



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL DE ZONA NUMERO 1

“DR. CARLOS MACGREGOR SANCHEZ NAVARO”

**“REACCION LEUCEMOIDE COMO FACTOR ASOCIADO A
MAYOR MORTALIDAD EN PACIENTES QUE
DESARROLLAN PROCESO INFECCIOSO EN EL HOSPITAL
REGIONAL NUMERO1 CARLOS MACGREGOR SANCHEZ
NAVARRO”**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
**DRA. GYNA ALEJANDRA ALTAMIRANO
SOLORZANO**

ASESOR DE TESIS:
DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA



CIUDAD DE MÉXICO

2016



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 POSTGRADO E INVESTIGACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
“HOSPITAL GENERAL DE ZONA NUMERO 1 CARLOS MACGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”

Título del protocolo de investigación:

“REACCION LEUCEMOIDE COMO FACTOR ASOCIADO A MAYOR MORTALIDAD EN
PACIENTES QUE DESARROLLAN PROCESO INFECCIOSO EN EL HOSPITAL REGIONAL
NUMERO 1 CARLOS MACGREGOR SANCHEZ NAVARRO”

Investigador DRA. GYNA ALEJANDRA ALTAMIRANO SOLORZANO
Diplomante: Médico Residente de cuarto año del Curso Universitario de la
Especialidad en Medicina Interna en el Hospital General de Zona
Numero 1 “Carlos Macgregor Sánchez Navarro”
E-mail: anycte_ale@hotmail.com
Tel. 5556391942.

Tutor de Tesis: DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA
Médico Especialista en Medicina Interna
Maestría en Salud Publica
Maestría en Ciencias en Epidemiología.
Profesor del Curso de Especialización en Medicina Interna.
Hospital General Regional No. 1
Tel. 5556391942

Asesor Metodológico: DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA
Médico Especialista en Medicina Interna
Maestría en Salud Publica
Maestría en Ciencias en Epidemiología.
Profesor del Curso de Especialización en Medicina Interna.
Hospital General Regional No. 1
Tel. 5556391942

Domicilio y Teléfono de Investigadores: Gabriel Mancera 222 Colonia del Valle, Delegación Benito Juárez.
Tel. 5556391942.

CIUDAD DE MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
“HOSPITAL GENERAL DE ZONA NUMERO 1 CARLOS MACGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”

**“REACCION LEUCEMOIDE COMO FACTOR ASOCIADO A MAYOR MORTALIDAD EN
PACIENTES QUE DESARROLLAN PROCESO INFECCIOSO EN EL HOSPITAL REGIONAL
NUMERO 1 CARLOS MACGREGOR SANCHEZ NAVARRO”**

TESIS
PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. GYNA ALEJANDRA ALTAMIRANO SOLORZANO

TUTOR DE TESIS

DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. FELIPE ORTIZ CONTRERAS

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por haberme dado la vida, las bendiciones y el camino en el que me ha puesto.

A MI FAMILIA

Por estar junto a mí y brindarme su apoyo en todo momento, por alentarme a seguir adelante y por compartir este logro conmigo.

A LOS MAESTROS Y PACIENTES

Por la oportunidad del aprendizaje brindado para completar mi formación.

A LOS VERDADEROS AMIGOS

Por brindarme su apoyo, amistad y confianza.

A TODOS

Los que en mayor o menor proporción participaron en ese proyecto.

INDICE

Resumen	8
Marco teórico	9
Justificación	21
Planteamiento del problema	22
Objetivos	23
Objetivo General	23
Objetivos Específicos	23
Material y Métodos	24
Diseño del Estudio	23
Tipo	23
Lugar	23
Universo	23
Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación	23
Desarrollo del Estudio	23
Tamaño de Muestra	25
Análisis Estadístico	26
Definición de las Variables de Estudio	27
Recolección de Datos	32
Cronograma	34
Aspectos éticos	35
Recursos, financiamiento y factibilidad	37
Resultados	38

Discusión	42
Conclusiones	44
Anexos	46
Bibliografía	49

1.-Datos del alumno (autor)	
Apellido Paterno: Apellido Materno: Nombre: Teléfono: Universidad: Facultad o escuela: Carrera: Número de cuenta:	Altamirano Solórzano Gyna Alejandra 5537124269 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Medicina Interna 513237072
2.-Datos del asesor:	
Apellido paterno: Apellido Materno: Nombre:	Escobedo De La Peña Jorge
3.-Datos de la tesis	
Título: Número de páginas: Año:	Reacción Leucemoide Como Factor Asociado A Mayor Mortalidad En Pacientes Que Desarrollan Proceso Infeccioso En El Hospital Regional Numero 1 Carlos Macgregor Sánchez Navarro 50 paginas. 2016

RESUMEN

“Desarrollo de Reacción Leucemoide como Factor pronostico en pacientes con proceso infeccioso en el hospital General Regional Numero 1 Carlos Macgregor Sánchez Navarro.”

Gyna Alejandra Altamirano Solorzano,¹ Jorge Escobedo De la Peña²

¹ Residente en Medicina Interna. Hospital Regional Numero 1 Carlos Macgregor Sánchez Navarro”,

² Profesor del Curso de Especialización en Medicina Interna del Hospital General Regional 1 IMSS “Dr. Carlos Macgregor Sánchez Navarro”,

Introducción.

La reacción leucemoide (RL) (leucocitos $>50,000 \times 10^3$) es una condición hematológica secundaria principalmente a procesos infecciosos, paraneoplásica o farmacológica, resultado de una respuesta medular normal sin embargo en algunos pacientes puede considerarse como factor mortalidad.

Pregunta de investigación.

¿Los pacientes que desarrollan RL neutrofilica durante un proceso infeccioso tienen mayor mortalidad que aquellos pacientes que no la desarrollan?

Hipótesis. El desarrollo de RL neutrofilica es factor de mal pronóstico en aquellos pacientes que cursan con enfermedad infecciosa comparado con aquellos que no la desarrollan.

Objetivo. Documentar la letalidad en pacientes que ingresen al HGR1 con una infección y que desarrollen RL comparándola con aquellos que no, así como seguimiento de su evolución hasta su egreso.

Material y métodos:

Estudio de tipo No experimental. De cohorte. Longitudinal. Se realizará en pacientes Hospitalizados en el HGR1 durante el periodo Marzo 2016 a Junio del 2016 que ingresen con proceso infeccioso y que desarrollen RL Neutrofilica vs los que no. La recolección de datos será por medio de una hoja diseñada que incluye antecedentes patológicos, diagnostico, evolución clínica, hematológica y seguimiento hasta su egreso.

Análisis estadístico.

Se obtendrá la tasa de mortalidad en pacientes con proceso infeccioso más RL y sin RL. Como medida de asociación se obtendrá la razón de tasas, con intervalos de confianza al 95%. Para el análisis de variables se usará la chi cuadrada. Con el fin de controlar por las potenciales variables de confusión se usará un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Palabras Clave: Reacción Leucemoide.

Marco Teórico.

1. Leucocitos

El origen etimológico de la palabra leucocito proviene del griego “leuco” que significa blanco y “citos” que es equivalente a célula. Son por lo tanto los leucocitos las células o glóbulos blancos, llamados así pues están desprovistos de pigmentación, a diferencia de los glóbulos rojos. Pueden ser consideradas las únicas células verdaderas de la sangre pues poseen membrana, protoplasma y núcleo.

En 1877 Paul Ehrlich descubrió un colorante triácido que le permitió diferenciar a los leucocitos según las características del núcleo y del citoplasma al teñirse, bajo el microscopio de luz. Identificó dos tipos principales: los de citoplasma granuloso y los de citoplasma no granuloso, nomenclatura que permanece hasta hoy, a pesar de haberse comprobado que los leucocitos no granulosos pueden poseer algunos gránulos. Los que tienen gránulos que se tiñen intensamente con colorantes ácidos se llaman acidófilos o eosinófilos (ya que la eosina es el colorante que suele emplearse); los que tienen gránulos que se tiñen intensamente con colorantes básicos se llaman basófilos; y los que tienen gránulos que no son intensamente acidófilos ni basófilos a pH normal (o neutro) se llaman neutrófilos.(16)

Previamente la Leucocitosis considerada como un aumento en el número de circulante glóbulos blancos, fue descrita por primera vez por Virchow¹ y Andral² a mediados del siglo XIX. La reacción leucemoide descrita como un recuento alto de células blancas semejante a la leucemia, fue descrita primero por Krumbhaar en 1926.

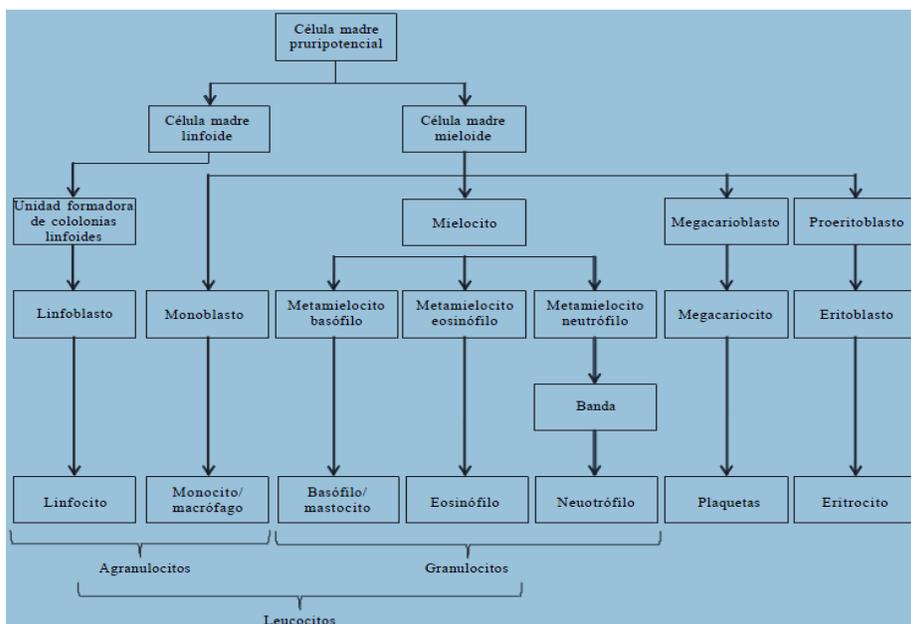
Inicialmente en 1987 se publicó un estudio en donde se documentaron el recuento de glóbulos blancos en 6549 pacientes con diversas enfermedades de tipo respiratorio, cardiovascular, gastrointestinal, excretor y endocrino así como neoplasias con la excepción de enfermedades hematológicas. La leucocitosis se estableció en el 21,8% de ellos. En casi la mitad de los casos que correspondió al 44,6% el recuento fue bajo que oscilo desde 12mil a 20 mil y en 10,2% alto de 20mil a 40mil. Así como la observación de células inmaduras en sangre periférica, se establecieron a los neutrófilos sobre 0.06-0.10, metamielocitos, mielocitos, mieloblastos en los casos con reacciones leucemoides esta última tiene sin excepción, estirpe de tipo mieloide(12)

2. Definicion:

La leucocitosis es secundaria a un aumento de la población de neutrófilos, linfocitos, monocitos y eosinofilos como resultado de un proceso patológico que induce activación y respuesta inmunocelular (1). Denominamos reacción Leucemoide (RL) al conteo de leucocitos por arriba de $50,000 \times 10^3$ sin evidencia de neoplasia hematológica. (1,5)

En general, la principal manifestación de la Reacción leucemoide es el recuento de glóbulos blancos sérica anormal con la restricción a un tipo de célula, que no impliquen eritrocitos o megacariocitos; por lo tanto, los pacientes no sufren de anemia o trombocitopenia. Los cambios en el mielograma no son drásticos, y sus síntomas son distintos de la leucemia así como de las de hiperplasia y Shift izquierdo. En la morfología celular, la granulación tóxica y vacuolas aparecen frecuentemente, sin anomalías celulares. En algunas enfermedades primarias suelen existir y los valores del hemograma pueden volver a la normalidad cuando la enfermedad causante es tratada. No hay tejido o invasión de órganos. La Fosfatasa Alcalina Neutrofílica (FA) se mantiene en un nivel normal o se incrementa. En los casos de leucemia, datos de granulación tóxica y vacuolas rara vez aparecen y existen anomalías de las células en la mayoría de los casos, a menudo con invasión de algún órgano o tejido y disminuyendo o inclusive desapareciendo los niveles de fosfatasa alcalina.

3. Bases Fisiopatológicas



Todos los elementos formes de la sangre provienen de una célula madre pluripotencial (célula tronco, célula progenitora) que se caracteriza por su capacidad de diferenciarse en distintas líneas celulares con funciones especializadas. (Fig. 1)

Figura 1.

La palabra Leucocito: es una palabra derivada de las voces latinas que significan célula blanca (o glóbulo blanco) y éstos son nombres comunes alternativos para designarlo. Los leucocitos tienen el color ordinario de todas las células, cuando son teñidas con colorantes se les llama “blancas” en contraste con los glóbulos rojos y porque carecen de pigmentos. Difieren de los eritrocitos en que son verdaderas células de tamaño normal (entre 8 y 20 micrómetros) y en que tienen núcleo, mitocondrias y otros organelos celulares.

Hay muchos menos glóbulos blancos que rojos; sólo unos 7,000 por milímetro cúbico de los primeros, en comparación con 4 o 5 millones de los segundos. En un hombre promedio hay unos 75,000,000,000 de leucocitos en total. La sangre es sólo un lugar temporal de los leucocitos. A diferencia de los eritrocitos (que desempeñan sus funciones en la circulación), los leucocitos actúan al migrar a

través de las paredes de los vasos sanguíneos de pequeño calibre hacia los tejidos del cuerpo.

Los datos que habitualmente se reportan en una biometría hemática sobre los leucocitos se pueden dividir en diferentes líneas y su resultado puede variar según la edad de cada individuo. Tabla 1

- Cuenta diferencial de leucocitos:

a) Granulocitos:

- Neutrófilos.
- Eosinófilos.

- Basófilos.

b) No granulocitos* o agranulocitos:

- Monocitos.
- Linfocitos.

c) Alarmas hematológicas.

Características del paciente	Cuenta Total Normal de Leucocitos
Recién Nacido	13,000-38,000mm ³
2 semanas de edad	5,000-20,000 mm ³
Adulto	4,500 -11,00 mm ³
Embarazada (3er Trimestre)	5,800-13,200 mm ³
Línea Celular	Porcentaje Total
Neutrofilos	40 a 60%
Linfocitos	20 a 40%
Monocitos	2 a 8%
Eosinofilos	1 a 4%
Basofilos	0.5 a 1%

Tabla 1. Conteo diferencial de Leucocitos según la edad y su distribución porcentual en un individuo normal

*Los granulocitos son llamados así porque al teñirlos presentan gránulos coloreados en su citoplasma.

Una elevada cuenta de glóbulos blancos refleja típicamente la respuesta normal de la médula ósea y también su relaciona a un proceso infeccioso o inflamatorio.

Ocasionalmente la leucocitosis, representa un signo primario de anormalidad en medula ósea en la producción de glóbulos blancos, en su maduración o de apoptosis de estos, relacionada con leucemia o trastorno mieloproliferativo.

Tres cuartas partes de la producción de células en la médula ósea se han destinado a la producción de leucocitos, estos se derivan a células que proliferan y se diferencian en los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), monocitos y linfocitos, que en conjunto constituyen el conteo absoluto de la formula blanca. Aproximadamente 1,6 mil millones granulocitos se producen por kg de peso corporal cada día, y de 50 a 75 por ciento de estas células son neutrófilos. Una elevación anormal del recuento de neutrófilos (neutrofilia) se produce mucho más comúnmente que un aumento de eosinófilos o basófilos.

La maduración de las células blancas en sangre y médula ósea así como su liberación en la circulación son influenciados por el factor estimulante de colonia de granulocitos, interleucinas, factor de necrosis tumoral y componentes del complemento. Aproximadamente 90% de estas permanecen almacenadas en la médula ósea, de 2 a 3 por ciento Circulan y del 7 al 8 por ciento se encuentran en compartimentos de tejido.(21)

Las células dentro del compartimento de la médula ósea se clasifican en dos poblaciones: los que están en el proceso de síntesis de ADN y maduración y los que están en fase de almacenamiento en espera de liberación en la circulación periférica. El almacenamiento de las células de maduración permite respuesta

rápida a la demanda de una mayor las células blancas de la sangre, con elevación de una, dos a tres veces los leucocitos circulantes en sólo cuatro a cinco horas.

El pool de neutrófilos en la circulación se divide en dos clases. Un grupo de células está circulando libremente y un segundo pool se deposita a lo largo los márgenes de las paredes de los vasos sanguíneos. Cuando se estimula por la infección, la inflamación, drogas o toxinas metabólicas, las células depositadas "marginadas" (en la periferia) y entran al pool que circula libremente.

Una vez que un leucocito se libera en la circulación y al tejido, permanece allí sólo unas pocas horas, en el que se produce la muerte celular. La duración de la vida de una célula blanca de la sangre es de 11 a 16 días, con la maduración y almacenamiento de la médula ósea que comprende la mayoría de la vida de la célula.(21)

La maduración de los leucocitos en la medula ósea y su liberación a la circulación es influenciada por el factor estimulante de colonia de granulocitos, interleucinas, factor de necrosis tumoral y factores del complemento, aproximadamente el 90% de estas se encuentran en MO, 2 a 3% en la circulación y 7 y 8% de manera localizada en el compartimento de algunos tejidos.

La investigación de leucocitosis comienza con una comprensión de sus dos causas fundamentales: Tabla 2

- (1) la respuesta apropiada de la medula ósea a los estímulos externos
- (2) el efecto de un trastorno de la médula ósea primaria.

Respuesta de MO normal.	Respuesta MO Anormal.
Infección	Leucemias Agudas
Inflamación: Necrosis Tisular, Infarto. Quemaduras, Artritis.	Leucemia Crónica
Situaciones de Estrés: Sobre esfuerzo, Crisis convulsivas, ansiedad, anestesia.	Síndrome Mieloproliferativo.
Drogas: Corticoesteroides, Litio, Beta Agonistas.	
Trauma: Esplenectomía.	
Anemia Hemolítica	
Neoplasias	

Tabla 2. Clasificación de la respuesta medular.

En la mayoría de las veces el incremento del conteo de células blancas resulta de la reacción de una medula ósea normal a un proceso infeccioso o inflamatorio. Muchas de esas células son polimorfonucleares y muchas de estas formas maduras e inmaduras se mueven al sitio de infección esto es lo que llamamos con desviación de la curva hacia la izquierda. Existen también situaciones de estrés como las crisis convulsivas, ansiedad, a anestesia que pueden ser causas reversibles de leucocitosis una vez resuelto la causa principal. Otras incluyen medicamentos como corticosteroides, Litio, y beta agonistas también la esplenectomía es una causa que puede hacer que esta se prolongue de semanas a meses, anemia hemolítica en cuyo incremento de observa asociación con glóbulos rojos y neoplasias, todas estas sin implicar desorden hematológico primario. (21)

4.- Diagnóstico.

Una RL es, por definición, diagnosticada después de la exclusión de un trastorno hematológico maligno derivado de una disfunción medular.

El médico debe obtener una historia clara, junto a un buen examen físico y complementación diagnóstica con imágenes que puedan proporcionar pistas importantes para el diagnóstico de la causa subyacente ya sea por infección o como una neoplasia. En este sentido, es importante preguntar dirigidamente sobre antecedentes familiares, enfermedades previas en las que se incluyan aquellas de etiología autoinmune, ingesta de fármacos o situaciones de estrés. En el caso concomitante de policitemia vera o trombocitosis se le otorga un enfoque diagnóstico en relación con enfermedades mieloproliferativas. Ver Tabla 3

Causa	Características Distintivas	Evaluación
Paciente	Embarazo, obesidad, Raza, edad.	Corroborar leucocitosis con la edad y basales previas.
Infección	Fiebre, Síntomas y exploración específica.	Cultivos e Imagen dirigidos. Considerar terapia antibiótica empírica. Considerar uso de biomarcadores (PCR y procalcitonina)
Neutrofilia Reactiva	Ejercicio, estrés (postquirúrgico, crisis convulsivas, fumar)	Confirmar con interrogatorio.
Inflamación crónica	Enfermedades Reumáticas, EII, Granulomatosa, Vasculitis, Hepatitis Crónica	Obtener historia personal y familiar. Considerar VSG, PCR y Lab. Reumatológicos.
Inducida Por medicamentos	Corticosteroides, B-agonistas, Litio, Epinefrina, FECG.	Confirmar con historia clínica. Discontinuar con la medicación.
Estimulación a MO	Anemia Hemolítica. PTI, FECG, Recuperación de MO.	Completar con diferencial y comparar con la basal, FSP, Considerar reticulocitos y DHL. Considerar citometría de flujo, AMO, IC a hematología u oncología.
Esplenectomía	Historia o trauma o anemia de células falciformes.	Corroborar con historia Clínica.
Congénito	Hereditario, Neutrofilia idiopática crónica, Síndrome de Down, Deficiencia de adhesión Leucocitaria.	Historia Familiar, IC a a hematología u oncología, genética.

Tabla 3 Causas de Neutrofilia de Etiología No maligna. Nota: después de las características propias del paciente, las causas se encuentra enlistadas según orden de frecuencia. Evaluation of Patient with Leucocytosis. American Academy of Family Physicians. December 2015. PCR: Proteína C reactiva. VSG: Velocidad de Sedimentación. FECG: Factor estimulante de colonia de Granulocitos. FSP: Frotis de Sangre periférica. DHL: Deshidrogenasa Láctica. PTI: Purpura trombocitopenica Idiopática.

Sin embargo, hay casos en los que el clínico puede No ser capaz de excluir otras causas importantes de un LR sin pruebas específicas. El trabajo de diagnóstico de un LR consiste en la exclusión de un trastorno clonal y pruebas especiales para identificar otras causas.

Posteriormente documentar el número de leucocitos, que podrán variar de acuerdo a las características del paciente como la edad, patología de base o fármaco utilizado previamente, por lo que se identificará el diferencial y la línea predominante.

De manera complementaria al interrogatorio y a la exploración existen algunos datos que desde este paso pueden orientar a etiología estrictamente hematológica como Leucemia aguda o crónica síndromes mieloproliferativos como policitemia

vera, mielofibrosis o trombocitosis esencial, algunos tumores solidos pueden producir leucocitosis en rangos leucemoides. La fiebre el dolor acompañados de infección o neoplasias u otros síntomas constitucionales como fatiga, sudoración nocturna, perdida de peso, hematomas que producen de manera fácil o sangrados, pueden sugerir malignidad, el seguimiento de la elevación de leucocitos es importante por que la duración de esta también puede ayudar a determinar la etiología sobre todo en aquellas que tienen una duración de horas a días y aquellas que duran semanas a meses como en el caso de patologías inflamatorias crónicas o neoplásicas, sobre todo aquella en la que la cuenta es mayor de 30 mil y algunos otros datos como los mostrados en la tabla 4 (22)

Factores Clínicos que incrementan la sospecha Desorden Hematológico dependiente de Medula Ósea.
Leucocitos >30 x 10 ³
Anemia o trombocitopenia concomitantes
Afectación a órgano (Hígado, Bazo o adenomegalias)
Letargia o Pérdida de peso
Infección o inmunodepresión
*Si el conteo de Leucocitos es mayor de 100 x 10 ³ deberá ser realizada IC a hematología.

Tabla 4. Las causas de Leucocitosis están o no asociadas a una medula ósea Normal por lo que el algoritmo diagnóstico está orientado a descartar aquella derivada de un desorden en Medula Ósea.

Recuento de glóbulos blancos, diferencial y frotis de sangre Periférica.

Situaciones específicas de Leucocitosis en ciertos tipos de Líneas Celulares	
Basófilos:	Alergias, Leucemias
Eosinófilos:	Alergias, condiciones dermatológicas, esofagitis eosinofílica, Sx de Hipereosinofilia idiopático, neoplasias, medicamentos, Parasitosis.
Linfocitos:	Leucemia aguda o Crónica, reacción de hipersensibilidad, infecciones (viral, pertussis)
Monocitos:	Enfermedad Autoinmune, infecciones (Epstein Barr, hongos, protozoarios, rickettsias, tuberculosis) Esplenectomía.
Neutrófilos:	Estimulación de Medula Ósea, Inflamación crónica, Congénito, Infección, Medicamentos, Reactivo, Esplenectomía.

En una RL, los recuentos de leucocitos son, por definición, mayor que 50.000 células/l (para fines de esta investigación se tomará en cuenta un conteo de 30 mil) y consisten sobre todo en los neutrófilos maduros. Sin embargo es posible que exista una línea predominante diferente a la neutrofilica y que corresponde a el resto de los componentes, por lo que podemos encontrar basofilia, eosinofilia, Monocitosis o Linfocitosis cada una de ellas asociadas a una causa por frecuencia. Tabla 5.

Tabla 5. La leucocitosis no es estrictamente neutrofilica y existen agentes infecciosos que pueden estar asociados

El resultado del recuento de glóbulos blancos y su diferencial, existen otros datos complementarios, como un frotis de sangre periférica, la fosfatasa alcalina leucocitaria, los niveles de vitamina B12 en suero, un aspirado de médula ósea, las pruebas citogenéticas y el análisis molecular periférico de granulocitos y biopsia de médula ósea pueden orientar a la causa, otros estudios citogenéticos y el inmunofenotipo de sangre periférica y la médula ósea, así como los niveles séricos de factores de crecimiento hematopoyéticos, principalmente que puede ayudar a distinguir LR de LMC.

La LNC y RL comparten características morfológicas, estudios de clonalidad de neutrófilos en sangre puede ayudar a demostrar la monoclonalidad de neutrófilos en LNC en contraste con un LR en la que es policlonal. Además la evaluación

clínica, de laboratorio y de imagen la complementación con pruebas en busca de infección subyacente o un tumor oculto pueden estar necesario.

El recuento diferencial da a conocer un desplazamiento a la izquierda marcada, y la evidencia por la presencia de mielocitos y metamielocitos(18). La Opinión de un experto del frotis de sangre periférica es necesario para excluir un síndrome mieloproliferativo.

En LCM existen más células inmaduras, basófilos y eosinófilos. En LNC hay una marcada neutrofilia sin células inmaduras y en contraste con un RL, mielocitos, metamielocitos y glóbulos rojos nucleados son poco frecuentes.

El frotis de sangre periférica puede, además observarse granulaciones tóxicas, cuerpos Doehle y vacuolas citoplasmáticas en neutrófilos de pacientes con un LR atribuidos a una infección.

Por lo que concluyendo en una valoración inicial al identificarse incremento de leucocitos deberá realizarse

1.-Una nueva biometría hemática para confirmarla.

2.-Recuento Diferencial de células.

3.-Revisión de un frotis de Sangre Periférica. En la que se observarán granulaciones tóxicas(sugestivas de inflamación) agregados plaquetarios (que quizás sean malinterpretados como células blancas), valorar la presencia de células inmaduras y la uniformidad de los leucocitos. (22)

Fosfatasa Alcalina Leucocitaria. (FAL)

La fosfatasa es una enzima presente en los microsomas citoplasmáticos de los neutrófilos, bandas, metamielocitos y mielocitos, pero no en linfocitos o monocitos. Los neutrófilos Inmaduros tales como los observados en CML se encuentran disminuidos. Los neutrófilos estimulados de un LR tienen aumento de las puntuaciones de FAL (18). En LNC de la misma manera puntuaciones bajas la excepción

Vitamina B12 en suero y capacidad de fijación de la vitamina B12.

Los niveles de vitamina B12 son generalmente elevados en LMC y LNC, pero no parece ser útil en la diferenciación de estas condiciones de LR. De hecho, una reciente observación de LR debido a la suplementación con G-CSF mostró que los niveles de B12 que eran tan altos como los observados en la LMC(20) .

Aspiración de Médula Ósea y Biopsia

El aumento de la celularidad con hiperplasia mieloide es la imagen principal de una LR. En contraste con leucemia aguda, hay una marcada proliferación y maduración ordenada de todos los elementos mieloides con morfología normal. No existe fibrosis (18). Se observan características morfológicas similares en LNC sin embargo en la biopsia de médula ósea se observa con mayor fibrosis y

reticulina, eso puede ayudar a diferenciarla de un proceso reactivo (19). En la LMC, basofilia, eosinofilia, monocitosis, o incluso un porcentaje mínimo de blastos, fibrosis y reticulina son rasgos característicos.

5.- Reacción Leucemoide como manifestación de enfermedad Subyacente.

Etiología:

La causa subyacente constituye un reto diagnóstico, el algoritmo está encaminado inicialmente a descartar la etiología hematológica (leucemia mieloide crónica y leucemia neutrofilica crónica) como primer paso. (4)

Las causas pueden ser múltiples, en su mayoría secundarias a procesos infecciosos. En la siguiente tabla se muestra clasificada cada una de ellas.

<u>Mecanismo</u>	<u>Causa</u>
<u>Mayor producción</u>	Idiopática Farmacoinducida Infecciones Enfermedades Mieloproliferativas.
<u>Mayor liberación por Medula Ósea</u>	Glucocorticoides Infección Aguda (endotoxinas) Lesión por calor.
<u>Disminución o deficiencia de la marginación</u>	Fármacos Estrés, agitación, ejercicio vigoroso. Deficiencias de la adherencia leucocítica
<u>Diversas</u>	Trastornos metabólicos Fármacos: Litio. Metástasis, hemorragia, hemolisis.

Por lo tanto ante un paciente con leucocitosis se han marcado pautas a seguir con la finalidad de descartar en primer lugar que esta sea secundaria a etiología hematológica. Es decir; reconocer los datos de malignidad si existen o no, identificar leucocitosis a expensas de neutrofilia corroborarla en frotis de sangre periférica

Para el diagnóstico diferencial inicial debe obtenerse ausencia de células inmaduras, (algunas otras formas celulares como eritrocitos o plaquetas, pleomorfismos) basofilia o monocitosis, aumento de fosfatasa alcalina leucocitaria, y la ausencia de la traslocación bcr/abl distingue a un paciente con reacción leucemoide de leucemia Mieloide crónica. Leucemia Neutrofilica Crónica es poco frecuente y consta de un síndrome mieloproliferativo distinto con un mal pronóstico.

6.- Patología Infecciosa y respuesta inflamatoria.

La leucocitosis es un dato característico de infección, en las fases tempranas del estado agudo de un proceso infeccioso se observan formas maduras e inmaduras de neutrófilos, a veces cuando la infección progresa existe una desviación a la izquierda predominantemente de linfocitos. La menor liberación de bandas y metamielocitos en la circulación periférica resulta de lo que llamamos desviación a la izquierda en el conteo diferencial de células blancas. Se ha observado que algunas infecciones bacterianas producen de manera paradójica neutropenias

como la fiebre tifoidea, rickettsias, brucelosis y dengue. Las infecciones virales pueden causar durante su curso leucocitosis de manera temprana pero el mantenerla no es característica a excepción de aquella secundaria a linfocitosis en algunos niños.

Un elevado conteo de leucocitos es sugestiva pero no definitivo marcador de la presencia de una infección. Por ejemplo la sensibilidad y especificidad en un conteo elevado en el diagnóstico de Apendicitis Aguda es del 62% y 75% respectivamente.

Para el diagnóstico de un proceso infeccioso en niños con picos febriles sin identificación del foco, el valor discriminatorio de leucocitosis es menor que la de otros biomarcadores como la PCR o la procalcitonina.(22)

Sin embargo una cuenta mayor de 12×10^3 por mm^3 , es considerado como un criterio de respuesta inflamatoria sistémica o sepsis si se conoce el sitio de infección, la leucocitosis por si sola es un pobre predictor de bacteremia y no es obligatoria la utilización de cultivos.

Un proceso infeccioso puede considerarse factor desencadenante para desarrollo de leucocitosis, por que deberá realizarse un interrogatorio dirigido del foco infeccioso, así también complementado con la exploración Física en la que deberá identificarse zonas de eritema, edema, hallazgos pulmonares que sugieran neumonía, soplos cardiacos que sugieran endocarditis, vías urinarias o de tejidos blandos. Y solicitar de manera complementaria cultivos en los sitios de infección (urocultivo, hemocultivo, c de secreciones bronquiales o de herida, liquido articular), test de ac heterófilos (test a descartar mononucleosis) y serología en caso de requerirlo.

Estudios de Imagen como radiografía de Tórax para identificar procesos infecciosos, neoplásicos o enfermedades granulomatosas y si la patología lo amerita tomografía computada o series óseas. (22)

Inducción y amplificación de la respuesta inflamatoria.

Las células del sistema inmune innato, como los monocitos/macrófagos y las células dendríticas (CD), expresan *receptores de reconocimiento de patrones* (PRR) que reconocen estructuras muy conservadas de los microorganismos invasores denominadas *patrones moleculares asociados a patógenos* (PAMP), y también reconocen y se unen a moléculas endógenas denominadas *patrones moleculares asociados a daño* o (DAMP). Entre los PRR encontramos los receptores tipo toll (TLR), los cuales presentan una localización celular específica y reconocen determinados PAMP. La interacción entre los TLR y sus respectivos ligandos activa vías de señalización que inducen la respuesta inflamatoria. Este proceso requiere de múltiples moléculas adaptadoras intracelulares tales como TIRAP y MyD88, las cuales se asocian al dominio citoplasmático de la proteína TLR e inducen la disociación del complejo IKK- $\alpha\beta$ para liberar el factor de transcripción NF- κ B; este factor se transloca al núcleo e induce la transcripción de

los genes que codifican citocinas proinflamatorias. Y se ha demostrado que los pacientes sépticos presentan niveles elevados de citosinas proinflamatorias.

El reconocimiento inicial de los patógenos puede ser llevado a cabo, entre otros, por los macrófagos y mastocitos residentes en los tejidos, los cuales liberan diversos mediadores inflamatorios tales como quimiocinas, citosinas, aminas vasoactivas, eicosanoides y productos de cascadas proteolíticas. Cabe destacar que las citosinas proinflamatorias TNF-alfa, IL-1e IL-6 inducen la respue sta de fase aguda así como la activación del endotelio y de otros leucocitos.

Susceptibilidad genética al desarrollo de un estado Pro-inflamatorio.

Desde las investigaciones iniciales se reportó el aumento de citocinas proinflamatorias en pacientes con sepsis, especialmente en aquellos individuos que morían a causa de esta enfermedad. Los polimorfismos presentes en los promotores de los genes que codifican para las citocinas pudieran determinar las concentraciones plasmáticas de estas proteínas durante la respuesta a una infección.

De hecho, se han descrito diferentes variantes alélicas del gen que codifica para el TNF- α , entre ellas un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en la posición -308 ubicada en la región del promotor que da origen a las variantes TNF1 (G/G) y TNF2 (G/A o A/A); el alelo TNF2 se presenta en baja frecuencia en la población y se ha asociado con una mayor producción de TNF-. Diversos estudios han encontrado una asociación entre este polimorfismo y la susceptibilidad a desarrollar sepsis; sin embargo, también se han reportado resultados contradictorios. Recientemente, una revisión sistemática seguida de un metaanálisis encontró que el alelo TNF2 está asociado al desarrollo de sepsis; sin embargo, no encontró asociación alguna entre esta variante y la mortalidad observada en este grupo de pacientes.

También se han descrito polimorfismos en el gen que codifica la IL-1; entre ellos el SNP-511 (C > T) que se ubica en la región promotora del gen y determina el nivel de expresión de la proteína. Aunque se ha encontrado asociación entre este polimorfismo y el riesgo de desarrollar sepsis, se requieren cohortes con un mayor número de individuos que permitan corroborar la participación de esta variante biológica en la fisiopatología de la enfermedad. Adicionalmente, se ha estudiado el polimorfismo -174 (G/C) ubicado en el promotor del gen que codifica para la IL-6 en el contexto de la sepsis; sin embargo, los hallazgos recopilados hasta la fecha han sido contradictorios.

Dentro de las causas más comunes en esta clasificación se encuentra: Clostridium Difficile, tuberculosis diseminada, Shigelosis. (5) y en algunas otras bibliografías etiología pulmonar (neumonía) urinaria, e infección de tejidos blandos(3)

Una variedad de infecciones, tales como colitis debido a Clostridium difficile, Tuberculosis diseminada y shigelosis grave, se han asociado con RL. Colitis por C. difficile con un LR parece estar asociada con una alta tasa de mortalidad de hasta un 50%.

La Granulocitosis con una modesta elevación del recuento de glóbulos blancos por encima de 15.000 células/ μ L, sin infección o leucemia, es común en los tumores y

se puede observar en varias otras condiciones, tales como ser fumador. Los niveles superiores a 50.000 células / μ L, o incluso por encima de 100.000 células/ μ L, constituyen un síndrome paraneoplásico muy poco frecuente, pero bien documentada, las reacciones leucemoide se pueden presentar simultáneamente con malignidad, y pueden manifestarse de manera tardía o en el curso de la enfermedad, o preceder al diagnóstico por hasta 4 años. (5)

La etiología de tipo infecciosa es la más frecuente identificando *Clostridium difficile*, (Existen Algunos estudios sobre causas de leucocitosis sin tener aparentemente un foco infeccioso)(8). Se estudió a aquellos pacientes en los cuales se presentaba leucocitosis sin foco infeccioso determinado. Se distribuyeron en 3 grupos en los cuales existe uno con Toxina botulinica (+) otro con Toxina botulinica (-) y otro control. Y conteo de Leucocitos >15 mil. Tanto los pacientes con toxina negativa y positiva presentaron en promedio leu de 23.500. Pacientes en los cuales se evidenció un incremento de leucocitos previo a la identificación propia del *clostridium*, 86% de los pacientes se manifestaron con Colitis (diarrea, ileo) de estos hubo Leucocitosis en un 53% previa a la manifestaciones clínicas (colitis). En aquellos con toxina negativa presentaron manifestaciones el 56% con leucocitosis precedida en el 64% y *micobacterium tuberculosis* en su presentación diseminada(5).

7.- Patología Neoplasica y síndrome paraneoplásico.

La Malignidad asociada LR se observan comúnmente en una variedad de carcinomas, la mayoría en particular el cáncer de pulmón y renal. En un estudio de 227 los pacientes con carcinoma de pulmón, 33 pacientes (14,5%) fueron diagnosticados con leucocitosis relacionada con el tumor y 6 pacientes (2,6%) con los LR[16] . Sólo de vez en cuando la LR se ha visto en asociación con otras condiciones neoplásicas, tales como Linfoma de Hodgkin, melanomas y sarcomas. Un número de informes de casos han descrito un LR asociado con melanoma [15].

Los tumores malignos pueden presentar leucocitosis en ausencia de enfermedad infecciosa como manifestación de síndrome paraneoplásico, esto secundario a que se ha encontrado mecanismos de inducción neutrofilica por medio de factores similares a G-CSF principalmente en Ca Pulmonar.(2,7).

En un estudio realizado en 2009, en el que se identificó a pacientes con reacción Leucemoide paraneoplásica (RLP) reportó que el 78% tenía evidencia de zonas de sugerentes Metástasis en radiografía de Tórax, asociado con mal pronóstico a corto plazo. La coexistencia de tumoración solida e infección como causa de Leucocitosis existe con mayor frecuencia y se ha visto en mayor relación a Neumonía y menor asociación a infecciones del tracto Urinario y bacteremias. (7) en otra investigación referente a la asociación de Ca y leucocitosis, se estudió a los pacientes con leucocitosis, de un grupo total de 3770 se identificó 758 con tumoración sólida, no mencionan de que tipo, de este total se encontró con 112 pacientes con RL asociada a infección lo que correspondió al 15% e incluyen aun subgrupo de reacción leucemoide paraneoplásica de 77 pacientes que corresponde al 10%. De aquellos en los que se documentó con infección, la causa mayormente asociada fue a neumonía (55/49%). La cual fue diagnosticada

con radiografía de Tórax y Lavado Bronco Alveolar. De los 77 pacientes solo hace referencia a evidencia de metástasis por radiografía de torax.(60/78%) el rango promedio de Recuento leucocitario en RLP fue de 53 mil. De predominio neutrofilico.

Es entonces ya reconocida una forma de manifestación de enfermedad subyacente incluyendo las neoplasias las cuales pueden observarse algunos signos hematológicos de afectación metastásica de la médula ósea, dirigidamente se han encontrado los siguientes: la anemia (principalmente hipocrómica), reacción leucemoide neutrofilica, la reacción leucemoide de tipo mieloides, eritrocitosis, trombocitosis, la reacción de la médula ósea plasmocitica. (13).

8.- Pronostico:

El pronóstico de estos pacientes asociado a neoplasia es malo, a las 12 semanas de hospitalización, 76% de los pacientes falleció.(7)

Otros reportes sobre El pronóstico en pacientes que desarrollan reacción leucemoide reportan un 38% de mortalidad durante la hospitalización y del 61.5% con RL prolongada asociándose como factor de riesgo la edad y secundariamente a un estado de sepsis (3).

Justificación

La reacción leucemoide es una condición hematológica de respuesta secundaria en su mayoría a procesos infecciosos y otra porcentaje más como manifestación paraneoplásica y farmacológica, en esta investigación se pretende el análisis de aquellos pacientes con una infección documentada, determinación de comorbilidades a su ingreso y su relación desde el momento de la identificación de leucocitosis y el seguimiento del paciente hasta su egreso. Identificar a aquellos pacientes que desarrollan reacción leucemoide y determinar inicialmente su origen podrá orientar sobre el inicio de tratamiento antibiótico o no de manera oportuna ya que no en todos se encuentra indicado debido a que la etiología de la leucocitosis no lo justifica y finalmente proporcionar un marcador pronóstico y así revalorar el tratamiento farmacológico y hacer descripción del curso de su evolución. Plantear la posibilidad de identificar asociación con factores proinflamatorios como VSG PCR.

Planteamiento del Problema:

- ¿Los pacientes que desarrollan reacción leucemoide neutrofilica durante un proceso infeccioso tienen mayor mortalidad que aquellos pacientes que no la desarrollan?

Objetivos

Objetivo General.

- Determinar si existe mayor mortalidad en aquellos pacientes que desarrollan reacción Leucemoide Neutrofilica en comparación con pacientes que No la desarrollan en el contexto de un proceso infeccioso.

Objetivos Específicos

- Identificar pacientes que desarrollan reacción Leucemoide Neutrofilica durante el curso de un proceso infeccioso.
- Documentar la mortalidad en aquellos pacientes que desarrollan reacción Leucemoide neutrofilica en contexto de un proceso infeccioso.
- Identificar cuáles son los agentes infecciosos relacionados a desarrollo de reacción leucemoide neutrofilica durante el curso de la enfermedad.
- Identificar la asociación de reacción Leucemoide con marcadores de reacción inflamatoria (VSG, PCR,).

Material y Metodos.

- Estudio de tipo No experimental.
- De cohorte.
- Longitudinal.

Grupos de estudio.

Grupo problema: Pacientes con Proceso infeccioso y desarrollo de Reacción Leucemoide Neutrofilica

Grupo control: Pacientes con proceso infeccioso sin Reacción leucemoide

Hipótesis

- El desarrollo de Reacción leucemoide neutrofilica es factor de mal pronóstico en aquellos pacientes que cursan con enfermedad infecciosa comparado con aquellos que no la desarrollan en el contexto de un proceso infeccioso.

Universo de Estudio

- Pacientes Hospitalizados en el HGR1 durante el periodo Marzo 2016 a junio del 2016 que ingresen con proceso infeccioso y que desarrollen reacción Leucemoide Neutrofilica.

Criterios de Inclusión

- Pacientes Hospitalizados en el HGR1 durante periodo Marzo de 2016 a junio del 2016 que ingresen con diagnóstico de proceso infeccioso.
- Pacientes Hospitalizados en el HGR1 durante periodo Marzo de 2016 a junio del 2016 que durante su estancia intrahospitalaria se encuentren cursando con proceso infeccioso y se documente leucocitosis >30 000 mil.
- Pacientes con edad mayor a 18 años.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con edad menor a 18 años.
- Pacientes que no cuenten con cultivos para identificación de proceso infeccioso.
- Pacientes que no acepten ingresar al protocolo de estudio.
- Pacientes con leucemia Neutrofilica Crónica o Leucemia Mieloide crónica.
- Pacientes con Neoplasia Hematológica (AMO anormal)
- Pacientes con tratamiento médico condicionante de leucocitosis (Factor estimulante de colonia de granulocitos)

Tamaño de la Muestra

Pacientes que ingresen en el periodo de marzo del 2016 a junio del 2016 desde el servicio de urgencias del Hospital General Regional No. 1 Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro con diagnóstico inicial de proceso infeccioso o que durante su estancia intrahospitalaria en los servicios Médicos se detecte leucocitosis por arriba de 30 mil x 10³ asociada a infección.

Se ingresará alrededor de 200 pacientes del Hospital General Regional No. 1 Carlos Mc Gregor Sánchez Navarro con diagnóstico inicial de proceso infeccioso o que durante su estancia intrahospitalaria en los servicios Médicos se detecte leucocitosis por arriba de 30 mil x 10³ asociada a infección.

Análisis Estadístico.

Se obtendrán frecuencias simples y porcentajes de las variables de estudio.

Se obtendrá la tasa de letalidad en los pacientes con reacción leucemoide y proceso infeccioso, así como la tasa de letalidad en aquellos con proceso infeccioso y sin reacción leucemoide. Para ello, en el numerador se pondrá el número de defunciones en cada uno de los grupos y en el denominador el tiempo persona con el que contribuyeron los sujetos en cada uno de los grupos.

Se obtendrán los intervalos de confianza al 95% de las respectivas tasas de incidencia. Como medida de asociación se obtendrá la razón de tasas, con intervalos de confianza al 95%. Para probar la hipótesis de asociación entre la variable independiente (reacción leucemoide) y la variable dependiente (mortalidad), se usará la chi cuadrada.

Con el fin de controlar por las potenciales variables de confusión se usará un modelo de riesgos proporcionales de Cox, en el cual se incluirán las variables que muestren asociación en la población estudiada, incluyendo edad, sexo, y comorbilidades.

Definición de Variables

Variable Dependiente: Mortalidad

Variable Independiente: Leucocitosis. (Reacción Leucemoide)
Infección

Variables de confusión:

- Edad: tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.
- Sexo: Condición orgánica que distingue a una persona en masculino o femenino.
- Factor estimulante de crecimiento de colonia de granulocitos.
- Corticosteroides.
- Diabetes Mellitus.
- Hipertensión arterial sistémica.
- Dislipidemia
- Tabaquismo
- Enfermedad renal Crónica
- Neoplasias.

Variables Independientes

- Reacción Leucemoide: Desorden hematológico definido como una cuenta leucocitaria de 30×10^3 nl. Incremento de Neutrófilos maduros en sangre periférica.
- Infección: Término clínico que indica la contaminación, con respuesta inmunológica y daño estructural de un hospedero, causada por un microorganismo patógeno.

Variable Dependiente:

- Mortalidad: Los datos de mortalidad indican el número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa.

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Leucocitosis -Reacción Leucemoide (RL) -Neutrofilos	<p>Es el número de leucocitos que se encuentra en un milímetro cúbico (o en un mililitro) de sangre por arriba de 10×10^3</p> <p>Conteo de leucocitos $>30 \times 10^3$ a expensas de Neutrofilos.</p> <p>Subgrupo de la población de Leucocitos.</p>	<p>Se expresa en miles de células/mililitro ("n" $\times 10^3$/mL), miles de células/milímetro cúbico ("n" $\times 10^3$/mm³) o, de manera menos frecuente, en miles de Millones de células/litro ("n" $\times 10^9$/l). En aparatos automatizados el recuento leucocitario se determina a partir de un gran número de elementos, 10,000 células por término medio</p>	Cuantitativa continua	$<30 \times 10^3 =$ NO RL $>30 \times 10^3 =$ RL
Sexo	Condición orgánica que distingue a una persona en masculino o femenino	Género del paciente	Cualitativa nominal	Masculino. Femenino.
Edad	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la fecha actual.	Categorización de los años cumplidos del paciente de acuerdo a los grupos etarios de las memorias estadísticas del IMSS.	Cuantitativa de razón	0 – α años
Infección	Termino clínico que indica la contaminación, con respuesta inmunológica y daño estructural de un hospedero, causada por un microorganismo patógeno.	Cultivo positivo o clínica sugestiva de respuesta inflamatoria sistémica.	Cualitativa Nominal	1.- Sepsis 2.- Sepsis Severa 3.- Choque séptico.

Mortalidad	Los datos de mortalidad indican el número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa.	Certificado de Alta por mejoría. Certificado de Alta por defunción.	Nominal	1.-Defunción a)si b)no
Factor estimulante de colonia de Granulocitos	Glicoproteína que se produce en diferentes tejidos y promueve la maduración de células precursoras localizadas en la médula ósea a neutrófilos.	Coadyuvante que se utiliza para la recuperación de los pacientes que sufren neutropenia como efecto secundario de alguna terapia(QT). Se obtendrá del interrogatorio con el paciente y el expediente clínico	Cualitativa dicotómica	Tratamiento a)si b)no
Corticosteroides	Hormonas esteroides producidas por la corteza suprarrenal con múltiples efectos. Inducen una leucocitosis neutrófila que alcanza su máximo entre las 4 y 6 h siguientes a la administración del fármaco.	Se obtendrá del interrogatorio con el paciente y el expediente clínico la ingesta actual de corticosteroides por indicación Médica.	Cualitativa dicotómica	Tratamiento previo a)Si b)No.
Diabetes Mellitus	Enfermedad metabólica que se caracteriza por hiperglucemia en el contexto de resistencia a la insulina y falta relativa de insulina.	Se documentará a través del interrogatorio con el paciente y el expediente clínico. Criterios ADA.	Cualitativa dicotómica	a)si b)No

Tabaquismo	Es la adicción al tabaco, provocada principalmente por uno de sus componentes más activos, la nicotina.	Se obtendrá del interrogatorio con el paciente y expediente clínico la presencia del hábito actual de tabaquismo	Cualitativa dicotómica	a)Si b)No
Hipertensión	Es una enfermedad Arterial crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias	Se documentará a través del interrogatorio con el paciente y el expediente clínico. Criterios JNC 8.	Cualitativa dicotómica	a)si b)No
Cardiopatía	Cualquier padecimiento del corazón o del resto del sistema cardiovascular.	Se documentará a través del interrogatorio con el paciente y el expediente clínico.	Cualitativa Nominal	a)Infarto b)Insuficiencia Cardíaca. c)Arritmia.
EPOC	Designa diversas patologías pulmonares crónicas que limitan el flujo de aire en los pulmones.	Se documentará a través del interrogatorio con el paciente y el expediente clínico. GOLD.	Cualitativa Nominal	a)Si b)No.
Enfermedad Renal Crónica	Deterioro progresivo de la función renal caracterizada por descenso de la capacidad de filtrado de la sangre y la consecuente acumulación de sustancias nitrogenadas principalmente la urea	Se documentará a través del interrogatorio con el paciente y el expediente clínico. KDIGO.	Cualitativa Nominal	a)I b)II c)III d)IV e)V

	y sus derivados, así como la creatinina.			
Dislipidemia	<p>Condición patológica del metabolismo de los lípidos, puede ser hipertrigliceridemia aislada, hipercolesterolemia aislada o mixta.</p> <p>Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud</p>	Presencia de IMC mayor de 30, obtenido del interrogatorio con el paciente y el expediente clínico del peso y talla.	Cualitativa Dicotomica	a)Si b)No.
Neoplasia	Formación anormal en alguna parte del cuerpo de un tejido nuevo de carácter tumoral, benigno o maligno.	Se documentará a través del interrogatorio con el paciente y el expediente clínico.	Cualitativa	a)Si b)No.

Recolección de datos

- Pacientes del Hospital General Regional Numero 1 en el periodo de marzo del 2016 a junio del 2016.
- Identificar a los pacientes que presenten reacción leucemoide por arriba de 30, 000x10³ leucocitos relacionado a proceso infeccioso identificado.

Se identificarán a los pacientes que se ingresen desde el servicio de urgencias o que se encuentren hospitalizados en el periodo comprendido de Marzo del 2016 a junio del 2016 que se encuentren con proceso infeccioso y que desarrollen leucocitosis por arriba de 30 mil.

1.- Corroborar el diagnóstico de Reacción Leucemoide:

- a) Toma de Biometría Hemática: Permitirá en un paciente la determinación inicial para ingreso al protocolo, tendrá que ser por arriba de 30 mil y servirá de seguimiento hasta su egreso.
- b) Frotis de sangre periférica: existencia de granulaciones toxicas.
- c) Toma de marcadores iniciales VSG, PCR, Acido Fólico, Transferrina.

1.2.- Se captarán a todos los pacientes del Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” en el periodo comprendido de Marzo del 2016 a junio del 2016 en los que se identifique inicialmente o desarrollen durante su estancia reacción leucemoide neutrofilica y:

2.- En base al diagnóstico: Identificación de la causa. Y determinar si existe proceso infeccioso por medio de:

- a) Secreción Bronquial
- b) Urocultivo
- c) Coprocultivo
- d) Hemocultivo
- e) Exudado Faríngeo
- f) De secreción de herida.

:

3.- Se otorgará un consentimiento informado que explique el desarrollo y propósito del estudio.

3.1.- En caso de aceptar participar en el estudio, se Tomarán los datos del paciente.

- a) Número de expediente y servicio en el que se ubica.
- b) Fecha de Ingreso
- c) Diagnóstico Inicial.

3.2.- Seguimiento del paciente con:

- a) Niveles de Leucocitos.
- b) Resultados de Cultivos.
- c) Alta
 - Defunción
 - Mejoría.

Ubicar al paciente en un grupo

Grupo 1:

Pacientes Mayores de 18 años Hospitalizados en el HGR1 con diagnóstico de Reacción Leucemoide + Identificación de foco infeccioso.

Grupo 2:

Pacientes Mayores de 18 años Hospitalizados en el HGR1 con Identificación de foco infeccioso.

Cronograma

1. Captura de pacientes a partir Pacientes del Hospital General Regional Numero 1 en el periodo de marzo del 2016 a junio del 2016 durante la captura se firmará consentimiento informado y se llenará la hoja de recolección de datos
2. Se solicitarán muestras de sangre biometría Hemática y cultivos a partir de su ingreso.

ACTIVIDAD	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Título del protocolo	x						
Planteamiento del problema	x						
Investigación bibliográfica para la elaboración del marco teórico	x						
Planteamiento de los Objetivos generales y específicos	x						
Desarrollo de Hipótesis	x						
Definir Materiales y métodos	x						
Determinar la Población, lugar y tiempo	x						
Determinar diseño de investigación	x						
Determinar muestra, criterios de inclusión, exclusión, y eliminación	x						
Definir Variables; definición conceptual y operacional	x						
Determinar consideraciones éticas	x						
Registro de protocolo		x					
Recolección de datos		x	x	x	x	x	
Análisis de Resultados						x	x
Entrega de resultados							x

Aspectos Éticos

El presente protocolo de investigación se llevará a cabo conforme a los aspectos éticos que rigen toda investigación, teniendo como principal exponente a la declaración de Helsinki, la declaración de Ginebra, el código internacional de ética médica y la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos.

Este trabajo se apega a los lineamientos generales para la realización de proyectos de investigación en el Instituto Mexicano de Seguridad Social y se realizará de acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, esta investigación se considera sin riesgo.

Beneficios

Todos los pacientes que cursan con reacción Leucemoide son debidos a un proceso infeccioso subyacente, la mortalidad asociada registrada es alta, por lo que una vez identificado podrá contribuir a determinar el pronóstico del paciente y revalorar el status del mismo en ese momento y definir el tratamiento.

Riesgos

Investigación sin riesgo. Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación observacional y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. La determinación de Leucocitos por medio de la biometría hemática concierne un riesgo bajo, sin embargo no está exento de probables hematomas en sitio de punción así como de infecciones en mismo zona, la cual es de baja probabilidad. Los cultivos se hacen de manera rutinaria y se deberán llevar a cabo con adecuada técnica esteril. Dicho procedimiento tampoco conlleva riesgos al paciente.

Confidencialidad

Una vez que se haya obtenido el consentimiento informado se asignará un folio numérico a cada hoja de recolección de datos y de las muestras de sangre, el folio identificará a cada sujeto sin emplear datos como nombre o afiliación que lo pueda identificar. La base de datos de folios y su correspondencia con cada sujeto será almacenada, resguardada y utilizada en el equipo de cómputo con el que se cuenta para dichos fines en específico, al cual tendrán acceso el investigador y los tutores.

Consentimiento informado

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos Título Segundo de los “Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos” Capítulo Único Artículo 23, la alumna será la encargada de proporcionar la información relativa a la investigación de manera comprensible, con la explicación de los términos técnicos para que se garantice la comprensión. Se expondrán los riesgos y beneficios potenciales, además de asegurarse que el paciente ha comprendido; tras lo cual se solicitará la lectura del mismo y en caso de estar de acuerdo se solicitará la firma del documento por parte del paciente así como de 1 testigo.

Recursos, financiamiento y factibilidad

El Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” se cuenta con varias áreas de servicios entre los que se encuentra urgencias, nefrología, medicina Interna, Cirugía, Hematología. En los que ingresan pacientes con múltiples patologías y aquellas relacionadas a procesos infecciosos.

Recursos humanos

- Investigador y asesores
 - Colaboración de médicos adscritos al servicio de hematología del Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”
 - Químicos del servicio de laboratorio. del Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos Macgregor Sánchez Navarro”
- Pacientes incluidos en el protocolo que pertenezcan a los servicios de Urgencias. Terapia Intensiva, Nefrología, Cirugía. Medicina Interna.

Recursos materiales

- Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos Macgregor Sánchez Navarro”
- Laboratorio del Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos Macgregor Sánchez Navarro”.
- Computadora portátil
- Equipo computación, con accesibilidad sistema IMPAX
- Hoja de recolección de datos

Recursos financieros

- Serán cubiertos por el investigador

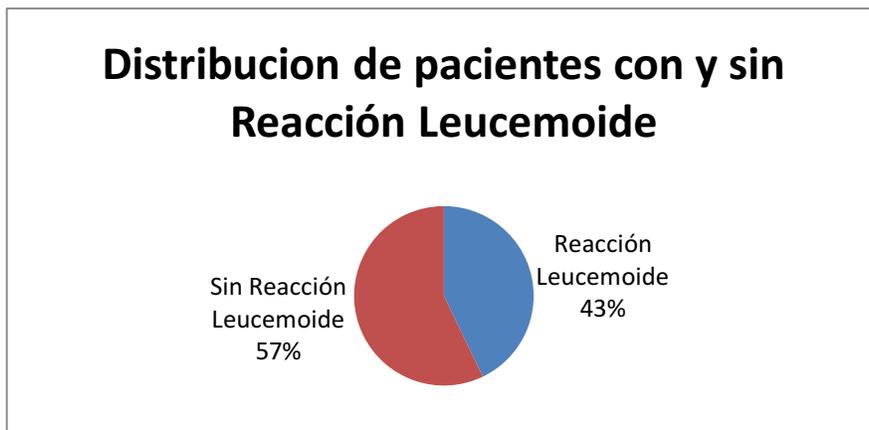
Resultados

Durante el periodo de Marzo a Agosto del 2016 se obtuvieron los siguientes resultados.

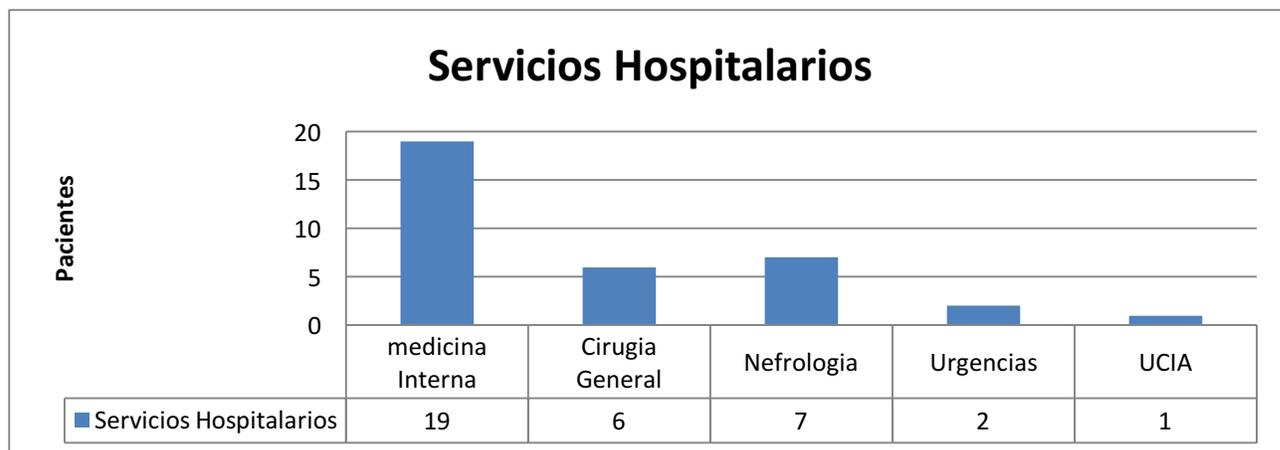
Se ingresaron pacientes infectados a los que se les dio seguimiento y se realizaron dos grupos uno con reacción leucemoide(>30mil leucocitos) y otro por debajo de esta cifra. Se registró su evolución hasta el egreso.

Un total de 35 pacientes infectados del Hospital general Regional Numero 1 los cuales de encuentran:

Distribuidos en 2 grupos
Un 53% Sin reacción Leucemoide y 43% con reacción Leucemoide.



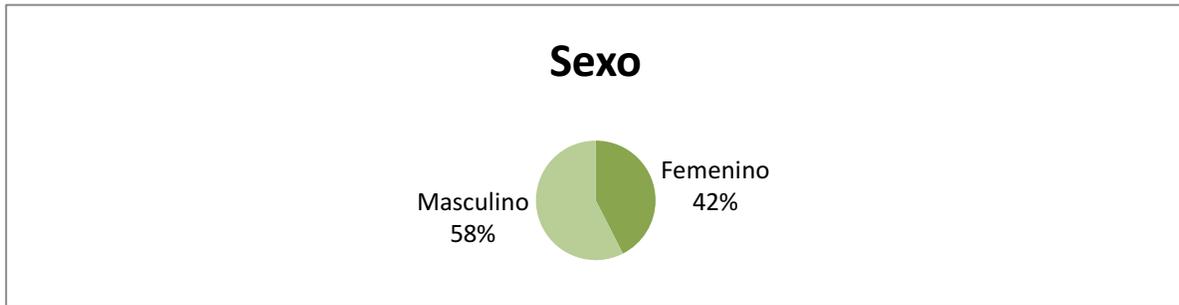
Se obtuvieron un total de 35 pacientes obtenidos de los servicios de Medicina Interna, Cirugía general, Nefrología, Urgencias y UCIA con la siguiente distribución.



El servicio que mayor número de pacientes presenta es medicina Interna con 19 en este mismo y respecto al grupo de Reacción Leucemoide se encontraron un total de 10 casos.

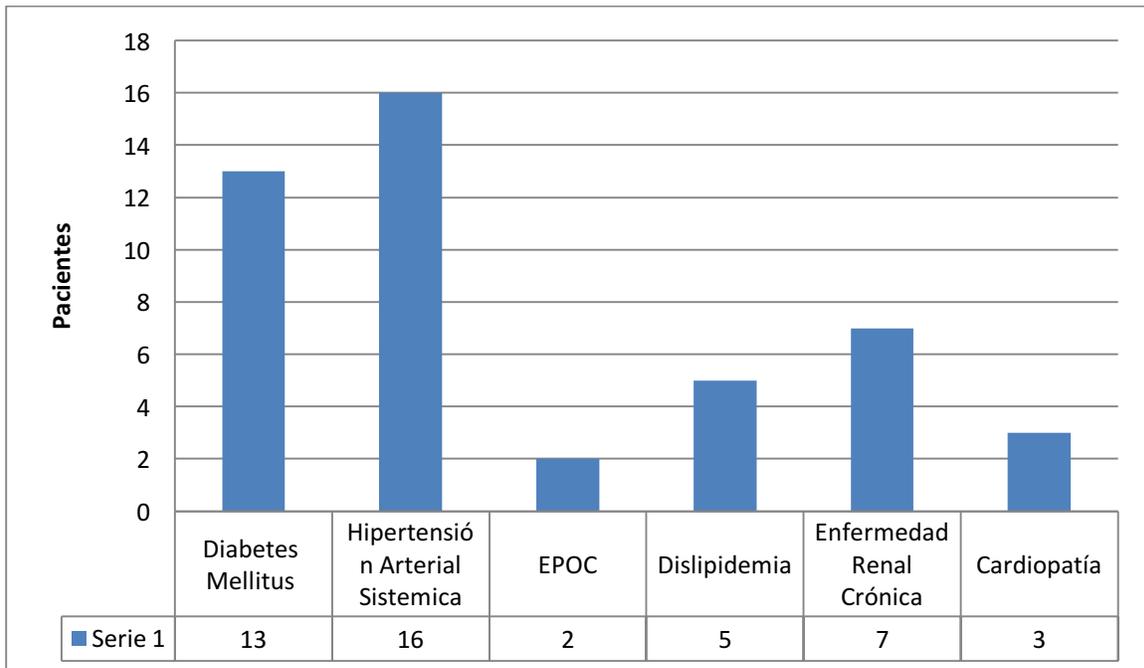
Características de la población de estudio del grupo General:

Se contabilizaron un total de 17 mujeres y 18 hombres. El promedio de edad fue de 68,77 años.



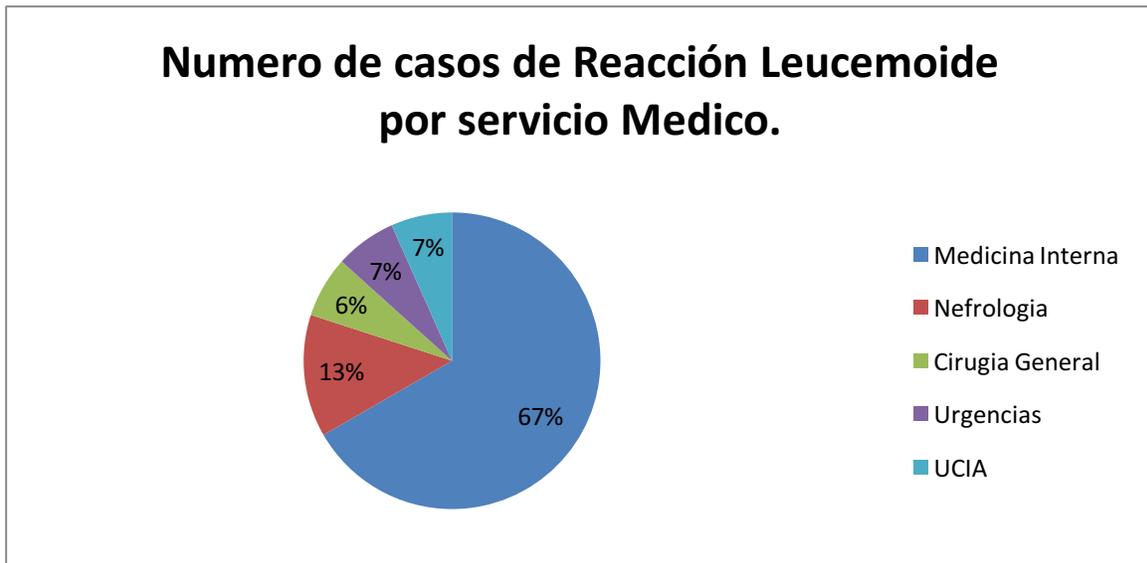
El peso promedio fue de 65 Kg con un promedio de IMC de 25,9. Lo que indica que la mayoría de los pacientes corresponden a límites dentro del rango aceptable. Hay patologías clínicas que pueden condicionar cierto grado de desnutrición sin embargo no hubo mucha diferencia entra cada uno de los pacientes. Respecto a antecedentes de alcoholismo y tabaquismo este fue predominante con un total de 13 pacientes que corresponde al 30% de la población muestra.

Enfermedades Crónicas del grupo de estudio.

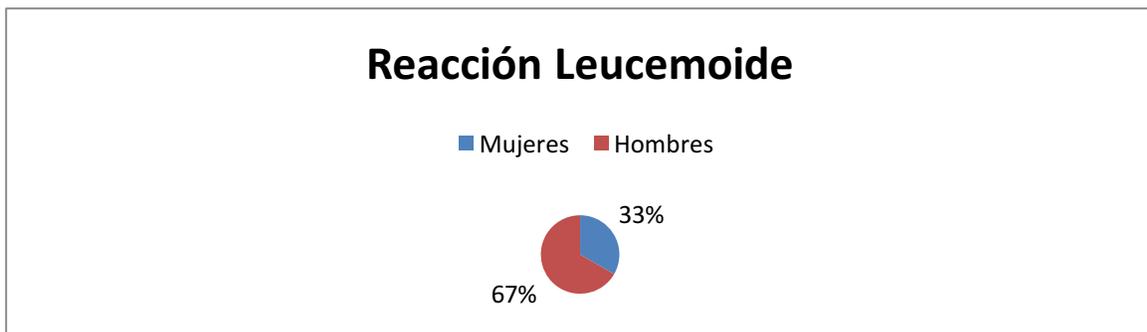


Grupo de Reacción Leucemoide.

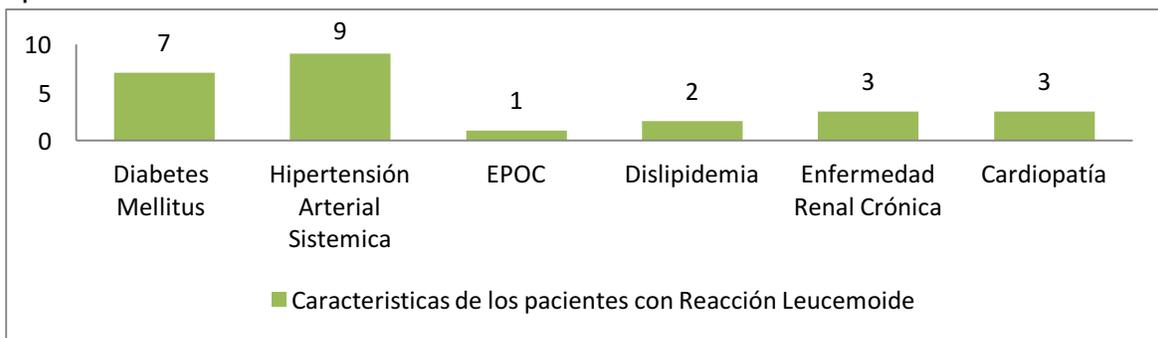
Se obtuvieron un total de 15 casos.



La edad promedio es de 66 años, se contabilizaron 5 mujeres y 10 hombres estos últimos corresponden al 67% de total de casos.



Dentro de las enfermedades crónicas el grupo de reacción leucemoide la de mayor porcentaje fue hipertensión arterial sistémica seguido de Diabetes Mellitus tipo 2.



Mortalidad

Reacción Leucemoide

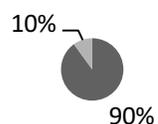
■ Mejoría ■ Defunción



De los 15 pacientes se obtuvo un recuento de 6 pacientes que fallecieron por reacción leucemoide (60%) y 40% por mejoría.

Sin Reacción Leucemoide

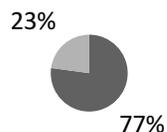
■ Mejoría ■ Defunción



En el segundo grupo fallecieron 2 pacientes que corresponde al (10%) y el 90% se egresó del servicio correspondiente por mejoría.

Mortalidad General

■ Mejoría ■ Defunción



El total de las defunciones fue de 8 pacientes.

Discusión

Se registraron 35 pacientes con diagnóstico de proceso infeccioso. Se dio seguimiento a 2 grupos. Divididos en 15 con RL y 20 sin RL. Se obtuvo los datos del expediente y reportes de estudios de laboratorios y cultivos. En lo que respecta a la análisis. Se obtendrán frecuencias simples y porcentajes de las variables de estudio.

Se obtendrá la tasa mortalidad en los pacientes con reacción leucemoide y proceso infeccioso, así como la tasa de mortalidad en aquellos con proceso infeccioso y sin reacción leucemoide. Para ello, en el numerador se pondrá el número de defunciones en cada uno de los grupos y en el denominador el tiempo persona con el que contribuyeron los sujetos en cada uno de los grupos.

Se obtendrán los intervalos de confianza al 95% de las respectivas tasas de incidencia. Como medida de asociación se obtendrá la razón de tasas, con intervalos de confianza al 95%. Para probar la hipótesis de asociación entre la variable independiente (reacción leucemoide) y la variable dependiente (mortalidad), se usará la chi cuadrada.

Con el fin de controlar por las potenciales variables de confusión se usará un modelo de riesgos proporcionales de Cox, en el cual se incluirán las variables que muestren asociación en la población estudiada, incluyendo edad, sexo, y comorbilidades.

Respecto a las características del grupo de estudio. En su mayoría corresponden al sexo masculino.

Respecto a las características de la población la edad promedio fue de 68,7 años de edad, con IMC de 25, respecto a las enfermedades crónicas en primer lugar se encontró a la hipertensión arterial sistémica en segundo al a diabetes mellitus tipo 2 y en tercero a la nefropatía crónica estos últimos de alguna manera con un tipo de tratamiento sustitutivo de la función renal. No fue significativo el hallazgo de Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ni de dislipidemia. La cardiopatía de tipo isquémica es la que en se documentó por medio del historial clínico. El alcoholismo y tabaquismo se encontró equitativamente distribuido.

Durante el seguimiento de su evolución 15 de ellos presentaron Reacción Leucemoide (>30 mil leucocitos), 9 de ellos identificada desde el ingreso al servicio de urgencias, con un promedio de 36 mil leucocitos totales a expensas de neutrofilia y 32,5 neutrofilos absolutos en promedio, el resto fue identificado en el servicio durante su estancia. El tiempo de duración de esta condición hematológica es de 24 horas por arriba de 30 mil leucocitos una vez que ha iniciado el tratamiento.

El frotis de sangre periférica no se obtuvo de todos los pacientes sin embargo se observó neutrofilia y granulaciones tóxicas sugerentes de proceso infeccioso, presencia de bandas así como monocitos en algunas excepciones. En ningún momento se ha realizado aspirado de médula ósea ya que no se encontró datos de alarma hematológica.

La mortalidad de la población en total fue de 23%. Sobre el pronóstico hay estudios reportados en los que pacientes que desarrollan reacción leucemoide reportan un 38% de mortalidad durante la hospitalización y del 61.5% con RL prolongada asociándose como factor de riesgo la edad y secundariamente a un estado de sepsis.

En el grupo que corresponde a proceso infeccioso más reacción leucemoide se registraron 6 defunciones que representa el 60% en comparación con 2 (10%) del grupo sin reacción leucemoide. Lo que confirma mayor mortalidad una vez presentado hiperleucocitosis.

Al interrogatorio 3 pacientes tuvieron el antecedente de haber estado hospitalizado días previos secundaria a proceso infeccioso y el uso de terapia antibiótica.

Se registraron 5 pacientes que ingresaron con diagnóstico de choque séptico y de los cuales 3 fallecieron con una estancia promedio de 10 días de permanencia intrahospitalaria. Con un APACHE a su ingreso en dos de ellos con 13 puntos con mortalidad calculada del 15%.

El uso de antibiótico se reportó en la totalidad de los pacientes siendo de mayor uso en primer lugar Carbapenemico asociado a cefalosporina y en segundo lugar fluoroquinolonas.

Para los marcadores de Mortalidad se utilizó la puntuación de APACHE. El puntaje promedio de ingreso es de 14 puntos que corresponde a un porcentaje de mortalidad inicial de 18.6%. Al ingreso hospitalario. La capacidad funcional al ingreso de los pacientes fue del 60% que corresponde a una evaluación ocasional y que puede valerse a un por sí mismo.

Conclusiones

La reacción Leucemoide es una condición Hematológica de respuesta desencadenada por una situación de estrés, en este estudio se tomo en cuenta a pacientes con proceso infeccioso y con leucocitosis por arriba de 30 mil. se considera que aquellos que presentaban dicha condición clínica presentaban mayor mortalidad.

Se tienen pocos estudios respecto a la evolución de estos pacientes pero algunos reportan que está asociada a alta mortalidad de hasta el 90%. Dentro de la fisiopatología se han encontrado que existe elevación de citocinas entre las que se encuentra factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonia de macrófagos (GM-CSF), interleucina-1^a e Interleucina que se pueden desencadenar en esta situación por infección.

Se han reportado estancias largas de resolución del padecimiento, con una mortalidad del 76% en aquellos con RL. En este estudio, durante su evolución no se observó una duración mayor promedio de 48 horas de leucocitosis de mas de 30 mil, de tal manera que se encontraron como hallazgo desde el servicio de urgencias y muy pocas veces se ingresaron al servicio de destino con tal diagnóstico.

Representando en este estudio una mortalidad del 60% mucho menor que en otras literaturas reportadas que van del 76% hasta el 90%, se evidenció que en aquellos que no la desarrollaron tienen un porcentaje de mejoría y de egreso mayor de hasta el 90%.

Los procesos infecciosos asociados a mayor presentación de RL es de tipo gastrointestinal principalmente a colitis pseudomembranosa e infecciones de vías respiratorias. Se han registrado estudios en los que se ha documentado Dentro de las causas más comunes y agentes infeccioso relacionados se encuentra: Clostridium Difficile, tuberculosis diseminada, Shigelosis. y en algunas otras bibliografías etiología pulmonar (neumonía) infección urinaria, e infección de tejidos blandos. Una variedad de infecciones, tales como colitis debido a Clostridium difficile, Tuberculosis diseminada y shigelosis grave, se han asociado con RL. Colitis por C. difficile con un LR parece estar asociada con una alta tasa de mortalidad de hasta un 50%.

En este estudio la patología urinaria es de los diagnósticos de mayor prevalencia junto con la infección intraabdominal la cual engloba aquellas con diagnóstico de gastroenteritis y aquella que involucra tejidos blandos. De manera confiable no se identificó un agente infeccioso ya que muchos de los pacientes no contaban con

cultivos, de los reportes obtenidos se logró aislar E. coli BLEE en urocultivo y hemocultivos, E. Faecalis en urocultivo, y en una ocasión Acinetobacter Baumanni en secreción bronquial,

La estancia intrahospitalaria fue de 10 días en promedio para los pacientes que fallecieron una vez identificada la Reacción leucemoide. La hipótesis de que aquellos que presentan hiperleucocitosis tienen mayor mortalidad se confirma con un porcentaje del 60%.

La reacción Leucemoide en un contexto no hematológico es un tema poco conocido, sin embargo los reportes de literatura lo relacionan con alta mortalidad. La definición de reacción leucemoide constituye el conteo de leucocitos por arriba de $50,000 \times 10^3$, no secundario a neoplasia hematológica, evidenciado por la presencia de mielocitos y metamielocitos así como granulaciones tóxicas en frotis de sangre periférica e hiperplasia mieloide en aspirado de medula ósea.

Se concluye que la mortalidad en el hospital regional Numero 1 con reacción leucemoide es del 60%, asociado a una estancia de 10 días una vez iniciado la reacción leucemoide con un promedio de 36 mil leucocitos y una duración de esta condición de 48 horas, se evidencian granulaciones toxicas y bandas en Frotis de sangre periférica. El inicio precoz de la antibiótico terapia puede disminuir el pool periférico de neutrofilos a las 24 a 48 horas con reducción del 20%. Por lo que los pacientes se benefician de su uso precoz. Deberá reforzar la práctica de toma de cultivos desde el servicio de urgencias para identificación precoz de aquellos agentes de dichas condición infecciosa. La patología urinaria y gastrointestinal fueron son las causas etiológicas de mayor ingreso.

Anexos

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS INSTITUTO MEXICANO DE SEGURIDAD SOCIAL HGR #1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"

Desarrollo de Reacción Leucemoide como Factor pronostico en pacientes con proceso infeccioso en el hospital General Regional Numero 1 "Carlos Macgregor Sánchez Navarro."

Ficha de Identificación del paciente

Servicio: _____

NSS: _____

Cama: _____

Diagnostico _____

Sexo

- Femenino
 Masculino

Peso	Talla	IMC.

Antecedentes Personales Patológicos

	SI	NO		SI	NO
DM2			Fármacos		
HAS			Factor ECG		
CARDIOPATÍA**					
ERC			Estadio		
DISLIPIDEMIA					
ALCOHOLISMO					
TABAQUISMO					
NEOPLASIA**					
EPOC					

**En caso de ser afirmativa. Especificar _____

APACHE: _____ **KARNOFSKY:** _____

Hematología.

	Leucocitos	Neut	Linf	Eos.	Frotis de Sangre Periférica.
Día 1					
Día 2					
Día 3					
Día 4					AMO:
Día 5					
Día 6					

Cultivo	Resultado		
Tipo			

Identificación del Proceso Infeccioso.

Marcadores: _____

- Diagnóstico etiológico: _____
- Fecha de Ingreso: _____
- Fecha de Egreso: _____
- Tratamiento: _____
- Causa del egreso.
 - Mejoría
 - Defunción
- Reingreso _____



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	"Desarrollo de Reacción Leucemoide como Factor pronostico en pacientes con proceso infeccioso en el hospital General Regional Numero 1 Carlos Macgregor Sánchez Navarro."						
Patrocinador externo (si aplica):	Ninguno						
Lugar y fecha:	Hospital General Regional #1 Dr. Carlos MacGregor Sanchez Navarro Fecha / /						
Número de registro:							
Justificación y objetivo del estudio:	Determinar el impacto en la mortalidad del desarrollo de reacción Leucemoide en los pacientes que cursan con un proceso infeccioso así como identificación de agentes infecciosos relacionados						
Procedimientos:	Durante la realización del estudio, no se realizaran procedimientos adicionales a los que están mandados por la práctica regular de su médico tratante, nuestras actividades se limitan a la recolección de información generada del plan diagnóstico y de tratamiento. No haremos presión de ningún tipo sobre su médico tratante para que haga exámenes innecesarios ni modifique el tratamiento que considere mejor para usted o su familiar. Entiendo también que se dará seguimiento durante mi estancia hasta el egreso, se realizarán toma de laboratorios así como de cultivos para cubrir los objetivos establecidos del protocolo.						
Posibles riesgos y molestias:	Al no realizarse procedimientos adicionales, no se esperan riesgos derivados directamente de este protocolo de investigación. Se me ha informado que el investigador me incluirá en dicho estudio considerando que se reúnen los criterios de ingreso al protocolo: "leucocitosis de más de 30 mil y que se encuentre cursando con proceso infeccioso".						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Se espera al momento de documentar reacción leucemoide durante el curso de un proceso infeccioso identificar cuáles son los agentes mayormente asociados a su aparición para revaloración temprana del caso.						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados para fines del protocolo de investigación son confidenciales, sin embargo en el informe que le dará su médico tratante se discutirán los mismos resultados de los exámenes realizados y que hemos recolectado.						
Participación o retiro:	Usted es libre de participar o no en este protocolo de investigación así mismo, es libre de retirarse del mismo si lo considera conveniente, el firmar el presente consentimiento no lo obliga a continuar hasta el final.						
Privacidad y confidencialidad:	Todos los datos de contacto e información que puedan ligar directamente con usted o su familiar serán clasificados y no se ofrecerán a terceras personas.						
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="1"><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>No autoriza que se tome la muestra.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</td></tr></table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):							
Beneficios al término del estudio:	Se espera que al terminar el desarrollo del estudio en el que está participando, podamos identificar diferentes problemáticas en torno al entendimiento de esta enfermedad y así poder realizar planes de diagnóstico y tratamiento más eficientes y así poder ayudar a más personas que compartan su enfermedad.						
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:							
Investigador Responsable:	Gyna Altamirano Solórzano. Matricula 98376016. Adscripción: Servicio de medicina interna del Hospital general Regional #1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro. Celular: 5537124269. Correo electrónico: anycte_ale@hotmail.com						
Colaboradores:	Jorge Escobedo de la Peña. Matricula 3497658. Celular 04455 3094 7353. Adscripción: Servicio de medicina interna del Hospital general Regional #1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro. Correo electrónico: jorgeep@unam.mx						

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

Bibliografía

- 1.- Anwar u. Leukemoid Reaction: Unusual Causes. *International Journal of Pathology*; 2010; 8(1): 39-40
- 2.- Han-Ching L, Chee-Yin C, Yue-Chiu S. Leukemoid reaction resulting from granulocyte colony-stimulating factor producing urothelial carcinoma of the renal pelvis. *Kaohsiung J Med Sci* 2007;23:89–92
- 3.- Israel P, Moti G. Leukemoid Reaction: Spectrum and Prognosis of 173 Adult Patients. *Clinical Infectious Diseases* 2013;57(11):e177–81
- 4.- Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, et al. Tumor related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer*. 2001;92:2399–2405.
- 5.- Vissaria S, Sotirios T, Evangelos J. An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction. *European Journal of Internal Medicine* 17 (2006) 394–3
- 6.-Teuffel O, Ethier MC, Beyene J, Sung L. Association between tumor necrosis factor-alpha promoter -308 A/G polymorphism and susceptibility to sepsis and sepsis mortality: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2010;38:276---82.
7. Di Giovine FS, Takhsh E, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphism at -511 in the human interleukin-1 beta gene (IL1 beta). *Hum Mol Genet*. 1992;1:450.
- 8.- Clostridium Difficile. Infección in Patient with Unexplained Leokocytosis. Anna Wanahita, MD, Elizabeth A. Goldsmith, PA, Bernard J. Marino, Daniel M. Musher, MD. *Am J Med*. 2003;115:543–546.
- 9.- Etiology and Outcome of Extreme Leukocytosis in 758 Nonhematologic Cancer patients. *Cancer* 2009;115:3919-23.
- 10.- Virchow R. *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*. Berlin, August Hirschwald, 1858.
- 11.- Andral G. *Essai d'Hematologie Pathologique*. Paris, Fortin, Masson and Cie, 1843.
- 12.- [Kürnolski I](#), [Natov S](#). Leukocytosis, the leftward shift of the white blood picture and leukemoid reactions in the internal medicine clinic. *Vutr Boles*. 1987;26(2):99-103
- 13.- Bađurin SA, Shilova VN, lungbliut AA, Lokhvitskaia LB, Zhakipova AT. Hematological masks of malignant neoplasms of the internal organs. [Ter Arkh](#). 1987;59(10):108-11
- 14.- BlockNL, Whitmore WF Jr. Leukemoid reaction, thrombocytosis and hypercalcemia associated with bladder cancer. *J Urol* 1973;110:6
- 15.- IshidaK, YuharaK, KanimotoY. A case of bladder tumor producing granulocyte colony-stimulating factor. *Hinyokika Kiyu* 004;50:253
- 16.- García-González, Utilidad de la biometría hemática en la práctica clínica. *Leucocitos. Rev Sanid Milit Mex* 2012; 66(1) Ene.-Feb: 38-46
- 17.- Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, Katoh H, Ebihara Y, Ohyashiki K. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer* 2001;92:2399–405
- 18.- Curnutte JT, Coates TD. Disorders of phagocyte function and number. In: Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ, editors. *Hematology: basic principles and practice*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone;2000. p. 740.
- 19.- Nimieri HS, Makoni SN, Madziwa FH, Nemiary DS. Leukemoid reaction response to chemotherapy and radiotherapy in a patient with cervical carcinoma. *Ann Hematol* 2003;82:316–7.
- 20.- Vlasveld LT, Bos GM, Ermens AA, Bakker JA, Lindemans J. Hyperhomocysteinemia in patients with CML and peripheral stem cell donors treated with G-CSF: functional cobalamin deficiency due to granulocytosis-induced alterations in the cobalamin-binding proteins. *Haematologica* 2006;91(3):394–6.
- 21.- Neil Abramson, MD, Becky Melton. Leukocytosis. *Basics of clinical Assessment*. *Am Fam Physician* 2000;62:2053-60.
- 22.- Lyrad K, Riley, MD. Evaluation of Patient with Leucocytosis. *Am Fam Physicians*. 2015;92(11) :1004-1011.
- 23.- Gomeza Henry, Ruegelesa María, Jaimes Fabián. Características inmunológicas claves en La fisiopatología de la sepsis. *j.infect*.2014.03.001.

