicaciones infecciosas en los pacientes de leucemia linfoblástica aguda con neutropenia y fiebre ingresados en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Star Médica Infantil Privado.

Específicos:

- Saber el grado de neutropenia al ingreso del paciente en el servicio de hamato-oncología.
- Conocer la edad de los pacientes con neutropenia y fiebre que presentaron alguna complicación infecciosa.
- Saber el sexo de los pacientes con neutropenia y fiebre con complicaciones infecciosas.
- Corroborar si la complicación presente fue causada por el tratamiento quimioterapéutico o por la enfermedad misma o alguna causa diversa.
- Determinar el foco infeccioso en los pacientes con neutropenia y fiebre.
- Conocer el nivel de fiebre que presentan estos pacientes durante la complicación.
- Saber el número de plaquetas al momento de la complicación.
- Indicar el llenado capilar de los pacientes que presentan complicaciones infecciosas con leucemia linfoblástica aguda.
- Señalar la fase de tratamiento en que se presentan dichas complicaciones infecciosas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de diseño:

La investigación se efectuó por medio del tipo de estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, y transversal.

Se llevó a cabo en el Hospital Infantil Privado en pacientes hospitalizados en el servicio de Hemato-Oncología que presentaron neutropenia y fiebre y una complicación infecciosa de manera simultánea.

Universo:

El universo de trabajo lo comprendieron los expedientes de pacientes pediátricos que presentaron neutropenia y fiebre. Además que cumplieron con los criterios de selección.

Periodo de estudio: se recabó información del período comprendido entre el 1 de Junio del 2006 al 1 de Junio del 2010.

Criterios de selección:

Inclusión:

-Todos los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que hayan presentado neutropenia y fiebre y que hayan presentado una complicación infecciosa en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Star Médica Infantil Privado durante el período comprendido del primero de junio del 2006 al primero de junio del 2010.

-Todos los pacientes entre los 0 días de vida hasta los 17 años de edad.

No inclusión:

- Todos los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, neutropenia y fiebre pero sin complicaciones infecciosas.
- Todos los pacientes con neutropenia y fiebre sin leucemia linfoblástica aguda.
- Todos los pacientes que cursen con leucemia linfoblástica aguda sin neutropenia y fiebre.

Eliminación:

- Todos los pacientes con neutropenia y fiebre y otro tipo de cáncer
- Todos los pacientes con expediente incompleto e ilegible.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

A todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección mencionados se les investigó: Sexo, edad, grado de neutropenia, relación de la complicación con quimioterapia o con la enfermedad misma, el foco infeccioso, el grado de fiebre, la cuenta plaquetaria, el llenado capilar, y la fase del tratamiento de la enfermedad durante la complicación. Además los datos se recabaron por muestreo no probabilístico secuencial a través de formatos que se anexan a final del documento.

Procedimientos:

La recopilación de datos del trabajo de investigación acerca de las complicaciones infecciosas, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda con neutropenia y fiebre, se llevó a cabo por el investigador por medio del formato de recolección de datos (que se incluye en el anexo).

El trabajo se llevó a cabo mediante la revisión de expedientes y a través del llenado del formato ya mencionado, según las características que se enumeran en él. Se recabaron los datos durante el tercer bimestre del año 2010.

Plan de análisis:

Los datos recopilados se estudiaron por análisis multivariados que incluyen: Tablas, gráficas, medidas de frecuencia y estadística paramétrica.

RESULTADOS

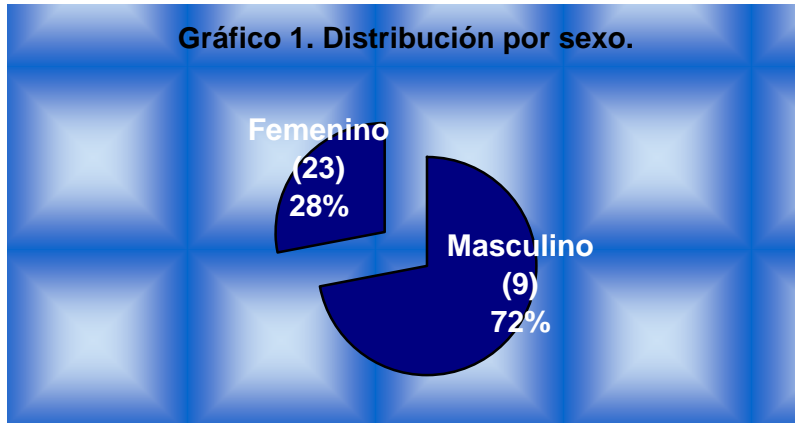
En el período de estudio, el universo abarcó a 38 expedientes de pacientes que ingresaron 225 ocasiones en el periodo de junio del 2006 a junio del 2010 con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, de los cuales 32 ingresos fueron por neutropenia y fiebre siendo estos los que cumplieron los criterios de selección para el estudio, un paciente no se incluyó por la edad mayor a 18 años y otros 14 se eliminaron por no presentar complicaciones infecciosas.

Se determinó que las principales complicaciones infecciosas fueron la colitis neutropénica con 8 casos (25%), y gastroenteritis infecciosa con 8 casos (25%), se presentaron 5 casos de mucositis (15.62%), 4 casos de infecciones de las vías aéreas superiores (12.5%), 2 casos de neumonía (6.25%), bacteriemia con 2 casos (6.25%), otitis media aguda con un caso (3.12%), sinusitis maxilar y etmoidal con 1 caso (3.12%), y infección en el lugar de la inserción de catéter venoso central con un caso (3.12%), Ver Tab. 1.

Tab. 1. Complicaciones infecciosas, número de casos y porcentajes.

Complicación		
Colitis neutropénica	8	25%
Gastroenteritis	8	25%
Mucositis	5	15.6%
IVAS	4	12.5%
Neumonía	2	6.25%
Bacteriemia	2	6.25%
Otitis media	1	3.12%
Sinusitis	1	3.12%
Infección-catéter	1	3.12%
Total	32	100%

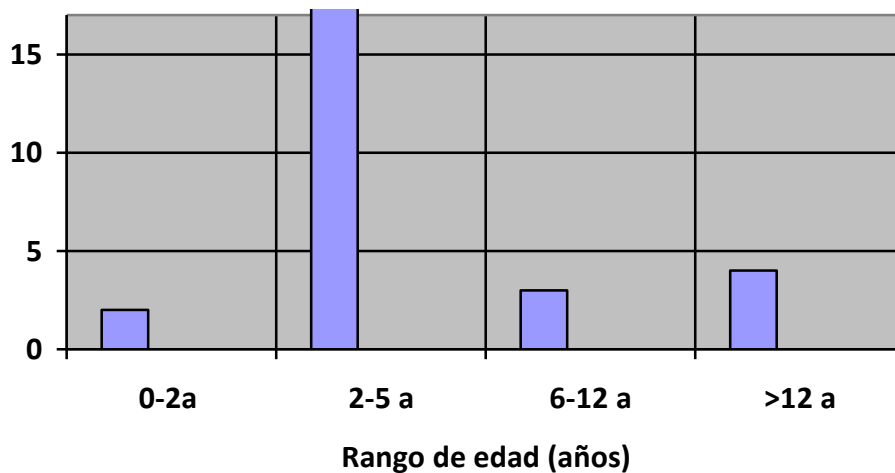
En cuanto al género se encontró 23 pacientes del sexo femenino y 9 del sexo masculino representando el 71.87% y el 28.12% respectivamente, Ver Gráfico 1.



Fuente: Archivo Clínico del Hospital Star Médica Infantil Privado.

Con respecto a la edad encontramos 23 pacientes entre los 2 y 5 años (71.87%), 4 pacientes mayores de 12 años (12.5%), 3 pacientes entre 6 y 12 años (9.3%), y 2 pacientes entre el primer mes de vida y los dos años de edad (6.2%), Ver gráfico 2.

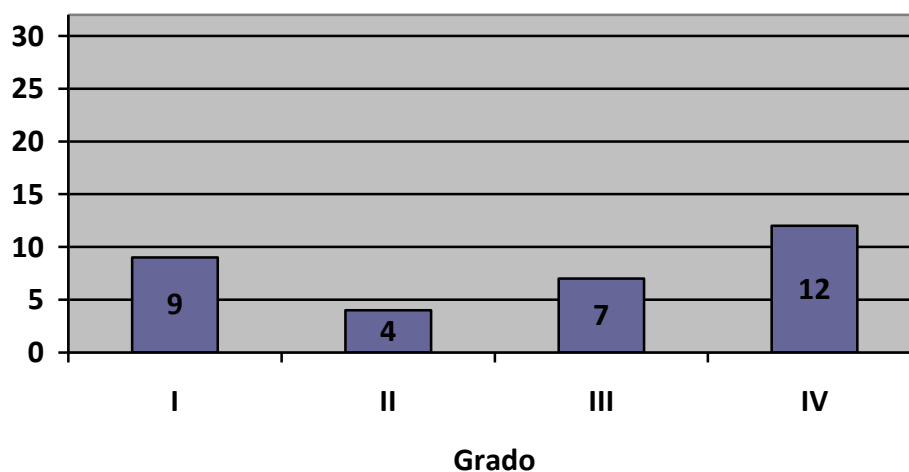
Gráfico 2. Distribución por edad de niños con neutropenia y fiebre



Fuente: Archivo Clínico del Hospital Star Médica Infantil Privado.

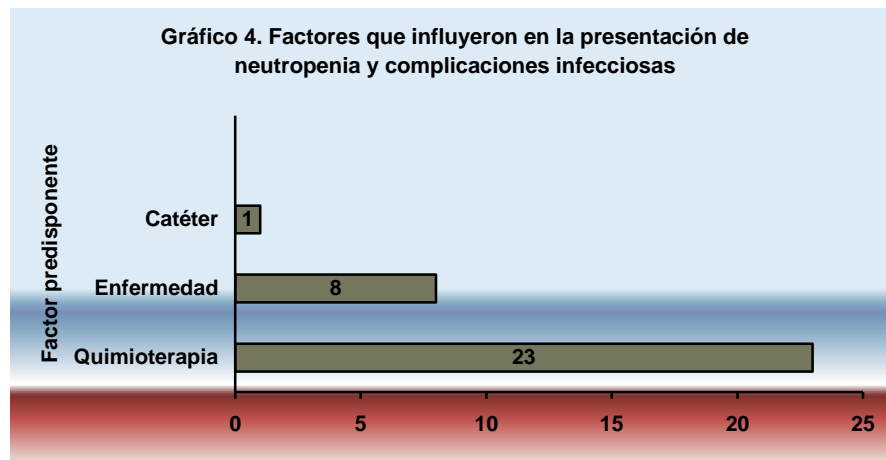
Con respecto al grado de neutropenia encontramos neutropenia grado VI en 12 casos (37.5%), neutropenia grado I en 9 casos (28.12%), neutropenia grado III en 7 casos (21.87%) y neutropenia grado II en los 4 restantes (12.5%), Ver Gráfico 3.

Gráfico 3. Número de casos, según grado de neutropenia



Fuente: Archivo Clínico del Hospital Star Médica Infantil Privado.

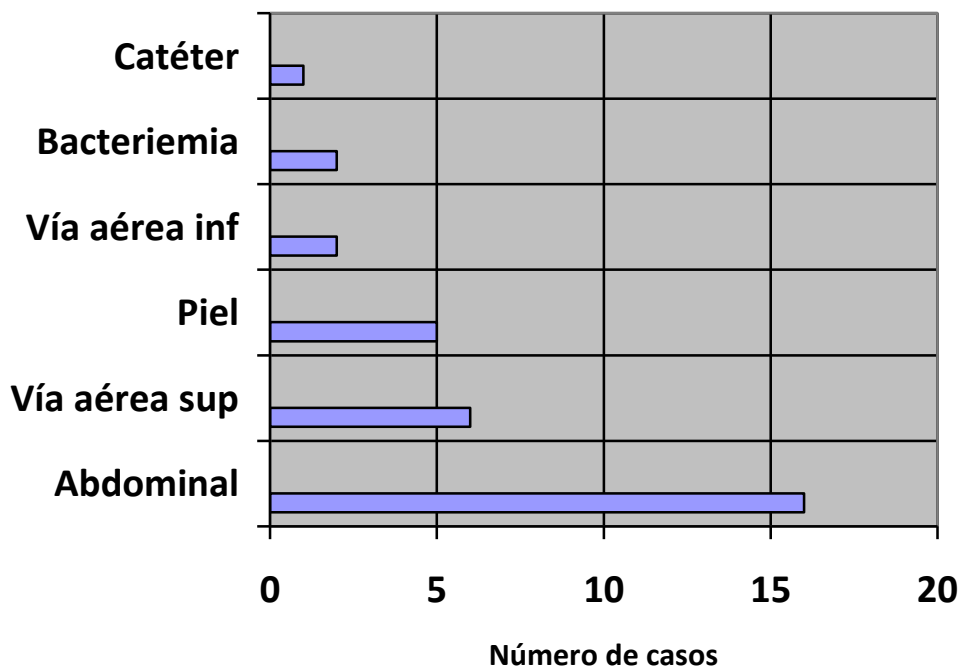
En relación con la presentación de las complicaciones infecciosas y otros factores que aumentan el riesgo de su presentación encontramos que la quimioterapia estuvo relacionada en 23 casos, relacionada con la enfermedad propiamente dicha en 8 casos, y relacionado a accesos venosos un caso, Ver Gráfico 4.



Fuente: Archivo Clínico del Hospital Star Médica Infantil Privado.

Los focos infecciosos detectados fueron, abdominal con 16 casos (50%), vía aérea superior en 6 casos (18.75%), vía aérea inferior con 2 casos (6.25%), en piel con 5 casos (15.62%); se encontraron dos casos de bacteriemia (6.25%), en uno de ellos se aisló *Pseudomona aeruginosa* en hemocultivo central, y en el segundo caso no se logró aislar el germen, sin embargo por cumplir con los criterios para bacteriemia se consideró así, este caso se considera complicación infecciosa sin foco (3.12%); el último caso (3.12%) con infección en el sitio de la inserción del catéter, Ver gráfico 5.

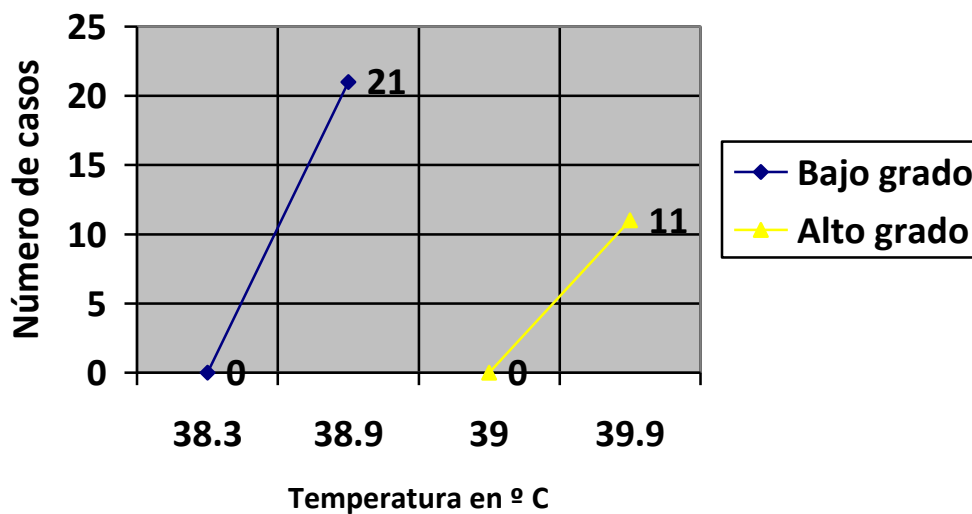
Gráfico 5. Número de casos según foco de infección



Fuente: Archivo Clínico del Hospital Star Médica Infantil Privado.

El grado de fiebre que presentaron los pacientes se consideran de bajo grado (temperatura de 38.3°C a 38.9°C) y de alto grado (temperatura de 39°C a 39.9°C) con 21 casos (65.62%) y 11 casos (34.37%) respectivamente, Ver gráfico 6.

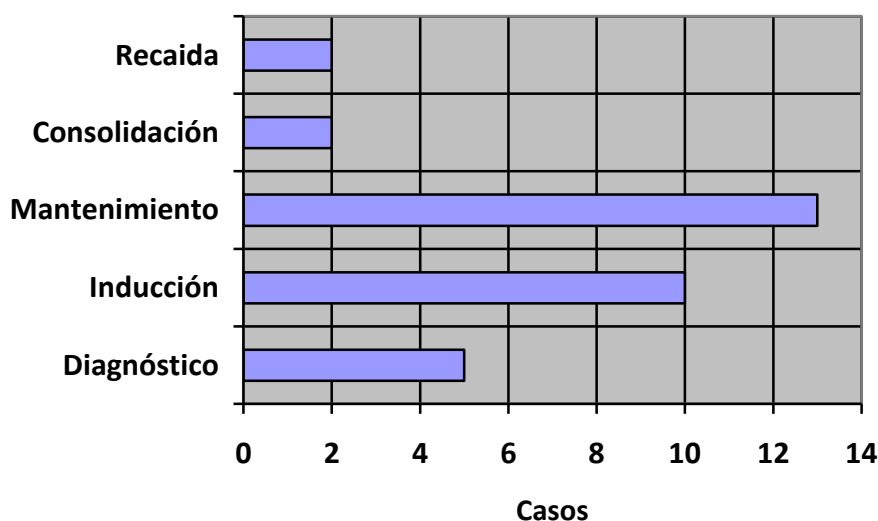
Gráfico 6. Temperatura corporal en pacientes con neutropenia y fiebre



Fuente: Archivo Clínico del Hospital Star Médica Infantil Privado.

La fase de tratamiento en que se encontraban los pacientes en el momento de presentación de las complicaciones fueron 10 casos en fase de inducción a la remisión (31.25%), en fase de mantenimiento 13 casos (40.62%), 2 casos en consolidación (6.25%), 5 casos al momento del diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica (15.62%), por último 2 casos en recaída (6.25%), Ver gráfico 7.

Gráfico 7. Fases de tratamiento en niños con neutropenia y fiebre



Fuente: Archivo Clínico del Hospital Star Médica Infantil Privado.

Por último dos factores más se tomaron en los pacientes dado que en la literatura revisada así lo hicieron, se recabó el recuento de plaquetas en los pacientes dando, 20 casos (62.5%) con trombocitopenia, y 12 casos con recuento plaquetario normal que corresponde al (37.5%). El siguiente factor fue el llenado capilar, se encontraron 30 casos con llenado capilar menor de 2 segundos (93.75%) y 2 casos (6.25%) con llenado capilar mayor de 2 segundos, referidos así en el expediente clínico.

DISCUSIÓN

En el Hospital Star Médica Infantil Privado la neutropenia y fiebre se sigue observado frecuentemente en los pacientes del servicio de hemato-oncología con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica, cabe señalar que es una frecuencia menor a la encontrada en la bibliografía revisada, esto debido seguramente al menor número de pacientes que se atienden en esta unidad hospitalaria, debido principalmente a que los pacientes que acuden cuentan con un seguro de gastos médicos los cuales cubren su tratamiento los cuales son costosos y por lo tanto hay menor accesibilidad a estos servicios en una institución privada, sin que ello signifique menor frecuencia.

Un punto importante que se encontró en el transcurso de este estudio fue, que en diversas literaturas revisadas, se clasifica a la neutropenia en tres grados I, II y III, sin que se maneje el grado IV como es en la actualidad y en el presente estudio³. Además de que actualmente se definió a la fiebre como la temperatura corporal igual o mayor a 38.3°C, sin que este sea un conocimiento aun generalizado⁵.

Lo significativo de la presente revisión fue la frecuencia con la que se presenta las complicaciones infecciosas en los pacientes con leucemia aguda linfoblástica que cursan con un episodio de neutropenia y fiebre y que además cuentan con factores de riesgo para la presentación de estas, ya que a pesar de ser una institución de orden privado, se revisaron en 5 años 38 expedientes con diagnóstico de neutropenia y fiebre y de estos ingresaron en 225 ocasiones por diversos motivos derivados de su padecimiento de base, en 47 ingresos se encontró neutropenia y fiebre, y de estos, 32 presentaron una complicación infecciosa.

Además las principales complicaciones infecciosas que se presentaron en esta revisión son similares a las presentadas en lo escrito en la experiencia de otras instituciones de salud como se describe en los resultados la gastroenteritis y la colitis neutropénica en primer lugar, en segundo lugar la mucositis y tercero y

cuarto lugar las infecciones respiratorias del tracto respiratorio superior e inferior respectivamente, en quinto lugar la bacteriemia, como lo encontrado en la revisión del Instituto Nacional de Pediatría por el Dr. Colsa⁶.

De acuerdo al sexo del paciente se encontraron 23 pacientes femeninos y 9 masculinos con una relación 2.5:1, sin que haya una relación importante de la patología con esta variable. El grupo de edad más afectado fue entre los dos y cinco años. Esto se correlaciona de la misma forma con lo reportado en otros estudios, aunque difiere con lo reportado por la Dra. Martínez y cols⁷.

El grado cuatro de neutropenia fue el más frecuentemente encontrado que se relaciono de igual forma con las complicaciones de gastroenteritis y colitis neutropénica en todos los casos.

Los principales factores relacionados con la presentación de las complicaciones infecciosas fue el tratamiento quimioterápico en la mayoría de los casos, que coincide con toda la literatura revisada.

Se encontró diferencia en lo reportado en otros estudios con respecto al porcentaje de niños con foco infeccioso identificado al momento de su ingreso que fue del 93.7%; en mayor frecuencia el foco abdominal, y vías aéreas superiores en segundo lugar. El rango de fiebre entre 38.3 y 38.9°C fue el más reportado; además se reportó trombocitopenia en más de la mitad de los casos y llenado capilar mayor de 2 segundos en solo dos casos.

Por último la fase de tratamiento que predominó en los pacientes que presentaron complicaciones infecciosas fue de mantenimiento seguida por inducción a la remisión.

CONCLUSIÓN

- 1.- La frecuencia con que se presentó las complicaciones infecciosas en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia y fiebre fue de 32 casos en 5 años.
- 2.- Las principales complicaciones infecciosas fueron gastroenteritis (25%) y colitis neutropénica (25%) en primer lugar, y en segundo lugar mucositis (15.62%).
- 3.- La edad más frecuente fue de 2 y 5 años con una media de 4 años.
- 4.- El sexo predominó el femenino sobre el masculino con una relación 2.5:1.
- 5.- Los grados de neutropenia que predominaron fue el grado IV (37.5%), y grado I, (28.12%).
- 6.- Los principales factores que aumentaron el riesgo de presentar una complicación infecciosa fueron el tratamiento quimioterápico (71.87%).
- 7.- En cuanto al foco infeccioso que predominó fue el abdominal en un 50%, vía aérea superior 18.75% y piel 15.62%.
- 8.- el grado de fiebre se considera de bajo grado en la mayoría de los casos con temperatura menor a 38.9°C.
- 9.- El 62.5% de los casos presentaron trombocitopenia.
- 10.- La valoración del llenado capilar fue menor a 2 segundos en el 93.75% de los casos.
- 11.- la fase de tratamiento quimioterápico más frecuente fue la de mantenimiento en el 40.62%.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Con base en la declaración de Helsinki, La Ley General de Salud, título segundo, capítulo I, artículo 17, sección II, la información que se obtenga será utilizada única y exclusivamente para fines de la investigación; así también, los datos que se recaben serán totalmente confidenciales y sin fines lucrativos.

RECURSOS

Materiales

- Hojas de formato
- Lápices
- Engargolados
- Calculadora
- Computadora Laptop Toshiba, Satellite (Intel Inside "Celeron")
- Microsoft Window vista
- Microsoft office 2007
- Impresora
- Paquete estadísticos y para gráficos
- Revistas médicas
- Libros de texto

Humanos

- 1 Médico residente
- 1 Asesor metodológico

REFERENCIAS

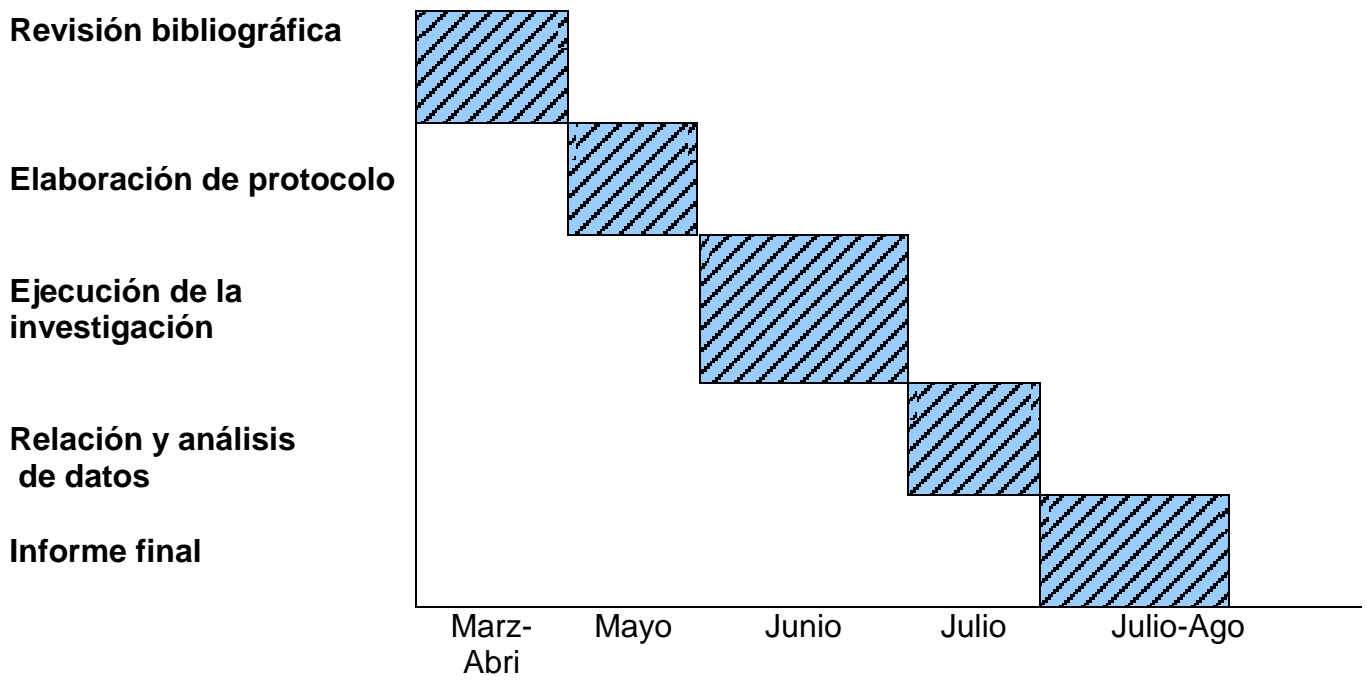
- 1.- Bay A, Faik A, Etlik O. Myelopathy Due to Intrathecal Chemotherapy. Report of six cases J Pediatr Hematol Oncol 2005;27:270-272.
- 2.- Bertrán JM, Fortuny C. Fiebre en el niño con neutropenia. Guía de terapéutica antimicrobiana en pediatría. Madrid Ediciones Altares; 2004. P. 83-88.
- 3.- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. Clin Infect Dis. 2002;34:30-31.
- 4.- Mifflin G, Kinsey SE. Management of infection in children with malignancy. Eur J Cancer. 2003;39:44-51.
- 5.- Miano M, Faraci M, Dini G. Early complications following haematopoietic SCT in children. Bone Marrow Transp 2008;41:39-42
- 6.- Rolston VI. Challenges in the treatment of infections caused by gram positive and gram negative bacteria in patient with cancer and neutropenia. Clin Infect Dis 2005;40:46-52.
- 7.- Yadegarynia, D. Tarrand, J. Raad, I. and Rolston, K. Clinical Infectious Diseases. 2003;37:8 (1144-1145).

- 8.- Ching-Hon P, Cheng C, Wing L. Extended Follow-up of Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2003;7:640-647.
- 9.- Martínez L, Dávila J, Cajero A. Niños con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Enf Infec Ped* 2008;84:104-112.
- 10.- Aquino VM, Pappo A, Buchanan GR. The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:140-3.
- 11.- Phillip A, Pizzo M, Rubin M. The children with cancer and infections, Empiric therapy for fever and neutropenia and preventive strategies. *J Pediatrics* 1991;119:679-81.
- 12.- Callenco R, Gómez D, Manejo del paciente neutropénico febril. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2000;57:404-15.
- 13.- Gramarellou H, Antoniadou A. Infectious complications of febrile leucopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:457-82.
- 14.- Castañeda JL, Anzures SA, Hernández H. Infecciones nosocomiales en pacientes hemato-oncológicos en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Mex* 2007;28(5):171-3.

ANEXO 1

CRONOGRAMA

GRAFICA DE GANTT



ANEXO 2

Folio: _____
Tabla de recolección de datos

Nombre del paciente _____

“Complicaciones infecciosas en pacientes de Leucemia Linfoblástica Aguda con neutropenia y fiebre ingresados en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Star Médica Infantil Privado”

COMPLICACIÓN: _____	SEXO: MASC: _____ FEM: _____	EDAD: 0-28d: _____ 29d-2 ^a : _____ 2 ^a -5 ^a 11m: _____ 6 ^a -12 ^a : _____ >12 ^a : _____
GRADO DE NEUTROPENIA: GI: _____ GII: _____ GIII: _____ GIV: _____	FACTOR RELACIONADO CON LA NEUTROPENIA Y COMPLICACIÓN: QUIMIOTERAPIA: _____ ENFERMEDAD: _____ CATETER: OTROS: _____	FOCO INFECCIOSO: ABDOMINAL: _____ VÍA AEREA SUP: _____ VÍA AEREA INF: _____ PIEL Y MUCOSA: _____ CATETER: _____ HEMOCULTIVO: _____ URINARIO: _____
GRADO DE FIEBRE: 38.3-38.9: _____ 39-39.9: _____ 40-40.9: _____	PLAQUETAS: >400mil 150-400 mil: < 150mil:	LLENADO CAPILAR: Menor 2 seg: Mayor 2 seg:
FASE DE TRATAMIENTO: Inducción a la rem: _____ Consolidación: _____ Mantenimiento: _____ Diagnostico: _____ Recaída: _____		