



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

EVALUACIÓN DEL ABORDAJE DE FIEBRE Y NEUTROPENIA
INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS 2012-2016

TESIS

Que para obtener el título de

PEDIATRA

Presenta

Dr. Jesús Omar Morales Ruiz

ASESOR CLÍNICO

Dr. José L. Lepe Zúñiga



ASESOR METODOLÓGICO

Dr. José Luís Lepe Zúñiga

Dr. Daniel Vargas García

JULIO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
RESIDENCIAS MÉDICAS
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS

EVALUACIÓN DEL ABORDAJE DE FIEBRE Y NEUTROPENIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN
PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS
2012-2016

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

PRESENTA

DR. JESÚS OMAR MORALES RUIZ

TUTOR DE TESIS

DR. JOSÉ LUIS LEPE ZÚÑIGA.

INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS

FIRMA

ASESORES METODOLÓGICOS

DR. JOSÉ LUIS LEPE ZÚÑIGA

INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS

FIRMA

DR. DANIEL VARGAS GARCÍA

PROFESOR TITULAR DEL PROGRAMA DE RESIDENCIAS.

FIRMA

DIRECTOR DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. FERNANDO TAPIA GARDUÑO

FIRMA

TUXTLA GUTIÉRREZ, CHIAPAS. JULIO DE 2018

ÍNDICE

I.	Marco Teórico	4
I.I	Epidemiología	4
I.II	Etiopatogenia	9
I.III	Clasificación	9
I.IV	Cuadro clínico	11
I.V	Diagnóstico	11
I.VI	Factores pronósticos	11
I.VII	Tratamiento	12
I.VIII	Complicaciones	13
I.IX	Fiebre y neutropenia	16
II.	Justificación.	28
III.	Planteamiento del problema	29
IV.	Objetivo	30
V.	Criterios metodológicos	31
VI.	Universo de estudio	32
VII.	Lugar de estudio	33
VIII.	Variables de estudio	35
IX.	Resultados	37
X.	Discusión	44
XI.	Conclusiones	46
XIII.	Bibliografía	48

I.MARCO TEÓRICO

I.I EPIDEMIOLOGÍA

En la infancia y adolescencia se considera que el cáncer es una enfermedad poco frecuente en comparación con los adultos; sin embargo, constituye una de las principales causas de morbimortalidad entre la población que aún no tiene 20 años de edad. En 2012, en la región de América Latina y el Caribe, aproximadamente 29 mil niños y adolescentes menores de 15 años fueron diagnosticados con cáncer, siendo la leucemia linfoblástica aguda, el tipo más común.^{1 2}

En México durante el año 2013, último año en el cual se realizó un estudio específico acerca de las estadísticas oncológicas del país, se reportó que la morbilidad hospitalaria por tumores malignos más alta tanto en mujeres como en hombres menores de 20 años, es por cáncer en órganos hematopoyéticos, siendo ligeramente superior en hombre (62% contra 58.7% en los hombres).^{1 2}

Tasa de morbilidad hospitalaria en población menor de 20 años por tumores malignos según grupos de edad y sexo 2009

Por 100 mil niños de cada grupo de edad

Tumores malignos	Grupo de edad							
	De 0 a 4		De 5 a 9		De 10 a 14		De 15 a 19	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Hueso y de los cartilagos articulares	1.55	0.88	3.67	3.11	8.50	9.35	7.85	5.62
Órganos respiratorios e intratorácicos	0.86	0.19	0.67	0.16	0.47	0.21	1.12	0.54
Labio, de la cavidad bucal y de la faringe	0.22	0.13	0.20	0.23	0.31	0.26	0.30	0.57
Células germinales (ovario y testículos)	3.31	0.62	0.50	0.70	1.31	4.19	10.33	4.66
Encéfalo y otras partes del sistema nervioso central	4.66	4.44	6.07	5.93	5.79	3.25	2.36	1.28
Órganos digestivos	5.19	3.22	1.67	1.01	1.18	1.28	1.06	0.96
Glándula tiroides y otras glándulas endocrinas	3.33	3.22	1.53	0.95	1.09	0.96	0.68	1.32
Ojo y sus anexos	5.03	6.02	1.40	1.15	0.16	0.45	0.08	0.21
Melanoma y otros tumores malignos de la piel	0.67	0.60	0.45	0.29	0.49	0.70	0.72	0.52
Tumores malignos (primarios) de sitios múltiples independientes	0.02	0.00	0.02	0.02	0.02	0.00	0.06	0.00
Vías urinarias	5.70	5.76	3.93	3.87	0.62	0.79	0.32	0.44
Órganos hematopoyéticos	58.22	44.95	73.95	60.38	44.57	29.76	29.82	20.77
Tejido Linfático y afines (incluye Sarcoma de Kaposi y Linfoma de células T, periférico y cutáneo)	4.74	3.24	11.91	3.64	8.63	5.25	8.31	4.37
Mama	0.16	0.19	0.00	0.10	0.02	0.39	0.15	0.96
Órganos genitales femeninos	NA	0.11	NA	0.06	NA	0.41	NA	1.05
Órganos genitales masculinos	0.12	NA	0.07	NA	0.16	NA	0.15	NA
Otros tumores malignos	7.44	5.66	6.38	4.14	5.15	6.26	5.02	4.25

TABLA 1. Tasa de morbilidad hospitalaria por tumores malignos de acuerdo a edad y sexo, 2009

FUENTE; SSA 2010. BASE DE DATOS HOSPITALARIOS. INEGI

Tiene una incidencia entre 4-5 por 100,000 habitantes entre los 2 a 4 años de edad, disminuye durante la infancia tardía, la adolescencia y adultos jóvenes, para hacer un pequeño pico después de los 50 años (1 en cada 100,000 habitantes). Predomina en el sexo masculino.^{1 2 3}

En México la tasa de mortalidad reportada en el 2002 fue de 6.1 por 100,000 habitantes. A partir de los 35 años la tasa de mortalidad se duplica tanto en hombres como en mujeres y alcanza su nivel máximo en el grupo de 65 años.⁴

En el sexo masculino es en el grupo de 5 a 9 años de edad, en el que se presenta la tasa más alta de diagnósticos de leucemia linfoblástica aguda (75 de cada 100 mil hombres de ese grupo de edad dentro de este tipo de cáncer se encuentran las leucemias, que generalmente disminuyen con la edad, tal como lo muestra la tasa del grupo de varones de 15 a 19 años, en el que sólo 36 de cada 100 mil hombres son diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda por primera vez presentan ese tipo de cáncer.^{1,3}

Para las mujeres, el cáncer en órganos hematopoyéticos también es la principal causa de morbilidad hospitalaria, principalmente entre las niñas de 5 a 9 años, (72 de cada 100 mil niñas de ese grupo de edad) y al igual que en los varones, se observa un claro descenso de la tasa a partir de los 10 años.¹

Tasa de morbilidad hospitalaria en población de 0 a 19 años por principales tumores malignos, según grupo quinquenal de edad para cada sexo

2013

Por cada 100 mil habitantes para cada grupo de edad

Tumores malignos	Grupo de edad			
	0 a 4	5 a 9	10 a 14	15 a 19
Hombres				
Organos hematopoyéticos	51.56	75.33	56.28	36.15
Tejido linfático y afines	4.44	10.03	10.11	9.34
Encéfalo y otras partes de sistema nervioso central	4.84	8.71	6.35	3.54
Hueso y de los cartílagos articulares	1.36	4.44	8.54	8.22
Células germinales (testiculos)	2.38	0.40	0.87	12.09
Vías urinarias	3.73	1.45	0.42	0.41
Mujeres				
Organos hematopoyéticos	45.89	71.76	47.95	24.44
Tejido linfático y afines	1.68	4.52	6.02	5.35
Encéfalo y otras partes de Sistema Nervioso Central	4.01	6.83	4.90	1.51
Hueso y de los cartílagos articulares	0.94	2.26	8.20	4.98
Células germinales (ovario)	0.41	0.91	1.93	4.43
Vías urinarias	3.75	2.91	0.72	0.20

TABLA 2. Tasa de morbilidad hospitalaria por tumores malignos de acuerdo a edad y sexo, 2013

FUENTE; SSA 2015. BASE DE DATOS HOSPITALARIOS 2013. INEGI

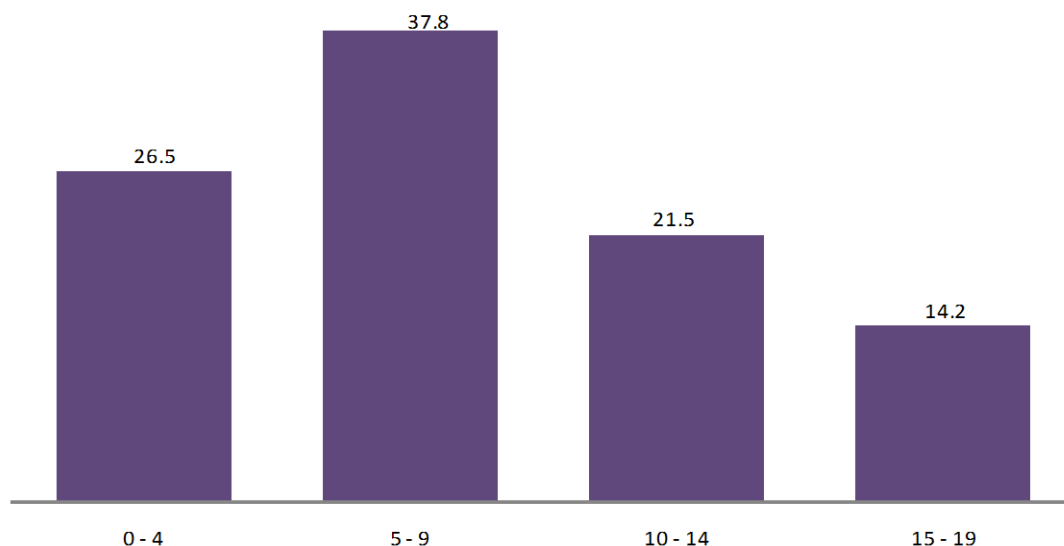
Respecto del total de egresos por esta enfermedad, la tasa de letalidad hospitalaria muestra que en México para 2013, cinco de cada 100 mujeres de 15 a 19 años de edad que egresan del hospital por cáncer, fallecen, siendo la tasa más alta de letalidad hospitalaria entre la población de 0 a 19 años.^{1,2}

En contraparte, las mujeres de 5 a 9 años de edad presentan la tasa más baja (2.11); se observa además que a partir de los cinco años, la tasa de letalidad hospitalaria se incrementa con la edad, al pasar de 2.22 a 4.66 egresos por cada 10 casos.^{1 2}

Pese a que desde 1970 ha habido importantes avances que han logrado disminuir las muertes por cáncer entre la población con menos de 20 años, durante 2013, del total de defunciones de esta población, 5.4% se deben a algún tumor y de estas, 86.3% por tumores malignos. De cada 100 defunciones por cáncer en la población de 0 a 19 años, 57.1% corresponden a varones mientras que 42.9% a mujeres^{1 2}

Por tipo de cáncer, el de órganos hematopoyéticos presenta la tasa más alta de mortalidad entre la población con menos de 20 años (tres de cada 100 mil personas en esas edades); por sexo, tres de cada 100 mil hombres y dos de cada 100 mil mujeres de este grupo de edad, fallecen por esta causa. En segundo lugar, se encuentra el cáncer de encéfalo y otras partes del sistema nervioso central, con una tasa de mortalidad de 0.66 defunciones por cada 100 mil personas de 0 a 19 años, siendo ligeramente superior en los varones que en las mujeres (0.75 contra 0.57, respectivamente)^{1 2}

Distribución porcentual de morbilidad hospitalaria de la población menor de 20 años con diagnóstico de leucemia según grupos de edad 2009



GRÁFICA 1. Distribución Porcentual de morbilidad hospitalaria CON DX DE Leucemia según edad.

FUENTE; SSA 2010. BASE DE DATOS HOSPITALARIOS 2009. INEGI

Las patologías malignas en el grupo pediátrico son una causa frecuente de mortalidad en nuestro país, mientras en el grupo menor de un año ocupa el decimoctavo lugar en causa de muerte, ocupa el sexto lugar en el grupo de uno a cuatro años y la segunda causa de muerte en los pacientes entre los 5 y 14 años de edad. Se estima su incidencia en 120 nuevos casos por millón de habitantes por año en México. Con predominio en el sexo masculino.⁵

La leucemia linfoblástica aguda es el padecimiento maligno más frecuente en el mundo con mayor incidencia en China, Japón, Estados Unidos y los países sajones de Europa. Se han relacionado ciertos factores de riesgo con la presencia de patologías malignas tales como los genéticos, radiaciones, antecedentes familiares así como los personales patológicos, sin embargo dependerá de cada patología la influencia de estos factores con su aparición.⁵

La Leucemia linfoblástica aguda es ligeramente más común entre los niños de raza blanca que en los de raza negra y asiáticos, y en los varones que en las niñas. La leucemia mielógena aguda es igualmente rara entre los niños y niñas de todas las razas. Ciertos factores se reconocen por relacionarse con la presencia de este padecimiento dentro de ellos se encuentra el síndrome de Down, Síndrome de Bloom, Anemia de Fanconi, Ataxia telangiectasia, entre otras.⁶

Su expresión clínica es variable, ya que se reconocen diferentes subtipos de acuerdo a las características biológicas, marcadores moleculares, lo que le ha permitido el desarrollo de una clasificación de riesgo.⁶

La clasificación en subgrupos de riesgo ha permitido instituir diferentes tratamientos. Desafortunadamente en nuestro país no se tienen cifras estadísticas en cuanto a la incidencia. De acuerdo al Registro Epidemiológico de las Neoplasias Hemato-oncológicas realizado en el 2002, se registraron alrededor de 10,400 casos nuevos, correspondiendo las LLA al 9.6% del total de cánceres diagnosticados en ese año.⁴

La relación de casos de leucemias agudas en nuestro medio, entre linfoblásticas y no linfoblásticas es de 6:1 en favor de las agudas. El número general de egresos

hospitalarios por leucemia para el año 2001 fue de 13.558 personas con una tasa de 13,4 por 100.000 habitantes. Las defunciones registradas en México para el año 2001 en el grupo de edad de 1 a 4 años ocurrieron 232 muertes para una tasa de 2.69 por 100.000 habitantes, para el grupo de 5 a 14 años el número de muertes por leucemias fue de 588 para una tasa de 2.60 por 100.000 habitantes.⁷

De los 2,700 niños con leucemia, cerca de 2,200 (81.5 %) serán diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda, y del 18.5 % restante muchos serán diagnosticados con leucemia mielógena aguda. las leucemias crónicas son muy raras en los niños.⁷

La leucemia linfoblástica aguda es más común en la infancia temprana, y alcanza su mayor incidencia entre las edades de 2 a 3 años (> 80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón entre niños de 8 a 10 años de edad. La incidencia de leucemia linfoblástica aguda en pacientes de 2 a 3 años de edad es aproximadamente 4 veces mayor que entre niños menores de 2 años y casi 10 veces mayor que entre los de 19 años de edad.⁷

En estados unidos, en el 2010 constituyó el 3% de las neoplasias del adulto y se estimaron 24,690 casos nuevos en hombres y 19,090 en mujeres, con un total de muertes estimadas de 12,660 en hombres y 9,180 en mujeres. La tasa de incidencia es de 1.6 casos por cada 100,000 habitantes por año.⁸

En el Hospital de Especialidades Pediátricas durante el año 2016 se atendieron un total de 45,713 consultas en el servicio de consulta externa, mientras en el servicio de admisión continua se atendieron un total de 3321 consultas, cabe destacar que esta unidad no cuenta con servicio de urgencias y la mayoría de los pacientes atendidos en este servicio son producto de referencia de otras unidades. Las neoplasias son un padecimiento que se atiende de manera constante en el servicio de consulta externa con un total de 350 diagnósticos de primera vez atendidos en el año pasado, con lo cual se ubica en la décima causa más frecuente de atención en este servicio.²⁵

A su vez en el servicio de hospitalización las neoplasias son la principal causa de internamiento con un total de 922 casos en el año pasado, mismas que representaron el 37.1% del total de las causas de hospitalización. De ellas 449 casos fueron por

leucemia linfoblástica aguda. De la misma manera las neoplasias son la principal causa de defunciones en la unidad con un total de 32 casos en el último año.²⁵

I.II ETIOPATOGENIA.

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad maligna que se caracteriza por una proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras, que invaden la médula ósea bloqueando la hematopoyesis normal. A pesar de que la presentación clínica es variable, la manifestación inicial es insidiosa, generalmente en un lapso menor de 4 semanas. Los síntomas generalmente reflejan la falla medular condicionada por la invasión de células leucémicas. Cerca de la mitad de los pacientes al momento del diagnóstico cursan con procesos infecciosos. En la población del Hospital General de México, se registró el síndrome anémico en alrededor del 78% de todos los pacientes, síndrome febril en un 43% y manifestaciones hemorrágicas en un 35%.

La infiltración masiva de los blastos puede producir dolor óseo y artralgias. Cerca de la mitad de los pacientes presenta hepatomegalia y esplenomegalia.⁴

Resulta de la proliferación clonal y acumulación de progenitores que exhiben marcadores celulares asociados con estadios tempranos de maduración linfoides. Esta patología se origina en la médula ósea y presenta características de células B o T. Al momento del diagnóstico, la población celular sana de la médula ósea ha sido completamente reemplazada, y existe diseminación a diversos sitios extramedulares.¹¹

I.III CLASIFICACIÓN

1.1.1 Clasificación *morfológica*.

Su clasificación se puede hacer por medio de una evaluación morfológica realizada en el sistema Franco Americano Británico (FAB) que la clasifica en tres grupos L1, L2 y L3 de los cuales el grupo más presentado en la edad pediátrica es el L1.

1.1.2 Clasificación de acuerdo a las *características citogenéticas*.

De acuerdo a estas características se divide en cuatro grandes grupos: normal, pseudodiploide (46 cromosomas con anomalías estructurales), hipodiploide e

hiperdiploidea del grupo 1 y del grupo 2. De los cuales, el grupo que se presenta con mayor frecuencia en la edad pediátrica es el de hiperdiploide.¹¹

1.1.3 Clasificación por *inmunofenotipo*

Esta clasificación se inició en 1975, cuando se pudo detectar el linaje y grado de maduración producido por los blastos.

- Alrededor de 80% de los pacientes con ALL tiene linfoblastos con fenotipos correspondientes a precursores *de células B* (progenitores de células B). Dentro de la categoría de precursor B de ALL están los tipos pre-B y células tempranas pro-B. Las células precursoras B de ALL expresan CD19 y cuando menos otro marcador más del linaje B como CD20, CD24, CD22, CD21 o CD79. Más del 90% de los casos también expresa CD10 (CALLA, antígeno común de ALL). De manera típica, los linfoblastos expresan la desoxittransferasa terminal (TdT), el marcador primitivo CD34 o ambos. Además, 25% de los pacientes presenta agregados de IgM citoplásmica.¹²
- Las leucemias que se originan en las *células T* se caracterizan de acuerdo con la secuencia de expresión de los marcadores de superficie relacionados con las células T durante la ontogenia del timocito. Las leucemias de precursores de células T expresan CD7, TdT y antígeno citoplásmico CD3. También es característica la expresión de CD1a.¹²

Los timocitos con diferenciación más alta adquieren CD2 y CD5 y, más tarde, CD4 y CD8. Los timocitos maduros expresan el receptor funcional de la célula T (TCR) y el CD3 superficial.¹²

En niños, un 80% de las ALL son de precursores de célula B (en las que se incluyen las ALL de células pre-B tempranas y células pre-B), un 2% de célula B madura (leucemia/linfoma de Burkitt) y 15% de las ALL son de precursores de célula T. En adultos, un 70% son ALL de precursores de célula B, mientras que 5% son ALL de célula B madura y el restante 30% corresponde a ALL de precursor de célula T.¹²

I.IV CUADRO CLÍNICO.

La clínica dada en estos pacientes es desencadenada por el crecimiento descontrolado de la población celular malignas en la médula ósea (Inmaduras o blastos), en órganos linfoides y otros sitios extramedulares, dando como resultado falla de la hematopoyesis con diferentes grados de afectación en alguna de las estirpes celulares, generando; anemia, trombocitopenia y neutropenia. Los signos y síntomas comúnmente relacionados a esta patología son la palidez (65%), fiebre (61%), púrpura (48%) y dolor (23%). Existen síntomas que no son específicos como la astenia, adinamia y la falta de apetito; otros por su parte dependerán de la disminución de la hematopoyesis.⁶

I.V DIAGNOSTICO.

Para el diagnóstico de LLA se realiza;

- a) Biometría hemática y Frotis de sangre periférica el cual comúnmente revela la presencia de blastos, sin embargo para realizar el diagnóstico definitivo y así como el estudio morfológico, histoquímica e inmunofenotípico⁶
- b) Aspirado de médula ósea, en caso de fallar o ser insuficiente se realiza
- c) Biopsia de médula ósea. En la cual se encuentran usualmente hiper celularidad e infiltrado con linfoblastos siendo necesaria la presencia de por lo menos el 25% del total de células en dicha zona⁶.

I.VI FACTORES PRONÓSTICOS

Existen factores pronósticos bien definidos relacionados con la leucemia linfoblástica aguda como;

- a) *Edad*. La edad tiene peor pronóstico aquellos casos en que los pacientes tienen una edad <a un año o > a diez,
- b) *Cuenta leucocitaria*, el número de leucocitos mayor a 50,000 en el momento de su diagnóstico se considera como un pronóstico desfavorable.⁶
- c) *Raza*. La raza negra e hispana tienen una menor tasa de inducciones a la remisión que se relaciona a un mayor número de hiperleucocitosis, masas mediastinales y morfología L2 en estos pacientes.⁶

I.VII TRATAMIENTO

TRATAMIENTO	DURACIÓN	OBJETIVO
Ventana Esteroídea	7 días	Evaluación de la cantidad de receptores de esteroides presentes en las células leucémicas
Inducción (o inducción de la remisión).	4 semanas	Erradicar más del 99% de la masa leucémica inicial
Consolidación (intensificación)	1-2 meses	Comienza cuando la leucemia ha entrado en remisión. Para destrucción de células leucémicas remanentes,
Mantenimiento	Dos o tres años	Eliminar las células de leucemia remanentes (residuales).

TABLA 3. tratamiento <http://www.cancer.org/>

El objetivo del tratamiento de inducción a la remisión es erradicar más del 99% de la masa leucémica inicial, restaurar la hematopoyesis normal y alcanzar un estado funcional normal. Las drogas que deben ser incluidas en los esquemas de inducción a la remisión son: glucocorticoides, vincristina, antraciclina, L-asparaginasa. La adición de ciclofosfamida en pacientes de alto riesgo como parte de una terapia intensiva.⁴

El esquema de Hyper CVAD consiste en 8 cursos de quimioterapia intensiva alternante; es un esquema que ha demostrado tasa de remisión completa del 93% a 97% y tasa de supervivencia libre de enfermedad a tres años de 40%.

El régimen de inducción a la remisión de la Universidad de Chicago IL, CALGB emplea cinco drogas en la inducción a la remisión con consolidación intensiva, la remisión completa es del 85% y sobrevida total del 40%.⁴

El protocolo BFM en sus diferentes versiones han demostrado un porcentaje de remisión completa del 83% con una supervivencia a cinco años del 35%, este protocolo ha sido modificado en sus diferentes versiones tomando en consideración los resultados previos de este mismo esquema.⁴

El tratamiento de consolidación (intensificación) es generalmente usado para erradicar la resistencia a drogas de las células leucémicas residuales reduciendo el riesgo de recaída. Los diferentes protocolos incluyen en la consolidación combinan de dosis altas

de citarabina, metotrexate. La mercaptopurina o tioguanina, ciclofosfamida fraccionada, intentando evitar recaída no solo a médula ósea sino también a sistema nervioso central.⁴

Los estudios clínico han documentado la necesidad que los enfermos reciban terapia de mantenimiento. La duración promedio de tratamiento de mantenimiento es de 2 a 2.5 años, el cual consiste en la administración de 6-mercaptopurina diaria y la administración de metotrexate semanal, muchos autores sugieren que las dosis de las drogas deben de ser ajustadas para mantener la cuenta de leucocitos menor de 3000 y la cuenta de neutrófilos entre 500 y 1500. El mantenimiento se alterna con ciclos de intensificaciones trimestrales y profilaxis a sistema nervioso central.⁴

Transfusión de concentrados eritrocitarios para mantener la cifra de hemoglobina por arriba de 10g/dL y aféresis plaquetaria para mantener cifras por arriba de 20 mil evitando con ello hemorragia a sistema nervioso central.⁴

Deberá de ser enviado todo paciente de novo con la sospecha o diagnóstico de Leucemia aguda para determinar certeza diagnóstica y realizar estudios complementarios que determinen el pronóstico y tratamiento.⁴

Aquellos segundos niveles que cuenten con hematólogo, deberán de continuar el tratamiento del paciente con leucemia linfoblástica aguda una vez que reciba el apoyo de laboratorios de referencia para estudios especiales entre los que destacan el inmunofenotipo y cariotipo

Los pacientes de riesgo alto con indicación de trasplante de médula ósea alogénico deben de ser referidos en primera remisión completa y con candidatos HLA compatibles.⁴

I.VIII COMPLICACIONES

Lisis tumoral

Se le denomina lisis tumoral, al conjunto de alteraciones metabólicas que se producen por la destrucción masiva de células neoplásicas con un alto índice de proliferación y

liberación de su contenido a la circulación. Suele presentarse después de iniciar tratamiento citotóxico, habitualmente en las primeras 12-72 horas, pero también puede presentarse de forma espontánea. Aparece más frecuentemente en el tratamiento de inducción de neoplasias con gran masa tumoral, ciclo celular corto y gran sensibilidad a la quimioterapia.

Los factores que predisponen a su aparición son grandes masas tumorales o leucocitosis $> 100 \times 10^9/L$, altas concentraciones de LDH y uratos antes de empezar el tratamiento así como una diuresis escasa o una mala función renal previa. El tratamiento ideal es el preventivo. Debe iniciarse entre 24 y 48 horas antes de iniciar el tratamiento quimioterápico.¹³

Se indica como medida de soporte el evitar el síndrome de lisis tumoral con la hiperhidratación, alcalinización de la orina y alopurinol. Emplear factores estimulantes de colonias para disminuir la intensidad de neutropenia y evitar riesgo de procesos infecciosos.⁴

Leucopenia

Una de las complicaciones más comunes del tratamiento para la LLA es la presencia de leucopenia (Neutropenia y linfopenia) inducida por la quimioterapia por lo cual se recomienda que ninguno de los pacientes que se encuentre en tratamiento debe recibir vacunas de bacterias o virus vivos hasta tres meses después de terminar el tratamiento, a excepción de la vacuna contra la varicela evaluando el riesgo beneficio, es decir valorando el riesgo del menor a poder presentar la enfermedad por factores sociales involucrados.⁶

La linfopenia se relaciona directamente con el objetivo del tratamiento ya que son los linfocitos B o T las células patológicas que se desea erradicar. la neutropenia, por otro lado, es un efecto colateral del tratamiento que afecta también a los precursores mieloides en la médula ósea. Como se mencionó anteriormente el primer y único síntoma en los pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia puede ser la fiebre y su tratamiento dependerá del riesgo que presenta el paciente de presentar complicaciones.¹⁴

La respuesta inmune no específica abarca las barreras biofísicas, la fagocitosis realizada por el acúmulo de neutrófilos, macrófagos y los macrófagos fijos en los tejidos

intersticiales, sangre y el sistema reticuloendotelial y la activación del complemento C. Los neutrófilos tiene como función principal la fagocitosis de los microorganismos especialmente si ellos se encuentran adheridos a anticuerpos o complemento. Después de la ingestión se inicia la exocitosis, la desgranulación y la iniciación de la muerte extra e intracelular, vía el metabolismo del oxígeno, así como cambios inflamatorios tisulares.¹⁴ Los neutrófilos normales son reclutados en el área de infección dentro del límite crucial de dos horas; si no se logra esto, los organismos extracelulares se pueden multiplicar rápidamente, produciendo infecciones locales y sistémicas.⁵

Debido a que la acción inmunitaria inespecífica se realiza en conjunto entre los neutrófilos y el complemento por lo que el detectar cual de ellos se encuentra afectado es difícil. Sin embargo los pacientes con defectos de neutrófilos usualmente sufren de abscesos de piel recurrentes, neumonías e infecciones de tejidos y mucosas superficiales. Los pacientes con neutropenia no tienen una respuesta óptima de estos mecanismos de defensa, bien sea por defecto en la cantidad y/o el funcionamiento de los neutrófilos, así como en alguna forma, deficiencia transitoria de otros elementos requeridos en el proceso de la inflamación.⁵

Muchas infecciones y fármacos inducen neutropenia como un efecto colateral esperado, tal es el caso de la terapéutica antitumoral, inmunomoduladores o incluso con algunos antimicrobianos. La neutropenia se puede acompañar con alteraciones en la adherencia, quimiotaxis, fagocitosis y citólisis.⁵

El paciente neutropénico que desarrolla fiebre, a menudo se caracteriza por la falta de hallazgos clínicos significativos durante la exploración física, que permita establecer la presencia clara de foco infeccioso activo.⁵

Fiebre

La fiebre es una respuesta fisiológica compleja a la enfermedad no necesariamente de origen infeccioso. Su característica es el aumento de la temperatura mediada por una serie de productos hidrosolubles que modulan la respuesta, ahora conocidos como citocinas pirogénicas, generación de reactantes de fase aguda, así como numerosos sistemas fisiológicos, endocrinológicos e inmunológicos. La acción en su conjunto se conoce como la respuesta febril.⁵

V.IX NEUTROPENIA Y FIEBRE

Se define como temperatura oral $>38.2^{\circ}\text{C}$, por lo menos durante una hora o dos registros de temperatura axilar de $\sim 38^{\circ}\text{C}$ separados por cuatro horas en un paciente con cuenta absoluta de neutrófilos de $<500/\text{uL}$ o un descenso de 25% de éstos en 24 horas en un paciente que recibió tratamiento mielosupresor.

Entre 30 y 60% de los pacientes neutropénicos que tienen fiebre también cursan con una infección establecida u oculta, por lo que la fiebre puede ser la única manifestación de infección severa en estos pacientes

Se estima que en el 10 a 50% de los pacientes con tumores sólidos y en más de 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas presentará un episodio de fiebre y neutropenia durante el tratamiento de las neoplasias y además condiciona complicaciones médicas graves en 21 a 27% de los episodios y mortalidad que varía entre 4 y 30%.¹⁵

En el Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, desde el año 2012 se estableció una guía para el manejo de neutropenia asociada a fiebre en pacientes con cáncer posterior a quimioterapia con el objetivo de estandarizar el abordaje diagnóstico y terapéutico del mismo. De acuerdo con la susceptibilidad documentada en las bacterias aisladas de este hospital. Definiendo como fiebre a la medición de temperatura axilar $\sim 38.3^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\sim 38^{\circ}\text{C}$ espaciadas por al menos una hora, así como neutropenia a una cuenta absoluta de neutrófilos ≤ 500 cel/uL o que se espera que esté por debajo de 500 cel/uL, en las siguientes 48 a 72 hrs.^{9 10}

La interrelación entre neutropenia y la infección aumenta de forma significativamente cuando la cuenta absoluta de neutrófilos es menor a 500 cel/uL, y ocurre invariablemente cuando el conteo es menor de 100 cel/uL (Ref). Entre el 48 y 60% de los pacientes con neutropenia, quienes presentaban un episodio febril, tienen infección evidente u oculta y aproximadamente del 16 al 20% de los pacientes con conteo absoluto de neutrófilos menor de 100 cel/uL tienen bacteremia.⁵

Cuando se presenta neutropenia acompañada de fiebre el paciente puede presentar nulos o escasos síntomas debido a que la respuesta inflamatoria no se presenta de manera correcta por lo antes mencionado. Por lo cual es importante valorar con una exploración física detallada los lugares o focos de infección más comunes que incluyen

la orofaringe, los pulmonares, el perineo, la piel y las zonas de punción o sitios de accesos vasculares. Los sitios de infección a menudo incluyen el tracto gastrointestinal, donde la quimioterapia induce daño en la mucosa que facilita la colonización e invasión de organismos oportunistas. Las vías respiratorias superiores e inferiores son sitios de compromiso inicial, las infecciones periodontales y las mucocutáneas que presentan daño intertegumentario por maniobras armadas de exploración o tratamiento.⁵

El abordaje también incluirá estudios de laboratorio que consisten en un conteo total sanguíneo y por lo menos dos series de hemocultivos, en caso de contar con catéter central los cultivos se tendrán que realizar de cada lumen. En casos en los cuales el foco no pueda ser detectado y la fiebre fuera persistente, será necesario la realización de estudios complementarios tales como ultrasonido, tomografía axial computarizada y resonancias magnéticas de abdomen, tórax cabeza y cuello.⁶

Dentro del abordaje se deberán solicitar estudios tales como la biometría hemática con neutrófilos absolutos (CNA), plaquetas, Proteína C reactiva, Procalcitonina, 2 hemocultivos, examen general de orina, urocultivo, Radiografía de tórax, cultivos y muestras específicas (en caso de mucositis, celulitis, abscesos) y estudios especiales en caso de sospecha diagnóstica al ingreso. Solicitar a las 48-72 horas nuevos parámetros CNA, plaquetas, PCR, Procalcitonina y estudios agregados en caso de una sospecha diagnóstica. Dentro del 5to al 7mo día se deberán realizar esos mismos estudios además de solicitar Tomografía de tórax, abdomen, según sea el caso y solicitar cultivos y búsqueda de hongos.^{9 10}

Deberá incluir además el estudio de heces fecales en búsqueda de *Clostridium difficile* en casos de diarrea y serología para virus TORCH (IgG e IgM), Epstein-Barr (IgG-IgM). Además de considerar estudios de garganta y nasofaríngeos durante epidemias.¹⁵

Sin embargo los hemocultivos tardan días en presentar resultados, esto aunado a que solo en el 10 al 20% de los pacientes con fiebre y neutropenia experimentan con bacteremia, algunos marcadores como la cuenta leucocitaria total y más recientemente

reactantes de fase aguda son sensibles en estudios sin embargo cuentan con baja especificidad.^{16 17}

En los pacientes con neutropenia la piuria puede estar ausente, lo mismo sucede en el LCR de pacientes con neutropenia, donde la inflamación de meninges y la pleocitosis pueden estar ausentes. La toma para cultivo debe tener una alta sospecha de compromiso del SNC por bacterias u hongos.⁵

La situación planteada, implica la justificación bajo algunas circunstancias, del inicio casi inmediato de tratamiento antimicrobiano empírico, sin embargo este tratamiento incluye el conocimiento de varios factores que son dinámicos y por ende, sujetos a cambios que deben ser evaluados periódicamente.⁵

Según los criterios establecidos en la guía realizada en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez se clasifican en dos grupos a los pacientes con el diagnóstico de fiebre y neutropenia, esto con el objetivo de estatificar el riesgo de morbimortalidad de acuerdo a antecedentes terapéuticos, clínicos y de laboratorio

- *Alto riesgo* a aquellos que presenten dos o más factores como recaídas, plaquetas <50,000/uL, menos de 7 días de quimioterapia, cáncer hematológico, edad menor de un año o solamente la presencia de PCR >9mg/dL o hipotensión arterial.

En el caso específico de los paciente con patología oncológica tienen mayor riesgo aquellos que presentan una patología maligna de etiología hematológica ya que la afección y su tratamiento involucran directamente a las células encargadas de la inmunidad, otros factores a tomar en cuenta son los estadios, recurrencia o resistencia con las cuales esta patología se presenta así como los elementos empleados para su tratamiento en especial la radioterapia, la terapia citotóxica, los esteroides y otros agentes como los análogos de purina que provocan una alteración sustancial de la inmunidad celular.¹⁵

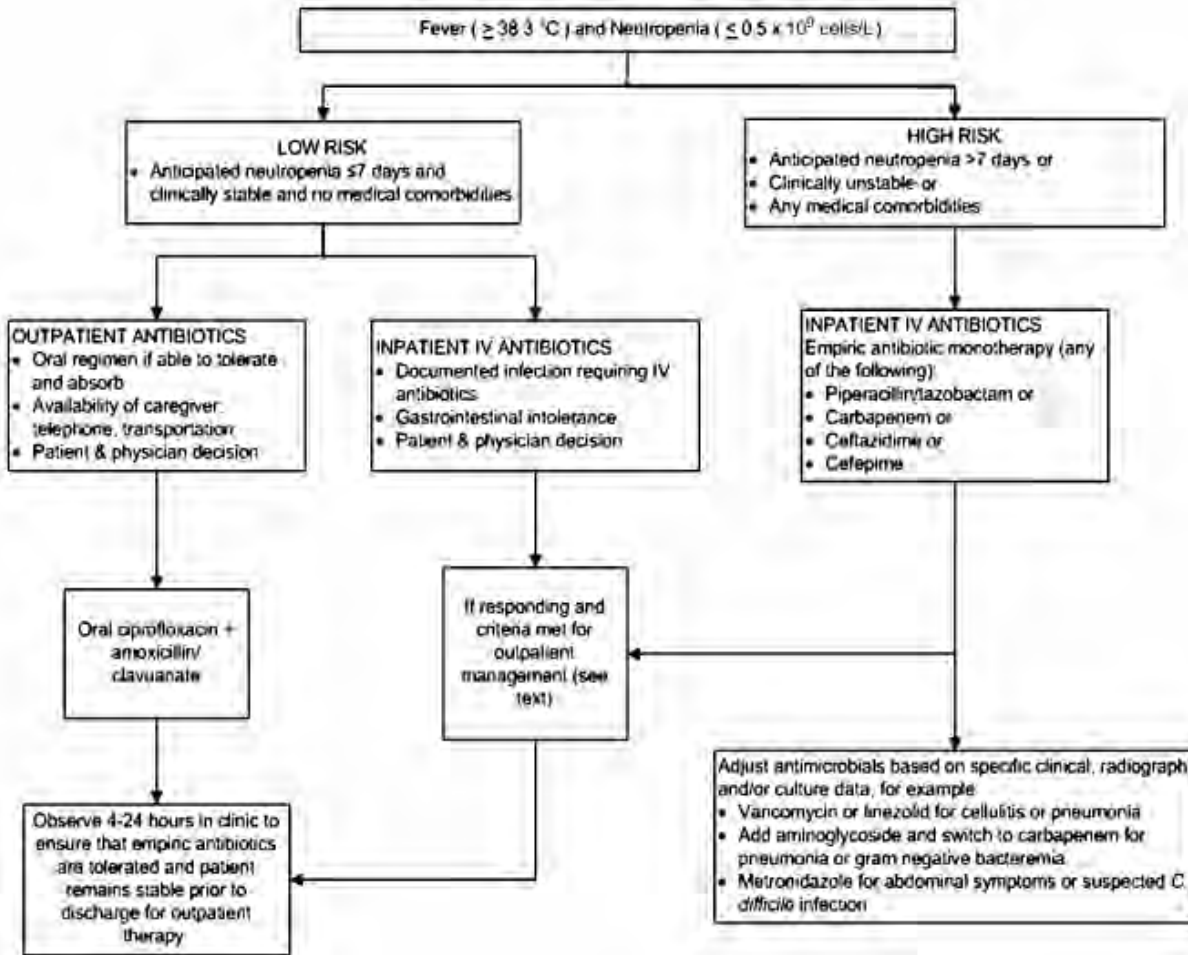
- *Bajo de riesgo* cuando sólo se presenta uno de los factores antes mencionados a excepción de PCR o hipotensión arterial.^{9 10}

En los casos estadificados como de bajo riesgo y evolución favorable a las 72 horas de tratamiento se podrá valorar su egreso y manejo ambulatorio con Cefixima o Amoxicilina/Ac Clavulánico.

Esto debido a que los pacientes estadificados como de bajo riesgo presentarán comúnmente una neutropenia esperada, que se alivia al cabo de siete días aproximadamente, sin comorbilidad médica activa, así como función hepática y renal adecuadas y estables, que no comprometen la vida del paciente, por lo cual inclusive el abordaje terapéutico puede ser de manera ambulatoria, siempre estableciendo tratamiento antibiótico de amplio espectro

El tratamiento antibiótico se inicia de manera empírica dirigida a los organismos comúnmente involucrados en estos procesos.

Los organismos *Gram negativos* se relacionan con el mayor número de casos con edema pulmonar no cardiogénico así como con la falla orgánica múltiple en sepsis, mismos que con el paso de los años han ido disminuyendo en incidencia a la vez que han incrementado los casos con infecciones por organismos *Gram positivos* en un 70% de los casos. De ellos el más común es el estafilococo coagulasa negativo, aunque también se presentan casos por bacterias tales como el Estafilococo aureus y el Estreptococo viridans *mitis* los cuales tienen una evolución grave similar a la producida por las bacterias gram negativas.⁶



Grafica 2. Algoritmo sugerido para el tratamiento antimicrobiano del paciente con neutropenia grave. Escenarios clínicos. FUENTE: IDSA guidelines 2010²⁶

En los últimos tiempos se ha observado el aumento de infecciones por gérmenes poco habituales, como *hongos* (*Candida*, *Aspergillus*) lo que se ha relacionado con la administración de antibióticos de amplio espectro, quimioterapia más agresiva con periodos de neutropenia prolongados y zonas endémicas donde son más frecuentes.

Comúnmente las *infecciones fúngicas* suelen ocurrir más tardíamente y se producen, por lo común, como infección secundaria. De ellas de un 80 a 90% son causadas por *Candida sp* y *Aspergillus sp*.

Las infecciones por *virus* son la tercera causa de infección y pueden corresponder a infecciones primarias o reactivaciones de ellas el herpes virus es la más frecuente y se

relaciona a la reactivación del mismo. En temporada invernal se pueden hallar casos producidos por virus de la influenza, sincicial respiratorio, parainfluenza y adenovirus¹⁵

Una de las principales causas de muerte en los pacientes inmunocomprometidos son las infecciones virales, siendo un motivo de estudio importante en el ámbito del tratamiento del paciente oncológico. Se consideran como los agentes más comunes en las infecciones de vías respiratorias bajas a las bacterias y los hongos, pero debido a los avances tecnológicos de diagnóstico viral se han encontrado agentes etiológicos importantes en esta patología; siendo causa de episodios de traqueobronquitis, bronquiolitis y neumonías de rápida evolución potencialmente graves y que en ocasiones no son precedidas de respiratoria alta.¹⁶

Existen estudios donde se respalda como uno de los agentes más comunes en las infecciones en inmunocomprometidos menores de 15 años a los virus, en especial del virus sincicial respiratorio y del virus de la parainfluenza.^{16 17}

El primero se cataloga como una de las principales causas de enfermedad respiratoria aguda, en especial en menores de dos años e inmunocomprometidos, debido a su estructura ARN es capaz de experimentar reorganización en sus genes y mutaciones. Se estima que tiene una tasa de cerca del 12.5% de mortalidad en el número total de casos de infecciones comprobadas por estudios de laboratorio.^{17 18}

Se deben tomar en cuenta las interrelaciones medicamentosas con el fin de reducir al mínimo la toxicidad asociada.⁵

El objetivo del tratamiento empírico se basa en la terapia en contra de aquellos organismos con una progresión rápida y crítica de la enfermedad. Se ha comprobado que el uso de duoterapia antimicrobiana produce una actividad sinérgica en contra de gram negativos y una menor resistencia a fármacos. Sin embargo el uso de monoterapia u duoterapia no tiene una relación significativa en los resultados y el pronóstico del paciente. En algunos casos en los cuales se sospecha de una infección por *S. aureus* es recomendable el uso de vancomicina como parte del tratamiento, la presencia de organismos con beta lactamasas tales como los estafilococos coagulasa negativos y el estreptococo viridans sugieren que la vancomicina debe ser parte del

tratamiento inicial, pero también el uso indiscriminado de este antibiótico se ha relacionado con un mayor número de resistencias sobre todo en los enterococos. En caso de su uso es recomendable el uso de ceftazidima como segundo antibiótico, y la suspensión de la vancomicina a las 48 horas si existe estabilidad del paciente y no se aíslan los gérmenes antes mencionados.⁶

El tratamiento de la fiebre y neutropenia se debe ajustar de acuerdo a los resultados iniciales de los cultivos obtenidos y de acuerdo a los gérmenes aislados, sin embargo se deberá continuar con tratamiento que provea protección contra otras infecciones que se puedan agregar, en casos en los que el foco infeccioso sea el catéter se puede administrar la antibioticoterapia por ese mismo medio y no es necesaria su extracción, en los casos que deberá valorar su retiro es en aquellos donde el germen aislado sea *Pseudomona*, *Serratia*, *Bacilus*, *Corynebacterium*, *Stenotrofomonas* y *Acetobacter*, además de aquellos tratamientos específicos que no muestren mejoría a las 48 horas posteriores de su inicio. Los casos en los cuales es necesario el retiro inmediato del catéter son aquellos con presencia de émbolos sépticos, hipotensión asociada al uso del catéter o la evidencia de infección subcutánea en el catéter.⁶

Se puede sospechar de resistencia bacteriana en aquellos pacientes con infecciones previas o colonización hospitalaria con altas tasas endémicas, además de presentar inestabilidad hemodinámica a pesar del inicio del tratamiento empírico.

En casos en los cuales se presenten *Estafilococos aureus* resistentes a meticilina (MRSA) se debe considerar el uso temprano de vancomicina, linezolid o daptomicina. De la misma manera se deberá considerar el uso de linezolid o daptomicina en casos de sospecha o confirmación de enterococos resistentes a vancomicina (ERV). El tratamiento indicado en casos relacionados con bacterias gram negativas productoras de beta lactamasa de espectro extendido (BLEE) se recomienda el uso de un carbapenem.¹⁴

Talcott publicó en el año 1992 una tabla en la cual estimaba el riesgo de complicaciones y muerte en los pacientes con fiebre y neutropenia mismo que se realizó clasificándolos en cuatro grandes grupos en el primero se encuentran aquellos pacientes ingresados

en el momento de desarrollar la neutropenia y fiebre, en el segundo grupo aquellos pacientes que no se encontraban hospitalizados pero presentaban una comorbilidad la cual abarcaba hipotensión, disfunción orgánica, alteración mental, sangrado incontrolado o dolor abdominal intenso en el momento de su ingreso, en el tercer grupo se clasifican a los pacientes ambulatorios con neoplasia no controlada en donde también se incluían a aquellos pacientes con leucemia sin remisión completa de la misma, en el cuarto grupo se incorporan a aquellos pacientes los cuales no presentaban comorbilidades y tenían una neoplasia controlada.^{19 20}

Demostrando con ello una mayor probabilidad de complicaciones en los primeros 3 grupos, sin embargo en 5 de los 104 pacientes del grupo 4 hubo complicaciones, muy por debajo de los grupo 1 (94 de 268), grupo 2 (14 de 43) o del grupo 3 (6 de 29). Además de que el cuarto fue el unico grupo en el cual no se presentaron defunciones.

Aunque sirvió como un clasificador efectivo de los pacientes de bajo riesgo, el riesgo de complicaciones en aquellos pacientes que se catalogaron como bajo riesgo estuvo presente, en cuanto a los pacientes en los cuales se realizó dicho estudio fueron mayores de edad y de los cuales no se especifica el número total de los cuales ingresaron con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda mucho menos su estadio en el momento de su estudio.^{19 20}

En el año 2000 la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) publicó en la revista Journal of Clinical Oncology una evaluación realizada por medio del estudio hecho en 756 pacientes para identificar los factores predictivos de complicaciones. Dicha escala es utilizada como un valor predictivos de los pacientes estableciéndolos como de alto o bajo riesgo. Evaluando parámetros tales como el cuadro clínico, el tipo de proceso maligno y los antecedentes de cada paciente, obteniendo con ello un valor predictivo positivo del 91%, con especificidad del 68% y sensibilidad del 71%.

Sistema de evaluación MASCC

Características	Valor
Severidad de los síntomas: nulos o leves	5
Sin hipotensión	5
Sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido o sin previa infección fúngica	4
Sin deshidratación	3
Severidad de los síntomas: moderados	3
Paciente ambulatorio	3
Edad <60 años	2

Tabla 4. Sistema de evaluación MASCC

FUENTE: multinationalasociaton for Supportive Care in Cancer (MASCC) Journal of Clinical Oncology

Dicha evaluación fue aceptada como estándar de evaluación por la Sociedad Europea de oncología Médica en el año 2002 así como por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) en el mismo año.

Se han realizado múltiples estudios que evalúan esta escala mencionando su efectividad en la evaluación e identificación de pacientes de bajo riesgo, haciendo énfasis en su valor predictivo positivo así como en la especificidad en aquellos pacientes con patología oncológica de etiología hematológica.^{21 2}

Del riesgo como se cataloga al paciente a su ingreso dependerá su tratamiento, ya que en el grupo de:

- Alto riesgo; el tratamiento se iniciará con monoterapia en base a Ceftazidima, mientras que el grupo de alto riesgo inicia con dos antibióticos, dependiendo si se encuentra sin complicaciones (Ceftazidima +Amikacina), con foco abdominal (Piperacilina/Tazobactam +Amikacina). Se requerirá el uso de Vancomicina, si existe la presencia de criterios para su uso (Ceftazidima o Piperacilina/Tazobactam + Amikacina) o en casos de con choque séptico (Meropenem +Amikacina).⁹

- En pacientes con bajo riesgo; se recomienda como tratamiento empírico el uso de ciprofloxacino más amoxicilina con clavulanato. El uso de monoterapia con levofloxacino o ciprofloxacino, así como la administración de clindamicina con ciprofloxacino no han tenido han sido menos estudiadas.¹⁴

Se recomienda el uso de profilaxis antibiótica hasta que el conteo celular suba a por lo menos, 500 células por uL. *Uso de fluoroquinolonas* en pacientes de alto riesgo en los cuales se esperan neutropenias profundas y/o prolongadas a más de 7 días. Se prefiere el uso de levofloxacino en pacientes con alto riesgo de presentar mucositis e infección por estreptococo viridans.

El uso de tratamiento empírico *antifúngico* se recomienda en pacientes sin presencia de infección actual o recuperación de infección fúngica con presencia de fiebre recurrente posterior a la administración de antibióticos durante 4 a 7 días y neutropenia esperada mayor a 7 días. Su uso de manera profiláctica en contra de *Candida*, se indica en pacientes con leucemia aguda en tratamiento intensivo en fase de inducción a la remisión.¹⁴

La defervescencia de la fiebre en paciente con enfermedades malignas sanguíneas tarda en promedio 5 días a diferencia de aquellos pacientes con tumor sólido donde ésta se presenta en promedio a los 2 días. Por lo cual en aquellos pacientes febriles pero con estabilidad hemodinámica no es una indicación para el cambio de antibióticos.

La persistencia de fiebre posterior a 3 días de tratamiento es indicación para valorar y buscar foco infeccioso así como para tomar nuevos hemocultivos y otras pruebas diagnósticas dirigidos al foco probable de infección.¹⁴

De acuerdo a la guía del manejo del paciente con fiebre y neutropenia inducida por la quimioterapia en la evaluación de los pacientes entre los 3 a 5 días cuando la etiología es identificada se deberá ajustar al tratamiento más adecuado.

En los casos en los cuales un paciente de alto riesgo no tenga una etiología aislada o en el paciente de bajo riesgo con evolución desfavorable se deberá revalorar al paciente, si se presenta estable sin datos de respuesta inflamatoria sistémica, con

mejoría en su patrón febril, disminución del 30% de PCR se deberá continuar con su manejo y revalorar al 5to día, cuando haya evolución favorable se deberá continuar con el mismo manejo hasta completar tratamiento.^{9 10}

Si no existe evolución favorable o se encuentra estable pero con respuesta inflamatoria sistémica, sin mejoría en patrón febril sin disminución del 30% de PCR o PCR estacionaria al 3er o 5to día de tratamiento, el esquema se deberá modificar a Cefepime más Amikacina y valorar si requiere vancomicina.⁹

En la revaloración del 5to al 7mo día en los pacientes que se encuentran afebriles con evolución favorable, CNA \geq 500 cels/uL por dos días consecutivos se deberá suspender los antibióticos utilizados. En caso de presentar CNA \leq 500 cel/uL al séptimo día que inició siendo de bajo riesgo se deberán suspender antibióticos con 5-7 días de encontrarse afebril. Si su clasificación inicial fue de alto riesgo, además de presentar CNA \leq 100 cel/uL, mucositis u otras comorbilidades, el tratamiento antibiótico deberá continuar.

En caso de estar afebril pero tener una evolución desfavorable o continuar febril después de 5 a 7 días de tratamiento o posterior a 48 hrs de modificación de antibiótico, se deberá iniciar anfotericina B y valorar estudios de extensión, con revaloración diaria del paciente en caso de tener CNA $>$ 500 cel/uL y si se mantiene afebril de 4 a 5 días, o en el caso de mantenerse con CNA \leq 500 cel/uL continuar con antibióticos y antifúngicos por 14 días.^{9 10}

El uso de la descontaminación intestinal selectiva, que consiste en reducir la carga bacteriana intestinal con el objetivo de prevenir la colonización, el crecimiento excesivo de bacterias patógenas y preservar la florar anaerobia tiene un espectro limitado de sensibilidad antibacteriana y causa eventos adversos.¹⁵

El uso de factores estimulantes de crecimiento de colonias de granulocitos no esta indicado en todos los casos de neutropenia, comúnmente los que se prescriben con mayor frecuencia son el filgastrim, lenogastrim y el pegfilgastrim, y de acuerdo a la ASCO el objetivo es el de prevenir la neutropenia febril como resultado clínico, particularmente cuando la tasa de esta enfermedad se asocia con el tratamiento en por lo menos el 20% de casos y no hay ningún otro régimen igual de efectivo que no requiera los factores estimulantes de colonias.

Su uso como profilaxis primaria se recomienda en paciente con riesgo alto con base a edad, historial médico, enfermedad y mielotoxicidad del fármaco utilizado para la quimioterapia siempre con el objetivo de individualizar a cada paciente y su tratamiento.¹⁵

La profilaxis secundaria se realiza cuando los pacientes presentan algúntipo de complicación neutropénica que se asocia con un ciclo anterior de quimioterapia y en los cuales por diversos factores asociados no se puede realizar una reducción de la dosis en los ciclos subsecuentes.¹⁵

En los pacientes con LLA, los factores estimulantes de colonias se recomiendan a los pocos días después de completar el tratamiento de inicio para inducción a la remisión, con lo que disminuye la duración de la neutropenia a menos de 1000/uL por aproximadamente una semana. Se asocia con mejoría en el resultado a largo plazo y debe recomendarse especialmente en casos de células T y en adultos jóvenes. En niños el uso de profilaxis secundaria debe limitarse a pacientes con riesgo elevado debido al riesgo potencial de leucemia mieloblástica aguda secundaria o síndrome mielo displásico asociado a este tratamiento.¹⁵

II. JUSTIFICACION

En nuestro hospital se lleva acabo el abordaje de la fiebre y neutropenia inducida por quimioterapia en el paciente oncológico desde el establecimiento de la guía del mismo nombre en el año 2012, por lo cual es pertinente su evaluación con el objetivo primario de detectar cuales son las causas relacionadas a mayor número de complicaciones así como investigar acerca de factores asociados a la misma que compliquen el pronóstico del paciente.

Con ello se intentará establecer qué datos clínicos, de laboratorio así como antecedentes personales y familiares son con más frecuencia asociados a morbimortalidad en el paciente oncológico, específicamente en aquellos casos con leucemia linfoblástica aguda y de esa manera mejorar el tratamiento oportuno y de ser posible, lograr la prevención de mayor número de casos.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el año 2012 en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, se estableció la *Guía para el manejo de neutropenia asociada a fiebre en pacientes con cáncer posterior a quimioterapia*.

Sin embargo hasta el momento, 4 años después de darse a conocer la Guía dentro del hospital no se ha realizado un análisis del apego de la misma y de las consecuencias de su uso o desuso y el impacto del empleo de la misma en la morbimortalidad de los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre secundario al uso de quimioterápicos. Por tanto al desarrollar este protocolo podremos resolver esta pregunta de investigación ¿cuál es el grado de apego de la guía de neutropenia y fiebre emitida por el Hospital de Especialidades Pediátricas (HEP) en mayo del 2012 y su relación con el porcentaje de la morbimortalidad de los pacientes oncológicos con esta entidad

IV. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

- Establecer el grado de apego de la guía de neutropenia y fiebre y su relación con el porcentaje de la morbimortalidad de los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda que se atendieron en el servicio de Admisión Continua del HEP.

- **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 4.1.1 Identificar los agentes patógenos aislados en los medios de cultivos.
- 4.1.2 Correlacionar la evolución intrahospitalaria del paciente con algunos parámetros de laboratorio al ingreso
- 4.1.3 Establecer el número de días de estancia intrahospitalaria.
- 4.1.4 Identificar el tratamiento antibiótico empírico empleado.
- 4.1.5 Obtener la tasa de mortalidad y causas relacionadas

V. CRITERIOS METODOLOGICOS

5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se incluirán a todos los pacientes con diagnóstico confirmado de LLA que ingresaron al servicio de admisión continua, que cumplan con la definición operativa de fiebre y neutropenia inducida por quimioterapia en el periodo del 01 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2016.

5.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Aquellos pacientes en los cuales no se haya confirmado el diagnóstico de LLA en el momento en el que se presente la fiebre y neutropenia o que ésta última sea provocada por factores ajenos a la quimioterapia utilizada.
- Pacientes los cuales tengan un foco confirmado de infección al momento del ingreso por fiebre y neutropenia inducida por quimioterapia

5.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes a los cuales se les haya descartado el diagnóstico de LLA
- Pacientes con expediente clínico incompleto.

VI. UNIVERSO DE ESTUDIO

Se estudiara el universo total de 46 pacientes que se encuentren ingresados en el sistema SIGHO en el periodo del 01 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2016, que cuenten con el diagnóstico de fiebre y neutropenia, así como con los criterios establecidos en la guía clínica realizada en este hospital.

VII. LUGAR DE ESTUDIO

El Hospital de Especialidades Pediátricas es un hospital de referencia estatal y de los estados circunvecinos, localizado en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez Chiapas (capital del Estado) ubicado en la esquina del Boulevard SS Juan Pablo II y Lic. Pariente Algarín sin número, que cuenta con 90 camas censables, Esta institución cuenta con el servicio de oncología constituido por 4 médicas oncólogas pediatras, quienes cubren el servicio de hospitalización, consulta externa, procedimientos e interconsultas, otorgando el 55% del total de la consulta total y el 37.1% del total de hospitalizaciones en esta unidad. Se apoyan con los servicios de estudios de imagen y de diagnóstico paraclínicos; como estudios bioquímicos generales y bioquímicos específicos dentro de los que encontramos a citometría de flujo, inmunohistoquímica y cariotipo.

1 Región I . Metropolitana; 4 Municipios: Tuxtla Gutiérrez, Chiapa de Corzo, Suchiapa y Berriozabal

2 Región II - Valles Zoque: 4 Municipios Cintalapa, Jiquipilas, Ocozocoautla de Espinosa y Belisario Domínguez

3 Región III . Mezcalapa; 9 Municipios : Copainalá, Chicoasen, Coapilla, Francisco León, Ocoatepec, Osumacinta, San Fernando, Tecpatán, Mezcalapa

4 Región IV - De los Llanos: 8 Municipios : Venustiano Carranza, Acala, Chiapilla, Nicolás Ruiz, San Lucas, Socoltenango , Totolapa Y Emiliano Zapata

5 Región V - Altos Tsotsil-Tzeltal: 17 Municipios : San Cristóbal de Las Casas, Aldama, Amatenango del Valle, Chalchihuitán, San Juan Chamela, Chanal, Chenalhó, Huixtán, Larráinzar, Mitontic, Oxchuc, Pantelhó, Teopisca, San Juan Cancuc, Santiago El Pinar, Tenejapa, Zinacantan

6 Región VI - La Frailesca 6 Municipios: Villaflores, Ángel Albino Corzo, La Concordia, Montecristo de Guerrero, Villa Corzo y El Parral.

7 Región VII - De los Bosques: 13 Municipios : El Bosque, Bochil, Huitiupán, Ixtapa, Jitotol, Pantepec, Pueblo Nuevo Solistahuacán, Rayón, San Andrés Duraznal, Simojovel, Soyaló, Tapalapa y Tapilula.

8 Región VIII . Norte 11 Municipios; Pichucalco, Amatán, Chapultenango, Ixhuatán, Ixtacomitán, Ixtapangajoya, Juárez, Ostucán, Reforma, Solosuchiapa, Sunuapa.

9 Región IX - Istmo-Costa 4 Municipios; Tonalá, Arriaga, Mapastepec, Pijijiapan. 10

Región X . Soconusco: 15 Municipios: Tapachula, Acacoyagua, Acapetahua,

Cacahoatán, Escuintla, Frontera Hidalgo, Huehuetán, Huixtla, Mazatán, Metapa, Suchiate, Tuxtla Chico, Tuzantán, Unión Juárez, Villa Comaltitlán.

11 Región XI - Sierra Mariscal: 10 Municipios Motozintla, Frontera Comalapa, Amatenango de la Frontera, Bejucal de Ocampo, Bella Vista, Chicomuselo, El Porvenir, La Grandeza, Mazapa de Madero, Siltepec.

12 Región XII - Selva Lacandona 2 Municipios: Altamirano y Ocosingo.

13 Región XIII - Maya: 5 Municipios: Benemérito de las Américas. Catazajá, La Libertad, Marqués de Comillas y Palenque.

14 Región XIV - Tuliá Tzeltal Chol, 7 Municipios: Yajalón, Chilón. Sabanilla, Sitalá, Tila, Tumbalá, Salto de Agua.

15 Región XV - Meseta Comiteca Tojolaba: 7 Municipios Comitán de Domínguez, La Independencia, Las Margaritas, La Trinitaria, Tzimol, Las Rosas y Maravilla Tenejapa,

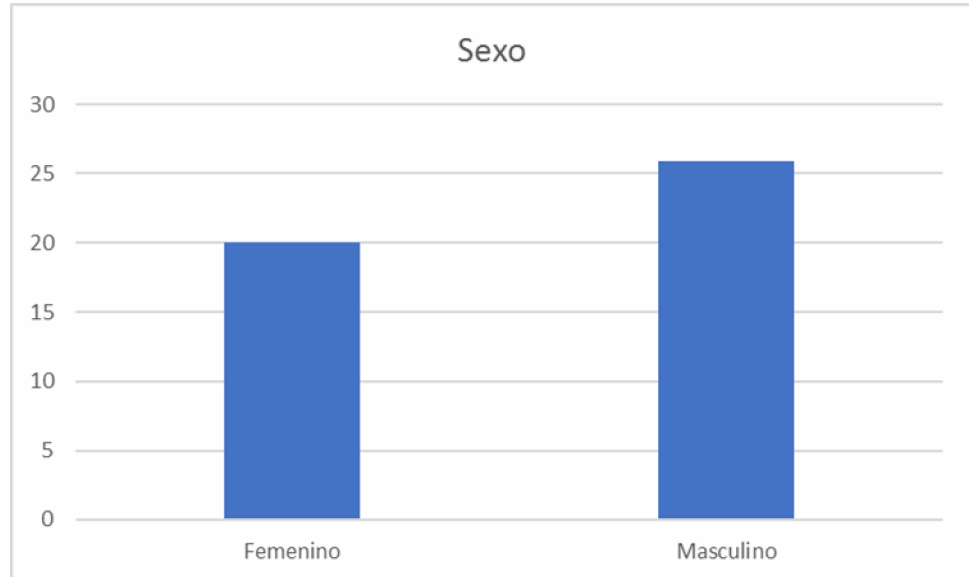
VIII. VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALOR DE LA VARIABLE
Inmunofenotipo LLA	Caracterización de las células según los marcadores inmunológicamente activos que hay en su superficie que sirve para clasificar los casos de LLA	Cualitativa	Nominal	LLA Pro B LLA-c LLA Pre B LLA B maduro LLA-L3 LLA Pre T LLA T
Fase de tratamiento	Etapas en la cual se encontraba el tratamiento de LLA con variables como la dosis y los fármacos utilizados	Cualitativa	Nominal	-Ventana esteroidea -Inducción a la remisión -Consolidación -Mantenimiento
Quimioterapia utilizada	Tratamiento empleado en el tratamiento de LLA QUE PRECEDIO A LA FIEBRE	Cualitativa	Nominal	-Hyper CVAD -UKALL XII -ECOG -CALGB -BFM
Fecha de última quimioterapia	Fecha de la última administración de fármacos para el tratamiento de la LLA previa al cuadro de fiebre y neutropenia	Cuantitativa	Ordinal	Día/Mes/Año
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Cuantitativa	Continua	Años cumplidos
Genero	Condición orgánica que identifica a un individuo	Cualitativa	Dicotómica	Femenino/Masculino
Días entre la FUQ y la fiebre	Lapso de tiempo entre la última administración de fármacos para el tratamiento de la LLA y el comienzo de la fiebre	Cuantitativa	Ordinal	Número de días
Temperatura	Magnitud física que expresa el grado o nivel de calor de un cuerpo.	Cuantitativa	Ordinal	Grados centígrados (°C)
Tensión arterial	Presión ejercida por la sangre contra la pared de las arterias	Cuantitativa	Continua	Milímetros de mercurio (mmHg)
Frecuencia cardíaca	Número de contracciones del corazón por unidad de tiempo	Cuantitativa	Continua	Total por minuto
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones por unidad de tiempo.	Cuantitativa	Continua	Total por minuto
Cuenta Absoluta de Neutrófilos	Número de neutrófilos en la sangre de una persona.	Cuantitativa	Nominal	Número por milímetro cúbico (Neutrófilos/uL)
Cuenta total de plaquetas	Elemento de la sangre producido en la médula ósea, cuya principal función es participar en la coagulación sanguínea	Cuantitativa	Nominal	Plaquetas por milímetro cúbico (Plaquetas/uL)
Proteína C	Proteína plasmática	Cuantitativa	Nominal	Miligramos por

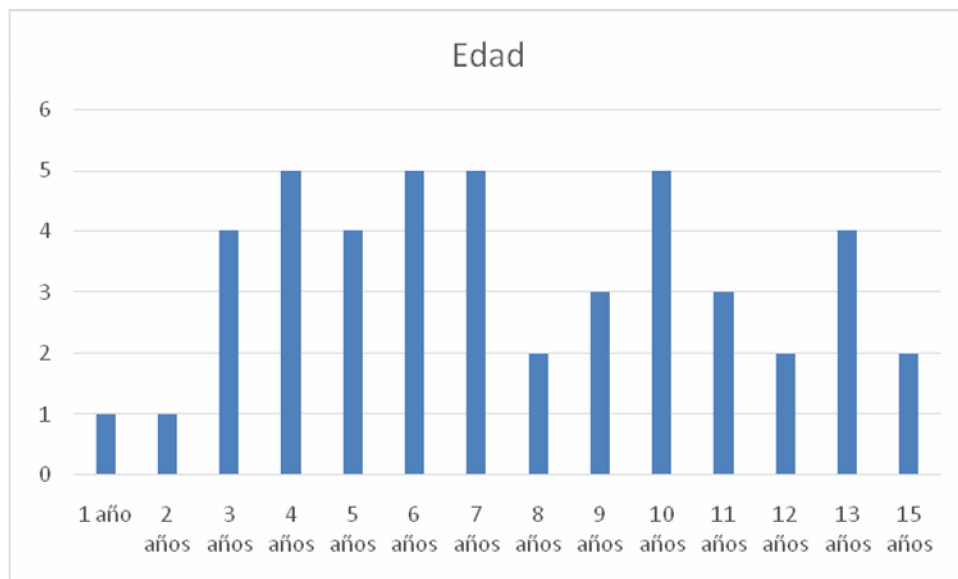
Reactiva	circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación			decilitro (mg/dL)
Procalcitonina	Pro-hormona de la calcitonina que se eleva rápidamente en los pacientes con infección bacteriana grave	Cuantitativa	Nominal	Miligramos por decilitro (mg/dL)
Tratamiento antibiótico	Sustancia química, utilizada en la medicina humana para combatir infecciones bacterianas.	Cualitativa	Nominal	-Penicilinas -Cefalosporinas de 1ra generación -Cefalosporinas de 2da generación -Cefalosporinas de 3ra generación -Glucopéptidos -Carbapenem -Ureidopenicilinas
Hemocultivo central/periférico	Cultivo microbiológico de la sangre obtenido de un acceso periférico	Cualitativa	Dicotómica	Positivo/Negativo
Urocultivo	Examen de laboratorio con el cual se buscan microorganismos en una muestra de orina.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo/Negativo
Días de estancia intrahospitalaria		Cuantitativo	Continua	Horas/Días/Meses

IX. RESULTADOS

Se identificaron 46 pacientes con leucemia y fiebre y neutropenia relacionados con quimioterapia, de los cuales 26 fueron de sexo masculino 20 de sexo femenino, con una edad entre 1 y 15 años con media de 7.6 años.



Gráfica 4. Sexo de los pacientes estudiados



Gráfica 5. Edad de los pacientes estudiados

La clasificación de la leucemia de acuerdo a la clasificación morfológica de las 46 fue de Leucemia linfoblástica L1 por FAB

De acuerdo a inmunofenotipo, fueron 40 pacientes de células B, (15 pacientes de células pre B y 25 B), 2 pacientes de células T, una multilineal y de 3 no se contó con dicha información

Del universo estudiado, el 50% se encontraba en fase de mantenimiento, el 30% en fase de inducción a la remisión, un 13% en reinducción a la remisión y sólo un 7% en fase de consolidación.



Gráfica 6. Fase de tratamiento en la cual se presentó el cuadro de fiebre y neutropenia

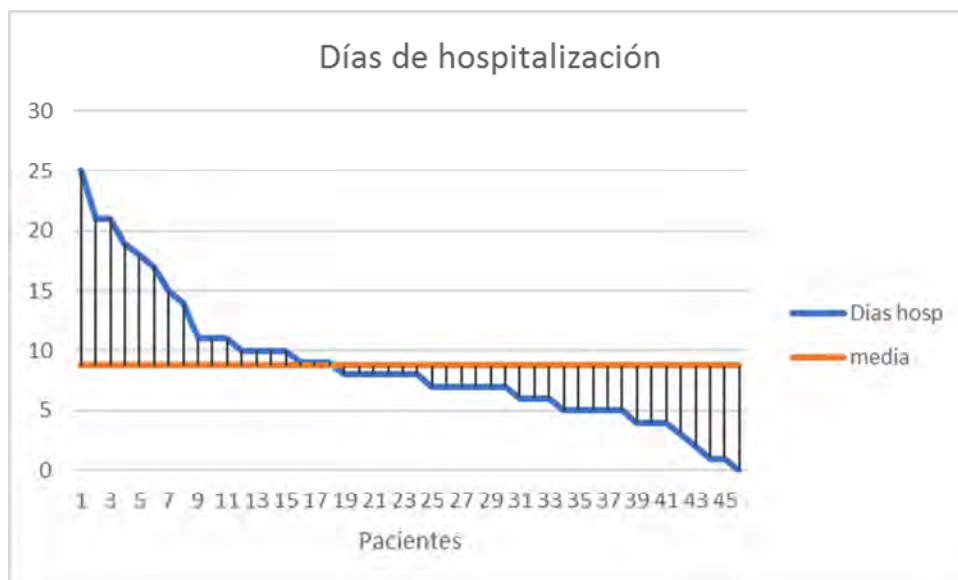
La quimioterapia utilizada en los pacientes fue variable, teniendo los siguientes resultados:

Quimioterapia utilizada	Casos
Ciclofosfamida/Etopósido	6
Citarabina/Metrotexato	6
Citarabina/Etopósido	6
Daunorrubicina/L-Asparginasa/Vincristina	5
Metrotexato	5

Vincristina	4
L-Asparginasa/Vincristina	2
Doxorrubicina/Vincristina	2
Citarabina/Etopósido/Metrotexate	1
Daunorrubicina	1
Citarabina/L-Asparginasa/Metrotexato	1
Citarabina/L-Asparginasa	1
Doxorrubicina	1
Citarabina/Etopósido/L-Asparginasa	1
L-Asparginasa	1
Vincristina/Daunorrubicina/Metrotexato	1
Citarabina	1
Ciclofosfamida/Etopósido	1

Tabla 5. Última quimioterapia empleada previo al evento de fiebre y neutropenia

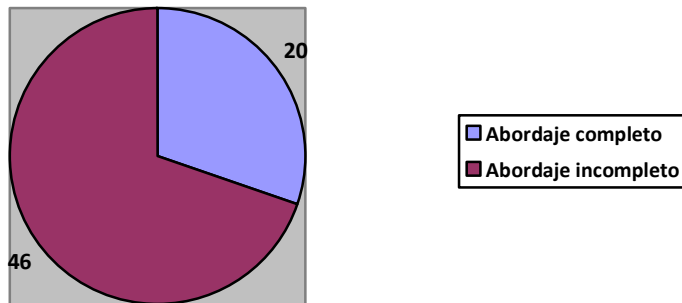
Su estancia varió entre 0 y 25 días, presentaron una estancia media de 8.7 días.



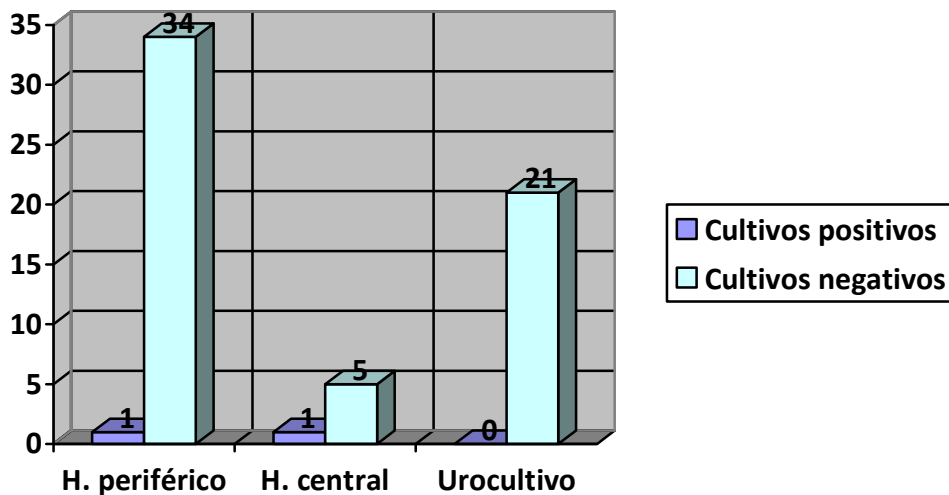
Gráfica 7. Días de hospitalización de los pacientes estudiados

De los 46 casos detectados en el universo estudiado en 20 casos el abordaje se hizo completo, en los 25 casos el abordaje fue incompleto a su ingreso

Abordaje en los casos de fiebre y neutropenia



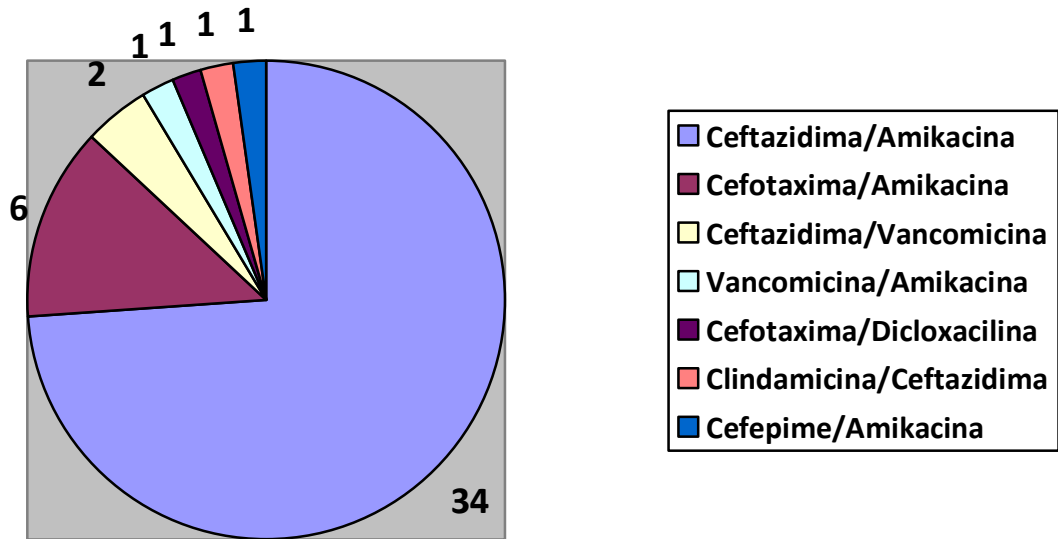
Gráfica 8. Variación en el abordaje del paciente con fiebre y neutropenia



Gráfica 9. Cultivos realizados en los pacientes con fiebre y neutropenia

CULTIVOS REALIZADOS AL INGRESO

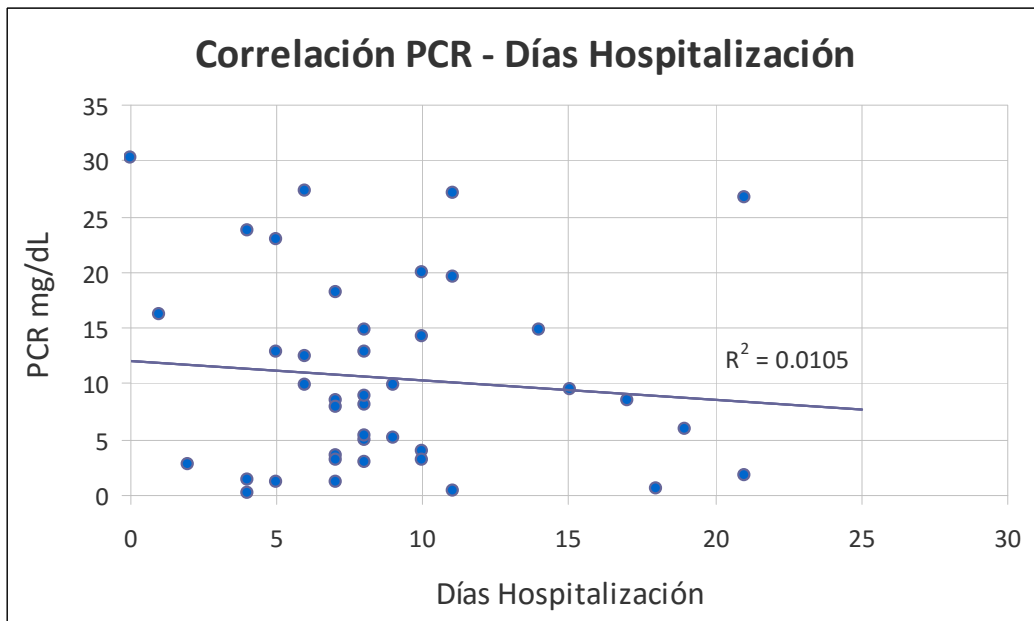
En el registro de cultivos realizados a los pacientes a 6 pacientes se les realizó hemocultivo central con un resultado positivo para P. aeruginosa, en 35 casos se tomó hemocultivo periférico del cual solamente 1 se reportó positivo para E. coli, en 21 casos se realizó urocultivo, cabe resaltar que no se conocen los datos específicos tanto de la toma de la muestra, su calidad, así como del volumen utilizado.



Gráfica 10. Tratamiento establecido al momento del ingreso al hospital de los pacientes con Fiebre y neutropenia

El esquema antibiótico utilizado con mayor frecuencia al momento de su ingreso fue el de ceftazidima y amikacina con un total de 34 casos(73.9%), en otros 6 casos (13.0%) se utilizó como tratamiento inicial cefotaxima y amikacina, en dos casos(4.34%) utilizó ceftazidima y vancomicina, en un caso (2.17%) se inició esquema con vancomicina y amikacina, en otro caso (2.17%) se utilizó cefotaxima más dicloxacilina, en otro (2.17%) clindamicina y ceftazidima y en un último caso con la combinación de cefepime y amikacina. En 16 casos el tratamiento antibiótico se tuvo que escalar, la combinación más utilizada fue la sinergia entre meropenem y vancomicina en 8 ocasiones.

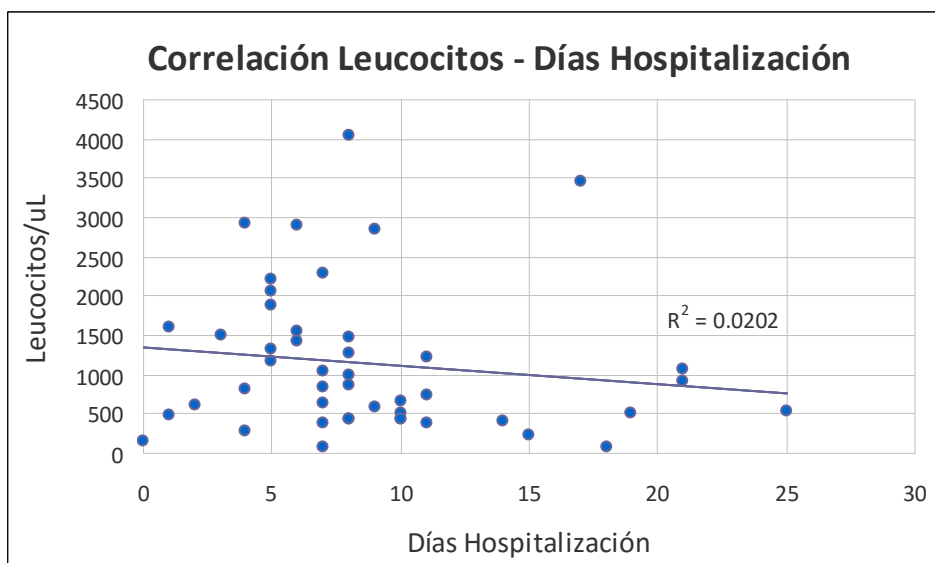
No se encontró una relación directa entre los niveles de PCR al ingreso y los días de estancia intrahospitalaria



Gráfica 10. Correlación entre la PCR al ingreso del paciente y los días de hospitalización

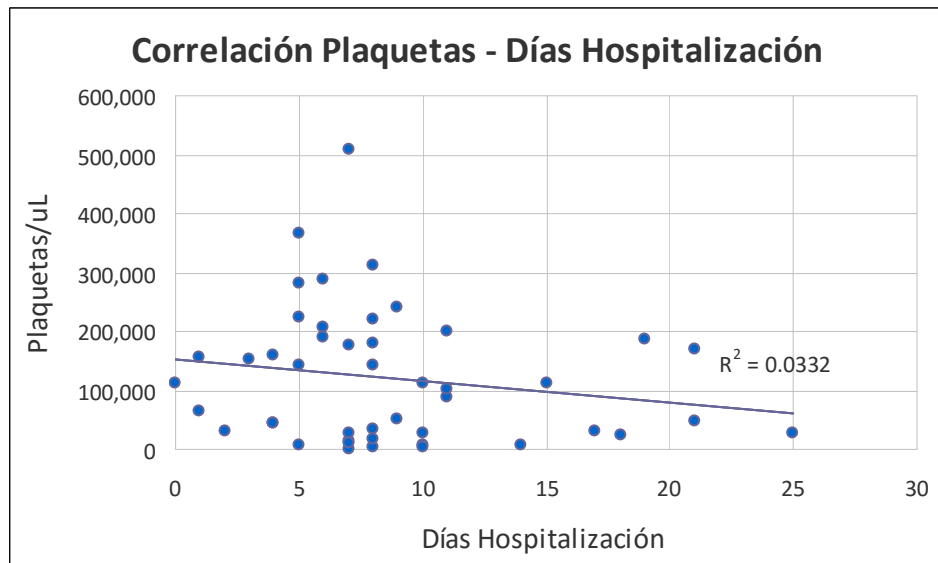
Tampoco se encontró relación del valor al ingreso de la procalcitonina y los días de estancia hospitalaria del paciente ($R^2 = 0.122$). Sin embargo, en los tres casos que fallecieron, la procalcitonina se encontraba positiva (>1.0).

Se estudió si los niveles de leucocitos al ingreso del paciente correlacionaban con los días de hospitalización en lugar de la cifra de neutrófilos debido a que la mayor parte de las biometrías hemáticas no contaron con la cuenta diferencial. En la gráfica se muestra la ausencia de correlación entre estos dos parámetros.



Gráfica 10. Correlación entre los valores de leucocitos al ingreso del paciente y los días de hospitalización

Se revisaron además los días de estancia hospitalaria en comparación de los niveles de plaquetas de los pacientes a su ingreso al hospital. En un análisis global no se encontró correlación entre estos dos parámetros



Gráfica 11. Correlación entre los valores de plaquetas al ingreso del paciente y los días de hospitalización

En el universo estudiado hubo tres defunciones (6.5%), en dos casos el diagnóstico fue choque séptico refractario a aminas y en el otro caso fue con el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada. En dos casos los fallecimientos ocurrieron en las primeras 24 horas y el otro fue en el día 17

X. DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados recabados en este trabajo se detectó que el abordaje del paciente con fiebre y neutropenia inducido por quimioterapia fue incompleto en relación a lo que establece la Guía para el Manejo de Neutropenia Asociada a Fiebre en Pacientes con Cáncer vigente en el HEP, ya que sólo en 20 pacientes (43.7%) se realizaron los cultivos pertinentes: Urocultivo, Hemocultivo periférico y central.

Durante el estudio de los expedientes del universo analizado, destaca el escaso registro de signos vitales reportados en las notas de ingreso a esta unidad, por ello, se dificulta estimar su valor predictivo, sin embargo en aquellos pacientes que se reportaron clínicamente más graves y en los pocos en los cuales se contaba con el registro de signos vitales, los pacientes que fallecieron llegaron con datos de choque (taquicardia, hipotensión, alteraciones en la respiración).

Dentro de los resultados destaca el bajo porcentaje de cultivos positivos en comparación de las tomas que se realizaron, encontrando solo un crecimiento positivo para hemocultivo periférico (2.8%), sin tener resultados positivos para urocultivos y un crecimiento para hemocultivo central (16.6%). No se contó con un registro del volumen de muestra administrado en los medios de cultivo, siendo que un volumen inadecuado, sobre todo en los hemocultivos, puede conllevar a falsos negativos.

Así mismo, no se encontró registro de las cantidades de muestras biológicas para análisis, factor que pudiera estar relacionado con cifras anormalmente bajas de aislamientos microbiológicos, las cuales de acuerdo a diversos estudios deben oscilar entre un 15 y 20%, además de dificultar el registro y estudio de la microbiota propia del hospital.

No hubo relación entre el tratamiento establecido y el pronóstico del paciente en virtud de que a todos los pacientes se les administró el tratamiento recomendado por la guía y la mortalidad fue muy baja.

Los reactantes de fase aguda (Proteína C reactiva, Procalcitonina y Velocidad de sedimentación globular) se tomaron en su totalidad en solo el 15% del universo estudiado, la Proteína C reactiva se tomó en 42 pacientes (91%), la velocidad de sedimentación globular en 21 pacientes (45%) y la procalcitonina en 19 pacientes (46%). De ellas la PCR no mostró una correlación significativa con los días de hospitalización de los pacientes.

Al analizar otros estudios de laboratorio, no se detectó correlación significativa con los niveles de leucocitos y no se logró valorar las subpoblación debido a que el laboratorio no proporcionó diferenciales cuando la cuenta de leucocitos era menor de 1,000/uL. Por otro lado aquellos los pacientes que presentaban cifras menores a 100,00/uL presentaron dos variantes, en la primera su egreso era en los primeros 5 días y en la segunda su estancia se prolongó por más de 10 días, en el primer grupo es posible la trombocitopenia fuera debida a la supresión medular inducida por la quimioterapia. Por otro lado, los pacientes con trombocitopenia tardía (Con estancia intrahospitalaria prolongada) pudieran estar relacionados con mala evolución clínica y modificaciones en los esquemas de tratamiento antibiótico.

En general aun cuando no se encontró una correlación significativa entre la cuenta de leucocitos y plaquetas con los días de hospitalización la tendencia con ambos parámetros fue de forma tal que los pacientes cuya hospitalización duró más tenían las cuentas más bajas de ambos parámetros sugiriendo que no fueron dados de alta hasta que no mostraron evidencia de recuperación medular.

En cuanto a la fase de tratamiento en la cual se encontraba el paciente con fiebre y neutropenia resalta el hecho de que el mayor porcentaje de casos estaban en la fase de mantenimiento, aún cuando en esta fase el tratamiento no resulta ser tan agresivo. Dos de las tres defunciones, se presentaron en la fase de inducción, por lo cual, la neutropenia y fiebre en esta fase debe considerarse como un factor de riesgo para el paciente.

XI. CONCLUSIONES

En base a la baja mortalidad observada en el grupo de pacientes con fiebre y neutropenia analizados (6.5%) es posible concluir que el uso de la guía para el manejo de estos pacientes, si bien ha sido incompleto, ha dado resultados satisfactorios.

Es importante la esquematización, difusión de información y supervisión de la toma de estudios de bacterología para descartar sesgos en estudios próximos, específicamente ante el desconocimiento del volumen de muestra así como la técnica de su toma.

La estancia hospitalaria de los pacientes estudiados varió entre 0 y 25 días, presentaron una estancia media de 8.7 días.

El esquema antibiótico utilizado con mayor frecuencia al momento de su ingreso fue el de ceftazidima y amikacina con un total de 34 casos (73.9%), sin tener relación entre el tratamiento establecido y los días de estancia intrahospitalaria

El tratamiento establecido en la guía se siguió de acuerdo a sus indicaciones en la mayoría de los casos, sin embargo existieron casos en los cuales ante la sospecha de un foco infeccioso se personalizó el tratamiento. Es importante que ante estos eventos se descarte o confirme dicho foco infeccioso para establecer el tratamiento necesario dentro de la primera hora de atención médica. Con ello se espera disminuir la resistencia bacteriana a ciertos tratamientos antibióticos.

Ningún reactante de fase aguda al momento del abordaje logró tener un adecuado valor pronóstico de la evolución hospitalaria, por lo cual no se deben tomar en consideración para la decisión de hospitalización o tratamiento.

La escasa información en cuanto a los neutrófilos totales y la bandemia sesgó su análisis en este estudio, es imperativa su cuantificación y reporte en valores absolutos aun cuando la cifra total de leucocitos sea menor de 1,000/uL para poder correlacionar estas cifras con la evolución clínica de los pacientes.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer 4 de febrero. México. 2016. 1-10.
2. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer 4 de febrero. México datos de Zacatecas. 2016. 1-10
3. RizoRios P, Sánchez Cervantes F, González Rivera G, Betancourt Cravioto M, Meneses García A, Mohar A, Kuri Morales P. Mortalidad por leucemias en menores de 20 años, México 1998. 2002. Bol MedHospInfant Mex 2005; 62(1): 9-18. México.
4. CENETEC. GPC de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda. México. 2009
5. Rivera Luna R. 2002. Oncología pediátrica/ Conceptos básicos y clínicos. México DF. Intersistemas. 1-32.
6. Rudolph A et al. Rudolph's Pediatrics. 21ra edición. Mc Graw Hill: 1583-1628.
7. Instituto Nacional de Salud Pública. Protocolo de la atención para leucemia linfoblástica. Guía clínica y esquema de tratamiento. México, D.F. Seguro Popular. 1-31.
8. Labardini et al. Oncoguía: Leucemia linfoblástica aguda. Cancerología 6. 2011: 111-115.
9. Hospital Infantil de México, Federico Gómez. Guía para el manejo de neutropenia asociada a fiebre en pacientes con cáncer posterior a quimioterapia. México. 2011.
10. Hospital de Especialidades Pediátricas. Guía para el manejo de neutropenia asociada a fiebre en pacientes con cáncer posterior a quimioterapia. Tuxtla Gutierrez, México. 2011.
11. Kaushansky et al. Williams's Hematology. 5ta edición. EUA. Mc Graw Hill. 1004-1016
12. Chabner B. 2010. Harrison Manual de oncología. Leucemia linfoblástica aguda y linfoma. 1ra edición. McGraw-Hill. 247-262.
13. Nadal Amat J, Torrent M. Protocolos de Urgencias Pediátricas. Urgencias oncológicas. 2da edición. Ergón. España. 239-244.
14. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the

- infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 52(4): 56-93.
15. Consenso. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. *Rev Hematol Mex* 2014; 15(Supl. 2): 207-268-
 16. Boysen A, Jensen B, Poulsen L, Jensen P, Ladefoged S. Procalcitonin as a marker of infection in febrile neutropenia: A systematic review. *Modern Chemotherapy*. 2013; (2). 8-14.
 17. Täger M, Zolezzi P, Folatre I, Navarrete M, Rojas J. Infecciones por virus respiratorios en niños con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril: Estudio prospectivo. *Rev Chil Infectol*. 2006; 23(2):118-123.
 18. Hatanaka M, Miyamura T, Koh K, et al. .Respiratory syncytial virus infection in infants with acute leukemia: a retrospective survey of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Int J Hematol* 2015. 102: 697-701.
 19. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10:316. 322.
 20. Talcott JA, Finberg R, Mayer RB, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia: clinical identification of low risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med*. 1988; 148:2561. 8.
 21. Gayol M, Font A, Casas I, Estrada O, Dominguez M, Pedro-Botet M. Utilidad de la escala de MASCC em el tratamiento de la neutropenia febril inducida por quimioterapia em pacientes com neoplasia sólida. *Med Clin*. 2009; 133 (8): 296-299
 22. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein E et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18 (16): 3038. 3051
 23. Klastersky J, Paesmans M. The multinational association for supportive care in cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 2013. 21:1487. 1495.
 24. Rondinelli PI, Ribeiro Kde C, de Camargo B: A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006. 28:665-670.

25. Informe de autoevaluación de la dirección general Enero - Diciembre 2015. Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad. Hospital de Especialidades Pediátricas.
26. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect 2011. 52 (4): 427-431.