



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA



***“Determinación de factores de riesgo para la presencia de complicaciones
infectológicas en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en inducción
a la remisión del Hospital del Niño DIF Hidalgo en el periodo de Enero a
Diciembre del 2016”***

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA
PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO

JOCELYN MONSERRAT GONZÁLEZ FALCÓN

BAJO LA DIRECCIÓN DE

DRA. MÓNICA LANGARICA BULOS
ASESOR CLÍNICO

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA HOSPITAL
NIÑO DIF

DR JESÚS CARLOS RUVALCABA LEDEZMA
ASESOR METODOLÓGICO
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

DR. LULLI LÓPEZ CONTRERAS
ASESOR METODOLÓGICO
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

DR. ALBERTO VIZUETH MARTÍNEZ
ASESOR METODOLÓGICO
JEFE DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF

PERIODO DE ESPECIALIDAD: Marzo 2015 – Febrero 2018

De acuerdo con el Artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado Vigente, el Jurado de Examen Recepcional designado, autoriza para su impresión la Tesis Titulada

“Determinación de factores de riesgo para la presencia de complicaciones infectológicas en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en inducción a la remisión del Hospital del Niño DIF Hidalgo en el periodo de Enero a Diciembre del 2016”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA, QUE SUSTENTA COMO MÉDICO CIRUJANO

JOCELYN MONSERRAT GONZÁLEZ FALCÓN

PACHUCA DE SOTO, FEBRERO 2018.

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIAN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD DE LA U.A.E.H.

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DE ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. DULCE CAROLINA GONZÁLEZ CARRERA
COORDINADOR DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DR. C. JESÚS CARLOS RUVALCABA LEDEZMA
ASESOR UNIVERSITARIO

DR. C. LULLI LÓPEZ CONTRERAS
ASESOR UNIVERSITARIO .

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

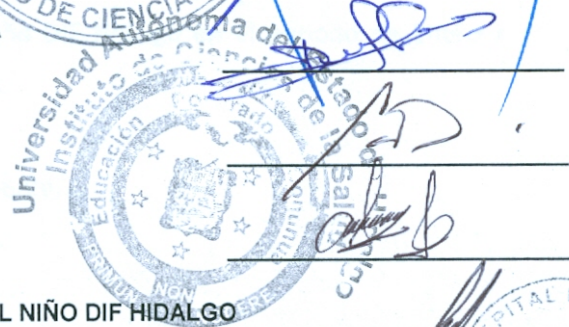
DR. GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ
DIRECTORA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

DR. ARTURO OROZCO FABRE
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

DR. ALBERTO VIZUETH MARTÍNEZ
ASESOR METODOLÓGICO DEL HOSPITAL
DEL NIÑO DIF HIDALGO.

DRA. ALICIA HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA
PROFESOR TITULAR DEL PROGRAMA
DE PEDIATRÍA MÉDICA

DRA. MÓNICA LANGARICA BULOS
MÉDICO ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO
ASESORA CLÍNICA



DEDICATORIAS

A Dios por ser el inspirador para cada uno de mis pasos dados en mi convivir diario, quien supo guiarme por el buen camino, darme fuerzas para seguir adelante y no caer ante los problemas enfrentando las adversidades.

A mis padres, los seres más importantes en mi vida y a quienes les debo todo, les agradezco por apoyarme siempre y porque me dieron la oportunidad de desarrollarme y tener una profesión, no fue fácil pues hubo momentos en los que creí no poder pero siempre estuvieron conmigo con palabras de aliento y guiando mi camino.

A mis hermanos por apoyarme en cada decisión que tomo, y por estar a mi lado en cada momento hoy, mañana y siempre.

De todo corazón a Alexis a quien amo , que con su valor y entrega ha sido una persona incondicional en mi vida, ha sido mi soporte , mi mejor amigo, mi consejero y mi apoyo.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar deseo expresar mi agradecimiento a mi directora de tesis Dra. Mónica Langarica Bulos por la dedicación y apoyo que ha brindado a este trabajo, por el respeto a mis sugerencias e ideas y por la dirección y el rigor que ha facilitado a las mismas.

A mis asesores metodológicos Dr. Jesus Carlos Rubalcava Ledezma y Dr. Luilli López Contreras por haber guiado el desarrollo de este trabajo y llegar a la culminación del mismo.

También me gustaría agradecer a mis profesores durante esta etapa de mi vida profesional, por sus conocimientos, consejos, confianza y formación.

INDICE

I.	ACTA DE REVISIÓN DE TESIS.....	2
II.	DEDICATORIAS.....	3
III.	AGRADECIMIENTOS.....	4
IV.	ÍNDICE.....	5
V.	RESUMEN.....	6
VI.	INTRODUCCIÓN	7
VII.	MARCO TEÓRICO.....	8
VIII.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
IX.	JUSTIFICACIÓN.....	26
X.	HIPOTESIS	26
XI.	OBJETIVOS.....	27
XII.	METODOLOGIA.....	28
XIII.	RESULTADOS	30
XIV.	DISCUSIÓN.....	38
XV.	CONCLUSIONES.....	40
XVI.	BIBLIOGRAFÍA.....	41
XVII.	ANEXOS.....	46

RESUMEN

Introducción : La leucemia es el cáncer mas común en los niños y adolescentes y representa aproximadamente la tercera parte de todos lo casos de cáncer en niños menores de 15 años. Las complicaciones más frecuentes de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) son las infecciones con neutropenia febril, bacteriemia, neumonía, mucositis oral y perianal, esofagitis, gastroenteritis, infección de vías urinarias e infección relacionada a catéter.

Objetivo: Determinar qué factores influyen en el desenlace de las complicaciones infectológicas de pacientes pediátricos con LLA en la fase de inducción a la remisión del Hospital del Niño DIF de Hidalgo en el periodo de Enero a Diciembre del 2016.

Justificación: Es importante conocer los principales factores de riesgo que se asocian procesos infecciosos en niños en inducción a la remisión con el fin de identificar, determinar y prevenir la complicación infecciosa. Esto enriquecerá el acervo estadístico y epidemiológico y permitirá comparar nuestra incidencia con la de otras instituciones.

Metodología: El estudio fue realizado dentro de las instalaciones del área de Oncología Pediátrica del Hospital Niño DIF del estado de Hidalgo; a una muestra de 37 pacientes se realizó un estudio epidemiológico observacional, descriptivo de temporalidad retrospectivo y de serie de caso.

Resultados : Respecto a la variable edad, se detectó que el grupo de edad en que se presentaron más frecuentes las complicaciones infectológicas en pacientes con LLA fue en el rango de edad de 5 a 10 años, predominó el género masculino, el tipo de leucemia más frecuente fue leucemia linfoblastica aguda pre B de alto riesgo a su diagnóstico en nadir temprano, con una media de neutrófilos absolutos de $125/ \text{mm}^3 \pm 584$ (DE).

Conclusiones : Se reportan pacientes que mueren de complicaciones potencialmente prevenibles como lo son sepsis, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria aguda, perforación intestinal. Lo anterior es resultado de falta de apego a las guías internacionales sobre complicaciones infectológicas en

pacientes oncológicos, lo cual podría corregirse con la finalidad de reducir la mortalidad infantil de pacientes con LLA.

Palabras clave: Factores de riesgo, complicaciones infectológicas, leucemia linfoblástica aguda (LLA), inducción a la remisión.

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

La leucemia es el cáncer mas comun en los niños y adolescentes y representa aproximadamente la tercera parte de todos los casos de cáncer en niños menores de 15 años.¹⁻²

Las complicaciones que sufren los niños con LLA son tratadas con éxito a medida que ha mejorado el soporte oportuno. Se ha demostrado que la sobrevivida de los niños con leucemia linfoblástica aguda, además del tratamiento oportuno y multidisciplinario, depende del cumplimiento de estándares internacionales y de contar con la infraestructura necesaria.³⁻⁷

Dentro de las complicaciones más frecuentes de la LLA son las infecciones causadas por bacterias, hongos o virus, produciendo neutropenia febril, neumonía, mucositis oral y perianal, esofagitis, gastroenteritis, infección de vías urinarias e infección relacionada a catéter que se manifiestan principalmente por fiebre. Se ha propuesto que el tratamiento en estos pacientes, que además cursan con neutropenia, debe ser agresivo debido al riesgo de presentar bacteriemia y eventualmente la muerte.⁷⁻⁸

Existen algoritmos establecidos consensuados en las Guía Clínicas de atención de los niños con cáncer del *Children's Oncology Group* (GCCOG). Estas guías contemplan la exploración física completa y los análisis de laboratorio (biometría hemática y cultivos de orina, heces y catéteres, cuando aplique) durante el primer contacto con el paciente.⁸⁻⁹

La infección es la principal causa de mortalidad relacionada con el tratamiento de quimioterapia en LLA y es mayor durante la fase de inducción a la remisión. Los cuadros de fiebre y neutropenia son importantes en los pacientes oncológicos por su frecuencia y primeras causas de morbimortalidad. La neutropenia condiciona una disminución de la respuesta inflamatoria, por ello los síntomas y signos de infección son habitualmente mínimos y la fiebre es a menudo el primer y único signo de infección.¹⁰

La administración de los antibióticos debe suceder durante los primeros 60 minutos de la llegada del paciente y modificarse si después de 72 horas continúa la fiebre, o antes, si el estado hemodinámico del paciente se deteriora.^{10,11}

Los reportes en la literatura comunican que más de un tercio de las causas de muerte en pacientes con LLA se deben a complicaciones infecciosas.¹¹

Por lo anterior, el objetivo del presente estudio fue identificar qué factores influyen en el desenlace de las complicaciones infectológicas de pacientes pediátricos con LLA en el periodo de inducción a la remisión, así como el manejo desde su ingreso con el fin de establecer un diagnóstico del proceso de atención médico durante las complicaciones.¹¹

MARCO TEÓRICO

La LLA es el cáncer más común entre los niños y la causa más frecuente de muerte por cáncer antes de los 20 años de edad. La primeraz vez que la leucemia fue reportada como enfermedad en el mundo fue en el año de 1827 por Velpeau. Desde su descubrimiento a la fecha la leucemia no se ha podido erradicar, por el contrario su presencia es cada vez más frecuente. Por lo que en nuestros días la leucemia linfoblástica aguda se ha convertido en el tipo de cáncer más común en

la población infantil, ya que constituye entre el 30 al 34 % de todos los casos nuevos diagnosticados.¹⁻²

Los síntomas de LLA que se presentan incluyen hematomas o sangrado debido a trombocitopenia, palidez y fatiga por anemia e infección causada por neutropenia. La infiltración leucémica al hígado, bazo, los ganglios linfáticos y el mediastino es común al diagnóstico. La leucemia extramedular en el sistema nervioso central o los testículos pueden requerir modificaciones específicas en la terapia. Desde la primera descripción en 1948 de la remisión temporal de la leucemia inducida por quimioterapia, todos los oncólogos pediatras han proporcionado un modelo para mejorar la supervivencia entre pacientes con cáncer por mejoras progresivas en la eficacia de multiagente de quimioterapia y por estratificación de la intensidad del tratamiento según las características clínicas del paciente, las características biológicas de las células de leucemia y la respuesta temprana al tratamiento todos los cuales son predictivos del riesgo de recaída.³

Colectivamente, estos avances han aumentado la tasa de supervivencia desde menos de 10% en la década de 1960 a 90% en la actualidad (Figura 1). Nuevos descubrimientos están revelando la promesa y desafíos de las estrategias de medicina de precisión que integran la genómica de la leucemia en la terapia contemporánea.³⁻⁴

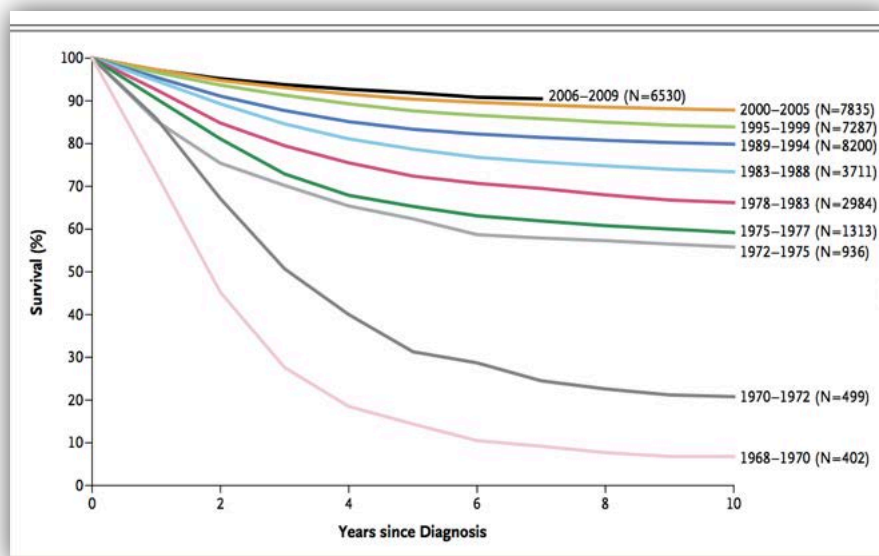


FIGURA 1. Supervivencia general entre los niños con leucemia linfoblástica aguda que se inscribieron en el grupo de cáncer infantil y en los ensayos clínicos grupales de oncología infantil 1968- 2009.

La incidencia mayor frecuencia de la enfermedad en aquellos países con un nivel socioeconómico más alto, con la excepción de que se han reportado un incremento en la frecuencia de LLA en algunas ciudades hispanas, donde las ciudades que generalmente se consideran tienen un nivel de vida más bajo. La incidencia más alta de leucemia linfoblástica aguda ha sido reportada en Costa Rica y la Ciudad de México.⁴⁻⁵

En México, en el año 2000 se reportaron 1,926 casos nuevos, con tasa de 2/100,000 habitantes. De éstos el 53% fueron varones con un pico de manifestación en edad escolar. Las entidades federativas con mayor morbilidad fueron: Ciudad de México, Chiapas y Jalisco (la Ciudad de México con 238 casos nuevos en el 2000). En el mismo año 2000 se informaron 3,301 muertes por leucemia, con tasa de 3/100,000 habitantes y una razón de hombre- mujer de 4/3. Con mayor mortalidad en menores de 5 años y mayores de 12 años y principalmente en Ciudad de México, Colima y Morelos. En México durante 2011, de cada 100 personas menores de 20 años con tumores malignos, 59 lo tienen en los órganos hematopoyéticos, siendo principalmente por leucemia.⁶

La incidencia de LLA varía significativamente según la raza y el grupo étnico: 14.8 casos por millones de negros, 35.6 casos por millón de blancos y 40.9 casos por millón de hispanos.⁷ La leucemia linfoblástica aguda infantil se desarrolla con mayor frecuencia en niños que en niñas (masculino: femenino una relación 55% a 45%). Varios factores genéticos principalmente el síndrome de Down están asociados con un mayor riesgo de leucemia linfoblástica.⁸ Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado variantes polimorfismos en genes (incluyendo ARID5B, CEBPE, GATA3, and IKZF1) que están asociados con un mayor riesgo de leucemia linfoblástica aguda o subtipos específicos.^{9,10} Raras mutaciones en la línea germinal en PAX5 y ETV6 están relacionados con la leucemia linfoblástica aguda familiar. Pocos factores de riesgo ambientales son asociados en niños. Aumento de las tasas de la enfermedad han sido vinculados a

la exposición a la radiación y a ciertos químicos pero estas asociaciones solo explican una minoría muy pequeña de los casos.¹¹

La LLA es una enfermedad maligna clonal de la médula ósea en la cual los precursores linfoides inmaduros proliferan y reemplazan las células hematopoyéticas normales. La leucemia linfoblástica aguda puede diferenciarse de otras neoplasias linfoides por el inmunofenotipo de las células leucémicas, que es similar al de los precursores de los linfocitos B y T. Las células malignas de la leucemia linfoblástica son células precursoras linfoides que están detenidas en una etapa precoz del desarrollo. Esta detención es causada por la expresión anormal de genes, generalmente como resultado de translocaciones cromosómicas. Los linfoblastos reemplazan los elementos hematopoyéticos provocando una disminución marcada de la producción de células sanguíneas normales que genera anemia, trombocitopenia y neutropenia en grados variables. Los linfoblastos también proliferan en órganos diferentes a la médula ósea, particularmente el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos.¹²

La leucemia linfoblástica aguda es el resultado de la interacción que ocurre en un momento específico de la vida entre los factores ambientales y la susceptibilidad a la enfermedad. Las teorías sobre el origen de esta enfermedad se han centrado fundamentalmente en los precursores de células B. La más importante de estas teorías fue propuesta por Greaves y Kinlen; variaciones más recientes, como la teoría suprarrenal y la hipótesis de recuperación infecciosa linfoide han intentado incluir estas teorías.¹³ En su teoría, Greaves argumenta que algunos casos de leucemia linfoblástica aguda pre-B observados en la edad de 2 a 5 años podrían estar asociados con una respuesta inmune aberrante que muestra un sistema inmune inmaduro. La exposición temprana a agentes infecciosos comunes es necesaria para la maduración adecuada del sistema inmune, la falta de estas exposiciones da como resultado respuestas aberrantes cuando los niños finalmente están en contacto con el agente.¹⁴

La LLA comprende múltiples entidades con distintas alteraciones genéticas somáticas.¹⁵ Estas alteraciones genéticas incluyen aneuploidía (cambios en el número de cromosomas) y reordenamientos cromosómicos que desregulan la expresión genética o dan como resultado la expresión de proteínas de fusión quiméricas, deleciones y ganancias de ADN, y mutaciones en la secuencia del ADN.¹⁶ En promedio, todos los genomas de la infancia contienen solo 10 a 20 mutaciones codificantes no silentes en el momento de diagnóstico y aproximadamente el doble en el momento de recaída.¹⁷ Todos pueden ser del precursor de células B o del linaje de células T. El 25 a 30% de los niños con leucemia linfoblástica aguda de células B, tienen hiperdiploidía alta (> 50 cromosomas) debido a un cromosoma no aleatorio, éste subtipo está asociado con un excelente pronóstico. Hipodiploidia (<44 cromosomas) ocurre en 2 a 3% de los niños con leucemia linfoblástica de células B y es un fuerte factor de pronóstico negativo.¹⁸

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA RECIENTEMENTE DIAGNOSTICADA

Una de las características del tratamiento de la leucemia linfoblástica infantil es la dependencia de la estratificación. Al identificar las características que se ha demostrado que afectan el pronóstico, los pacientes pueden clasificarse en grupos según el riesgo de fracaso del tratamiento. Aquellos con las características favorables se pueden tratar con regímenes menos tóxicos, mientras que las más agresivas, están reservados para aquellos con enfermedad de alto riesgo. Por lo tanto, es primordial determinar aquellas características que se muestran que afectan consistentemente el pronóstico y, por lo tanto influir en el tratamiento. Varias características clínicas han sido demostradas para ayudar en esta clasificación, incluida la edad y el recuento de glóbulos blancos en la presentación.¹⁹

La edad entre 1 y 10 años es una característica de riesgo estándar, con una enfermedad más agresiva visto en menores de un año y aquellos mayores de 10 años. En parte esto se debe a la mayor tasa de citogenética favorable en personas de 1 a 10 años. El recuento de glóbulos blancos al inicio de la enfermedad también se ha asociado directamente con un mayor riesgo, con una cuenta mayor que $50,000 / \text{mm}^3$. La aplicación de los criterios del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) resulta en aquellos con edades comprendidas entre 1 y 10 años con un recuento de leucocitos inicial inferior a $50,000 / \text{mm}^3$ clasificado como riesgo estándar, y aquellos que no cumplen esos parámetros clasificado como de alto riesgo.¹⁹

Los sitios santuario son ubicaciones anatómicas extramedulares que han sido históricamente difícil de penetrar con la quimioterapia sistémica, y la participación de estos sitios en el diagnóstico inicial también se ha considerado una característica de alto riesgo. Aproximadamente el 3% de los pacientes demostraron una enfermedad evidente del sistema nervioso central en el momento del diagnóstico, definido con una punción lumbar diagnóstica con la presencia de blastos y más de $5 \text{ leucocitos} / \text{mm}^3$ o evidencia clínica de afectación del sistema nervioso central (como una parálisis del nervio craneal). Aproximadamente el 2% de los niños con recién diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda se presentaron con afectación testicular, que generalmente se presenta con testículos agrandados, no dolorosos. La afectación leucémica del sistema nervioso central o testículo impide una clasificación del riesgo estándar en la mayoría de los esquemas de tratamiento. Los pacientes tratados con corticosteroides antes de su diagnóstico también se consideran de alto riesgo, la eficacia de los esteroides para tratar puede subestimar el recuento de leucocitos inicial. Las características de las células de leucemia también pueden usarse para determinar qué pacientes están en mayor riesgo.²⁰⁻²¹

El inmunofenotipo describe las células leucémicas en términos de las proteínas que expresan, y si éstas son similares a las de las células que eventualmente se convertirían en linfocitos B o linfocitos T. Esta determinación también se ha demostrado que afecta el pronóstico. Aproximadamente el 80% de los pacientes pediátricos con LLA tienen inmunofenotipo de precursores B, que abarca una amplia gama de pacientes. Por el contrario, aquellos con inmunofenotipo de células T comprenden aproximadamente 10% al 15% de la leucemias linfoblásticas en edad pediátrica e históricamente se han asociado con una curación menor, sin embargo, la identificación de estos pacientes y el tratamiento es más agresivo.²⁰⁻²¹

Algunos grupos incluyen aquellas leucemias agudas de linaje mixto que ocurren en menos del 5% de las leucemias agudas pediátricas. Estos grupos incluyen a leucemias agudas indiferenciadas que no pueden ser suficientemente caracterizadas como linfoides o mieloides, así como aquellos linajes bifenotípicos que incluyen marcadores tanto mieloides, linfoides como orígenes de células B y de células T.²²

Las anomalías citogenéticas recurrentes en los blastos leucémicos permiten una clasificación molecular de riesgo con ciertos marcadores que se asocian con resultados favorables o desfavorables. Las dos aberraciones citogenéticas favorables mejor establecidas incluyen hiperdiploidía alta y la translocación ETV6 / RUNX1. La hiperdiploidía alta es vista en 20% al 25% de los casos de leucemia linfoblástica aguda células B.²³ Se define como 51 a 65 cromosomas por célula o un índice de ADN mayor que 1.16, y es particularmente favorable cuando se asocia con trisomía simultánea 4 y 10.6. La translocación ETV6 / RUNX1 (debido a t [12; 21], anteriormente TEL / AML1) también se observa en aproximadamente el 20% al 25% de los casos de leucemia linfoblástica células B, y se asocia con una mejor supervivencia, incluso después de la recaída. Una característica fuertemente asociada con el mal resultado es hipodiploidía, definida como menos de 44 cromosomas o un índice de ADN de menos de 0,81. Los cambios asociados

con la leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo incluyen la fusión BCR-ABL de t (9; 22), conocida como el cromosoma Filadelfia (visto en el 3% de las leucemia linfoblásticas agudas pediátricas), reordenamientos MLL involucrando 11q23 (visto en 5% de la LLA pediátrica, a menudo en lactantes y adolescentes), y la amplificación intracromosómica identificada más recientemente del cromosoma 21 (IAMP21, visto en 1% -2% de LLA pre B) . Además de estas características que se utilizan para informar el pronóstico, la respuesta a la terapia inicial se ha convertido en un predictor independiente particularmente poderoso.²⁴

Tradicionalmente una remisión completa se ha definido como menos de 5% de blastos detectables en morfología microscópica al final de la inducción. La falla de inducción se ve en aproximadamente el 3% al 5% de los niños con LLA recién diagnosticada y augura un pronóstico muy precario con una supervivencia global de aproximadamente 33%. Está más estrechamente asociado con pacientes con inmunofenotipo de células T, inmunofenotipo B con una presentación alta de recuento de leucocitos, reordenamiento de MLL, cromosoma Filadelfia o mayor edad.²⁴

La evaluación de la médula ósea mediante microscopía a menudo es relativamente insensible, y se ha demostrado que se complementa y en parte se desplaza mediante la evaluación de enfermedad mínima residual (MRD). Esta técnica usa citometría de flujo o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para evaluar la enfermedad en un límite de detección significativamente más bajo. La evaluación de MRD de médula ósea al final de la inducción ha demostrado ser un factor independiente que predice el resultado y también se ha demostrado ser útil en la sangre periférica desde el día 8 de la terapia.²⁵

La aplicación de estos factores de riesgo se operacionaliza en varios métodos por diferentes grupos cooperativos de especialistas en oncología pediátrica. Un grupo, el Children's Oncology Group (COG) utiliza una combinación de los criterios del NCI además a la citogenética y la respuesta a la terapia. Otros grupos como el

grupo Berlin-Franklin Munster (BFM) se basan casi exclusivamente en la respuesta a la terapia inicial utilizando MRD aunque con ciertos cambios citogenéticos tratados como de alto riesgo independientemente de respuesta a la terapia.²⁶

La clave de este enfoque para la terapia de leucemia linfoblástica aguda ha sido la valoración de riesgo de fracaso y pronóstico de tal manera que sólo los de alto riesgo se tratan de manera agresiva y la terapéutica menos tóxica por lo general antimetabolitos se reserva para pacientes con riesgo estándar. El tratamiento quimioterapéutico para el manejo de la leucemia linfoblástica aguda emplean combinaciones con base en el consorcio BFM, grupo Saint Jude, el protocolo nacional y/o el protocolo de acuerdo a la institución de que se trate.²⁷

El tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas consisten en tres fases:

-Inducción de la remisión. En esta fase se pretende destruir la mayor parte de las células leucémicas y recuperar la hematopoyesis normal. Se prescriben medicamentos sin efectos mayores a la síntesis de ADN, como vincristina, prednisona y L-asparaginasa, éstos no producen daño a la médula ósea normal y actúan pronto; sin embargo, no son útiles para el tratamiento a largo plazo. Con el tratamiento adecuado y cuidado de soporte efectivo, el grado de remisión actual es del 70 al 90%. Los programas de inducción cada vez son más agresivos lo que aumenta la frecuencia de las remisiones y mejora la supervivencia de los pacientes.²⁸

Esta fase inicial de tratamiento tiene una duración mínima de 28 días y máxima de 42 días de acuerdo a la clasificación por riesgo, dentro de esta se dilucidan dos subetapas la inducción temprana que abarca el periodo comprendido dentro de los primeros 14 días y la inducción tardía desde el día 15 al 42. En estos dos bloques se reconocen distintas y específicas causas de complicación y sobre todo es importante su división ya que representan un apartado con alta tasa de mortalidad

y por lo tanto fracaso terapéutico. La muerte implica un evento catastrófico en que se encuentran involucrados factores tanto del enfermo como de su diagnóstico temprano, así como de la efectividad en el manejo inicial. Al recibir al paciente se puede presentar un gran número de complicaciones como infecciones establecidas, hemorragias, trastornos de sistema nervioso central, entre otros. Se han realizado un gran número de estudios que analizan las causas de mortalidad en las poblaciones pediátricas con este padecimiento, sin embargo, la mayoría tienen un enfoque general y no desglosan la muerte durante esta primera y más importante etapa del tratamiento.²⁷

-Tratamiento de consolidación o postremisión. Con la recuperación de la hematopoyesis se inicia el tratamiento de consolidación, que debe iniciarse inmediatamente después de la fase previa. En esta fase el objetivo es destruir las células residuales que han superado la etapa previa; se pueden emplear medicamentos que afectan la síntesis de ADN y que pueden destruir las células en reposo o fuera del ciclo celular.²⁸

-Tratamiento de mantenimiento. Conocido como mantenimiento o continuación de la remisión, tiene como objetivo destruir las últimas células residuales leucémicas. Debe darse tratamiento a largo plazo; quizá por la necesidad de eliminar las células leucémicas o la enfermedad mínima residual o detener su crecimiento hasta que suceda su apoptosis celular.²⁷

La recaída de la médula ósea, con o sin afección extra medular se interpreta como mal pronóstico para los pacientes. Otros factores que indican mal pronóstico son recaída al tratamiento, remisión inicial parcial, inmunofenotipo de células T, cromosoma filadelfia en la citogenética, aparición de células blásticas circulantes y recaída con leucocitosis, además de una edad mayor a 15 años, leucocitos iniciales mayores de 50,000/dl, citogenética con t (9:22), t(4:11), trisomía 8 e inducción de la remisión de más de cuatro a seis semanas. El paciente con recaída puede optar por tratamiento de trasplante alogénico de célula madre

hematopoyética, porque el trasplante autólogo no ofrece ventaja alguna sobre la quimioterapia como tratamiento postinducción. Los enfermos con riesgo alto, sobre todo quienes tienen cromosoma filadelfia positivo en la primera remisión, se consideran sujetos susceptibles inmediatos a trasplante alogénico. Parece la única forma de tratamiento que permite supervivencia significativa libre de enfermedad. El trasplante de médula ósea puede llevar a cinco años de supervivencia libre de enfermedad en aproximadamente el 50% de los casos, con recaída del 40 al 60%.^{6,27-28}

Actualmente con los grandes avances en el tratamiento se ha logrado inducir remisiones completas del 98 al 99% de los casos a las 4 semanas de quimioterapia con la combinación de prednisona, vincristina y L- asparaginasa con sobrevividas libres de enfermedad del 70 al 80% con riesgo estándar del 60 al 70%.

Sin embargo, durante las 10 primeras semanas el paciente puede presentar complicaciones, siendo la intensidad de la quimioterapia condicionante de defectos como pancitopenia o disminución en la quimiotaxis y la capacidad bactericida de los neutrófilos, predisponiendo al paciente a distintas complicaciones como bacteriemias, infecciones relacionadas a catéteres intravasculares, de cavidad oral, faringe y esófago, infecciones intrabdominales, pulmonares y de la piel, siendo la infección, como la más importante causa de morbimortalidad en estos pacientes con reportes que citan esta complicación como la causa directa de muerte en un 32%.²⁹

Otro de los efectos adversos del tratamiento es la ruptura de las barreras anatómicas teniendo como consecuencia mucositis oral y gastrointestinal. Cerca del 85% de los microorganismos aislados cuando el paciente granulocitopénico presenta fiebre son tanto bacterias Gram positivas como Gram negativas; *Staphylococcus aureus* es muy frecuente, sin embargo, otros microorganismos han adquirido creciente importancia cómo *Streptococcus viridans* y *S.*

epidermidis, asociados a su vez con alta mortalidad según, sin embargo, los microorganismos Gram negativos son a menudo la causa de las infecciones más graves que ponen en peligro la vida del paciente con índices de mortalidad del 10 al 66%. Así, el paciente con LLA requiere de vigilancia cuidadosa durante el tratamiento, debiendo incluir el apoyo hematológico, así como la detección temprana de complicaciones infecciosas, para proporcionar soporte oportuno en todas las fases del tratamiento.²⁹

FACTORES QUE PREDISPONEN INFECCIÓN

El niño oncológico en tratamiento quimioterapéutico se encuentra en un estado de inmunosupresión que le predispone a adquirir infecciones graves. La alteración cuantitativa y funcional de la serie granulocítica y del sistema monocito-macrófago, la rotura anatómica de la piel y mucosas, el cambio de la flora intestinal y la alteración de la respuesta inmune humoral y celular son entre otros, los principales factores predisponentes.³⁰⁻³¹

ALTERACIÓN CUANTITATIVA Y FUNCIONAL DE LA SERIE GRANULOCÍTICA Y DEL SISTEMA MONOCITO-MACRÓFAGO.

La neutropenia es uno de los factores más importantes que influye tanto en la adquisición de la infección como en su evolución posterior. Bodey y col, en 1966, fueron los primeros en demostrar la relación cuantitativa existente entre granulocitopenia y el desarrollo de infección grave en pacientes con leucemia aguda. Demostraron que el riesgo de padecer una infección grave dependía de la severidad, evolución y duración de la neutropenia. En relación con la severidad: los pacientes con recuento de neutrófilos de $500/\text{mm}^3$ tenían mayor riesgo de padecer infección grave, siendo un subgrupo especial con riesgo aún más elevado los que presentaban neutrófilos $< 100/\text{mm}^3$. En relación con la evolución: si el recuento de neutrófilos durante la infección tendía a bajar, aumentaba la probabilidad de padecer una infección grave. Y en cuanto a la duración: si la neutropenia persistía 2 semanas, el riesgo de infección era del 50%; siendo del

80% si persistía 3 semanas y del 100% si persistía 5 semanas. Además de neutropenia, la quimioterapia provoca alteración funcional de la serie granulocítica y del sistema mononuclear-macrofágico, todo ello se traduce en riesgo elevado de infecciones bacterianas y fúngicas.³²⁻³³

ROTURA ANATÓMICA DE PIEL Y MUCOSAS Y CAMBIOS DE LA FLORA INTESTINAL.

La integridad de la piel y mucosas constituye la primera barrera defensiva contra la infección exógena y endógena. La mucosa del tracto gastrointestinal está dañada en la mayoría de los pacientes por efecto de la quimioterapia, constituyendo una de las principales puertas de entrada para la infección. Más del 80% de las infecciones microbiológicamente documentadas son causadas por gérmenes que forman parte de la microflora endógena y, aproximadamente la mitad de estos gérmenes son adquiridos en el hospital. Esta microflora endógena cambia durante la hospitalización y se modifica aún más cuando se administran antibióticos de amplio espectro que destrozan la flora anaerobia potencialmente beneficiosa. Por este motivo, tiene especial interés la descontaminación intestinal y establecer una política antibiótica adecuada, conociendo los gérmenes que causan infección en los pacientes de cada centro. Las agresiones a la integridad cutánea con catéteres intravenosos tunelizados en el tejido subcutáneo, las frecuentes punciones venosas, las biopsias de médula ósea, entre otras, son también en parte responsables del elevado número de infecciones por Gram positivos que padecen estos pacientes.³²⁻³⁴

ALTERACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

Las células efectoras de la respuesta inmune se verán afectadas tanto por la quimioterapia como por la propia enfermedad de base condicionando déficit de inmunidad humoral y/o celular. El déficit de inmunidad humoral aumenta el riesgo

de infección por bacterias capsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*).³²⁻³⁴

EDAD

La edad es un factor predictor independiente en los resultados de la enfermedad. Los niños pequeños (1 a 9 años) tienen una mejor supervivencia sin enfermedad que los niños mayores, los adolescentes o los lactantes. Los pacientes con edades entre 1 y 9 años y de sexo femenino tienen menor probabilidad de fallecer. Cabe mencionar que la edad es el factor que con mayor frecuencia se ha estudiado, los niños mayores de 10 años o menores de 1 año se clasifican como de alto riesgo. Los niños mayores de 10 años tienen resultados desfavorables ya que tienen mayor incidencia de leucemias de precursores T y anomalías genéticas como hiperdiploidías, las cuales se relacionan a mayor resistencia a los tratamientos quimioterapéuticos.³²⁻³⁴

ESTADO NUTRICIONAL

La población infantil que habita en países en vías de desarrollo y que cursa con LLA representa un grupo de alto riesgo para presentar desnutrición proteico energética, comparado con países industrializados en los cuales este problema no es frecuente, el aumento del aporte proteico y calórico que los niños requieren para su crecimiento asociado a los efectos de los agentes quimioterapéuticos utilizados en el tratamiento de la LLA, expone a los niños con cáncer a mayor riesgo de desnutrición.³⁵

La prevalencia de desnutrición en niños con cáncer es variable y se estima que para los casos de LLA podría ser menos de 10%. Existen varios mecanismos que pueden llevar al paciente pediátrico con cáncer a la desnutrición: la alteración del metabolismo basal, el aumento en la renovación de las proteínas, la movilización de los lípidos y la lipólisis de las reservas de grasas del organismo, la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono que lleva a pérdidas energéticas.³⁵⁻³⁷

Es tema de controversia cómo las deficiencias nutricionales que se presentan en los niños con LLA afectan el curso de la enfermedad. Los niños con LLA que tienen una depleción nutricional subclínica al diagnóstico tienen un alto riesgo de desarrollar malnutrición durante el curso del tratamiento. La razón por la cual la desnutrición es un factor pronóstico adverso en los resultados en el tratamiento de los pacientes con LLA comparados con los que tienen un adecuado estado nutricional, es que la desnutrición conduce a una disminución en las reservas de médula ósea y por lo tanto la dosis de quimioterapia que reciben son aproximadamente el 50% de la dosis óptima en la fase de mantenimiento, teniendo mayores tasas de recaídas y disminución en el tiempo libre de enfermedad. Se ha visto cómo en estudios realizados en países en vía de desarrollo la malnutrición influye negativamente en la tolerancia al tratamiento y la supervivencia en los niños con LLA. En países como México, Guatemala y Brasil del 20 al 50% de los niños que tienen LLA se encuentran desnutridos al momento del diagnóstico.³⁶

Se estima que los niños con LLA que están desnutridos tienen 20 veces más riesgo de presentar complicaciones y recaídas que se presentan en el periodo inicial libre de la enfermedad además de aumentar la mortalidad. Viana y colaboradores documentaron que en niños con LLA que llevaban un periodo de 5 años libre de enfermedad el 83 % tenían un adecuado estado nutricional, mientras el 26% que se encontraban desnutridos. Similares resultados fueron confirmados en estudios realizados por Lobato- Mendizábal y colaboradores en México, los cuales demostraron menor tasa de supervivencia a cinco años en niños y adolescentes desnutridos. Aunque se cree que al diagnóstico de la LLA, la desnutrición es un factor desfavorable en los resultados del tratamiento de los pacientes con LLA; algunos estudios han mostrado que la obesidad juega un papel negativo importante en estos niños. La obesidad puede complicar la determinación en la dosis de quimioterapia y se ha asociado con disminución de la supervivencia libre de evento.³⁵

ALTERACIONES DE LA FLORA MICROBIANA ENDÓGENA Y EXÓGENA:

Más del 80% de las infecciones en pacientes oncológicos son causadas por microorganismos pertenecientes a la flora endógena. En estos pacientes, la flora endógena inocua es sustituida por nuevos microorganismos adquiridos en el hospital hasta en el 50% de los casos y originan graves infecciones. Otro factor que se asocia a cambios en la flora endógena es el uso de antibióticos, situación muy frecuente en los pacientes oncológicos.³⁶⁻³⁷

Los episodios de fiebre y neutropenia son importantes en los pacientes oncológicos por su frecuencia, aproximadamente una tercera parte presentará fiebre durante las fases de neutropenia severa ($NT < 500/\text{mm}^3$), y por ser una de las principales causas de morbi-mortalidad. La neutropenia condiciona una disminución de la respuesta inflamatoria, por ello los síntomas y signos de infección son habitualmente mínimos y la fiebre es frecuentemente el primer y único signo de infección. Por este motivo es fundamental valorarla y se recomienda obtener cultivos e iniciar tratamiento antibiótico empírico inmediatamente. En 1971, Schimpff y col., fueron los primeros en proponer el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro en todo paciente neutropénico con fiebre. La mortalidad de las sepsis por Gram negativos pasó, gracias a esta actuación terapéutica, de un 90% a un 10%, la mortalidad actual global de los episodios de fiebre y neutropenia es de un 5%. Para que la cobertura antibiótica empírica sea lo más adecuada posible es fundamental conocer la epidemiología y sensibilidad de los gérmenes infectantes en cada centro, los microorganismos aislados corresponden en la mitad de los casos a gérmenes adquiridos en el hospital.³⁸⁻³⁹

Se ha observado que el patrón de gérmenes responsables de infección ha variado con el tiempo: hasta finales de los setenta las bacteriemias por Gram negativos representaban 2/3 partes del total y el resto eran causadas por Gram positivos; en

la década de los ochenta la incidencia de infecciones por Gram positivos aumentó en un 30%, disminuyendo en proporción similar la debida a Gram negativos.⁴⁰

Del 30 al 60% de los episodios febriles asociados con neutropenia en pacientes oncológicos se encuentra vinculados a un proceso infeccioso. Es frecuente que en la primera evaluación sea difícil de descubrir signos de alarma debido a la usencia de datos clínicos evidentes, lo que puede llevar a estimar la gravedad de un paciente y aplicar el tratamiento oportuno. Más de 60% de las complicaciones se presentan en la fase inicial de la enfermedad (diagnóstico, ventana de esteroidea e inducción a la remisión). De esta fase inicial, la etapa donde existe un mayor número de complicaciones infecciosas es la inducción a la remisión.⁴¹⁻⁴²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, el cáncer es un problema prioritario de salud pública por su incidencia y alta tasa de mortalidad. Las estimaciones recientes señalan que anualmente se diagnostican de 2600 a 3120 casos de cáncer en menores de 18 años, siendo el primer lugar como causa de mortalidad en niños de cinco a 14 años de edad. Se ha reportado que el 25% de estos casos de cáncer se deben a leucemia linfoblástica aguda.

La leucemia linfoblástica aguda es una de las neoplasias que más afectan a la población mexicana, en particular a la población infantil, siendo en México la décima causa de muerte en niños menores de 14 años y el cáncer más frecuente en infantes con una sobrevivencia aproximada del 50 %.

Esta enfermedad oncológica presenta múltiples complicaciones, se ha descrito en la literatura que las principales son las infecciones, las cuales son uno de los problemas que más preocupa en la actualidad y una de las causas más frecuentes de consulta de urgencias en nuestra unidad hospitalaria Hospital del Niño DIF de Hidalgo, por la ausencia al seguimiento a los protocolos establecidos para el manejo de dichas patologías.

Por lo que son necesarias nuevas estrategias que nos permitan el tratamiento ya sea profiláctico extrahospitalario o intrahospitalario y sea administrado oportunamente, valorando el tipo de riesgo de cada paciente con leucemia linfoblástica aguda para disminuir la frecuencia de cuadros de infección y la morbimortalidad .

JUSTIFICACIÓN

Las neoplasias hematológicas constituyen la segunda causa de muerte por cáncer en pediatría. En el Hospital del Niño DIF se atienden aproximadamente 50 casos sospechosos al año, ya sea procedentes de la consulta externa así como de referencia de otros centros hospitalarios de 1er y 2do nivel. Al realizar un diagnóstico definitivo hematooncológico, se procede a la aplicación del tratamiento bajo quimioterapia con lo cual se desencadena una serie de fenómenos, caracterizados por inmunosupresión manifestados como infecciones.

Es importante conocer los principales factores de riesgo que se asocian con procesos infecciosos en niños en inducción a la remisión con el fin de identificarlos y prevenir las complicaciones infectológicas durante la etapa crucial del esquema de quimioterapia (inducción a la remisión) y así disminuir las muertes prevenibles e idear formas estratégicas de manejo inicial de estos pacientes. Esto enriquecerá el acervo estadístico y epidemiológico y permitirá comparar nuestra incidencia con la de otras instituciones a nivel nacional e internacional para mejorar la atención hospitalaria, el inicio de tratamiento empírico y disminuir comorbilidad como lo es el choque séptico.

PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase de inducción a la remisión del Hospital del Niño DIF de Hidalgo para presentar complicaciones infectológicas en el periodo de Enero a Diciembre del 2016 ?

HIPÓTESIS

Los principales factores de riesgo para desarrollar las complicaciones infectológicas son la fase de quimioterapia, cuenta disminuida de neutrófilos absolutos, el nadir temprano, antecedente de hospitalización, entre otros.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Analizar qué factores influyen en el desenlace de las complicaciones infectológicas de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda en el periodo de inducción a la remisión del Hospital del Niño DIF de Hidalgo en el periodo de Enero a Diciembre del 2016.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Identificar y determinar los principales factores de riesgo para desarrollar cuadros infecciosos en paciente con Leucemia Linfoblástica Aguda.
- Relacionar los factores de riesgo identificados con el desarrollo de cuadros infecciosos.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO: El estudio se realizó dentro de las instalaciones del área de Oncología Pediátrica del Hospital Niño DIF del estado de Hidalgo; es un estudio epidemiológico observacional, descriptivo, de temporalidad retrospectivo y de serie de casos. Se realizó un muestreo probabilístico por inclusión de casos consecutivos.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA: Por medio de control interno anual del servicio de Oncología pediátrica de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y por expediente clínico digital (Histoclin) seleccionamos a todos los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que acudieron a nuestra unidad en el periodo de Enero a Diciembre del 2016 con datos de respuesta inflamatoria sistémica.

RECOLECCION DE DATOS: Muestra de 37 pacientes. Expediente clínico (Histoclin) y Hoja de Excel. En conjunto con servicio de Nutrición pediátrica, se clasificaron a los pacientes de acuerdo a peso / talla y talla / edad en las curvas de la OMS 2005.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Niños con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.
- Fase de quimioterapia: inducción a la remisión.
- Edad de 0 a 17 años.
- Presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Leucemia linfoblástica aguda en fases de consolidación y mantenimiento.
- Leucemia mieloide.
- Tumores sólidos.
- Mayores de 18 años

PLAN DE ANÁLISIS

Establecer el riesgo relativo entre los factores más frecuentes que desarrollan proceso infeccioso. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviación estandar, mínimo y máximo) y para las cualitativas, frecuencias y porcentajes de cada una de las respuestas posibles. Se calculó de confianza del 95 % de las variables de interés .

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

Normatividad Nacional:

Ley General de Salud

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Clasificación de riesgo de la investigación:

La presente investigación se clasifica como “Investigación sin riesgo”, en base al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17.

Consentimiento Informado:

No se requirió

Aseguramiento de la Calidad (BPC y PNO'S):

La calidad de la presente investigación será asegurada aplicando los pasos de los “Procesos normalizados de operación” de manera eficiente. (Ver anexo)

Archivo de la información:

El archivo de la información será confidencial y de uso exclusivo del investigador.

Evaluado y aceptado por el comité de ética del Hospital del Niño DIF.

RESULTADOS

1. Obtención de la muestra

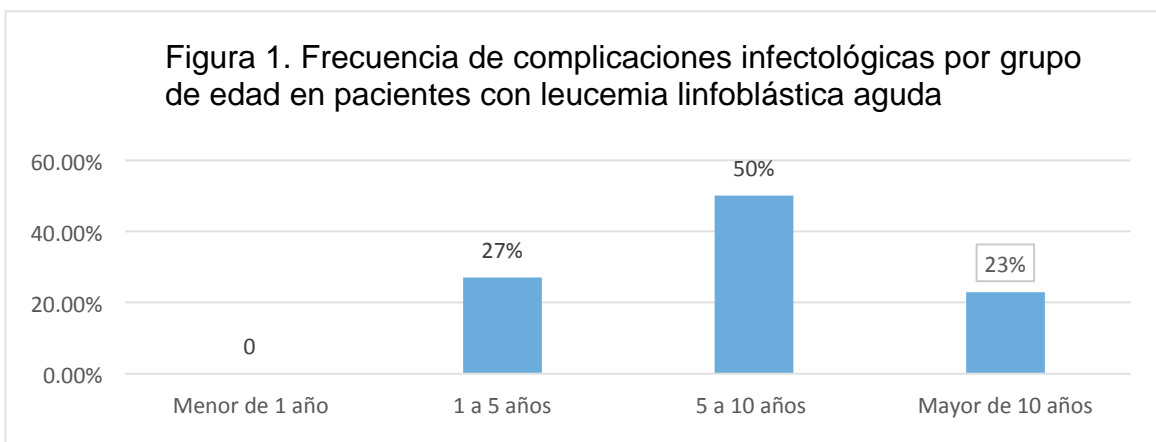
- Se seleccionaron por medio del expediente clínico digital (Histoclin) a niños menores de 18 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en inducción a la remisión en el periodo de Enero a Diciembre del 2016.
- Se identificaron a los niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en inducción a la remisión en el periodo de Enero a Diciembre del 2016 que acudieron por fiebre a servicio de Urgencias y en hospitalización.

Estos dos objetivos se realizaron seleccionando una muestra de 37 pacientes en el periodo antes mencionado por medio de programa Histoclin .

- ### 2. Se realizó una tabla de obtención de datos con búsqueda en Histoclin por medio de número de expediente, se clasificaron de acuerdo a las variables con los siguientes resultados.

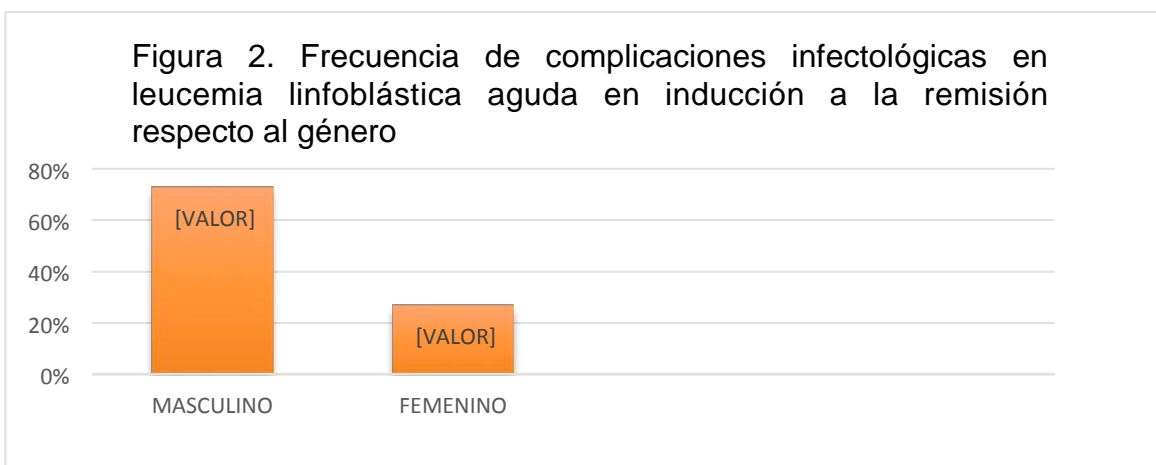
EDAD

El análisis de los resultados se centró en la determinación de *Factores de riesgo* para infecciones en 37 pacientes con leucemia linfoblástica aguda donde respecto a la variable edad, se detectó que el grupo en que se presentaron más frecuentes las complicaciones fue en el rango de edad de 5 a 10 años en un 50% , en el rango de 1 a 5 años el 27 % , y un 23 % en niños mayores de 10 años (Grafica 1).



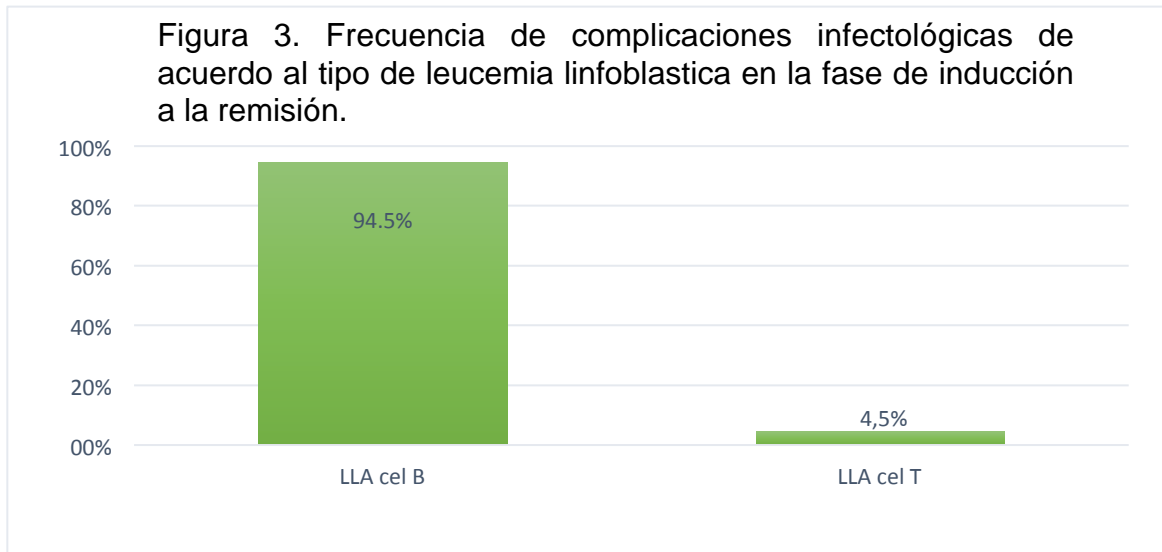
GÉNERO

Se determinó que las complicaciones infectológicas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en la fase inducción a la remisión predominan en el género masculino con un 73 % mientras que el género femenino representa solo el 27% (Figura 2) .



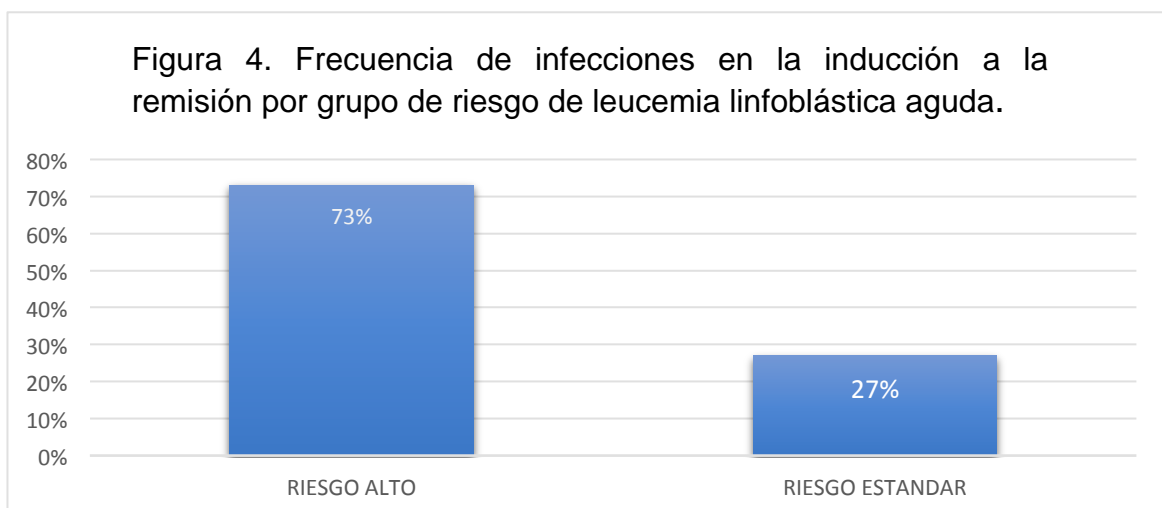
TIPO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Respecto al tipo de leucemia linfoblástica aguda, las complicaciones infectológicas se presentaron con más frecuencia en la leucemia de células B en un 94.5 % y la leucemia linfoblástica tipo T en un 4.5 % (Figura 3).



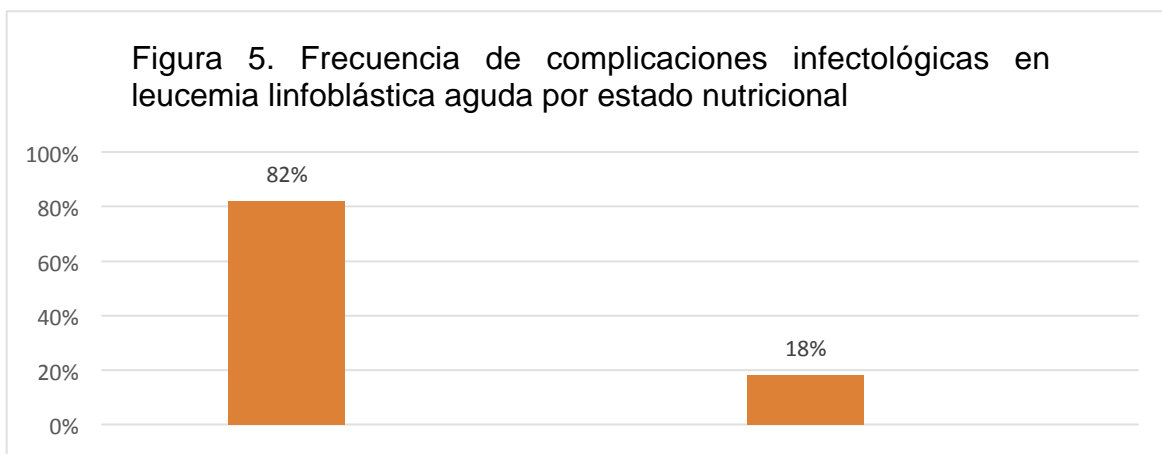
GRUPO DE RIESGO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA:

El grupo de riesgo al momento del diagnóstico fue un factor positivo para el desarrollo de infecciones en niños en inducción a la remisión. En el estudio realizado un 73% de los pacientes diagnosticados en el grupo de alto riesgo y el 27% clasificados en un riesgo estándar (Figura 4).



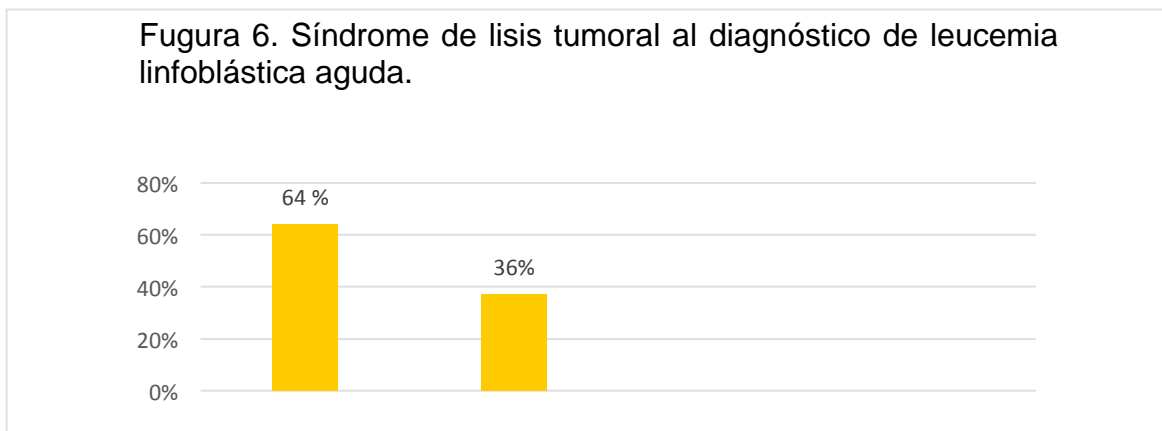
ESTADO NUTRICIONAL.

En el estudio realizado se estableció que los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en inducción a la remisión al momento del proceso infectológico se encontraban en un estado nutricional eutrófico en un 82% mientras que el 18% fueron identificados con desnutrición aguda (Figura 5).



SÍNDROME DE LISIS TUMORAL AL MOMENTO DE DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

En cuanto a la variable de lisis tumoral, se identificó que los pacientes con complicaciones infectológicas en fase de inducción a la remisión tenían antecedente de no presentar síndrome de lisis tumoral al momento diagnóstico de la enfermedad en un 64 % y solo un 36 % sí presentó síndrome de lisis tumoral (Figura 6).



CUENTA LEUCOCITARIA AL MOMENTO DEL PROCESO INFECCIOSO:

Se identificó que la media del número de leucocitos fue de $924 / \text{mm}^3 \pm 1793$ (DE), el valor mínimo fue de $90 / \text{mm}^3$ y el valor más alto de $2456 / \text{mm}^3$. Tabla 1.

CUENTA DE NEUTRÓFILOS ABSOLUTOS AL MOMENTO DEL PROCESO INFECCIOSO:

Se determinó que la media de neutrófilos absolutos fue de $125 / \text{mm}^3 \pm 584$ (DE), el valor mínimo fue de $15 / \text{mm}^3$ y el valor máximo de $945 / \text{mm}^3$. Tabla 1.

DÍAS ENTRE EL INICIO DE LA VENTANA ESTEROIDEA E INICIO DEL PROCESO INFECCIOSO:

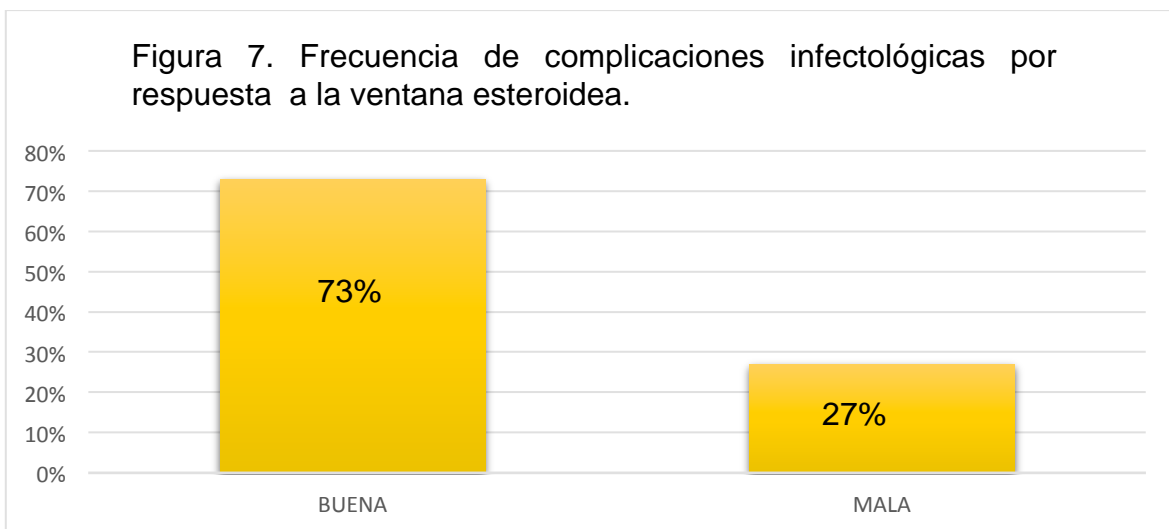
Se detectó que los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase de inducción a la remisión iniciaron los datos de respuesta inflamatoria sistémica respecto al inicio de la ventana esteroidea, con una media de 15 días ± 23 (DE), valor mínimo fue de 2 días y valor máximo de 22 días. Tabla 1.

Tabla No.1 Relación de variables.

Variable	Valor mínimo	Valor máximo	Desviación estándar	Media
Cuenta leucocitaria al momento del proceso infeccioso	$90 / \text{mm}^3$	$2456 / \text{mm}^3$	± 1793 (DE)	$924 / \text{mm}^3$
Cuenta de neutrófilos absolutos al momento del proceso infeccioso	$15 / \text{mm}^3$	$945 / \text{mm}^3$	± 584 (DE)	$125 / \text{mm}^3$
Días entre el inicio de la ventana esteroidea e inicio del proceso infectológico	2 días	22 días	± 23 (DE)	15 días
Tiempo que transcurrió en iniciar el esquema antibiótico desde su ingreso.	20 minutos	720 minutos	± 139 (DE).	100 minutos

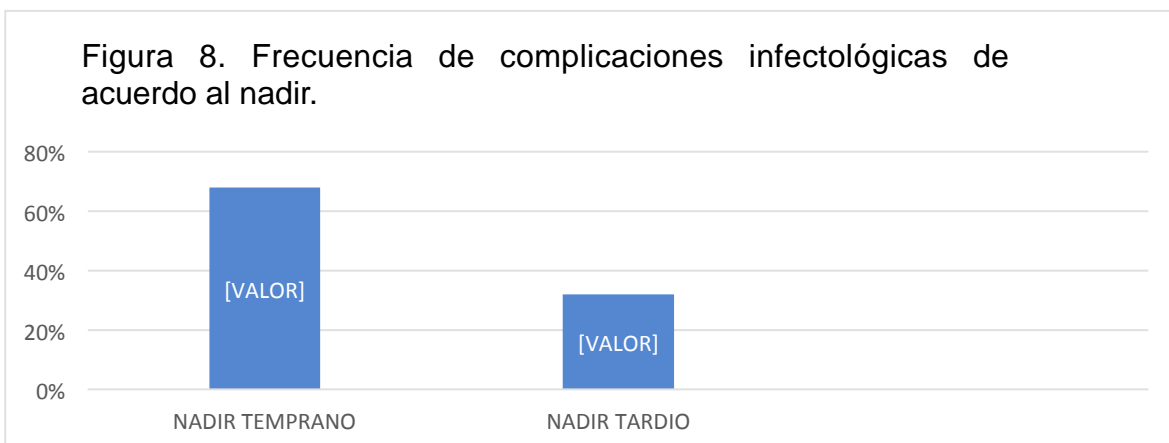
RESPUESTA A LA VENTANA ESTEROIDEA:

Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en inducción a la remisión al presentar la complicación infectológica se determinó que tenían antecedente de una buena respuesta a la ventana esteroidea en un 73 % al inicio de dicha fase con respecto a los que tuvieron una mala respuesta a la ventana esteroidea de un 27% (Figura 7).



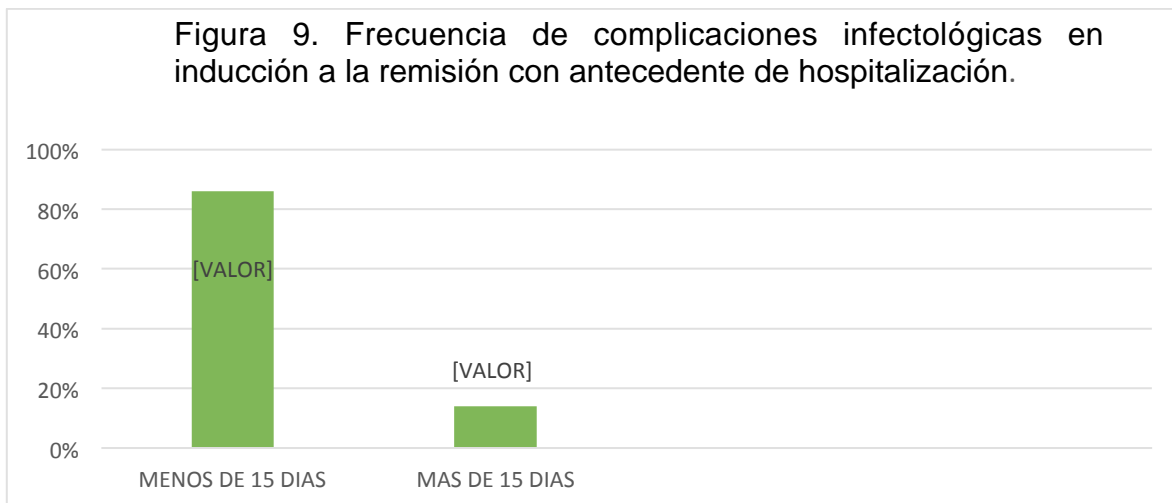
NADIR

En cuanto a la variable nadir que hace referencia a la aplasia medular severa tras recibir ciclo de quimioterapia, se determinó que el 68% de los pacientes se encontraban en nadir temprano al momento de la infección con respecto al 32 % quienes se encontraban en nadir tardío (Figura 8).



HOSPITALIZACIÓN PREVIA

Se detectó que la variable hospitalización previa los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en inducción a la remisión, el 86% tenían antecedente hospitalización previa con menos de 15 días por otro lado el 14 % de los pacientes no tenía antecedente de hospitalización al momento del proceso infeccioso (Figura 9).



TIEMPO QUE TRANSCURRIÓ EN INICIAR EL ESQUEMA ANTIBIÓTICO DESDE SU INGRESO.

Se determinó en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en inducción a la remisión que la media de tiempo en recibió tratamiento antibiótico desde su ingreso fue de 100 minutos \pm 139 (DE).

El mínimo de tiempo en recibir tratamiento fue de 20 minutos y el máximo de 720 minutos. Tabla 1.

3. Obtención de Riesgo Relativo.

El riesgo relativo de no recibir antibiótico antes de los 60 minutos en paciente con neutropenia profunda es de 1.2 veces más que los pacientes que reciben antibiótico por lo que se considera que no recibir antibiótico antes de los 60 minutos en pacientes con neutropenia profunda incrementa la morbimortalidad como la presencia de choque séptico, considerándose un factor de riesgo.

Los pacientes que no presentaron síndrome de lisis tumoral al momento del diagnóstico de la leucemia linfoblástica aguda tienen 0.82 veces más de tener buena respuesta a la ventana esteroidea, por lo que se trata de un factor protector.

DISCUSIÓN

Se determinó que las infecciones en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda ocurrieron con mayor frecuencia durante el periodo de inducción a la remisión y en pacientes con alto riesgo. El grupo de estudio UKALL 2003 también informó que la proporción de procesos infecciosos entre las mortalidades relacionadas con el tratamiento fué mayor durante la fase de inducción que durante otras fases.⁴⁰

De acuerdo a estudio realizado en el 2016 en Taiwan Pediatric Oncology Group Protocol (TPOGP), la distribución de edades demuestra que pacientes más jóvenes tenían mayor porcentaje de procesos infecciosos, el grupo de menores de 5 años en un 90.7% en comparación a nuestro estudio el 50% en el grupo de 5 a 10 años de edad, el otro 50 % distribuido en los otros rangos de edades.⁴¹

Otro estudio realizado en el Hospital St. Jude Children's Research en el 2016, determinaron que la edad entre 1- 10 años al momento del diagnóstico, en comparación a la edad ≥ 10 años, se asoció con una duración significativamente mayor de neutropenia en todas las fases del tratamiento y con mayor incidencia de infecciones durante la fase de inducción a la remisión, lo cual concuerda con los resultados de nuestro estudio.⁴²

En el estudio de TPOGP reporta un total de 89.5 % de los niños con un estado nutricional de obesidad, comparado con nuestro estudio el 82 % estaban eutróficos, posteriormente el mayor porcentaje de los niños en las otras etapas de quimioterapia cursan con desnutrición aguda.⁴¹

También se identificó en el estudio realizado en el Hospital del Niño DIF Hidalgo que el género que predominó fue el masculino como factor de riesgo notable para la infección, aunque la literatura reporta mayor riesgo el sexo femenino, no se ha llegado una conclusión universal para las diferencias de género en la mortalidad infantil. El género tiene un efecto significativo en la inmunidad a

muchos microorganismos. En general, se piensa que la testosterona actúa de manera antiinflamatoria, mientras que los estrógenos son más proinflamatorios en naturaleza.¹³⁻¹⁵

Se reporta la mortalidad relacionada con infección de 1.2% en nuestro estudio; notablemente, estos eventos sólo ocurrieron durante el ciclo de quimioterapia en inducción a la remisión. Este resultado fue similar al de otro grupo TPOGP del Hospital Mackay (1.6%).⁴¹

La quimioterapia intensiva aumenta la frecuencia y la duración de la neutropenia que es factor de riesgo principal para infecciones. La neutropenia febril e infecciones documentadas, especialmente infecciones fúngicas, bacterianas e invasivas severas, interfieren con administración ininterrumpida de quimioterapia; por lo tanto, la reducción de estos eventos podría mejorar aún más los resultados del tratamiento de la leucemia. En comparación con los pacientes de bajo riesgo, los pacientes de alto riesgo recibieron más quimioterapia intensiva, tenían períodos de neutropenia significativamente más largos y una mayor frecuencia de episodios de infección.³¹

El conteo absoluto de neutrófilos predice el riesgo de infección, de acuerdo a la literatura (IDSA) es más frecuente con neutropenia profunda menor de $100 / \text{mm}^3$, comparado con nuestro estudio, la media fue de $125 / \text{mm}^3$, lo cual nos lleva a iniciar manejo antimicrobiano tempranamente ya sea intra o extrahospitalario y reconocer datos de alarma por familiar. La primera hora se considera inicio del esquema de antibiótico en el proceso infeccioso en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase de inducción a la remisión con el fin de disminuir la morbimortalidad así como mejorar el pronóstico de los pacientes, sin embargo, en nuestra unidad hospitalaria con una media de 100 minutos esto nos traduce que estamos fuera de lo indicado y recomendado en las guías internacionales del manejo de complicaciones infectológicas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y que lleva a que incremente la mortalidad en nuestra unidad hospitalaria.³

CONCLUSIONES

Las complicaciones relacionadas con la infección se asocian con la edad temprana, quimioterapia intensiva y el conteo bajo de neutrófilos absolutos después de la ventana esteroidea. Estos hallazgos pueden ser útiles para diseñar futuras intervenciones terapéuticas, tales como una estrecha vigilancia de los pacientes, el uso de antibióticos profilácticos, modificaciones en la dosificación de quimioterapia basada en la reserva de la médula ósea o la reducción racional de la intensidad del régimen de quimioterapia estratificado por factores de riesgo.

Las características clínicas de los pacientes influyeron en el resultado de las complicaciones infectológicas, en las que uno de los principales predictores es el valor de los neutrófilos. El momento de la aplicación de la primera dosis de antibiótico también tuvo una influencia significativa en la mortalidad. El primer aspecto es inevitable, sin embargo, el segundo representa un área de oportunidad que confirma que la adhesión a las directrices internacionales tiene un efecto en el resultado de la complicación. Todos estos datos coinciden con lo que se describe en la literatura, por lo tanto hay un aspecto que ofrece un área para mejorar, que es la adherencia a las guías de atención para las complicaciones. Los resultados de este estudio demuestran que si llevamos un adecuado seguimiento de las guías internacionales podríamos influir en los factores de riesgo que propician procesos infectológicos o que en asociación llevan a estos procesos, las acciones que aparentemente contribuyen a la mortalidad son el retraso en la administración de la primera dosis de antibióticos y la falta de cumplimiento de las directrices clínicas sobre el cambio de los antibióticos.

Concluimos que en los hospitales equipados hay pacientes que mueren de complicaciones potencialmente prevenibles lo cual debería mejorarse para reducir la mortalidad infantil relacionada con complicaciones a LLA. Una de las acciones para reducir la mortalidad es el seguimiento de guías internacionales para el manejo temprano de cuadros infecciosos ya sea intra o extrahospitalario. Trabajar en conjunto con los servicios de nutrición pediátrica para mejorar el estado nutricional del paciente durante las fases de tratamiento de quimioterapia y que sea un menor factor de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith MA, Seibel NL, Altekruise SF. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *Journal Clinical Oncology* 2010; 28:2625-34.
2. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. *Cancer* 2008;112:416-32.
3. Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *New England Journal of Medicine*. 1948;238:787-93.
4. Mejía-Aranguré JM, Pérez-Saldivar ML, Pelayo-Camacho R, Fuentes-Pananá E, Bekker-Mendez C, Morales-Sánchez A, Duarte-Rodríguez DA, Fajardo-Gutiérrez A. Childhood Acute Leukemias in Hispanic Population: Differences by Age Peak and Immunophenotype. Novel aspects in acute lymphoblastic leukemia. *Rijeka* 2011;3-32.
5. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, Flores-Chapa JD, Amador-Sánchez R, Peñaloza-González JG, Álvarez-Rodríguez FJ, Bolea-Murga V, Flores-Lujano J, Rodríguez-Zepeda MC, Rivera-Luna R, Dorantes-Acosta EM, Jiménez-Hernández E, Alvarado-Ibarra M, Velázquez-Aviña MM, Torres-Nava JR, Duarte-Rodríguez DA, Paredes-Aguilera R, Campo-Martínez MA, Cárdenas-Cardos R, Alamilla-Galicia PH, Bekker-Méndez VC, Ortega-Alvarez MC, Mejía-Aranguré JM. Childhood acute leukemias are very frequent in Mexican population: descriptive epidemiology from all boroughs of Mexico City. *BMC Cancer* 2011; 11:355.
6. Ortega Sánchez Manuel Alfredo, Osnaya Ortega María Luisa, Rosas Barrientos José Vicente. Leucemia linfoblástica aguda. *Med Int Mex* 2007;26-33
7. Lim JY, Bhatia S, Robison LL, Yang JJ. Genomics of racial and ethnic disparities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2014;120:955-62.

8. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood* 2014;123:70-7. 7
9. Perez-Andreu V, Roberts KG, Harvey RC, et al. Inherited GATA3 variants are associated with Ph-like childhood acute lymphoblastic leukemia and risk of relapse. *Nat Genet* 2013;45:1494-8.
10. Treviño LR, Yang W, French D, et al. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2009;41:1001-5.
11. Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, et al. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2009;41:1006-10
12. Shah S, Schrader KA, Waanders E, et al. A recurrent germline PAX5 mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013;45:1226-31.
13. Hernandez Calixto. Leucemia linfocítica aguda, diagnóstico, estudio y tratamiento. *Manual de Prácticas Médicas - Hospital Hermanos Ameijeiras* 2005.1 -22
14. Roman E, Simpson J, Ansell P, Kinsey S, Mitchell CD, McKinney PA, Birch JM, Greaves M, Eden T. United Kingdom Childhood Cancer Study Investigators. Childhood acute lymphoblastic leukemia and infections in the first year of life: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 496–504.
15. Greaves MF, Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nature reviews. Cancer* 2003;3(9):639-49.
16. Hunger SP, Mullighan CG. Redefining ALL classification: toward detecting highrisk ALL and implementing precision medicine. *Blood* 2015.
17. Harrison CJ. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2009;144:147-56.
18. Ma X, Edmonson M, Yergeau D, et al. Rise and fall of subclones from diagnosis to relapse in pediatric B-acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Commun* 2015;6:6604.

19. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;110:1112-5.
20. Mo¨ricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Padiatr* 2005;217(6):310–20.
21. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994;84:3122–33.
22. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al. Long-term results of the children’s cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children’s Oncology Group Report. *Leukemia* 2010;24(2):285–97
23. Gerr H, Zimmermann M, Schrappe M, et al. Acute leukaemias of ambiguous lineage in children: characterization, prognosis and therapy recommendations. *Br J Haematol* 2010;149(1):84–92.
24. Harris MB, Shuster JJ, Carroll A, et al. Trisomy of leukemic cell chromosomes 4 and 10 identifies children with B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia with a very low risk of treatment failure: a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1992;79(12):3316–24
25. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2012;366(15):1371–81.
26. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al, Children’s Oncology Group. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children’s Oncology Group study. *Blood* 2008;111(12):5477–85.
27. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010;115(16):3206–14.
28. Stacy L. Cooper, Patrick A. Brown MD. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015; 62(1): 61–73.

29. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18(3):547
30. Alvarado M, Peña A, Beckerat R. Complicaciones en la terapia de inducción a remisión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hematología pediátrica del hospital materno infantil. *Honduras Pediátrica - Volumen 24 Número 2, 2004.*
31. Miguela a Caniza, Carla Odio, Sheena Mukkada, Miriam González. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated in low middle income countries. *Expert review Hematology* 2015.
32. Meng-Ju Li, Pei-Lan Shao, Li-Min Huang, Hsiu-Hao Chang, Yung-Li Yang, Meng-Yao Lu, Chun-Min Fu, An Kuo Chou, Yen-Lin Liu, Kai-Hsin Lin, Dong Tsam Lin, Shiann-Tarng Jou. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated with the Taiwan pediatric oncology group protocol: a 16-year tertiary single-institution experience, department of pediatrics. *Pediatr Blood Cancer* 2017
33. Rubin M, Hathorn JW and Pizzo PA. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. *Cancer Invest.*1988;1 67-184.
34. Bodey GP, Buckey M, Sathe VS and Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-340.
35. Freifeld AG, Hathorn JW and Pizzo PA. Infections complications in the pediatric cancer patient. En : Pizzo PA and Poplack DG. *Principies and practice of Pediatric Oncology Philadelphia: JB Lippincott Company* 1993; 987-1019
36. Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Clinics of North America* 2008; 55: 1-20
37. Rubio, J. Ferreiro, T. Pérez. Infecciones en el paciente oncológico. Neutropenia febril. Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces, Barakaldo. *Gac Med Bilbao* 2004; 101: 53-58

38. Eric j. Lowe MD, Ching-hon Pui MD, Michael I. Hancock. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hiperleukocytosis. *Pediatr blood cancer* 2005
39. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckn MJ, Ito J.I, Mullen C.A, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Infectious Diseases Society of America Clinical Infectious Diseases* 2011;52(4):e56–e93
40. Noriko Satake MD, Kathleen Sakamoto MD. Leucemia linfoblastica aguda. Department of Pediatric Hematology-Oncology, Mattel Children's Hospital at University of California at Los Angeles. 2006
41. Alvarado M, Peña A, Beckerat R. Complicaciones en la terapia de induccion a remision en pacientes con leucemia linfoblastica aguda en el servicio de hematooncologia pediatrica del hospital materno infantil. *Honduras pediatrica* 2004.
42. José Ramón Rivas Llamas. Neutropenia febril : el punto de vista del hematologo. *Agrupacion mexicana para el estudio de la hematologia AC, Culiacan, gaceta mexicana de oncologia.* 2016
43. Ayda G. Nambayan. Leucemia linfoblastica aguda. St jude childrens research hospital. *Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). Cure4Kids.* 2008

ANEXOS

PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN.

Para asegurar la calidad del trabajo de investigación a realizar, se redactó el protocolo de investigación basado en varias fuentes bibliográficas confiables, para realizar cada ítem de forma correcta, se buscó primero el tema que es: Determinación de factores de riesgo para complicaciones infectológicas en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda del Hospital del Niño DIF Hidalgo en el periodo de Enero a Diciembre del 2016, se buscó información en artículos relacionados para crear una base de datos que podremos comparar con la obtenida después de la investigación. El estudio se realizó en el Hospital del niño DIF Hidalgo. Toda la información que se proporcionó para el estudio es de carácter estrictamente confidencial, y fue utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos. Los riesgos potenciales que se implican en este estudio son nulos ya que no se tuvo contacto directo en base al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17. Se presentó la relación de documentos respectivos para ser sometidos a evaluación por el Comité de Ética en Investigación. Tanto el protocolo y la carta de consentimiento se encuentran apegados a la Ley General de Salud y su Reglamento en Materia de Investigación. El análisis de los datos se hizo mediante medidas de tendencia central y para análisis estadístico se utilizó riesgo relativo, explicando las asociaciones entre los principales factores de riesgo para complicaciones infectológicas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Al finalizar esta investigación en la ciudad de Pachuca Hidalgo se obtuvieron datos reales e importantes para identificar cuáles son los factores de riesgo que llevan a que los pacientes con leucemia linfoblástica aguda presenten complicaciones infectológicas, esto con la finalidad de generar un artículo de investigación bien fundamentado para su publicación en una revista con el mayor puntaje posible y poder concientizar a médicos adscritos, médicos residentes, familiares de los pacientes, cuales son los factores de riesgo y los datos de alarma para inicio del abordaje y tratamiento, con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes y disminuir morbimortalidad.

