



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE HIDALGO

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



HOSPITAL DEL NIÑO DIF

TESIS:

“Complicaciones infecciosas detectadas en el último evento hospitalario relacionadas con muerte en niños con leucemia tratados en el Hospital del niño DIF en el periodo comprendido de octubre de 2004 a octubre de 2014”

QUE PRESENTA LA MEDICO CIRUJANO

Dora Luz Terán Quintero

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MEDICA

ASESORA:

Dra. Beatriz Adriana Sánchez Reyes

Infatóloga Pediatra

CIUDAD DE PACHUCA, ENERO 2016

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Beatriz Adriana Sánchez Reyes, por su apoyo incondicional para la realización de éste proyecto y por todo lo aprendido a lo largo de la especialidad.

Al Hospital del niño DIF que fue testigo del sacrificio y el esfuerzo realizado.

A todos los niños y adolescentes con cáncer, a los supervivientes y a los que nos dejaron.

ÍNDICE

Resumen.....	5
Introducción.....	6
Justificación.....	6
Planteamiento del problema.....	6
Pregunta de investigación.....	7
Hipótesis.....	7
Objetivos.....	8
General.....	8
Específicos.....	8
Marco teórico.....	8
Marco referencial.....	29
Metodología.....	30
Criterios de inclusión.....	30
Criterios de exclusión.....	31
Criterios de eliminación.....	31
Definición operacional de variables.....	31
Consideraciones éticas.....	34
Resultados.....	39
Discusión.....	43
Conclusiones.....	43

Bibliografía.....45

Anexos.....48

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

	Título	Página
Tabla 1	Frecuencia de distintos tipos de leucemia pediátrica en la clasificación histórica	10
Tabla 2	Factores de riesgo de recurrencia de leucemia en pacientes pediátricos	14
Tabla 3	Riesgo de presentar Síndrome de lisis tumoral	17
Tabla 4	Manejo del síndrome de lisis tumoral	18
Tabla 5	Criterios de alto riesgo y bajo riesgo en pacientes con neutropenia y fiebre	21
Tabla 6	Indicaciones para la adición de antibióticos activos contra organismos Gram-positivos al régimen antibiótico empírico para fiebre y neutropenia	25
Tabla 7	Distribución de pacientes con diagnóstico de leucemia en el Hospital del Niño DIF de 2005 a 2014 ⁽²⁸⁾	39
Tabla 8	Porcentaje de pacientes fallecidos y pacientes en tratamiento en el Hospital del Niño DIF de 2005 a 2014 ⁽²⁸⁾	40
Tabla 9	Distribución de pacientes fallecidos de acuerdo al riesgo asignado al momento del diagnóstico de leucemia en el Hospital del Niño DIF de 2005 a 2014 ⁽²⁸⁾	41
Fig. 1	Manejo de fiebre y neutropenia en base al riesgo de complicaciones	22

RESUMEN.

Introducción. Las leucemias son la principal causa de cáncer pediátrico en general. Diversos estudios han examinado la mortalidad en pacientes con leucemia. La intensificación de los esquemas antineoplásicos se asocia a un incremento en las complicaciones asociadas al tratamiento, entre éstas últimas, destacan los pacientes con eventos infecciosos durante la neutropenia asociada a quimioterapia. Es posible que las infecciones sean la principal causa de mortalidad en pacientes con leucemia.

Objetivos. Evaluar si las infecciones detectadas en el último evento hospitalario coadyuvieron a la causa de muerte en niños con leucemia con diagnóstico infeccioso.

Participantes y métodos. Se realiza un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo en un periodo de tiempo de diez años, comprendido entre octubre de 2004 a octubre de 2014, en pacientes con leucemia y complicaciones infecciosas detectadas en el último evento hospitalario en el Hospital del Niño DIF, Hidalgo. De los 287 pacientes con diagnóstico de leucemia en el periodo establecido, se analizaron 110 expedientes que correspondieron a las defunciones.

Resultados. Del total de pacientes con diagnóstico de leucemia en el periodo comprendido de 2005 a 2014 se registraron un total de 110 defunciones, lo que equivale a un 38% de mortalidad. Se pudo observar una mayor tasa de mortalidad en el sexo masculino (52%). Se excluyeron del estudio un total de 68 pacientes. De los 42 pacientes restantes, 26 murieron como consecuencia de alguna complicación infecciosa (61.9%) y 16 pacientes fallecieron debido a otras causas distintas a la infección (38%).

Conclusiones. Las infecciones si constituyen una de las principales causas de mortalidad en los pacientes con leucemia en el Hospital del Niño DIF. Con ésta información, se pretende realizar nuevos estudios con muestras más grandes, ya que un número significativo de pacientes fue excluido de esta tesis por no contar con suficiente información en el expediente clínico; y de ésta forma llevar a cabo estrategias que impacten de manera más profunda en el tratamiento de las complicaciones de tipo infeccioso en los pacientes con leucemia tratados en Hospital del Niño DIF.

INTRODUCCIÓN.

Antecedentes

Se estima que en el mundo existen 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer, de los cuales 3% (360,000) son niños. Asimismo, el cáncer es la segunda causa de muerte en menores de 20 años a nivel mundial. México no es la excepción, y aproximadamente cada año 7,000 niños adquieren la enfermedad.^{1,2}

La mortalidad por leucemia aguda pediátrica es un indicador trazador del acceso y efectividad de la atención en salud; su análisis permite identificar los factores involucrados en el proceso de la enfermedad que pueden influir en la condición final de los niños. En los países desarrollados, la mortalidad por leucemia infantil ha disminuido de manera importante en los últimos 30 años, mientras que la incidencia ha permanecido sin cambios. En los países en desarrollo, la incidencia se mantiene, pero las tasas de mortalidad por leucemia pediátrica continúan siendo altas.^{1,2}

La intensificación de los esquemas antineoplásicos se ha visto acompañada de un incremento en las complicaciones asociadas al tratamiento. Los eventos infecciosos durante la neutropenia asociada a quimioterapia, son las complicaciones más frecuentes.

Justificación

Debido a que existen diferencias epidemiológicas entre cada centro hospitalario, es necesario conocer el comportamiento local de los episodios infecciosos en el paciente oncológico, su susceptibilidad y su respuesta a los protocolos locales de manejo.

Planteamiento del problema

La mortalidad por leucemia aguda pediátrica es un indicador trazador del acceso y efectividad de la atención en salud; su análisis permite identificar los factores involucrados en el proceso de la enfermedad que pueden influir en la condición final de los niños. En los países desarrollados, la mortalidad por leucemia infantil ha disminuido de manera importante en los últimos 30 años, mientras que la incidencia ha permanecido sin cambios. En los países en

desarrollo, la incidencia se mantiene, pero las tasas de mortalidad por leucemia pediátrica continúan siendo altas.^{1,2,3} La intensificación de los esquemas antineoplásicos se ha visto acompañada de un incremento en las complicaciones asociadas al tratamiento. Los eventos infecciosos durante la neutropenia asociada a quimioterapia, son las complicaciones más frecuentes.

El hospital del niño DIF es uno de los principales hospitales de referencia del estado de Hidalgo, atendiendo también pacientes de los estados de México, San Luis Potosí, Veracruz, etc. A pesar de que el hospital cuenta con un área de oncología y de un número cada vez mayor de pacientes con leucemia, no se cuenta con información acerca de la mortalidad en dicha población y de la relación de ésta última con los eventos infecciosos. Debido a que existen diferencias epidemiológicas entre cada centro hospitalario, es necesario conocer el comportamiento local de los episodios infecciosos en el paciente oncológico, su susceptibilidad y su respuesta a los protocolos locales de manejo, de ésta manera se podrán establecer guías de tratamiento y finalmente mejorar la calidad de atención a los pacientes con leucemia del Hospital del niño DIF.

Pregunta de investigación

¿Son las infecciones registradas en el último evento hospitalario la principal causa de mortalidad en los pacientes con leucemia tratados en el Hospital del niño DIF en el periodo comprendido de octubre de 2004 a octubre de 2014?

Hipótesis general:

Los pacientes con diagnóstico de leucemia en el Hospital del niño DIF en el periodo comprendido de octubre de 2004 a octubre de 2014 fallecen a causa de complicaciones infecciosas.

Hipótesis alterna:

Los pacientes con diagnóstico de leucemia en el Hospital del niño DIF en el periodo comprendido de octubre de 2004 a octubre de 2014 fallecen a causa de toxicidad secundaria a quimioterapia.

Objetivo general:

Evaluar la relación entre las infecciones detectadas en el último evento hospitalario y la causa de muerte en niños con leucemia en el Hospital del niño DIF de octubre de 2004 a octubre de 2014.

Objetivos específicos:

- Conocer a los pacientes con diagnóstico de leucemia en el Hospital del niño DIF, Hgo. de octubre de 2004 a octubre de 2014.
- Conocer a los pacientes con leucemia y diagnóstico infeccioso en el último evento hospitalario en el Hospital del niño DIF, Hgo. de octubre de 2004 a octubre de 2014.
- Identificar que pacientes con diagnóstico de leucemia en el hospital del niño DIF fallecieron en el periodo comprendido de octubre de 2004 a octubre de 2014.
- Clasificar los pacientes con diagnóstico de leucemia que presentaron un evento infeccioso en el último evento hospitalario en el hospital del niño DIF en el periodo comprendido de octubre de 2004 a octubre de 2014.
- Analizar la relación que hubo entre el evento infeccioso en el último evento hospitalario y la muerte en pacientes con diagnóstico de leucemia en el hospital del niño DIF en el periodo comprendido de octubre de 2004 a octubre de 2014.

Marco teórico

Incidencia y epidemiología

El cáncer en los niños es una enfermedad rara que sólo representa entre 0,5 y 3 % de todas las neoplasias malignas en el mundo; con una incidencia reportada en los Estados Unidos de 1 caso por cada 7,000 niños menores de 15 años. Sin embargo, constituye un importante problema de salud pública, por la alta probabilidad de muerte a edades tempranas y por el impacto social en los niños, sus padres y sus familias. En general, las leucemias son la principal causa de cáncer pediátrico, seguidas de los tumores malignos del sistema nervioso central y los linfomas, y corresponden al 30 % de las neoplasias malignas que se presentan en menores de 15 años; de estas, aproximadamente, el 75 % son leucemia linfocítica aguda (LAL) y del 15 al 20% son leucemia mieloide aguda (LAM).^{1,3} La incidencia anual (por millón de habitantes) para la LAL es de 30.9, y de 5.6 para las LAM o de 3.1 y 0.56 casos

por cada 100 000 habitantes, respectivamente. 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 los estados. En un estudio multicéntrico, en donde se registraron retrospectivamente 4956 casos de neoplasias malignas registrados en instituciones de tercer nivel de la ciudad de México, en un periodo de 11 años que comprendía desde 1980 hasta 1991, se documentó que las neoplasias más frecuentes fueron las leucemias con 1706 casos (34.4%), siendo la LAL la más usual con 1421 casos, lo que representaba el 28.7% de todos los cánceres, seguida de la LAM con 271 casos que representaba el 5.5% de todos los cánceres, o el 15.9% de las leucemias agudas (LA).^{1,3,4} De acuerdo a la población inscrita en el RCNA (Registro de cáncer en niños y adolescentes) durante el periodo 2005-2010, se reportaron 3569 pacientes menores de 20 años con diagnóstico de leucemia, cuya distribución por sexo muestra un predominio masculino, con el 54.9% del total de casos. En cuanto a la distribución por edad, la mayor concentración de los casos inscritos se ubica en el grupo de 10 a 14 años (53.4%), seguido del grupo de 5 a 9 años (30.7%).²

Según datos actuales del RCNA, siete entidades (Mich, Ver, Oax, Mex, Chih, Sin y Son) concentran 50% de los casos incorporados a dicho registro. En el extremo opuesto, otras siete entidades (Ags, Coah, Col, Gro, NL, Q. Roo, y Tlax), contribuyen con menos del 5% de los casos inscritos. En un periodo de 5 años, la incidencia relativa por millón de habitantes en Hidalgo fue de 6.2.

De acuerdo al RCNA en cuanto a la clasificación de las leucemias, el tipo más común fue la linfoide con el 81.3% de los casos. Por grupo etario, el de 10 a 14 fue el más afectado con el 51.5% de los casos de leucemia, seguido del grupo de 5 a 9 años con el 18.4%, todos ellos pertenecientes al grupo linfoide.²

De manera histórica, la leucemia se clasificó inicialmente en cuatro grupos basándose en la presentación clínica y la apariencia morfológica de las células malignas: Leucemia linfocítica aguda, Leucemia aguda no linfocítica, Leucemia mielógena crónica y Leucemia linfocítica crónica (Tabla 1).³

Tabla 1 **Frecuencia de distintos tipos de leucemia pediátrica en la clasificación histórica***

Clasificación	% en leucemia pediátrica
Linfocítica aguda ALL	80%
Leucemia aguda no linfocítica ANLL	17%
Leucemia mielógena crónica CML	3%
Leucemia linfocítica crónica CLL	Virtualmente ninguna
*Basado en morfología y manifestaciones clínicas	

Investigaciones subsecuentes que evaluaron la morfología, inmunología, regulación del crecimiento, citogenética y alteraciones moleculares en las células leucémicas, establecieron posteriormente, que las leucemias representan un grupo mucho más heterogéneo de malignidades de lo que inicialmente se sugirió en la clasificación de cuatro grupos. Sin embargo, aún se utiliza clínicamente la primera clasificación.

En los Estados Unidos, la incidencia de LAL es mayor en niños entre 2 y 5 años de edad. Se han reportado diferencias entre sexos, con una mayor incidencia en varones.³

Patogénesis y causas

La leucemia es el resultado de una expansión de células malignas hematopoyéticas o linfoides; la proliferación celular leucémica es generalmente monoclonal. Existen factores genéticos y medioambientales que pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad, pero en la mayoría de los niños las causas siguen siendo desconocidas. Algunos niños con ciertas condiciones tienen un incremento en el riesgo de desarrollar leucemia; el trastorno congénito mayormente asociado es el síndrome de Down, en el cual el riesgo relativo de desarrollar leucemia es 15 veces mayor que el de la población general. Se estima que 1% de los niños con síndrome de Down desarrollan leucemia a los 5 años de edad. Los recién nacidos con síndrome de Down que manifiestan enfermedad mieloproliferativa transitoria tienen al menos un 25% de posibilidades de desarrollar un subtipo particular de ANLL llamado leucemia aguda megarioblástica. Algunos otros trastornos asociados con un incremento en el riesgo de desarrollar leucemia incluyen ataxia telangiectasia y otros síndromes de inmunodeficiencia, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, síndrome de Klinefelter, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Wiscott-Aldrich, y neurofibromatosis.

Ciertos factores medioambientales tienen un rol establecido en la leucemogénesis humana. Los sobrevivientes japoneses de la bomba atómica tuvieron un riesgo 20 veces mayor de

contraer leucemia mielógena aguda, por lo general en un período de 6 a 8 años después de la exposición, lo cual demuestra que la exposición a grandes dosis de radiación ionizante contribuye a un incremento en el riesgo de desarrollar la enfermedad. La exposición prenatal a los rayos X, y la exposición del feto a una radiación intensa dentro de los primeros meses de desarrollo también puede implicar un riesgo hasta 5 veces mayor de contraer leucemia linfocítica aguda. La exposición postnatal a altas dosis de radiación como las que se usaban previamente en la radioterapia de la tinea capitis y los pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia por otros tipos de cáncer tienen un ligero riesgo de contraer un segundo cáncer, generalmente una leucemia mielógena aguda, más tarde en la vida. Los agentes alquilantes, un tipo de medicamento quimioterapéutico que incluye la ciclofosfamida y las epipodofilotoxinas tienen más probabilidades de estar asociados con un segundo cáncer que otros medicamentos quimioterapéuticos. Los pacientes que reciben tratamiento intensivo para suprimir su función inmunológica (sobre todo los pacientes con trasplantes de órganos) tienen mayor riesgo de contraer cáncer, especialmente del sistema linfóide. El rol de los agentes químicos en la patogénesis de la leucemia está mejor establecido por la asociación de ocurrencia de ANLL posterior a la exposición a derivados del benceno en individuos susceptibles. La exposición al humo del tabaco, solventes orgánicos, y pesticidas, entre otros agentes se han asociado con un incremento en el riesgo relativo de desarrollar leucemia, pero las relaciones causales exactas requieren de estudios adicionales. La exposición materna a pesticidas y agentes químicos se ha asociado con un incremento en el riesgo de ALL en niños con síndrome de Down. Las infecciones virales se han implicado en la patogénesis de ciertas leucemias humanas raras, pero ningún agente viral ha demostrado tener un rol causal definitivo en los subtipos más frecuentes de ALL.

El incremento en la incidencia de ALL en niños de países desarrollados ha impulsado la realización de estudios que analizan la posible relación entre la ALL y la frecuencia de infecciones durante la infancia. Se ha observado un incremento en el riesgo de leucemia en niños con un mayor nivel socioeconómico y con una menor exposición a agentes infecciosos durante la niñez, lo cual ha sugerido la posibilidad de una predisposición a desarrollar leucemia como resultado de la falta de estimulación del sistema inmunológico por los agentes infecciosos más comunes en la infancia. Otro estudio observó un incremento en la ocurrencia de leucemia en niños con antecedente de infecciones documentadas en el periodo neonatal,

lo cual generó la hipótesis de que éstas infecciones tempranas son un indicador de una posible respuesta inmunológica anormal, con un posterior incremento en el riesgo de desarrollar leucemia.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas iniciales de la ALL 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 del inicio de los síntomas y el diagnóstico, y de la capacidad del hospedador de montar una respuesta inmunitaria. Los síntomas y signos clínicos más comunes se deben a la anemia, neutropenia y trombocitopenia subyacentes que son la consecuencia del grado de infiltración de la médula ósea y de los trastornos de la hematopoyesis normal. Los órganos extramedulares que presentan infiltración leucémica con mayor frecuencia son el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos; muchos, pero no todos los niños afectados, se presentan de forma inicial con agrandamiento de dichos órganos, lo cual puede ser detectable a la exploración física. Aunque la hepatomegalia puede ser masiva en algunos niños con leucemia, es inusual que existan alteraciones marcadas en las pruebas de funcionamiento hepático. Otros sitios importantes para la infiltración leucémica son el sistema nervioso central (SNC) y los testículos. La leucemia tiene el potencial de involucrar cualquier órgano, incluyendo la piel, riñón, pulmón, pleura, pericardio, ojo, mamas, ovarios, y tracto gastrointestinal.

Son frecuentes la palidez, fatiga, petequias, púrpura, y manifestaciones de sangrado y fiebre. En algunas ocasiones la principal manifestación clínica es el dolor óseo (25% de los niños) que corresponde a la participación leucémica en el periostio y hueso, así como las artralgiyas provocadas por la infiltración leucémica en la articulación. Las radiografías pueden evidenciar osteopenia, u en algunos casos lesiones líticas. Debido a que algunos niños pueden presentarse sin células leucémicas detectables en la biometría hemática, es frecuente el diagnóstico erróneo de artritis idiopática juvenil u osteomielitis. Es raro que se presenten fracturas patológicas, sin embargo, debe considerarse la posibilidad de leucemia si el patrón de fractura es atípico o si existen otros signos y síntomas sugestivos de leucemia.

Frecuentemente, pero no siempre se observan blastos circulantes en la sangre. Debido a que algunas condiciones como la mononucleosis infecciosa pueden cursar con una elevada cuenta

de leucocitos atípicos, es esencial realizar un aspirado de médula ósea para dar un diagnóstico definitivo de leucemia, el aspirado de médula ósea sirve para distinguir la leucemia de otras condiciones que cursan con falla medular severa como anemia aplásica o mielofibrosis.

La principal complicación que pone en riesgo la vida en pacientes con leucemia continúan siendo las infecciones, frecuentemente sepsis, o neumonía severa. El riesgo de sepsis se correlaciona directamente con la severidad de la neutropenia; otras alteraciones en la inmunidad del hospedero ocasionadas por la leucemia también contribuyen al incremento en el riesgo de presentar infecciones. Las manifestaciones de sangrado se deben generalmente a trombocitopenia severa, aunque en algunas ocasiones, las deficiencias severas de factores de la coagulación pueden incrementar el riesgo de sangrado; las deficiencias en factores de coagulación son más comunes en la leucemia aguda promielocítica.

Además del riesgo de infecciones severas y sangrado, existen otras manifestaciones leucémicas que ponen en riesgo la vida. La obstrucción severa de la vía aérea puede resultar de la presencia de masas mediastinales masivas. El riesgo de linfadenopatía mediastinal masiva es mayor en la ALL de células T, un subtipo de leucemia que ocurre con mayor frecuencia en hombres adolescentes. La hiperleucocitosis que se define como un conteo leucocitario mayor de 100 céls/mm^3 , puede dar como resultado daños a órganos vitales, al ocluir la vasculatura del cerebro, pulmones, e hígado, ocasionando infartos en dichos órganos. Los pacientes con ALL tienen mucho menor riesgo de desarrollar complicaciones vasculares secundarias a hiperleucocitosis, en parte debido a que los blastos en la ALL son mucho más deformables que los de la ANLL.

La función renal durante la leucemia puede verse comprometida por diversas razones, incluyendo infiltración leucémica del parénquima renal. El rompimiento de las células leucémicas frecuentemente da como resultado un incremento en las concentraciones séricas de ácido úrico, el cuál puede comprometer el funcionamiento renal. Los pacientes con ALL de células B también pueden presentarse con falla renal aguda severa con niveles normales de ácido úrico. Debido a la alta posibilidad de complicaciones metabólicas, la evaluación inicial de un paciente con leucemia debe incluir no solo una biometría hemática completa, sino también la medición de sodio, potasio, cloro, bicarbonato, creatinina, calcio, fósforo y ácido úrico séricos.

Tratamiento y pronóstico

En la era previa a la quimioterapia, la media de supervivencia para un niño con diagnóstico reciente de leucemia era de 3 meses, y la principal causa de muerte era hemorragia masiva o sobreinfección bacteriana. Actualmente la supervivencia a cinco años de los niños con leucemia linfocítica aguda es del 85%, en la mayoría de países europeos y 80% en los Estados Unidos. Las principales causas de falla del tratamiento incluyen: la recaída, la muerte por toxicidad y el abandono o interrupción del tratamiento.^{1,5} El trasplante de médula ósea, utilizado para cierto tipo de leucemias también ha contribuido a una mejora en la supervivencia de los pacientes. Algunos factores determinantes en el pronóstico de los niños con leucemias agudas están relacionados con la biología, los subtipos de leucemia y los factores de índole social. Estos últimos han marcado diferencias en los países en desarrollo, donde existen dificultades para el diagnóstico e inicio del tratamiento oportuno con el consecuente fracaso del tratamiento. Los regímenes de quimioterapia generalmente se dividen en tres fases:

-Inducción

-Intensificación (consolidación)

-Mantenimiento

- Inducción:

La meta en esta fase es alcanzar una completa remisión de la leucemia y optimizar las posibilidades de que se mantenga la remisión. El régimen de inducción con tres fármacos (vincristina, prednisona/dexametasona y L-asparaginasa) además de terapia intratecal (IT), ha dado resultados en las tasas de remisión completa de más del 95%. En pacientes considerados de alto riesgo, un régimen de inducción más intenso (con 4 ó 5 agentes) da un mejor resultado de supervivencia; y los pacientes considerados de "alto riesgo" generalmente reciben terapia de inducción que incluye una antraciclina además de la vincristina, prednisona/dexametasona y L-asparaginasa.⁵ Para los pacientes con ALL, los principales determinantes clínicos de un incremento de riesgo en la recurrencia, son la edad, y la concentración de blastos circulantes. Los pacientes menores de un año y los mayores de 10 años tienen peor pronóstico, así como los pacientes con conteo leucocitario mayor de $50.0 \times 10^3/\text{mcl}$ (Tabla 2).³

Tabla 2 **Factores de riesgo de recurrencia de leucemia en pacientes pediátricos**

Pacientes menores de 1 año de edad

Pacientes mayores de 10 años de edad

Algunas alteraciones inmunológicas, citogenéticas y moleculares también han sido identificadas como factores de riesgo. El cromosoma Philadelphia (Ph), una traslocación citogenética que involucra los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, ocurre en 3-5% de los pacientes con ALL. El sitio de traslocación involucra al proto-oncogen *abl*, con la producción de una proteína de fusión anormal (*bcr abl*) con actividad de tirosin cinasa. Los pacientes con ALL que manifiestan el cromosoma Ph tienen una peor respuesta a la quimioterapia convencional en comparación con los niños que no tienen dicha alteración. El cromosoma Ph también está presente en 50% de los pacientes con CML y raramente ocurre en ANNL.

En general, los pacientes lograrán una remisión completa en las primeras 4 semanas. Los pacientes que requieren más de 4 semanas para lograr una remisión tienen un pronóstico precario. El resultado también es menos favorable para los pacientes que muestran más del 25% de blastos en la médula ósea o blastos persistentes en la sangre periférica después de 1 semana de terapia de inducción intensiva, los protocolos del Children's Cancer Group (CCG) basan su decisión de tratamiento en la respuesta de la médula ósea en el 7^{mo} día (para protocolos de alto riesgo) o en la respuesta de la médula ósea en el 14^{vo} día (para protocolos de riesgo promedio).

- Intensificación (consolidación)

Una vez lograda una remisión, le sigue un período de tratamiento sistémico. La intensidad de la quimioterapia postinducción inmediata varía de manera considerable, se utiliza metotrexato intermedio o de alta dosis, fármacos similares a los usados para lograr la remisión, combinaciones diferentes de fármacos de resistencia cruzada poco conocida hasta la combinación de fármacos utilizada en la terapia de inducción, el uso extendido de altas dosis de L- asparginasa, o combinaciones de las arriba mencionadas. En los niños con enfermedad de riesgo promedio, se ha hecho un intento de limitar la exposición a fármacos, tales como la antraciclinas y agentes alquilantes, los cuales están relacionados con un aumento en el riesgo de desarrollar efectos tóxicos tardíos. El tratamiento de pacientes de alto riesgo, generalmente incluye bloques de terapia intensificada, tales como las de bloques

de intensificación tardía (reinducción/reconsolidación) usada por el Children's Cancer Group (CCG) y por el grupo alemán Berlín-Frankfurt-Munster (BFM).

- **Mantenimiento**

La terapia de mantenimiento en la mayoría de los protocolos incluye mercaptopurina diaria oral y metotrexato semanal de forma oral. Si el paciente no ha tenido irradiación craneal, generalmente se le administra quimioterapia intratecal durante la terapia de Mantenimiento. Con frecuencia se agregan pulsos de vincristina y prednisona/dexametasona al régimen de mantenimiento estándar. Se prefiere la dexametasona sobre la prednisona en los pacientes jóvenes con LLA en base a los datos obtenidos en el estudio CCG, en el que se comparó la dexametasona con la prednisona en niños de 1 a 9 años de edad con LLA de bajo riesgo. Los pacientes que recibieron dexametasona tuvieron mucho menor cantidad de recaídas del SNC y una tasa de supervivencia libre de enfermedades significativamente mejor. La quimioterapia de mantenimiento generalmente continúa hasta los 2 o 3 años de remisión completa continua. El extender la duración de la terapia de mantenimiento a 5 años, no mejora los resultados.

Los avances en el tratamiento de soporte y el manejo de las complicaciones también han contribuido a la mayor tasa de remisiones; la disponibilidad de hemoderivados ha sido un importante adyuvante en el tratamiento de los pacientes con leucemia de reciente diagnóstico. El reconocimiento de la importancia en la implementación de cobertura antibiótica de amplio espectro en el paciente neutropénico febril también ha ayudado a disminuir la morbilidad y mortalidad por infecciones. El soporte nutricional adecuado es esencial, particularmente cuando los pacientes con leucemia requieren terapia intensiva.

Al finalizar su tratamiento, los pacientes presentan además riesgo tanto de recurrencia de la enfermedad como de complicaciones secundarias al tratamiento a largo plazo, dependiendo del tipo de leucemia y de los tratamientos empleados.

Complicaciones

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 intensificación de los esquemas antineoplásicos se ha visto acompañada de un incremento en las complicaciones asociadas al tratamiento. Aunque existe una gran variedad de complicaciones, las de mayor frecuencia

son el síndrome de lisis tumoral, muchas veces presente al momento del diagnóstico y que puede conducir a una insuficiencia renal; la hiperleucocitosis, que es capaz de producir enfermedad por lisis tumoral o por un síndrome de hiperviscosidad, que se manifiesta por complicaciones pulmonares y neurológicas, siendo la más grave de ellas la hemorragia intracraneal; y la urgencia oncológica más frecuente que es la neutropenia febril que es secundaria a la toxicidad por quimioterapia y que puede causar la muerte en estos pacientes.

- Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una urgencia metabólica caracterizada por una tríada clásica compuesta de: hiperuricemia, hiperfosfemia e hiperkalemia, asociada frecuentemente a hipocalcemia e insuficiencia renal aguda. Esta alteración metabólica puede presentarse antes de iniciar el tratamiento, aunque lo habitual es que se manifieste dentro de los primeros 3 a 5 días de iniciada la quimioterapia. Es más frecuente en pacientes que tienen tumores con gran velocidad de crecimiento y además quimiosensibles como el linfoma de Burkitt, el linfoma linfoblástico y la leucemia linfoblástica aguda, especialmente las de estirpe T, que frecuentemente cursan con hiperleucocitosis. (Tabla 3)

Otros factores asociados son la elevación al diagnóstico de la deshidrogenada láctica (LDH), creatinina o ácido úrico, que probablemente sólo reflejen presencia de lisis tumoral espontánea.

Tabla 3 **Riesgo de presentar Síndrome de lisis tumoral**⁴

Riesgo	Tumor
Alto	Linfoma de Burkitt Linfoma linfoblástico Leucemia linfoblástica T Otras leucemias agudas
Medio	Linfoma de bajo grado Mieloma múltiple Cáncer pulmonar de células pequeñas Tumor de células germinales
Bajo	Meduloblastoma

La rápida destrucción de las células tumorales produce una liberación al torrente sanguíneo de metabolitos intracelulares que la excreción renal o el tamponamiento celular no son capaces de compensar. La hiperuricemia causada por la rápida destrucción de los blastos sobrepasa la capacidad excretora del riñón, conduciendo a la acumulación de ácido úrico que en pH ácido precipita en los túbulos renales. Esta precipitación de cristales de ácido úrico provoca insuficiencia renal por uropatía obstructiva, lo que agrava aún más la lisis tumoral. La hiperkalemia debida a la liberación de potasio intracelular y a la falta de depuración por insuficiencia renal, puede llevar a la producción de arritmias cardiacas y muerte. Los blastos, especialmente ricos en fosfatos, al destruirse liberan a la circulación este ión. Si la solubilidad del fósforo supera el producto calcio x fósforo mayor a 60, se producen cristales de fosfato de calcio que pueden precipitar en los túbulos renales, aumentando la uropatía obstructiva, o pueden provocar hipocalcemia secundaria. El tratamiento del síndrome de lisis tumoral se sintetiza en la (tabla 4).

Tabla 4 **Manejo del síndrome de lisis tumoral**⁴

Hidratación	3,000 a 6,000 ml/m ² /día Solución glucosada 5% con bicarbonato, sin potasio ni calcio
Alcalinización	Bicarbonato de sodio 40-80 mEq/L (mantener pH urinario entre 7.0 y 7.5)
Diuresis	Mantener uresis > a 100 ml/m ² /hr Furosemida 0.5 a 1 mg/kg Manitol 0.5 mg/kg en 15 min
Reducción ácido úrico	Alopurinol 300 mg/m ² /día o 10 mg/kg/día en 3 dosis Urato oxidasa recombinante 0.15 mg/kg/d durante 5 días
Hiperkalemia	Resinas de intercambio iónico (1 gr/kg) Soluciones polarizantes
Hiperfosfatemia	Hidróxido de aluminio
Hipocalcemia	Gluconato de calcio (0.5 ml/kg). Sólo si la hipocalcemia es sintomática
Diálisis	- Deterioro de las alteraciones metabólicas a pesar de tratamiento. - Creatinina > 10 mg/dl - Acido úrico > 10 mg/dl - Potasio > 6 mEq/dl

	<ul style="list-style-type: none"> - Fósforo >10 mg/dl - Hipocalcemia sintomática - Anuria u oliguria severa
--	--

- Hiperleucocitosis

La hiperleucocitosis se define como un aumento mayor de 100.000 leucocitos en sangre periférica, pero ésta es clínicamente significativa cuando sobrepasa los 200.000 leucocitos en LMA y los 300.000 leucocitos en LLA. La hiperleucocitosis se presenta en el 9 a 14% de las LLA y el 9 a 22% de las LMA. Las complicaciones derivadas de la hiperleucocitosis que son capaces de producir la muerte son la hemorragia o trombosis del sistema nervioso central (SNC), la leucoestasis pulmonar y las alteraciones que acompañan al síndrome de lisis tumoral. Estas complicaciones causan mayor morbilidad y mortalidad en las leucemias mieloides que en las linfáticas (23% vs 5%).⁴

La hiperleucocitosis aumenta directamente la viscosidad sanguínea al aumentar el número de leucocitos (partículas), y también en forma indirecta por la mayor tendencia a formar agregados de células leucémicas y trombos leucocitarios. Como los blastos mieloides son de mayor tamaño que los linfáticos, la hiperviscosidad es mayor en la LMA. Los agregados leucocitarios a nivel pulmonar degeneran y liberan el contenido intracelular al espacio intersticial, conduciendo a daño alveolar.

Tratamiento: Como existe riesgo de lisis tumoral, el tratamiento de ésta debe ser instaurado rápidamente con hiperhidratación alcalina y alopurinol o urato oxidasa recombinante. Se debe evitar aumentar la viscosidad con transfusiones innecesarias tratando de alcanzar niveles de hemoglobina normales. Si el recuento plaquetario es menor de 20.000, se debe transfundir plaquetas para disminuir el riesgo de hemorragias. El recambio sanguíneo con 2 volemias o la leucoaféresis pueden disminuir rápidamente el número de leucocitos y mejorar la coagulopatía.

Todas las medidas antes mencionadas sólo mejoran temporalmente el problema, por lo que se debe iniciar lo antes posible la quimioterapia citoreductora.

- Complicaciones infecciosas

La presencia de neutropenia febril (NF) constituye una emergencia infectológica. Se estima que un niño con una ALL –la patología oncológica más frecuente en pediatría– recibe

tratamiento quimioterápico, en promedio, por dos años, período en el que presenta alrededor de seis episodios de NF. Las infecciones 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.⁷

Definiciones:

Neutropenia febril (NF) asociada a quimioterapia: temperatura $> 38.3^{\circ}\text{C}$ de más de una hora de duración, o 2 mediciones de 38°C espaciadas por al menos una hora, con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a 500 células/mm³ o cuando se espere que la cifra descienda a este valor en las próximas 48 horas.

Neutropenia: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a 500 células/mm³.

Neutropenia profunda: RAN menor a 100 células/mm³.

La presencia de fiebre durante la neutropenia inducida por quimioterapia, puede ser la única manifestación de una infección subyacente grave y sepsis, debido a que los signos y síntomas de inflamación están típicamente atenuados.⁸ El riesgo de infección aumenta a medida que el número de neutrófilos disminuye.² El uso temprano de antibióticos de amplio espectro, disminuye la morbilidad y mortalidad en esta población.

Se han desarrollado múltiples guías para el manejo de fiebre y neutropenia, sin embargo, pocas están enfocadas al paciente pediátrico. Se han descrito diferencias sustanciales entre los pacientes oncológicos adultos y pediátricos, las cuales pueden impactar en la estadificación del riesgo, la evaluación y el tratamiento de los pacientes con NF.

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, evacuaciones y catéteres, cuando aplique) durante el primer contacto con el paciente. 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. Asociados a su administración se pueden presentar efectos adversos, colonización por flora distinta a la habitual, inducción de resistencia antibiótica, predisposición a infecciones fúngicas y efectos psicológicos. A pesar de esto, el tratamiento antibiótico empírico es mandatorio.^{2,3}

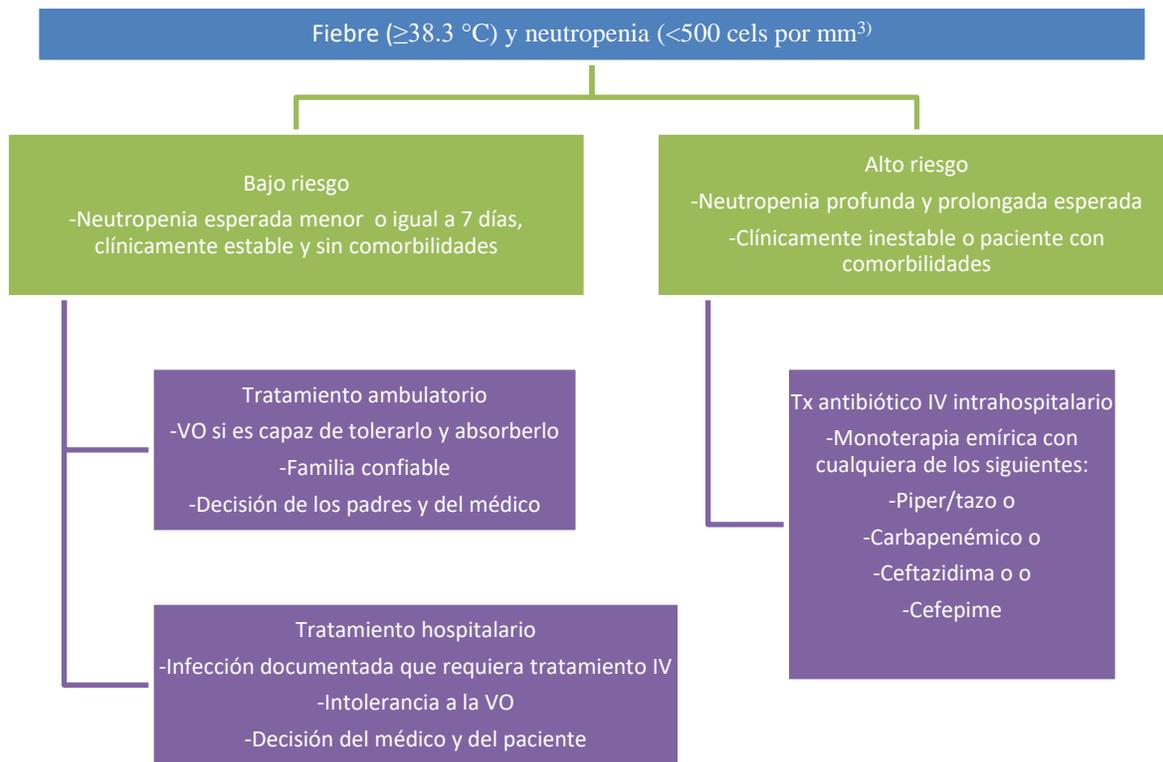
Asignación de riesgo:

Se han identificado una serie de elementos comunes que son informativos para la estadificación del riesgo. Estos incluyen los factores específicos del paciente (edad, tipo de malignidad, estatus de la enfermedad), factores específicos del tratamiento (tipo y duración de la quimioterapia); factores específicos del episodio, tanto clínicos (intensidad de la fiebre, hipotensión, mucositis) como de laboratorio (biometría hemática, proteína C reactiva). De acuerdo a las guías de neutropenia febril de IDSA (Infectious Diseases Society of America), inicialmente se deberá evaluar el riesgo de complicaciones por una infección severa, dicha evaluación permitirá determinar el tipo de antibiótico empírico, la vía de administración (vía oral, intravenoso), el lugar donde recibirá el tratamiento (hospitalizado, ambulatorio), y la duración del tratamiento.⁸ Los pacientes catalogados como de alto riesgo deben admitirse al hospital de manera inicial para recibir tratamiento antibiótico empírico. Los pacientes de bajo riesgo de manera selectiva podrán manejarse de forma ambulatoria (Fig. 1).⁷⁻¹⁶

Tabla 5 **Criterios de alto riesgo y bajo riesgo en pacientes con neutropenia y fiebre**

Alto riesgo	Bajo riesgo
<ul style="list-style-type: none">-Evidencia de insuficiencia hepática (aminotransferasas >5 veces lo normal) o insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min)-Neutropenia profunda (< 100 células mm³) y prolongada (> 7 días)-Comorbilidades: hipotensión, neumonía, dolor abdominal, cambios neurológicos-Nivel sérico de PCR >90 mg/L-Recuento de plaquetas <50 000/mm³-Nadir temprano o intervalo entre el inicio de la última quimioterapia y la fiebre de menos de 7 días-Temperatura ≥39°C en la presentación-Edad >12 años-Nivel sérico de interleucina 8 >300 pg/mL-Presencia de bacteremia	<ul style="list-style-type: none">-Neutropenia de corta duración (<7 días)-Sin o con pocas comorbilidades

Figura 1. **Manejo de fiebre y neutropenia en base al riesgo de complicaciones**



Abordaje inicial

El diagnóstico preciso en estos pacientes puede ser un reto, se debe estar pendiente de signos clínicos sugerentes, así como estudios complementarios para poder asegurar un tratamiento exitoso.¹⁷

Historia clínica detallada:

Se debe interrogar de inicio el tipo de enfermedad de base, la quimioterapia recibida, infecciones y hospitalizaciones previas, profilaxis y tratamientos antimicrobianos recibidos. Síntomas específicos, información sobre profilaxis antimicrobiana, exposición a infecciones, infecciones previas documentadas, colonización por patógenos, coexistencia de causas no infecciosas de fiebre como administración de hemoderivado, comorbilidades presentes.⁸

Exploración física:

Medición de la temperatura corporal, medición de signos vitales, la presencia de fiebre por sí sola es un signo de alarma de infección²². Realizar una búsqueda cuidadosa de signos en piel (especialmente sitios de procedimientos o catéteres), oro faringe, conductos auditivos región periodontal, tracto alimentario, pulmones, periné, uñas, etc.^{8, 12, 24}

Pruebas de laboratorio iniciales^{7, 8, 12, 24}

1. Biometría hemática completa con diferencial de leucocitos (repetir al menos cada 3 días).
2. Niveles séricos de creatinina y urea (repetir al menos cada 3 días).
3. Electrolitos séricos.
4. Pruebas de función hepática.
5. Marcadores séricos de inflamación (PCR, interleucinas, procalcitonina): Resultados inconsistentes en estudios, no se recomienda su utilización para la guía de decisiones.

Cultivos^{7, 8, 12, 24}

1. Al menos 2 hemocultivos.
2. En caso de contarse con catéter venoso central, se deben tomar muestras de cada uno de los lúmenes. Además de una muestra de sangre periférica.
3. Si no cuenta con catéter venoso central: 2 hemocultivos de diferentes sitios de venopunción
4. El hemocultivo debe contener no más de 1% del volumen total sanguíneo (70 ml/kg). Algunos autores recomiendan 2 ml en lactantes, 4 ml en preescolares y 6 ml en escolares.
5. Otros cultivos de sitios sospechosos de infección según hallazgos clínicos.

Pruebas de gabinete^{7, 8, 12, 24}

1. Radiografía de tórax, solamente para pacientes con signos o síntomas respiratorios, algunos autores la recomiendan de inicio.
2. TAC de tórax cuando se sospeche la presencia de neumonía fúngica.
3. USG y TAC abdominal cuando se sospeche colitis neutropénica.
4. Ecocardiograma en sospecha de endocarditis.
5. RMN en candidiasis diseminada.

Reactantes de fase aguda:

Los reactantes de fase aguda merecen un apartado especial, ya que constituyen un área de controversia sobre su utilidad en pacientes con fiebre y neutropenia, aunque IDSA no recomienda su utilización, existen muchos otros autores que si la recomiendan. Los más ampliamente utilizados en pacientes oncológicos son la PCR y la procalcitonina.²⁵

Existen quienes justifican su utilización con la finalidad de precisar el diagnóstico, ya que los signos y síntomas en estos pacientes son pocos y en caso de no ser diagnosticado a tiempo, se corre el riesgo de una infección mortal.^{25, 26}

Se ha reconocido que la PCR se eleva en los procesos inflamatorios y que puede ser sugerente bajo ciertas circunstancias de una infección bacteriana frente una viral con reportes de sensibilidad del 89% y especificidad del 77% con valores mayores de 20 mg/L y también se

ha reportado sensibilidad del 100% y especificidad del 76.6% con valores mayores de 40 mg/L. Sin embargo, otros estudios demuestran con valores >50 mg/L una sensibilidad del 24% con una especificidad del 100%. Lo anterior, puede ser especialmente importante en los pacientes oncológicos, ya que la actividad cancerígena, así como la quimioterapia y la transfusión de hemoderivados elevan poco sus valores séricos^{22, 23}. Sin embargo existen quienes la consideran como un marcador pobre para el diagnóstico diferencial^{6, 18}. En un estudio realizado en CMN siglo XXI, se encontró como significativo para infección bacteriana y de utilidad un punto de corte de PCR de 60 mg/L, igualmente encontraron que con valores <30 mg/L ningún paciente cursó con cuadro infeccioso y con valores >100 mg/L, todos los pacientes cursaron con cuadro infeccioso.²⁵

Se ha propuesto a la procalcitonina (pro hormona de la calcitonina producida durante una infección sistémica) como marcador para el diagnóstico de infecciones bacterianas activas incluso de más utilidad que la PCR al igual que para infecciones por hongos, la cual se eleva hasta 24-48 hrs de iniciado el proceso inflamatorio. Se ha reportado que la procalcitonina se eleva más rápido (entre las primeras 8-24 horas de iniciado el proceso inflamatorio) que la PCR y que es un marcador independiente a esta. Su elevación >0.5ng/ml se ha reportado como significativa de sepsis de origen bacteriano en pacientes con fiebre y neutropenia, especialmente en los pacientes con procesos oncológicos hematológicos, algunos autores prefieren utilizar como punto de corte 1.2 mg/ml con una sensibilidad de 65% (algunos estudios reportan sensibilidad hasta del 90%) y una especificidad de 96%, aunque muchos autores consideran que su utilización rutinaria todavía no puede ser recomendada.^{11, 22, 25, 26, 27}

Otros marcadores propuestos como útiles son la interleucina 6 y la interleucina 8, la cual también se incrementa antes que la PCR con un valor significativo >60 ng/L. Se ha propuesto la interleucina 8 como el mejor marcador de infección bacteriana con una sensibilidad hasta del 100% y aún más en combinación con la procalcitonina.^{8, 25, 27}

Tratamiento

Pacientes de alto riesgo:

Los pacientes catalogados como de alto riesgo deben hospitalizarse, el tratamiento debe ser intravenoso, y de acuerdo a las guías IDSA se sugiere monoterapia con un agente β lactámico

como cefepima, un carbapenémico como meropenem o imipenem cilastina, o piperacilina tazobactam. Otros antibióticos (aminoglucósidos, fluoroquinolonas y/o vancomicina) pueden agregarse al tratamiento inicial para el manejo de ciertas complicaciones (ej. hipotensión, neumonía) o si se sospecha o comprueba resistencia bacteriana. Es importante tener en consideración que el patrón epidemiológico de las infecciones bacterianas en pacientes con neutropenia sufre cambios periódicos influenciado por diversos factores que incluyen: 1) gravedad y duración de la neutropenia, 2) naturaleza e intensidad de la terapia antineoplásica, 3) factores relacionados al hospedero, 4) uso de catéteres venosos centrales y otros dispositivos médicos externos, 6) factores ambientales y geográficos y, 7) duración de la estancia en el hospital. La detección de estos cambios epidemiológicos en el momento oportuno es fundamental para el éxito de la terapia antibiótica empírica, la cual es un factor determinante de la supervivencia de los pacientes con neutropenia.⁸

No se recomienda el uso de vancomicina (o de cualquier otro agente activo contra cocos gram positivos aeróbicos) como parte del tratamiento antibiótico inicial para fiebre y neutropenia, dichos agentes deben considerarse para indicaciones clínicas específicas, incluyendo sospecha de infección relacionada a catéter, piel o tejidos blandos, neumonía o inestabilidad hemodinámica (Tabla 6).⁸

Tabla 6 Indicaciones para la adición de antibióticos activos contra organismos Gram-positivos al régimen antibiótico empírico para fiebre y neutropenia
• Inestabilidad hemodinámica o cualquier otra evidencia de sepsis severa
• Neumonía documentada radiográficamente
• Cultivos positivos para gram-positivos, antes de que esté disponible la sensibilidad y se identifique el agente
• Sospecha clínica de infección grave relacionada a catéter
• Infección de piel y/o tejidos blandos
• Colonización con SAMR, enterococos resistentes a vancomicina, o <i>S. pneumoniae</i> penicilino resistente
• Mucositis severa, si es que se dio profilaxis con fluoroquinolonas y se está utilizando ceftazidima como tratamiento empírico

En Europa existen diferentes políticas en los principales centros hospitalarios, la mayoría de los cuales inician su manejo con piperacilina/tazobactam más un aminoglucósido y otros prefieren la utilización de cefalosporinas más aminoglucósidos, algunos más una

combinación de carbapenémico más aminoglucósido ya que en las guías europeas se recomienda la cobertura de los agentes gram-negativos resistentes.^{16, 25}

La Sociedad Latinoamericana de Infectología recomienda igualmente iniciar el manejo con cefalosporina de tercera o cuarta generación con cobertura antipseudomonas. Si existe reporte de microorganismos productores de beta lactamasas se recomienda iniciar manejo con piperacilina/tazobactam⁹. En pacientes con muy alto riesgo, recomiendan la combinación de los betalactámicos ya mencionados con un aminoglucósido, sin embargo, no es una recomendación absoluta debido a la posibilidad de complicaciones y a la falta de estudios que demuestren la eficacia de dicha combinación.

El tratamiento antimicótico empírico y el abordaje para infecciones invasivas por hongos deberá considerarse en pacientes con fiebre persistente o recurrente después de 4-7 días de manejo antibiótico y en quienes se espera una duración de la neutropenia mayor de 7 días. No existe información suficiente que recomiende un agente antimicótico empírico específico para aquellos pacientes que ya reciben profilaxis antimicótica, pero debe considerarse el cambio a un antimicótico de diferente clase que se administre de forma intravenosa.

Modificación al esquema antibiótico inicial:

Se deberá modificar el esquema antibiótico inicial en aquellos pacientes con riesgo de infección por microorganismos resistentes, particularmente si el paciente está inestable o si se aíslan en cultivos bacterias resistentes como *Staphylococcus aureus* (MRSA), enterococos resistentes a vancomicina, organismos productores de carbapenemasa incluyendo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa. Cabe mencionar que en la mayoría de los casos los procesos infecciosos carecen de sitio primario de infección, y corresponden a bacteriemias primarias en un huésped susceptible.

Las modificaciones al esquema antibiótico deberán sustentarse en los datos clínicos y microbiológicos. La fiebre inexplicablemente persistente en un paciente, que por otro lado se encuentra estable, raramente requiere alguna modificación empírica al esquema antibiótico inicial. En caso de documentarse infección clínicamente o microbiológicamente, se debe dar el tratamiento antibiótico apropiado para el sitio de infección y de acuerdo a la sensibilidad de los microorganismos aislados.

En aquellos pacientes hemodinámicamente inestables tras las dosis iniciales de antibiótico, se debe ampliar el esquema a uno con cobertura para agentes gram negativos resistentes, gram positivos, anaerobios y hongos. Los pacientes de bajo riesgo, hospitalizados con tratamiento intravenoso u oral, pueden tener un esquema menos amplio en caso de presentar estabilidad clínica, de igual forma el esquema antibiótico intravenoso puede cambiarse a vía oral en pacientes estables, siempre y cuando la absorción por dicha vía sea adecuada. Si la fiebre persiste o recurre en las primeras 48 hrs en pacientes ambulatorios, se sugiere el reingreso hospitalario y abordaje como paciente de alto riesgo.

El tratamiento antimicótico empírico debe considerarse en pacientes de alto riesgo con fiebre persistente después de 4-7 días de un esquema antibiótico amplio y sin un foco infeccioso identificable.

En pacientes con infecciones documentadas clínica o microbiológicamente, la duración del tratamiento dependerá del microorganismo y el sitio de infección; los antibióticos deberán continuar al menos durante la neutropenia (hasta tener un conteo de neutrófilos \geq de 500 cels/mm³), o incluso más de ser necesario. En pacientes con fiebre, sin foco clínico aparente, se recomienda que en régimen inicial se continúe hasta que haya signos claros de recuperación en la médula ósea; en general se sugiere una cifra de neutrófilos que exceda las 500 cels/mm³.

De forma alternativa, aquellos pacientes que han completado un tratamiento adecuado, con resolución de los signos y síntomas de infección, pero que continúen neutropénicos, pueden continuar su tratamiento con una fluoroquinolona oral hasta la recuperación de la médula ósea.

Profilaxis:

La profilaxis con fluoroquinolonas debe considerarse para pacientes de alto riesgo en quienes se espere neutropenia profunda y prolongada (< de 100 células/mm³, por más de 7 días). Las quinolonas mejor evaluadas son levofloxacino y ciprofloxacino y se consideran como equivalentes, aunque se prefiere levofloxacino en situaciones con incremento en el riesgo de mucositis oral. Generalmente no se recomienda adicionar agentes activos contra bacterias gram positivas.

No se recomienda la profilaxis antibacteriana de rutina para pacientes de bajo riesgo en quienes se espera una duración de neutropenia menor de 7 días.

Pacientes de bajo riesgo:

El tratamiento oral se recomienda con ciprofloxacino o levofloxacino más amoxicilina con ácido clavulánico o en monoterapia.^{2, 26}

Los esquemas utilizados en los países de Europa son similares a las recomendaciones del IDSA, de hecho, entre su población se estima que 2/3 de sus pacientes no ameritan hospitalización.¹⁶

Autores chilenos al igual que la Sociedad Latinoamericana de Infectología recomiendan para esta población ceftriaxona intravenosa sola o en combinación con aminoglucósido o cefalosporina de cuarta generación en monoterapia por 24-48 horas y posteriormente continuar con manejo vía oral.^{5, 9}

Cada vez es más común la infección por agentes multirresistentes, principalmente entre las especies *Klebsiella* y *E. coli*, se debe tener en cuenta los patrones de resistencia hospitalarios, los factores de riesgo del paciente para resistencia y los factores de riesgo del paciente para la aparición de complicaciones.^{2, 9, 25, 27}

Duración del tratamiento:

En los pacientes con fiebre y neutropenia, se debe continuar el tratamiento hasta que el paciente se mantenga afebril por al menos 2 días y que haya signos claros de recuperación medular, por lo menos hasta que la cuenta absoluta de neutrófilos sea mayor a 500 células mm.^{3, 2, 5, 6, 9, 25, 26, 28}

En pacientes con aislamientos en hemocultivos, se puede requerir tratamiento de 10-14 días, siendo el mínimo tiempo de 7 días.^{2, 5, 9}

Si se ha completado el tratamiento y el paciente presentó una buena evolución, pero permanece neutropénico, se puede administrar profilaxis oral hasta la recuperación medular.²

Marco referencial

En relación con los niños de nuestro país, en un estudio realizado sobre la mortalidad por cáncer en niños derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se compararon dos períodos (1990-1994 y 1995-2000), con el objetivo de conocer la tendencia de estas causas en la población derechohabiente, y se encontró para el primer período una tasa de mortalidad de $66.1 \times 10_6$ y para el segundo de $71.7 \times 10_6$ con un incremento de 8.5% en el período estudiado. En lo referente a los diferentes grupos de neoplasias en forma específica hubo incremento para las leucemias, los tumores del sistema nervioso central, tumores del sistema nervioso simpático, retinoblastoma, tumores hepáticos y tumores de células germinales; para el resto de tumores hubo una tendencia a la disminución.

Por otra parte, resultados similares fueron encontrados cuando se estudió la mortalidad por cáncer en niños mexicanos durante el período de 1955 a 1995. En donde se encontró aumento general de la mortalidad y casi para todos los grupos de cáncer, la excepción fueron los linfomas en los cuales la tendencia fue negativa.

Rizo-Ríos y cols., al estudiar la mortalidad por leucemias en población mexicana menor de 20 años en el período de 1998-2002, estimaron una tasa de mortalidad de $26.7 \times 10_6$, la cual es casi tres veces más alta a la reportada para el mismo grupo de edad de la población de EUA en el año de 2001 la cual fue de $9 \times 10_6$.¹⁷⁻¹⁹

En otro estudio realizado en México, se determinó la tendencia de mortalidad por cáncer en niños y adolescentes por nivel de marginación. La información se obtuvo de certificados de defunción (1990-2009); se calcularon tasas estandarizadas por edad. Se obtuvo el porcentaje promedio anual de cambio (AAPC) calculados con Joinpoint Regression del National Cancer Institute para evaluar la tendencia. Se determinó que la mortalidad por cáncer en niños y adolescentes incrementó: en niños fue de 0.87% hombres y 0.96% mujeres y 1.22% hombres y 0.63% mujeres en adolescentes. El patrón de neoplasias en niños fue leucemias, seguido de tumores del sistema nervioso y en tercer lugar linfomas, y en adolescentes leucemias, seguido de neoplasias en huesos y articulaciones y en tercer lugar linfomas. Los incrementos de la mortalidad correspondieron a alta y muy alta marginalidad.²⁰

En Colombia se realizó se hizo un análisis descriptivo de las muertes por leucemia linfocítica o mieloide aguda ocurridas en niños menores de 15 años en el Instituto Nacional de

Cancerología, 2008-2010. Se llevó a cabo el análisis de “evitabilidad” con el modelo de las tres demoras propuesto por Thaddeus y Maine.

Se analizaron 24 defunciones. El 87,5 % fueron a causa de leucemia linfocítica aguda. La mediana de edad fue de 10,5 años. Se encontró que la demora (obtener el tratamiento adecuado y oportuno) ocurrió en el 83 % de los casos analizados y que los traslados durante el tratamiento fue la limitación más común (66,7 %). El 83,3 % de las muertes se consideraron no evitables dadas las condiciones clínicas de la enfermedad.²¹

METODOLOGÍA:

Diseño del estudio:

Retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo.

Definición del universo y selección de la población

El universo lo constituirán todos los pacientes con leucemia registrados en el Hospital del Niño DIF en el periodo comprendido de octubre de 2004 a octubre de 2014 y con diagnóstico infeccioso en el último evento hospitalario.

Criterios de selección de la población

Criterios de inclusión

1. Pacientes del hospital del niño DIF con el diagnóstico de leucemia en el periodo comprendido de octubre de 2004 a octubre de 2014.
2. Pacientes con tratamiento o seguimiento médico por leucemia en el Hospital del Niño DIF, Hgo. en el periodo comprendido de octubre de 2004 a octubre de 2014.
3. Pacientes con diagnóstico de leucemia que hayan fallecido en el Hospital del Niño DIF, Hgo. en el periodo comprendido de octubre de 2004 a octubre de 2014.
4. Pacientes con leucemia y diagnóstico infeccioso en el último evento hospitalario en el periodo comprendido de octubre de 2004 a octubre de 2014.
5. Genero indistinto.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con diagnóstico de leucemia que no hayan llevado seguimiento de leucemia en el Hospital del Niño DIF, Hgo. en el periodo comprendido de octubre de 2004 a octubre de 2014.
2. Pacientes con diagnóstico de leucemia del Hospital del niño DIF que hayan abandonado el tratamiento en el periodo comprendido de octubre de 2004 a octubre de 2014.
3. Pacientes con diagnóstico de leucemia del Hospital del niño DIF que hayan fallecido fuera del hospital en el periodo comprendido de octubre de 2004 a octubre de 2014.
4. Pacientes con diagnóstico de leucemia y con diagnóstico no infeccioso en el último evento hospitalario en el Hospital del niño DIF en el periodo comprendido de octubre de 2004 a octubre de 2014.
5. Pacientes con diagnóstico de leucemia que no cuenten con expediente clínico en el Hospital del Niño DIF o que los datos en el expediente clínico no permitan obtener la información necesaria en el periodo comprendido de octubre de 2004 a octubre de 2014.
6. Pacientes con diagnóstico de leucemia que se encuentren en cuidados paliativos en el periodo comprendido de octubre de 2004 a octubre de 2014.

Criterios de eliminación

- 1.- Altas voluntarias
- 2.- Traslado del paciente a otro hospital para el tratamiento de Leucemia

Definición operacional de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS
Mortalidad	Cantidad de personas que mueren en un lugar y periodo de tiempo determinados en	Cantidad de personas que mueren en un lugar y periodo de tiempo determinados	Dependiente	Cuantitativa	Si/No

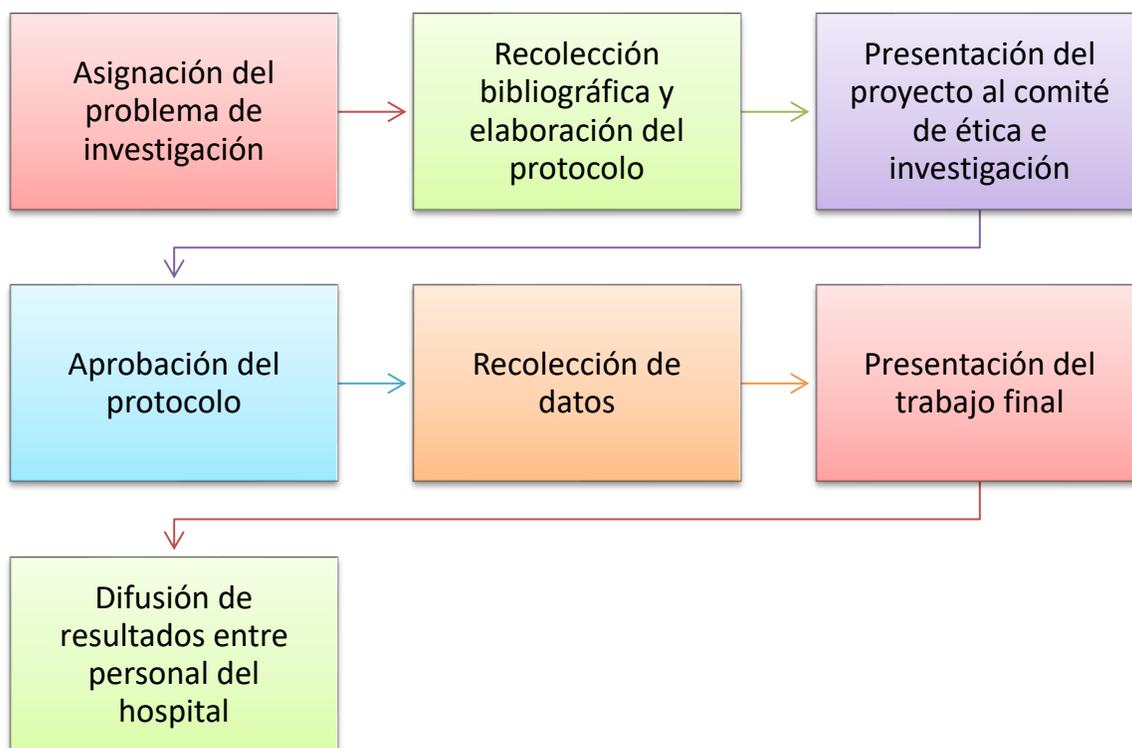
	relación con el total de la población.				
Fiebre	Una sola medición oral de la temperatura de $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o una temperatura $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ sostenida por más de 1 hora de tiempo. ²	Una sola medición axilar u oral de la temperatura de $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Independiente	Cuantitativa continua	Bajo grado: $38-39^{\circ}\text{C}$ Alto grado: $>39^{\circ}\text{C}$
Neutropenia	Cuenta absoluta de neutrófilos menor a 500 células/mm ³ o una cuenta absoluta de neutrófilos que se espera que baje a menos de 500 células/mm ³ en las siguientes 48 horas. ²	Cuenta absoluta de neutrófilos menor a 500 células/mm ³ .	Independiente	Cualitativa dicotómica	Si/No
Neutropenia profunda	Cuenta absoluta de neutrófilos <100 células/mm ³ . ²	Cuenta absoluta de neutrófilos <100 células/mm ³	Independiente	Cualitativa dicotómica	Si/No
Fiebre y neutropenia	Una sola medición oral de la temperatura de $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o una temperatura $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ sostenida por más de 1 hora de tiempo más cuenta absoluta de neutrófilos menor a 500 células/mm ³ o una cuenta absoluta de neutrófilos que se espera que baje a menos de 500 células/mm ³ en las siguientes 48 horas.	Una sola medición axilar u oral de la temperatura de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ más cuenta absoluta de neutrófilos menor a 500 células/mm ³ .	Independiente	Cualitativa dicotómica	Si/No
Antimicrobiano	Que combate los microorganismos o evita su aparición.	Sustancia química producida por un ser vivo o derivada sintética de ella que mata o impide el crecimiento de ciertas clases de	Dependiente	Cualitativa nominal	Antibióticos. Antivirales. Antifúngicos. Antiparasitarios.

		microorganismos sensibles.			
Neoplasia maligna	Nombre dado a las enfermedades en las que hay células anormales que se multiplican sin control y pueden invadir los tejidos cercanos o diseminarse hasta otras partes del cuerpo a través del torrente sanguíneo o el sistema linfático	Nombre dado a las enfermedades en las que hay células anormales que se multiplican sin control y pueden invadir los tejidos cercanos o diseminarse hasta otras partes del cuerpo a través del torrente sanguíneo o el sistema linfático	Independiente	Cualitativa nominal	Leucemia. Linfoma. Tumor sólido.
Patógeno	Que origina y desarrolla una enfermedad.	Que origina y desarrolla una infección	Independiente	Cualitativa nominal	
Sensibilidad antimicrobiana	Vulnerabilidad de un microorganismo a diferentes antimicrobianos	Vulnerabilidad del patógeno aislado a diferentes antimicrobianos.	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Si/No
Resistencia antimicrobiana	Insensibilidad de un microorganismo a diferentes antimicrobianos.	Insensibilidad del patógeno aislado a diferentes antimicrobianos.	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Si/No
Respuesta clínica al tratamiento	Efecto de la terapéutica empleada en los signos y síntomas del paciente	Efecto de la terapéutica empleada en los signos y síntomas del paciente.	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Buena/Mala
Respuesta bioquímica al tratamiento	Efecto de la terapéutica empleada en los estudios de laboratorio del paciente.	Efecto de la terapéutica empleada en los estudios de laboratorio del paciente.	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Buena/Mala
Tiempo de inicio del tratamiento antimicrobiano	Tiempo transcurrido entre la llegada del paciente al hospital y el inicio del tratamiento antimicrobiano	Tiempo transcurrido entre la llegada del paciente al hospital y el inicio del tratamiento antimicrobiano	Independiente	Cuantitativa	Mayor 1 hr/ Menor de 1 hr

Carta de consentimiento informado

No es necesaria la Carta de Consentimiento Informado para la realización del presente protocolo de investigación ya que los estudios de Revisión de casos no confieren riesgo a los objetos de estudio.

Ruta crítica de la información



Aspectos éticos y legales:

En esta investigación prevalece el criterio del respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar del sujeto a investigar.

Se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, se mantendrá la confidencialidad de los participantes, ya que no aparecerán o se utilizarán los nombres u otra seña que pudiera identificarlos.

Se seguirán los postulados de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud (RLGS-IS) donde se define el

riesgo de una investigación como la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio y es clasificada en investigación sin riesgo, investigación con riesgo mínimo e investigación con riesgo mayor que el mínimo.

El presente es un estudio retrospectivo donde no se realizan intervenciones o modificaciones en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, por lo tanto, no representa riesgo para el paciente.

En la realización de esta investigación se cumple también con los postulados de la Declaración de Helsinki, que establece en su artículo 11 que debe estar basada en conocimiento amplio y cuidadoso del campo científico, será conducido por investigadores expertos (artículo 15) y se usarán protocolos aprobados sujetos a una revisión ética independiente y la supervisión de un comité correctamente convocado (artículo 13).

El presente trabajo es un estudio de análisis documental, observacional y retrospectivo que no requerirá de la aprobación de los padres o tutores de los pacientes para la evaluación de los expedientes clínicos. Los diferentes datos de interés y los resultados de las pruebas realizadas se obtendrán directamente del expediente clínico informático Histoclin. Por lo que no se solicitará la firma de cartas de consentimiento informado por parte de padres o tutores.

Cronograma de actividades

Actividad	Septiembre 2014	Octubre 2014	Noviembre 2014	Diciembre 2014
Elaboración de protocolo				
Realización de marco teórico				
Elaboración de contenidos				
Revisión de protocolo				
Aprobación de protocolo				
Revisión de encuestas				
Recolección y análisis de datos				
Finalización del estudio				
Elaboración del informe final				

Recursos humanos

NOMBRE	CARGO	FUNCIÓN	TIEMPO DEDICADO
Dora Luz Terán Quintero	Investigador principal	Revisará los expedientes clínicos, para realizar el análisis de mortalidad.	15 hrs/semana
Dra. Beatriz Adriana Sánchez Reyes	Asesor teórico	Asesorará en la creación del reporte final, interpretación de resultados y discusión.	4 hrs/semana
M.C. Alberto Vizueth Martínez.	Asesor metodológico	Asesorará al investigador principal con respecto al diseño del estudio, así como con el	4 hrs/semana

	procesamiento de la información y la presentación de los resultados.
Representante de la UAEH	Por definir

Recursos materiales e infraestructura

-Propios del Hospital

Acceso al Expediente Clínico Electrónico de los pacientes (Histoclin).

Laboratorio del Hospital del Niño DIF: Registro de resultados de cultivos, sensibilidad y resistencia de los patógenos identificados.

-Propios del investigador

Los gastos serán asumidos por el investigador principal, con un costo aproximado de \$ 1,100.

Equipo y material	Costo
Uso de computadora, conexión a internet y luz	\$ 500.00
USB y dispositivos de almacenamiento	\$ 200.00
Carpetas, separadores, lápices, sacapuntas, bolígrafos, calculadora	\$ 200.00
Impresiones y fotocopias (bibliografía, recolección de datos, presentación del protocolo)	\$ 200.00
Estos gastos serán cubiertos por el investigador principal	

-Propios de los pacientes

El estudio no generará gastos para los pacientes.

Datos de identificación

Investigador principal:

Dra. Dora Luz Terán Quintero

Médico Residente de Pediatría Médica

Hospital del Niño DIF, Pachuca, Hgo.

Teléfono celular: (771) 179 07 59

Correo electrónico: dora.teran@gmail.com

Datos de la institución solicitante

Hospital del Niño DIF Hidalgo

Sistema DIF Hidalgo

Coordinación de Enseñanza e Investigación.

Carretera México Pachuca Km 82.5 Col. Venta Prieta, Pachuca de Soto, Hgo.

Infraestructura y apoyo técnico

Contamos con las instalaciones del Hospital del Niño DIF, un hospital de Segundo Nivel de Atención Médica y de referencia de los 84 Municipios del Estado de Hidalgo, así como Municipios vecinos del Estado de México, Puebla y Veracruz.

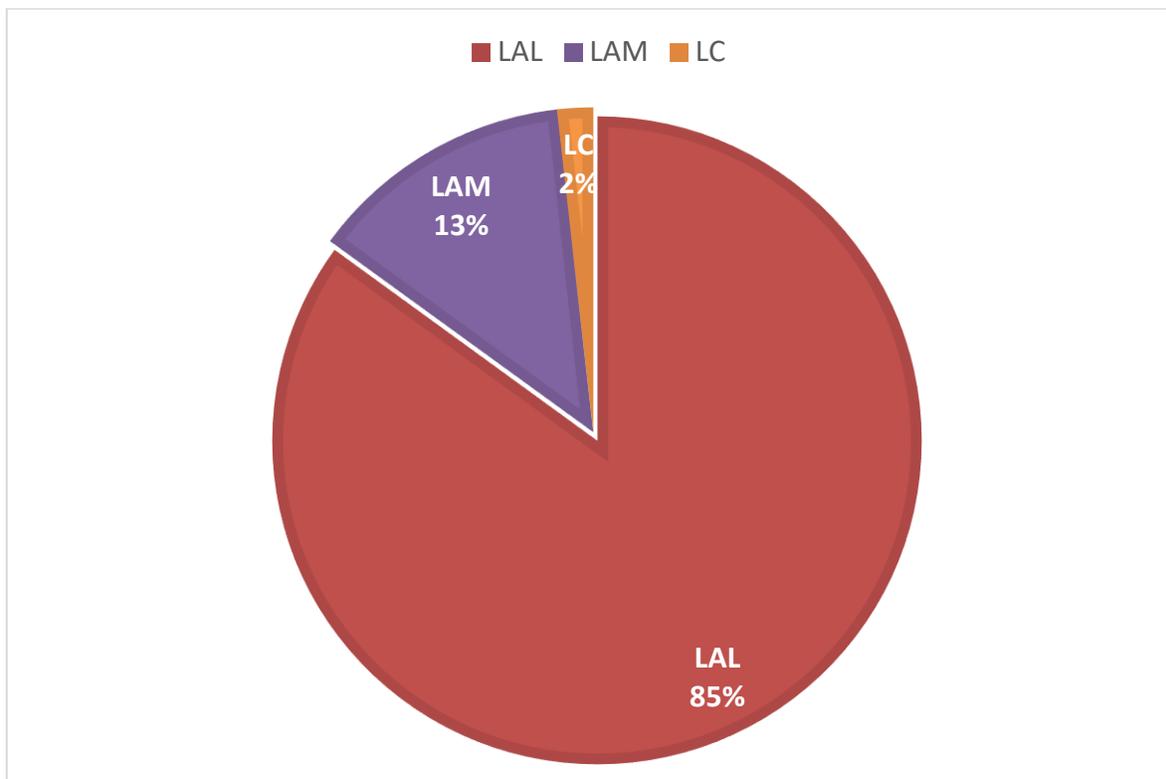
Formación de recursos humanos

El presente proyecto de investigación será realizado con el fin de obtener el grado de Médico Especialista en Pediatría Médica, otorgado por el Hospital del Niño DIF, avalado por el Área Académica de la Escuela de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Resultados

Se consideraron como “datos perdidos” aquellos pacientes con diagnóstico de leucemia diagnosticados durante el año 2004 en el Hospital del niño DIF, ya que no se encuentran registrados en la base de datos del hospital. Se incluyeron en el estudio un total de 287 pacientes con leucemia, diagnosticados en un periodo de 9 años (2005-2014). De los pacientes con diagnóstico de leucemia analizados, la gran mayoría corresponden a leucemia linfocítica aguda (LAL 87%), seguidos de la leucemia mielocítica aguda (LAM 13%), y tan sólo 2% de los pacientes correspondieron a leucemias crónicas. (Gráfica 7)

Gráfica 7 **Distribución de pacientes con diagnóstico de leucemia en el Hospital del Niño DIF de 2005 a 2014** ⁽²⁸⁾

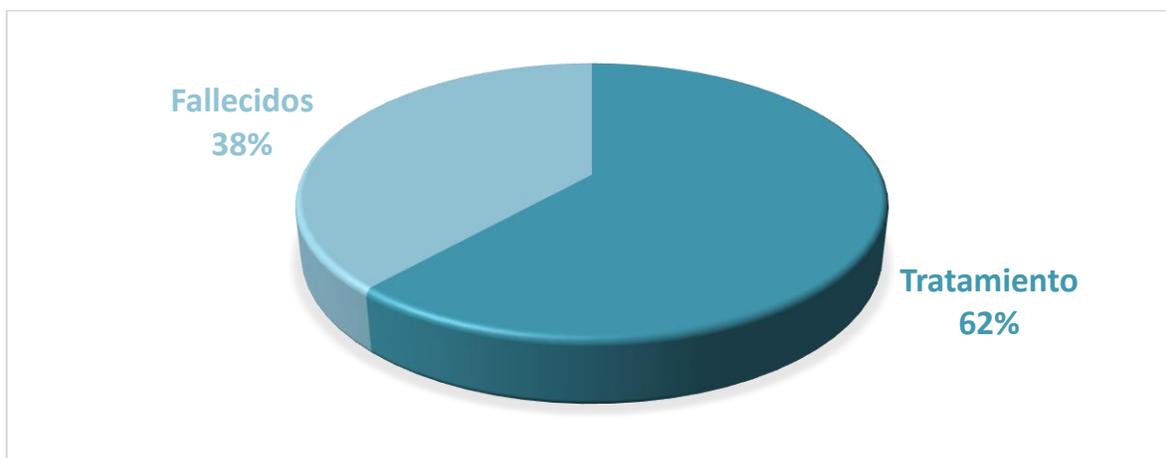


LAL (Leucemia linfocítica aguda), LAM (Leucemia mieloide aguda), LC (Leucemia crónica)

Expediente clínico electrónico del Hospital del Niño DIF (Histoclin)

Del total de pacientes con diagnóstico de leucemia en el periodo comprendido de 2005 a 2014 se registraron un total de 110 defunciones, lo que equivale a un 38% de mortalidad; el 62% restante se encuentran aún en tratamiento dentro de la institución; resultados que contrastan con la literatura internacional que menciona en algunas series una supervivencia mayor del 80%. (Gráfica 8)

Gráfica 8 **Porcentaje de pacientes fallecidos y pacientes en tratamiento en el Hospital del Niño DIF de 2005 a 2014** ⁽²⁸⁾



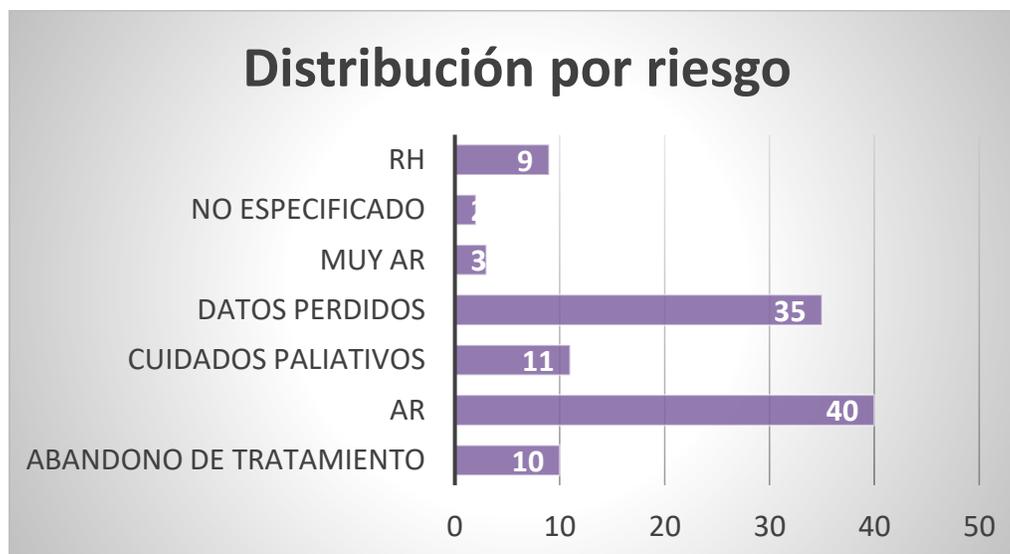
Expediente clínico electrónico del Hospital del Niño DIF (Histoclin)

De los 110 pacientes fallecidos en el periodo comprendido de 2005 a 2014, se pudo observar una mayor tasa de mortalidad en el sexo masculino (52%), el sexo femenino representó el 48% de las defunciones.

La edad promedio al momento del diagnóstico en los pacientes registrados en el Hospital del Niño DIF, al igual que la literatura internacional tuvo dos picos de incidencia, el primero fue entre los 3 y los 6 años de edad, con una media de 5 años de edad y el segundo pico se ubica en el grupo de 10 a 14 años de edad.

De los 110 pacientes que fallecieron en el periodo comprendido de 2005 a 2014, la gran mayoría fueron catalogados por parte del servicio de oncología, como pacientes de alto riesgo al momento del diagnóstico de leucemia, 35 pacientes se consideraron “datos perdidos” ya que no se encontraron datos en el expediente electrónico, 9 pacientes fueron catalogados como riesgo habitual, en 2 pacientes no se especificó el riesgo, 3 pacientes se catalogaron como muy alto riesgo, 11 pacientes se encontraban en cuidados paliativos y 10 pacientes abandonaron el tratamiento. (Tabla 9)

Tabla 9 **Distribución de pacientes fallecidos de acuerdo al riesgo asignado al momento del diagnóstico de leucemia en el Hospital del Niño DIF de 2005 a 2014** ⁽²⁸⁾



RH (Riesgo habitual), MUY AR (Muy alto riesgo), AR (Alto riesgo)
Expediente clínico electrónico del Hospital del Niño DIF (Histoclin)

De los 110 pacientes fallecidos en el periodo comprendido de 2005 a 2014, se excluyeron del estudio un total de 68 pacientes. Se consideraron datos perdidos 32 pacientes, 13 pacientes abandonaron el tratamiento, 20 pacientes se encontraban de acuerdo al expediente electrónico en cuidados paliativos, un paciente solicitó alta voluntaria, y dos más continuaron su tratamiento en otra institución (Instituto Nacional de Pediatría e Instituto Nacional de Cancerología). De los 42 pacientes restantes, 26 murieron como consecuencia de alguna complicación infecciosa (61.9%) y 16 pacientes fallecieron debido a otras causas distintas a la infección (38%). Se observó que, de los 42 pacientes analizados, 23 tenían neutropenia profunda al momento del ingreso al hospital (54.7%).

De los 26 pacientes que murieron a consecuencia de alguna complicación de tipo infeccioso, podemos concluir lo siguiente:

En 7 pacientes el foco infeccioso identificado fue a nivel pulmonar (26.9%), de éstos pacientes únicamente se reportó aislamiento en hemocultivo periférico en dos casos (28.5%), siendo *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa* los gérmenes encontrados.

En 4 pacientes se realizó el diagnóstico de colitis neutropénica (15.3%), y 2 pacientes se encuentran registrados como “Probable colitis neutropénica”, de éstos dos últimos pacientes no se registraron aislamientos en los cultivos. En un paciente se aisló *E. coli* (hemocultivo periférico), en otro más se aisló *Pseudomonas aeruginosa* (hemocultivo periférico), otro paciente se reportó con *E. Coli* multirresistente (Hemocultivo periférico) y *Enterococcus faecium* (urocultivo) y otro más se reportó con hemocultivo de ingreso negativo y posteriormente se aisló *S. epidermidis*

En dos pacientes se realizó el diagnóstico de gastroenteritis aguda (7.69%), de éstos pacientes, uno no se cultivó durante el internamiento y del otro no se aisló ningún germen en los cultivos.

Se reportó el diagnóstico de urosepsis en solo un paciente (3.8%), con aislamiento de *E. coli* multirresistente en urocultivo.

En dos pacientes más no se encontró un foco infeccioso evidente (7.69%), uno de ellos tuvo aislamiento de *E. coli* en hemocultivo periférico, del otro paciente no se aisló germen en cultivos de ingreso.

De los 8 pacientes restantes (30.7%), se registró más de un foco infeccioso, uno de ellos con los diagnósticos de celulitis y mucositis, con aislamiento de *E. coli* y *E. cloacae* en hemocultivo central y periférico, otro paciente con los diagnósticos de neumonía adquirida en la comunidad y absceso perianal, sin reporte de aislamiento en cultivos; otro paciente con diagnósticos de colitis neutropénica y absceso perianal con reporte de *Klebsiella pneumoniae* en hemocultivo periférico. En otro paciente con diagnósticos de fascitis necrotizante y colitis neutropénica se aislaron los siguientes gérmenes: *Candida parapsilosis/S epidermidis* (punta de catéter) y *Pseudomonas aeruginosa* (cultivo de tejido necrótico). Se registraron dos pacientes con los diagnósticos de neumonía adquirida en la comunidad y colitis neutropénica, en uno de ellos se aisló *S. pneumoniae* en hemocultivo periférico, en el otro paciente no se aisló ningún germen en cultivos de ingreso. Un paciente con diagnóstico de neumonía y pancreatitis con aislamiento de *Enterococcus faecium* y *Pantoea agglomerans* en líquido de ascitis). Se reporta un paciente con diagnóstico de ingreso de absceso odontogénico, sin embargo, el diagnóstico al momento de la defunción fue de infección fúngica invasiva, en éste paciente los aislamientos en los cultivos fueron: *Klebsiella pneumoniae* (urocultivo),

coprocultivo con desarrollo de *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida tropicalis* (hemocultivo central y periférico, punta de catéter).

Podemos concluir que de los 26 pacientes que murieron como consecuencia de alguna complicación de tipo infecciosa, en el 57.6% de los casos (15 pacientes), hubo asilamiento de uno o más gérmenes en los cultivos de ingreso.

Discusión

Este estudio tuvo como propósito evaluar la relación entre los eventos infecciosos en el último evento hospitalario, como principal causa de mortalidad en pacientes con leucemia en el Hospital del Niño DIF en un periodo de 10 años, así como servir de base estadística tanto para la nueva área de Investigación en Enfermedades Oncológicas de nuestra Institución, como para la creación de guías de tratamiento del servicio de infectología de éste Hospital. Debido a la evolución del Hospital del Niño DIF en los últimos años, a la cantidad cada vez mayor de pacientes con cáncer que son atendidos, y por tanto de las complicaciones propias de éste tipo de pacientes; es necesario contar con puntos de referencia para comparar la evolución y el pronóstico de los pacientes tanto dentro del hospital, como con los resultados en el resto del país y alrededor del mundo, y finalmente ofrecer una mejor calidad en la atención a los pacientes con cáncer y complicaciones de tipo infeccioso. Se concluyó en éste estudio que las infecciones son una causa significativa de mortalidad en los pacientes con leucemia.

Conclusiones

El porcentaje de pacientes que fallecieron a causa de complicaciones infecciosas fue del 25% en general, la gran mayoría de los pacientes que fallecieron se encontraban en cuidados paliativos, sin embargo, al excluir del protocolo a aquellos pacientes que no contaban con criterios de inclusión, se concluye que la mayoría de las defunciones fueron consecuencia de alguna complicación de tipo infeccioso.

La mayoría de los pacientes que fallecieron por causa infecciosa cursaron con neutropenia profunda en el último evento hospitalario.

La mayoría de los pacientes no recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos durante el último evento hospitalario.

La tasa de mortalidad fue discretamente mayor en el sexo masculino.

El hospital del Niño DIF presenta una menor sobrevida en los pacientes con diagnóstico de leucemia en relación a la literatura internacional.

El grado de neutropenia se relaciona directamente con la mortalidad en los pacientes con diagnóstico de leucemia en la edad pediátrica.

El principal foco infeccioso identificado en los pacientes con leucemia que fallecieron a causa de una complicación de tipo infeccioso fue a nivel pulmonar, seguido de aquellos pacientes con colitis neutropénica.

La mayoría de los pacientes que fallecieron como consecuencia de alguna complicación de tipo infeccioso tuvieron aislamiento de uno o más gérmenes en los cultivos de ingreso.

Bibliografía

- 1.- Vera AM, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica* 2012;32:355-64
- 2.- Perfil epidemiológico del Cáncer en niños y adolescentes en México SSA 2011
- 3.- Hutter J.J. Childhood Leukemia. *Pediatr.Rev.*2010;31;234-241
- 4.- Roberto Rivera Luna. *El Niño Con Cancer, Mexico, Editores de Textos Mexicanos*
- 5.- Zapata M, Klünder M, Cicero C, Rivera R, Ortega F, Cortés G, Dorantes E. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(3):218-225
- 6.- Rodríguez Y, Dorantes E, Moreno S, Ávila M. Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2013;12(3):150-155
- 7.- Santolaya M E. Supportive care in children. *Curr Opin Oncol* 2010; 22 (4): 323-9.
- 8.- Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, et. Al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious Disease Society of America. *CID.* Febrero 2011; 52: e56-e93.
- 9.- Asturias EJ, Corral JE, Quezada J. Evaluation of six risk factors for the development of bacteremia in children with cancer and febrile neutropenia. *Current Oncology* 2010; 17(2): 59-63.
- 10.- Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, Knapp KM, Li C, et al. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatric Infect Dis J* 2010; 29: 53-59.
- 11.- Swati M, Gita N, Sujata B, Farah J, Preeti M. Microbial Etiology of Febrile Neutropenia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* Abril-Junio 2010; 26(2): 49-55.
- 12.- Paganini H, Santolaya ME, Alvarez M, Araña M, Arteaga R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica.

- 13.- Lona JC, Marín M, Cordero A, Gaitán J. Frecuencia de factores de riesgo para bacteremia en niños con cáncer, neutropenia y fiebre en un hospital de tercer nivel del occidente de México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013; 70(4): 304-309.
- 14.- Phillips R, Lehrnbecher T, Alexander S, Sung L. Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Performance of Risk Prediction Rules in Children and Young People with Febrile Neutropenia. *Mayo* 2012; 7(5): e38300.
- 15.- Phillips B, Wade R, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the discriminatory performance of risk prediction rules in febrile neutropenic episodes in children and young people. *Eur J Cancer* Noviembre 2010; 46(16): 2950-2964.
- 16.- Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European Guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Hematologica* 2013; 98(12): 1826-1835.
- 17.- Rizo-Ríos P, Sánchez-Cervantes F, González-Rivera A, Betancourt-Cravioto M, Meneses-García A, Mohar A, et al. Mortalidad por leucemias en menores de 20 años, México 1998-2002. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2005; 62: 9-18.
- 18.- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001, National Cancer Institute. Bethesda, MD. <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2001,2004>.
- 19.- Fajardo Gutiérrez A. Mortalidad por Cáncer en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex*, Vol. 62, enero-febrero 2005
- 20.- Escamilla-Santiago RA, Narro-Robles J, Fajardo-Gutiérrez A, Rascón-Pacheco RA, López-Cervantes M. Tendencia de la mortalidad por cáncer en niños y adolescentes según grado de marginación en México (1990-2009). *Salud Publica Mex* 2012;54:587-594.
- 21.- Milena Vera A, Pardo C, Duarte M C, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica* 2012;32:355-64
- 22.- Yong D, Lee Y, Ahn S, Hee Y, Soo K. The Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Early Diagnostic Markers of Bacteremia in Cancer Patients with Febrile Neutropenia. *Cancer Res Treat*. 2011; 43(3): 176-180.
- 23.- Lyman GH, Rolston K. How We Treat Febrile Neutropenia in Patients Receiving Cancer Chemotherapy. *Journal of Oncology Practice*. Mayo 2010; 6(3): 149-152.
- 24.- Penagos M, Villasís MA, Miranda MG, Tapia A, Rivera H, Bernaldez R, et al. Utilidad de la proteína C reactiva para el diagnóstico de infección bacteriana en el paciente pediátrico con cáncer, fiebre y neutropenia. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69(5): 376-383.

- 25.- Carvalho L, Bittencourt H, Tibúrcio AF, Lúcio A, Teixeira MM, Cerqueira J, Nobre V. Plasma levels of procalcitonin and eight additional inflammatory molecules in febrile neutropenic patients. *CLINICS* 2011; 66(10): 1699-1705.
- 26.- Owen J, Lamoth F, Bally F, Knaup M, Calanca T, Marchetti O. Monitoring Procalcitonin in Febrile Neutropenia: What Is Its Utility for Initial Diagnosis of Infection and Reassessment in Persistent Fever? *PlosOne* Abril 2011; 6(4): e18886.
- 27.- Phillips R, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Medicine* 2012; 10:6.
- 28.- Expediente clínico electrónico del Hospital del Niño DIF (Histoclin)

ANEXOS

Hoja de recolección de datos

DATOS DEL PACIENTE	
Número de expediente:	
Sexo:	-Femenino -Masculino
Edad:	-Neonato (< 28 días) -Lactante menor (<1 año) -Lactante mayor (1 año- 2 años) -Preescolar (2 años – 6 años) -Escolar (6 años -12 años) -Adolescente y adulto (\geq 12 años)
Residencia	
Tipo de Leucemia	a) Leucemia linfocítica aguda b) Leucemia aguda no linfocítica c) Leucemia mielógena crónica d) Leucemia linfocítica crónica
Fecha de diagnóstico de cáncer	
Fecha de diagnóstico de Fiebre y Neutropenia en el último evento hospitalario	
Quimioterapia utilizada en el momento (20 días previos) al evento de Fiebre y Neutropenia	
Periodo Nadir	a) 1-3 días b) 3 a 7 días c) 7 a 11 días d) > 11 días
Grado de Neutropenia	I II III IV Neutropenia profunda
Utilización de Factor Estimulante de colonias de granulocitos durante el último evento hospitalario	a) Si b) No
Tiempo de Evolución previo a su ingreso a Urgencias	
Foco de infección identificado:	a) Si b) No
DATOS DE LABORATORIO	
Aislamiento en cultivos	1.- Bacteria gram positiva

	2.- Bacteria gram negativa 3.- Hongos 4.- Otros
Germen aislado en hemocultivo central	
Germen aislado en hemocultivo periférico	
Antibióticos con resistencia	
Antibióticos con sensibilidad	
Tiempo transcurrido para el inicio del tratamiento antimicrobiano	1.- Mayor de 1 hr 2.- Menor de 1 hr
Tratamiento antibiótico inicial en urgencias	
Tratamientos antibióticos subsecuentes	
EVOLUCIÓN CLÍNICA	
Defunción	a) Si b) No