



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

Instituto de Ciencias de la Salud

Área Académica de Medicina



TESIS RECEPCIONAL EN OPCIÓN AL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA MÉDICA

**Identificar factores de riesgo relacionados con la morbimortalidad en pacientes con
neutropenia y fiebre con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital del niño DIF
Hidalgo.**

Que presenta el Médico Cirujano
ROBERTO HERNÁNDEZ MONROY

M.C. Y M.A. ALBERTO VIZUETH MARTÍNEZ
ASESOR METODOLÓGICO POR PARTE DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF DE HIDALGO

DRA. ELIANNETH REY HELO
ASESOR CLÍNICO POR PARTE DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF DE HIDALGO

MARCO ANTONIO BECERRIL FLORES
DOCTOR EN CIENCIAS Y ASESOR METODOLÓGICO DE LA U.A.E.H.

EVA MARÍA MOLINA TRINIDAD
DOCTORA EN CIENCIAS EN CIENCIAS Y ASESOR METODOLÓGICO DE LA U.A.E.H.

Pachuca de Soto, Hgo., 15 de febrero de 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

“Identificar factores de riesgo relacionados con la morbimortalidad en pacientes con neutropenia y fiebre con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital del niño DIF Hidalgo de Enero a diciembre de 2016”.

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

Dr. ROBERTO HERNÁNDEZ MONROY

PACHUCA DE SOTO, ENERO 2018.

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

DR. 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 DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA DEL ICSA

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

DR. MARCO ANTONIO BECERRIL
MAESTRO EN CIENCIAS
ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO U.A.E.H.

DRA. EVA MARÍA MOLINA TRINIDAD
MAESTRO EN CIENCIAS
ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO U.A.E.H.

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

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

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

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

DRA. ELIANNETH REY HELO
MÉDICO ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO
MÉDICO ONCÓLOGO PEDIATRA
PROFESOR TITULAR DEL PROGRAMA DE PEDIATRÍA MÉDICA

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

DEDICATORIA

A mis Padres, a mi esposa y a mi hijo.

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Alberto Vizueth Martínez, mi asesor metodológico, por su tiempo y apoyo en la elaboración de mi tesis, así como por la lectura, revisiones y sugerencias para hacer este trabajo posible.

A la Dra. Elianneth Rey Helo, Oncóloga Pediatra, que fungió como asesora clínica en esta tesis, puntualizando conceptos claves y apoyo en el procesamiento de datos.

Al Hospital del Niño DIF Hidalgo, por permitirme crecer en mi formación profesional al formarme como Médico Pediatra en lo académico y ético.

A la Doctor en ciencias Marco Antonio Becerril, Parasitólogo, que fungió como asesor de Tesis por parte de la Universidad Autónoma del estado de Hidalgo, resaltando en la metodología de la misma y en conceptos claves y apoyo en el procesamiento de datos.

A la Doctora en ciencias Eva María Molina Trinidad, asesora de Tesis por parte de la universidad Autónoma del estado de Hidalgo, por apoyar en el desarrollo de la metodología de la realización de la presente tesis.

A mis compañeros médicos y residentes que comparten conmigo la meta de proteger y salvaguardar la vida de los niños. Que día a día me fortalecen y forman parte de mi crecimiento, sin ellos, mis esfuerzos se ven diezmados e incluso inútiles.

A la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo por ser pilar en mi formación académica como médico.

A mi familia por el inmenso esfuerzo y apoyo ofrecido.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| DEDICATORIA | 3 |
| AGRADECIMIENTOS | 4 |
| TABLA DE CONTENIDO | 5 |
| INTRODUCCIÓN | 6 |
| MARCO TEÓRICO | 7 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 24 |
| JUSTIFICACIÓN | 25 |
| OBJETIVOS | 26 |
| OBJETIVOS GENERALES | |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS | |
| METODOLOGÍA | 27 |
| TIPO DE INVESTIGACIÓN | 27 |
| DISEÑO | 27 |
| POBLACIÓN Y MUESTRA | 28 |
| VARIABLES | 29 |
| MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS | 36 |
| PROCESAMIENTO DE DATOS | 36 |
| RESULTADOS | 37 |
| DISCUSION | 46 |
| CONCLUSIONES | 50 |
| ANEXOS | 52 |
| BIBLIOGRAFÍA | 57 |

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades oncológicas representan un importante problema de salud en todo el mundo. Se estima que el cáncer se encuentra dentro de las principales causas de muerte en niños de países en desarrollo, siendo la segunda causa de muerte en los pacientes de 0 a 14 años. (Paganini & Santolaya de P., 2011).

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el tipo de cáncer más común diagnosticado en niños menores de 14 años y predomina en el sexo masculino. (Faderl S, 2003). Se observa una mayor incidencia en los niños latinoamericanos. (Todd P. Whitehead PhD, 2016). La LLA es una enfermedad catastrófica y con un desenlace letal, sino se ofrece el tratamiento indicado. (Lewis B. Silverman, 2017) A pesar de esto, y de acuerdo a la Declaración de Montevideo del año 1997, sólo el 20% de los niños del mundo se beneficiaban con una terapia adecuada en las décadas pasadas. El problema se hace más evidente en los países con aumento sustancial de la población infantil y bajo nivel socio-económico (Paganini & Santolaya de P., 2011). Pero muchos pacientes mueren por no conocer con precisión los factores de riesgo asociados a morbilidad y mortalidad. En este trabajo se pretende establecer los factores de riesgo de más importancia en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con neutropenia y fiebre secundaria a ciclo de quimioterapia con diagnóstico de base de LLA.

La neutropenia es un desorden de los granulocitos que se manifiesta con una disminución de la cuenta de neutrófilos. Las principales causas se deben a enfermedades infecciosas, desórdenes hematológicos y procesos oncológicos malignos. Dependiendo de la duración puede ser aguda o crónica (Meidani M, 2013).

La neutropenia febril es una condición frecuente en los pacientes pediátricos con cáncer (López & López, 2008). Se ha observado, que los pacientes con cáncer que presentan fiebre y neutropenia aumentan significativamente la incidencia de infecciones severas. La presencia de fiebre asociada a neutropenia constituye una verdadera urgencia, ya que las complicaciones infecciosas en este tipo de pacientes representan una importante morbilidad y mortalidad. Actualmente, se ha demostrado que los pacientes con LLA que se acompañan con neutropenia febril no son un grupo homogéneo, por lo que actualmente se clasifican de acuerdo con el riesgo de sufrir infecciones severas, bacteriemia y/o sepsis. Aquellos que cumplen criterios de bajo riesgo podrían recibir un tratamiento antibiótico

domiciliario, de menor espectro, más corto e incluso por vía oral, en comparación con los de alto riesgo, que requieren un manejo intrahospitalario y más complejo (Matera, 2013). Generalmente los niños de bajo riesgo tienen un mejor pronóstico que los de riesgo alto (American Cancer Society, 2016).

Se dice que los episodios de neutropenia febril en los pacientes con cáncer, se deben a 4 principales causas: infecciones bacterianas demostradas, infecciones bacterianas probables, infecciones virales agudas e infecciones fúngicas (Asturias EJ1, 2010).

MARCO TEÓRICO

Las enfermedades oncológicas representan un importante problema de salud, aún más en Latinoamérica debido a los recursos limitados y al aumento de la población infantil. (International Society of Pediatric Oncology, 1991). El cáncer es la segunda causa más común de muerte en niños de 0 a 14 años de edad, después de los accidentes. La leucemia es el cáncer más común en los niños, que representa aproximadamente un tercio de los cánceres pediátricos. (Todd P. Whitehead PhD, 2016)

La leucemia linfoblástica aguda (LLA), es un desorden clonal del sistema hematopoyético, que surge de mutaciones en una sola célula y se transmite a toda la descendencia de la célula afectada. En la mayoría de los casos, las anomalías genéticas que dan lugar al desarrollo de la leucemia aguda son adquiridas y sólo el 5% son asociadas a síndromes genéticos heredados. (Ching-Hon Pui, Childhood Leukemias)

Los niños entre las edades de 1 a 9 años con LLA de células B suelen tener mejores tasas de curación, mientras que los niños menores de 1 año y los mayores de 10 se consideran pacientes de alto riesgo. El pronóstico de la LLA de células T no resulta afectado mucho por la edad. En cuanto a la cuenta de glóbulos blancos, los niños con LLA que tienen cuentas de glóbulos blancos mayores que $50,000 \text{ cels/mm}^3$ cuando reciben el diagnóstico se clasifican como de alto riesgo y necesitan un tratamiento más intensivo. Los pacientes con LLA de células Pre-B, común, o de células Pre-B tempranas generalmente tienen mejor pronóstico que los que tienen leucemia de células B maduras o Burkitt. El pronóstico para las LLA de células T parece ser el mismo que para la LLA de células B siempre y cuando

el tratamiento sea lo suficientemente adecuado e intenso (American Cancer Society, 2016).

La LLA es el principal tipo de cáncer que afecta a los niños a nivel mundial. (Stephens FO, 2009). Presenta una incidencia entre 4 a 5 por 100,000 habitantes entre los 2 a 4 años de edad y disminuye durante la infancia tardía, la adolescencia y adultos jóvenes, para reaparecer después de los 50 años (1/100,000 habitantes). Predomina en el sexo masculino (Faderl S, 2003). Los niños latinoamericanos tienen una mayor incidencia de leucemia que los niños de raza blanca, afroamericanos o asiáticos. Lo que sugiere que los niños latinos son aún más vulnerables y/o más expuestos a factores ambientales perjudiciales que otros. (Todd P. Whitehead PhD, 2016).

El riesgo de LLA en niños con Síndrome de Down es 20 veces mayor que en niños sin dicho síndrome. Los niños con Síndrome de Down comprenden entre 2% y 3% de todos los niños inscritos en los protocolos de tratamiento prospectivo de LLA. El pico de edad de la LLA es levemente mayor que en los niños sin Síndrome de Down, y la edad del diagnóstico se extiende a los adolescentes y adultos jóvenes. (Hertzberg L., 2009).

Los niños con Síndrome de Down tienen mayor riesgo de leucemia linfoblástica aguda precursora de células B, además se asocia a un mal pronóstico debido a la mayor mortalidad relacionada con el tratamiento. (Palomo-Collia, 2013)

En la LLA, la afectación del sistema nervioso central (SNC) es un factor de alto riesgo. Por lo tanto, se requiere quimioterapia intratecal convencional dirigida al SNC profiláctica para la supervivencia libre de recaída. Sin embargo, la terapia dirigida al SNC se asocia con secuelas a largo plazo, que incluyen déficit neurocognitivo y neoplasias secundarias. Se ha identificado un mecanismo de entrada de células LLA en el SNC, que al apuntar a la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular VEGF puede servir como una nueva estrategia para controlar la leucemia del SNC en pacientes, reemplazando el tratamiento tóxico SNC convencional. (Münch V., 2017). La quimioterapia (o radioterapia) dirigida al SNC profiláctico ha reducido la tasa de recaída del SNC del 70% a menos del 5%, sin embargo, esta terapia está asociada con una toxicidad neurológica a largo plazo que es especialmente relevante para los niños cuya esperanza de vida, después de la curación de la leucemia, es mayor a 70 años. Aunque la mayoría de los niños con LLA se

curan, hasta un tercio de las recaídas afectan al SNC. Por lo tanto, se necesitan con urgencia medicamentos más específicos y menos tóxicos para la prevención y el tratamiento de la recaída del SNC. (Izraeli s., 2017).

Existe una relación recíproca entre nutrición y cáncer. La desnutrición puede influir de manera negativa en la enfermedad, y la enfermedad puede causar desnutrición. Hablando específicamente de la obesidad, que, al ser una epidemia mundial, nos hemos percatado que se ha convertido en un factor a tener en cuenta. En otro escenario, el propio cáncer y sus tratamientos inducen malnutrición. La expresión máxima de desnutrición en el cáncer es la caquexia tumoral, que será responsable directa o indirecta de la muerte en un tercio de los pacientes con cáncer. La caquexia tumoral, está definida como un síndrome caracterizado por marcada pérdida de peso, anorexia y astenia, que lleva a la malnutrición debido a la anorexia o a la disminución de ingesta de alimentos, existiendo una competencia por los nutrientes entre el tumor y el huésped y un estado hipermetabólico que lleva al paciente a un adelgazamiento acelerado (García-Luna, 2006).

La desnutrición es común en los pacientes pediátricos oncológicos. Entre las causas de la desnutrición en el paciente pediátrico oncológico, se refieren que es debido al aumento del requerimiento y del gasto energético, alteraciones gastrointestinales, mecánicas o funcionales, efectos del tratamiento, factores psico-sociales, como la depresión, ansiedad y temor; anorexia y hábitos dietéticos, cambios metabólicos y la producción de sustancias que ocasionan caquexia. La frecuencia de la desnutrición en el cáncer es entre un 40% a 80% en la población pediátrica, dependiendo del tipo, etapa y el tipo de tratamiento, lo que a su vez determina el grado de riesgo nutricional. En un estudio realizado en el Hospital General de Celaya en el 2012, se encontró que en su mayoría los niños presentan una talla esperada para su edad, pero con un mayor peso. (Lara-Rodríguez, 2012).

La desnutrición en el paciente con cáncer tiene importantes consecuencias sobre el estado funcional. Con la disminución de peso se presenta astenia y adinamia para posteriormente resultar en atrofia muscular y con esto una disminución en la capacidad funcional del paciente. Esto ocasiona problemas a nivel sistémico en distintos órganos. El diafragma y demás músculos respiratorios sufren atrofia que induce a deterioro funcional respiratorio; a nivel cardíaco se presenta disminución de la masa miocárdica, trastornos de la conducción eléctrica y deterioro del gasto cardíaco; así como alteración de los mecanismos de

cicatrización, aumentando el riesgo de complicaciones quirúrgicas como dehiscencia. La malnutrición energético-proteica en estos pacientes también afecta su inmunocompetencia, principalmente la inmunidad celular, aumentando el riesgo de complicaciones infecciosas. La malnutrición afecta la respuesta a la quimioterapia, siendo menos sensibles a los agentes quimioterápicos. La malnutrición impide una adecuada tolerancia a los tratamientos, aumentando la toxicidad de los mismos. La disminución de proteínas circulantes impide un adecuado ligamiento de los fármacos a éstas, ocasionando alteración en sus periodos de tiempo de vida media y modificando sus propiedades farmacocinéticas, además de reducir el metabolismo oxidativo y del filtrado glomerular conduciendo a una disminución de la acción y a una mayor toxicidad de los citostáticos. La pérdida de peso severa lleva a una menor supervivencia, por lo que se asocia directamente a la mortalidad de los pacientes oncológicos. Según el Instituto Nacional de Cáncer y la Sociedad Americana de Cáncer, la malnutrición sigue siendo uno de los principales problemas de los niños con cáncer, pero sin tener efecto sobre la supervivencia. (García-Luna, 2006).

Las tasas de supervivencia para la mayoría de los cánceres infantiles han aumentado dramáticamente en los últimos 40 años y más del 80% de los pacientes pediátricos diagnosticados con LLA se convierten en sobrevivientes a 5 años, por lo que el desafío se convierte en reducir el tratamiento y los problemas de salud crónicos que ocurren en aproximadamente 70% de los sobrevivientes a largo plazo. Los sobrevivientes de cáncer infantil tienen el doble de probabilidades de ser obesos en comparación con sus hermanos y los adultos sobrevivientes de la LLA infantil tienen un mayor riesgo de adiposidad, dislipidemia, diabetes y enfermedades cardiovasculares. (R., 2015)

La neutropenia febril es una complicación común y tratable del tratamiento en los pacientes pediátricos con cáncer. Se ha identificado a la neutropenia como el factor más importante para el desarrollo de infecciones bacterianas invasivas en dichos pacientes. El manejo adecuado de esta asociación, neutropenia-fiebre, ayuda a controlar la morbimortalidad de los pacientes con cáncer. El compromiso que presentan los pacientes con LLA en la médula ósea sumado al tratamiento con quimioterapia intensiva, hace que los pacientes se sometan a un riesgo de infección (Suárez Ayala, 2017). Distintos factores predisponen al desarrollo de infecciones severas que pueden llevar incluso a la muerte en este grupo de pacientes; la neutropenia severa o profunda (neutrófilos menores a 100), es el principal factor de riesgo; además, su duración, la agresividad y el tiempo transcurrido de la quimioterapia,

hospitalizaciones, procedimientos invasivos e infecciones previas también son determinantes (Matera, 2013). Todo paciente con episodio de neutropenia y fiebre (NF) debe seguirse hasta que la fiebre desaparezca y se recupere de la neutropenia severa. El tiempo promedio de duración de la fiebre es de 2-3 días en la categoría de bajo riesgo y entre 5 y 7 días en los de alto riesgo (Matera, 2013).

Los pacientes con LLA permanecen en protocolos quimioterapéuticos en promedio de 3 años y durante este periodo presentan aproximadamente 6 episodios de NF, por lo que se concluye que es la primera causa de consulta posterior a quimioterapia (Suárez Ayala, 2017). Los tratamientos oncológicos, tanto la quimioterapia como la radioterapia, pueden producir como efecto secundario mucositis, lo que supone una puerta de entrada para los gérmenes que colonizan el tracto digestivo (I. Rubio, 2004). Los niños cuya leucemia responde completamente o presentan una reducción importante de las células leucémicas en la médula ósea en un lapso de una a dos semanas de quimioterapia tienen un pronóstico mejor que aquellos cuya leucemia no responde (American Cancer Society, 2016). Sobre la neutropenia, el riesgo de infecciones se relaciona con el tiempo de duración. Los niños que presenten neutropenias profundas ($RAN < 100 \text{ mm}^3$) y mayores de 7 a 10 días deben ser categorizados como de alto riesgo. La valoración por el médico subespecialista, es indispensable para calcular la duración esperada de la neutropenia, con base en la quimioterapia instaurada de acuerdo con la enfermedad subyacente (Matera, 2013).

Se han descrito quimioterapéuticos más predisponentes como factores de riesgo para desarrollo de neutropenia febril y sus complicaciones, como: citara bina relacionada con mucositis severa (Dufort, 2009). Se ha encontrado mayor mielosupresión con quimioterapia para enfermedades malignas hematológicas que para la administrada en tumores sólidos, como el tumor de Wilms, en parte debido a que los esquemas intensivos y la mayor duración del tratamiento, son más frecuentes en las leucemias. Estos últimos producen neutropenia por tiempos más cortos que los primeros, aproximadamente el 10-50% de los pacientes con tumores sólidos a diferencia del 80% de los pacientes con malignidades hematológicas presentan fiebre durante al menos un ciclo de quimioterapia asociada a neutropenia (L. White, 2014).

La mayoría de los pacientes no tendrán ninguna etiología infecciosa documentada. Las infecciones clínicamente documentadas ocurren en el 20-30% de los episodios febriles; en

donde los sitios más comunes de infección tisular son el tracto gastrointestinal, pulmonar y tegumentos. En cuanto a la bacteriemia, ésta ocurre en el 10%-25% de todos los pacientes, con la mayoría de los episodios que ocurren en el establecimiento de neutropenia prolongada o profunda (cuenta absoluta de neutrófilos <100 neutrófilos/mm³) (Freifild A, 2011).

La evaluación del riesgo de complicaciones de infección grave debe realizarse según la presentación de la fiebre. Se considera de Alto Riesgo los pacientes que presenten Proteína C reactiva >90 mg/dL, presencia de hipotensión arterial de acuerdo a tablas definidas según talla y edad, recaída (reaparición de la enfermedad en médula ósea u otros sitios), recuento de plaquetas $<50,000$ /mm³, < 7 días entre la última quimioterapia e inicio fiebre. Otros factores asociados a alto riesgo de infección bacteriana invasiva y complicaciones son la presencia de una enfermedad no controlada, un segundo tumor, segundo tratamiento, enfermedad genética asociada o tratamiento muy mielotóxico (citostáticos); la presencia de un foco determinado (compromiso perianal, mucositis grave, neumopatía, celulitis extensa), comorbilidad asociada (hipoglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia, sangrado incoercible, hipertensión arterial, insuficiencia renal, insuficiencia hepática), un episodio de neutropenia febril intranosocomial, neutropenia profunda (menos de 100 neutrófilos por mm³ y neutropenia prolongada). (González-Galvin, 2015)

La mortalidad asociada a neutropenia febril es del 2 a 3% en niños, por lo que se considera una urgencia oncológica. En estudios retrospectivos realizados en Estados Unidos, se reportó una mortalidad de 3% encontrando que los principales factores de riesgo asociados fueron: edad menor de un año o mayor de 12 años, el tipo de cáncer (leucemia mieloide y segunda neoplasia), presencia de bacteriemia o sepsis, presencia de hipotensión arterial y presencia de neumonía (Basu S K, 2005).

Los neutrófilos absolutos (CNT) con valores $< 1,000$ cel/mm³, incrementan el riesgo de infección; CNT inferior a 500 cel/mm³, acentúan apresuradamente el riesgo de infección bacteriana y fúngica. El estatus de neutropenia febril en el paciente con leucemia es multifactorial, en donde los factores que participan en el riesgo de infecciones severas o recurrentes son la enfermedad de base, la quimioterapia empleada en su tratamiento, el conteo de neutrófilos absolutos post-quimioterapia, la duración de la neutropenia, alteraciones en el sistema inmune innato y adquirido (Rendón-García, Covarrubias-

Espinoza, & Noriega-Acuña, 2013). La definición de fiebre, según la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés Infectious Diseases Society of America), se define como una sola temperatura oral $>38,3^{\circ}\text{C}$; temperaturas orales en 2 ocasiones $>38^{\circ}\text{C}$ con duración de 1 hora (Kevin P. High, 2009). Neutropenia se define como la cuenta absoluta de neutrófilos de <500 células/ mm^3 o una cuenta que se espera que disminuya a <500 células/ mm^3 durante las próximas 48 horas. A veces se utiliza el término "profundo" para describir la neutropenia en la que la cuenta absoluta de neutrófilos es <100 células/ mm^3 ; se requiere una lectura manual del frotis de sangre para confirmar este grado de neutropenia. El término "neutropenia funcional" se refiere a pacientes cuyos tumores malignos hematológicos dan lugar a defectos cualitativos (fagocitosis alterada y muerte de patógenos) de neutrófilos circulantes. Estos pacientes también deben considerarse en mayor riesgo de infección, a pesar de un recuento de neutrófilos "normal". (Freifild A, 2011).

Se dice que los episodios de neutropenia febril en los pacientes con cáncer, se deben a 4 principales causas (Asturias EJ1, 2010):

- Infecciones bacterianas demostradas.
- Infecciones bacterianas probables.
- Infecciones virales agudas.
- Infecciones fúngicas.

En 70-80% de los pacientes no se corrobora la etiología infecciosa y puede documentarse en aproximadamente el 23%, variando de un 10-25% de todos los pacientes, sobre todo en los pacientes con neutropenia prolongada y/o profunda (Asturias EJ1, 2010). En México se ha reportado bacteriemia en 8-36% de los eventos (Rodríguez Y, 2013).

Dentro de los patógenos más comúnmente aislados en hemocultivos son los Gram positivos con porcentajes de hasta 62% al 76% comparado con 14% al 22% de los aislamientos de Gram negativos, encontrando aislamientos en mayor cantidad de *Streptococcus intermedius*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativo* (Dufort, 2009).

La infección fúngica invasiva comprende una causa importante de morbimortalidad relacionada con la infección en pacientes con neutropenia que reciben quimioterapia o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En un estudio realizado para la revista BLOOD en el 2016, se realizó un estudio prospectivo para determinar la eficacia, seguridad

y tolerabilidad de la micafungina profiláctica frente a la infección fúngica invasiva en pacientes neutropénicos pediátricos durante la quimioterapia de inducción para la LLA. Los pacientes recibieron micafungina diariamente a una dosis de (1 mg/kg/día) con un máximo de 50 mg/día. La tasa de éxito del tratamiento, definida como ausencia de infección fúngica invasiva comprobadas, probables o posibles, fue del 75%, por lo que se encuentra a la micafungina profiláctica como una excelente opción antifúngica contra especies de *Aspergillus* y *Cándida* (Khalil, 2016).

Las infecciones fúngicas son características en los cuadros de neutropenia prolongada, de más de una semana de duración (Matera, 2013). Los avances en la detección temprana de las infecciones por hongos han llevado a una reevaluación crítica de si el tratamiento antimicótico empírico es obligatorio para todos los pacientes neutropénicos persistentemente febriles. Tales enfoques incluyen pruebas de suero para los antígenos fúngicos y estudios de imagen. En cuanto a las infecciones fúngicas se incluyen candidiasis, fusariosis, trichosporonosis y aspergillosis. Con el tratamiento preventivo, la terapia antifúngica se administra sólo cuando se sugiere una prueba de infección invasiva por una de estas pruebas. A pesar de que es atractivo, la terapia antimicótica preventiva en la actualidad sigue siendo en gran medida experimental y no es estándar de la práctica (Freifild A, 2011). Usualmente ocurren más tardíamente dentro de los episodios de neutropenia febril y el médico clínico debe considerarlas en un niño que permanece con neutropenia profunda y fiebre luego de al menos 72 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado. Es importante recordar que los niños con cáncer tienen también infecciones virales respiratorias y entéricas, en igual proporción que la población pediátrica inmunocompetente (Paganini & Santolaya de P., 2011).

Para determinar el esquema de tratamiento se clasifica a la leucemia LLA según el riesgo: estándar entran aquellos pacientes que presentan buena respuesta a la prednisona al día 8 con <1000 blastos/uL, edad mayor de un año y menores de 10 años, un recuento de glóbulos blancos <50.000 ; en el riesgo intermedio se encuentran los que presentan una buena respuesta a la prednisona al día 8 con <1000 cel/mm³, edad menor 1 año y/o ≥ 6 años y/o recuento de glóbulos blancos mayores o igual a 20.000 cel/mm³; y en cuanto al riesgo alto se encuentran los pacientes que cumplen como mínimo uno de los siguientes criterios: mala respuesta a la prednisona al día 8 con >1000 cel/mm³ t(9;22) (BCR/ABL) o t(4;11) (MLL/AF4), hipodiploidía ≤ 44 Cr.

Se sabe que el tiempo en la administración de antibiótico se ha considerado como un factor importante en la predicción de morbilidad y mortalidad en los niños con NF. Dado el alto riesgo de bacteriemia y sepsis en niños con NF, la mayoría de centros y estudios consideran adecuada la aplicación de la primera dosis de antibiótico en un lapso no mayor a 60 minutos. En el reporte obtenido en un hospital de Colombia, se presentó una media de 7,2 horas (Suárez Ayala, 2017). El uso generalizado de la terapia intravenosa con antibióticos intrahospitalarios ha reducido las tasas de morbimortalidad y la gestión de los cuidados intensivos en menos del 5% de los casos en Inglaterra. Se conoce como antibiótico empírico al administrado a una persona ante un microorganismo específico o fuente de infección potencial. Generalmente es un antibiótico de amplio espectro y el tratamiento puede cambiar si se confirma el microorganismo o la fuente.

En pacientes con bajo riesgo de complicaciones sépticas se debe considerar la terapia antibiótica ambulatoria para pacientes con sepsis neutropénica confirmada y un bajo riesgo de desarrollar complicaciones sépticas. En los pacientes con alto riesgo de complicaciones sépticas se debe ofrecer el alta a los pacientes con terapia antibiótica empírica para la sepsis neutropénica sólo después de asegurar que el riesgo del paciente de desarrollar complicaciones sépticas ha sido reevaluado como bajo. (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2013). La profilaxis con fluoroquinolona debe considerarse para pacientes de alto riesgo con duraciones esperadas de neutropenia profunda ANC <100 células/mm³ durante 7 días; la levofloxacin y la ciprofloxacina se han evaluado más exhaustivamente y se consideran equivalentes, aunque se prefiere levofloxacino en situaciones con aumento riesgo de grupo de viridans invasivo relacionado con la mucositis oral infección estreptocócica. No se recomienda la adición de un agente activo Gram-positivo a la profilaxis con fluoroquinolona; así como la profilaxis antibacteriana rutinaria no se recomienda para pacientes de bajo riesgo que se mantengan neutropénicos por 7 días. (Freifild A, 2011)

En la monoterapia se cuenta con las cefalosporinas de tercera o de cuarta generación con acción anti-pseudomonas, como la ceftazidima y cefepime: los carbapenémicos (imipenem o meropenem) y las penicilinas anti-pseudomonas (piperacilina/tazobactam o ticarcilina/ácido clavulánico) han sido igualmente efectivas para el tratamiento de los episodios de NF que los tratamientos combinados con aminoglucósidos. En los lugares

donde exista alta prevalencia de infecciones por bacilos gramnegativos productores de β lactamasas de espectro extendido se recomienda el uso empírico de piperacilina/tazobactam y como segunda alternativa carbapenémicos. Se recomienda el uso de carbapenémicos como monoterapia en las siguientes situaciones: enteritis neutropénica; sepsis de origen abdominal; infección por *Bacillus cereus* y administración parenteral de alguna cefalosporina de tercera generación los siete días previos. Los aminoglucósidos no se recomiendan para ser utilizados como monoterapia (Jacoby G A, 2005). (Paul M, 2003).

En el tratamiento combinado sin terapia anti cocáceas grampositivas se recomienda que en todo paciente con un episodio de alto riesgo considerar en el tratamiento antimicrobiano empírico una cobertura frente a *P. aeruginosa*. Los esquemas más recomendados son la combinación de un β lactámico de amplio espectro (ceftazidima, cefepime, meropenem, imipenem y piperacilina/ tazobactam) con un aminoglucósido (amikacina o tobramicina), estos tienen la ventaja de ampliar el espectro antibacteriano, poseer un rápido efecto bactericida y reducir el surgimiento de cepas resistentes a antimicrobianos durante el tratamiento. Estrictamente, no se ha podido documentar el beneficio de la terapia combinada frente a bacilos gramnegativos y es posible que se relacione con una mayor cantidad de efectos adversos (nefrototoxicidad). En la actualidad existen condiciones donde la terapia combinada con un aminoglucósido es recomendada: evidencia de sepsis e infección conocida por *P. aeruginosa* (St. Jude Children's Research Hospital, 2015) (Hughes W T, 2002).

En cuanto al tratamiento combinado con terapia anti cocáceas grampositivas (β lactámicos o glucopéptidos), la administración de β lactámicos con acción anti estafilocócica (oxacilina / cloxacilina / cefazolina) en la terapia empírica inicial se basa en la vigilancia epidemiológica local. El uso de glucopéptidos (vancomicina o teicoplanina) en niños con NF debe estar limitado a indicaciones específicas, debido a la posibilidad de surgir microorganismos resistentes a vancomicina (por ejemplo, *Enterococcus* spp) (Marcinak J F, 2006) (Hughes W T, 2002).

En la evaluación entre el quinto y séptimo día, aquellos pacientes que tienen mejoría clínica deben continuar el tratamiento de niños con evolución favorable ya descrita. Si persiste la fiebre, pero con recuperación de neutropenia, continuar antibiótico por cinco días más y se revalorará la conducta. Los niños con fiebre y neutropenia persistente deben ser evaluados

en búsqueda de foco clínico y microbiológico, con particular énfasis en infecciones fúngicas invasivas. Los antibióticos se adecuarán a los hallazgos clínicos y debe iniciarse terapia antimicótica. A los 14 días, se podrán suspender los antibióticos si el paciente se encuentra estable y sin foco clínico. La duración de la terapia para hongos dependerá de la curva térmica, presencia de foco clínico, resultados de estudios de laboratorio y de hallazgos en imágenes solicitadas (Matera, 2013).

México tiene una de las frecuencias de mortalidad más elevadas del mundo, incluso si se compara con países en vías de desarrollo. Los principales diagnósticos de defunción fueron: choque mixto (48%), choque séptico (28%), choque hemorrágico (20%) e hipokalemia severa por anfotericina B (4%); siendo el colon el principal sitio de infección secundario a colitis neutropénica (Aguilar-Hernández, Fernández-Castillo, Núñez-Villegas, Pérez-Casillas, & Núñez-Enríquez, 2017).

FACTORES DE ALTO RIESGO

De acuerdo a (Asturias EJ1, 2010) y (Santolaya ME, 2004) Existen como factores de alto riesgo los siguientes:

- Temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ en la presentación.
- Edad >12 años.
- Nivel sérico de interleucina 8 >300 pg/mL
- Presencia de bacteriemia.

O alguno de los siguientes tipos de cáncer (Hakim H, 2010):

- Leucemia en recaída.
- Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo.
- Leucemia Mieloide Aguda.
- Linfoma no Hodgkin de células grandes grandes B.
- Neuroblastoma etapa IV.
- Recaída de tumores sólidos.

El diagnóstico preciso en estos pacientes puede ser un reto, se debe estar alerta de los síntomas y signos sugerentes, así como estudios de laboratorio y gabinete para poder asegurar un tratamiento exitoso.

En la historia clínica 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 componentes sanguíneos, comorbilidades presentes. En cuanto a la exploración física no se debe de pasar por alto la medición de la temperatura corporal, medición de signos vitales, la presencia de fiebre por sí sola es un signo de alarma de infección. Además de realizar una búsqueda cuidadosa de signos en piel, especialmente sitios de procedimientos o catéteres, orofaringe, conductos auditivos región periodontal, tracto alimentario, pulmones, periné y uñas (Paganini & Santolaya de P., 2011).

La sepsis y el choque séptico son problemas que afectan a millones de personas en todo el mundo, matando a uno de cada cuatro, y aumentando en la incidencia. Sepsis se define como la presencia probable o documentada de infección junto con manifestaciones sistémicas provocadas por dicha infección. La sepsis severa se define como sepsis más disfunción o hipoperfusión tisular de un órgano inducido por la sepsis. El choque séptico se define como hipersensibilidad inducida por sepsis que persiste a pesar de una adecuada resucitación. La hipoperfusión tisular inducida por sepsis se define como hipotensión inducida por la infección, lactato elevado y oliguria (Dellinger, M, Andrew, & et, 2013).

Un niño con un episodio de neutropenia febril puede considerarse de alto riesgo para infección bacteriana invasiva si tiene dos o más factores de riesgo o un nivel sérico de PCR de 90 mg/L o más, hipotensión o recaída de leucemia como factores únicos; puede considerarse de bajo riesgo si hay ausencia de factores de riesgo, un conteo de plaquetas menor o igual a 50,000/mm³, o quimioterapia reciente como únicos factores. (Santolaya, 2001).

Sepsis severa es la hipoperfusión o disfunción de órganos inducida por sepsis (cualquiera de las siguientes debe de hacer pensar que se debe a la infección):

- Hipotensión inducida por sepsis
- Lactato por encima de los límites superiores
- Rendimiento de orina <0,5 ml / kg / h durante más de 2 horas a pesar de la reanimación con líquidos adecuada

- Lesión pulmonar aguda con $Pao_2 / Fio_2 < 250$ en ausencia de neumonía como fuente de infección
- Lesión pulmonar aguda con $Pao_2 / Fio_2 < 200$ en presencia de neumonía como fuente de infección
- Creatinina $> 2,0$ mg / dl ($176,8 \mu\text{mol} / \text{l}$)
- Bilirrubina > 2 mg / dl ($34,2 \mu\text{mol} / \text{l}$)
- Recuento de plaquetas $< 100.000 \mu\text{l}$
- Coagulopatía (razón internacional normalizada $> 1,5$)

(Dellinger, M, Andrew, & et, 2013)

Las pruebas de laboratorio iniciales que se deben de solicitar son las siguientes:

1. Biometría hemática completa con diferencial de leucocitos (repetir al menos cada 3 días).
2. Niveles séricos de creatinina y urea.
3. Electrolitos séricos.
4. Pruebas de función hepática.
5. Marcadores séricos de inflamación (PCR, interleucinas, procalcitonina).

Cultivos:

1. Al menos 2 hemocultivos para determinar agente etiológico causal del cuadro infeccioso y realizar tratamiento antibiótico dirigido.
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:

1. Radiografía de tórax, solamente para pacientes con signos o síntomas respiratorios, algunos autores la recomiendan de inicio.

2. Tomografía computarizada de tórax cuando se sospeche la presencia de neumonía fúngica.
3. Ultrasonido y tomografía computarizada abdominal cuando se sospeche colitis neutropénica.
4. Ecocardiograma en sospecha de endocarditis.
5. Resonancia Magnética Nuclear en candidiasis diseminada.

(López & López, 2008)

PCR:

Los parámetros de laboratorio para la inflamación, tales como proteínas de fase aguda y citoquinas, se utilizan para la evaluación de riesgo, demostrando que la proteína C reactiva (PCR) es uno de los factores discriminantes entre los niños de bajo riesgo y de alto riesgo. (Esther M. te Poele)

Los niveles plasmáticos de los reactantes de fase aguda se elevan en tiempos diferentes. En primer lugar, lo hacen la proteína C reactiva (PCR) y la alfa 1 antitripsina; 12 horas después, se elevan la alfa 1 glicoproteína acida, la haptoglobina, la fracción C4 del complemento y el fibrinógeno. Las últimas en elevarse son la ceruloplasmina y la fracción C3 del complemento. Todas alcanzan su máxima concentración entre 2 y 5 días (Premoli G, 2013).

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 (Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, o por sus siglas en inglés, Infectious Diseases Society of America) 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 (Carvalho L, 2011).

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 componentes sanguíneos elevan poco sus valores séricos. Sin embargo, existen quienes la consideran como un marcador pobre para el diagnóstico diferencial (Phillips B, 2007).

PROCALCITONINA

Se ha propuesto a la procalcitonina 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. La procalcitonina es la prohormona de la calcitonina producida durante una infección sistémica. Se ha reportado que la procalcitonina se eleva más rápido que la PCR entre las primeras 8 a 24 horas de iniciado el proceso inflamatorio y que es un marcador independiente a esta. Su elevación $>0.5\text{ng/ml}$ 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 (Celso Montoya, Hernández, & al., 2009).

INTERLEUCINAS

Otros marcadores propuestos como útiles son la interleucina 6 y la interleucina 8, incrementándose antes que la PCR con un valor significativo $>60\text{ ng/L}$. 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 (Carvalho L, 2011).

La interleucina 6 (IL-6) demostró ser un marcador sensible para la gravedad de la enfermedad y puede ayudar en la diferenciación. Además, en los estudios realizados por Kitanovski et al., y Diepold et al., las concentraciones de IL-6 parecían ser de valor en el día dos y tres también. Debido a la rápida declinación de los niveles plasmáticos de IL-6, la determinación secuencial no mejoró aún más la precisión diagnóstica. Además, se demostró que la interleucina 8 (IL-8) era de valor discriminante en el ingreso, así como en puntos posteriores del tiempo. PCR demostró ser un parámetro discriminatorio en el ingreso y también en el día dos y tres, y discriminó más precisamente cuando se utilizó una medición en serie. El mérito de estos parámetros individuales de laboratorio en el momento

de la presentación podría aumentar cuando se combinan diferentes parámetros, lo que resulta en sensibles y específicos marcadores de la sepsis bacteriana en pacientes con FN, que ya se ha demostrado mediante la combinación de PCR e IL-8. Además, la determinación secuencial de la PCR mejora la precisión diagnóstica (Esther M. te Poele).

FACTOR ESTIMULANTE DE GRANULOCITOS

El beneficio esperado con la aplicación de factor estimulante de granulocitos es acortar la duración de la neutropenia y prevenir los episodios de NF y sus consecuencias. Está indicado bajo ciertas condiciones (Matera, 2013):

- Empeoramiento clínico predecible: neumonía, episodios de hipotensión, celulitis o sinusitis severa, infección micótica sistémica, sepsis con falla multiorgánica.
- Expectativa de freno medular prolongado.
- Paciente con neutropenia severa y con infección documentada que no responde a terapia antimicrobiana adecuada.

LLA Y CROMOSOMAS

Las LLA con 51-67 cromosomas en las células leucémicas se definen como hiperdiploides altos (HHD, por sus siglas en inglés, High hyperdiploidy). En la infancia, estas leucemias comprenden el 25-30% de todos los casos, generalmente de precursores de linfocitos B y se asocian con un buen pronóstico. Además del número de cromosomas, las LLA hiperdiploides pueden determinarse también por el índice de ADN (establecido mediante citometría de flujo), que representa la proporción del contenido de ADN en células diploides leucémicas frente a células normales. La hiperdiploidía alta puede determinarse por cariotipo, matriz de SNP (Single Nucleotide Polymorphism, Polimorfismo de nucleótido único) y también por citometría de flujo, donde los casos con índice de ADN > 1.1 son altamente propensos a tener más de 50 cromosomas. Los pacientes con hiperdiploidía alta en más de 50 cromosomas forman un subgrupo de LLA infantil con un pronóstico generalmente muy bueno. Sin embargo, existe cierta heterogeneidad dentro de este grupo, se han encontrado datos que sugieren que los pacientes con bajo índice de ADN-HHD se estratifican con mayor frecuencia en tratamientos de alto riesgo. Por otro lado, los pacientes con trisomía de los cromosomas 4, 10 y 17 se caracterizan por una respuesta rápida a la terapia inicial, que no es solo el resultado de la coexistencia del estado alto índice de ADN-HHD (Zaliova, 2015). Los pacientes cuentan con más probabilidades de curarse si sus células leucémicas tienen más de 50 cromosomas, hiperdiploidía, especialmente si hay un

cromosoma 4, 10 o 17 adicional. La hiperdiploidía también puede expresarse como un índice de ADN mayor de 1.16. Los niños cuyas células leucémicas tienen menos cromosomas que los 46 normales (lo que se conoce como hipodiploidía) tienen un pronóstico menos favorable (American Cancer Society, 2016).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En base a la problemática actual sobre el seguimiento de efectividad y en base a que en el Hospital del Niño DIF Hidalgo no se cuenta con un trabajo de investigación sobre los factores de riesgo más frecuentes en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores de riesgo más prevalentes relacionados con la morbimortalidad en pacientes con neutropenia y fiebre con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital del Niño DIF Hidalgo en el periodo de enero a diciembre de 2016?

JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo servirá de guía para establecer flujogramas en el manejo del paciente con fiebre y neutropenia, no solamente en el paciente con leucemia linfoblástica aguda, si no en todos aquellos pacientes que padezcan algún tipo de cáncer infantil. Disminuyendo de manera significativa la morbimortalidad y ser referente nacional para otras instituciones en la atención oportuna del paciente oncológico.

OBJETIVOS

Objetivo Primario

Determinar los factores de riesgo presentados con más frecuencia en los pacientes con LLA que acuden al servicio de urgencias con fiebre y neutropenia en el Hospital del Niño DIF Hidalgo en el período de enero a diciembre de 2016.

Objetivos Secundarios

- 1.- Detectar si el tiempo de inicio de antibioticoterapia en los pacientes con neutropenia y fiebre con leucemia linfoblástica aguda que acuden al servicio de urgencias es el adecuado en base a las recomendaciones internacionales.
- 2.- Detectar los agentes etiológicos más frecuentemente aislados en los hemocultivos de los pacientes con neutropenia y fiebre.

METODOLOGÍA

Tipo de Investigación

Estudio retrospectivo y observacional, en un periodo comprendido del 01 de enero al 31 de diciembre de 2016 de pacientes que presentaron la definición operacional de neutropenia y fiebre con previo diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, con base en los expedientes electrónicos del Hospital del Niño DIF Hidalgo.

El universo lo constituyeron todos los pacientes con neutropenia y fiebre registrados en el Hospital del Niño DIF Hidalgo que cumplieron con los criterios de inclusión determinados.

Diseño

El estudio es cualitativo, ya que va encaminado a determinar los factores de riesgo relacionados con la mortalidad. Es transversal ya que se estableció el período del 1º de enero al 31 de diciembre del 2016. Por lo mismo es retrospectivo.

Ya que no hay una modificación entre las variables, el estudio es observacional, determinando los principales factores de riesgo implicados en la mortalidad de los pacientes pediátricos con LLA.

Población y muestra

La población será todos los pacientes que cumplan las definiciones operacionales de fiebre y neutropenia que presenten patología de base de LLA en el período comprendido antes mencionado.

Los pacientes que serán excluidos del estudio, son aquellos que abandonen el hospital o que no se les pueda dar un seguimiento al desenlace clínico. Al mismo tiempo aquellos pacientes que no presentaron fiebre o neutropenia al momento de su defunción.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todos los pacientes que cuenten con el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda que se encuentren en tratamiento en el Hospital del niño DIF de Hidalgo durante el periodo de tiempo comprendido de enero a diciembre de 2016.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no reúnan los criterios de inclusión.
- Pacientes que presenten abandono de tratamiento durante su estancia en el periodo comprendido.
- Pacientes que presenten defunción durante su estancia en el servicio por una causa no relacionada a neutropenia y fiebre en el periodo comprendido del estudio.
- Que los pacientes no cuenten con definición operacional de neutropenia según guías IDSA
- Que la fiebre y neutropenia no se relacione con tratamiento

Definición de variables

| VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERACIONAL | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICIÓN | CATEGORÍAS |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|------------------------------|
| 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. | Una sola medición axilar u oral de la temperatura de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o temperatura $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ sostenida por más de 1 hora de tiempo. | Independiente | Cuantitativa continua | Fiebre No fiebre |
| 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 en las siguientes 48 horas. | Cuenta absoluta de neutrófilos menor a 500 células/mm ³ . | Independiente | Cuantitativa | Menor de 100 Menor de 500 |
| Neutropenia profunda | Cuenta absoluta de neutrófilos <100 células/mm. | Cuenta absoluta de neutrófilos <100 células/mm ³ | Independiente | Cuantitativa | Menor de 100 |
| 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 | 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 |

| | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | células/mm ³ en las siguientes 48 horas. | | | | |
| Infección | Invasión y multiplicación de gérmenes en el cuerpo. Los gérmenes pueden ser bacterias, virus, hongos u otros microorganismos. | Paciente con proceso infeccioso donde ocurre una invasión y multiplicación de agentes infecciosos, caracterizado por la presencia de fiebre y neutropenia que requieran de hospitalización. | Independiente | Cualitativa nominal. | a) Con foco infeccioso determinado. B) Sin foco o sitio de infección evidente |
| Agente etiológico | Agente biológico, físico o químico que origina y desarrolla una enfermedad. | Agente viral, bacteriano, fúngico, parasitario que desencadena la aparición de la Infección. | Dependiente | Categórica nominal | Sin Germen Aislado Cocos Gram positivos Cocos Gram negativos Bacilos Gram positivos Bacilos Gram negativos Hongos Virus Parásitos |
| Sensibilidad antimicrobiana | Vulnerabilidad de un microorganismo a diferentes antimicrobianos | Vulnerabilidad del patógeno aislado a diferentes antimicrobianos. | Dependiente | Cualitativa dicotómica | Si/No |
| Curso clínico | Es el curso de acontecimientos biológicos entre la acción secuencial y evolución de la enfermedad. | Evolución del paciente en presencia de la infección. | Dependiente | Cualitativa nominal | 1) Curación o mejoría con egreso a domicilio. 2) Curación o mejoría sin egreso a domicilio por causas externas a la infección. 3) Ingresa sin foco clínico de infección y |

| | | | | | |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | lo desarrolla durante su estancia. 4)Complicaciones con necesidad de realización de procedimientos invasivos o paso a Terapia Intensiva Pediátrica 5) Defunción |
| Edad | Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento actual. | Tiempo en días, meses y años que una persona ha vivido desde que nació, hasta el momento del estudio, registrado en la ficha de identificación. En este caso se clasificará de acuerdo a etapas de la vida. | Independiente | Cuantitativa continua | Neonato (< 28 días) Lactante menor (>28 días a <1 año) Lactante mayor (1 año- 2 años) Preescolar (2 años – 6 años) Escolar (6 años -12 años) Adolescente (12 años – 17 años 11 meses) |
| Sexo | Caracteres sexuales que distinguen a un hombre de una mujer. | Caracterización física para distinguir a un hombre y una mujer registrado en la ficha de identificación . | Independiente | Cualitativa nominal | 1) Femenino. 2) Masculino. |
| Residencia | Lugar donde habita una persona | Lugar de procedencia de una persona registrada en la ficha de identificación. | Independiente | Cualitativa nominal | Se registrará el municipio de residencia |
| Tiempo de traslado | Magnitud física con la que medimos la duración de acontecimientos. | Tiempo que tarda el paciente con cáncer e infección de su casa al Hospital del Niño DIF. | Independiente | Cuantitativa continua | Menos de 30 minutos 30 minutos a 1 hora 1 hora a 2 horas 2 horas a 3 horas Más de 3 horas |

| | | | | | |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Procalcitonina | La procalcitonina es la prohormona de la calcitonina, también es producida en la inflamación que resulta en respuesta a las endotoxinas o a los mediadores inducidos principalmente por las infecciones bacterianas | La sobreexpresión de la procalcitonina es atenuada por el interferón gamma (INF- γ), una citocina liberada en respuesta a las infecciones virales, motivo por el cual la procalcitonina se considera específica para las infecciones bacterianas. | Independiente | Cuantitativa continua | Interpretación 0,15-2,0 ng/ml Sospecha de infección. 2,0 ng/ml altamente sugestivo de infección sistémica bacteriana |
| PCR | Reactante de fase aguda que se origina a nivel hepático, cuyo nivel sérico normal en población pediátrica sana y niños con cáncer sin infección es < 10 mg | En nuestra experiencia nacional en niños con cáncer y NF, valores séricos >40 mg/L se relacionan con presencia de infección bacteriana, y valores 90 mg/L se relacionan con infección bacteriana invasora (IBI). | Independiente | Cuantitativa continua | Valores séricos >40 mg/L se relacionan con presencia de infección bacteriana, y valores mayores de 90 mg/L se relacionan con infección bacteriana invasora (IBI). |
| Fase de tratamiento | El tratamiento se divide en fase de Inducción a la remisión, fase de consolidación, fase de reinducción y fase de mantenimiento. Dependiendo de la terapia es la fase en la que se encuentra el paciente. | La intensidad, tanto de la terapia de inducción como postinducción se determina mediante factores de pronósticos clínicos y biológicos que se utilizan para las asignaciones de tratamiento basadas en el riesgo. | Dependiente | Cualitativa Ordinal | -Inducción a la remisión - Consolidación -Reinducción -Mantenimiento |
| Clasificación de leucemia de acuerdo al riesgo | Las asignaciones de tratamiento en base al riesgo es la principal estrategia terapéutica | Riesgo Estándar (RE): -Buena Respuesta a la Prednisona) al día 8: <1000 blastos/uL -Edad >1año y/o <6años | Independiente | Cualitativa Nominal | Riesgo habitual Riesgo intermedio Riesgo alto |

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| | que se utiliza en niños con (LLA). | <ul style="list-style-type: none"> -Recuento de glóbulos blancos <20.000/uL - ERM en MO d15 <0.1% MOd15M1oM2 - MOd33M1 Riesgo Intermedio (RI) -BRP al día 8: <1000 blastos/uL -Edad < 1 año y/o ≥ 6 años y /o recuento de glóbulos blancos ≥ 20.000/uL. - ERM en MO d15 <10% - yMOd15M1oM2 - MOd33M1ó: -Criterios para RE, pero: ERM >0.1% y <10% o MO d15 M3 – yMOd33M1 Riesgo Alto (RA): Como mínimo un criterio debe cumplirse - RlyMOald15M3 -RI con ERM >10% - MRP (Mala RP) al día 8: 31000 blastos/uL - MOd33M2oM3 -t(9;22) (BCR/ABL) o t(4;11) (MLL/AF4) – hipodiploidia ≤44Cr | | | |
| Duración de la neutropenia | Tiempo de evolución en que el paciente cuente con cuenta absoluta de neutrófilos menor a 500 células/mm3 | Se refiere al tiempo en días en que el paciente se encuentra con presencia de neutropenia sin fiebre | Independiente | Cuantitativa continua | Menor de 7 días Mayor de 7 días |
| Esquema antibiótico empleado | El antibiótico debe seleccionarse teniendo en cuenta los datos epidemiológicos y la | El uso de las cefalosporinas de tercera generación con acción antipseudomónica (ceftazidima), cefalosporinas de cuarta | Dependiente | Cualitativa Nominal | Cefalosporina 4ta generación + aminoglucósido Carbapenémico + aminoglucósido |

| | | | | | |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| | susceptibilidad a antimicrobianos de cada institución. | <p>generación, penicilinas antipseudomónicas (piperacilina/tazobactam o ticarcilina/ácido clavulánico) y carbapenémicos como monoterapia ha demostrado ser exitoso en el tratamiento empírico inicial de la NF.</p> <p>Existen diferentes opciones exitosas, siendo un β-lactámico (cefalosporinas de tercera y cuarta generación) combinado con un aminoglucósido el esquema más experimentado.</p> | | | <p>Carbapenémico + glucopéptido</p> <p>Antifúngico</p> <p>Otros</p> |
| Tiempo de estancia hospitalaria | El tiempo de estancia hospitalaria dependerá de la resolución del cuadro febril asociado al control, hemodinámico y de las comorbilidades que el paciente presente. | El tiempo en días de estancia hospitalaria en que el paciente permanece hospitalizado sea cual sea el motivo de ingreso, pero con presencia de neutropenia | Independiente | Cuantitativa continua | <p>1 a 7 días</p> <p>8 a 14 días</p> <p>15 a 21 días</p> <p>➤ 21 días</p> |
| Clasificación de riesgo para infección invasiva | <p>Alto Riesgo: Recaída, Plaquetas <50,000, menos de 7 días de quimioterapia Edad menor de 1 año. PCR >9mg/dl, Hipotensión arterial.</p> <p>Bajo Riesgo: Presencia de alguno de los</p> | Se trata del riesgo asignado a cada paciente en base a los factores clínicos y laboratoriales para desarrollo de infección fúngica invasiva al momento de ingreso. | Variable Independiente | Cualitativa dicotómica | <p>Alto Riesgo</p> <p>Bajo Riesgo</p> |

| | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | siguientes como factor único: Plaquetas <50,000, Menos de 7 días de última quimioterapia | | | | |
| Estado socioeconómico | De trabajo social se obtiene en base a un estudio socioeconómico que reporte los ingresos en base a salarios mínimos de la región. | Es una medida total económica y sociológica combinada de la preparación laboral de una persona y de la posición económica y social individual o familiar en relación a otras personas, basada en sus ingresos, educación, y empleo. | Variable independiente | Categórica nominal | Rojo Amarillo Verde |
| Nivel educativo del cuidador primario | El nivel educativo del educador primario se relaciona con la comprensión de la enfermedad y con la capacidad para su atención | Grado máximo de estudios de un individuo | Independiente | Categórica nominal | Analfabeta Primaria Secundaria Bachillerato Profesional |
| Estado nutricional | Es la condición física que presenta una persona como resultado del balance entre sus necesidades e ingesta de energía y nutrientes. | El estado de nutrición se debe valorar utilizando como mínimo los siguientes índices antropométricos, peso/edad y talla/edad. En forma complementaria se puede utilizar el índice de peso/talla. | Independiente | Categórica nominal | Obesidad Sobrepeso Normal Desnutrición leve Desnutrición moderada Desnutrición grave |
| Tiempo de inicio de antibioticoterapia | El tiempo de inicio medido en horas desde que inicia el pico febril hasta que se administran el primer antibiótico | El tiempo en que se inicia el pico febril hasta que se administra el primer antibiótico (teniendo en cuenta el tiempo de traslado hospitalario) | Dependiente | Cuantitativa | - menor de 1 hr -De 2 a 3 hrs - De 4 a 6 hrs -De 6 a 12 hrs |
| Fuente: St. Jude Children's Research Hospital. (2015). Guidelines for the Management of Febrile Neutropenia in Patients with Cáncer. | | | | | |

Aguilar-Hernández, M., Fernández-Castillo, G., Núñez-Villegas, N. N., Pérez-Casillas, R. X., & Núñez-Enríquez, J. C. (2017). Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. . *Revista Medica del IMSS*. 55 (3), 286-291.

American Cancer Society. (2016, Feb 5). Factores de pronóstico en la leucemia en niños (ALL o AML).

Métodos de recolección de datos

Se realizó revisión de los expedientes electrónicos del grupo de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, identificando los factores de riesgo previamente reconocidos en la morbimortalidad de los pacientes con fiebre y neutropenia con LLA.

Procesamiento de datos

Programa de recolección de datos (Microsoft Excel), gráficos, tablas y pruebas estadísticas.

Tamaño de muestra: 32 pacientes.

2 pacientes descartados por reunir criterios de exclusión, uno por defunción no relacionada a neutropenia y fiebre y otro por abandono de tratamiento.

Población total estudiada: 30 pacientes con 66 internamientos.

| | |
|---------------------------------------------|----|
| Total de pacientes | 32 |
| Defunción durante el estudio | 1 |
| Abandono del tratamiento durante el estudio | 1 |
| Pacientes integrados en el estudio | 30 |

Se considero para este estudio las variables que se definieron previamente en la Sección de Definición de variables tomando en cuenta la definición operacional como parámetro de medición.

RESULTADOS

En base a los resultados obtenidos de la muestra de pacientes, se observa lo siguiente: El intervalo de edad en que más casos de neutropenia y fiebre se presentaron fue de 1 a 5 años con 56.6% del total de ingresos, seguido del grupo de edad comprendido entre los 6 a 10 años con el 26.5%, siendo que el 56.6% del total de la población son Hombres y el 43.3% mujeres, En base al grado de neutropenia, casi la mitad de los casos corresponde a neutropenia menor de 100 neutrófilos totales: el 48.4% de los pacientes cuenta con Neutropenia con cuenta de menos de 500 neutrófilos por mm³ seguido de Neutropenia menor de 100 cel/mm³ con 46.9% del total de internamientos.

| Tabla numero 1: Pacientes hospitalizados durante el periodo comprendido de enero a diciembre de 2016 con diagnóstico de Neutropenia y fiebre y con patología de base una Leucemia linfoblástica aguda en el Hospital del Niño DIF de Pachuca Hidalgo. | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|---------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Nombre | Edad | Procedencia | Genero | Neutropenia grado | Sitio de inicio antibiótico |
| PACIENTE 1 | 8 años 8 m | Tezontepec de Aldama | F | Menos de 500 | hospitalización |
| PACIENTE 2 | 4 años, 10 meses | Mixquiahuala | M | Mayor a 500 pero con descenso a menos de 500 en 48hrs | hospitalización |
| PACIENTE 2 | 4 años, 11 meses | Mixquiahuala | M | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 2 | 4 años, 5 meses | Mixquiahuala | M | Mayor a 500 pero con descenso a menos de 500 en 48hrs | urgencias |
| PACIENTE 2 | 4 años, 7 meses | Mixquiahuala | M | Menos de 100 | Urgencias |
| PACIENTE 2 | 4 años, 7 meses | Mixquiahuala | M | Menos de 500 | hospitalización |
| PACIENTE 2 | 4 años, 9 meses | Mixquiahuala | M | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 3 | 1 año, 8 meses | Ixmiquilpan | F | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 4 | 8 años, 6 meses | Mineral de la Reforma | M | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 5 | 13 años, 4 meses | Pachuca de Soto | F | Menos de 500 | hospitalización |
| PACIENTE 6 | 4 años, 11 meses | Chilcuautla | M | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 6 | 5 años, 1 mes | Chilcuautla | M | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 7 | 10 años, 5 meses | Pachuca de Soto | M | Menos de 500 | hospitalización |
| PACIENTE 7 | 10 años, 6 meses | Pachuca de Soto | M | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 8 | 14 años, 11 meses | Tulancingo | M | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 8 | 15 años | Tulancingo | M | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 9 | 3 años, 1 mes | El Cardonal | M | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 9 | 3 años, 3 mes | El Cardonal | M | Menos de 100 | hospitalización |
| PACIENTE 9 | 3 años, 5 meses | El Cardonal | M | Menos de 100 | urgencias |

| | | | | | |
|-------------|------------------|----------------------|---|-------------------------------------------------------|-----------------|
| PACIENTE 10 | 6 años, 6 meses | Tolcayuca | M | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 11 | 14 años, 1 mes | Atotonilco el Grande | F | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 12 | 13 años, 2 meses | Huejutla de reyes | M | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 12 | 13 años, 3 meses | Huajutla de reyes | M | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 12 | 13 años, 4 meses | Huajutla de reyes | M | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 12 | 13 años, 6 meses | Huajutla de reyes | M | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 13 | 16 años | Tezayuca | F | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 13 | 16 años, 3 meses | Tezayuca | F | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 14 | 4 años | Tepeapulco | F | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 15 | 1 año, 2 meses | Progreso de Obregón | M | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 15 | 1 año, 4 meses | Progreso de Obregón | M | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 15 | 1 año, 4 meses | Progreso de Obregón | M | Menos de 100 | hospitalización |
| PACIENTE 15 | 1 año, 6 meses | Progreso de Obregón | M | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 16 | 6 años, 10 meses | Yahualica | F | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 16 | 6 años, 7 meses | Yahualica | F | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 17 | 12 años, 2 mes | Acaxochitlan | F | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 18 | 6 años, 4 meses | Tulancingo | F | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 18 | 6 años, 5 meses | Tulancingo | F | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 19 | 5 años, 11 meses | Acatlán | M | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 19 | 6 años | Acatlán | M | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 19 | 6 años, 2 meses | Acatlán | M | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 19 | 6 años, 2 meses | Acatlán | M | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 20 | 13 años | Pachuca de Soto | M | Menos de 500 | hospitalización |
| PACIENTE 21 | 7 años, 10 meses | San Salvador | M | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 22 | 5 años, 2 meses | Omitlan de Juárez | F | Menos de 500 | hospitalización |
| PACIENTE 22 | 5 años, 2 meses | Omitlan de Juárez | F | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 23 | 5 años, 3 meses | Yahualica | M | Mayor a 500 pero con descenso a menos de 500 en 48hrs | hospitalización |
| PACIENTE 23 | 5 años, 3 meses | Yahualica | M | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 23 | 5 años, 4 meses | Yahualica | M | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 23 | 5 años, 9 meses | Yahualica | M | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 24 | 3 años | San Agustín Tlaxiaca | F | Menos de 500 | urgencias |

| | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|---|-------------------------------------------------------|-----------------|
| PACIENTE 24 | 3 años, 4 meses | San Agustín Tlaxiaca | F | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 24 | 3 años, 7 meses | San Agustín Tlaxiaca | F | Mayor a 500 pero con descenso a menos de 500 en 48hrs | urgencias |
| PACIENTE 25 | 5 años, 7 meses | Tezontepec de Aldama | F | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 25 | 5 años, 7 meses | Tezontepec de Aldama | F | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 26 | 3 años, 7 meses | San Agustín Tlaxiaca | M | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 26 | 4 años, 1 mes | San Agustín Tlaxiaca | M | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 27 | 9 años, 4 meses | Tulancingo | F | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 28 | 4 años, 6 meses | Tulancingo | M | Menos de 500 | hospitalización |
| PACIENTE 29 | 4 años | Metztlitan | M | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 29 | 4 años, 11 meses | Metztlitan | M | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 29 | 4 años, 5 meses | Metztlitan | M | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 29 | 4 años, 8 meses | Metztlitan | M | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 29 | 4 años, 9 meses | Metztlitan | M | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 30 | 13 años, 10 meses | Tulancingo | M | Menos de 500 | urgencias |
| PACIENTE 30 | 13 años, 11 meses | Tulancingo | M | Menos de 100 | urgencias |
| PACIENTE 30 | 14 años | Tulancingo | M | Menos de 100 | Hospitalización |
| Fuente: Expediente electrónico Histoclin versión 2.0, Hospital del niño DIF de Hidalgo | | | | | |

En cuanto al riesgo para respuesta al tratamiento, se estableció que en riesgo estándar se encuentra el 34%, riesgo intermedio el 3%, riesgo alto el 63%.

El estudio mostró que el 93% de los pacientes presentan LLA de fenotipo B, siendo esto lo más frecuente de nuestra población, En el hospital del niño DIF se cuenta con una clasificación para el nivel socioeconómico. Que se divide en tres categorías, siendo el color rojo representativo para un nivel socioeconómico bajo correspondiendo al 47% de nuestra población mientras que el 46% es amarillo siendo un nivel socioeconómico considerado como medio bajo y el 7% verde (estado socioeconómico medio alto), el nivel socioeconómico de los padres repercute indirectamente en que se le pueda brindar al paciente un entorno más favorable para su atención extrahospitalaria así como su transporte al hospital y le permite al familiar contar con mayor número de recursos para su atención. El nivel educativo de los padres fue más frecuente con secundaria en el 46%, preparatoria en el 13%, licenciatura en el 7%, siendo analfabeta solo en el 7%. En cuanto a la procedencia de los pacientes, el municipio con mayor número de pacientes

corresponde a Tulancingo con 5 pacientes, representando el 16.6 % de los casos, seguido de Pachuca de Soto con 3 casos lo que corresponde al 10%

El estado nutricional también fue evaluado encontrando que el 44% de los pacientes se encontró eutrófico, la desnutrición aguda de intensidad leve fue presentada por el 27%, obesidad en el 7%, desnutrición crónica tipo marasmática en el 3%, desnutrición aguda de intensidad moderada en el 13%, desnutrición aguda de intensidad grave en el 3%, desnutrición crónica agudizada de intensidad leve en el 3%.

| Tabla numero 2: Sitio y tiempo de inicio antibiótico además de niveles séricos de Reactantes de fase aguda de los pacientes con Neutropenia y fiebre con Leucemia linfoblástica Aguda | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Nombre | Tiempo de inicio de antibiótico desde ingreso a hospital | Tiempo de inicio de antibiótico desde primer pico febril | Curso clínico | Procalcitonina | PCR | Tipo de leucemia |
| PACIENTE 1 | 5hr | 5 horas | Choque séptico | 30.9 | 8.7 | Alto riesgo, Bifenotipia T y B. Índice de DNA 0.73 (1:19) |
| PACIENTE 2 | 3hrs | 23 horas | Favorable | NA | 4 | Alto riesgo por cuenta leucocitaria y ausencia de respuesta |
| PACIENTE 2 | menos de 1 hr | 2 horas | Favorable | NA | 6.8 | Alto riesgo por cuenta leucocitaria y ausencia de respuesta |
| PACIENTE 2 | Menos de 1 hr | 3 horas | Sepsis severa y shock séptico | 1.95 | 13 | Alto riesgo por cuenta leucocitaria y ausencia de respuesta |
| PACIENTE 2 | Menos de una hora | 2 horas | Favorable | 0.73 | 14.2 | Alto riesgo por cuenta leucocitaria y ausencia de respuesta |
| PACIENTE 2 | 23 hrs | 1 hora | Shock séptico | 1.23 | NA | Alto riesgo por cuenta leucocitaria y ausencia de respuesta |
| PACIENTE 2 | Menos de 1 hr | 1 hora | Shock séptico | NA | NA | Alto riesgo por cuenta leucocitaria y ausencia de respuesta |
| PACIENTE 3 | 2hrs 30 min | 2 horas 30 min | Favorable | 13.9 | NA | Alto riesgo por mala respuesta a ventana esteroidea, tipo LLA preB, translocación 4 11 |
| PACIENTE 4 | Menos de 1 hr | 5 horas 20 min | Favorable | NA | 0.5 | Alto riesgo por hipodiploidía. LLA |

| | | | | | | |
|-------------|---------------|-----------------|---------------|------|------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | preB. Índice de DNA 1.06 |
| PACIENTE 5 | 1h 50min | 1 hora 50 min | Favorable | NA | 5.1 | Alto riesgo |
| PACIENTE 6 | 2hrs 10 min | 2 horas, 10 min | Favorable | NA | 6.4 | LLA preB riesgo estándar |
| PACIENTE 6 | menos de 1hr | 73 horas | Defunción | >200 | 27.4 | LLA preB riesgo estándar |
| PACIENTE 7 | menos de 1 hr | < 1 hora | Favorable | NA | NA | Alto riesgo por edad |
| PACIENTE 7 | 3 horas | 3 horas | Favorable | NA | NA | Alto riesgo por edad |
| PACIENTE 8 | 1 hr 30 min | 1 hora 30 min | Favorable | NA | 9.4 | Alto riesgo por edad LLA preB |
| PACIENTE 8 | 2hrs | 2 horas | Shock séptico | 1.75 | 10.6 | Alto riesgo por edad LLA preB |
| PACIENTE 9 | menos de 1 hr | < 1 hora | Favorable | NA | 26.2 | LLA T de alto riesgo por cuenta linfocitaria e inmunofenotipo |
| PACIENTE 9 | 72 horas | 72 horas | Favorable | NA | 6.5 | LLA T de alto riesgo por cuenta linfocitaria e inmunofenotipo |
| PACIENTE 9 | menos de 1 hr | < 1 hora | Favorable | NA | NA | LLA T de alto riesgo por cuenta linfocitaria e inmunofenotipo |
| PACIENTE 10 | 8 horas | 10 horas | Favorable | NA | NA | LLA preB riesgo estándar, translocación 12 21 |
| PACIENTE 11 | 2 horas | 12 horas | Defunción | NA | 1.1 | LLA preB de alto riesgo por cuenta linfocitaria y edad |
| PACIENTE 12 | menos de 1 hr | 6 horas 40 min | Favorable | NA | 2 | LLA preB alto riesgo |
| PACIENTE 12 | menos de 1 hr | 20 min | Favorable | NA | 3.4 | LLA preB alto riesgo |
| PACIENTE 12 | menos de 1 hr | < 1 hora | Favorable | 0.26 | NA | LLA preB alto riesgo |
| PACIENTE 12 | menos de 1 hr | 24 horas | Favorable | 0.14 | NA | LLA preB alto riesgo |
| PACIENTE 13 | 6 hrs | 24 horas | Favorable | NA | NA | LLA preB alto riesgo |
| PACIENTE 13 | menos de 1 hr | < 1 hora | Favorable | NA | 4.7 | LLA preB alto riesgo |
| PACIENTE 14 | 7 horas | 7 horas | Favorable | NA | 10.5 | LLA preB de alto riesgo por cuenta linfocitaria, hipodiploidia y enfermedad extramedular |
| PACIENTE 15 | menos de 1 hr | < 1 hora | Favorable | 3.53 | 5.1 | LLA preB riesgo alto, translocación 4 11 |
| PACIENTE 15 | menos de 1 hr | < 1 hora | Favorable | NA | 3 | LLA preB riesgo muy alto, translocación 4 11, con falla a la inducción |

| | | | | | | |
|-------------|----------------|----------------|----------------------------------------|------|------|------------------------------------------------------------------------|
| PACIENTE 15 | 10 horas | 10 horas | Favorable | 1.56 | 5.1 | LLA preB riesgo muy alto, translocación 4 11, con falla a la inducción |
| PACIENTE 15 | menos de 1 hr | < 1 hora | Favorable | 0.18 | 19.9 | LLA preB riesgo muy alto, translocación 4 11, con falla a la inducción |
| PACIENTE 16 | menos de 1 hr | < 1 hora | Favorable | NA | 7.1 | LLA preB riesgo intermedio |
| PACIENTE 16 | Menos de 1 hrs | 192 horas | Shock séptico | 3.51 | 16.8 | LLA preB riesgo habitual |
| PACIENTE 17 | menos de 1 hr | < 1 hora | Shock séptico y celulitis necrotizante | 9.3 | 40.7 | Alto riesgo por edad y por masa mediastinal. LLA preB |
| PACIENTE 18 | menos de 1 hr | < 1 hora | Favorable | NA | NA | LLA preB |
| PACIENTE 18 | menos de 1 hr | < 1 hora | Favorable | 0.3 | 4.5 | LLA preB |
| PACIENTE 19 | menos de 1 hr | 1 hora | Favorable | 1.34 | NA | LLA preB riesgo habitual |
| PACIENTE 19 | menos de 1 hr | 1 hora | Favorable | NA | 4.1 | LLA preB alto riesgo. Translocación 1 19 |
| PACIENTE 19 | 2 horas | 2 horas | Favorable | NA | 2.6 | LLA preB alto riesgo. Translocación 1 19 |
| PACIENTE 19 | menos de 1 hr | < 1 hora | Favorable | NA | NA | LLA preB alto riesgo. Translocación 1 19 |
| PACIENTE 20 | menos de 1 hr | 1 hora | Favorable | NA | NA | LLA preB riesgo estándar |
| PACIENTE 21 | menos de 1 hr | 24 horas | Favorable | NA | NA | LLA preB de alto riesgo por cuenta linfocitaria |
| PACIENTE 22 | 8 horas | 8 horas | Favorable | NA | 3.1 | LLA preB riesgo habitual |
| PACIENTE 22 | menos de 1 hr | 1 hora | Shock séptico | 0.49 | 5.6 | LLA preB riesgo alto por hipodiploidía |
| PACIENTE 23 | menos de 1 hr | < 1 hora | Favorable | NA | NA | LLA preB |
| PACIENTE 23 | menos de 1 hr | 4 horas | Favorable | NA | 5 | LLA preB |
| PACIENTE 23 | 3 horas | 9 horas | Favorable | NA | 7.5 | LLA preB |
| PACIENTE 23 | menos de 1 hr | < 1 hora | Favorable | 0.19 | 10.9 | LLA preB |
| PACIENTE 24 | menos de 1 hr | 2 horas | Favorable | 1.07 | 2.9 | LLA preB riesgo estándar |
| PACIENTE 24 | menos de 1 hr | 2 horas 30 min | Favorable | NA | 1.3 | LLA preB riesgo estándar |
| PACIENTE 24 | menos de 1 hr | 2 horas 30 min | Favorable | NA | NA | LLA preB riesgo estándar |

| | | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------|----------------|------|------|--------------------------------------------------------------------------------|
| PACIENTE 25 | menos de 1 hr | 8 horas | Favorable | 0.1 | NA | LLA preB de alto riesgo por cuenta linfocitaria y lisis tumoral |
| PACIENTE 25 | menos de 1 hr | 2 horas | Favorable | 0.1 | NA | LLA preB de alto riesgo por cuenta linfocitaria y lisis tumoral |
| PACIENTE 26 | menos de 1 hr | 18 horas | Favorable | 0.37 | NA | LLA preB riesgo habitual |
| PACIENTE 26 | 2 horas | 24 horas | Favorable | NA | 4.9 | LLA preB riesgo habitual |
| PACIENTE 27 | Menos de 1 hr | < 1 hora | Paliativo | NA | 2.3 | LLA alto riesgo con índice de BLA bajo |
| PACIENTE 28 | menos de 1 hr | < 1 hora | Defunción | NA | NA | LLA pre B riesgo habitual |
| PACIENTE 29 | menos de 1 hr | 1 hora | Favorable | NA | 4.4 | LLA pre B de alto riesgo por falla a respuesta esteroidea e infiltración a SNC |
| PACIENTE 29 | menos de 1 hr | 1 hora | Defunción | >200 | NA | LLA preB alto riesgo |
| PACIENTE 29 | menos de 1 hr | 1 hora | Favorable | NA | 19.1 | LLA preB alto riesgo por infiltración a SNC |
| PACIENTE 29 | 2 horas | 2 horas | Favorable | NA | 10.4 | LLA preB alto riesgo por infiltración a SNC |
| PACIENTE 29 | 6 horas | 6 horas | Favorable | NA | NA | LLA preB alto riesgo por infiltración a SNC |
| PACIENTE 30 | menos de 1 hr | 12 horas | Favorable | NA | 1.3 | LLA alto riesgo |
| PACIENTE 30 | menos de 1 hr | 4 horas | Favorable | NA | NA | LLA preB alto riesgo |
| PACIENTE 30 | menos de 1 hr | < 1 hora | Manejo en UTIP | NA | NA | LLA preB alto riesgo por edad |
| Fuente: Expediente electrónico Histoclin versión 2.0, Hospital del niño DIF de Hidalgo NA: sin registro | | | | | | |

En cuanto al inicio de esquema antibiótico el 82% del inicio de antibioticoterapia fue en urgencias, mientras que el 18% restante se inició en hospitalización. Con notable diferencia de inicio de esquema antibiótico siendo en el paciente Hospitalizado de 41.6% antes de una hora, seguido del periodo de tiempo de entre una hora y tres horas con 16.6% con mismo porcentaje del periodo de tiempo comprendido entre 6 a 12 horas, a diferencia del inicio de esquema antibiótico en el paciente de urgencias es del 74% dentro de la primer hora, seguido con un 18.5% que lo inician entre una y 3 horas y después con un 3.7% entre 3 a 6 horas, en conjunto el tiempo de inicio de antibiótico desde el ingreso al hospital hasta su administración (tanto en urgencias como en hospitalización) se encontró que en menos de 1 hora fue del 68%, de 1 a 3 horas fue el 18%, de 4 a 6 horas el 5% y con más de 5 horas solo el 9%, pero si se tiene en cuenta que el inicio de esquema sea desde el inicio del

primer pico febril solo el 29% de los pacientes iniciaron antibioticoterapia en menos de una hora, de 1 a 3 horas el 36%, de 4 a 6 horas el 6%, de 6 a 24 horas el 24% y con más de 24 horas el 5% de los pacientes.

En cuanto al crecimiento bacteriano, el 71% de los casos no presento crecimiento bacteriano, pero predominan los bacilos Gram negativos como los agentes bacterianos más frecuentemente aislados en los cultivos con *Enterobacter cloacae* en 4%, siendo multisensible, *Pseudomonas aeruginosa* 4%, multisensible en 2 de los casos y resistente a cefalosporinas en un internamiento, *Acinetobacter haemolyticus* 3%, *klebsiella pneumonie* 3%, *E. Coli. patrón BLEE* 3%, *staphylococcus aureus* 3%, *streptococo epidermidis* 2%, *Streptococo pneumonie* 1%, *Staphylococcus epidermidis* 1%, *Stenotrophomonas maltophilia* 1%. En cuanto a los esquemas antibióticos más usados la combinación de Cefepime con Amikacina, fue la más empleada Siendo este último el antibiótico más empleado, (81.8% de los internamientos lo manejo), seguido de Cefepime con 74.2% otros esquemas utilizados son combinación Vancomicina con Imipenem, Vancomicina se relaciona en el 39.3% e imipenem con 30.3%.

| Tabla Numero 3: Reportes de Crecimientos bacterianos reportados por internamiento de los pacientes con neutropenia y fiebre con LLA durante el periodo de enero a diciembre de 2016 | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Negativo | 50 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 3 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 3 |
| <i>klebsiella oxitoca</i> | 3 |
| <i>acinetobacter haemolyticus</i> | 2 |
| <i>klebsiella pneumonie</i> | 2 |
| <i>E. Coli BLEE</i> | 2 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 2 |
| <i>Streptococo epidermidis</i> | 2 |
| <i>streptococo pneumonie</i> | 1 |
| <i>stenotrophomonas maltophilia</i> | 1 |
| Fuente: Expediente electrónico Histoclin versión 2.0, Hospital del niño DIF de Hidalgo | |

En la evolución del paciente la resolución del cuadro favorablemente es de 79% de los pacientes mientras que el 6% presento defunción, y shock séptico en el 12% de los pacientes, un paciente requirió manejo paliativo (1%)

La determinación de reactantes de fase aguda no fue siempre cuantificada ya sea por falta del recurso o por falta de su solicitud, los valores de procalcitonina evaluados dieron los

siguientes resultados, menos de 0.5 ng/ml en el 14%, de 0.5 a 2 ng/ml en el 10%, más de 2 ng/ml en el 11%, sin embargo en el 65% la procalcitonina no fue evaluada, en cuanto a la determinación de PCR. No se encontraron valores con menos de 0.5ml/L, de 0.5 a 40 ml/L en el 61%, más de 40ml/L en el 1%, y no se determinó en el 38%.

El factor de riesgo más frecuentemente implicado en los pacientes con neutropenia y fiebre es relacionado a la fase del tratamiento, siendo 71% la fase de Inducción a la remisión, mientras que en la fase de consolidación se encuentran el 20%, y en reinducción el 9%.

| Tabla Numero 4: Fase de tratamiento de los pacientes con neutropenia y fiebre con LLA durante el periodo de enero a diciembre de 2016 | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Inducción a la remisión | 47 |
| Consolidación | 13 |
| Reinducción | 6 |
| TOTAL, DE INTERNAMIENTOS: | 66 |
| Fuente: Expediente electrónico Histoclin versión 2.0, Hospital del niño DIF de Hidalgo | |

En la observación de los días de neutropenia, los pacientes la presentaron de 1 a 5 días el 9%, de 6 a 10 días el 36%, (siendo el grupo más frecuente) de 11 a 15 días el 21%, 16 a 20 días el 20%, 21 a 25 días el 8%, 26 a 30 días el 1%, 31 a 40 días el 3%, más de 40 días el 2%. Los días de manejo antibiótico en los pacientes fue de menos de 3 días en el 5%, de 3 a 5 días en el 5%, de 6 a 10 días fue el intervalo con mayor prevalencia con un 45%, de 11 a 15 días en el 20%, de 16 a 20 días en el 15%, de 21 a 25 días en el 6%, de 26 a 30 días en el 1%, más de 30 días en el 3%. En cuanto a tiempo de estancia hospitalaria, los pacientes que permanecieron de 1 a 5 días fueron el 6%, 6 a 10 días el 29% (siendo nuevamente el grupo más frecuente) 11 a 15 días el 21%, 16 a 20 días el 21%, 21 a 25 días el 8%, 26 a 30 días el 3%, más de 30 días el 12%.

En cuanto a las comorbilidades detectadas, la trombocitopenia se encuentra en el 66.6% de los internamientos, seguida de Anemia con 60.6% de los cuales el 20% se podrá clasificar como severa, seguidas en orden descendente fueron la Mucositis con 15.15%, Lisis Tumoral con 7.5%. La cuenta plaquetaria, se evaluó independientemente siendo en 26% menos de 10,000, de 10,000 a 29,000 en el 29% (encontrándose como el grupo más frecuente) de 30,000 a 49,000 en el 24%, de 50,000 a 99,000 en el 9%, de 100,000 a 150,000 en el 3%, más de 150,000 en el 9%.

En cuanto a la relación de internamientos previos, se encuentra que el máximo número de internamientos previos fue 8, siendo solo de 1 solo paciente. Y se encuentra que, en la mayoría de los casos, solo presentaron 1 internamiento previo.

En cuanto a las complicaciones agregadas se encontró que la principal complicación fue el desequilibrio hidroelectrolítico con el 34.8%, seguido de estado de shock con el 24%.

DISCUSIÓN:

En base a los resultados obtenidos de la muestra de pacientes, concluimos lo siguiente: El intervalo de edad en que más casos de neutropenia y fiebre se presentaron fue de 1 a 5 años con 56.6% del total de ingresos, seguido del grupo de edad comprendido entre los 6 a 10 años con el 26.5%, siendo que el 56.6% del total de la población son Hombres y el 43.3% mujeres, esto correlaciona con la bibliografía donde se comenta que es más frecuente la Leucemia linfoblástica en Hombres que en Mujeres, así mismo el grupo poblacional de la patología de neutropenia y fiebre es mayor de 1 a 5 años. En base al grado de neutropenia, casi la mitad de los casos corresponde a neutropenia menor de 100 neutrófilos totales: el 48.4% de los pacientes cuenta con Neutropenia con cuenta de menos de 500 neutrófilos por mm^3 seguido de Neutropenia menor de 100 con 46.9% del total de internamientos, dato importante ya que es por sí solo un factor de riesgo para infección bacteriana invasiva. En cuanto al riesgo para respuesta al tratamiento, se estableció que en riesgo estándar se encuentra el 34%, riesgo intermedio el 3%, riesgo alto el 63% esto repercute en la intensidad de los ciclos de quimioterapia y en la respuesta del tratamiento del paciente lo que está relacionado con mayor probabilidad de presentar un cuadro de neutropenia y fiebre.

El estudio mostró que el 93% de los pacientes presentan LLA de fenotipo B, siendo esto lo más frecuente de nuestra población, quedando discretamente alto en comparación con la bibliografía donde representaría del 80 al 85% En el hospital del niño DIF se cuenta con una clasificación para el nivel socioeconómico. Que se divide en tres categorías, siendo el color rojo representativo para un nivel socioeconómico bajo correspondiendo al 47% de nuestra población mientras que el 46% es amarillo siendo un nivel socioeconómico considerado como medio bajo y el 7% verde (estado socioeconómico medio alto), el nivel

socioeconómico de los padres repercute también en que el familiar cuente con los recursos necesarios para los cuidados extrahospitalarios así como los medios para transporte al paciente para su atención oportuna, no se cuentan con estudios previos de la población hidalguense para comparar este parámetro, El nivel educativo de los padres fue más frecuente con secundaria en el 46%, preparatoria en el 13%, licenciatura en el 7%, siendo analfabeta solo en el 7%. Siendo este dato útil ya que el entendimiento y comprensión de la enfermedad de los cuidadores principales puede repercutir en el hecho de seguir más adecuadamente las recomendaciones médicas que se le brindan y en tener mejor cuidados extrahospitalarios del paciente. En cuanto a la procedencia de los pacientes, el municipio con mayor número de pacientes corresponde a Tulancingo con 5 pacientes, representando el 16.6 % de los casos, seguido de Pachuca de Soto con 3 casos lo que corresponde al 10% del total de pacientes, posiblemente relacionado con el hecho de que son los grupos poblacionales más grandes.

El estado nutricional también fue evaluado presentado que el 44% de los pacientes se encontró eutrófico, la desnutrición aguda de intensidad leve fue presentada por el 27%, obesidad en el 7%, desnutrición crónica tipo marasmática en el 3%, desnutrición aguda de intensidad moderada en el 13%, desnutrición aguda de intensidad grave en el 3%, desnutrición crónica agudizada de intensidad leve en el 3% esto repercute en la supervivencia del paciente ya que de por si la desnutrición incrementa la morbimortalidad de cualquier paciente, en el paciente oncológico es mayor el catabolismo por la patología de base y el paciente oncológico hospitalizado por fiebre y neutropenia requiere aportes energéticos mayores para lograr mantener una adecuada homeostasis.

En cuanto al inicio de esquema antibiótico el 82% del inicio de antibioticoterapia fue en urgencias, mientras que el 18% restante se inició en hospitalización. Con notable diferencia de inicio de esquema antibiótico siendo en el paciente Hospitalizado de 41.6% antes de una hora, seguido del periodo de tiempo de entre una hora y tres horas con 16.6% con mismo porcentaje del periodo de tiempo comprendido entre 6 a 12 horas, a diferencia del inicio de esquema antibiótico en el paciente de urgencias es del 74% dentro de la primer hora, seguido con un 18.5% que lo inician entre una y 3 horas y después con un 3.7% entre 3 a 6 horas, en conjunto el tiempo de inicio de antibiótico desde el ingreso al hospital hasta su administración (tanto en urgencias como en hospitalización) se encontró que en menos de 1 hora fue del 68%, de 1 a 3 horas fue el 18%, de 4 a 6 horas el 5% y con más de 5 horas

solo el 9%, pero si se tiene en cuenta que el inicio de esquema sea desde el inicio del primer pico febril solo el 29% de los pacientes iniciaron antibioticoterapia en menos de una hora, de 1 a 3 horas el 36%, de 4 a 6 horas el 6%, de 6 a 24 horas el 24% y con más de 24 horas el 5% de los pacientes. El tiempo de inicio de antibiótico según las guías internacionales debe ser menor de una hora desde el inicio de pico febril, lo que evidenciamos en el estudio es que se está logrando este objetivo.

En cuanto al crecimiento bacteriano, el 71% de los casos no presento crecimiento bacteriano, pero predominan los bacilos Gram negativos como los agentes bacterianos más frecuentemente aislados en los cultivos con *Enterobacter cloacae* en 4%, siendo multisensible, *Pseudomonas aeruginosa* 4%, multisensible en 2 de los casos y resistente a cefalosporinas en un internamiento, *Acinetobacter haemolyticus* 3%, *klebsiella pneumonie* 3%, *Escherichia Coli. patrón BLEE* 3%, *staphylococcus aureus* 3%, *streptococo epidermidis* 2%, *Streptococo pneumonie* 1%, *Staphylococcus epidermidis* 1%, *Stenotrophomonas maltophilia* 1%. En cuanto a los esquemas antibióticos más usados la combinación de Cefepime con Amikacina, fue la más empleada Siendo este último el antibiótico más empleado, (81.8% de los internamientos lo manejo), seguido de Cefepime con 74.2% otros esquemas utilizados son combinación Vancomicina con Imipenem, Vancomicina se relaciona en el 39.3% e Imipenem con 30.3%. Observamos notable discrepancia entre lo reportado en la bibliografía sobre los crecimientos bacterianos en los pacientes con neutropenia y fiebre, donde comentan que la mayoría son por cocos Gram Positivos, mientras que en nuestro hospital corresponde a Bacilos Gram negativos con marcada diferencia, así mismo se nota que hay reportes de crecimientos bacterianos con resistencias como la *Escherichia coli* resistente a betaractamicos lo que implicaría cambios de esquemas antibióticos con mayor cobertura.

En la evolución del paciente la resolución del cuadro favorablemente es de 79% de los pacientes mientras que el 6% presento defunción, y shock séptico en el 12% de los pacientes, un paciente requirió manejo paliativo (1%).

La determinación de reactantes de fase aguda no fue siempre cuantificada ya sea por falta del recurso o por falta de su solicitud, los valores de procalcitonina evaluados dieron los siguientes resultados, menos de 0.5 ng/ml en el 14%, de 0.5 a 2 ng/ml en el 10%, más de 2 ng/ml en el 11%, sin embargo en el 65% la procalcitonina no fue evaluada, en cuanto a la

determinación de PCR. No se encontraron valores con menos de 0.5ml/L, de 0.5 a 40 ml/L en el 61%, más de 40ml/L en el 1%, y no se determinó en el 38% en la bibliografía se marcan como útiles para clasificar al paciente como de alto o bajo riesgo para infección, esta clasificación nos permite al paciente y en base a dicha clasificación escoger desde un inicio el mejor esquema terapéutico antibiótico para el paciente.

El factor de riesgo más frecuentemente implicado en los pacientes con neutropenia y fiebre es relacionado a la fase del tratamiento, siendo 71% la fase de Inducción a la remisión, mientras que en la fase de consolidación se encuentran el 20%, y en reinducción el 9% esto por el ciclo de quimioterapia más agresivo y donde se produce mayor respuesta medular.

En la observación de los días de neutropenia, los pacientes la presentaron de 1 a 5 días el 9%, de 6 a 10 días el 36%, (siendo el grupo más frecuente) de 11 a 15 días el 21%, 16 a 20 días el 20%, 21 a 25 días el 8%, 26 a 30 días el 1%, 31 a 40 días el 3%, más de 40 días el 2%. Los días de manejo antibiótico en los pacientes fue de menos de 3 días en el 5%, de 3 a 5 días en el 5%, de 6 a 10 días fue el intervalo con mayor prevalencia con un 45%, de 11 a 15 días en el 20%, de 16 a 20 días en el 15%, de 21 a 25 días en el 6%, de 26 a 30 días en el 1%, más de 30 días en el 3%. En cuanto a tiempo de estancia hospitalaria, los pacientes que permanecieron de 1 a 5 días fueron el 6%, 6 a 10 días el 29% (siendo nuevamente el grupo más frecuente) 11 a 15 días el 21%, 16 a 20 días el 21%, 21 a 25 días el 8%, 26 a 30 días el 3%, más de 30 días el 12%. El tiempo de neutropenia implica mayor probabilidad de adquirir o desarrollar una infección nosocomial y por ende mayores complicaciones.

En cuanto a las comorbilidades detectadas, la trombocitopenia se encuentra en el 66.6% de los internamientos, seguida de Anemia con 60.6% de los cuales el 20% se podrá clasificar como severa, seguidas en orden descendente fueron la Mucositis con 15.15%, Lisis Tumoral con 7.5%. La cuenta plaquetaria, se evaluó independientemente siendo en 26% menos de 10,000, de 10,000 a 29,000 en el 29% (encontrándose como el grupo más frecuente) de 30,000 a 49,000 en el 24%, de 50,000 a 99,000 en el 9%, de 100,000 a 150,000 en el 3%, más de 150,000 en el 9%, Según las guías de IDSA una cuenta plaquetaria mayor de 50,000 es factor de mal pronóstico para infección bacteriana invasiva, siendo está presente en la mayoría de los pacientes.

En cuanto a la relación de internamientos previos, se encuentra que el máximo número de internamientos previos fue 8, siendo solo de 1 solo paciente. Y se encuentra que, en la mayoría de los casos, solo presentaron 1 internamiento previo.

En cuanto a las complicaciones agregadas se encontró que la principal complicación fue el desequilibrio hidroelectrolítico con el 34.8%, seguido de estado de shock con el 24%.

CONCLUSIONES:

Se concluye que el factor de riesgo más frecuentemente implicado en los pacientes con Neutropenia y Fiebre con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda, es encontrarse en fase de inducción a la remisión del tratamiento, siendo 71% la fase de Inducción a la remisión, mientras que en la fase de consolidación se encuentran el 20%, y en reinducción el 9% esto puede ser secundario a que en la fase de inducción a la remisión el ciclo de quimioterapia suele ser más intenso y en donde la aplasia medular es más marcada por lo que está relacionado con el grado de neutropenia y con la duración de la misma. En la bibliografía se le llega a dar más peso al tiempo de inicio antibiótico y al grado de neutropenia.

En cuanto a la neutropenia casi la mitad de los casos cuentan con neutropenia menor de 100 neutrófilos totales (46.9%), siendo este uno de los criterios de IDSA para mal pronóstico en los cuadros de neutropenia

En cuanto al inicio de esquema antibiótico se hace una marcada diferencia entre el inicio de esquema antibiótico entre el área de urgencias y el área de hospitalización, siendo mucho más oportuna la de urgencias logrando iniciar en menos de una hora tras su ingreso y/o detección por lo que se debe optar medidas que permitan al paciente acortar el tiempo de traslado al hospital y de igual forma trabajar de manera conjunta con el servicio de enfermería y dosis unitarias para que se inicie oportunamente el esquema antibiótico..

De igual forma nos percatamos que el tiempo de inicio antibiótico desde el pico febril hasta la administración del primer antibiótico está muy lejos de ser el ideal (menor de una hora según recomendaciones IDSA) por lo que implica mayor esfuerzo por parte del personal médico para acortar este tiempo en medida de lo posible.

Relación de gérmenes Gram negativos 16 (76%) mientras que gérmenes Gram positivos: 5 (23.8%), difiere entonces con la bibliografía internacional que posiciona en primer lugar a gérmenes Gram positivos, lo que implica que el esquema antibiótico de elección en caso de nuestro hospital debe ser encaminado a atender mayor cobertura de gérmenes Gram Negativos.

En cuanto a las complicaciones más frecuentes es notorio que el desequilibrio hidroelectrolítico es la complicación más frecuente con un 34.8%, seguido de estado de choque dejando a un lado la trombocitopenia y anemia que no se tomaron en cuenta ya que forman parte de la aplasia medular por quimioterapia.

El paciente con neutropenia y fiebre es una urgencia oncológica que como se explicó anteriormente presenta múltiples complicaciones se nota que el cuadro presenta una mortalidad elevada de no tratarse adecuadamente en el tiempo ideal y con el antibiótico de elección presentando como ya vimos la principal causa de muerte al choque Séptico seguido de Choque Hipovolémico.

Se nota además de que en nuestro hospital no se ha podido cuantificar a todos los pacientes PCR ni Procalcitonina ya que no siempre se cuenta con el insumo, siendo este un parámetro útil para asignar el riesgo de infección bacteriana invasiva al paciente oncológico, por lo que se debería tener en cuenta para próximos ingresos poder contar con dicho insumo.

ANEXOS

Definiciones Conceptuales

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 (Hughes W T, 2002). O bien el registro único de temperatura axilar $>38,5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $>38^{\circ}\text{C}$ con una separación de al menos una hora entre cada toma. (Santolaya ME, 2004).

Neutropenia: Es la 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. El término de neutropenia profunda se utiliza para designar a la cuenta absoluta de neutrófilos $<100 \text{ células/mm}^3$. Lo anterior preferentemente obtenido del conteo manual (Freifield A, 2011). Según Santolaya, la neutropenia es el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<500 \text{ céls/mm}^3$ o $<1.000 \text{ cels/mm}^3$ cuando se predice una caída a una cifra $<500 \text{ cels/mm}^3$ en las 24 ó 48 horas siguientes. Un RAN $< 100 \text{ cels/mm}^3$ se considera como neutropenia profunda (Santolaya ME, 2004).

Procalcitonina y citoquinas: Son marcadores sensibles para la predicción precoz de sepsis en pacientes con NF. Su elevación es precoz y permite la detección rápida de la infección sistémica (Fleishhach G, 2000). La medición de dichos marcadores no se encuentra disponibles en todos los centros oncológicos pediátricos (Santolaya ME, 2004).

Hemocultivos: En todos los pacientes con NF se recomienda tomar una serie de al menos dos hemocultivos periféricos, de punciones diferentes, separados cada uno de ellos por 20 minutos, y una serie de hemocultivos a través de cada lumen del CVC, en aquellos pacientes que lo tienen. La cantidad de sangre a extraer deberá ser proporcional a la cantidad de medio de cultivo del frasco, siendo en general aceptable una dilución de 1/5 a 1/10. El volumen recomendado en preescolares y escolares es entre 2 y 5 ml; en adolescentes es de 10 ml, similar al recomendado en adultos. (Santolaya ME, 2004).

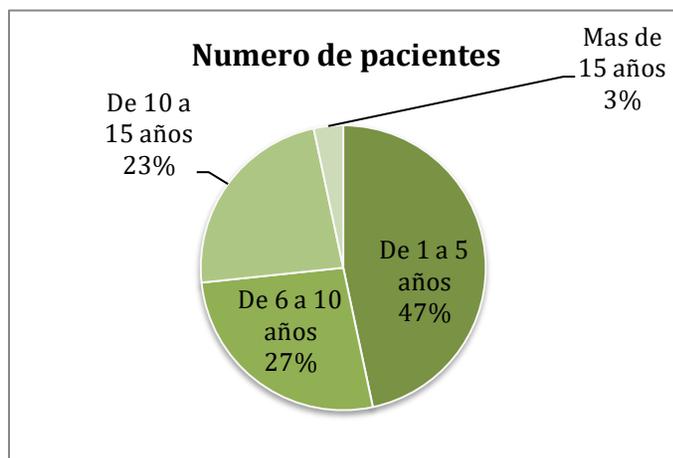
Alto Riesgo: Presencia de dos o más factores cualquiera como: Recaída, Plaquetas $<50,000$, menos de 7 días de quimioterapia, cáncer hematológico, edad menor de 1 año o presencia de alguno de los siguientes como factor único: PCR $>9\text{mg/dl}$, hipotensión arterial.

Bajo Riesgo: Pacientes que no presenten los factores previamente comentados o presencia de alguno de los siguientes como factor único: plaquetas <50,000, menos de 7 días de última quimioterapia (López & López, 2008).

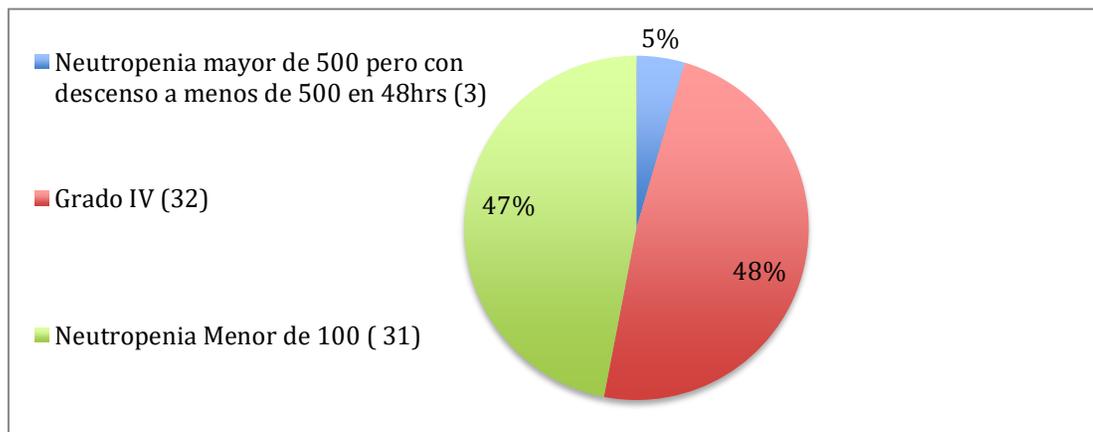
| Tabla 5: grado de neutropenia presentado en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda comprendida en el periodo de enero a diciembre de 2016. | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Grado de neutropenia | Número de casos |
| Neutropenia mayor de 500 pero con descenso a menos de 500 en 48hrs | 3 |
| Neutropenia menor de 500 | 32 |
| Neutropenia Menor de 100 | 31 |
| Total: | 66 |
| Fuente: Expediente electrónico Histoclin versión 2.0, Hospital del niño DIF de Hidalgo | |

| Tabla 6: Relación entre aislamiento con sensibilidad presentado en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda comprendida en el periodo de enero a diciembre de 2016. | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| AISLAMIENTO | SENSIBILIDAD |
| Enterobacter cloacae | multisensible |
| Enterobacter cloacae | multisensible |
| Enterobacter cloacae | multisensible |
| acinetobacter haemolyticus | multisensible |
| acinetobacter haemolyticus | multisensible |
| Streptococo epidermidis | rifampicina, vancomicina, linezolid |
| Pseudomonas aeruginosa | multisensible |
| Pseudomonas aeruginosa | multisensible |
| Pseudomonas aeruginosa | cefepime, aminoglucósidos y carbapenémicos |
| Klebsiella pneumoniae | cefalosporinas |
| Klebsiella pneumoniae | multisensible |
| Klebsiella oxytoca | Multisensible |
| Streptococo pneumoniae | rifampicina, vancomicina, clindamicina, amoxicilina |
| E. Coli BLEE | Aminoglucósidos, carbapenémicos, piperacilina-tazobactam |
| E. Coli BLEE | Aminoglucósidos, carbapenémicos, piperacilina-tazobactam |
| Staphylococcus epidermidis, | vancomicina, linezolid |
| stentrophomonas maltophilia | Sensible a vancomicina, linezolid |
| Staphylococcus aureus | multisensible |
| Staphylococcus aureus | Multisensible |
| Fuente: Expediente electrónico Histoclin versión 2.0, Hospital del niño DIF de Hidalgo | |

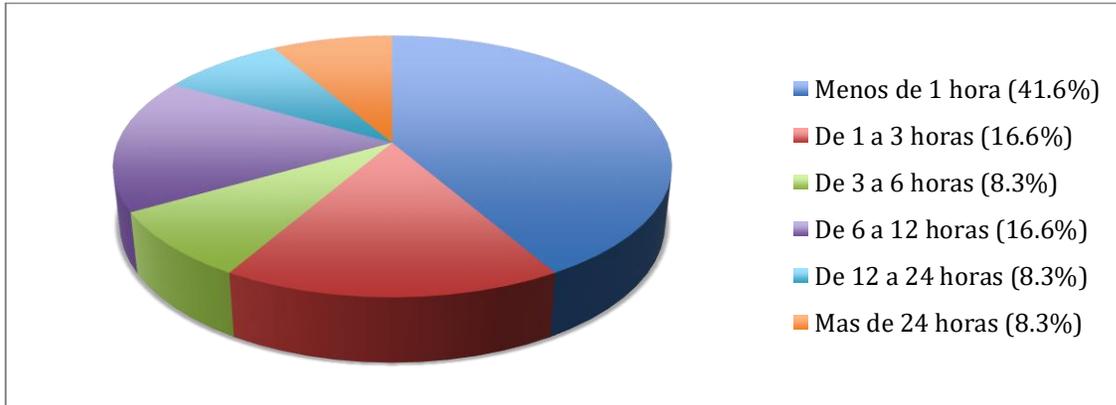
Grafica Numero 1: Rango de edad en que más casos de neutropenia y fiebre se presentaron:



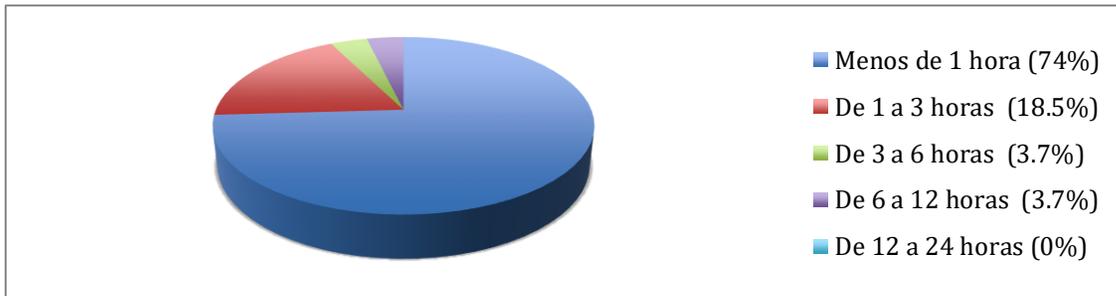
Grafica Numero 2: Grado de neutropenia, de los pacientes con Neutropenia y fiebre con Leucemia Linfoblástica aguda:



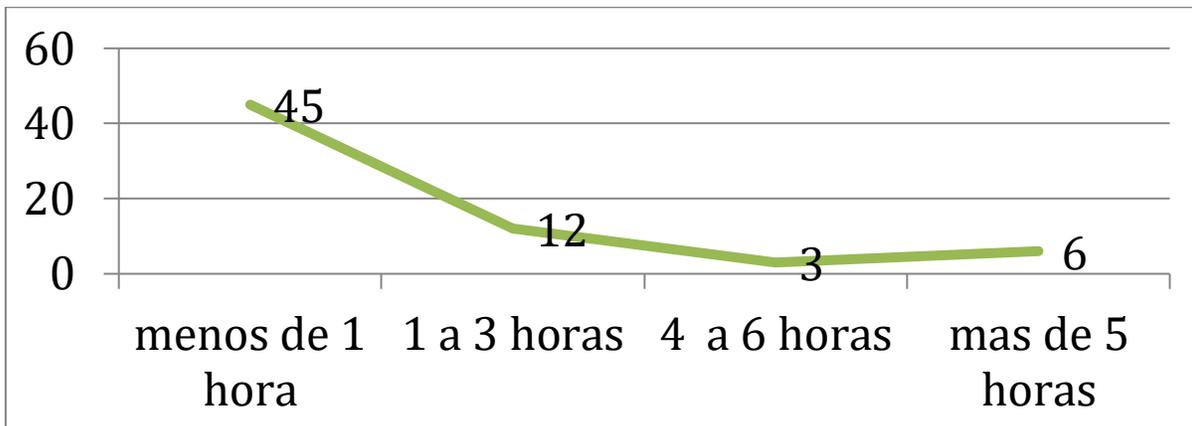
Grafica 3: Tiempo de inicio de esquema antibiótico en el paciente HOSPITALIZADO:



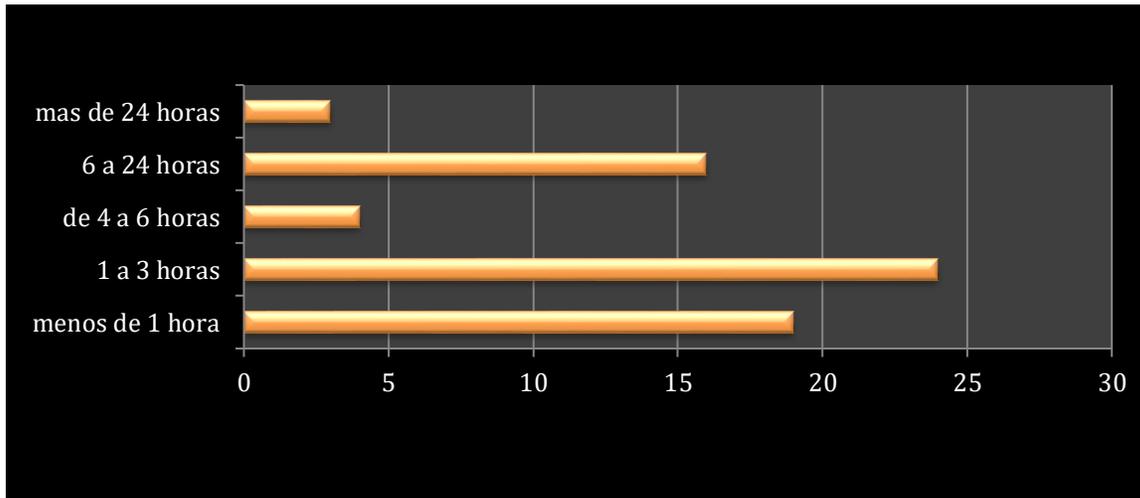
Grafica 4: Tiempo de inicio de antibiótico desde la llegada del paciente al servicio de URGENCIAS:



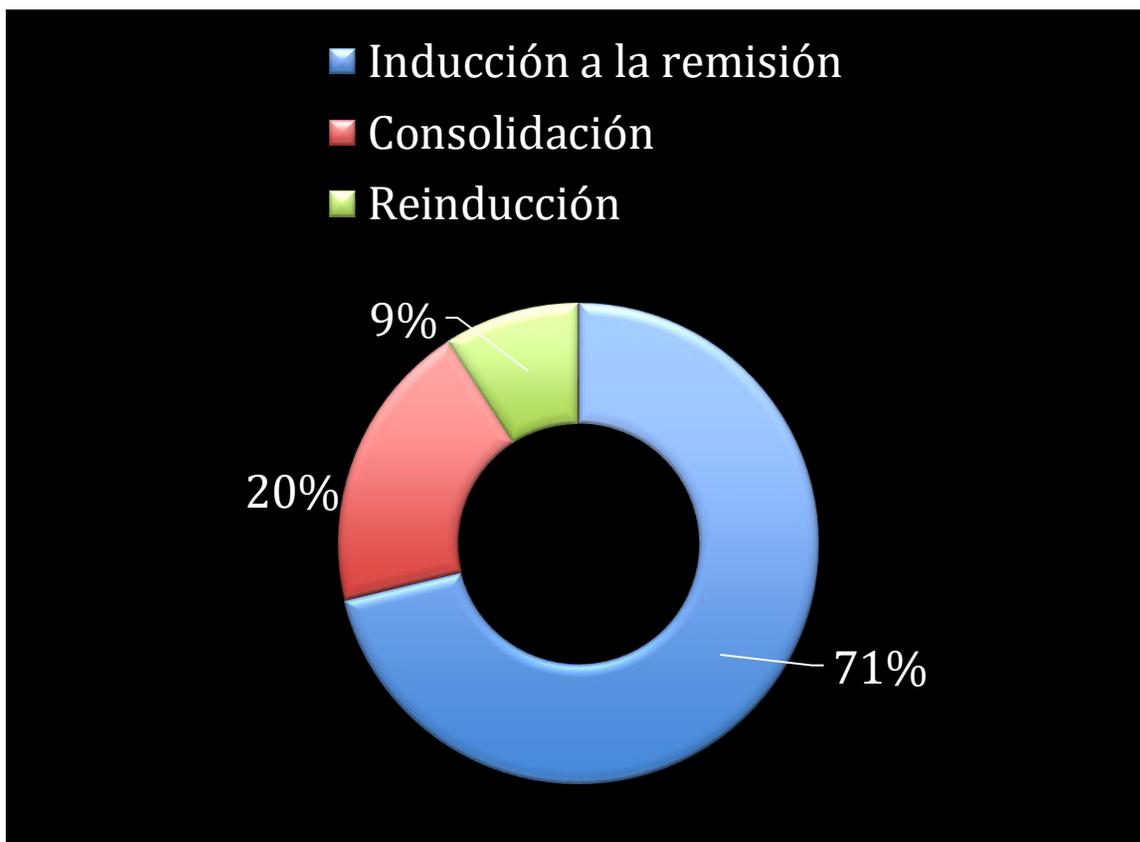
Grafica Numero 5: Tiempo de inicio de antibiótico desde el ingreso al hospital hasta el inicio de su administración:



Grafica 6: Tempo de inicio de antibiótico desde el primer pico febril:



Grafica 7: Fases de tratamiento de los pacientes con neutropenia y fiebre con Leucemia Linfoblástica aguda durante el periodo de 2016



BIBLIOGRAFÍA

- St. Jude Children's Research Hospital. (2015). Guidelines for the Management of Febrile Neutropenia in Patients with Cáncer.
- Aguilar-Hernández, M., Fernández-Castillo, G., Núñez-Villegas, N. N., Pérez-Casillas, R. X., & Núñez-Enríquez, J. C. (2017). Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. . *Revista Médica del IMSS* , 55 (3), 286-291.
- American Cancer Society. (2016, Feb 5). Factores de pronóstico en la leucemia en niños (ALL o AML).
- Asturias EJ1, C. J. (2010). Evaluation of six risk factors for the development of bacteremia in children with cancer and febrile neutropenia. *Curr Oncol* , 59-63.
- Basu S K, F. I. (2005). Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol* , 1-23.
- Carvalho L, B. H. (2011). Plasma levels of procalcitonin and eight additional inflammatory molecules in febrile neutropenic patients. *CLINICS* , 1699-1705.
- Celso Montoya, C., Hernández, A., & al., e. (2009). Utilidad de procalcitonina como marcador diagnóstico temprano en choque séptico. . *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y terapia intensiva* , 211-217.
- Dellinger, R. P., M, L. M., Andrew, R., & et. (2013). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *CCM Journal (endorsed by IDSA)* .
- Dufort, G. A. (2009). Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril. *Arch Pediatr Urug* (80), 37-41.
- Esther M. te Poele, W. (n.d.). Risk assessment in fever and neutropenia in children with cancer: What did we learn? . *Division of Pediatric Oncology/Hematology* .
- Faderl S, J. S. (2003). *The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia*. he University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Department of Leukemia. Houston, Texas: Mayo Clinic.
- Fleishhach G, K. J. (2000). Procalcitonin in pediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumor necrosis factor receptor II. . *Br J Haematology* .
- Freifild A, B. E. (2011). Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 CID. . *Infectious Disease Society of America* , 56-93.
- García-Luna, P. C. (2006). Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutrición Hospitalaria* .
- Hakim H, F. P. (2010). Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. . *Pediatric Infect Dis Journal* , 29, 53-59.
- Hernández A.Q., R. A. (2013). Neoplasias malignas en los niños del Hospital General de Oaxaca, entre 1999 y 2011. *Rev Mex Pediatr* (80), 136-141.
- Hertzberg L., V. E. (2009). DOWN'S Syndrome Acute Lymphoblastic LEUKEMIA: A HIGHLY Heterogeneous DISEASE DRIVEN by an Aberrant CRLF2/JAK2 Cooperation – A REPORT FROM the Ibfm-STUDY GROUP. *blood* , 114 (22), 11.
- Hughes W T, A. D. (2002). 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. . *Clin Infect Dis* (34), 730-51.
- I. Rubio, J. F. (2004). Neutropenia febril Infections in the cancer patients. Febrile neutropenia . *Infecciones en el paciente oncológico* . (G. M. Bilbao, Trans.) Bilbao, España.

Instituto nacional de salud pública. (n.d.). Protocolo de la atención para leucemia linfoblástica. *Guía Clínica y de Tratamiento* .

International Society of Pediatric Oncology. (1991). Pediatric Oncology update. *The Montevideo Document*. (17), 32-33.

Izraeli S., a. C. (2017). Targeted therapy of CNS leukemia? *blood* , 130 (5).

Izraeli S., V. A. (2014). How I treat ALL in Down's syndrome: pathobiology and management. *blood* , 123 (1), 35-40.

Jacoby G A, M.-P. L. (2005). The new β -lactamases. . *N Engl J Med* , 91.

Kevin P. High, S. F. (2009). Clinical Practice Guideline for the Evaluation of Fever and Infection in Older Adult Residents of Long-Term Care Facilities: 2008 Update by the Infectious Diseases Society of America. *IDSA GUIDELINES* .

Khalil, S. A.-M. (2016). Micafungin As Antifungal Prophylaxis during Induction Phase of Chemotherapy in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* , 126 (22).

L. White, M. Y. (2014). Neutropenic fever. . *Emerg Med Clin North Am*. (32), 549-561.

Lara-Rodríguez, D. F.-S. (2012). Evaluación del Estado Nutricional de Niños y Adolescentes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital General Celaya. *MediGrafic* , 19-23.

Lewis B. Silverman, M. D.-F. (2017). Treatment of Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents. *Dana-Farber Cancer Institute* .

López, P., & López, E. (2008). Febrile Neutropenia in Pediatrics. *Miami Children's Hospital*.

Münch V., T. I. (2017). Central nervous system involvement in acute lymphoblastic leukemia is mediated by vascular endothelial growth factor. *blood* , 130 (5), 643-654.

Marcinak J F, F. A. (2006). Epidemiology and treatment of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in children. . *Expert Rev Anti Infect Ther* , 4: 91-100.

Matera, J. P. (2013). Neutropenia febril en pediatría. *12* (3), 33-45.

Meidani M, K. F. (2013). Procalcitonin and quantitative c reactive protein role in the early diagnosis of sepsis in patients with febrile neutropenia. *South Asian J Cancer*. , 2(4):216-9.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2013). Neutropenic sepsis: prevention and management in people with cancer (CG151). *NICE* .

Paganini, H., & Santolaya de P., M. E. (2011). Diagnosis and treatment of febrile neutropenia in pediatric cancer patients Consensus of the Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. . *Revista Chilena de Infectología* (28), 10-38.

Paisley J, L. B. (1994). Pediatric blood cultures. . *Clin Lab Med* , 17-30.

Paul M, S.-W. K. (2003). L. Beta lac-tam monotherapy versus betalactamaminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and metaanalysis. *Br Med J* , 326(7399): 1111.

Phillips B, S. K. (2007). Variation in policies for the management of febrile neutropenia in United Kingdom Children's Cancer Study Group centres. . *Arch Dis Children* , 95-498.

Premoli G, V. J. (2013). Proteína c reactiva y su relacion con la enfermedad periodontal y aterosclerosis. . *Acta Odontológica Venezolana*. , 1-12.

Pui, C.-H. (2006). Central Nervous System Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: Prophylaxis and Treatment. *St. Jude Children's Research Hospital* , 142-146.

R., S. (2015). Fitness deficits in long-term ALL survivors. *blood* , 125 (22), 3366-3368.

Rendón-García, H., Covarrubias-Espinoza, G., & Noriega-Acuña, B. (2013). Criterios de Alto Riesgo en Neutropenia Febril de Niños con Leucemia Aguda Linfoblástica. . *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* (30), 2-7.

Rodríguez Y, D. E. (2013). 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* , 12(3): 150-155.

Santolaya ME, A. A. (2004). Tratamiento selectivo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Comité de Infectología, . *Rev Chil Infect* , 213-222.

Stephens FO, A. K. (2009). Basics of Oncology. *Springer* , 259-68.

Suárez Ayala, D. V. (2017). Caracterización clínica y de laboratorio de pacientes con neutropenia febril en un hospital pediátrico en Pasto-Colombia. . *Revista Pediatría EU.* , 49, 48-53 .

Subgroup, t. S., & R. Phillip Dellinger, M. M. (2013). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *IDSA Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock* , 41 (2), 580-637.

Todd P. Whitehead PhD, C. M. (2016). Childhood Leukemia and Primary Prevention . *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* , 46 (10), 317-352.

Zaliova, M. V. (2015). Childhood Hyperdiploid Acute Lymphoblastic Leukemia . *blood* , 126 (23), 4990.