

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACION DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL.**



**“EPIDEMIOLOGÍA DE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE EN LOS NIÑOS CON  
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO DEL INSTITUTO  
MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO DE ENERO DEL 2010 A ENERO DEL 2012”**

**INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO  
HOSPITAL PARA EL NIÑO**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

**M.C. DARÍO OROZCO RUÍZ**

**DIRECTOR DE TESIS**

**ESP EN PED. MISAEL PEREZ MELGOZA**

**ESP EN PED. MARIA DOLORES MEJIA LÓPEZ**

**ASESOR METODOLÓGICO:**

**ESP EN PED. VICTOR MANUEL GUTIÉRREZ GÓMEZ.**

**REVISORES DE TESIS**

**M. EN CS. MARIA DEL CARMEN FUENTES CUEVAS**

**ESP EN PED. RIGOBERTO CARGIA RIVERA**

**ESP EN PED MARIA ENRIQUETA REYES BRAVO.**

**TOLUCA DE LERDO, ESTADO DE MÉXICO, 2014**

**“EPIDEMIOLOGÍA DE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE EN LOS NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO DEL INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO DE ENERO DEL 2010 A ENERO DEL 2012”**

## **Dedicatoria:**

**Con todo cariño y mi amor para las personas que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano en todo momento, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento, los amo. Papá y Mamá.**

**Hermana. Por acompañarme en momentos importantes y darme tu apoyo.**

**Abuelos. Por sus oraciones incansables, gracias por enseñarme que la sabiduría viene del poder de dios.**

**A mis maestros que en este andar de la vida y de la medicina influyeron con sus lecciones y experiencias para formarme como médico, a todos y cada uno de ellos les dedico cada una de estas páginas de mi tesis.**

**Un agradecimiento especial a mis directores de tesis Dr. Misael Pérez Melgoza y Dra. María Dolores Mejía López por hacer posible esta tesis, a mis asesor Dr. Víctor Manuel Gutiérrez Gómez y a mis revisores.**

## Índice:

| <b>Página</b> |   |
|---------------|---|
| <b>I.</b>     | <b>Resumen..... 1</b>                             |
| <b>II.</b>    | <b>Abstract..... 2</b>                            |
| <b>III.</b>   | <b>Marco Teórico..... 3</b>                       |
| <b>IV.</b>    | <b>Planteamiento del problema..... 9</b>          |
| <b>V.</b>     | <b>Justificación..... 10</b>                      |
| <b>VI.</b>    | <b>Objetivos..... 11</b>                          |
| <b>VII.</b>   | <b>Material y método..... 12</b>                  |
|               | <b>a) Criterios de inclusión..... 13</b>          |
|               | <b>b) Criterios de eliminación..... 13</b>        |
|               | <b>c) Método..... 14</b>                          |
|               | <b>d) Operacionalización de variables..... 15</b> |
|               | <b>e) Análisis estadístico..... 16</b>            |
| <b>VIII.</b>  | <b>Implicaciones éticas..... 17</b>               |
| <b>IX.</b>    | <b>Presupuesto y financiamiento..... 17</b>       |
| <b>X.</b>     | <b>Resultados..... 18</b>                         |
| <b>XI.</b>    | <b>Análisis de resultados..... .....</b>          |
|               | <b>28</b>   |
| <b>XII.</b>   | <b>Conclusiones..... 31</b>                       |
| <b>XIII.</b>  | <b>Recomendaciones..... 32</b>                    |
| <b>XIV.</b>   | <b>Bibliografía..... 33</b>                       |
| <b>XV.</b>    | <b>Anexos..... 34</b>                             |

## **Resumen:**

**Introducción:** La Leucemia Aguda es la enfermedad neoplásica más frecuente en niños a nivel mundial. Las infecciones son las complicaciones más frecuentes en estos pacientes. La principal forma de presentación clínica es la aparición de fiebre en relación a períodos de neutropenia, con posterioridad a los ciclos de quimioterapia. La prevalencia de los patógenos varía entre los países, y centros hospitalarios, por lo que es recomendable realizar vigilancia epidemiológica de los microorganismos identificados y de sus patrones de susceptibilidad a antimicrobianos, para realizar una terapia empírica racional. <sup>(1, 2,5)</sup>

**Objetivo:** Analizar las características epidemiológicas de las complicaciones infecciosas que presentan los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, durante el tratamiento quimioterapéutico en el Hospital para el Niño del IMIEM.

**Material y método:** Se realizó un estudio retrospectivo donde se incluyeron pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda del Hospital para el Niño del IMIEM a partir de enero de 2010 a enero de 2012.

**Resultados:** De un total de 85 niños se excluyeron 17 por expediente incompleto, 13 nunca presentaron episodios y 1 paciente abandono el tratamiento, por lo que el estudio se realizó con 54 pacientes. Se integraron 106 eventos de neutropenia y fiebre, la relación hombre a mujer fue de 62 eventos en niños (58.5%) y 44 eventos en niñas (41.5%). Respecto a la edad los grupos etarios más afectados fueron el de 4 años de edad con 22.2% y el de 3 años fue del 16.6%. Los eventos de neutropenia y fiebre fueron más frecuentes en los niños con LLA de riesgo Habitual con 61.3% (n= 65) que en los de LLA de riesgo Alto con un 38.7% (n= 41). De los 106 eventos analizados el 85.85% (n=91) presentaron solo una complicación infecciosa y el 13.21% (n=14) presentaron 2 complicaciones infecciosas. El promedio de días de estancia intrahospitalaria por evento infeccioso fue de 8.3 días. Se integraron 122 complicaciones infecciosas en los 106 eventos analizados, todos los casos se relacionaron a tratamiento quimioterapéutico y encontramos que el 25.41 % (n=31) de las complicaciones infecciosas fueron Neutropenia y Fiebre sin foco infeccioso localizado. La faringoamigdalitis y la gastroenteritis fueron las complicaciones infecciosas más frecuentes con 22.13% (n= 27) y 12.29% (n= 15) respectivamente. La mucositis se presentó en tercer sitio con 10.65% (n=13). La Infección de vías urinarias y la neumonía fueron la cuarta complicación más frecuente con 6.56% (n=8). Se registro solo 10 cultivos positivos en el total de episodios de neutropenia y fiebre (9.4 %) se observó un predominio de gérmenes Gram (-), vs Gram (+) 50% vs 30%. La mortalidad fue de un 3.7% (n=2) de los cuales no se logró aislar gérmenes en los cultivos tomados.

**Conclusiones:** Los niños con LLA de riesgo habitual presentaron mayor número de complicaciones infecciosas comparados con lo de alto riesgo por lo que podemos concluir mayor toxicidad en las drogas usadas en el protocolo de riesgo habitual. Los episodios de neutropenia y fiebre sin foco infeccioso localizado fueron la principal causa, en segundo lugar faringoamigdalitis y en tercer sitio las gastroenteritis. Los gérmenes gram negativos fueron el principal agente aislado en los cultivos. Hay pocos aislamientos a pesar que se toman cultivos en el 100% de los pacientes.

## **Abstract:**

**Introduction:** Acute leukemia is the most common in children worldwide neoplastic disease. Infections are the most common complications in these patients. The main clinical presentation is the appearance of fever in relation to periods of neutropenia after chemotherapy cycles. The prevalence of pathogens varies between countries and hospitals, so it is advisable to carry out surveillance of microorganisms identified and their antimicrobial susceptibility patterns, to make a rational empirical therapy.

**Objective:** To analyze the epidemiological characteristics of infectious complications experienced by patients with acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy treatment at Hospital para el Niño IMIEM.

**Methods:** A retrospective study where patient diagnosed with Acute Lymphoblastic Leukemia in the Hospital para el Niño IMIEM from January 2010 to January 2012 was performed were included.

**Results:** Of a total of 85 children were excluded for incomplete file 17, 13 never had episodes and 1 patient left the treatment, so that the study was conducted with 54 patients. 106 events of neutropenia and fever were integrated, the male to female ratio was 62 events in children (58.5 %) and 44 events in girls (41.5 %). Regarding the age groups most affected were the age of 4 years old with 22.2 % and 3 years was 16.6 %. The events of neutropenia and fever were more frequent in children with ALL Regular risk 61.3 % (n = 65) than in ALL High risk with 38.7 % (n = 41) . Of the 106 events analyzed, 85.85 % (n = 91) had only one infectious complication and 13.21 % (n = 14) had two infectious complications. The average days of hospital stay per infectious event was 8.3 days. 122 infectious complications were integrated in the 106 events analyzed, all cases were related to chemotherapy treatment and found that 25.41 % (n = 31) of infectious complications were neutropenia and fever without localized infectious focus. The tonsillitis and gastroenteritis were the most frequent infectious complications with 22.13 % (n = 27) and 12.29 % (n = 15) respectively. Mucositis was presented in third with 10.65 % (n = 13). The Urinary tract infection and pneumonia were the fourth most frequent complication with 6.56 % (n = 8). (-) Vs Gram (+) 50 % vs 30 % 10 positive cultures in all episodes of neutropenia and fever ( 9.4 %) was only register a predominance of Gram was observed. Mortality was 3.7% (n = 2) of which we failed to isolate bacteria in cultures taken.

**Conclusions:** Children with ALL had a higher risk of usual number of infectious complications compared with high risk so we can conclude greater toxicity of drugs used in standard risk protocol. Episodes of neutropenia and fever without localized infectious focus were the main cause, second and third place pharyngitis gastroenteritis. Gram -negative bacteria were the main agent isolated in cultures. There are few isolates although cultures are taken in 100% of patients.

## MARCO TEÓRICO:

### LEUCEMIAS AGUDAS EN PEDIATRÍA:

La leucemia aguda (LA) es la enfermedad neoplásica más frecuente en niños a nivel mundial y es la causa de muerte más común en niños menores de 15 años, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, por lo que se considera un problema de salud pública. Se ha estimado que en cifras absolutas la leucemia aguda y el cáncer se presentan cinco veces más frecuentemente en países en vías de desarrollo que en naciones desarrolladas. <sup>(1)</sup> En la República Mexicana sólo se dispone de datos aislados provenientes particularmente de instituciones de la Ciudad de México y hay muy poca información sobre la frecuencia de las neoplasias malignas en las entidades federativas. En México, en base al censo de población nacional de 2005 que reveló una población de 103 millones de habitantes, de los cuales 42% eran niños menores de 15 años de edad, se calculó una incidencia de cáncer de 130 casos nuevos/millón de niños/año, lo que de acuerdo a los datos del censo representarían 4,160 casos de cáncer/año y, de Leucemia aguda entre 1,000 y 1,200 casos nuevos/año, en niños de población abierta. <sup>(2)</sup>

La leucemia es la enfermedad neoplásica más frecuente en los niños, está caracterizada por la proliferación y el crecimiento incontrolado de células linfoides o mieloides inmaduras. Se desconoce la base molecular de la transformación leucémica. Sin embargo, se piensa que en muchos casos un solo progenitor leucémico con capacidad de autorrenovación indefinida sufre una transformación maligna por una mutación somática espontánea o inducida, ya sea por agentes radioactivos, químicos o infecciosos (virales), dando origen a precursores poco diferenciados llamados blastos. Los blastos han perdido su capacidad de diferenciarse hacia células maduras, en respuesta a estímulos fisiológicos normales y, poco a poco, se vuelve una célula predominante en la médula ósea. Cuando la célula anormal es linfóide será leucemia Linfoblástica aguda, cuando es mielóide se hablará de Leucemia Mielóide aguda <sup>(3)</sup>, para los fines de esta tesis solo abordaremos los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda.

La LLA representa aproximadamente el 80% de LA en niños. Alrededor del 20% corresponde a LMA. La mayor incidencia de LLA es entre los 2 y 3 años; siendo 4 veces más frecuente en este grupo etario respecto a los lactantes y 10 veces más que para el grupo los pacientes mayores de 19 años. <sup>(3)</sup>

La evolución clínica de la leucemia Linfoblástica aguda es generalmente corta, con una duración de cuatro a seis semanas. Las manifestaciones clínicas iniciales de la leucemia son muy variables y dependen de la edad del paciente, del sitio de origen y del ritmo de crecimiento de las células leucémicas, del grado de infiltración de la médula ósea, de la magnitud de diseminación y de la extensión de participación extramedular por las células leucémicas, del intervalo entre el inicio de los

síntomas y el diagnóstico, y de la capacidad del hospedero para “montar” una respuesta inmunitaria.<sup>(4)</sup>

La presencia de uno o más de los siguientes síntomas y signos son parte del cuadro clínico de leucemia aguda: Palidez, fatiga, irritabilidad, fiebre inexplicable, infecciones recurrentes o persistentes de vías respiratorias superiores, crecimiento ganglionar generalizado, dolor óseo persistente o inexplicable. Cuando la enfermedad avanza y no se detecta oportunamente, el cuadro clínico se caracteriza por la presencia de síndrome anémico, neutropénico, purpúrico e infiltrativo.<sup>(3)</sup>

En un paciente con Leucemia Aguda en etapa inicial el porcentaje de blastos o células inmaduras en médula ósea aumenta paulatinamente, mientras que los parámetros de la biometría hemática: hemoglobina, recuento de neutrófilos y plaquetas continúan dentro de límites normales y sólo se afectan cuando el porcentaje de blastos en médula ósea excede del 80%. De ahí en adelante se observa un descenso paulatino de los niveles de hemoglobina y del recuento de neutrófilos y plaquetas, siendo el evento final la aparición de blastos en el frotis de sangre periférica.<sup>(4)</sup>

En pacientes con leucemia aguda avanzada, el 75% tienen alteraciones de la Biometría hemática: anemia, leucocitosis, leucopenia, neutropenia y/o trombocitopenia; y en un 20% es posible identificar la presencia de células inmaduras circulantes.

El mejor entendimiento de la biología de la enfermedad y el conocimiento de la farmacología de los agentes quimioterapéuticos en diferentes “protocolos” han mejorado dramáticamente la cura de la enfermedad principalmente en la leucemia Linfoblástica aguda de tal manera, que hoy se logran sobrevividas a largo plazo igual o mayor a 80% de los enfermos, los tratamientos actuales se han adaptado de acuerdo a las características iniciales del paciente de presentar una recaída de la enfermedad y se ha dividido en Riesgo habitual y Riesgo alto.<sup>(3)</sup> (cuadro 1)

Debe llevarse a cabo una evaluación estricta del riesgo a recaer en el momento del diagnóstico, de manera que los pacientes no sean sobretratados o subtratados. La Edad, el recuento leucocitario, el Inmunofenotipo, y el Genotipo de las células leucémicas y la respuesta temprana al tratamiento de la ventana esteroidea o de la inducción a la remisión son frecuentemente utilizados para la clasificación de Riesgo.<sup>(4)</sup>



**Cuadro 1.**

| <b>Características</b>             | <b>Riesgo Habitual</b>   | <b>Alto Riesgo.</b>   |
|------------------------------------|--|---|
| <b>Edad:</b>                       | <b>1-9 años.</b>   | <b>&lt;1 año y &gt; 10</b>  |
| <b>Género</b>                      | <b>Cualquiera.</b>   | <b>Cualquiera.</b>  |
| <b>Cuadro clínico.</b>             | <b>Leucemia reciente.</b>  | <b>Leucemia avanzada</b>  |
| <b>Infiltración extramedular</b>   | <b>Ausente.</b>  | <b>Presente.</b>  |
| <b>Leucocitos</b>                  | <b>&gt;10,000 y &lt; a 50, 000</b>   | <b>&gt;50, 000 mm<sup>3</sup>.</b>  |
| <b>Clasificación FAB</b>           | <b>LI-L2</b>   | <b>L3</b>   |
| <b>Inmunofenotipo</b>              | <b>PCB, CD10+/-</b>  | <b>B madura y T</b>   |
| <b>Genética.</b>                   | <b>Cariotipo normal. Seudo-diploidía, una o dos de las trisomías.(4-10-17) t(1:19)</b>                                   | <b>Hipodiploidía. (30 a 43 cromosomas)</b>  |
| <b>Índice ADN</b>                  | <b>1 a 1.15</b>  | <b>&lt;0.8</b>  |
| <b>RT-PCR</b>                      | <b>E2A/PBX1</b>  |   |
| <b>Respuesta a la PDN</b>          | <b>&lt;1000 blastos en sangre periférica o &lt; 25% de blastos en médula ósea. En el día 7 de la Ventana esteroidea.</b> | <b>Más de 1000 blastos en Sangre periférica o + d 25% de blastos en médula ósea en día 7.</b> |
| <b>Citoreducción temprana.</b>     | <b>Médula ósea en M1 al día 14 de la inducción.</b>  | <b>MO en M2 día 14 de la inducción.</b>   |
| <b>Enfermedad residual mínima.</b> | <b>&lt; 10<sup>3</sup> a la semana 5 y 12.</b>   | <b>&gt; 10<sup>2</sup> a la semana 5 y 12.</b>  |

Los pacientes con leucemia Linfoblástica aguda de Riesgo habitual , de células Pre B , su tratamiento de elección es en base a las drogas conocidas como: 6 mercaptopurina y metotrexate, las drogas como antraciclinas, agentes alquilantes y epidofilotoxinas se prefieren para los pacientes de Alto riesgo que tiene un mala respuesta a antimetabolitos, y que de acuerdo a la hipótesis de Goldie- Coldman el alternar pares de drogas que no tienen resistencia cruzada evitan la aparición de clonas resistentes a drogas y falla terapéutica.

#### **NEUTROPENIA FEBRIL EN LA ENFERMEDAD ONCOLÓGICA.**

Las infecciones son las complicaciones más frecuentes en los pacientes con cáncer. La principal forma de presentación clínica es la aparición de fiebre en relación a períodos de neutropenia, con posterioridad a los ciclos de quimioterapia.  
(5)

En los últimos años se han producido numerosos avances en el enfoque diagnóstico y terapéutico de la neutropenia febril. Estos cambios han causado un gran impacto en la evolución de estos niños, mejorando su calidad de vida y disminuyendo la mortalidad. Latinoamérica es una región donde se atiende una gran cantidad de pacientes con cáncer, y por lo tanto, la neutropenia febril ha

pasado a ser un problema clínico prevalente. Asimismo, nuestro continente ha sido el origen de numerosas publicaciones científicas internacionales en el tema, que son utilizadas en diversas partes del planeta como guía de diagnóstico y tratamiento.<sup>(6)</sup>

Las enfermedades oncológicas representan un importante problema de salud en todo el mundo. De acuerdo a la Declaración de Montevideo del año 1997, sólo 20% de los niños del mundo se beneficiaban con una terapia adecuada en las décadas pasadas. El problema se hace más evidente en los países con recursos limitados a causa del aumento sustancial de la población infantil y el bajo nivel socio-económico. Se estima que el cáncer es la tercera o cuarta causa de muerte en niños de países en desarrollo, incluido nuestro continente.<sup>(7)</sup>

Existen pocos registros de enfermedad oncológica en Latinoamérica. De acuerdo al Registro Oncopediátrico Hospitalario de Argentina, entre los años 2000 y 2005 se diagnosticaron 7.621 casos de cáncer en niños en ese país. Esta enfermedad representó la primera causa de muerte entre los 5 y 15 años de edad. En Chile, datos del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA) estiman una incidencia de 12 a 14 casos por cada 100.000 niños bajo 15 años de edad, lo que extrapolado a toda la población, hace esperar 500 a 600 casos nuevos por año en el país. Hacen falta estadísticas publicadas del resto de las naciones de Latinoamérica.<sup>(8)</sup>

Los niños con cáncer presentan diferente tipo y gravedad de inmunocompromiso, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben. La presencia de neutropenia febril constituye una complicación frecuente y una emergencia infectológica. Se estima que un niño con una leucemia linfoblástica aguda (LLA) la patología oncológica más frecuente en pediatría, recibe tratamiento quimioterápico, en promedio, por dos años, período en el que pueden presentar alrededor de seis episodios de neutropenia febril. Las infecciones representan las complicaciones más frecuentes en estos pacientes y producen una significativa morbi-mortalidad. El abordaje diagnóstico, terapéutico y las medidas de prevención de las infecciones en forma apropiada constituyen un desafío para todo el personal de salud que trata a diario a estos enfermos.<sup>(9)</sup>

#### **DEFINICIONES:**

**Neutropenia:** Recuento absoluto de neutrónicos (RAN) < 500 células/mm<sup>3</sup> o < 1.000 células/mm<sup>3</sup> cuando se predice una caída a una cifra < 500 células/mm<sup>3</sup> en las 24 ó 48 horas siguientes. Un RAN < 100 células/mm<sup>3</sup> es considerado como neutropenia profunda.<sup>(5)</sup>

**Fiebre:** Registro único de temperatura axilar  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  o dos mediciones  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  con una separación, entre ambas determinaciones, de al menos una hora.<sup>(5)</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES EN LATINOAMÉRICA:**

Los niños con neutropenia y fiebre presentan infecciones bacterianas, virales y fúngicas. Respecto a las infecciones bacterianas, se las considera la complicación infecciosa más frecuente y se presentan en estadios tempranos del episodio. Entre 15 y 25% de los niños con neutropenia y fiebre presentarán bacteriemia, y otro porcentaje similar infecciones bacterianas localizadas. Las infecciones fúngicas usualmente ocurren más tardíamente dentro de los episodios de neutropenia y fiebre, y el médico clínico debe considerarlas en un niño que permanece con neutropenia profunda y fiebre luego de al menos 72 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado. Es importante recordar que los niños con cáncer tienen también infecciones virales respiratorias y entéricas, en igual proporción que la población pediátrica inmunocompetente.<sup>(9)</sup>

En las últimas dos décadas se ha observado un cambio en la epidemiología de las infecciones en pacientes con neutropenia febril. Estas modificaciones han obedecido a diversos factores: nuevos tratamientos quimioterápicos, mayor intensidad y duración de la neutropenia, presión de selección creada por el uso de profilaxis antimicrobiana, mayor uso de catéteres venosos centrales, mayor número de procedimientos invasores y mayor tiempo de internación de los pacientes.

Durante la década del 80 se reportaba un predominio de infecciones causadas por bacilos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*). Posteriormente se observó un descenso en la frecuencia de estos patógenos y un aumento relativo de las cocáceas grampositivas, las que en la actualidad tienen una frecuencia entre 45 y 70% (*Staphylococcus coagulans* negativa, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* grupo viridans). Asimismo, se pudo observar un incremento de las infecciones polimicrobianas, especialmente bacteriemias.

Estudios realizados en Chile dan cuenta de un predominio de cocáceas grampositivas en bacteriemias de niños con neutropenia febril (*S. coagulans* negativa 43% y *S. aureus* 16%). Datos similares son reportados en Argentina, pero a diferencia de Chile, en ese país prevaleció *S. aureus* en una serie de 315 bacteriemias.

Debe considerarse además la emergencia de patógenos habituales pero con cambios en sus patrones de susceptibilidad a antimicrobianos, como *Enterococcus* spp resistentes a vancomicina, *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina y/o cefalosporinas de tercera generación, *S. grupo viridans* con resistencia a beta lactámicos y bacilos gramnegativos productores de beta lactamasas de espectro extendido, que afectan con frecuencia a pacientes con neutropenia febril.

Las infecciones fúngicas han aumentado su frecuencia durante la última década en niños con neutropenia febril. Éstas se presentan como infecciones secundarias y sólo 5% lo hace en el comienzo del episodio de neutropenia febril. *Cándida* spp (C.

albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis) son las prevalentes dentro de este grupo, seguido de Aspergillus spp (A. fumigatus, A. flavus, A. niger). En los últimos años se ha reportado la aparición de infecciones fúngicas emergentes resistentes a los antifúngicos de uso habitual (Zygomycetes). En Chile, sobre 445 episodios de neutropenia febril, 9% presentó diagnóstico de enfermedad fúngica invasora donde prevalecieron especies de Candida. Datos de Argentina establecen que 50% de las candidemias fueron causadas por C. albicans y 17% por C. parapsilosis. En un estudio llevado a cabo en Brasil, pudo demostrarse que la mortalidad asociada a estas infecciones fue menor en niños (7,7%) que en adultos (37,4%).

Las infecciones por Pneumocystis jiroveci se observan con mayor frecuencia en niños con leucemia que no reciben quimioprofilaxis rutinariamente y en pacientes que son tratados con medicamentos anti-linfocitarios.

Las infecciones por virus herpes simplex afectan la boca y/o el tracto digestivo en forma secundaria a la administración de la quimioterapia. Las reactivaciones de infección por citomegalovirus son poco frecuentes en estos pacientes. Los virus respiratorios, tales como virus respiratorio sincicial, influenza, adenovirus, parainfluenza y metapneumovirus humano afectan frecuentemente a los pacientes con neutropenia y fiebre con un patrón estacional. En un estudio llevado a cabo en Chile se pudo documentar en 25% de 44 niños con neutropenia febril y síntomas respiratorios una infección viral.

La prevalencia de los patógenos varía entre los países, e incluso entre los centros hospitalarios en una misma ciudad, por lo que es altamente recomendable realizar vigilancia epidemiológica en forma estricta de los microorganismos identificados y de sus patrones de susceptibilidad a antimicrobianos, para realizar una terapia empírica racional y acorde a la realidad institucional), detectar posibles focos de infección, y orientar hacia la etiología del episodio.<sup>(10)</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Con base en lo descrito previamente y por la experiencia en nuestro Hospital, sabemos que la Leucemia linfoblastica aguda, es la leucemia con mayor frecuencia en niños y que requiere quimioterapia agresiva presentando importantes efectos indeseables llegando a ser muy importante la morbi-mortalidad relacionada al tratamiento. De estas complicaciones las secundarias a infecciones son las principales. <sup>(5)</sup>

Hemos observado como la microbiología de los procesos infecciosos en los niños con cáncer ha cambiado a través de los años y con esto también los tratamientos antimicrobianos de este grupo de pacientes. <sup>(5)</sup>

Actualmente los principales centros oncológicos del mundo han realizado estudios para conocer la epidemiología y microbiología de los procesos infecciosos en cada uno de ellos, de esta forma han establecido medidas tanto preventivas como terapéuticas. Varios de estos centros han realizado estudios multicéntricos y de esta forma han desarrollado guías de tratamiento <sup>(8)</sup> sin embargo la mayoría de estos estudios se han realizado en países de primer mundo con situaciones epidemiológicas particulares

El Hospital para el niño del IMIEM es uno de los principales Centros Oncológicos del Estado de México, siendo los pacientes con leucemia linfoblastica los que presentan la mayor frecuencia de complicaciones infecciosas, por lo que nos hemos planteado como problema de investigación; conocer la epidemiología y microbiología de los procesos infecciosos e identificar factores determinantes que presentan nuestros pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda, motivo por el cual nos planteamos la siguiente interrogante.

### **PREGUNTA:**

**¿Cuáles son las características epidemiológicas de los procesos infecciosos que afectan a los pacientes con LLA en el Hospital para el niño del IMIEM durante el periodo de enero del 2010 a enero del 2012?**

## **JUSTIFICACIÓN:**

**En el Hospital para el niño del IMIEM, atiende leucemias agudas desde el año 1993 con protocolos apoyados por un Fideicomiso y Patronatos, desde el año 2007 a través del programa del Seguro Popular, es uno de los principales Centros Oncológicos del Estado de México, y del país, en los años 2010 y 2011 se recibieron 89 niños con diagnóstico de Novo de Leucemia Linfoblástica aguda.**

**La presencia de neutropenia febril, constituye una complicación frecuente en esta población y se vuelve una verdadera emergencia infectológica. Las infecciones en este grupo de pacientes producen una significativa morbi-mortalidad, por lo que su reconocimiento y tratamiento oportuno y eficaz ayudará a mejorar la sobrevida de estos enfermos.<sup>(10)</sup>**

**Por lo anterior consideramos necesario el analizar la epidemiología y las variables asociadas a las complicaciones infecciosas que presentan los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados en nuestra institución.**

**Posterior a este análisis emitir si las hubiera recomendaciones terapéuticas que constituyan una mejora continua en el tratamiento y sobrevida de los pacientes. Valorar la respuesta a los tratamientos antibióticos empíricos empleados.**

**Ya conociendo la epidemiología de los procesos infecciosos que afectan a los pacientes con LLA en tratamiento con quimioterapia podemos proponer estudios prospectivos para establecer factores de riesgo en estos pacientes y mejorar la terapia de soporte en cuanto a complicaciones infecciosas se refiere, pudiendo llegar a establecer guías internas ya con esta base epidemiológica y microbiológica.**

## **OBJETIVO GENERAL:**

**Analizar las características epidemiológicas de las complicaciones infecciosas que presentan los pacientes con Leucemia Linfooblástica Aguda, durante el tratamiento quimioterapéutico en el Hospital para el niño del IMIEM.**

## **Objetivos Secundarios:**

- 1. Determinar la distribución y frecuencia de los eventos infecciosos que presentan los niños con LLA.**
- 2. Identificar factores determinantes para desarrollar complicaciones infecciosas de los pacientes con LLA.**
- 3. Identificar en qué periodo del tratamiento quimioterápico se presentan las complicaciones infecciosas.**
- 4. Establecer en que grupo de edad se presentan los eventos infecciosos.**
- 5. Identificar cuáles son los principales agentes infecciosos relacionados a complicaciones en pacientes con LLA durante el tratamiento quimioterápico.**
- 6. Especificar de qué sitio provienen los aislamientos microbiológicos de los pacientes con LLA.**
- 7. Establecer políticas encaminadas a la prevención, diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de las complicaciones infecciosas en los pacientes con LLA.**

## **MATERIALES Y MÉTODO.**

**TIPO DE ESTUDIO:** Estudio de retrospectivo, observacional y transversal.

**LÍMITE DE ESPACIO:** Expediente del servicio de Hemato-Oncología del Hospital para el Niño del IMIEM

**LIMITE DE TIEMPO:** Enero 2010 a enero del 2012.

**UNIVERSO DE TRABAJO:** Expedientes de los pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica aguda del Hospital Para el Niño del IMIEM a partir de enero de 2010 a enero del 2012.

**INSTRUMENTO DE INVESTIGACION:** Se utilizará hoja de recolección de datos, la cual se encuentra en la sección de anexos.



#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- ❖ Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia confirmado con estudio de inmunofenotipo y biología molecular.
- ❖ Expediente clínico completo.
- ❖ Expedientes de pacientes menores de 15 años.
- ❖ Expedientes de pacientes tratados en nuestra institución.

#### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- ❖ Expedientes de pacientes atendidos fuera de la institución
- ❖ Expediente clínico incompleto
- ❖ Expedientes de pacientes mayores de 15 años

## **MÉTODO**

- ❖ De la base de datos de hematología y oncología pediátrica se identificarán los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.
- ❖ Se buscarán los expedientes en el Archivo del Hospital para el Niño.
- ❖ Se hará la revisión de expedientes seleccionados llenando la hoja de recolección de datos.
- ❖ Clasificación y tabulación de datos obtenidos.
- ❖ Calculo de estadísticas descriptiva moda, mediana, porcentaje, frecuencias.
- ❖ Elaboración de gráficas y análisis de resultados.

**OPERACIÓN DE VARIABLES:**

| Nombre de la variable | Definición   | Definición operacional:  | Escala de Medición        | Tipo de Variable      |
|-----------------------|--|--|---------------------------|-----------------------|
| Edad                  | Tiempo de vida en años de un ser humano  | Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la aplicación la fecha del estudio   | Hasta los 15 años de edad | Cuantitativa continua |
| Fiebre                | Aumento de la temperatura corporal.  | Registro único de temperatura axilar $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38^{\circ}\text{C}$ con una separación, entre ambas determinaciones, de al menos una hora  | Grados centígrados        | Cuantitativa discreta |
| Neutropenia           | Disminución el conteo absoluto de neutrofilos.   | Conteo absoluto de neutrónicos (RAN) $< 500$ células/mm <sup>3</sup> o $< 1.000$ células/mm <sup>3</sup> cuando se predice una caída a una cifra $< 500$ células/mm <sup>3</sup> en las 24 ó 48 horas siguientes. Un RAN $< 100$ células/mm <sup>3</sup> es considerado como neutropenia profunda. | Células/mm <sup>3</sup>   | Cuantitativa continua |
| Quimioterapia         | La quimioterapia es el tratamiento de las enfermedades a través de productos químicos. | La función de la quimioterapia es impedir, en las enfermedades neoplásicas, la reproducción de las células cancerosas. Para esto provoca una alteración celular a través de la síntesis de proteínas o de ácidos nucleicos, o mediante la propia división celular.                                 | Si o no                   | Cualitativa nominal   |

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

**Se utilizó la hoja de recolección de datos como instrumento para la investigación la cual fue diseñada para tal fin, se hizo estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión utilizando el programa SPSS1.**

## **IMPLICACIONES ÉTICAS**

**El estudio se realizó bajo el valor bioético de la confidencialidad de no manejar nombres y solo números de expedientes con solo fin estadístico y de investigación sin repercutir en el estado de salud de los pacientes y como parte del trabajo de titulación.**

**Se realizó el trabajo previa autorización por el subcomité de enseñanza e investigación del hospital para el niño del IMIEM.**

## **PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO**

**Autofinanciable.**

## RESULTADOS:

Se realizó el protocolo de estudio con un total de 85 niños pacientes diagnosticados con Leucemia linfoblástica aguda de enero de 2010 a enero de 2012, y se les dio seguimiento hasta octubre de 2013, del total de 85 pacientes se excluyeron 17 por no contar con expediente completo, 13 nunca presentaron episodios de neutropenia y fiebre y un paciente abandono el tratamiento. Se integraron 106 eventos de neutropenia y fiebre, las características demográficas de nuestros pacientes se establecen en la tabla 1. La relación hombre a mujer se presentaron 62 eventos en el género masculino lo cual corresponde al 58.5% y 44 eventos en el género femenino lo que corresponde al 41.5%. Respecto a la edad los grupos etarios más afectados fueron el de 4 años de edad con 22.2% y el de 3 años fue del 16.6% (rango de 3 meses hasta 15 años de edad). Siendo la más frecuente la LLA de riesgo Habitual con 61.3% (n= 65) seguidas de la LLA de riesgo Alto con un 38.7% (n= 41) cada una. El promedio de eventos de neutropenia y fiebre que presentaron los 54 pacientes fue de 1.96 eventos cada uno (rango 1 – 7) las características de la población se presentan en las Tabla 1 - 4.

Tabla 1. Características de la población de estudio

| Género        |       |             |
|---------------|-------|-------------|
| Género        | Casos | Porcentajes |
| Hombres       | 31    | 57.4%       |
| Mujeres       | 23    | 42.6%       |
| Total         | 54    | 100%        |
| Edad          |       |             |
| Edad          | Casos | Porcentajes |
| ≤ 12 meses    | 6     | 11.1%       |
| >1 a 5 años   | 30    | 55.5%       |
| >5 a 10 años  | 13    | 24.1%       |
| >10 a 15 años | 5     | 9.3%        |
| Total         | 54    | 100%        |

**Tabla 2. Características de la población de estudio, diagnóstico de LLA.**

| <b>Diagnóstico de LLA</b> |                           |                    |
|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| <b>Diagnóstico</b>        | <b>Riesgo por:</b>        | <b>Porcentajes</b> |
| <b>Alto riesgo</b>        | <b>Edad</b>               | <b>9.3 %</b>       |
|                           | <b>Carga Tumoral</b>      | <b>18.5 %</b>      |
|                           | <b>Recaída SNC</b>        | <b>5.5 %</b>       |
|                           | <b>Recaída M.O.</b>       | <b>1.9 %</b>       |
|                           | <b>Células T</b>          | <b>3.7 %</b>       |
|                           | <b>T(1:19)</b>            | <b>3.7 %</b>       |
|                           | <b>Tratamiento previo</b> | <b>1.9 %</b>       |
| <b>Riesgo habitual</b>    |                           | <b>55.5 %</b>      |
| <b>Total</b>              |                           | <b>100 %</b>       |

**Tabla 3. Características de la población de estudio, número de eventos.**

| <b>Eventos de neutropenia y fiebre por paciente</b> |                        |                    |                  |                   |
|---|------------------------|--------------------|------------------|-------------------|
| <b>Número de eventos</b>                            | <b>Riesgo Habitual</b> | <b>Riesgo Alto</b> | <b>Pacientes</b> | <b>Porcentaje</b> |
| <b>1</b>  | <b>16</b>              | <b>12</b>          | <b>28</b>        | <b>52 %</b>       |
| <b>2</b>  | <b>5</b>               | <b>7</b>           | <b>12</b>        | <b>22 %</b>       |
| <b>3</b>  | <b>2</b>               | <b>5</b>           | <b>7</b>         | <b>13%</b>        |
| <b>4</b>  | <b>4</b>               | <b>0</b>           | <b>4</b>         | <b>7.4 %</b>      |
| <b>5</b>  | <b>2</b>               | <b>0</b>           | <b>2</b>         | <b>3.7%</b>       |
| <b>6</b>  | <b>0</b>               | <b>0</b>           | <b>0</b>         | <b>0%</b>         |
| <b>7</b>  | <b>1</b>               | <b>0</b>           | <b>1</b>         | <b>1.8%</b>       |
| <b>Total</b>  | <b>30</b>              | <b>24</b>          | <b>54</b>        | <b>100%</b>       |

**Tabla 4. Características de la población de estudio, número de complicaciones.**

| <b>No. de complicaciones por paciente</b> |                          |                   |
|---|--------------------------|-------------------|
| <b>Número de Complicaciones</b>           | <b>Número de eventos</b> | <b>Porcentaje</b> |
| <b>1</b>                                  | <b>91</b>                | <b>85.85%</b>     |
| <b>2</b>                                  | <b>14</b>                | <b>13.21%</b>     |
| <b>3</b>                                  | <b>1</b>                 | <b>0.94%</b>      |
| <b>Total</b>                              | <b>106</b>               | <b>100%</b>       |

De los 106 eventos que se analizaron, 29.25% (n= 31) fueron eventos de Neutropenia y Fiebre sin foco infeccioso localizado, así mismo el 85.85% (n=91) presentaron solo una complicación infecciosa y el 13.21% (n=14) presentaron 2 infecciones durante el evento de neutropenia y fiebre. El promedio de días de estancia intrahospitalaria por evento de neutropenia y fiebre fue de 8.3 días (rango de 1 - 76 días) tabla 1. Requiriendo un promedio 2.7 días en urgencias (rango de 1 - 19 días).

Se integraron 122 complicaciones infecciosas en los 106 eventos analizados, todos los casos se relacionaron a tratamiento quimioterapéutico.

Se analizaron los 106 episodios de Neutropenia y fiebre relacionadas al tratamiento quimioterapéutico, lo cual establecimos en la tabla 5, y encontramos que:

- El 25.41 % (n=31) de los eventos fueron Neutropenia y Fiebre sin foco infeccioso localizado.
- La Faringoamigdalitis y la Gastroenteritis fueron las complicaciones infecciosas más frecuentes cada una de ellas con 22.13% (n= 27) y 12.29% (n= 15) respectivamente.
- La Mucositis se presentó en tercer sitio con 10.65% (n=13).
- La Infección de Vías Urinarias y la Neumonía fueron la cuarta complicación infecciosa más frecuente con 6.56% (n=8)
- La Colitis Neutropénica continua con la lista afectando en un 5.74% (n=7) a nuestros pacientes.



**Tabla 5. Complicaciones Infecciosas que se presentaron en los 106 eventos de Neutropenia y Fiebre.**

| <b>Complicación Infecciosa</b>                              | <b>Casos</b> | <b>Porcentaje</b> |
|---|--------------|-------------------|
| <b>Neutropenia y Fiebre sin foco infeccioso localizado.</b> | <b>31</b>    | <b>25.41%</b>     |
| <b>Faringoamigdalitis</b>                                   | <b>27</b>    | <b>22.13%</b>     |
| <b>Gastroenteritis</b>                                      | <b>15</b>    | <b>12.29%</b>     |
| <b>Mucositis</b>  | <b>13</b>    | <b>10.65%</b>     |
| <b>Infección Vías Urinarias</b>                             | <b>8</b>     | <b>6.56%</b>      |
| <b>Neumonía</b>   | <b>8</b>     | <b>6.56%</b>      |
| <b>Colitis Neutropénica</b>                                 | <b>7</b>     | <b>5.74%</b>      |
| <b>Otitis Media Aguda</b>                                   | <b>3</b>     | <b>2.46%</b>      |
| <b>Celulitis</b>  | <b>2</b>     | <b>1.64%</b>      |
| <b>Flebitis</b>   | <b>1</b>     | <b>0.82%</b>      |
| <b>Herpes Zoster</b>  | <b>1</b>     | <b>0.82%</b>      |
| <b>Absceso odontogénico</b>                                 | <b>1</b>     | <b>0.82%</b>      |
| <b>Absceso pancreático</b>                                  | <b>1</b>     | <b>0.82%</b>      |
| <b>Absceso submandibular</b>                                | <b>1</b>     | <b>0.82%</b>      |
| <b>Meningoencefalitis</b>                                   | <b>1</b>     | <b>0.82%</b>      |
| <b>Infección relacionada a Catéter</b>                      | <b>1</b>     | <b>0.82%</b>      |
| <b>Varicela</b>   | <b>1</b>     | <b>0.82%</b>      |
| <b>Porcentaje</b>   | <b>122</b>   | <b>100%</b>       |

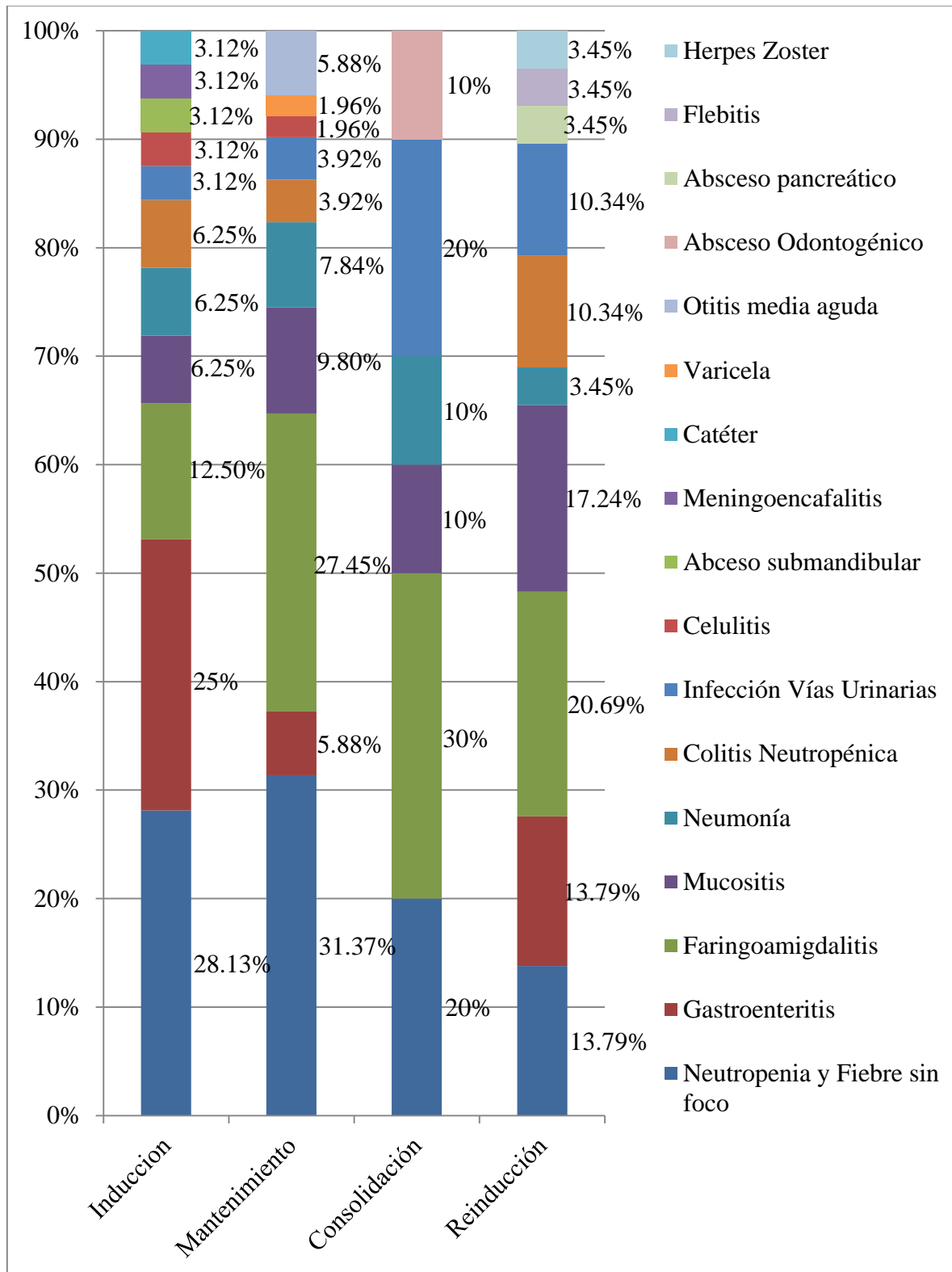
Durante los eventos de neutropenia y fiebre con o sin foco infeccioso relacionado el promedio de antibióticos utilizados en cada uno de estos fue de 3.1 con un rango que fue desde 1 hasta 8 antimicrobianos por caso.

Observamos que el 41.80% (n=51) de complicaciones ocurrieron durante la fase mantenimiento; 26.23% en inducción a la remisión (n=32); 8.20% en consolidación (n=10) en la etapa de reinducción 23.77% (n=29), en este caso habrá que aclarar que el tratamiento de quimioterapia en la fase de mantenimiento es diferente si es de alto riesgo o de riesgo habitual. Tabla 6 y figura 1.

**Tabla 6. Complicaciones Infecciosas por fase de Quimioterapia:**

| <b>Complicación Infecciosa</b>         | <b>Inducción</b> | <b>Mantenimiento</b> | <b>Consolidación</b> | <b>Reinducción</b> |               |
|--|------------------|----------------------|----------------------|--------------------|---------------|
| <b>Neutropenia y Fiebre sin foco</b>   | <b>9</b>         | <b>16</b>            | <b>2</b>             | <b>4</b>           |               |
| <b>Gastroenteritis</b>                 | <b>8</b>         | <b>3</b>             | <b>0</b>             | <b>4</b>           |               |
| <b>Faringoamigdalitis</b>              | <b>4</b>         | <b>14</b>            | <b>3</b>             | <b>6</b>           |               |
| <b>Mucositis</b>                       | <b>2</b>         | <b>5</b>             | <b>1</b>             | <b>5</b>           |               |
| <b>Neumonía</b>                        | <b>2</b>         | <b>4</b>             | <b>1</b>             | <b>1</b>           |               |
| <b>Colitis Neutropénica</b>            | <b>2</b>         | <b>2</b>             | <b>0</b>             | <b>3</b>           |               |
| <b>Infección Vías Urinarias</b>        | <b>1</b>         | <b>2</b>             | <b>2</b>             | <b>3</b>           |               |
| <b>Celulitis</b>                       | <b>1</b>         | <b>1</b>             | <b>0</b>             | <b>0</b>           |               |
| <b>Absceso submandibular</b>           | <b>1</b>         | <b>0</b>             | <b>0</b>             | <b>0</b>           |               |
| <b>Meningoencefalitis</b>              | <b>1</b>         | <b>0</b>             | <b>0</b>             | <b>0</b>           |               |
| <b>Infección relacionada a Catéter</b> | <b>1</b>         | <b>0</b>             | <b>0</b>             | <b>0</b>           |               |
| <b>Otitis Media Aguda</b>              | <b>0</b>         | <b>3</b>             | <b>0</b>             | <b>0</b>           |               |
| <b>Flebitis</b>                        | <b>0</b>         | <b>0</b>             | <b>0</b>             | <b>1</b>           |               |
| <b>Herpes Zoster</b>                   | <b>0</b>         | <b>0</b>             | <b>0</b>             | <b>1</b>           |               |
| <b>Absceso odontogénico</b>            | <b>0</b>         | <b>0</b>             | <b>1</b>             | <b>0</b>           |               |
| <b>Absceso pancreático</b>             | <b>0</b>         | <b>0</b>             | <b>0</b>             | <b>1</b>           |               |
| <b>Varicela</b>                        | <b>0</b>         | <b>1</b>             | <b>0</b>             | <b>0</b>           |               |
| <b>Porcentaje</b>                      | <b>100%</b>      | <b>26.23%</b>        | <b>41.80%</b>        | <b>8.20%</b>       | <b>23.77%</b> |

**Figura 1. Complicaciones Infecciosas por Fase de Quimioterapia**



Durante la Inducción a la remisión las complicaciones infecciosas más frecuentes fueron de neutropenia y fiebre sin foco infeccioso localizado junto con la gastroenteritis, cada uno con 28.1% (n=9) y 25% (n=8) en esta fase; la faringoamigdalitis se presentó en 12.5%, lo cual se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7. Complicaciones infecciosas durante la inducción a la remisión.

| Complicación Infecciosa                              | Inducción a la remisión | Porcentaje |
|--|-------------------------|------------|
| Neutropenia y Fiebre sin foco infeccioso localizado. | 9                       | 28.1 %     |
| Gastroenteritis                                      | 8                       | 25 %       |
| Faringoamigdalitis                                   | 4                       | 12.5 %     |
| Mucositis  | 2                       | 6.3 %      |
| Neumonía   | 2                       | 6.3 %      |
| Colitis Neutropénica                                 | 2                       | 6.3 %      |
| Infección Vías Urinarias                             | 1                       | 3.1 %      |
| Celulitis  | 1                       | 3.1 %      |
| Absceso submandibular                                | 1                       | 3.1 %      |
| Meningoencefalitis                                   | 1                       | 3.1 %      |
| Infección relacionada a catéter                      | 1                       | 3.1 %      |
| <b>Totales</b>                                       | <b>32</b>               | <b>100</b> |

En la fase de Mantenimiento encontramos el 41.80% (n=51) de las complicaciones infecciosas, fueron los episodios de neutropenia y fiebre sin foco las más comunes con el 31.4 % (n=16), seguidos de la Faringoamigdalitis con 27.4 % (n=14) y de la Mucositis con un 9.8% (n=5); les sigue la Neumonía con un 7.8 % (n=4); la Gastroenteritis y la Otitis media aguda presentaron un 5.9 % (n=3); el resto se describen en la tabla 8.

Tabla 8. Complicaciones Infecciosas durante la fase de Mantenimiento

| Complicación Infecciosa                              | Mantenimiento | Porcentaje |
|--|---------------|------------|
| Neutropenia y Fiebre sin foco infeccioso localizado. | 16            | 31.4 %     |
| Faringoamigdalitis                                   | 14            | 27.4 %     |
| Mucositis  | 5             | 9.8 %      |
| Neumonía   | 4             | 7.8 %      |
| Gastroenteritis                                      | 3             | 5.9 %      |

|                             |    |       |
|-----------------------------|----|-------|
| Otitis media aguda          | 3  | 5.9 % |
| Colitis Neutropénica        | 2  | 3.9 % |
| Infección de Vías Urinarias | 2  | 3.9 % |
| Celulitis                   | 1  | 2 %   |
| Varicela                    | 1  | 2 %   |
| Porcentajes                 | 51 | 100 % |

En la fase de Consolidación encontramos el 8.20% (n=10) de las complicaciones infecciosas, se presentaron en el siguiente orden; con el 30% (n=3) la faringoamigdalitis fue la mayor frecuencia, la siguieron la neutropenia y fiebre sin foco infeccioso localizado y la Infección de Vías Urinarias con el 20% (n=2); el resto se describen en la tabla 9.

**Tabla 9. Complicaciones Infecciosas durante la fase de Consolidación**

| Complicación Infecciosa                              | Consolidación | Porcentaje |
|--|---------------|------------|
| Faringoamigdalitis                                   | 3             | 30%        |
| Neutropenia y fiebre sin foco infeccioso localizado. | 2             | 20%        |
| Infección de Vías Urinarias                          | 2             | 20%        |
| Mucositis  | 1             | 10%        |
| Neumonía   | 1             | 10%        |
| Absceso Odontogénico                                 | 1             | 10%        |
| Totales  | 10            | 100%       |

En la fase de Reinducción encontramos el 24% (n=29) de las complicaciones infecciosas, la más frecuente con el 20.6 % (n=6) fue la faringoamigdalitis seguida por la Mucositis con 17.24% (n=5), continuaron la neutropenia y fiebre sin foco infeccioso localizado y la Gastroenteritis con el 13.8 % (n=4), la Infección de Vías Urinarias y la Colitis Neutropénica con el 10.3 % (n=3) siguieron en el orden; el resto se describen en la tabla 10.

**Tabla 10. Complicaciones Infecciosas durante la fase de Reinducción**

| <b>Complicación Infecciosa</b>       | <b>Reinducción</b> | <b>Porcentaje</b> |
|--------------------------------------|--------------------|-------------------|
| <b>Faringoamigdalitis</b>            | <b>6</b>           | <b>20.6 %</b>     |
| <b>Mucositis</b>                     | <b>5</b>           | <b>17.2 %</b>     |
| <b>Neutropenia y Fiebre sin foco</b> | <b>4</b>           | <b>13.8 %</b>     |
| <b>Gastroenteritis</b>               | <b>4</b>           | <b>13.8 %</b>     |
| <b>Colitis Neutropénica</b>          | <b>3</b>           | <b>10.3 %</b>     |
| <b>Infección Vías Urinarias</b>      | <b>3</b>           | <b>10.3 %</b>     |
| <b>Neumonía</b>                      | <b>1</b>           | <b>3.5 %</b>      |
| <b>Flebitis</b>                      | <b>1</b>           | <b>3.5 %</b>      |
| <b>Herpes Zoster</b>                 | <b>1</b>           | <b>3.5 %</b>      |
| <b>Absceso pancreático</b>           | <b>1</b>           | <b>3.5 %</b>      |
| <b>Totales</b>                       | <b>24</b>          | <b>100 %</b>      |

Solo tuvimos 10 números de aislamientos en el total de episodios de neutropenia y fiebre, lo que corresponde al 9.4 % de todos los eventos estudiados. Los cultivos positivos y los agentes fueron los siguientes:

**Tabla 11. Cultivos positivos.**

|               |                         |
|---------------|-------------------------|
| <b>Número</b> | <b>Cultivos</b>         |
| <b>4</b>      | <b>Hemocultivo</b>      |
| <b>3</b>      | <b>Urocultivo</b>       |
| <b>2</b>      | <b>Punta de Catéter</b> |
| <b>1</b>      | <b>Coprocultivo.</b>    |

**Tabla 12. Gram positivos y gram negativos.**

| Número                 | Gérmenes aislados                   |
|------------------------|-------------------------------------|
| <b>Gram Negativos:</b> |                                     |
| 1                      | Enterobacter cloacae                |
| 1                      | Enterococcus faecium                |
| 1                      | Enterococcus faecalis               |
| 1                      | E. Coli enteropatogena del grupo A. |
| 1                      | E. Coli BLEE                        |
| <b>Gram positivos</b>  |                                     |
| 1                      | Streptococcus pneumoniae            |
| 1                      | Staphylococcus aureus.              |
| 1                      | Staphylococcus hominis              |
| <b>Hongos</b>          |                                     |
| 2                      | Candida albicans                    |

Ninguno se identificó en pacientes de los que fallecieron.

El 14% (n=15) de los eventos de neutropenia y fiebre estaban asociadas a complicaciones no infecciosas, en primer lugar las complicaciones hemorrágicas asociadas a plaquetopenia en un 7.5% (n=8), el resto se describe en la tabla 10.

**Tabla 13.**

| Complicación no infecciosa | Número | Porcentaje |
|----------------------------|--------|------------|
| Pancreatitis               | 4      | 3.7 %      |
| Hemorragias                | 8      | 7.5 %      |
| Diabetes Mellitus          | 3      | 2.8 %      |
| Total                      | 15     | 14%        |

**Mortalidad:**

La mortalidad fue de un 3.7% (n=2) de los pacientes, de los cuales no se logro aislar gérmenes en los cultivos de estos pacientes.

**Tabla 14.**

| Edad y género.        | Diagnóstico         | Fase del tratamiento | Complicación  |
|-----------------------|---------------------|----------------------|---|
| 13 años<br>Masculino. | LLA Alto riesgo     | Reinducción.         | Gastroenteritis.<br>Choque séptico.<br>Hemorragia de<br>Tubo digestivo<br>Alto.                   |
| 4 años<br>Femenino.   | LLA Riesgo Habitual | Mantenimiento.       | Sin foco infeccioso<br>Localizado.<br>Choque séptico.<br>Hemorragia de<br>Tubo digestivo<br>Alto. |

## **ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS:**

Se estudiaron 54 pacientes, predominando los del género masculino (n=31) sobre el género femenino (n=23), los pacientes recibían tratamientos de leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual y de riesgo alto los cuales son muy semejantes en la inducción a la remisión pero la consolidación y el mantenimiento es diferente. En el riesgo habitual usamos inducción a la remisión con 4 drogas (Prednisona, vincristina, daunorrubicina, L-asparaginasa) consolidación con etoposido, citarabina, metotrexate dosis intermedias (2 gramos por metro cuadrado), ciclos de ciclofosfamida, citarabina y 6 mercaptopurina, y ciclos de 6 mercaptopurina con daunorrubicina, citarabina y prednisona, para luego continuar con mantenimiento a base de 6 mercaptopurina y metotrexate oral por tres meses, y reinducciones sistémicas en 5 ocasiones, al inicio con 4 drogas y después del año con tres drogas, completando el tratamiento al tener 120 semanas de quimioterapia.

En cambio en el tratamiento de alto riesgo la inducción a la remisión son 4 drogas (prednisona, vincristina, daunorrubicina, L-asparaginasa) y se consolida con citarabina y etoposido y metotrexate a dosis intermedias (2 gramos metro cuadrado de superficie corporal) después de esto recibe 120 semanas de mantenimiento con pares de drogas semanales y durante el primer año 10 hospitalizaciones con metotrexate a dosis intermedias de 2 gramos por metro cuadrado de superficie corporal con un solo periodo de reinducción a la semana 16, con 4 drogas, ambos tratamientos reciben profilaxis al SNC con triple droga intratecal.

Los pacientes que recibieron tratamiento con riesgo habitual fueron 30 y los pacientes que recibieron tratamiento con riesgo alto fueron 24, observamos que de los 106 eventos de neutropenia y fiebre, 38.6 % corresponde a pacientes que recibieron esquema de tratamiento de alto riesgo mientras que el 61.4% corresponde a paciente con tratamiento de riesgo habitual. Las características clínicas de los pacientes en ambos grupos fueron comparables.

En nuestro estudio la detección de focos infecciosos en los episodios de neutropenia y fiebre fue del 74.5 % lo cual coincide con lo referido por Bárbara Puga L y Cols. (2003) <sup>(11)</sup> en su estudio, donde refieren un 70 %, la detección de focos clínicos en nuestro instituto respecto a la literatura es similar y esto debe a que los síntomas referidos por el paciente son considerados como evidencia de foco infeccioso, aun en ausencia de signos clínicos de inflamación, esta orientación nos parece importante ya que nos permite utilizar un esquema antibiótico de menor espectro y de menor costo, que se amplía según los gérmenes habituales de cada sitio comprometido.

Respecto a los focos clínicos encontrados, la mayor prevalencia de foco oral (Faringoamigdalitis y mucositis) en nuestros pacientes, 36 % vs 29 % referido por la literatura <sup>(11)</sup> está en relación a la deficiente salud oral de nuestra población. Encontramos también, una mayor prevalencia de foco gastrointestinal, probablemente relacionada con los malos hábitos higiénicos dietéticos antes



mencionados y en relación a la gravedad de la inmunosupresión de nuestros pacientes.

El porcentaje de cultivos positivos en nuestro estudio fue del 9.4 %, la cual es muy baja respecto a 30 % reportado de cultivos positivos en estudios internacionales. <sup>(11)</sup> Esta diferencia podría explicarse por el inicio de esquemas antibióticos previo a la toma de cultivos, a técnicas deficientes en el laboratorio o las técnicas de toma de muestras. la atención de los pacientes. Tenemos pocos aislamientos sin embargo si se toman hemocultivos en el 100% de los pacientes.

Respecto a los agentes microbiológicos aislados, se observó un predominio de gérmenes Gram (-), sobre los Gram (+) 50% vs 30%. Nuestros resultados son similares a los descritos por países en vías de desarrollo en Sudamérica donde reporta 54% vs 44%.<sup>(11)</sup> Estos difieren de los hallazgos actuales en los países más desarrollados, donde los gérmenes más frecuentes son los Gram (+). <sup>(11)</sup> Este resultado se debe al uso habitual de catéteres y de técnicas invasivas. El uso de accesos venosos centrales en nuestros pacientes se cuantifico en 4 pacientes infectados (7.4 %) de los cuales en 2 (50%) se aislaron gérmenes.

La efectividad clínica del primer esquema antibiótico observada en nuestro estudio es del 49 %, lo que resulta inferior respecto a estudios internacionales reportados hasta del 60% <sup>(11)</sup>. Quizás se deba a que en la neutropenia profunda la respuesta a los antibióticos es más lenta, con declinación de la fiebre más tardía y que probablemente la primera evaluación del esquema antibiótico deba postergarse al quinto día y no a las 72 h, en los pacientes que se mantienen febriles pero estables.

Otro factor que puede incidir en esta baja respuesta inicial es la falta de adición de antibióticos por foco, que se observó en 31 episodios, lo que puede retardar la respuesta clínica. Estos resultados muestran que es posible realizar un esquema de adición de antibióticos en forma progresiva, evitando resistencias bacterianas y con costos reducidos, sin afectar la mortalidad.

Si se analiza el valor pronóstico de cada variable, observamos que constituyen factores de riesgo de mortalidad por infección: la leucemia aguda linfoblástica, trombocitopenia, hemorragia de tubo digestivo, neutropenia febril en reinducción, que exista un foco abdominal y que la respuesta al primer esquema antibiótico no sea efectiva.

Es reconocido que el riesgo de mortalidad por LLA aumenta con la edad, lo que asociado a menor número de respuesta al tratamiento, esto explica el desarrollo de múltiples protocolos para el manejo de la leucemia aguda. Llama la atención el hallazgo de una mayor morbilidad en LLA de riesgo habitual comparación con LLA re alto riesgo (61.4 vs 38.6%), que se relaciona directamente con la puesta en marcha de un protocolo de tratamiento de riesgo habitual que incluye el uso de corticoides en dosis altas y períodos de aplasia más intensos y prolongados, con un mayor riesgo de desarrollar infecciones micóticas.

También es un hecho conocido que existe un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad durante la quimioterapia de inducción de la remisión y reinducción, en comparación con el mantenimiento, esto considerado por la neutropenia es más severo y más prolongado y los pacientes suelen iniciar tratamiento estando sépticos. <sup>(11)</sup>

El hallazgo del foco abdominal como factor de riesgo, probablemente está en relación a la gravedad de las sepsis por Gram (-) a pesar de que estamos cubriendo precozmente agentes como la pseudomonas, ya que en las guías de práctica clínica de nuestro hospital se incorporó en primera línea ceftazidima, por lo que valdría la pena iniciar esquemas con mayor cobertura a este grupo de bacterias (Gram -) con cefalosporina de 4ª generación.

## **CONCLUSIONES:**

**Durante la fase de mantenimiento fue donde se registró mayor número de eventos de neutropenia y fiebre, esto difiere de lo registrado en la literatura internacional, donde la es la inducción a la remisión el periodo de mayor riesgo de complicaciones infecciosas dado que se presentan neutropenias más profundas y prolongadas.**

**Los pacientes con leucemia linfoblástica de riesgo habitual presentaron mayor número de complicaciones infecciosas en comparación de los pacientes con LLA de alto riesgo por lo que podemos concluir mayor toxicidad en las drogas usadas en el protocolo de riesgo habitual.**

**Nuestro estudio demuestra que la incorporación temprana de tratamiento antibiótico en neutropenia febril produjo una disminución significativa de la mortalidad (4%) por infección en comparación con otros estudios internacionales.**  
(10)

**Hay pocos aislamientos a pesar que se toman cultivos en el 100% de los pacientes, esto puede deberse al inicio temprano del tratamiento, mala técnica en los procesos del laboratorio, o a la mala técnica de la toma de muestras.**

**Los episodios de neutropenia y fiebre sin foco infeccioso localizado fueron la principal causa, en segundo lugar faringoamigdalitis y en tercer sitio las gastroenteritis.**

**Los gérmenes gram negativos fueron el principal agente aislado en los cultivos de los pacientes con neutropenia y fiebre.**

## **RECOMENDACIONES:**

- 1. Solicitar a todos los pacientes a su ingreso exámenes destinados a evaluar su estado general, detectar focos infecciosos y su probable etiología, y evaluar parámetros utilizados de predicción de riesgo: Biometría Hemática con recuento de plaquetas, hemocultivos, urocultivos, proteína C reactiva, examen general de orina, radiografía de tórax.**
- 2. Aplicar modelos de predicción de riesgo a los episodios de neutropenia y fiebre para su categorización, la clave está en contar con buenos modelos de predicción de riesgo, específicos, sensibles y con buenos valores predictivos.**
- 3. Se recomienda la hospitalización inmediata e iniciar tratamiento intravenoso con cefalosporina de tercera generación como ceftazidima con cobertura antipseudomonas o cefalosporina de cuarta generación, la elección de una u otra dependerá del foco clínico sospechado y los perfiles de resistencia reportadas en la institución.**
- 4. Se recomienda observar un uso racional de los antimicrobianos prefiriendo aquellos de espectro más reducido para combatir infecciones por agentes que sea susceptibles a aquellos y reservar el uso empírico de carbapenémicos como segunda línea terapéutica.**
- 5. Dado el pobre aislamiento en los cultivos se recomienda mejorar la técnica de toma de estos, así como revisar los procesos usados en el laboratorio.**
- 6. Evaluar el esquema de quimioterapia de riesgo habitual ya que se pudo concluir mayor toxicidad de las drogas usadas.**

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. **PUI CH, CAMPANA D-EVANS WE. Childhood acute lymphoblastic Leukemia-current status and future perspectives. The Lancet Oncology 2001; Oct 2 (10): 597–607.**
2. **Base de datos de la Dirección de Prevención y Tratamiento del Cáncer en la infancia y la adolescencia, 2007-2008.**
3. **Guía de práctica clínica. “Diagnostico temprano de leucemia aguda en la infancia y adolescencia en el primer nivel de atención. SSA-061-08: 2-25.**
4. **SALZERW DEVIDAS M, CARROLL W, WUBUCJM PULLEN J, HUNGER SP AND CAMITTA BA.”Long term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia” 1984-2001: a report from the children oncology group. Leukemia 24 (2): 355–70, 2010.**
5. **TORDECILLA J, CAMPBELL M, JOANNON P. Neutropenia febril en niños con cáncer. Rev Chil Pediatr 1994; 65: 149-53.**
6. **ANA VERENA ALMEIDA MENDES, ROBERTO SAPOLNIK, NÚBIA MENDONÇA: New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. J. Pediatr (Rio J). 2007; 83 (2 suppl): S54-63.**
7. **JARAMILLO ARANGO, CAROLINA; VALENCIA MONTOYA, ISABEL CRISTINA; ARISTIZÁBAL GIL, MARÍA ADELAIDA Neutropenia febril en pacientes pediátricos: un enfoque diagnóstico y terapéutico. Iatreia, vol. 22, núm 3, septiembre, 2009, pp. 235-245.**
8. **MARÍA ELENA SANTOLAYA DE P., RICARDO RABAGLIATI B., TERESA BIDART H., ERNESTO PAYÁ G., ANA M. GUZMÁN D., RICARDO MORALES I., STEPHANIE BRAUN J., LUCÍA BRONFMAN F. MARCELA FERRÉS G., CLAUDIO FLORES P., PATRICIA GARCÍA C., LUZ M. LETELIER S., BÁRBARA PUGA L., CARMEN SALGADO M., LUIS THOMPSON M., JUAN TORDECILLA C. Y MARCELA ZUBIETA A. Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia. Rev Chil Infect 2005; 22 Suppl 2: S79-113.**
9. **PIZZO PA. Infectious complications in the pediatric cancer patient. Principles and practice of pediatric oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1997. p. 1069-114.**
10. **YANAHARA SOLÍS, ANA M. ÁLVAREZ, DAVID FUENTES, DANIELA DE LA BARRA, CARMEN L. AVILÉS, ANA BECKER, CARMEN SALGADO, PAMELA SILVA, SANTIAGO TOPELBERG, JUAN TORDECILLA, MÓNICA VARAS, MILENA VILLARROEL, TAMARA VIVIANI, MARCELA ZUBIETA, SÓCRATES AEDO Y MARÍA E. SANTOLAYA BLOODSTREAM. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004- 2009. Rev Chil Infect 2012; 29 (2): 156-162**
11. **BÁRBARA PUGA L, ISMAEL PUGA RB, MARÍA ELENA CABRERA C, MARÍA SOLEDAD UNDURRAGA S, CAROLINA GUERRA CA, GONZALO URREJOLA SC, PILAR TORO VC. High risk febrile neutropenia in acute leukemia. The experience of a public hospital. Rev Méd Chile 2003; 131: 1023-1030.**

## ANEXOS:

### Formato de recolección de datos:

|   |  |                     |                   |
|---|--|---------------------|-------------------|
| Nombre del paciente: _____  |  |                     |                   |
| Número de Expediente: _____   | Género: _____                            | Edad: _____         |                   |
| Peso: _____ Kg  | Percentil: _____                         |                     |                   |
| Talla: _____ Kg   | Percentil: _____                         |                     |                   |
| Diagnóstico de Leucemia: _____  |  |                     |                   |
| Fecha de Diagnóstico: _____   | Riesgo: _____                            | por: _____          |                   |
| Protocolo de quimioterapia: _____   |  |                     |                   |
| Fecha del primer ciclo de quimioterapia   | Inicio: _____                            | Término: _____      |                   |
| Quimioterapia recibida (drogas): _____  |  |                     |                   |
| <b>HOSPITALIZACIÓN AL INGRESO:</b>  |  |                     |                   |
| Fecha de Ingreso: ____ Fecha de Egreso: ____ Días totales de estancia en el hospital: _____ |  |                     |                   |
| Servicios de estancia en el hospital:   |  |                     |                   |
| Servicio 1: _____   | Días de estancia: _____                  | Infección: _____    |                   |
| Servicio 2: _____   | Días de estancia: _____                  | Infección: _____    |                   |
| Servicio 3: _____   | Días de estancia: _____                  | Infección: _____    |                   |
| Presento complicación infecciosa durante el primer ciclo de quimioterapia si: ____ No: ____ |  |                     |                   |
| Fecha de presentación de la complicación infecciosa: _____                                  |  |                     |                   |
| Qué complicación infecciosa:  |  |                     |                   |
| Neutropenia y fiebre sin foco:  |  |                     |                   |
| Mucositis bucal:  | Grado: _____                             | Mucositis perianal: |                   |
| Celulitis   | Comunitaria: ____                        | Nosocomial: ____    |                   |
| Neumonía:   | Comunitaria: ____                        | Nosocomial: ____    |                   |
| Infección de Vías Urinarias:  | Comunitaria: ____                        | Nosocomial: ____    |                   |
| Diarrea:  | Comunitaria: ____                        | Nosocomial: ____    |                   |
| Colitis neutropénica:   | Comunitaria: ____                        | Nosocomial: ____    |                   |
| Infección relacionada a catéter:  | Comunitaria: ____                        | Nosocomial: ____    |                   |
| Choque séptico:   | Comunitaria: ____                        | Nosocomial: ____    |                   |
| Sepsis grave:   | Comunitaria: ____                        | Nosocomial: ____    |                   |
| Sinusitis:  | Otra complicación infecciosa:            |                     |                   |
| Complicación no infecciosa:   | Pancreatitis: ____                       | Hemorrágica: ____   | Otra: ____        |
| Defunción si: ____ no: ____   | Secundaria a infección si: ____ no: ____ |                     |                   |
| Causa de la Defunción: _____  |  |                     |                   |
| Antibióticos utilizados y duración del esquema:   |  |                     |                   |
| 1. Antibiótico: _____   | Inicio: _____                            | Término: _____      | Días total: _____ |
| 2. Antibiótico: _____   | Inicio: _____                            | Término: _____      | Días total: _____ |
| 3. Antibiótico: _____   | Inicio: _____                            | Término: _____      | Días total: _____ |
| 4. Antibiótico: _____   | Inicio: _____                            | Término: _____      | Días total: _____ |
| Invasiones previas a la complicación infecciosa:  |  |                     |                   |
| NPT: __días Cirugía: ____ Intubación: __días CVC: __días UTIP: __días Urgencias: __días     |  |                     |                   |

**CITOMETRIAS HEMÁTICAS**

| <b>Fecha</b> | <b>Hb</b> | <b>Hto</b> | <b>Leu</b> | <b>Seg</b> | <b>Bd</b> | <b>Lin</b> | <b>Mon</b> | <b>Pla</b> | <b>RAN</b> | <b>PCR</b> |
|--------------|-----------|------------|------------|------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
|              |           |            |            |            |           |            |            |            |            |            |
|              |           |            |            |            |           |            |            |            |            |            |
|              |           |            |            |            |           |            |            |            |            |            |
|              |           |            |            |            |           |            |            |            |            |            |

**CULTIVOS**

| <b>Origen</b> | <b>Fecha de toma</b> | <b>Germen</b> | <b>Resistencia</b> |
|---------------|----------------------|---------------|--------------------|
|               |                      |               |                    |
|               |                      |               |                    |
|               |                      |               |                    |
|               |                      |               |                    |