

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

**CORRELACIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO VS PRONÓSTICO Y
EVOLUCIÓN DE LA NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO PRIMARIO DE LEUCEMIA EN EL HOSPITAL DE SOLCA
DE QUITO EN EL PERÍODO DE JUNIO 2009 A JUNIO 2011.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

MARÍA LORENA PALACIOS ESPINOSA. MD.

ROLANDO DANIEL PAREDES OLMEDO MD.

Directora:

JOANNA ACEBO. MD., MSc

Tutor Metodológico:

FREUD CÁCERES AUTACOMA. PhD., MSc., MD.

Quito

DEDICATORIA

A Dios

Creador de todas las cosas maravillosas de este mundo, y mediador en el cumplimiento de los retos de cada día.

A mi madre

Porque desde que me dio la vida me ha enseñado a ser una persona luchadora y perseverante; gracias a su amor, dedicación y sacrificio me he convertido en lo que soy.

A mi padre

Por su ayuda incondicional y sobre todo los consejos tan valiosos cada momento que lo he necesitado.

A mi hermano

Porque además de ser mi ejemplo y mi alegría siempre ha sido mi mayor apoyo.

A Alejandro

Quién con su tesón, perseverancia además de inmenso cariño, me ha ayudado a llegar hasta aquí

A Rolando

Por ayudarme a cumplir este gran sueño.

A Nicolás

El pequeño amor de mi vida, quien con sus abrazos llenos de alegría me ha enseñado el verdadero sentido de lo que significa alcanzar una meta.

María Lorena Palacios Espinosa

A Dios.

Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor. Recuerdo todos esos momentos de estrés que viví en la realización de mi tesis y toda la paciencia que me Dios para continuar y no rendirme en el intento.

A mi madre Marcia y mi padre Daniel.

Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor y tener Fe en mi para llegar a mis metas.

A mi hermana Geovanna y hermano Patricio.

Por ser pacientes con migo y haber soportado los malos momentos de esta larga carrea que incursione hace muchos años y darme animo todos los días.

A mi bella esposa Verónica.

Por tenerme paciencia darme su apoyo y ánimo para acabar la tesis que sin su bella sonrisa no lo hubiese acabado.

A mi compañera y amiga Lorena

Por su tenacidad, honestidad, organización durante todo el Postgrado de pediatría que nos ayudo terminar un sueño que se inicio el día en que nos graduamos de médicos.

Dr. Rolando Paredes

***“Los niños son el recurso más importante del mundo
y la mejor esperanza para el futuro”***

J. Kennedy

***“El arte de la medicina consiste en mantener
al paciente en buen estado de ánimo
mientras lo demás le va curando”***

Voltaire

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por habernos permitido llegar al final de esta meta.

A nuestras familias, que con su amor, apoyo y dedicación nos alentaron a seguir adelante

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, por habernos preparado éticamente y con el mejor nivel científico.

A nuestros maestros, por compartir con nosotros los valiosos conocimientos.

Al Dr. Alfredo Naranjo Estrella director del Postgrado de Pediatría.

A la Dra. Joanna Acebo, Infectóloga pediatra, directora de nuestra tesis.

Al Dr. Freud Cáceres, director metodológico de nuestra tesis.

Al Dra. Gisella Sánchez, hemato-oncóloga pediatra, lectora de nuestra tesis.

A las autoridades y al personal del Hospital de SOLCA por autorizar la realización de la presente investigación.

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA	2
FRASE CÉLEBRE.....	5
AGRADECIMIENTOS	6
TABLA DE CONTENIDO.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	12
LISTA DE TABLAS.....	18
LISTA DE ABREVIATURA.....	20
RESUMEN.....	22
ABSTRAC.....	25
CAPITULO I: INTRODUCCION.....	27
CAPITULO II: REVISION BIBLIOGRAFICA.....	33
2.1 LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.....	34
2.1.1. DEFINICION.....	34
2.1.1.1. LEUCEMIA RECIENTE.....	34
2.1.1.2. LEUCEMIA AVANZADA.....	35
2.1.2. INCIDENCIA Y MORTALIDAD EN MENORES DE 15 AÑOS.....	35
2.1.3. FACTORES QUE ALTERAN EL RIESGO DE ADQUIRIR LLA.....	37
2.1.3.1. SINDROMES GENETICOS.....	38
2.1.3.2. ALTERACIONES CROMOSOMICAS.....	39
2.1.3.3. RADIACIONES IONIZANTES.....	40
2.1.3.4. CAMPOS ELECTRICOS Y MAGNETICOS.....	41
2.1.3.5. INFECCIONES.....	43
2.1.3.6. CONSUMO DE PRODUCTOS DERIVADOS DEL TABACO.....	44
2.1.3.7. CARACTERISTICAS PRENATALES Y PERINATALES Y EL ANTECEDENTE DE LACTANCIA MATERNA.....	45
2.1.4. CLASIFICACION.....	46
2.1.4.1. MORFOLOGICA.....	46
2.1.4.2. INMUNOBIOLOGICA.....	47
2.1.4.3. CITOGENETICA.....	48
2.1.5. CLINICA.....	48
2.1.6. DIAGNOSTICO.....	49

2.1.6.1. CARACTERISTICAS DEL PACIENTE EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO.....	56
2.1.6.1.1. EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO.....	56
2.1.6.1.2. RECUENTO DE GLOBULOS BLANCOS EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO.....	57
2.1.6.1.3. COMPROMISO DEL SNC EN EL MOMENTO DEL DEL DIAGNOSTICO.....	58
2.1.6.1.4. COMPROMISO TESTICULAR EN EL MOMNETO DEL DIAGNOSTICO.....	59
2.1.6.1.5. SINDROME DE DOWN.....	60
2.1.6.1.6. SEXO.....	61
2.1.6.1.7. RAZA.....	61
2.1.7. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	62
2.1.8. GRUPO DE RIESGO.....	62
2.1.8.1. BAJO RIESGO.....	63
2.1.8.2. RIESGO ESTÁNDAR.....	63
2.1.8.3. ALTO RIESGO.....	63
2.1.8.4. LACTANTES.....	63
2.1.9. TRATAMIENTO.....	64
2.1.10. DESENLACE GENERAL DE LA LLA.....	64
2.2. NEUTROPENIA FEBRIL.....	66
2.2.1. DEFINICION.....	66
2.2.1.1 EL SISTEMA DE TALCOTT.....	67
2.2.1.1.1. CIRTICAS AL SISTEMA DE TALCOTT.....	69
2.2.1.2 EL SISTEMA DE MASCC.....	70
2.2.1.2.1. PROBLEMAS DEL SITEMA DE MASCC.....	72
2.2.2. CALSIFICACION.....	74
2.2.3. DIAGNOSTICO.....	75
2.2.3.1. EXAMENES A SOLICITAR EN TODO PACIENTE CON NEUTOPENIA FEBRIL.....	75
2.2.3.2. EXAMENES A SOLICITAR SEGÚN ORIENTACION CLINICA.....	76
2.2.4. BASES CLINICAS Y MICROBIOLOGICAS.....	78
2.2.4.1 LA MUCOSITIS COMO FACTOR DE RIESGO.....	83

2.2.4.2. LA INMUNO SUPRESION COMO FACTOR DE RIESGO.....	84
2.2.5. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO.....	85
2.2.5.1. PACIENTE DE BAJO RIESGO.....	86
2.2.5.2. PACIENTE DE ALTO RIESGO.....	89
2.2.5.2.1. RIESGO DE SEPSIS.....	91
2.2.5.2.2. CELULITIS.....	93
2.2.5.2.3. ENTERITIS.....	94
2.2.5.2.4. ENFERMEDAD RESPIRATORIA.....	94
2.2.5.2.5. PROTEINA C REACTIVA.....	95
2.2.5.2.6. PROCALCITONINA.....	95
2.2.5.2.7. PLAQUETAS.....	96
2.2.6. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL.....	96
2.2.6.1. EPISODIOS DE ALTO RIESGO.....	97
2.2.6.2. EPISODIOS DE BAJO RIESGO.....	98
2.2.7. MEDIDAS DE CUIDADO GENERAL AL PACIENTE.....	99
CAPITULO III: HIPOTESIS.....	101
3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	102
3.2. HIPOTESIS DE LA INVESTIGACION.....	102
CAPITULO IV: OBJETIVOS.....	103
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	104
4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	104
CAPITULO V: MATERIAL Y METODOS.....	105
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	106
5.2. UNIDADES DE OBSERVACION.....	106
5.3. UNIVERSO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	106
5.4. SELECCIÓN DE PACIENTES.....	108
5.4.1. CRITERIOS DE INCLUSION.....	108
5.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSION.....	108
5.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	108
5.6. OPERAZIONALIZACION DE VARIABLES.....	109

5.6.1. VARIABLE INDEPENDIENTE.....	109
5.6.2. VARIABLE INTERVINIENTE.....	109
5.6.3. VARIABLE DEPENDIENTE.....	109
5.7. ESTUDIO ESTADISTICO.....	112
5.7.1. PROCEDIMINETOS ETICOS.....	112
5.7.2. DERCRIPCION DEL LUGAR DE ESTUDIO.....	112
CAPITULO VI: RESULTADOS:	114
6.1. ANALISIS DESCRIPTIVO.....	115
6.1.1. ANALISIS DEMOGRAFICO.....	115
6.1.1.1. EDAD.....	115
6.1.1.2. SEXO.....	117
6.1.2. ANTECEDENTES.....	118
6.1.2.1. MEDICOS.....	118
6.1.2.2. ANTECEDENTE DE SEPSIS.....	121
6.1.3. DIAS TRASCURRIDOS DESPUES DE QUIMIOTERAPIA..	121
6.1.4. ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE.....	123
6.1.4.1 ESTADO GENERAL DEL PACIENTE.....	123
6.1.5. PATOLOGIAS ADICIONALES.....	124
6.1.5.1. PRESENCIA DE CELULITIS.....	124
6.1.5.2. PRESENCIA DE MUCOSITIS.....	125
6.1.5.3. PRESENCIA DE ENTERITIS.....	127
6.1.5.4. RESENCIA DE ENFERMEDAD RESPIRATORIA...	128
6.1.6. DIAS DE NEUTROPENIA FEBRIL.....	129
6.1.7. DIAS DE HOSPITALIZACION.....	132
6.1.8. MARCADORES DE INFECCION.....	133
6.1.8.1. VALOR DE PCR.....	133
6.1.8.2. VALOR DE PROCALCITONINA.....	135
6.1.8.3. CONTAJE DE PLAQUETAS.....	136
6.1.9. TRATAMIENTO.....	139
6.1.9.1 ANTIBIOTICO UTILIZADO.....	139
6.2. ESTADISTICA INFERENCIAL.....	141
6.2.1. FACTORES RELACIONADOS A LA NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTE CON LEUCEMIA.....	141

6.2.1.1. FACTORES RELACIONADOS A LA NEUTROPENIA FEBRIL MODERADA.....	141
6.2.1.2. FACTORES RELACIONADOS A LA NEUTROPENIA FEBRIL SEVERA.....	144
6.2.2. ESTUDIOS DE CORRELACIONES.....	150
CAPITULO VII: DISCUSION.....	155
7.1. RESULTADOS.....	156
7.2. RECOMENDACIONES.....	163
7.3. CONCLUSIONES.....	165
CAPITULO VIII: BIBLIOGRAFIA.....	167
ANEXOS.....	186
ANEXO 1. TABLA DE RECOLECCION DE DATOS.....	187
ANEXO 2. TABLA T DE SIGNIFICANCIA DE TODAS LAS VARIABLES.....	188

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Modelo de diferenciación linfocitaria basado en los estados de maduración y desarrollo.

Figura 2 Distribución de media de pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 3 Distribución de pacientes pediátricos por grupos de edad con diagnóstico de Leucemia hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 4 Distribución de pacientes pediátricos por género con diagnóstico de Leucemia hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 5 Distribución de pacientes pediátricos por grado de neutropenia con diagnóstico de Leucemia hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 6 Distribución de pacientes pediátricos por tipo de riesgo de leucemia hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 7 Distribución de pacientes pediátricos según diagnóstico de enfermedad de base adicional a Leucemia hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 8 Distribución según porcentajes de día transcurridos luego de recibir quimioterapia en pacientes con leucemia hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 9 Distribución según medias de días transcurridos luego de recibir quimioterapia en pacientes con leucemia hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 10 Distribución de pacientes pediátricos con Leucemia que presentaron celulitis hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 11 Distribución de pacientes pediátricos con Leucemia que presentaron mucositis hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 12 Distribución de pacientes pediátricos con Leucemia que presentaron enteritis hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 13 Distribución de pacientes pediátricos con Leucemia que presentaron enfermedad de vías respiratorias hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 14 Distribución según porcentajes de los días de Neutropenia febril en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 15 Distribución de la media de los días de Neutropenia febril en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 16 Distribución de días de Neutropenia febril según agrupación en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 17 Distribución de días de Neutropenia febril de acuerdo a la media en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 18 Distribución de la media del valor de PCR en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 19 Distribución de agrupación del valor de PCR en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 20 Distribución de agrupación del valor de PCT en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 21 Distribución de la media del valor de plaquetas en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 22 Distribución del valor de plaquetas según agrupación en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 23 Distribución de los esquemas de tratamiento utilizados en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

Figura 24 Comparación de la variable Presencia de celulitis; en donde se encontró significancia tanto en Neutropenia Febril moderada (p = 0,002) y Neutropenia Febril severa (p = 0,001). Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. (n=192)

Figura 25 Comparación de la variable Presencia de Mucositis; en donde se encontró significancia tanto en Neutropenia Febril moderada (p = 0,006) y Neutropenia Febril severa (p = 0,000). Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. (n=192). *: $p \leq 0,05$

Figura 26 Comparación de la variable Días transcurridos luego de Quimioterapia; en donde se encontró significancia en Neutropenia Febril severa (p = 0,001). Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. (n=192). *: $p \leq 0,05$

Figura 27 Comparación de la variable Esquema de Antibiótico terapia; en donde se encontró significancia en Neutropenia Febril severa (p = 0,024). Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. (n=192). *: $p \leq 0,05$

Figura 28 Comparación de la variable Valor de Procalcitonina; en donde se encontró significancia en Neutropenia Febril severa ($p = 0,031$). Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. ($n=192$). *: $p \leq 0,05$

Figura 29 Comparación de la variable Contaje de Plaquetas; en donde se encontró significancia en Neutropenia Febril moderada ($p=0,041$) y en Neutropenia Febril severa ($p = 0,004$). Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. ($n=192$). *: $p \leq 0,05$

Figura 30 Comparación de la variable Total de días de Hospitalización por Neutropenia Febril; en donde se encontró significancia en Neutropenia Febril severa ($p = 0,034$). Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. ($n=192$). *: $p \leq 0,05$

Figura 31 Correlación de variables Grado de Neutropenia febril con Presencia de Mucositis. Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. ($n=192$). $p \leq 0,05$

Figura 32 Correlación de variables Grado de Neutropenia febril con Valor de PCR. Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. ($n=192$). $p \leq 0,05$

Figura 33 Correlación de variables Grado de Neutropenia febril con Valor de Procalcitonina. Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. (n=192). $p \leq 0,05$

Figura 34 Correlación de variables Grado de Neutropenia febril con Contaje de Plaquetas. Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. (n=192). $p \leq 0,05$

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Tabla de Talcott

Tabla 2 Tabla de Massc

Tabla 3 Comparación de varianzas entre Neutropenia febril moderada y resto de variables ($p=0,05$), en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. ($n = 192$)

Tabla 4 Prueba T para igualdad de medias entre Neutropenia febril moderada y resto de variables ($p=0,05$) en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. ($n = 192$)

Tabla 5 Comparación de varianzas entre Neutropenia febril severa y resto de variables ($p=0,05$) en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. ($n = 192$)

Tabla 6 Prueba T para igualdad de medias entre Neutropenia febril severa y resto de variables ($p=0,05$) en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. ($n = 192$)

Tabla 7 Prueba de correlación entre Grado de Neutropenia Febril y Mucositis ($p<0,05$) en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados.

Tabla 8 Prueba de correlación entre Días de Neutropenia Febril y Celulitis ($p<0,05$) en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados.

Tabla 9 Prueba de correlación de Signos y síntomas de enfermedad respiratoria con Días de Neutropenia Febril, Celulitis y Mucositis ($p<0,05$) en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados.

Tabla 10 Prueba de correlación de Valor de PCR con Grado de Neutropenia Febril y Celulitis ($p < 0,05$) en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados.

Tabla 11 Prueba de correlación de Valor de Procalcitonina con Grado de Neutropenia Febril ($p < 0,05$) en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados.

Tabla 12 Prueba de correlación de Valor de Plaquetas con Grado de Neutropenia Febril y Mucositis ($p < 0,05$) en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados.

ABREVIATURAS

CE:	Casos esperados
CO:	Casos observados
CMV:	Citomegalovirus
CVC:	Catéter venoso central
EEM:	Error estándar de la media
GB:	Glóbulos blancos
IBI:	Infección bacteriana invasora
IC:	Intervalo de confianza
IVAS:	Infección de vías aéreas superiores
LA:	Leucemia Aguda
LBA:	Lavado broncoalveolar
LLA:	Leucemia Linfoblástica Aguda
LCR:	Líquido Cefalorraquídeo
MO:	Médula ósea
NCI:	Instituto Nacional de Cáncer
NF:	Neutropenia febril.
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	Odds ratio
PCR:	Proteína C Reactiva
PCT:	Procalcitonina
PLT:	Plaquetas
QT:	Quimioterapia
RAN:	Recuento absoluto de Neutrófilos

RAM:	Rango de monocitos absolutos
RCP:	Reacción de la polimerasa en cadena
RIE:	Razón de incidencia estandarizada
RR:	Riesgo Relativo
SNC:	Sistema Nervioso Central
SG:	Supervivencia General
SLE:	Supervivencia libre de eventos
SSE:	Supervivencia sin enfermedad
VPN:	Valor predictivo negativo
VPP:	Valor predictivo positivo

RESUMEN

RESUMEN:

INTRODUCCION: La leucemia aguda (LA) es la enfermedad neoplásica más frecuente en niños a nivel mundial y la fiebre con neutropenia es uno de los diagnósticos de hospitalización más comunes en los pacientes pediátricos oncológicos. Así en el Hospital de SOLCA para el año 2010 existían 117 pacientes con diagnóstico de Leucemia, de los cuales 57 fueron pacientes nuevos diagnosticados ese mismo año.

OBJETIVO: Este es el primer trabajo realizado en el área pediátrica en el hospital de SOLCA de Quito, que plantea como objetivo conocer la correlación entre factores de riesgo versus el pronóstico y la evolución de la neutropenia febril en pacientes con diagnóstico primario de Leucemia.

METODOLOGÍA: Es un estudio retrospectivo, longitudinal realizado en el servicio de pediatría del Hospital de SOLCA de Quito, en un período de 2 años. La muestra se obtuvo de los pacientes con diagnóstico de Leucemia que requirieron hospitalización por Neutropenia febril, en el período de Junio de 2009 a Junio del 2011. Debido a la presencia de variables

de prevalencia desconocidas para corregir el efecto de muestreo se decidió trabajar con 192 eventos, que representa el total de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

Para el análisis descriptivo los resultados se presentaron en porcentaje, media y error estándar de la media (EEM). Para el estudio analítico se utilizó la prueba de T de STUDENT, por medio de la cual se realizó comparación de varianzas y medias. Con los resultados significativos se realizó Correlación de Pearson. Se consideró como resultado estadísticamente significativo una $p < 0.05$.

Se utilizó el programa Statistical Package for the Social Sciences versión 19 (SPSS 19).

RESULTADOS: Los factores de riesgo que tienen correlación directa con la Neutropenia febril son: la mucositis ($P = 0,016$; $r = 0,173$), el valor elevado de PCR ($P = 0,020$; $r = 0,168$) y el incremento de la Procalcitonina ($P = 0,004$; $r = 0,207$). Además se encontró correlación inversa de la Neutropenia febril con el conteo de plaquetas ($P = 0,010$; $r = -0,186$).

Los factores de riesgo que pueden llevar al paciente con Leucemia a

una Neutropenia febril moderada son: la Celulitis ($P = 0,002$) y la Mucositis ($P = 0,006$); y a Neutropenia Febril severa son: el antecedente de sepsis ($P = 0,001$), la presencia de mucositis ($P = 0,000$), la celulitis ($P = 0,001$) y la sintomatología respiratoria ($P = 0,001$). Además los reactantes de fase aguda que fueron significativos para indicar pronóstico son la Procalcitonina ($P = 0,031$) y el valor de plaquetas ($P = 0,004$).

La Neutropenia Febril disminuye la calidad de vida del paciente con Leucemia por un incremento del número de días ($P = 0,034$) y frecuentación hospitalaria.

CONCLUSIONES: La existencia de factores de riesgo sí influye en la evolución y pronóstico de la Neutropenia febril en pacientes con diagnóstico primario de Leucemia en el servicio de pediatría del Hospital de SOLCA de la ciudad de Quito.

Palabras clave: Neutropenia Febril.
Factores de riesgo.

ABSTRACT:

INTRODUCTION: Acute leukemia (LA) is the most common malignant disease in children worldwide and neutropenic fever is one of the most common diagnoses in hospitalized pediatric oncology patients. SOLCA Hospital by 2010 there were 117 patients with a diagnosis of leukemia, of which 57 were new patients diagnosed in the same year.

OBJECTIVE: This is the first work in the pediatric area at SOLCA Quito, which raises aims to examine the correlation between risk factors versus prognosis and evolution of febrile neutropenia in patients with primary diagnosis of leukemia.

METHODOLOGY: This is a retrospective, longitudinal study in the pediatric ward of Hospital SOLCA Quito, in a period of two years. The sample was obtained from patients with leukemia who required hospitalization for febrile neutropenia, in the period June 2009 to June 2011. Due to the presence of unknown prevalence variables in order to correct the sampling defect we decided to work with 192 events, representing all patients who met the inclusion criteria.

For the descriptive analysis the results were presented in percentage, mean and standard error of the mean (SEM). For the analytical study we used the Student's T test, through which was performed comparing the variance and mean. With the significant results the Pearson Correlation was performed. Results with a p value < 0.05 were considered, statistically significant, .

We used the Statistical Package for the Social Sciences version 19 (SPSS19).

RESULTS: Risk factors that have a direct correlation with febrile neutropenia are: mucositis, the PCR value and the high levels of procalcitonine. Inverse correlation was also found of febrile neutropenia with the platelet count. Risk factors that can lead to mild febrile neutropenia a patient with leukemia are: Cellulite and mucositis, and to severe febrile neutropenia are: a history of sepsis, mucositis, cellulite and respiratory symptoms. Besides acute phase reactants that were significant to indicate prognosis are Procalcitonine and platelets values.

Febrile neutropenia decreases the quality of life of patients with leukemia due to an increase in the number of days and hospital attendance.

CONCLUSIONS: The presence of risk factors does influence the evolution and prognosis of febrile

neutropenia in patients with primary diagnosis of leukemia in the pediatric ward SOLCA Hospital of Quito.

Keywords: febrile neutropenia. Risk Factors.

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda (LA) es la enfermedad neoplásica más frecuente en niños a nivel mundial y es la causa de muerte más común en niños menores de 15 años, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, por lo que se considera un problema de salud pública. Se ha estimado que en cifras absolutas la leucemia aguda y el cáncer se presentan cinco veces más en países en vías de desarrollo que en naciones desarrolladas. En Ecuador hay poca información sólo se dispone de datos aislados provenientes particularmente de Centros Hospitalarios. En base al censo de población nacional del 2010 que reveló una población de 15 millones de habitantes, de los cuales 42% eran niños menores de 15 años de edad.⁽¹⁾

Según el Centro de Tumores en la ciudad de Quito en 2008 se diagnosticaron 49 casos nuevos con leucemia linfoblástica aguda. En ese mismo año en el hospital de SOLCA de Quito se registraron 22 paciente nuevos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, mientras que en el año 2009: 19 pacientes y en el año 2010: 11 pacientes.

Algunos de los obstáculos más importantes que hay que superar en Ecuador para curar a los pacientes con leucemia aguda son la pobreza nacional o individual, búsqueda tardía de atención médica, falta de conocimiento en los médicos de contacto primario sobre la enfermedad, falta de una comunicación adecuada entre los tres niveles de atención médica, falta de centros médicos especializados, problemas geográficos y de comunicación, número insuficiente de especialistas hematólogos, oncólogos, infectólogos, intensivistas pediatras y demás sub-especialistas, así como de enfermeras especializadas, el alto costo de los estudios para clasificación de riesgo, la complejidad de los tratamientos

y el incumplimiento de las indicaciones médicas que generan abandono. Todo esto se refleja en fracasos terapéuticos y pérdidas de vida que justifican establecer acciones específicas y sistematizadas para el diagnóstico temprano y la referencia oportuna que mejoren el pronóstico de los niños que padecen leucemia aguda y sus complicaciones.⁽¹⁾

La fiebre con neutropenia es uno de los diagnósticos de hospitalización más comunes en los pacientes pediátricos oncológicos. Así la neutropenia febril es una entidad frecuente en el manejo de pacientes pediátricos afectados con Leucemia.⁽²⁾

Cerca de la mitad de los pacientes con neutropenia febril tienen una infección establecida u oculta y alrededor de 10% a 30% tienen bacteriemia. Por lo que es necesario conocer cuáles son los factores de riesgo que llevan al paciente pediátrico a permanecer hospitalizado en varias ocasiones por más de un día.^(3,4)

En este estudio pretendemos establecer claramente diferentes factores de riesgo que han sido señalados como predictores de mortalidad en los pacientes con neutropenia febril y leucemia este hecho lo hemos considerado de gran importancia ya que de acuerdo a estudios realizados en niños se puede determinar que no todos los enfermos con Neutropenia Febril se comportan de la misma manera frente a las infecciones, los que presentan alguna enfermedad hemato-oncológica de alto riesgo tienden a presentar neutropenias prolongadas, además presentan alta morbilidad, y bacteriemia que lleva a mayor riesgo de muerte.⁽⁵⁾

Por otro lado se debe tomar en cuenta que la categorización del paciente oncológico de acuerdo al riesgo permite orientar y facilitar el tratamiento empírico y racionalizar el uso de los antibióticos pudiendo implementar nuevas modalidades terapéuticas, tales como el tratamiento con antibióticos por vía oral y ambulatorio.⁽⁵⁾ Diferentes factores han sido señalados como de alto riesgo. Los enfermos que los presentan, requieren ser tratados más intensamente que aquellos que no. Entre los factores de alto riesgo más frecuentes figuran: la neutropenia que dura más de 10 días, el mal estado general (taquicardia, taquipnea, hipoperfusión e hipotensión), la presencia de algún foco de infección de riesgo (Ej. celulitis o mucositis severa), signos graves de co-morbilidad (Ej. hemorragias graves refractarias al tratamiento) y la bacteriemia.⁽⁵⁾

Creemos entonces que es indispensable realizar este estudio que brindará datos que servirán de base para un manejo multidisciplinario del paciente y de la familia.

Esta estrategia ha supuesto un éxito considerable en la reducción de las tasas de mortalidad en otros países. La tendencia de la mayoría de trabajos revisados es establecer parámetros que permitan diseñar estrategias terapéuticas individualizadas, ya que urge conocer mejor las características del enfermo con neutropenia febril, los factores de riesgo asociados y el agente patógeno.

Al ser la Leucemia la neoplasia más frecuente en la población pediátrica, y la neutropenia febril una condición frecuente en los pacientes pediátricos con cáncer; se decidió realizar la investigación en el hospital de SOLCA, por ser de referencia nacional para todo caso oncológico.

Actualmente la guía de los exámenes complementarios nos ayudan a establecer un diagnóstico lo más oportuno posible. Los resultados nos pueden determinar el grado de neutropenia, el agente patógeno bacteriano y en este sentido el hospital de SOLCA cuenta con un excelente laboratorio hematológico y microbiológico el cual nos ayuda a identificar el descenso de los neutrófilos, así como los reactantes de fase aguda de la infección que han demostrado su utilidad como marcadores pronósticos en diversas infecciones e identificación de las bacterias.

Si se toma en cuenta que entre el 30- 60% de pacientes neutropénicos que presentan fiebre, se les detecta una infección establecida u oculta. Y que la fiebre es la principal y, algunas veces, la única manifestación de infecciones severas en estos pacientes, quienes están profundamente inmunocomprometidos.^(2,4); entonces es absolutamente necesario establecer la prevalencia de las diferentes patologías que acompañan a la neutropenia febril y leucemia, ya que un buen número de pacientes con neutropenia febril se logra identificar el foco de origen. Así un metanálisis de Cochrane realizado en el año 2009 determina que existe un claro predominio de la patología respiratoria (53,4%), dada principalmente por neumonía (15,4%) y bronquitis (18,1%), además de manifestaciones severas de sangrado, dolor abdominal,

insuficiencia renal, alteraciones hepáticas, mucositis, celulitis, enteritis, infecciones comprobadas mediante cultivos, hipotensión, hipocalcemia, hipoglicemia refractaria, estado mental alterado.⁽⁴⁾

A pesar de que conocemos que la neutropenia febril en pacientes con cáncer es una complicación frecuente de la quimioterapia, también se sabe que una de las decisiones más importantes con respecto al paciente inmunocomprometido es determinar si la fiebre requiere una evaluación urgente con rápida instauración de terapia antimicrobiana empírica.^(2,3) Durante los últimos años se ha mejorado la sobrevivencia de los pacientes sobretodo de aquellos que han presentado infección de tipo bacteriano, esto se debe gracias a las guías de manejo con tratamiento empírico.⁽³⁾

Sin embargo el aumento de pacientes afectados, cambios en el espectro microbiano e incremento en la resistencia a antibióticos, hace que el manejo sea complicado y variado.

Consideramos que este estudio será beneficioso para el paciente pediátrico y su familia en quien se podrá establecer medidas preventivas y de apoyo para evitar los factores de riesgo, tanto como para la institución que al ser un hospital de especialidad debe tener un esquema de manejo muy bien definido según los estándares internacionales y basado en la realidad epidemiológica local.

CAPITULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

2.1.1.- DEFINICIÓN:

Es la enfermedad neoplásica más frecuente en los niños. Está caracterizada por la proliferación y el crecimiento incontrolado de células linfoides o mieloides inmaduras (blastos) que han perdido su capacidad de diferenciarse en respuesta a estímulos fisiológicos normales y que poco a poco se vuelve una célula predominante en la médula ósea. Se desconoce la base molecular de la transformación leucémica. Sin embargo, se piensa que en muchos casos un solo progenitor leucémico con capacidad de autorrenovación indefinida sufre una transformación maligna por una mutación somática espontánea o inducida, ya sea por agentes radioactivos, químicos o infecciosos (virales), dando origen a precursores poco diferenciados (blastos).^(1,2)

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la infancia, correspondiendo al 27.7 % del total de cánceres según se establece en el estudio realizado en Colombia en 2007 y 30% en México 2009^(1,2). Se indica además una incidencia anual de 2 por cada 100000 niños menores de 15 años en Latinoamérica y Estados Unidos 1 por cada 100000.^(1,5)

En Quito, la tasa de incidencia fue 0.4 por cada 100000 en el 2008.

2.1.1.1.- LEUCEMIA RECIENTE

Se caracteriza por la presencia de una población pequeña de células leucemicas (1×10^{12}) que se acumulan fundamentalmente en la médula ósea.

Constituye la etapa inicial de una leucemia aguda y presenta signos y síntomas inespecíficos como son cansancio, fatiga, fiebre persistente inexplicable, dolores óseos o articulares, equimosis, anemia leve y procesos infecciosos de evolución tórpida que pueden simular a otros padecimientos no malignos como infecciones bacterianas o virales, anemias nutricionales y púrpura trombocitopénica idiopática. En esta etapa los estudios de laboratorio son normales o con alteraciones aisladas. ^(1,5)

2.1.1.2.- LEUCEMIA AVANZADA

Se caracteriza por una presencia importante de células leucémicas (1×10^{12}) que invaden todos los tejidos, incluso los menos accesibles como el sistema nervioso central (SNC) y las gónadas, así como otros órganos implicados en la hematopoyesis como el hígado, bazo, ganglios linfáticos y timo. Las manifestaciones clínicas y de laboratorio son muy características, cursando el paciente con síndrome anémico, neutropénico, purpúrico, infiltrativo y metabólico. El diagnóstico diferencial se realiza con otros cánceres que afectan a niños y que pueden invadir la médula ósea, como son el neuroblastoma, linfoma, rhabdomyosarcoma, histiocitosis, algunas infecciones subagudas y crónicas como brucelosis tuberculosis, Epstein Barr y Citomegalovirus. ^(1,5)

2.1.2.- INCIDENCIA Y MORTALIDAD EN MENORES DE 15 AÑOS

Las leucemias son las enfermedades malignas más frecuentes durante la edad pediátrica. Las tasas anuales de incidencia en niñas y niños colombianos son de 56 y 60 casos nuevos por 1.000.000, respectivamente, por lo cual este país es parte del grupo de mayor incidencia junto a los países desarrollados,

aunque, contrario a éstos, también es parte del grupo de mayor mortalidad. En el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia se encontró que la LLA fue el diagnóstico institucional (84,5 % de las leucemias y 27,7 % del total de enfermedades malignas) y la causa de muerte (58,8 % de las leucemias y 27,0% del total de causas básicas de defunción) más frecuente entre pacientes pediátricos durante el 2002. En Estados Unidos, la LLA tuvo un incremento anual del 0,9% entre 1977 y 1995 y fue responsable del 75% de todos los casos incidentes de leucemia. ^(1,7)

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa 12% de todas las leucemias diagnosticadas en Estados Unidos, y 60% de todos los casos ocurre en personas menores de 20 años. Tiene dos picos de frecuencia por edad, el primero de dos a cinco años y el segundo en la sexta década de la vida. La LLA es la neoplasia más común diagnosticada en pacientes menores de 15 años, constituye la cuarta parte de las neoplasias diagnosticadas en este grupo de edad y 76% de todas las leucemias. La incidencia de leucemia linfoblástica aguda en adultos mayores es de 1/100,000 habitantes al año, es más frecuente en varones que en mujeres, así como en personas de raza caucásica que en personas de raza negra. Respecto de las zonas geográficas, hay prueba de mayor incidencia de LLA en la población del norte y occidente de Europa, norte de África y Oceanía. ^(7,8)

En Estados Unidos hubo un aumento gradual de la incidencia de LLA en los últimos 25 años. Se observa un aumento marcado de la incidencia en niños de dos a tres años (>80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón en niños de ocho a diez años. La incidencia de LLA en niños de dos a

tres años es aproximadamente cuatro veces mayor que la de lactantes y casi 10 veces mayor que la de los adolescentes de 16 a 21 años. (7,8)

Debido a razones no explicadas, la incidencia de LLA en niños blancos es sustancialmente más elevada que la de niños negros, con una incidencia casi tres veces más alta en niños blancos de dos a tres años que en los niños negros. La incidencia de LLA en niños hispanos parece ser la más alta (43 por millón). (7,8)

2.1.3.- FACTORES QUE ALTERAN EL RIESGO DE ADQUIRIR LLA DURANTE LA NIÑEZ

Las causas de la mayor parte de las leucemias pediátricas son desconocidas sin embargo, se han postulado tres posibles explicaciones al aumento en la incidencia ocurrida en algunos países:

- a. Es un hallazgo incidental debido a que existen mejores herramientas diagnósticas y procedimientos de registro.
- b. Es un hallazgo real secundario a una gama más amplia de exposiciones ambientales como productos químicos y campos electromagnéticos de muy baja frecuencia (7,8,9)
- c. es real y secundario a cambios en factores endógenos como el mayor peso al nacer y el desarrollo más tardío de la inmunidad adquirida.

El inicio de algunas leucemias a muy temprana edad condujo a formular la hipótesis de su origen *in útero* debido a mutaciones que ocurren luego del contacto materno o paterno a determinadas exposiciones que afectan al feto en gestación e, incluso, se ha evaluado el efecto de estos factores sobre las

células germinales progenitoras desde antes de la concepción de los individuos. (7,8,9,10,)

Algunas de las hipótesis causales evaluadas para explicar la LLA pediátrica, aunque pueden ser inconsistentes e inespecíficas, es decir, generan resultados contradictorios y pueden ser compartidas con otras enfermedades malignas, son:

2.1.3.1.- SÍNDROMES GENÉTICOS

Las enfermedades genéticas asociadas con inestabilidad cromosómica como el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi y la ataxia-telangiectasia se asocian con un mayor riesgo de leucemia.⁽¹²⁾ Los individuos con síndrome de Down tienen al menos 10 veces mayor riesgo de padecer esta enfermedad y este exceso se atribuye a la presencia del cromosoma 21 adicional. *Cnattingius* encontró un mayor riesgo de LLA en los menores con síndrome de Down (Odds ratio (OR)= 23,4; intervalo de confianza al 95 % (IC95%): 4,9-113,3) luego de ajustar por asfixia posparto, peso al nacer y uso de oxígeno suplementario. ^(10,11,13,14)

Este estudio no recolectó, aparte de algunas características socio demográficas y clínicas, información de variables que son importantes en el riesgo de LLA y que tienen una posible mayor frecuencia de exposición (por ejemplo, las exposiciones laborales paternas y maternas).

Hasle estudió una cohorte de individuos con síndrome de Down basada en información de los registros daneses de población, citogenética y cáncer. Los

casos nuevos de leucemia y de otros cánceres de personas con trisomía 21 (CO; casos observados) fueron comparados con los calculados para la población general (CE; casos esperados); se obtuvieron razones de incidencia estandarizadas (RIE) por edad y sexo que mostraron mayor incidencia de LLA en los pacientes con síndrome de Down (CO=20, CE=0,82, RIE= 24,3; IC95%: 14,9-37,6); siendo el riesgo más evidente entre los cero y cuatro años (CO=15, CE=0,34, RIE= 40,7; IC95%: 22,7-67,0) que entre los 5 y 29 años (CO=5, CE=0,41, RIE= 12,4; IC95%: 3,99-28,9) y, aunque sólo se informó para leucemias agrupadas, un riesgo elevado en individuos con la trisomía también fue observado al evaluar por sexo.^(10,11,13,14)

2.1.3.2.- ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

La anomalía cromosómica más frecuente en los pacientes con cáncer pediátrico es la translocación $t(12;21)$ que se encuentra en el 25% de los menores con LLA común; esta alteración prenatal es el resultado de una fusión del gen TEL (del cromosoma 12) con el AML1 (del cromosoma 21) y se asocia con un pronóstico favorable. Por otro lado, en más del 70% de las leucemias diagnosticadas antes del primer año de vida se observan translocaciones que afectan al gen *MLL* (del inglés, *mixed lineage leukemia*). El hallazgo de arreglos *MLL* idénticos en gemelos monocigóticos sugirió:

- a. Que estas translocaciones son eventos adquiridos *in útero* (no hereditarios) y
- b. Que hay presencia de metástasis transplacentaria de células afectadas con la translocación.

Los estudios realizados en murinos que desarrollan leucemia relacionada con *MLL* muestran que existe un período de latencia variable para manifestar la enfermedad lo que sugiere que se necesitan cambios genéticos adicionales para su desarrollo. No obstante, la concordancia de leucemia cercana al 100% entre gemelos menores de un año también indica que estas translocaciones pueden ser suficientes para el desarrollo de la LLA. Los re-arreglos *MLL* también son frecuentes en los pacientes de mayor edad que desarrollan leucemia secundaria a la quimioterapia que inhibe la acción de la topoisomerasa II; este hallazgo sugirió que la leucemia asociada a *MLL* en menores de un año podría ser secundaria a la exposición a compuestos con este efecto durante la etapa prenatal. *Alexander* estudió esta hipótesis pero las bajas prevalencias de exposición materna a estos compuestos no permitieron confirmarla. ^(11,13,15)

2.1.3.3.- RADIACIONES IONIZANTES

En 1990, *Gardner* informó que en los hijos de los empleados de la planta nuclear *Sellafield* (Reino Unido) existía un mayor riesgo de leucemia y linfoma asociado a la irradiación preconcepcional de las células germinales paternas. Este fue un estudio de casos y controles emparejados realizado en personas menores de 25 años que utilizó dos tipos de controles no excluyentes, el de *área* seleccionado según el orden de ingreso al registro de nacimiento y el *local*, según la residencia de la madre caso durante el nacimiento de su hijo enfermo. Después de comparar los casos con sus controles de área se encontraron riesgos elevados en los menores cuyos padres:

a. Habían trabajado en la planta nuclear durante la concepción (OR= 2,79; IC95%= 1,04-7,52).

b. Habían acumulado una dosis total de 100 o más *mSv* antes de la concepción (OR= 6,24; IC95%= 1,51-25,76) y

c. habían tenido una dosis de 10 o más *mSv* durante los seis meses anteriores a la concepción (OR= 7,17; IC95%= 1,69-30,44). ^(,11,13,14,16)

Estos riesgos elevados de los casos también se encontraron cuando se realizó comparación con los controles locales. Este trabajo dio origen a la *hipótesis de Gardner* que asocia a la irradiación de las células germinales paternas con un mayor riesgo de leucemia y linfoma en la descendencia. No obstante, otros estudios controvierten estos hallazgos y sugieren explicaciones alternas a la aparición de estos casos, incluyendo la posible etiología infecciosa de la enfermedad y la presencia de agentes laborales diferentes a las radiaciones.

Meinert informó un mayor riesgo de linfoma (OR= 3,8; IC95%: 1,5-9,7), aunque no de leucemia (OR= 1,5; IC95%: 0,8-2,7), en hijos de mujeres expuestas laboralmente a rayos X durante el embarazo. ^(15,16,17)

2.1.3.4.- CAMPOS ELÉCTRICOS Y MAGNÉTICOS

Aunque existe algún acuerdo en cuanto a la poca evidencia que existe para vincular tanto a los campos eléctricos de baja frecuencia como a los campos magnéticos con tumores cerebrales en niños y adultos y con las leucemias en adultos, es menos claro el papel que juegan estas exposiciones en la aparición de las leucemias durante la edad pediátrica. En 1999, *Angelillo* publicó los resultados de un metaanálisis que exploró la asociación entre campos

electromagnéticos y leucemia pediátrica. Esta exposición fue agrupada en las siguientes categorías debido a las diferencias en su medición:

- a. códigos de configuración del cableado (configuración de corriente baja vs. alta; OR= 1,4; IC95%:1,0-2,0)
- b. distancia al equipo de distribución de energía (menor vs. igual o mayor a 50 metros; OR= 1,2; IC95%:0,7-2,1) ^(15,16,17)
- c. mediciones puntuales de campos magnéticos (menor vs. igual o mayor a 0,2 microteslas (*mcT*); OR= 1,1; IC95%:0,6 -1,7);
- d. medición durante 24 horas de campos magnéticos (menor vs. igual o mayor a 0,2 *mcT*; OR= 1,5; IC95%:1,1-2,2) ^(7, 15,16,17)
- e. campos magnéticos (menor vs. igual o mayor a 0,2 *mcT*; OR= 1,5; IC95%:0,7-3,3); siendo los hallazgos de los literales *a* y *d* evidencia de esta asociación. ^(7, 15, 16,17)

Linnet no encontró asociación entre esta enfermedad y el nivel de los campos magnéticos residenciales (menor a 0,065 vs. igual o mayor a 0,2 *mcT*; OR= 1,5; IC95%:0,9-2,5), pero *Infante-Rivard*³⁵ informó de un mayor riesgo de LLA en descendientes de mujeres que estuvieron laboralmente expuestas a valores elevados de flujo magnético durante el embarazo (igual o mayor a 0,4 *mcT*; OR= 2,5; IC95%: 1,3-5,0). Finalmente, *Greenland* concluyó que la fracción de leucemia pediátrica atribuible a los campos magnéticos es del 3%. ^(18;19)

2.1.3.5.- INFECCIONES

Dos hipótesis apoyan el papel etiológico de las infecciones en las leucemias pediátricas, incluyendo la LLA:

- a. La **mezcla de poblaciones**: (del inglés, *population mixing*) de *Kinlen* que establece que la leucemia es la respuesta anormal a una infección común, aunque desconocida, que se expande a manera de epidemia localizada cuando hay migración de personas de las zonas urbanas hacia las rurales, esta hipótesis es apoyada por el estudio de *Koushiky*

- b. la **infección retardada**: (del inglés, *delayed infection*) de *Greaves* que sugiere que la LLA pediátrica es causada por la falta de exposición a las infecciones comunes durante la infancia, lo que conduce a una falla en el sistema inmune y a una posterior respuesta anormal a las infecciones bacterianas o virales comunes pero adquiridas tardíamente; esta hipótesis es consistente con lo encontrado por *Chan*.^(7,21,22,)

- c. Por otro lado, *Petridou* encontró un menor riesgo de leucemia en menores con seropositividad a los virus *Epstein Barr* (OR= 0,4; IC95%: 0,2-0,8), herpes virus 6 (OR= 0,5; IC95%: 0,3-0,9) y *Mycoplasma* (OR= 0,4; IC95%: 0,1-1,2), mientras que el riesgo era mayor en los seropositivos a los virus *parainfluenza* (OR= 1,9; IC95%: 1,1-3,2).^(7,21,22,)

2.1.3.6.- CONSUMO DE PRODUCTOS DERIVADOS DEL TABACO

El tabaquismo durante el embarazo produce estrés fetal crónico e hipóxico como respuesta a la reducción en la difusión de oxígeno a través de la placenta; esta exposición prenatal también se asocia con reducción de movimientos respiratorios, bajo peso al nacer y, aunque con resultados inconsistentes, cáncer en la niñez. *Zenzes* detectó aductos de DNA- *benzo(a)pireno* en embriones de parejas fumadoras y sugirió que la transmisión del DNA alterado se realiza, principalmente, a través de las células germinales paternas. Por su parte, *Ji* encontró que, al comparar con hijos de padres no fumadores, los de aquellos que fumaban más de cinco paquetes-año tenían un mayor riesgo de LLA (OR= 3,8; IC95%: 1,3-12,3), linfoma (OR= 4,5; IC95%: 1,2-16,8), tumores cerebrales (OR= 2,7; IC95%: 0,8-9,9) y de todos los cánceres combinados (OR= 1,7; IC95%: 1,2-2,5).^(7,22,24)

En un metanálisis se encontró un riesgo de cáncer escasamente elevado (*agrupados*) en hijos de las mujeres que fumaron durante el embarazo (OR= 1,1; IC95%: 1,0-1,2), pero este riesgo no se observó cuando se analizaron enfermedades específicas, mientras que el tabaquismo paterno aumentó el riesgo de tumores de sistema nervioso central (OR= 1,2; IC95%: 1,1-1,4) y de linfoma (OR= 2,0; IC95%: 1,0-3,9) pero no de leucemia (OR= 1,1; IC95%: 0,9-1,4).^(7,22,25)

2.1.3.7.- CARACTERÍSTICAS PRENATALES, PERINATALES Y ANTECEDENTE DE LACTANCIA MATERNA

Mogren encontró un mayor riesgo de LLA en los menores con las siguientes características:

- a. Sus madres tenían 35 o más años durante el parto (RIE: 2,0; IC95%: 1,1-3,2) ^(7,26,27)
- b. Tuvieron un peso al nacer de 4500 o más gramos (RIE: 4,2; IC95%: 1,5-9,3). ^(7,26,27)
- c. Tenían síndrome de Down (RIE: 50,0; IC95%: 13,4-99,9). ^(7,26,27)
- d. En otro estudio, *Murray* encontró un mayor riesgo de LLA si: los padres tenían 35 o más años (RR: 1,4; IC95%:0,9-2,3) y el peso al nacer había sido 3500 gramos o más (RR: 1,6; IC95%:1,1-2,3), sin embargo, no existió asociación con la edad materna (RR: 1,0; IC95%:0,6-1,7). ^(7,26,27)

El metanálisis de *Hjalgrim* indica que el peso mayor de 4000 gramos al nacer aumenta el riesgo de LLA en la niñez (OR= 1,2; IC95%: 1,1-1,3) y que existe un posible gradiente dosis-respuesta (OR= 1,2; IC95%: 0,8-2,6 por cada 1000 gramos de peso al nacer). ^(7,26,27)

Thompson observó un menor riesgo de LLA en los hijos de mujeres que consumieron ácido fólico durante el embarazo (OR= 0,4; IC95%: 0,2-0,7) y, aunque el intervalo de confianza cruzaba el nulo, un efecto protector también fue aparente cuando analizó el consumo de hierro (OR= 0,7; IC95%: 0,3-1,5).

Esta disminución en el riesgo de LLA debida al consumo prenatal de vitaminas y de hierro es consistente con lo informado por *Wen*.^(28,29, 30)

La asociación entre lactancia materna y LLA ha sido evaluada como hipótesis de estudio en varias investigaciones. *Shu* informó que el antecedente de lactancia estaba asociado con un menor riesgo de LLA (OR= 0,8; IC95%: 0,6-0,9). *Infante-Rivard* también encontró un menor riesgo de LLA en quienes recibieron lactancia materna (OR= 0,6; IC95%: 0,4-0,9). En otro estudio se observó que el efecto protector debido a la lactancia era más evidente entre los 6 y 11 meses (OR= 0,5; IC95%: 0,2-1,1). Un metanálisis que evaluaba el efecto de la lactancia concluyó que existía un menor riesgo de LLA en los menores que habían sido lactados (1-6 meses: OR= 0,88; IC95%: 0,80-0,97 y más de 6 meses: OR= 0,76; IC95%: 0,68-0,84) que en los que no, aunque, en un estudio más reciente, la misma autora informa no haber encontrado evidencia de este efecto.^(7,29, 30)

2.1.4.- CLASIFICACIÓN

Existen distintas formas de clasificar las LLA. La que se utiliza en la actualidad distingue a las LLA según el estadio madurativo de sus blastos y tiene implicaciones pronósticas.

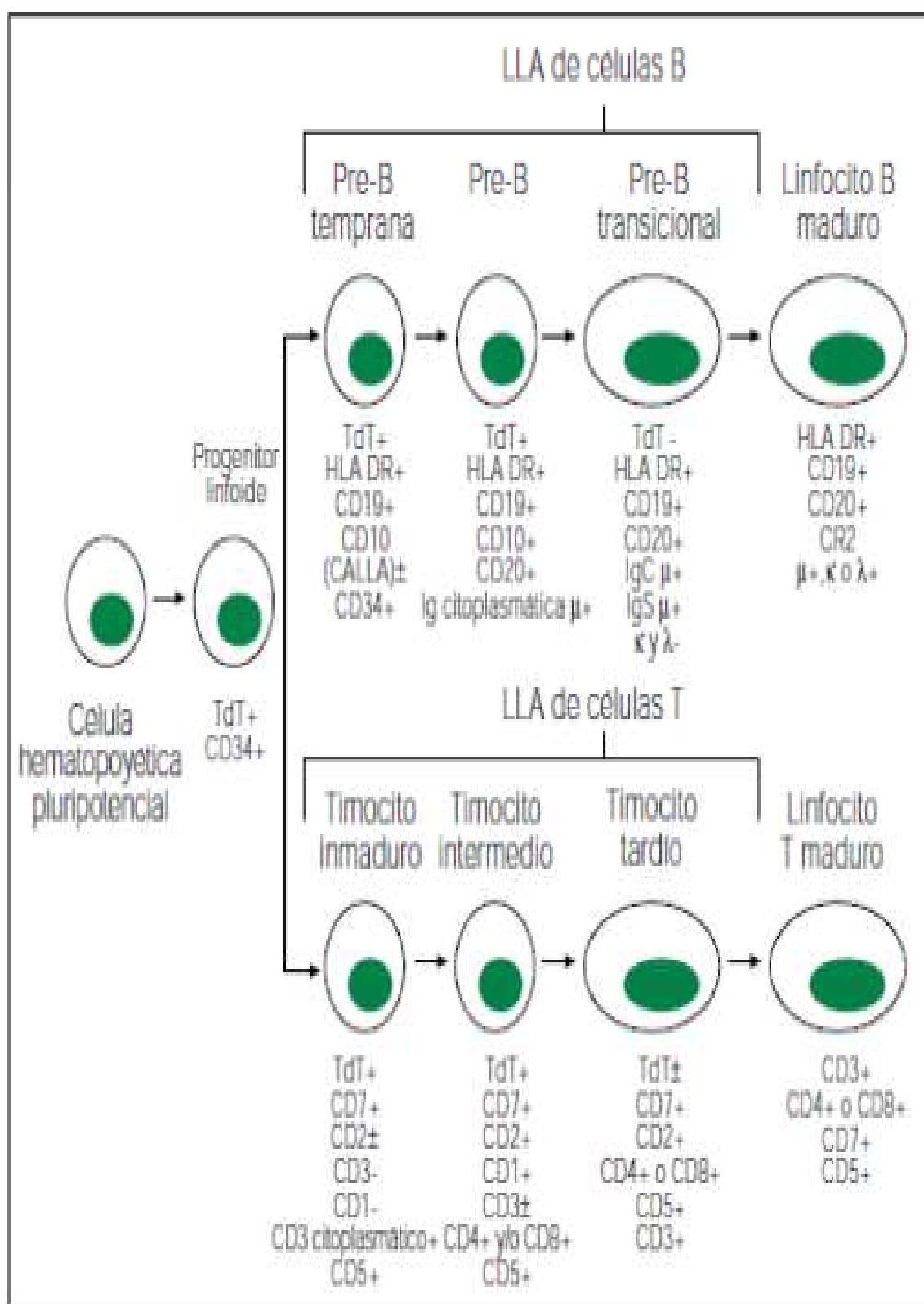
2.1.4.1.- MORFOLÓGICA

Se han realizado múltiples clasificaciones morfológicas de las LLA. Sólo una, la realizada por el grupo de trabajo Francés-Americano-Británico (FAB) tiene una aceptación universal aunque en la actualidad se utiliza poco.^(,7,28,29,30)

2.1.4.2.- INMUNOBIOLOGICA

La aparición de los anticuerpos monoclonales y las mejoras en las técnicas de citometría de flujo y de reacción en cadena de la polimerasa han permitido clasificar las LLA en distintos tipos según el estadio madurativo de sus linfoblastos. Esta clasificación es la más utilizada en la actualidad y tiene implicaciones pronósticas y para el tratamiento. ^(8,29,30)

Figura 1. Modelo de diferenciación linfocitaria basado en los estados de maduración y desarrollo.



Modelo de diferenciación linfocitaria basado en los estados de maduración y desarrollo, por la presencia de antígenos en la superficie celular identificados por anticuerpos monoclonales y por la expresión de inmunoglobulinas en el citoplasma o en la superficie

FUENTE: A. Lassaletta Atienza, M.D., *Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda.*, *Pediatr Integral* 2004;VIII(5):435-442.

2.1.4.3.- CITOGENÉTICA

Los avances de las técnicas y conocimientos de la biología molecular de los últimos años han permitido identificar casi el 100% de las anomalías citogenéticas de las células leucémicas. Éstas pueden afectar al número total de cromosomas o a su estructura. Se ha comprobado que la hiperdiploidía (aumento del número de cromosomas) en los linfoblastos es un factor de buen pronóstico. En la actualidad, sabemos que esto probablemente es debido a que las células leucémicas hiperdiploides tienen una mayor predisposición a la apoptosis, porque son capaces de acumular mayor concentración de metabolitos activos del metotrexato (poliglutamatos) y por ello son más sensibles a este fármaco. De todas las anomalías cromosómicas estructurales, las traslocaciones son las más frecuentes.^(8,28,29,30)

2.1.5.- CLÍNICA

Los síntomas iniciales al diagnóstico suelen ser la consecuencia de la infiltración de los linfoblastos en la médula ósea: anemia, trombopenia, leucopenia, dolores óseos, etc.^(7,8,14,30)

La presentación clínica de los pacientes con LLA refleja infiltración de la médula ósea por parte de los blastos y la extensión extramedular de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la insuficiencia medular: anemia (palidez, astenia), trombopenia (equimosis, petequias) y neutropenia (fiebre). Raras veces las LLA se presentan con pancitopenia severa. En este caso, siempre deberemos realizar el diagnóstico diferencial con la aplasia de médula ósea. El 65% de los

pacientes con LLA presentan algún grado de hepatoesplenomegalia, que suele ser asintomática. La duración de los síntomas en pacientes con LLA puede durar días, e incluso meses. La anorexia es frecuente, pero no la pérdida de peso significativa. ^(7,8,14,30)

Como consecuencia de la infiltración de la MO, estos pacientes presentan dolores en huesos largos, e incluso artralgias que pueden confundirnos con enfermedades reumatológicas. La presentación clínica de las LLA de estirpe T (un 15% del total de LLA) posee unos rasgos característicos. Los pacientes son generalmente de mayor edad y presentan recuentos leucocitarios mayores al diagnóstico. No es raro que estos niños debuten con una masa mediastínica y tienen una incidencia mayor de afectación del SNC al diagnóstico. ^(8,30,31)

2.1.6.- DIAGNÓSTICO

La confirmación del diagnóstico se realiza mediante el estudio morfológico, citogenético y molecular del aspirado de médula ósea.

Ante un niño con sospecha de leucemia, debemos realizar una buena anamnesis en busca de signos y síntomas compatibles con el fracaso hematopoyético o la infiltración extramedular. La exploración debe ser exhaustiva y minuciosa. Se debe explorar la presencia de equimosis, petequias, adenopatías, palidez cutánea, etc., se debe palpar hígado y bazo, en los varones debemos palpar siempre los testículos. En la mayoría de los pacientes que se diagnostican de LLA, lo primero que se realiza y que confirma las sospechas es un hemograma. En él nos encontramos con una leucocitosis

a expensas de linfoblastos en un 50% de los casos aproximadamente, anemia en el 80% y trombopenia (con menos de 100.000/ μ L) en el 75%. En la extensión de la sangre periférica al microscopio, se suelen observar los linfoblastos (aunque no siempre aparecen). ^(8,30,31)

El diagnóstico definitivo de una leucemia aguda siempre se debe realizar mediante el análisis morfológico, molecular y citogenético del aspirado de la médula ósea. Nunca deberemos iniciar un tratamiento sin haber obtenido una muestra de médula ósea (MO). La presencia de al menos un 25% de blastos en la MO confirmará el diagnóstico. El subtipo de LLA se definirá con los estudios morfológicos, de biología molecular y citogenéticos de dicho aspirado. Se realizará examen del líquido cefalorraquídeo siempre en toda leucemia al diagnóstico, para descartar la afectación inicial del SNC. Una radiografía de tórax inicial nos permitirá conocer la existencia de una masa mediastínica. ^(7,8,30,31)

Otros estudios que se realizan al diagnóstico son: ecografía abdominal, serie ósea, estudio cardiológico (previo al tratamiento, que incluye fármacos cardiotóxicos), bioquímica sanguínea (incluyendo LDH, ácido úrico, calcio, fósforo, transaminasas, etc.), estudio de coagulación, serologías (hepatitis viral, VIH, herpes, CMV, etc.) e inmunoglobulinas. Si el paciente presenta fiebre, se deben obtener cultivos de sangre; cultivos de orina y heces según la presentación clínica y de cualquier lesión sospechosa e iniciar el tratamiento antibiótico adecuado. ^(7,8,30,31)

Las concentraciones séricas de DHL son elevadas en la mayoría de los pacientes, se relacionan con el grado de infiltración leucémica y son marcador determinante para el pronóstico de la enfermedad. El aumento de las concentraciones séricas de ácido úrico es común cuando hay gran carga leucémica, pues refleja aumento del catabolismo de las purinas. La hipercaliemia es rara, pero cuando aparece se debe a una proteína similar a la hormona paratiroidea que proviene de la infiltración leucémica del hueso.

Entre los estudios de gabinete son importantes:

- La radiografía de tórax, necesaria para detectar crecimiento del timo, de ganglios y masas mediastínicas, o derrame pleural. La mitad de los pacientes puede manifestar anomalías óseas, como osteólisis y osteopenia. (7,8,30,31)
- El ultrasonido, es útil para valorar la manifestación de hepatoesplenomegalia, que no se detecta en clínica, o edema testicular. (7,8,30,31)
- La tomografía, nos ayuda para localizar ganglios retro peritoneales o metástasis de otros cánceres asociados a LLA como los linfomas (7,8,30,31)
- La punción lumbar es una prueba importante que debe practicarse a todo paciente con leucemia linfoblástica, en especial la que se origina en estirpe B. El procedimiento se lleva a cabo para estudiar el líquido

cefalorraquídeo en búsqueda de células blásticas, que se identifican en más de la tercera parte de los pacientes con síntomas neurológicos.

(7,8,30,31)

De forma habitual la leucemia del sistema nervioso central se define por la aparición de al menos cinco leucocitos por microlitro de líquido cefalorraquídeo con células blásticas, mediante prueba centrífuga, o parálisis de pares craneales. Aunque hay estudios que informan que si se encuentra cualquier célula blástica en líquido cefalorraquídeo se indica tratamiento intratecal.

(7,8,30,31)

El procedimiento diagnóstico por excelencia en todo paciente en quien se sospecha leucemia es el aspirado de médula ósea, pues sirve para el estudio morfológico de las células de la médula. Por su morfología, las leucemias linfoblásticas agudas se clasifican según la FAB (que debe su nombre a que fue practicada por el consejo Franco-Americano-Británico en 1976), y hay tres subtipos: 4,6. (7,8,31,34)

1) LLA típica o LLA-L1: en 75% de los casos con células B y anomalías citogenéticas t (9:22), t (4:11) y t (1:19). (7,8,31,34)

2) LLA atípica o LLA-L2: en 20%, y puede estar representada por células T y anomalías citogenéticas 14q11 o 7q34. (7,8,31,34)

3) LLA parecida al linfoma de Burkitt o LLA-L3: con células B en 95% y células similares al linfoma de Burkitt que tiene t (8:14), t (8:22), t (2:8). Además clasifica a las de estirpe mieloide desde M0 hasta M7. Si se utiliza la morfología como medio único para clasificar las leucemias agudas puede haber margen de error diagnóstico, y por tanto de tratamiento, de casi 20% de los casos, puede no diferenciarse por ejemplo entre L1 y M0, L2 y M0, L1 y M1,4,6 por lo que el uso de las clasificaciones inmunológica, citogenética y de biología molecular, y en ocasiones de microscopia electrónica, permite establecer un diagnóstico más certero y el tratamiento adecuado. ^(7,8,31,34)

Las leucemias linfoblásticas tienen dos variantes determinadas por la línea celular que predomina: la primera es la más frecuente y en 76% se debe a las células linfocíticas tipo B; la segunda se encuentra en 20% de todas las LLA y se debe a las células tipo T. ⁽³⁵⁾

Como la leucemia linfoblástica aguda carece de hallazgos morfológicos y citoquímicos específicos, para la evaluación diagnóstica es esencial llevar a cabo el inmunofenotipo. Mediante los métodos inmunológicos es posible reconocer antígenos en la membrana celular o en su citoplasma, y algunos son específicos para diferentes poblaciones celulares. Los anticuerpos que distinguen los conjuntos de diferenciación, mejor conocidos como CD (*clusters of differentiation*), reconocen al mismo antígeno celular. La mayor parte de los antígenos leucocitarios carece de especificidad, por tanto se requiere panel de anticuerpos para establecer el diagnóstico y distinguir entre las diferentes subclases inmunológicas de las células leucémicas. El panel que se

recomienda, y que se utiliza en el Hospital Infantil de Investigaciones St. Jude, incluye marcador sensible para CD19: linaje de células B; CD7: linaje de células T; CD13 y CD33: células mieloides, y marcador citoplasmático específico para CD79: linaje de células B; CD3: células T, y mieloperoxidasa para células mieloides. Mediante este método se puede confirmar el diagnóstico en 99% de los casos. ^(35,37)

Alrededor de 80% de las leucemias linfoblásticas procede de las células B, así como 90% de los linfomas no Hodgkin. La mayor parte de las LLA son pre-B que expresan CD19 y CD10, y 50% expresa CD20. ^(35,37)

Las LLA-L3 con Ig (+) de superficie son morfológica y fenotípicamente iguales a las células del linfoma de Burkitt. Entre 20 y 30% de las LLA de adultos expresan antígenos mieloides CD13 y CD33, que se relacionan con peor pronóstico. ^(33,34,35)

La frecuencia de las LLA con células B es muy alta y la de células T es menor. La línea celular determinada por las células T expresará antígenos CD7 y CD2 que la definirán. La LLA de células T se considera muy agresiva y suele expresar CD2, CD5 y CD7, y cuando aparecen CD4- y CD8- tienen mal pronóstico. Por último, se utiliza la clasificación basada en la citogenética, pues en la mayor parte de las leucemias se encuentra alteración cromosómica. Esto porque la LLA proviene de una célula madre linfopoyética que ha sufrido daño genético, y que origina transformación maligna y proliferación no controlada de la misma. Se estima que 60% de pacientes adultos y 70% de niños pueden ser

clasificados en subgrupos terapéuticos según el cromosoma dañado. La aparición de hiperdiploidías (>50% cromosomas) e hipodiploidías (<45 cromosomas) tiene relevancia clínica. ^(33,34,35)

Las primeras ocurren en 25% de los casos de niños y 6 a 7% de los de adultos, esto puede llevar a un pronóstico favorable. Lo anterior se refleja en el aumento de la acumulación celular de metotrexato, que aumenta la sensibilidad de los metabolitos y favorece la apoptosis de estas células. Las translocaciones son los cambios de cariotipo de la LLA más significativos clínica y biológicamente. ^(33,34,35)

Muchas de las translocaciones identificadas en los casos de LLA de células B y T se originan por errores en los mecanismos de recombinación normal que dan lugar a los genes del receptor de los antígenos. Una alteración que indica mal pronóstico en LLA es el cromosoma Filadelfia con t (9q+:22q-) (q34.1:q11.2) que produce también el gen quimérico llamado BCR/ABL (*breakpoint cluster region/Abelson*), que codifica la síntesis de las proteínas p190, característica de leucemia linfoblástica, y p210, de leucemia mieloide crónica, ambas con función de tirosinasa. ^(33,34,35)

El cromosoma Filadelfia aparece en 2% de los casos adultos y la manifestación de esta alteración se vincula con mal pronóstico. El gen MLL (*mixed lineage leukemia*) (11q23) se localiza en el cromosoma 11 y se encuentra alterado en las leucemias linfoblásticas y mieloide agudas, predomina en el segundo tipo, secundario al empleo de fármacos inhibidores de la topoisomerasa II, y en algunas LLA de estirpe B. Se asocia con mal pronóstico. ^(33,34,35)

2.1.6.1.- CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

2.1.6.1.1.- EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

La edad en el momento del diagnóstico tiene una fuerte importancia pronóstica que refleja las diferentes características biológicas subyacentes de la LLA en los distintos grupos de edad. Los niños pequeños (de un año a menos de diez) tienen una mejor supervivencia sin enfermedad (SSE) que los niños mayores, los adolescentes o los lactantes. La mejora del pronóstico en niños menores se explica, por lo menos de forma parcial, por la presentación más frecuente de características citogenéticas favorables en los blastocitos leucémicos, incluso la hiperdiploidía con 51 o más cromosomas o trisomías cromosómicas favorables, o el ETV6-RUNX1 (t(12;21) también conocido como translocación TEL-AML1). El desenlace para los adolescentes mejoró de forma significativa con el transcurso del tiempo. En múltiples estudios retrospectivos se indicó que los adolescentes de 16 a 21 años tienen un desenlace mejor cuando se los trata con protocolos pediátricos en vez de protocolos de adultos. ^(33,34,35)

Los lactantes con LLA tienen un riesgo particularmente alto de fracaso del tratamiento. El cual es más común en lactantes menores de 6 meses y en aquellos que presentan recuentos de leucocitos muy altos o una respuesta deficiente a la profase de prednisona. Los lactantes con LLA se pueden dividir en dos subgrupos de acuerdo con la presencia o ausencia de translocaciones que comprometen el gen MLL localizado en el cromosoma 11q23. Aproximadamente 80% de los lactantes con LLA tienen reordenamiento del gen

MLL. La tasa de translocaciones genéticas del MLL es muy alta en lactantes menores de 6 meses; de 6 meses a 1 año, la incidencia de translocaciones del MLL disminuye, pero se mantienen más altas de lo que se observa en niños mayores. Los lactantes con leucemia y translocaciones del gen MLL tienen recuentos muy altos de glóbulos blancos (GB), aumento de la incidencia de compromiso del sistema nervioso central (SNC) y un desenlace precario. Los blastocitos de los lactantes con translocaciones en el MLL son por lo general negativos al CD10 y expresan índices altos de FLT3. A la inversa, los lactantes cuyas células leucémicas tienen una configuración de la línea germinal del gen MLL presentan con frecuencia un inmunofenotipo CD10-positivo de células B precursoras. Estos lactantes tienen un desenlace mucho mejor que los lactantes con LLA caracterizada por translocaciones del MLL. Los lactantes diagnosticados en el primer mes de vida tienen recuentos de GB más altos, mayor incidencia de translocaciones del MLL, tasa de recaída mucho más alta y supervivencia general más precaria en comparación con los lactantes mayores de 1 mes en el momento del diagnóstico. ^(33,34,35)

2.1.6.1.2 .- RECUENTO DE GLOBULOS BLANCOS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

Los pacientes de LLA de células B precursoras y recuentos de Glóbulos blancos (GB) altos en el momento del diagnóstico tienen un aumento del riesgo de fracaso del tratamiento en comparación con los pacientes con recuentos iniciales bajos de Glóbulos blancos. En general, se usa un recuento de

Glóbulos blancos de 50.000/ μ l como punto operativo de corte entre un mejor pronóstico y un pronóstico más precario aunque la relación entre recuento de Glóbulos blancos y pronóstico es más una función continua que un paso funcional. La mediana del recuento de Glóbulos blancos en el momento del diagnóstico es mucho más alta para la LLA de células T (>50,000/ μ l) que para la LLA de células B precursoras (<10,000/ μ l) y no hay un efecto uniforme del recuento de Glóbulos blancos B en el momento del diagnóstico sobre el pronóstico de la LLA de células T. Un factor que podría explicar la falta de efecto pronóstico del recuento de GB en el momento del diagnóstico puede ser el precario desenlace observado para la LLA de células T con el fenotipo temprano de células T precursoras, dado que los pacientes con este subtipo parecen tener un recuento más bajo de Glóbulos blancos en el momento del diagnóstico (mediana <50,000/ μ l) en comparación con otros pacientes de LLA de células T. ^(33,34,35)

2.1.6.1.3.- COMPROMISO DEL SNC EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

La presencia o ausencia de leucemia del SNC en el momento del diagnóstico tiene significado pronóstico. Los pacientes con diagnóstico de punción lumbar no traumática, se pueden ubicar en una de las tres categorías siguientes de acuerdo con la cantidad de GB/ μ l y la presencia o ausencia de blastocitos en la citoscopia:

SNC1: líquido cefalorraquídeo (LCR) que resulta negativo para la presencia de blastocitos en la citospina, independientemente del recuento de GB. ^(33,34,35)

SNC2: LCR con menos de 5 GB/ μ l y citospina positiva para blastocitos. ^(33,34,35)

SNC3 (enfermedad del SNC): LCR con 5 GB/ μ l o más y citospina positiva para blastocitos. ^(33,34,35)

En comparación con los pacientes clasificados como SNC1 o SNC2, los niños con LLA que presentan enfermedad del sistema nervioso central (es decir, SNC3) en el momento del diagnóstico, corren un mayor riesgo de fracasar ante el tratamiento (tanto dentro del SNC como sistémicamente). La importancia pronóstica adversa relacionada con el estado SNC2, si lo hubiera, se puede superar mediante la aplicación de terapia intratecal más intensiva, en especial durante la fase de inducción. Una punción lumbar traumática (≥ 10 eritrocitos/ μ l) que incluya blastocitos en el momento del diagnóstico parece relacionarse con un aumento del riesgo de recaída en el SNC e indica un desenlace general más precario. Para determinar si un paciente con punción lumbar traumática (con blastocitos) se debería tratar como SNC3, el Children Oncology Group (COG) utiliza un algoritmo en que se relaciona el recuento de Glóbulos blancos y glóbulos rojos en el líquido cefalorraquídeo y la sangre periférica. ^(34,35,36)

2.1.6.1.4 .- COMPROMISO TESTICULAR EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

El compromiso testicular manifiesto en el momento del diagnóstico se presenta en aproximadamente 2% de los varones, en general, en la LLA de células T. En los ensayos de LLA tempranos, el compromiso testicular en el momento del

diagnóstico era un factor pronóstico adverso. Sin embargo, con la terapia inicial más enérgica, no parece que el compromiso testicular en el momento del diagnóstico tenga importancia pronóstica. Por ejemplo, en el estudio de la European Organization for Research and Treatment of Cancer no se notificó una importancia pronóstica adversa al compromiso testicular manifiesto en el momento del diagnóstico. El papel de la radioterapia en el compromiso testicular no está claro. En un estudio del St. Jude Children's Research Hospital (SJCRH) en el 2005, se indica que se puede lograr un buen resultado con quimioterapia convencional enérgica sin radiación. El COG también adoptó esta estrategia para los jóvenes con leucemia testicular que se resuelve totalmente al finalizar el tratamiento de inducción. El COG considera que los pacientes con compromiso testicular corren un mayor riesgo independientemente de la presentación de otras características, pero la mayoría de los otros grupos de ensayos clínicos grandes en los Estados Unidos y Europa, no consideran la enfermedad testicular como una característica de riesgo alto. ^(35,37,38)

2.1.6.1.5 .- SÍNDROME DE DOWN (TRISOMÍA 21)

El desenlace para los niños con síndrome de Down y LLA se notificó en general como algo inferior a los desenlaces observados en los niños sin síndrome de Down. La supervivencia sin complicaciones (SSC) y la supervivencia general (SG) más bajas de los niños con síndrome de Down parecen relacionarse con tasas más altas de mortalidad relacionada con el tratamiento y con la ausencia de características biológicas favorables. Sin embargo en un estudio en España corrobora el número de complicaciones infecciosas y tóxicas es superior al de

las de pacientes sin Síndrome de Down, por lo que tanto la supervivencia global (SG) como la supervivencia libre de eventos (SLE) se ven marcadamente afectadas, pero si tienen mejor pronóstico al tratamiento en la leucemia. ^(37,38,39)

Los pacientes con síndrome de Down y LLA tienen una incidencia mucho más baja de anomalías citogenéticas favorables tales como el ETV6-RUNX1 o trisomías de los cromosomas 4 y 10. En un informe del COG, entre los pacientes de LLA de células B precursoras que carecían de translocaciones del MLL, BCR-ABL1, ETV6-RUNX1 o trisomías de los cromosomas 4 y 10, la SSC y la SG fueron similares en los niños con síndrome de Down o sin este. ^(37,38,39)

2.1.6.1.6 .- SEXO

En algunos estudios, el pronóstico de las niñas con LLA es ligeramente mejor que el de los niños con LLA. Una de las razones del mejor pronóstico para las niñas es la presentación de recaídas testiculares en los niños, pero los niños también parecen tener un riesgo mayor de recaída de médula ósea y de SNC debido a factores que todavía no se entienden bien. No obstante, en ensayos clínicos con tasas altas de SSC a los cinco años (>80%), los resultados en los niños está acercándose al resultado en la niñas. ^(37,38,39)

2.1.6.1.7 .- RAZA

Las tasas de supervivencia de niños negros e hispanos con LLA fueron ligeramente más bajas que las tasas de niños blancos con LLA. Esta diferencia

puede depender del tratamiento. En un informe del SJCRH no se encontró diferencia en los desenlaces por grupos raciales. A los niños asiáticos con LLA les va un poco mejor que a los niños blancos. La razón por la que los niños blancos y asiáticos tienen un mejor desenlace que los niños negros e hispanos, se puede explicar de manera parcial por los diferentes espectros de los subtipos de LLA. Por ejemplo, los negros tienen una mayor incidencia de LLA de células T y tasas menores de subtipos genéticos favorables de LLA. Sin embargo, estas diferencias no explican en su totalidad las diferencias raciales que se observan en los desenlaces. ^(37,38,39)

2.1.7.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

El diagnóstico diferencial de la LLA debe incluir enfermedades no neoplásicas, como: la artritis crónica juvenil, la mononucleosis infecciosa (presencia de linfocitos activados), la púrpura trombocitopénica idiopática (presencia de trombocitopenia aislada de origen autoinmune), anemia aplásica (se debe realizar biopsia de MO), linfocitosis secundaria a una infección aguda viral, síndrome hipereosinofílico, etc. También, otros tumores de la edad pediátrica pueden confundirnos en nuestro diagnóstico. Es el caso del neuroblastoma, del retinoblastoma o del rhabdomyosarcoma, que por sus localizaciones podrían sugerir infiltración leucémica en esas localizaciones. ^(7,8)

2.1.8.- GRUPO DE RIESGO

La clasificación de riesgos se basa en las características que presentan de los pacientes y la respuesta al tratamiento atendiendo a los factores pronósticos, estos grupos de pacientes podrían dividirse en 3 apartados

2.1.8.1.- BAJO RIESGO: LLA de estirpe celular B, edad entre 1 y 9 años, recuento leucocitario inicial menor de 50.000 y pre- 438 sentar la fusión TEL-AML1 y/o las tri-somías 4, 10 y/o 17. La relación de contenido de ADN en las células leucémicas a que en las células diploides normales G0/G1) de 1,16 o más, o la translocación t (12; 21) (ETV6-RUNX1). Los pacientes que cumplen estos criterios tienen un pronóstico excelente. ^(6,7,40,41)

2.1.8.2.- RIESGO ESTÁNDAR: las mismas características que el grupo de bajo riesgo pero sin presentar las alteraciones citogenéticas (fusión TEL-AML1 o trisomías). Cualquier paciente con un nivel de enfermedad mínima residual de 1% o más en el aspirado de médula ósea en 19 días de la remisión inducción o 0,10 a 0,99% de enfermedad mínima residual después de la finalización de 6 semanas de inducción. ^(6,7,40,41)

2.1.8.3.- ALTO RIESGO: resto de los pacientes con LLA de estirpe B y pacientes con LLA de estirpe T. Este grupo lo constituyen un reducido número de pacientes, constituido principalmente por los enfermos que no logran una remisión completa tras el tratamiento de inducción y aquellos con cromosoma Philadelphia positivo t(9:22). Enfermedad mínima residual de 1% o más después de la finalización de la terapia de inducción y afectación del SNC. ^(6,7,40,41)

2.1.8.4.- LACTANTES

La leucemia en el lactante (niños menores de un año), por su peor pronóstico, se considera un grupo de riesgo aparte. La supervivencia libre de enfermedad en un estudio reciente en el Reino Unido (*Infant 92*) fue de tan sólo 33% a los

cuatro años. El trasplante de progenitores hematopoyéticos se ha demostrado como una buena alternativa terapéutica en la leucemia del lactante. ^(6,7,40,41)

2.1.9.- TRATAMIENTO

Se lo realiza en base al Protocolo Total 15 el cual es el tratamiento utilizado en el servicio de pediatría del hospital de SOLCA Quito. La supervivencia a 5 años en la tasa Terapia total XV fue del 93,5%, que es superior a los resultados de todos los grandes estudios. Este resultado también se compara favorablemente con el reciente resultado (87,5%) para pacientes menores de 15 años de edad que fueron tratados entre 2000 y 2004 en los Estados Unidos. Los cinco años las tasas de supervivencia del 97,7% para riesgo estándar y 89,7% para alto riesgo células precursoras reportado por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) fueron especialmente gratificante. El estudio del protocolo XV demostró que con la intensificación de la quimioterapia sistémica e intratecal y la irradiación craneal profiláctica puede ser omitido totalmente sin comprometer la supervivencia global. ^(6,7,40,41)

2.1.10.- DESENLACE GENERAL DE LA LLA

Con los tratamientos actuales que incorporan terapia sistémica (por ejemplo, quimioterapia combinada) y terapia preventiva específica del sistema nervioso central (por ejemplo, quimioterapia intratecal, con radiación craneal o sin ella), más de 95% de los niños con LLA logran la remisión y entre 75 y 90% sobreviven sin recidiva de leucemia durante por lo menos cinco años desde el momento del diagnóstico. ^(36, 37,40,41)

A pesar de los avances mencionados en el tratamiento para la LLA infantil, aún quedan por contestar numerosas preguntas de tipo biológico y terapéutico antes de lograr la meta de curar a todos los niños afectados por la LLA con la menor toxicidad posible. La investigación sistemática de estos temas exige ensayos clínicos amplios y la oportunidad de participar en estos se ofrece a la mayoría de los pacientes o familiares. Los ensayos clínicos para niños y adolescentes con LLA se diseñan en general para comparar el tratamiento aceptado actualmente como estándar con regímenes de investigación que buscan mejorar las tasas de curación o disminuir la toxicidad. En ciertos ensayos, en los que la tasa de curación del grupo de pacientes es muy alta, se puede solicitar una reducción del tratamiento. La mayoría de los avances realizados en la identificación de tratamientos curativos para la LLA infantil y otros tipos de cánceres infantiles se lograron por medio de descubrimientos realizados por investigadores y probados en ensayos clínicos aleatorizados controlados con cuidado. ^(36, 37,40,41)

2.2.- NEUTROPENIA FEBRIL.

2.2.1.- DEFINICIÓN:

La fiebre cuando se asocia a neutropenia siempre debe considerarse de origen infeccioso, hasta descartar esta posibilidad, ya que si no se maneja adecuadamente con antibióticos por vía parenteral, se asocia a alta mortalidad. La infección es secundaria a la neutropenia y depende del grado y tiempo de duración de esta. ^(43,44)

Se define a la *Neutropenia febril* como: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de 1.500/mm³ acompañado de fiebre. Se debe tomar en cuenta que se define fiebre como la temperatura oral > 38,3° C (101° F) en ausencia de causas ambientales obvias; o de 38.0 ° C (100.4 ° F) por al menos una hora, o temperatura axilar > 38,5 °C en un control o > 38 °C en dos controles sucesivos, con un intervalo de al menos 4 horas. ^(43,44)

Los pacientes con fiebre neutropénica presentan un riesgo muy elevado de tener complicaciones graves, y por ello deben ser tratados precozmente con antibióticos. Esta estrategia ha supuesto un éxito considerable en la reducción de las tasas de mortalidad. ^(43,44)

En los últimos años asistimos a un cambio de paradigma en el manejo de este síndrome. La tendencia de la mayoría de los grupos de trabajo es establecer parámetros que permitan diseñar estrategias diagnósticas y terapéuticas individualizadas, basadas en la predicción del riesgo, sin olvidar las particularidades epidemiológicas y de la flora bacteriana en cada centro.

Recientemente se han publicado varios ensayos randomizados que han sugerido que el tratamiento domiciliario puede ser tan eficaz como el ingreso con antibióticos intravenosos. No obstante, los criterios de inclusión de dichos estudios utilizan modificaciones empíricas de los modelos pronósticos de Talcott y Mascc, que tienen tasas de error del 5-6%. Por tanto, para poder elaborar un algoritmo terapéutico efectivo basado en el riesgo, urge conocer mejor las características del enfermo con neutropenia febril. ^(43,44,45)

Los reactantes de fase aguda han demostrado su utilidad como marcadores pronósticos en diversas Infecciones. Diversos estudios sugieren que cuando se emplean criterios clínicos y marcadores de fase aguda de forma conjunta, se evalúa mejor al paciente. Por otra parte no se deben olvidar las bases clínicas y microbiológicas de la fiebre neutropénica, que determinarán la elección del antibiótico más adecuado y pueden recomendar el tratamiento hospitalario.

Finalmente, es preciso conocer mejor las variables específicas de pronóstico del episodio tratado en el domicilio, que pueden ser distintas a las consideradas en los modelos actuales. El objetivo final es garantizar que no se someta a los pacientes tratados en la casa a un exceso de riesgo innecesario. ^(43,44,45)

2.2.1.1.- EL SISTEMA DE TALCOTT

El primer sistema pronóstico se debe a Talcott, que en 1988 publicó una revisión retrospectiva, que incluyó al menos 50% de pacientes con tumores Hematológicos. El elevado número de pacientes con leucemia, limita su valor pronóstico, porque distorsiona la interpretación de los resultados en pacientes

con tumores sólidos. Por otra parte, el hecho de que el estudio es una revisión retrospectiva de casos, desembocó en que sólo se definieron 4 grupos pronósticos. Ello se ha planteado falsamente como una ventaja a la hora de su utilización en urgencias, pero en realidad lastra su valor predictivo. (45,46,47,48)

Tabla 1. Tabla de Talcott

<i>Grupo</i>	<i>Característica</i>	<i>Tasa de complicaciones</i>	<i>Mortalidad</i>
I	Nosocomial	34%	13%
II	Comorbilidad	55%	12%
III	Neoplasia sin control	31%	18%
IV	Ninguna	2%	0%

Tabla de Talcott

FUENTE: A. Carmona Bayonas, J. A. Herrero Martínez, J. Martínez García, M. Marín Vera, M. De las Heras González, A. Navarrete Montoya., Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. Revisión crítica Oncología, 2006; 29 (5):206-218

El grupo I comprende los casos que acontecen en mitad de un ingreso por otro motivo. El grupo II incluye la neutropenia febril con algún signo de deterioro clínico desde el principio, es decir, con alguna complicación secundaria al proceso infeccioso, ya establecida. El grupo III principalmente incluye a pacientes con leucemia que no han entrado en remisión completa tras un ciclo de quimioterapia. El grupo IV comprende al resto de pacientes, y es el más numeroso (70% de los episodios). La validación del estudio encontró que el 5% de los pacientes considerados de bajo riesgo desarrollaron complicaciones. Un

oncólogo dispuesto a ofrecer un alta precoz en función de este sistema se enfrenta con varios problemas. ^(45,46,47,48)

Si el paciente pertenece a los dos primeros grupos, es obvia la necesidad de ingreso: el paciente ya está grave y por tanto hay que ofrecer todas las medidas de soporte. No obstante, salta a la vista que estas dos variables son estadísticamente muy potentes, pero en cambio inefectivas desde un punto de vista práctico, ya que indican una situación de gravedad en la que el único traje a medida debe ser ingresar al enfermo con antibióticos por vía intravenosa. Es posible que si este cajón de sastre se hubiese excluido, otras variables más sutiles como la mucositis hubiesen tenido una consideración diferente. ^(45,46,47,48)

2.2.1.1.1.- CRÍTICAS AL SISTEMA DE TALCOTT

La alta tasa de complicaciones graves del grupo I (34%) se debe a la inclusión de pacientes con leucemia que pasan toda la aplasia medular en el hospital, y por tanto es probable que sufran no una, sino varias complicaciones asumidas como parte ineludible del protocolo de quimioterapia, en contraste con la evolución habitual de los enfermos con tumores sólidos. ^(45,46,47,48)

Respecto al grupo II, en su propia definición lleva implícito un criterio de ingreso y cuidado máximo, por lo cual, como decimos, su utilidad se ve limitada. ^(45,46,47,48)

El grupo III, abarca a pacientes con leucemia que no han entrado en remisión completa tras un ciclo de quimioterapia. En pacientes con tumores sólidos es

difícil demostrar una progresión intra-tratamiento, y de hecho Talcott clasificó a los enfermos en este estrato utilizando técnicas diagnósticas solicitadas con posterioridad al ingreso por fiebre neutropénica, y ni siquiera está claro que criterio de progresión se empleó. (48,49)

Por último, el grupo IV abarca a individuos que seguían un régimen ambulatorio de quimioterapia, y aparentemente no tenían otro problema salvo la fiebre y un hemograma con neutropenia de grado 4, lo cual abarca a la mayoría de los pacientes. El significado biológico de este estrato reside en que si un paciente sigue estable a pesar de no haber sido tratado, es poco probable, que tras comenzar los antibióticos atravesase complicaciones. (48,49)

Probablemente, el merito de los estudios de Talcott reside en haber sugerido que la fiebre neutropénica no es un síndrome homogéneo, y por tanto requiere un tratamiento individualizado. En su estudio, el principal factor que predijo un curso clínico sin complicaciones tras los antibióticos, fue no tenerlas ya antes de los mismos. (47,48,49)

2.2.1.2.- EL SISTEMA MASCC

El grupo MASCC evaluó a 1531 pacientes pertenecientes a 15 países. Por tanto, se trató de un estudio más grande, de tipo prospectivo, que nuevamente incluyó al menos a un 50% de pacientes con neoplasias hematológicas. Tras la realización del análisis multivalente quedaron 8 variables como factores de riesgo independiente. Dichas características fueron asociadas a una puntuación. (47,48,49)

El valor máximo es 26 y a más puntos mejor pronóstico. Una puntuación ≥ 21 identifica al grupo de bajo riesgo con los siguientes parámetros predictivos:

S=80%, E= 71%, valor predictivo positivo (VPP)=94%, valor predictivo negativo (VPN)= 39%. ^(47,48,49)

Hay que subrayar el alto VPP que ofrece el sistema. No obstante, el 6% de pacientes identificados como de bajo riesgo, tuvieron una complicación importante y el 1% murió, lo cual puede ser considerado una cifra poco asumible para tomar una decisión crítica. ^(47,48,49)

Por último, los pacientes considerados de alto riesgo, tuvieron una tasa de complicaciones del 39% con un 14% de mortalidad. En junio de 2004 se publicó una validación prospectiva del método MASCC20. El 70% de los pacientes tenían tumores sólidos, pero el resto padecían enfermedades hematológicas. De los 58 pacientes calificados como de bajo riesgo (≥ 21 puntos), solo 1 tuvo como complicación una infección fúngica, y se recuperó tras el tratamiento. Por el contrario, de los 22 pacientes catalogados como de alto riesgo, el 50% experimentaron complicaciones, y el 36% falleció. Llama la atención la mejora de los valores estadísticos de esta validación, frente al estudio original, con un VPP 98.3%, circunstancia poco frecuente que los autores achacan en parte a la mayor proporción de enfermos con neoplasia sólida. Estos datos son una confirmación del buen pronóstico de la neutropenia febril en pacientes con tumores sólidos. ^(47,48,49)

2.2.1.2.1.- PROBLEMAS DEL SISTEMA MASCC

Hay que destacar que el punto de corte establecido en 21, surgió bajo la premisa de una asignación arbitraria, que concedía una importancia similar a todos los valores predictivos en liza. No obstante, en la práctica asistencial, las consecuencias de tratar ambulatoriamente a pacientes inestables (falso positivo) pueden ser catastróficas, mientras que ingresar a un exceso de enfermos estables es asumible. (47, 50, 51)

Tabla 2. Tabla de Massc

<i>Característica</i>	<i>puntos</i>
1. Asintomático o síntomas leves	5
2. No hipotensión (Tas > 90 mm Hg)	5
3. No EPOC	4
4. No infección fúngica previa	4
5. No deshidratación que requiera fluidoterapia	3
6. Síntomas moderados	3
7. Paciente ambulatorio	3
8. Edad <60 años	2

Tabla de
MASSC

FUENTE: A. Carmona Bayonas, J. A. Herrero Martínez, J. Martínez García, M. Marín Vera, M. De las Heras González, A. Navarrete Montoya., Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. Revisión crítica Oncología, 2006; 29 (5):206-218

En efecto, si se utiliza como corte 22 puntos, aumenta la tasa de error en la clasificación del 30 al 45%, por una pérdida de especificidad, pero el VPP, que es lo que realmente importa, asciende del 94 al 97%. Aparte de las consideraciones estadísticas, al estudio MASCC se le puede criticar que soslaya el valor del tratamiento de soporte. No sin razón los hematólogos se quejan que su aplicación estricta desemboca en errores como estratificar de bajo riesgo y por tanto, apto para continuar tratamiento conservador en el

ámbito domiciliario, a un paciente sometido a trasplante con soporte de progenitores hematopoyéticos. (47, 50, 51)

Por el contrario, las bajas cifras de mortalidad del trasplante autólogo son debidas al seguimiento casi intensivo. De esta forma, el sistema MASCC no reconoce la multiplicidad de problemas que atraviesa en su evolución un paciente con un tumor, con las barreras mucosas alteradas y con un síndrome mielotóxico global. La anemia o la trombopenia no tienen cabida como predictores de complicaciones, porque el abordaje hospitalario las impide. Si los pacientes no tienen más problemas es porque se les transfunde, se les hidrata, se corrigen alteraciones analíticas leves y todo ello solo es posible realizarlo dentro de una infraestructura hospitalaria. (47, 50, 51)

En el estudio MASCC, algunas variables útiles pueden haber quedado eclipsadas, por la enorme fuerza estadística de otras variables como la 2 y la 5, que no olvidemos son complicaciones ya establecidas, dentro de un sistema pronóstico de las mismas. Otro aspecto de preocupación lo constituye la introducción de parámetros subjetivos, como son las variables 1 y 6, referentes a la carga de enfermedad. (47, 50, 51)

Ello abre la puerta a la introducción de sesgos, pero además hay que considerar que el control de síntomas forma parte del tratamiento del cáncer, y por tanto es posible que algunos pacientes adscritos al apartado 6 de MASCC deban ser ingresados. El antecedente de infección fúngica (apartado 4) sólo es

un factor de riesgo en el paciente hematológico. Por todo ello, el sistema MASCC puede no ser muy útil en pacientes con tumores sólidos. ^(47, 50, 51)

Los dos sistemas pronósticos más estudiados son los de Talcott y MASCC, ambos presentan aspectos controvertidos en su metodología, que impiden una correcta valoración de ciertos factores de riesgo acreditados con anterioridad. Así, se han puesto sobre la mesa variables con poca entidad pronóstica (por ejemplo, la hipotensión o la deshidratación en el sistema Mascc, que son complicaciones establecidas en un sistema predictivo de las mismas), por el hecho de que son estadísticamente muy potentes. Además de ello, se ha tratado de caracterizar a una población demasiado heterogénea, con complicaciones no siempre infecciosas (progresión tumoral, hemorragias, arritmias...) y se ha incluido a demasiados pacientes con leucemia, lo cual distorsiona el análisis de los resultados. Es posible que estas consideraciones hayan permitido el eclipse estadístico de algunos rasgos que de verdad podrían ayudar a distinguir en urgencias, al paciente que va a seguir estable del que no. Los estudios validatorios de ambos sistemas, han encontrado tasas de falsos negativos (5-6%), que pueden ser consideradas inaceptables para tomar decisiones críticas. ^(47, 50, 52)

2.2.2.- CLASIFICACIÓN:

La Neutropenia se puede clasificar:

- Neutropenia moderada: $RAN \leq 1000/mm^3$. ^(50,53,54)

- Neutropenia severa: RAN \leq a 500/mm³, tiene una duración proyectada mayor de 7 días, es de rápida instalación, y se asocia con alteración de piel y mucosas. (50,53,54)
- Un RAN \leq a 100/mm³. En este tipo de Neutropenia según estudios realizados en Chile en el 2006 y en Colombia en el 2009 se relaciona con fiebre más de 10 días de duración y tiene un 20% de probabilidad de presentar bacteriemia y una mortalidad por sépsis de alrededor del 47%. (50,53,54)

2.2.3.- DIAGNÓSTICO

2.2.3.1.- EXÁMENES A SOLICITAR EN TODO PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL:

- Hemograma con recuento de plaquetas.
- Proteína C reactiva cuantitativa.
- Radiografía de tórax AP y lateral.
- Examen de orina completa y urocultivo. (51,52)
- Hemocultivos: en paciente sin catéter venoso central (CVC), dos muestras por punción venosa (hemocultivo periférico), con un lapso de 20 minutos entre sí. Volumen según edad: lactantes 2 cc, preescolares 4 cc, escolares 6-10 cc. En paciente con catéter venoso central (CVC), una muestra de cada lumen del dispositivo (hemocultivo central) y simultáneamente un hemocultivo periférico. Las técnicas de hemocultivo

convencional en equipo automatizado (ejemplo Bactec®, Bact/Alert® u otros que permitan medir el tiempo diferencial de crecimiento) y de hemocultivo cuantitativo (técnica que permite efectuar recuentos microbianos por ml de sangre extraída) son complementarias entre sí para el estudio de pacientes portadores de catéter venoso central (CVC) de larga duración. ^(55,56)

Localización más frecuente de las infecciones:

- Bacteriemia
- Infecciones relacionadas con catéteres intravasculares
- Cavidad oral (*C. albicans*, HVS)
- Faringe y esófago (HVS, CMV, bacterias, *C. albicans*)
- Infecciones intraabdominales (tiflitis, colitis pseudomembranosa)
- Pleuropulmonar
- Piel (sitios de punción, vías, periungueal) y partes blandas
- Raros: SNC, urinario, CV ^(47,55,56)

2.2.3.2- EXÁMENES A SOLICITAR SEGÚN ORIENTACIÓN CLÍNICA:

- **Piel:** Cultivo bacteriano de lesiones dérmicas que sean abordables por punción/aspiración. Frente a sospecha de infección por miembros de la familia *Herpes virida* (virus varicela, virus herpes simplex tipo I y II) se recomienda tinción de Tzank, muestra para cultivo viral o para reacción de polimerasa en cadena (RPC), según disponibilidad. ^(45,52,53,57)

- **Mucosas:** Examen directo (Gram, optativo tinción de Tzank) de las lesiones ulceradas o exudativas de mucosas oral/ocular/genital o anal. El cultivo de superficies mucosas se solicitará sólo si se sospecha un patógeno específico (ej: *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus* o *Candida albicans* en mucosa faríngea, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida sp* o *Chlamydia trachomatis* en mucosa genital). Se debe tomar en cuenta que los cultivos de la cavidad oral, mucosa genital y de región perineal arrojan resultados habitualmente difíciles de interpretar (infección *versus* colonización). (45,52,53,57)
- **Muestra respiratoria:** Si se sospecha etiología viral, tomar muestra de aspirado nasofaríngeo y realizar pruebas rápidas (IFD/IFI/ELISA) o aislamiento para VRS, ADV, virus influenza y parainfluenza. En paciente con infiltrado pulmonar difuso se recomienda ampliar el estudio, solicitando IgM para *Mycoplasma pneumoniae* y lavado broncoalveolar (LBA). La muestra obtenida por lavado broncoalveolar (LBA) debe ser estudiada para búsqueda de bacterias, virus y hongos, de acuerdo a la orientación clínica y epidemiología local. (45,52,53,57)
- **LCR:** Citoquímico, Gram y cultivo si existe la sospecha de una infección meníngea. (45,52,53,57)
- **Deposiciones:** Coprocultivo, estudio de virus entéricos y de parásitos en pacientes en que se sospeche la existencia de un foco enteral. (45,52,53,57)

2.2.4.- BASES CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS

Para ofrecer un tratamiento efectivo basado en factores pronósticos, es necesario considerar las bases clínicas o microbiológicas de la neutropenia febril. ^(45,52,53,57)

Dichos fundamentos son imprescindibles para guiar la elección de antibiótico, y por tanto pueden condicionar que el paciente pueda o no ser tratado fuera del hospital. En este sentido, es de especial relevancia el significado del uso previo de antibióticos como factor de riesgo y pronóstico de las infecciones. ^(58,59)

Por ejemplo, el uso previo de betalactámicos con limitada actividad frente a *S. pneumoniae* se asocia a cepas resistentes a penicilina, o *Haemophilus influenzae* productor de betalactamasas; la utilización anterior de quinolonas se asocia a infecciones urinarias por *E. coli* o *P. aeruginosa*, resistentes a ciprofloxacino; el empleo de levofloxacino se ha relacionado con la emergencia de cepas resistentes de *S. pneumoniae*, de *P. aeruginosa* y *S. aureus* resistente a meticilina. Por último, el uso previo de cefalosporinas de 3a generación se asocia a infecciones por microorganismos gram negativos productores de betalactamasas de espectro ampliado, *E. faecalis*, *S. epidermidis* y *S. pneumoniae* resistente a penicilina. ^(58,59)

Puesto que el consumo de antibióticos es muy frecuente en los enfermos con cáncer, este dato podría ayudar a seleccionar pacientes en los que va a fracasar el tratamiento oral. Dichas consideraciones también se aplican a los pacientes con fiebre neutropénica, que han recibido profilaxis antibiótica. Esta

estrategia reduce el número de episodios febriles y la incidencia de infecciones documentadas microbiológicamente, pero de forma intrigante, ello no se traduce en una disminución de la mortalidad específica. Una explicación podría ser la falta de poder estadístico, por el bajo número de fallecimientos en ambos grupos. No obstante, no se puede descartar que los episodios febriles que surgen en el contexto de un tratamiento profiláctico, tengan eventualmente un curso más complicado. En este sentido, se desconoce el rendimiento de los antibióticos de rescate, en pacientes que han recibido profilaxis. La cuestión se vuelve a suscitar en un ensayo británico publicado recientemente, que aleatoriza a 1565 pacientes en tratamiento con quimioterapia, a recibir de forma profiláctica levofloxacino versus placebo. Efectivamente, se constató una disminución significativa en la tasa de neutropenia febril y hospitalizaciones. (58,59)

Hay tendencia a la disminución de hemocultivos positivos (6.2% versus 7.9%) y sepsis graves (8 versus 16 pacientes), en el uso de levofloxacino. Es interesante destacar que en el subgrupo de pacientes sépticos, el pronóstico fue peor si habían recibido profilaxis previa (4/8 frente a 4/16 fallecimientos), aunque los eventos fueron escasos para arrojar conclusiones definitivas. (58,59)

Por ello, no se puede descartar que la profilaxis tuviera un impacto negativo en el rendimiento del tratamiento de rescate posterior. En definitiva, todas las circunstancias capaces de provocar un cambio en la flora bacteriana endógena, como serían el consumo de esteroides y el ingreso reciente, (muy frecuentes

en los enfermos con cáncer), podrían constituir importantes factores pronósticos a tener en cuenta. ^(60,61)

Otro apartado interesante es la valoración del foco infeccioso. Los ensayos clínicos con frecuencia no incluyen un número suficiente de pacientes para hacer un análisis de subgrupos a este respecto. Además, las infecciones en el paciente con neutropenia febril se caracterizan por la escasez de hallazgos clínicos, debido a la incapacidad de generar una respuesta inflamatoria adecuada. Por otra parte, en el paciente neutropénico la bacteriemia puede ser resultado de la entrada en el torrente sanguíneo de flora endógena procedente del tracto gastrointestinal, generalmente sin una infección evidente de tejidos.

En caso de existir un foco clínico asociado, este puede considerarse el resultado de una diseminación hidatógica de gérmenes saprofitos, más que el origen primario de la bacteriemia. Debido a ello, algunos estudios sugieren que es el foco infeccioso más que la propia bacteriemia, lo que confiere un mal pronóstico en el paciente neutropénica, ya que constituye un marcador de extensión y agresividad del microorganismo causal. Sin embargo, no hay información de subgrupos referente a infecciones poco extensas (blefaritis, gingivitis, faringitis leves...), aunque es posible que su pronóstico sea similar a la fiebre de origen oculto, al no reflejar el resultado de una extensión hematológica. ^(60,61)

Talcott concluyó que la bacteriemia se asociaba a un peor pronóstico en todos los grupos excepto el 4. Diversos ensayos clínicos han registrado una menor

tasa de éxito terapéutico sin modificación del esquema inicial en los pacientes con bacteriemia. (60,61)

No obstante, no existe unanimidad respecto al rendimiento del tratamiento correcto en pacientes con y sin bacteriemia. Pero, es posible que este rendimiento si disminuya en el domicilio, donde el cumplimiento terapéutico es más difícil de asegurar. (60,61)

La mayoría de los estudios de tratamiento oral han excluido a los pacientes con infecciones clínicas localizadas, por lo que no existen datos pronósticos sobre esta población. Por tanto, una buena forma de avanzar podría ser perfeccionar un método predictivo que discriminara si el paciente que se va enviar a casa tiene una infección bacteriana o no. Un parámetro que tiene correlación con la tasa de bacteriemia es la profundidad de la neutropenia. En el estudio de Talcott constituyó un dato desfavorable en los grupos I-III pero no en el IV. (48.54,55)

En cambio, en el estudio MASCC la neutropenia de grado IV se asoció a un peor pronóstico de forma estadísticamente significativa, aunque no resultó ser un factor de riesgo independiente en el análisis multivalente. (48.54,55)

Algunos ensayos de tratamiento ambulatorio con un alto porcentaje de pacientes con un nadir <100 neutrofilos/mm³ han comunicado una tasa inaceptable de pacientes reingresados con bacteriemias graves. Es decir, en una situación en la que no se pueda garantizar el cumplimiento terapéutico, es

posible que la profundidad de la neutropenia sea un dato a tener más en cuenta. (54,55,56,57)

Uno de los principales factores para mejorar la eficacia terapéutica de los tratamientos consiste en el conocimiento de los microorganismos más frecuentes en cada comunidad. Ello permite seleccionar de forma empírica los antibióticos con una mayor tasa de sensibilidad. Desafortunadamente, algunos ensayos con tratamiento ambulatorio no comunican el mapa microbiológico de los lugares donde se llevaron a cabo. Ello limita mucho la extrapolación de resultados a hospitales con un perfil de resistencias diferente. Por tanto, los centros que en el futuro ofrezcan tratamientos ambulatorios, deben asegurar que se efectúen análisis epidemiológicos periódicos, y no se puede descartar que en algunos hospitales la única opción terapéutica en un momento determinado sea el tratamiento con antibióticos intravenosos. (62,63)

Las enfermedades infecciosas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en el paciente con cáncer. Los factores que contribuyen en distinta medida a incrementar el riesgo del paciente oncológico de adquirir una infección son muy numerosos:

- _ Neutropenia
- _ Disrupción de las barreras cutáneo-mucosas
 - punciones digitales
 - punciones venosas
 - aspirado de médula ósea
 - inserción de accesos venosos permanentes

- _ Esplenectomía y asplenia funcional
- _ Corticoides y otros fármacos linfotóxicos
- _ Trasplante de progenitores hematopoyéticos
- _ Inmunodeficiencia asociada con la neoplasia primaria
- _ Enfermedad en etapa avanzada
- _ Neoplasia hematológica refractaria
- _ Malnutrición ^(62,63)

2.2.4.1.- LA MUCOSITIS COMO FACTOR DE RIESGO

La mucositis no se considera una variable pronóstica en el método MASCC o Talcott. Sin embargo, la interrupción de barreras ha sido implicada numerosas veces como factor de riesgo de bacteriemias y sepsis graves. ^(64,65)

Desgraciadamente, el estudio del grupo MASCC excluyó de forma arbitraria a la mucositis como variable a estudio. Los trabajos de Talcott la relacionan enigmáticamente con un descenso en el riesgo de complicaciones. Una interpretación posible es que, en ciertos pacientes, la mucositis y el síndrome febril asociado a neutropenia sean una consecuencia común de una infección vírica, pero no hay muchos datos que sustenten esta hipótesis. Por otra parte, quizá la controversia resida en la dificultad para valorar de forma objetiva el estómago y el colon, que probablemente tengan más importancia que la boca. Recientemente, un ensayo aleatorio con palifermin (factor de crecimiento de queratinocitos) versus placebo, ha reavivado el interés por el tema de la mucositis, ya que se observó una correlación entre el descenso en la tasa de

mucositis de grado 4, y la aparición de neutropenia febril (75 versus 92%, $p < 0.05$), con una tendencia a la disminución en la tasa de bacteriemias. ^(62,63)

La boca deberá examinarse cuidadosamente en busca de mucositis, la que se clasificará en los siguientes grados: ^(45,62,63)

- **Grado 1 o *incipiente***. La mucosa oral está enrojecida, brillante y con posibles áreas blanquecinas. Las encías se encuentran aumentadas de volumen. La lengua saburral, roja, seca y edematosa. Se describe ardor espontáneo y continuo. ^(45,62,63)

- **Grado 2 o *moderado***. A lo anterior se agregan úlceras localizadas. El niño se resiste a comer por el dolor. ^(45,62,63)

- **Grado 3 o *grave***. Hay intenso eritema y ulceraciones o áreas blanquecinas. El gran dolor impide al paciente comer y beber, e incluso deglutir saliva. ^(45, 62,63)

2.2.4.2.- LA INMUNOSUPRESIÓN COMO FACTOR DE RIESGO

El efecto de la quimioterapia sobre el tejido linfoide es un tema complejo y poco explorado. No obstante, se sabe que el deterioro de la función de los linfocitos T tiene gran repercusión clínica en pacientes con leucemia, debido a la alta prevalencia de reactivaciones víricas. La toxicidad asociada a quimioterapia es el principal factor responsable de este deterioro inmunológico. Este fenómeno también ha sido documentado en pacientes con tumores sólidos sometidos a quimioterapia estándar. Se ha observado una disminución de linfocitos T en

pacientes tratadas con CMF como quimioterapia adyuvante. La fludarabina predispone a ciertas infecciones oportunistas y los toxanos pueden producir linfopenias severas y asociarse a infecciones no neutropenias, independientemente del uso de esteroides. Algunos reportes han implicado a *C. albicans* y VHS en la mitad de los casos de mucositis y fiebre neutropénica, aunque una relación causal es especulativa. ^(62,63)

A pesar de todo, persiste la creencia de que la inmunosupresión es un fenómeno transitorio y poco relevante clínicamente, en la neutropenia febril de pacientes con tumores sólidos. No obstante, es posible que el deterioro inmunológico asociado a reactivación vírica, pudiera ser un hecho interesante como hipótesis etiológica en un subgrupo de pacientes, lo que permitiría ofertar un tratamiento individualizado. ^(62,63)

2.2.5.- ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Las decisiones sobre la terapia antibacteriana empírica inicial en el paciente con episodios de neutropenia febril se deben basar en tres factores principales:

a. Categorización del episodio en cuanto a riesgo. ^(46,62,63)

b. Manifestaciones clínicas que orienten hacia una determinada localización de la infección. ^(46,62,63)

c. Estadísticas microbiológicas de cada institución hospitalaria. ^(46,62,63)

El paso inicial es decidir si el paciente es candidato a recibir tratamiento oral ambulatorio, o si por el contrario debe permanecer hospitalizado para

tratamiento intravenoso; en general existen tres esquemas: monoterapia, dos antibióticos sin glicopéptido (vancomicina) y terapia con glicopéptido más uno o dos antibióticos. ^(62,63)

2.2.5.1.- PACIENTES DE BAJO RIESGO

Podemos consideras como pacientes de bajo riesgo a:

- Edad mayor de 1 año.
- Episodio extranosocomial.
- Fiebre menor de 39 °C.
- Monocitos mayor de 100 elementos/mcL.
- Neutrófilos mayor de 100 elementos/mcL
- Ausencia de foco clínico.
- Ausencia de comorbilidad.
- Enfermedad de base controlada.
- Expectativa de neutropenia menor a 7 días.
- Hemocultivos negativos.
- PCR menor a 90 mg/dl. ^(48, 62,63)

En los episodios de bajo riesgo se recomienda tratamiento con Ceftriaxona sola o más Amikacina. No se recomienda el uso empírico de Cefalosporinas ni penicilinas con acción anti-pseudomónica, ya que riesgo de padecer una infección por *P. aeruginosa* en estos pacientes es extremadamente bajo, menor a 5%. Igualmente puede contemplarse como alternativa el uso de una Cefalosporina de cuarta generación (cefepime) como monoterapia. ^(62,63)

No se recomienda el uso de carbapenémicos . Diversos estudios prospectivos y randomizados han podido demostrar que los niños con NF de bajo riesgo pueden ser tratados con eficacia utilizando nuevas modalidades terapéuticas: tratamientos abreviados, secuenciales, orales y/o ambulatorios. Los pacientes de bajo riesgo deben revalorarse a las 24 horas de haber comenzado el tratamiento parenteral. ^(62,63)

De persistir con criterios de bajo riesgo podrá rotarse el tratamiento a la vía oral (Cefixima, acetil-cefuroxima o Ciprofloxacina) y completar el tratamiento en esta modalidad o podrán mantener terapia ambulatoria con antimicrobianos iv de utilización cada 24 horas (Ceftriaxona). La implementación de cualquiera de estas terapias que implique el manejo ambulatorio de los pacientes con NF de bajo riesgo es factible si el hospital a cargo cuenta con capacidad de respuesta los siete días de la semana, 24 horas al día, personal entrenado y población educada para estar alerta frente a signos clínicos que impliquen la necesidad de re consultar. ^(62,63)

Los pacientes con leucemia de reciente diagnóstico, sin haber recibido aún tratamiento quimioterápico, pueden presentar blastos en la sangre periférica. Aunque estos niños no cumplan estrictamente con la definición de neutropenia, el tratamiento antimicrobiano empírico deberá iniciarse ante la presencia de fiebre, foco clínico y/o signos de sepsis. Es necesario enfatizar que los criterios de alto y bajo riesgo han sido validados para los episodios de NF post quimioterapia. ^(48, 62,63)

En un meta-análisis reciente en el que se incluyeron quince estudios, cuatro de ellos de niños, se concluyó que según la evidencia actual se puede hacer tratamiento oral en niños con neutropenia febril hemodinámicamente estables.

(64,65)

En un estudio efectuado en Chile se comparó el tratamiento ambulatorio con el hospitalario de Ceftriaxona y Teicoplanina y no se hallaron diferencias en cuanto a eficacia; en algunos centros de dicho país se utilizan para el tratamiento oral en niños los siguientes antibióticos: Amoxicilina/Clavulanato, Cefuroxime o Ciprofloxacina. (64,65)

En casos no complicados se puede usar monoterapia pero aún no está clara la superioridad de una u otra droga; en una revisión sistemática de ensayos clínicos, ocho de los cuales correspondían a pacientes pediátricos, se concluyó que la monoterapia de amplio espectro debe ser considerada como el tratamiento estándar en niños. (64,65)

Debido a la reducción de la frecuencia de las bacterias gramnegativas como agentes etiológicos durante los años recientes, se ha planteado en algunos estudios la conveniencia de reevaluar si es necesario adicionar aminoglicósidos al tratamiento. Por otra parte, Mustafa y colaboradores compararon la eficacia de Cefepime y Ceftazidime en 68 pacientes; hallaron curación en 58% y 47%, respectivamente, sin muertes ni efectos adversos asociados. Otros estudios han llegado a la misma conclusión, mientras que se consideraron como agentes útiles para la monoterapia los siguientes: Ceftazidime, Piperacilina/tazobactam, Meropenem e Imipenem/cilastatina. (56,57,58)

En la terapia combinada se debe resaltar que cualquiera de los regímenes debe incluir antibióticos contra Pseudomonas. Entre las combinaciones estudiadas se encuentran: piperacilina/tazobactam + netilmicina con las que se encontró que la seguridad y la eficacia eran adecuadas; Ciprofloxacina + piperacilina/tazobactam; Gentamicina + Piperacilina/tazobactam; Cefepime y Amikacina, todos ellos con resultados similares. ^(64,65)

2.2.5.2- PACIENTES DE ALTO RIESGO

La neutropenia de alto riesgo es aquella cuyo recuento absoluto de neutrófilos es menor de 100 x mm³, tiene una duración proyectada mayor de 7 días, es de rápida instalación, y se asocia con alteración de piel y mucosas. Estos criterios se cumplen siempre en el paciente con leucemia aguda. Existe consenso en la actualidad que la neutropenia febril de alto riesgo debe ser reconocida como una emergencia médica. El paciente debe ser hospitalizado, recibir tratamiento antibiótico inmediato, empírico, intravenoso, bactericida y en dosis máximas, que tenga cobertura al menos frente a bacilos Gram (-). ^(49,64,65)

En resumen los factores de alto riesgo en niños con neutropenia y fiebre son:

1. Al ingreso del paciente

- Mal estado general
- Celulitis de cara, pericateter o perineal
- Gingivitis necrotizante
- Mucositis grave
- Enteritis
- Dificultad respiratoria grave

- Enfermedad de base de riesgo
- Expectativa de tener neutropenia mayor de 7 días de duración
- Presencia de signos marcados de co-morbilidad graves asociados
- PCR > 90 mg/l
- Plaquetas < 50.000/mm³
- Neutrófilos o monocitos < 100/mm³
- Quimioterapia reciente (últimos 7 días)

2. A las 48-72 h

- Hemocultivos positivos
- Persistencia de la fiebre
- Foco clínico no controlado
- Aparición de signos de co-morbilidad
- Aparición de signos clínicos (punto 1) ^(54,64,65)

Se aplican los mismos conceptos sobre monoterapia o terapia combinada intravenosa que para los pacientes de bajo riesgo. La adición de Vancomicina al tratamiento inicial está indicada ante la presencia de microorganismos grampositivos (*Staphylococcus aureus*, estreptococos del grupo viridans y *Enterococcus spp*), infecciones asociadas a catéter o hipotensión; sin embargo, el uso indiscriminado de este antibiótico, y de cefalosporinas de amplio espectro, ha favorecido el incremento en esta población de la frecuencia de bacterias grampositivas y la aparición de *Enterococcus* resistentes. Datos recientes describen el uso rutinario de Vancomicina en algunos hospitales, sin aplicar los criterios aceptados por la Sociedad Americana de Enfermedades

Infecciosas (IDSA, por su sigla en inglés), a pesar de la sospecha de tener *Enterococcus* resistentes a ella en el respectivo hospital. ^(66,67)

En los pacientes que están recibiendo terapia nefrotóxica, como cisplatino o altas dosis de metotrexate, se debe evitar el uso de aminoglicósidos, o limitarlo a cinco días; en los que son alérgicos a penicilina se deben utilizar Ciprofloxacina y Teicoplanina; si por alguna razón recibieron Ciprofloxacina profiláctica, se debe iniciar aztreonam, que por no tener actividad contra anaerobios hay que asociarlo con Metronidazol, especialmente si hay ulceración grave de las mucosas. ^(66,67)

Cuando el paciente haya recibido por lo menos tres a cinco días de tratamiento se debe evaluar la eficacia del mismo; la continuación de la terapia dependerá de su condición clínica y de los hallazgos microbiológicos. En algunos países se ha considerado que es seguro y efectivo el cambio a Cefexime oral en niños luego de la terapia intravenosa por 48 a 72 horas en las que no han tenido signos de sepsis ni mucositis al ingreso o durante el tratamiento y cuyos recuentos de neutrófilos sean mayores de 100/ μ L. ^(66,67)

2.2.5.2.1.- RIESGO DE SEPSIS.

Se ha podido discriminar, dentro de los episodios de NF de alto riesgo de IBI, aquellos pacientes que presentan un riesgo mayor de desarrollar una sepsis. En Chile se realizó un estudio el cual tuvo como conclusión la propuesta de un modelo de predicción de riesgo de sepsis en base a: la edad de los niños (> 12

años), la determinación de PCR cuantitativa (> 90 mg/L) y de IL 8 (> 300 pg/mL) al ingreso y a las 24 horas de evolución.^(45,57,68)

De igual forma en un estudio retrospectivo de 12.446 fichas clínicas de pacientes bajo 21 años de edad que evaluó datos de egreso de hospitales de Estados Unidos de América con diagnóstico de cáncer o de NF, se reportó una mortalidad de 3% y los factores de riesgo asociados a esta fueron: edad $<$ de un año o > 12 años, tipo de cáncer (leucemia mieloide y segundo cáncer), presencia de bacteriemia o sepsis, presencia de hipotensión arterial, de neumonía o EFl79. Así se determinó que la mortalidad asociada a NF es de orden de 2 a 3% en niños, siendo mayor en pacientes con episodios de NF de alto riesgo.^(45,57,68)

En América Latina se ha determinado la mortalidad en 2,5% gracias a dos estudios prospectivos realizados en el año, que se publicaron, con el objetivo de identificar factores de riesgo asociados a mortalidad en niños con cáncer. Uno de estos estudios, realizado en Argentina, identificó en una población de 714 episodios, tres factores: enfermedad de base avanzada, co-morbilidad y presencia de bacteriemia.^(45,57,68)

El otro estudio, realizado en Chile, identificó al momento del ingreso ocho variables relacionadas con riesgo de morir durante el episodio de NF en 561 episodios analizados: recaída de leucemia, hipotensión arterial, diagnóstico de sepsis, RAN < 100 céls/mm³, RAM < 100 céls/mm³, nitrógeno ureico > 18

mg/dL, PCR sérica > 90 mg/L y positividad de cultivos obtenidos de un sitio estéril. (45,57,68)

2.2.5.2.2.- CELULITIS

La celulitis es una infección difusa de los tejidos blandos que no está circunscrita o limitada a una región; pero que se disemina a través de los espacios tisulares y a lo largo de los planos aponeuróticos. Su presencia puede sugerir mayor riesgo de mortalidad en el paciente con neutropenia febril. (57,69)

Las infecciones de piel y partes blandas en zonas de la cara, la boca, del catéter y el periné son las más predictoras de mortalidad. En ellas participan los bacilos gramnegativos e incluyen a *P. aeruginosa* en su génesis. (57,69)

Se considera:

- **Infección del sitio de salida del catéter** a la infección superficial (edema, eritema, calor y dolor) en un área comprendida hasta dos centímetros de la salida del dispositivo, en ausencia de infección sistémica. (57,69)
- **Infección del túnel** a la que compromete el tejido celular subcutáneo (edema, eritema, calor, dolor y/o supuración) en un área comprendida más allá de los dos centímetros del sitio de salida del catéter, en ausencia de infección sistémica.
- **Infección del reservorio** es la que compromete el tejido celular subcutáneo sobre el mismo sitio de implantación, en ausencia de infección sistémica. (57,69)

2.2.5.2.3.- ENTERITIS

Su presencia puede sugerir mayor riesgo de mortalidad en el paciente con neutropenia febril. La enteritis es una inflamación del intestino delgado, es causada por comer o beber sustancias contaminadas con bacterias o virus. Los microorganismos se alojan en el intestino delgado y causan inflamación e hinchazón. La inflamación también puede comprometer el estómago (gastritis) y al intestino grueso (colitis). Los síntomas pueden comenzar de horas a días después de que la persona resulta infectada y pueden abarcar: ^(45,57,70)

- Dolor abdominal
- Distensión abdominal
- Diarrea aguda y grave
- Inapetencia
- Vómito

2.2.5.2.4.- ENFERMEDAD RESPIRATORIA.

Las enfermedades respiratorias son causas predisponentes de padecer neutropenia febril siendo la sintomatología la tos, taquipnea y dificultad respiratoria. La infección respiratoria es una inflamación del sistema respiratorio que abarca desde de la laringe, tráquea, bronquios y alveolos; la misma que puede ser causada generalmente por agentes bacterianos, virales u hongos.

^(45, 57,70)

Si un paciente oncológico, padece la sintomatología, quizá pudiera tener dificultades para respirar, tener tos y fiebre. El examen físico y la historia clínica pueden ser de ayuda para determinar si padece de infección respiratoria. La radiografía del tórax y los análisis de sangre también pueden ser de ayuda para determinar qué mal está padeciendo. El tratamiento depende de la causa de la enfermedad. Si ésta causa es por bacterias, los antibióticos podrán ser de ayuda. La neumonía viral puede mejorar sin antibióticoterapia, pero en los pacientes con neutropenia febril es una de las causas para que el paciente permanezca hospitalizado por largo tiempo. ^(57,71)

2.2.5.2.5.- PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) CUANTITATIVA SÉRICA:

Se ha demostrado que su elevación se correlaciona con la presencia de infección bacteriana. Aumenta a partir de las 8 horas de comenzada la infección y alcanza su máximo entre las 24 y 48 horas del inicio de la misma. Una cifra mayor a 90 mg/L es un predictor significativo de infección bacteriana invasora (IBI). ^(57,72)

2.2.5.2.6.- PROCALCITONINA Y CITOQUINAS

Son marcadores sensibles para la predicción precoz de sepsis en niños con NF. Su elevación es precoz y permite la detección rápida de la infección sistémica. ^(57,73,74)

2.2.5.2.7.- PLAQUETAS.

Plaquetas < 50.000 céls/mm³ son signos predictores de riesgo de infección y muerte. Estos parámetros se deben controlar al inicio y luego cada uno o dos días, según la condición y evolución del paciente. ^(75,76)

El trastorno de la coagulación más frecuente en la unidad de cuidados intensivos (UCI) es la trombocitopenia, siendo una complicación bien conocida en pacientes críticos. ^(75,76)

Pero las plaquetas, además de su principal activación en la coagulación y trombosis, juegan un papel fisiopatológico cada vez más conocido en la mediación de la inflamación y la infección. ^(75,76)

La frecuencia de la trombocitopenia varía con la definición utilizada, el tipo de población crítica evaluada y el momento de su determinación. Habitualmente se define como aquella cifra de plaquetas $<150.000/_{\mu}l$; una cifra $\leq 50.000/_{\mu}l$ se considera una trombocitopenia grave. ^(75,76)

2.2.6.- SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL

Todos los niños que cursan con NF deben ser evaluados en forma diaria hasta que el RAN sea ≥ 500 céls/mm³ y se encuentren sin fiebre. La eficacia del tratamiento antimicrobiano empírico deberá ser evaluada luego de 72 horas (4to día) en los pacientes de alto riesgo y a las 24-48 horas en los niños con episodios de bajo riesgo. ^(66,67)

La evolución se catalogará en base al control de diferentes variables:

- Evaluación clínica: Control de estado general, curva térmica, estado hemodinámico y hallazgos al examen físico. ^(54,77,)
- Evaluación de laboratorio: La medición de PCR sérica es recomendable en los primeros tres días en forma diaria. El RAN (rango de neutrófilos absolutos) y el RAM (rango de monocitos absolutos), así como el recuento de plaquetas, se realizará en general dos veces por semana, o más seguido en situaciones especiales, según indicación del médico oncólogo, hasta que la cifra de RAN sea ≥ 500 céls/mm³, la de RAM ≥ 100 céls/mm³ y la de plaquetas ≥ 50.000 céls/mm³. ^(54,68,77)
- Evaluación microbiológica: Considerar los resultados microbiológicos para los ajustes de la terapia antimicrobiana. Se recomienda además, siempre que sea posible, repetir la toma de muestra de los exámenes microbiológicos que hayan resultado positivos hasta lograr su negativización. ^(54,68,77)

Habitualmente la media de duración de la fiebre en episodios de alto riesgo es entre 5 y 7 días y en episodios de bajo riesgo de 2 a 3 días. ^(54,68,77)

2.2.6.1.- EPISODIOS DE ALTO RIESGO.

La primera evaluación se realiza luego de 72 horas de terapia antimicrobiana (4to día). En caso que la evolución clínica haya sido favorable y no se hayan aislado cocáceas grampositivas o *P. aeruginosa* en los hemocultivos se sugiere el retiro de la cobertura con glucopéptidos o antimicrobianos anti-pseudomónicos si hubieran sido indicados al ingreso. En caso de evolución

clínica desfavorable, se volverá al análisis clínico y de laboratorio sugerido al ingreso, y se ajustará la terapia antimicrobiana de acuerdo a los hallazgos clínicos, microbiológicos y a la epidemiología de las infecciones en el lugar de trabajo. Todo este análisis se volverá a repetir al 7mo día de evolución, realizando los estudios y ajustes necesarios nuevamente. ^(54,70,78)

2.2.6.2.- EPISODIOS DE BAJO RIESGO.

Los pacientes con episodios de bajo riesgo deben revalorarse a las 24 horas de haber comenzado el tratamiento parenteral, con el fin de confirmar su categorización como episodio de bajo riesgo. Para esto se requiere un examen clínico detallado y la determinación de una segunda medición de PCR cuantitativa. El resto de los parámetros de bajo riesgo comprendidos en la historia clínica no variarán en esta segunda evaluación. ^(54,79)

La reafirmación de bajo riesgo a las 24 horas de evolución en un episodio de NF es importante porque si la consulta fue muy precoz, el paciente puede haber experimentado variaciones clínicas y de laboratorio en sus primeras horas de evolución que son relevantes de pesquisar. Esto implica la posibilidad de realizar terapias selectivas, como tratamiento ambulatorio con antimicrobianos orales o parenterales. ^(54,79)

La implementación de manejo ambulatorio en los niños con NF de bajo riesgo es posible si el hospital a cargo cuenta con capacidad de respuesta adecuada, personal entrenado y población educada en estar alerta frente a signos clínicos que impliquen la necesidad de reconsultar. ^(54,79)

2.2.7.- MEDIDAS DE CUIDADO GENERAL AL PACIENTE

- a. De preferencia, individual para minimizar la exposición a patógenos transmisibles. ^(54,80)
- b. Utilización de filtros de aire de alta frecuencia asociado a presión positiva, ya que el ambiente protegido con filtros ha demostrado su eficacia sólo en la prevención de aspergilosis, si bien parece razonable pensar que el aire filtrado puede disminuir la incidencia de otras infecciones transmitidas por vía aérea. ^(54,78,79) Este tipo de ambiente sólo se recomienda en aquellos casos en que exista alto riesgo de infección por *Aspergillus* spp, como son los pacientes en los cuales es predecible una neutropenia prolongada (> de 15 días) y los que experimentarán una intensa mucositis post-QT. ^(54,80)
- c. La limpieza se debe realizar a base de guías escritas sobre los servicios ambientales. Se deben utilizar desinfectantes de uso hospitalario y evitar el uso de alfombras. ^(54,80)
- d. Se recomienda el consumo de agua hervida y alimentos cocidos para los pacientes inmunocomprometidos. ^(54,80)
- e. El lavado de manos con jabón líquido común reduce significativamente el número de microorganismos presentes. ^(54,76) La higiene de manos deberá realizarse siempre antes y después del contacto con el paciente y antes de realizar cualquier procedimiento. ^(54,80)

- f.* Se recomienda el uso de mascarilla para el personal si presenta infección de vías aéreas mientras asiste al paciente, y para el paciente si sale de su habitación para estudios y procedimientos. ^(54,55,69)
- g.* Es importante la ducha diaria, higiene perineal luego de evacuar deposiciones y el lavado frecuente de manos. También se recomienda la higiene oral buscando especialmente un efecto de arrastre mediante enjuagues con solución salina fisiológica estéril y bicarbonato de sodio, el uso de un cepillo de cerdas suaves, y la higiene dental con eliminación de focos infecciosos. ^(54,69,80)
- h.* Los acompañantes no deben estar cursando enfermedades transmisibles, no es recomendable la asistencia de niños y, en general, las visitas se restringirán a un número de personas que el personal de salud sea capaz de educar y supervisar. ^(54,80)

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS

3.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ¿Qué correlación existe entre los factores de riesgo versus el pronóstico y la evolución de los pacientes con Neutropenia febril con diagnóstico primario de leucemia del servicio de pediatría del Hospital de SOLCA de la ciudad de Quito, en el período de Junio 2009 a Junio 2011?
- ¿Qué patologías se asocian con más frecuencia a Neutropenia Febril en pacientes con diagnóstico primario de Leucemia?

3.2.- HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

La existencia de factores de riesgo determina la evolución y pronóstico de la Neutropenia febril en pacientes con diagnóstico primario de Leucemia en el servicio de pediatría del Hospital de SOLCA de la ciudad de Quito.

CAPITULO IV: OBJETIVOS

4.1.- OBJETIVO GENERAL

Conocer la correlación entre factores de riesgo versus el pronóstico y la evolución de la neutropenia febril en pacientes con diagnóstico primario de leucemia en el hospital de SOLCA de Quito.

4.2.- OBJETIVOS ESPECIFICOS

Identificar los factores de riesgo que pueden llevar al paciente con leucemia a una Neutropenia febril moderada en el hospital de SOLCA de Quito.

Priorizar los factores de riesgo frecuentes asociados a Neutropenia Febril severa en pacientes con diagnóstico primario de Leucemia en el hospital de SOLCA de Quito.

Establecer cuáles son los reactantes de fase aguda que indican pronóstico de la Neutropenia febril en pacientes con diagnóstico primario de Leucemia en el hospital de SOLCA de Quito.

Determinar por qué la Neutropenia Febril disminuye la calidad de vida en el paciente con diagnóstico primario de Leucemia en el Hospital de SOLCA de Quito.

CAPÍTULO V: MATERIAL Y MÉTODOS

5.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo, longitudinal que pretende establecer la correlación existente entre los factores de riesgo asociados al pronóstico y evolución de la Neutropenia febril en pacientes con diagnóstico primario de leucemia que hayan requerido hospitalización en el Hospital de SOLCA de la ciudad de Quito en un período de dos años.

5.2.- UNIDADES DE OBSERVACIÓN

La recolección de datos se realizó mediante un instrumento de registro preestablecido tomando como base las historias clínicas existentes en los archivos de SOLCA. (Anexo 1)

5.3.- UNIVERSO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Pacientes con diagnóstico primario de Leucemia del servicio de pediatría del Hospital de SOLCA de la ciudad de Quito que fueron hospitalizados con cuadro de Neutropenia Febril en el período de Junio 2009 a Junio 2011.

El cálculo del tamaño de la muestra para el estudio se realiza en base a la prevalencia de eventos de neutropenia febril presentados en todos los pacientes con diagnóstico de leucemia en tratamiento activo en el Hospital de SOLCA durante los años 2009 a 2011

Según los datos obtenidos en el departamento de Pediatría del hospital de SOLCA tenemos que del total de los 117 pacientes con diagnóstico de leucemia activos hasta el año 2010, de los cuales 57 eran pacientes nuevos del mismo año.

En el año 2010 se registró un total de 127 ingresos (eventos) con diagnóstico de Neutropenia febril en el departamento de Pediatría del Hospital de SOLCA. Siendo 101 de éstos registrados con diagnóstico primario de Leucemia.

De este modo para el cálculo de la muestra se tomó en cuenta la población con neutropenia febril en el año 2010 (101 casos)

$$n = \frac{z^2 \times p \times q}{e^2}$$
$$n = \frac{3,84 \times 0,73 \times 0,27}{0,0025}$$
$$n = 308,8$$

Donde:

n= tamaño de la muestra

$z^2 = 1,96^2$ (la seguridad del estudio es del 95%)

p = proporción esperada

q = 1 - p

e= límite aceptado para el error muestral

Como conocemos el universo, entonces corregimos el tamaño muestral calculado con la fórmula para poblaciones finitas:

$$n' = \frac{n}{1 + \frac{n}{N}}$$

n' ajustada: 96 casos en total. ¹

Donde:

¹*Se entiende como evento a cada uno de los episodios de Neutropenia febril que haya tenido un paciente con diagnóstico primario de Leucemia. De este modo un paciente puede tener uno o dos eventos.

N = Tamaño de la población

Debido a la presencia de variables de prevalencia desconocidas para corregir el efecto de muestreo se decidió trabajar con 192 eventos (1*) que representó el total de pacientes con diagnóstico primario de Leucemia y Neutropenia Febril que fueron hospitalizados durante el periodo de estudio.

5.4.- SELECCIÓN DE PACIENTES

5.4.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Historias clínicas de Pacientes pediátricos del hospital de SOLCA, con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda (LLA) de alto, bajo o riesgo estándar que hayan requerido hospitalización por diagnóstico de Neutropenia febril.

5.4.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Historias Clínicas de Pacientes con diagnósticos oncológicos diferentes a leucemia
- Historias Clínicas de Pacientes hospitalizados con alza térmica sin neutropenia
- Historias Clínicas de Pacientes con Neutropenia sin alza térmica.
- Historias Clínicas de Pacientes no pediátricos

5.5.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Información incompleta de los registros médicos de la Historia clínica.

5.6.-OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

5.6.1.-VARIABLE INDEPENDIENTE:

ESPECIFICA	ESCALA	INDICADOR
<p>Neutropenia Febril</p> <p>Disminución del contaje de neutrófilos bajo el rango inferior normal acompañado de Temperatura oral: > 38,3° C o de 38.0 ° C por al menos una hora. Temperatura axilar: > 38,5 °C en un control o > 38 °C en dos controles sucesivos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Leve • Moderada • Severa 	<p># de casos con NF leve / total de obse.</p> <p># de casos con NF moderada/ total de obse.</p> <p># de casos con NF severa / total de obse.</p>

5.6.2.- VARIABLE INTERVINIENTE

ESPECIFICA	ESCALA	INDICADOR
<p>Leucemia Linfoblástica Aguda</p> <p>Pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo • Riesgo estándar • Alto riesgo 	<p># casos con LLA bajo riesgo / total de obs.</p> <p># casos con LLA riesgo estándar / total de obs.</p> <p># de casos con LLA alto riesgo / total obs.</p>

5.6.3.- VARIABLES DEPENDIENTES

ESPECIFICA	ESCALA	INDICADOR
Edad (por ciclo de vida)	0 a 2 años (lactante) 3 a 6 (preescolar) 7 a 11 años (escolar) 12 a 18 años (adolescente)	Observación del # de años Análisis de la media
Género	Hombre Mujer	# de hombres/total de observaciones # de mujeres/total de observaciones
Enfermedad de Base	<ul style="list-style-type: none"> • Patología Oncológica • Patología Cardíaca • Patología Neurológica 	<p># de casos con dg patología oncológica/ total de obs.</p> <p># de casos con patología cardíaca/ total de obs.</p> <p># de casos con patología neurológica/ total de obs.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Patología Metabólica • Enfermedad Sindrónica • Otros • Ninguna 	<p># de casos con patología metabólica/ total de obs.</p> <p># de casos con enf. sindrónica/ total de obs.</p> <p># de casos con otras patologías/ total de obs.</p> <p># de casos sin patología/ total de obs.</p>
<p>Antecedente de Sépsis</p> <p>presencia de hemocultivo positivo durante al menos 30 días previos a la aparición de la Neutropenia febril</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de sépsis. • Ausencia de sépsis 	<p># de casos que presentaron sépsis/ total de obs.</p> <p># de casos que no presentaron sépsis/ total de obs.</p>
<p>Días transcurridos desde la Quimioterapia</p> <p>Número de días transcurridos desde la última quimioterapia</p>	Número de días	Observación del # de días Análisis de la media
<p>Estado General</p> <p>Conjunto de signos que evidencia el estado hemodinámica del paciente</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bueno • Malo 	<p># de casos con buen estado general/ total de obs.</p> <p># de casos con mal estado general/ total de obs.</p>
<p>Presencia de Celulitis</p> <p>Patología de la piel caracterizada por proceso infecciosos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cara • Perianal • Catéter • Otros sitios • Ninguno 	<p># de casos con celulitis en cara / total de obs</p> <p># de casos celulitis perianal / total de obs.</p> <p># de casos celulitis alrededor de catéter/ total de obs.</p> <p># de casos celulitis en otro lugar / total de obs</p> <p># de casos sin celulitis/ total de obs</p>
<p>Mucositis</p> <p>Presencia de inflamación y penetración dolorosa de las membranas de la mucosa oral de los pacientes sometidos en la quimioterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • G0I • GI • GII • GIII • G IV 	<p># de casos sin mucositis / total de obs</p> <p># de casos con mucositis GI / total de obs.</p> <p># de casos con mucositis GII/ total de obs.</p> <p># de casos con mucositis GII / total de obs</p> <p># de casos con mucositis G IV/ total de obs</p>
<p>Enteritis</p> <p>Patología digestiva caracterizada por diarrea por proceso infeccioso</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Ninguna 	<p># de casos con diarrea / total de obs.</p> <p># de casos sin diarrea / total de obs.</p>
Enfermedad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> • IVAS 	# de casos con IVAS /

Evidencia de patología respiratoria origen infeccioso.	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonías • Otros • Ninguno 	<p>total de obs.</p> <p># de casos con Neumonía / total de obs.</p> <p># de casos con otra infección de vía respiratoria / total obs.</p> <p># de casos sin infección de vías respiratorias / total de obs.</p>
<p>Duración de la Neutropenia Febril</p> <p>Tiempo de duración de la Neutropenia Febril</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ a 7 días • Mayor a 7 días 	<p># de casos con NF ≤ 7 días / total de obs.</p> <p># de casos con NF ≥ 8 días / total de obs.</p>
<p>Días de hospitalización</p> <p>Número total de días que el paciente fue hospitalizado por Neutropenia febril</p>	Número de días	Observación del # de días Análisis de la media
<p>Proteína C Reactiva (PCR)</p> <p>Elevación de Proteínas plasmáticas que incrementa sus niveles en respuesta a la inflamación, en la fase aguda</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 20mg/L • Entre 20 y 40 mg/L • ≥ 40 mg/L 	<p># de casos con PCR ≤ 20 mg/L / total obs.</p> <p># de casos con PCR entre 20 – 40 mg/L / total de obs</p> <p># de casos con PCR ≥ 40 mg/L / total obs.</p>
<p>Procalcitonina (PCT)</p> <p>Elevación que indica la presencia de un proceso activo de infección</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 1 ng/ml • Entre 1 y 2 ng/ml • ≥ 2 ng/ml 	<p># de casos con PCT ≤ 1 ng/ml / total obs.</p> <p># de casos con PCT entre 1-2 ng/ml / total de obs</p> <p># de casos con PCT ≥ 2 ng/ml / total obs.</p>
<p>Contaje de plaquetas</p> <p>La disminución de plaquetas (PLT) pueden indicar la presencia de un proceso infeccioso</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 5000 • 5000 – 150000 • ≥ 150000 	<p># de casos con PLT ≤ 5000 / total obs.</p> <p># de casos con PLT entre 5000-150000 / total de obs</p> <p># de casos con PLT ≥ 150000 / total obs</p>
<p>Antibióticoterapia</p> <p>Esquemas antibióticos utilizados en pacientes con Neutropenia febril</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ceftazidima/amikacina 2. Cefepime/ amikacina 3. vanco/Amikacina/fluconazol: 4. Otros 5. Sin esquema de antibióticos 	<p># de casos con esquema antibiótico 1 / total obs.</p> <p># de casos con esquema antibiótico 2 / total de obs</p> <p># de casos con esquema antibiótico 3 / total obs</p> <p># de casos con otros esquemas antibióticos / total obs.</p> <p># de casos sin esquema antibiótico/ total de obs</p>

5.7.- ESTUDIO ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo los resultados se presentaron en porcentaje, media y error estándar de la media (EEM). Para el estudio analítico se utilizó la prueba de T de STUDENT, por medio de la cual se realizó comparación de varianzas y medias, posteriormente se procedió a realizar con los resultados significativos un estudio de Correlación de Pearson. Se consideró como resultado estadísticamente significativo una $p > 0.05$.

Se utilizó el programa Statistical Package for the Social Sciences versión 19 (SPSS 19).

5.7.1.- PROCEDIMIENTOS ÉTICOS

La información fue recolectada directamente de las historias clínicas, sin existir riesgo alguno para los pacientes. El formulario de recolección de datos fue debidamente autorizado por los tutores de la investigación y por el departamento de docencia del Hospital de SOLCA.

Además se debe considerar que la investigación se encontraba debidamente supervisada por profesionales calificados, quienes dieron su asesoramiento para así llevar el manejo adecuado de la información.

5.7.2.- DESCRIPCIÓN DEL LUGAR DE ESTUDIO

El estudio fue realizado en el Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala de SOLCA (Sociedad de lucha contra el cáncer), el mismo que cuenta con un total de 160 camas. El servicio de pediatría atiende a pacientes de entre 0 y 18 años y cuenta con 30 camas para hospitalización.

A este hospital por los servicios con los que dispone se le ha designado como atención de especialidades de cuarto nivel de complejidad, siendo este el único Hospital especializado en lucha contra el cáncer.

La atención que brinda el hospital está dirigida al público en general.

Según los datos obtenidos en el departamento de Pediatría del hospital de SOLCA tenemos que del total de los 117 pacientes con diagnóstico de leucemia activos hasta el año 2010.

CAPITULO VI: RESULTADOS

RESULTADOS

6.1.- ANALISIS DESCRIPTIVO

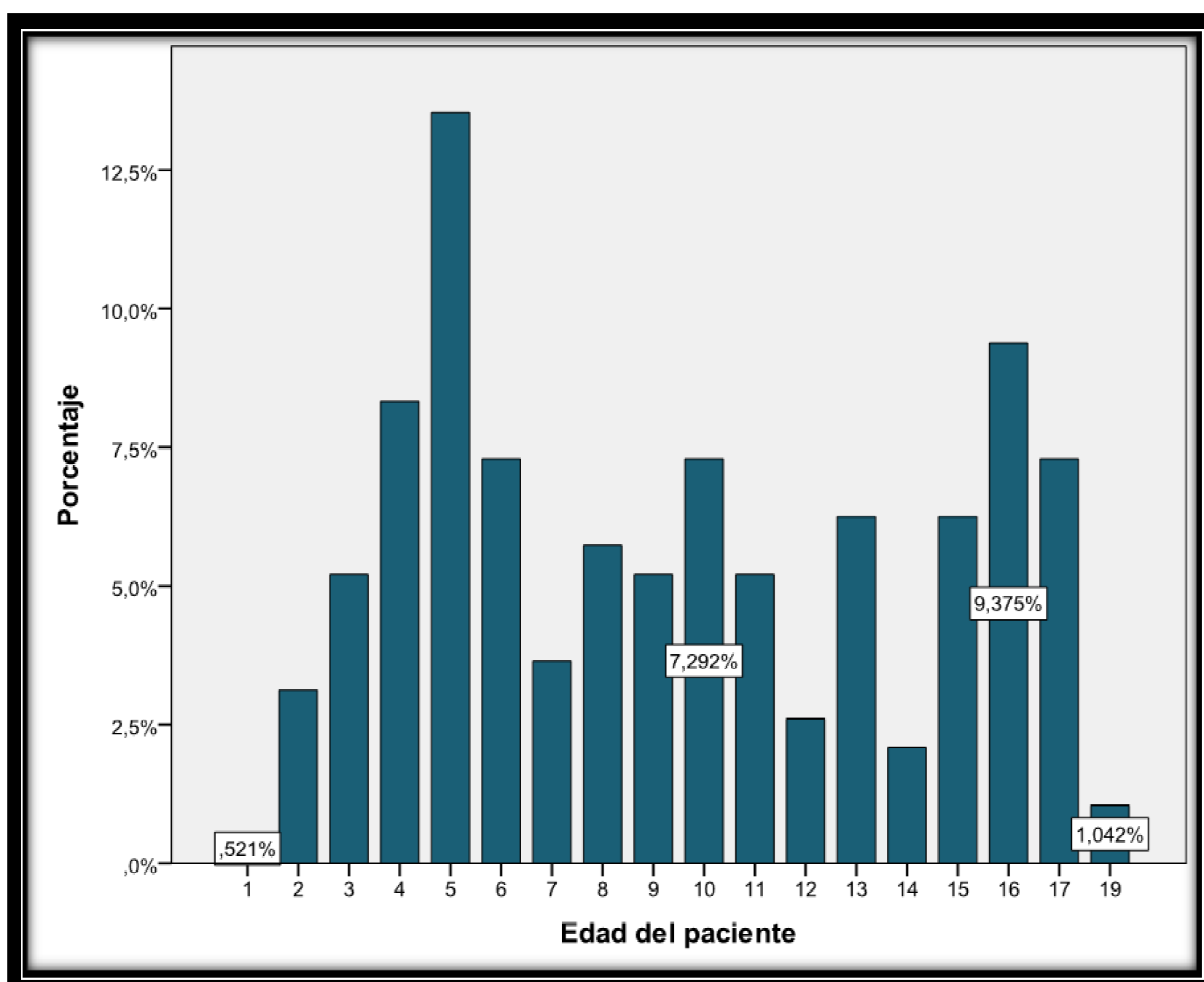
6.1.1.- ANÁLISIS DEMOGRÁFICO:

Se revisaron un total aproximado de 200 historias clínicas de pacientes con diagnóstico primario de Leucemia y Neutropenia Febril, hospitalizados en el período de Julio del 2009 a Junio del 2011. Se encontraron un total de 192 episodios (eventos) que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio.

6.1.1.1.- EDAD:

En el estudio realizado tenemos una media de 9 años \pm 0,3.

Figura 2. Distribución de media de pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)



De acuerdo a la división de edades establecida por la OMS se dividió a los pacientes en los siguientes grupos:

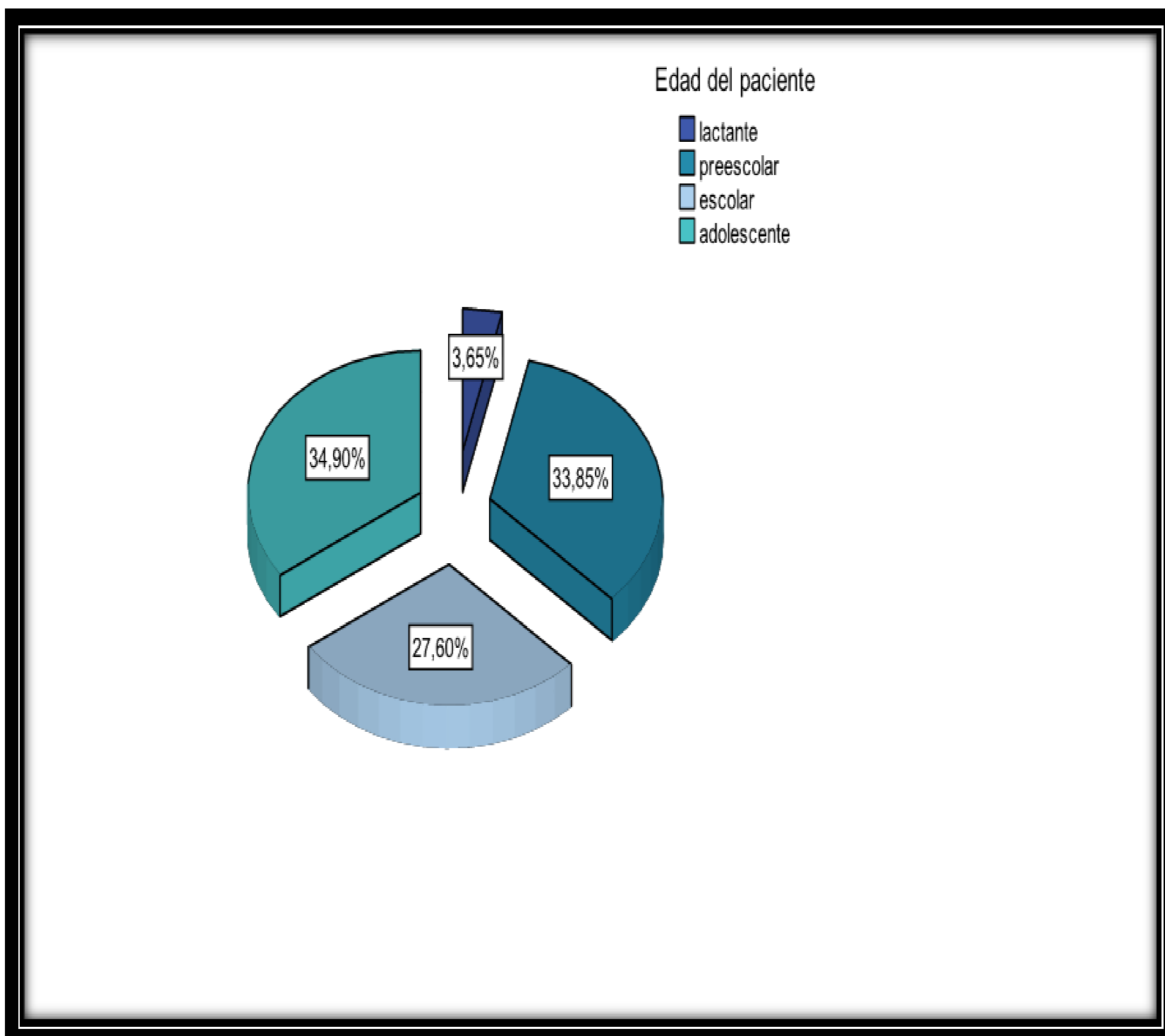
Lactantes en donde se encontró el 3.6% (7),

Preescolares un 34.3% (66)

Escolares un 27% (53)

Adolescentes un 35% (67).

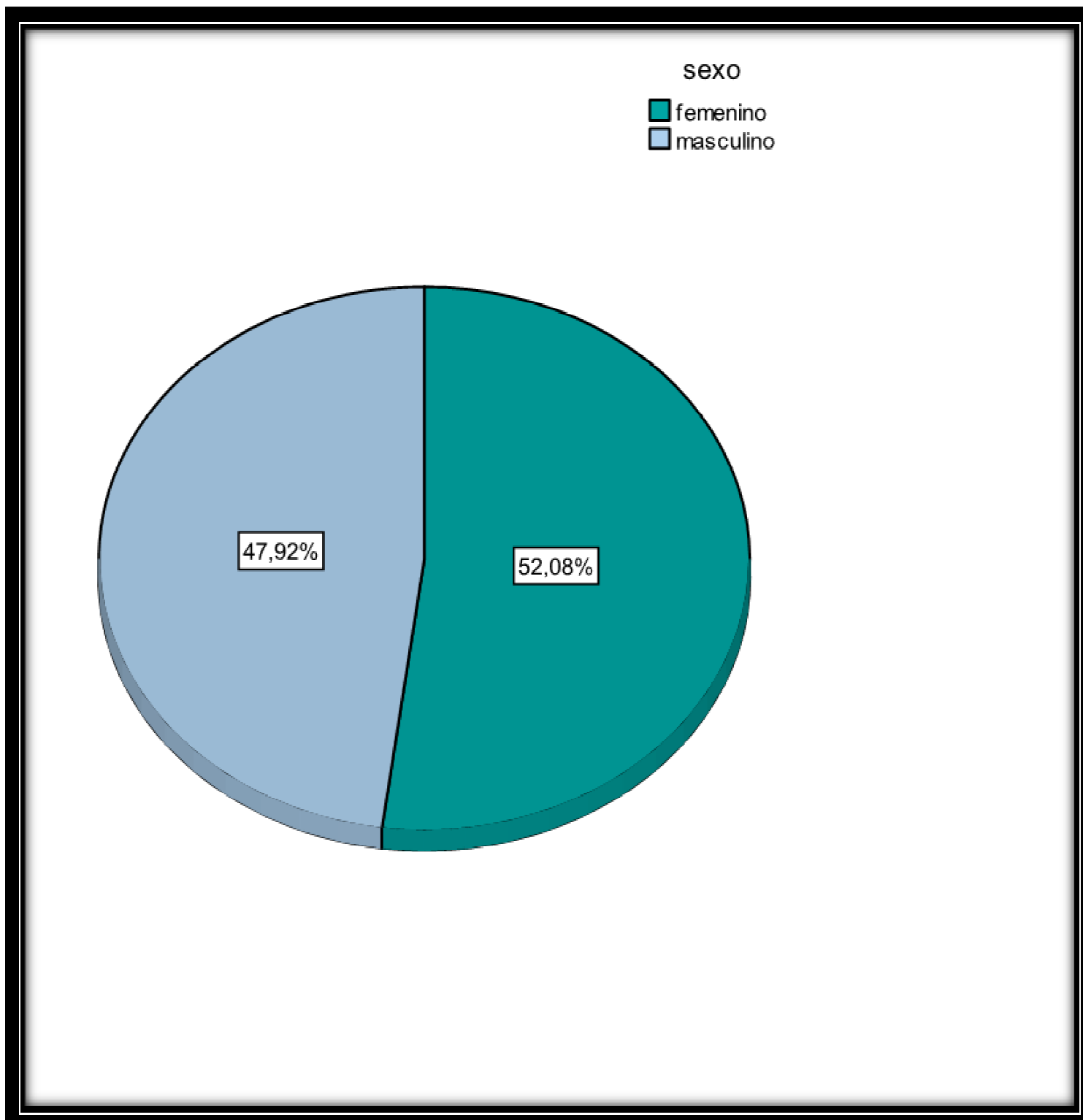
Figura 3. Distribución de pacientes pediátricos por grupos de edad con diagnóstico de Leucemia hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)



6.1.1.2.- SEXO:

Se encontraron 51,8% (99) de pacientes mujeres, y 47,7% (93) de pacientes varones lo que muestra una mayor cantidad de Neutropenia febril en mujeres que en varones.

Figura 4. Distribución de pacientes pediátricos por género con diagnóstico de Leucemia hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

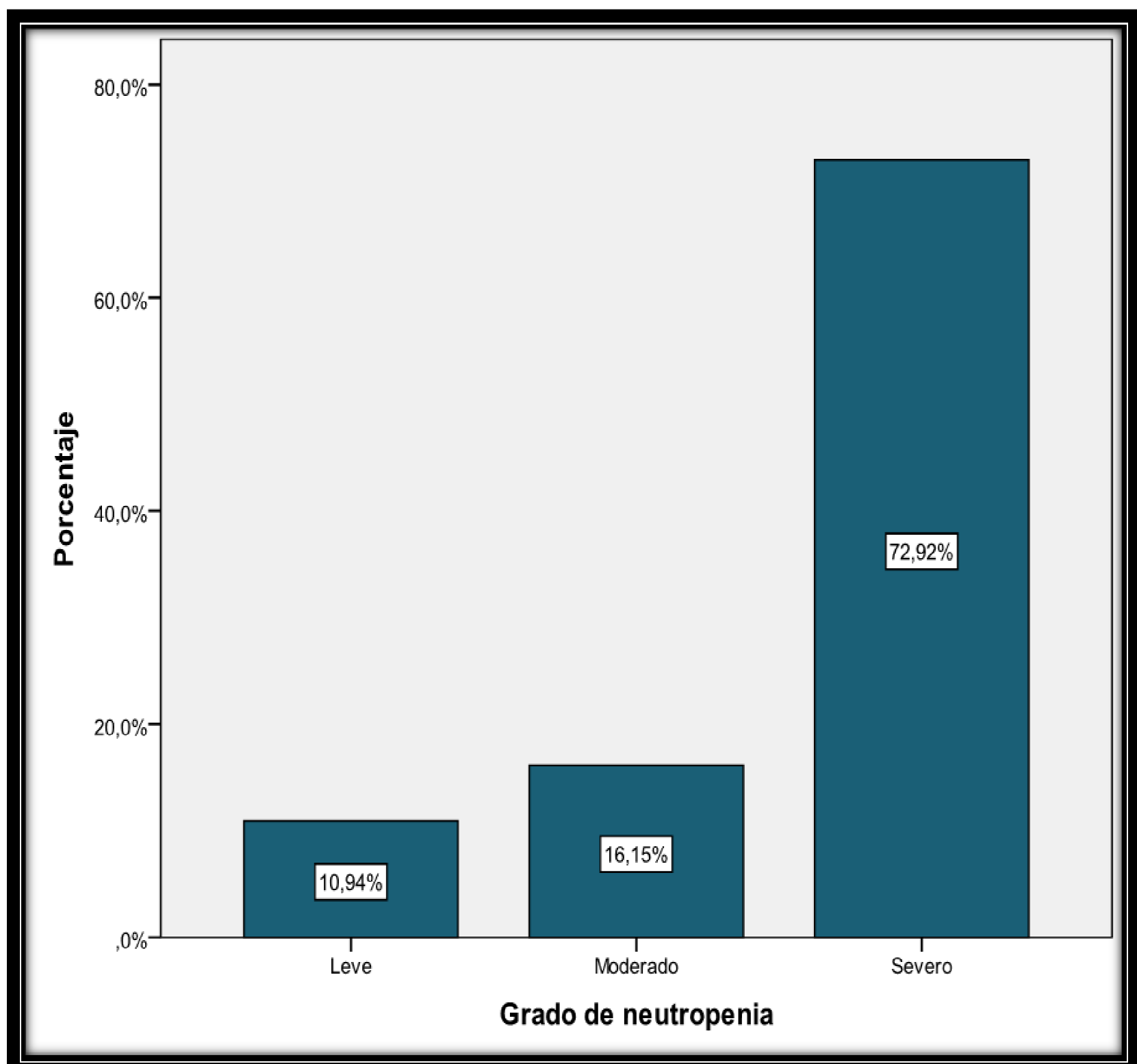


6.1.2.- ANTECEDENTES

6.1.2.1.- MÉDICOS:

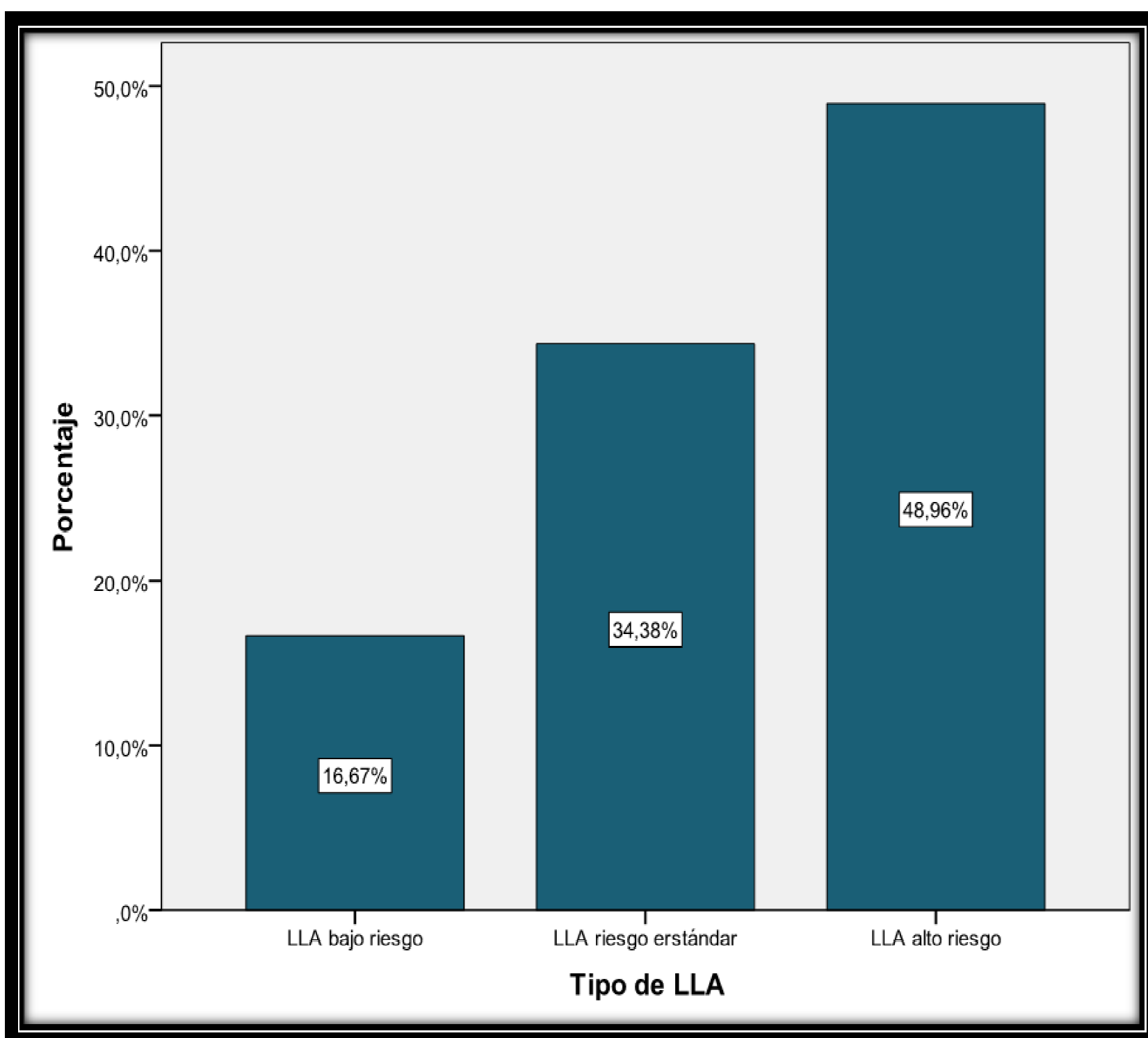
Dentro de los pacientes pediátricos estudiados que fueron hospitalizados por episodio de Neutropenia Febril, se los clasificó según el grado de la misma. Así se encontró 10.9%(21) de los pacientes presentaron neutropenia leve, 16.1% (31) neutropenia moderada y un 72% (139) neutropenia severa.

Figura 5. Distribución de pacientes pediátricos por grado de neutropenia con diagnóstico de Leucemia hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)



En esta categoría encontramos que del total de pacientes pediátricos hospitalizados por Neutropenia febril el 48.7% (94) de los mismos tenían como diagnóstico primario LLA de Alto riesgo, mientras que el 34,2% (66) tenían LLA de riesgo Estándar, y finalmente se encontraron 16,6% (32) pacientes con diagnóstico de LLA de bajo riesgo.

Figura 6. Distribución de pacientes pediátricos por tipo de riesgo de leucemia hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)



A parte de la enfermedad que fue tomada en cuenta como diagnóstico de base, se investigó la presencia de otro tipo de enfermedades que pueden influir como factores de riesgo. Entre estas patologías adicionales encontramos:

6,2% (12) de los pacientes presentaron patología oncológica adicional a LLA

10,4% (20), patología cardíaca,

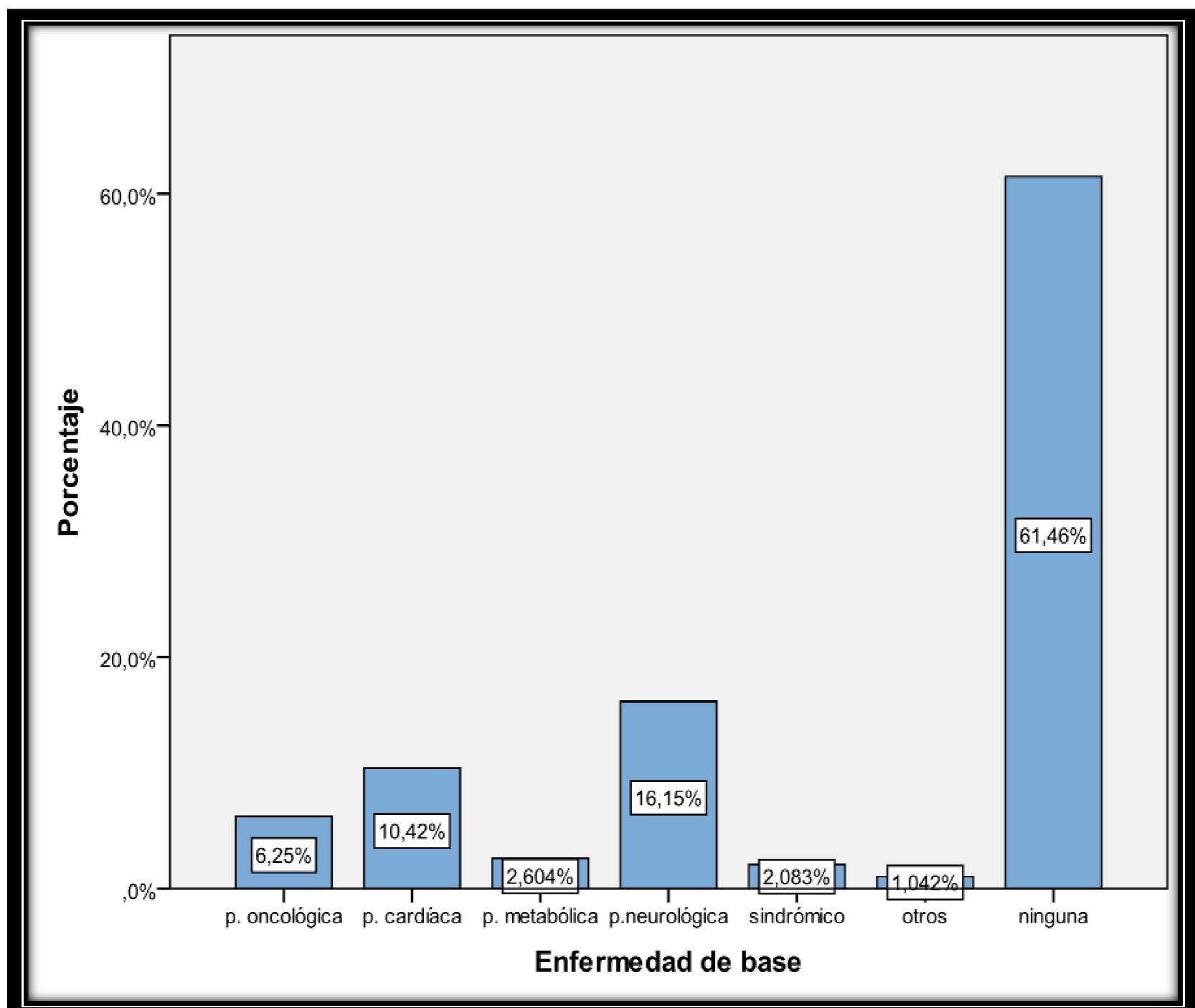
16,1% (31), patología neurológica

2,6 % (5) patología metabólica y 2,1 % (4) paciente con síndromes

Es importante tomar en cuenta que la mayoría de pacientes estudiados

(62,6%) no presentan ninguna enfermedad de base adicional

Figura 7. Distribución de pacientes pediátricos según diagnóstico de enfermedad de base adicional a Leucemia hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)



6.1.2.2.- ANTECEDENTE DE SÉPSIS

Para la variable antecedente de sépsis se consideró la presencia de cultivo de sangre positivo durante al menos 30 días previos a la aparición de la Neutropenia febril. De este modo se encontró que de todos los pacientes pediátricos hospitalizados por Neutropenia Febril el 10,9% (21) tuvieron estudios positivos para sépsis y el 88,6% (171) no reportaron ningún antecedente de este tipo.

6.1.3.- DÍAS TRANSCURRIDOS DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA

Se encontró que de los pacientes pediátricos con Leucemia incluidos en el estudio tuvieron una media de 6 ± 0.3 días después de haber recibido quimioterapia presentaron Neutropenia febril.

Figura 8. Distribución según porcentajes de días transcurridos luego de recibir quimioterapia en pacientes con leucemia hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

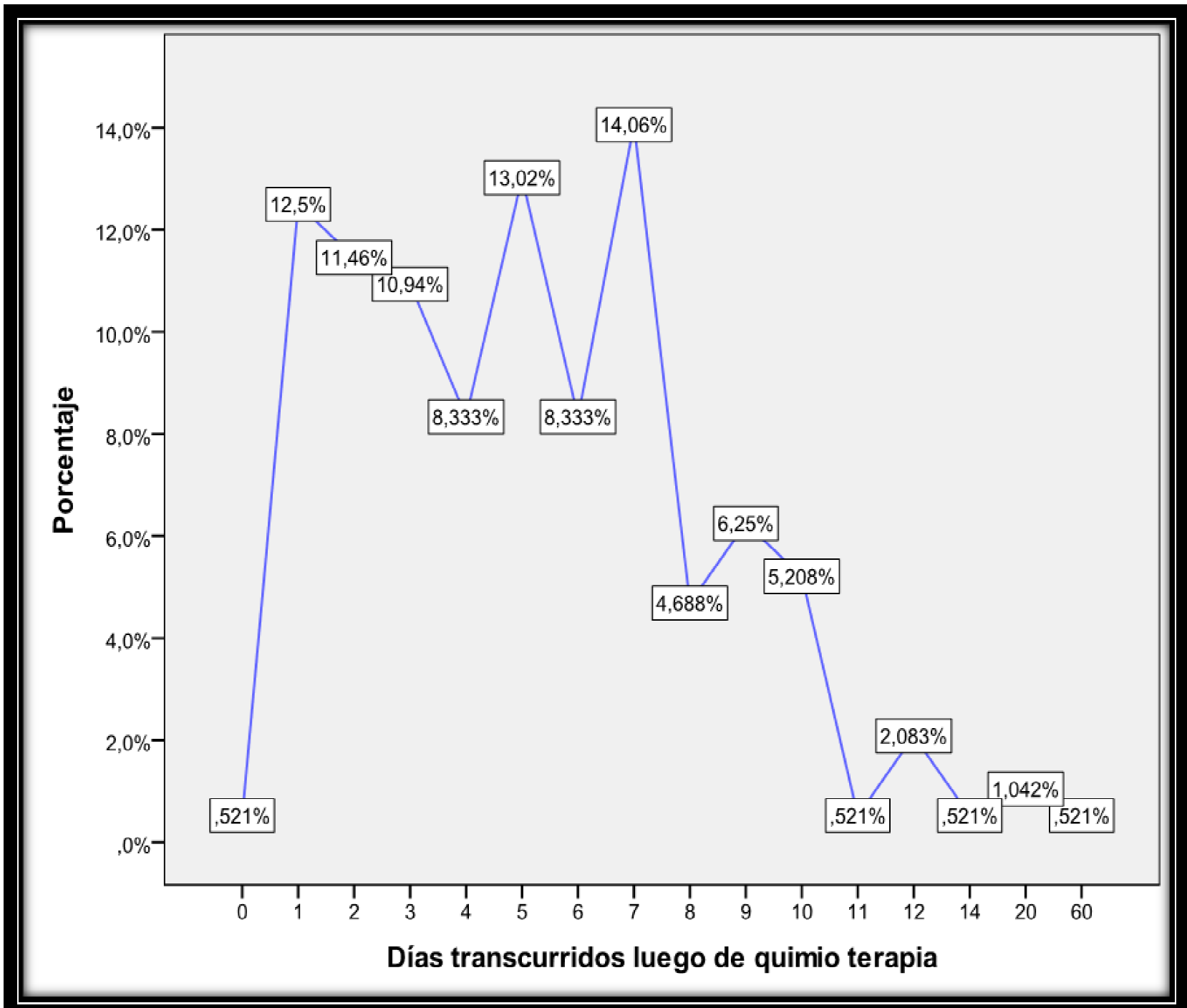
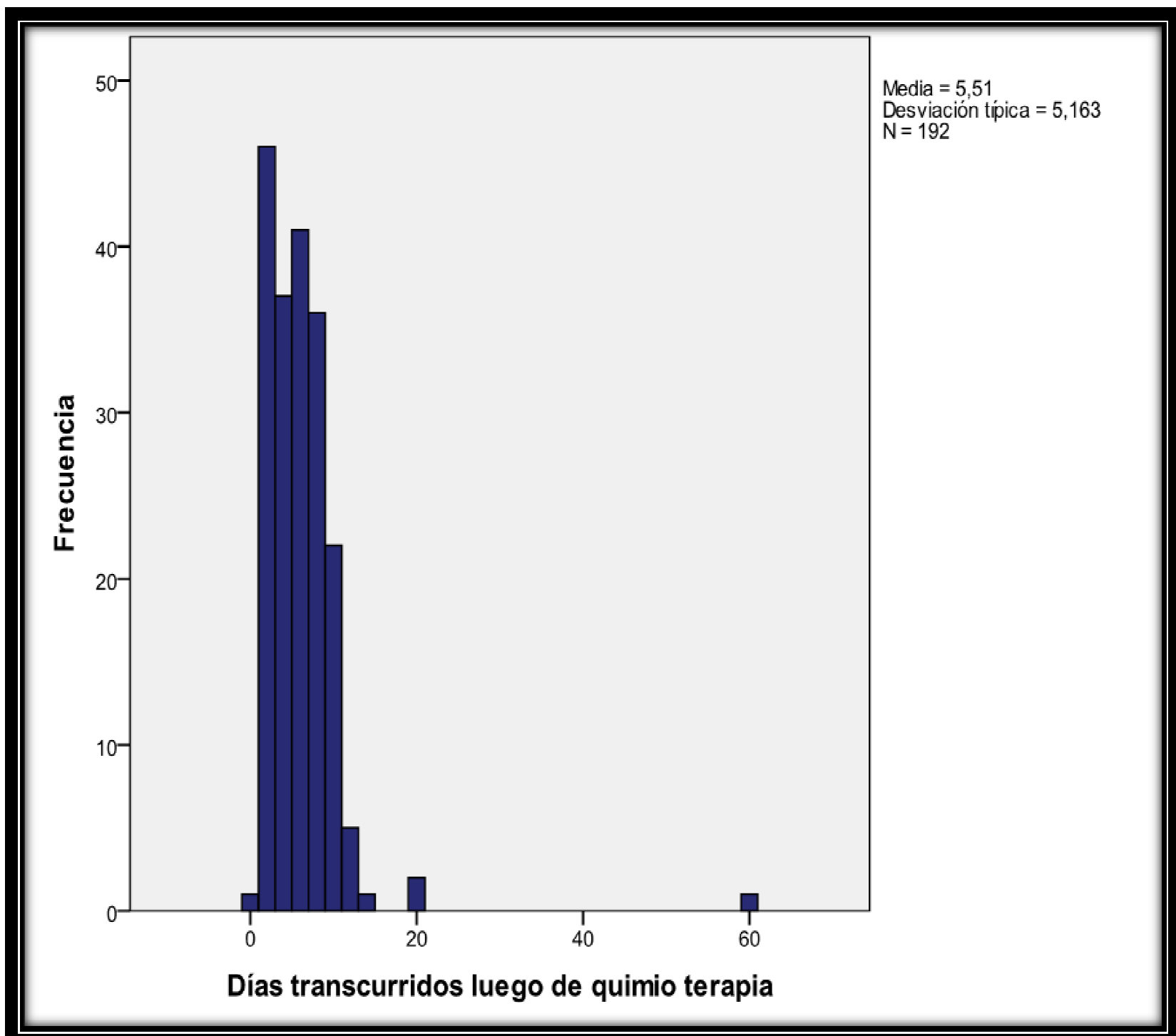


Figura 9. Distribución según medias de días transcurridos luego de recibir quimioterapia en pacientes con leucemia hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)



6.1.4.-ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE

6.1.4.1.- ESTADO GENERAL DEL PACIENTE

Tomando en cuenta los signos vitales del paciente con Leucemia al momento de la hospitalización por Neutropenia Febril, se encontró que 87% (168) de los mismos presentaban un buen estado general mientras que 12,4% (24) no lo tenían

6.1.5.- PATOLOGÍAS ADICIONALES

6.1.5.1.- PRESENCIA DE CELULITIS

Se dividió a esta variable según el lugar de ubicación de la celulitis tomando en cuenta los sitios que pueden presentar mayor riesgo para el estado de salud del paciente.

De este modo se encontró que de los pacientes con diagnóstico de Leucemia hospitalizados por Neutropenia Febril presentaron celulitis:

En cara 1% (2),

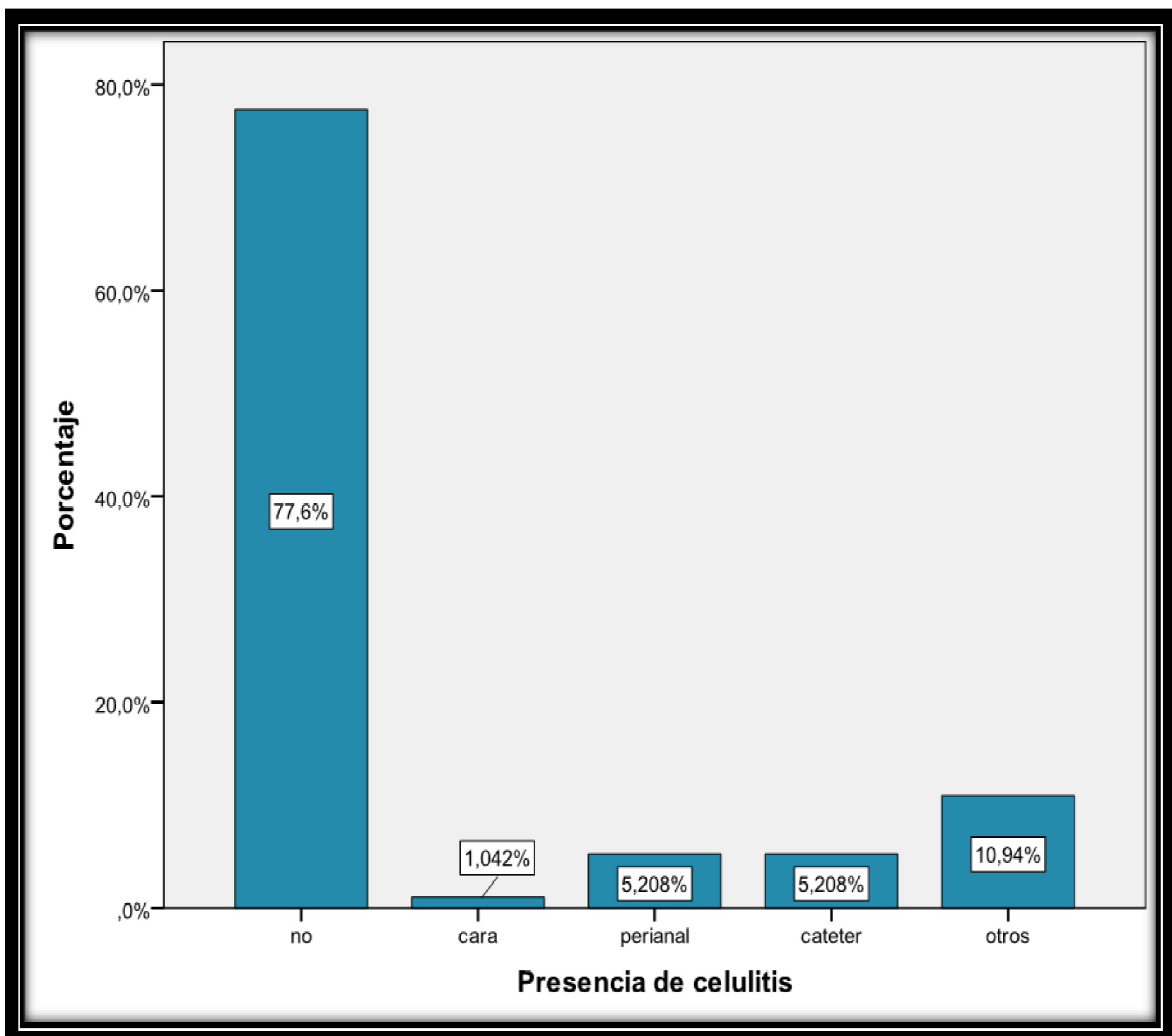
Perianal 5.2%(10),

Alrededor del catéter 5.2%(10),

Otros sitios 10.9% (21).

Mientras que el 77.2% (149) no presentaban celulitis.

Figura 10. Distribución de pacientes pediátricos con Leucemia que presentaron celulitis hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)



6.1.5.2.- PRESENCIA DE MUCOSITIS

A esta variable se la clasificó según los grados establecidos en la bibliografía.

Así pudimos encontrar que : 2.1% (4) de los pacientes con Leucemia

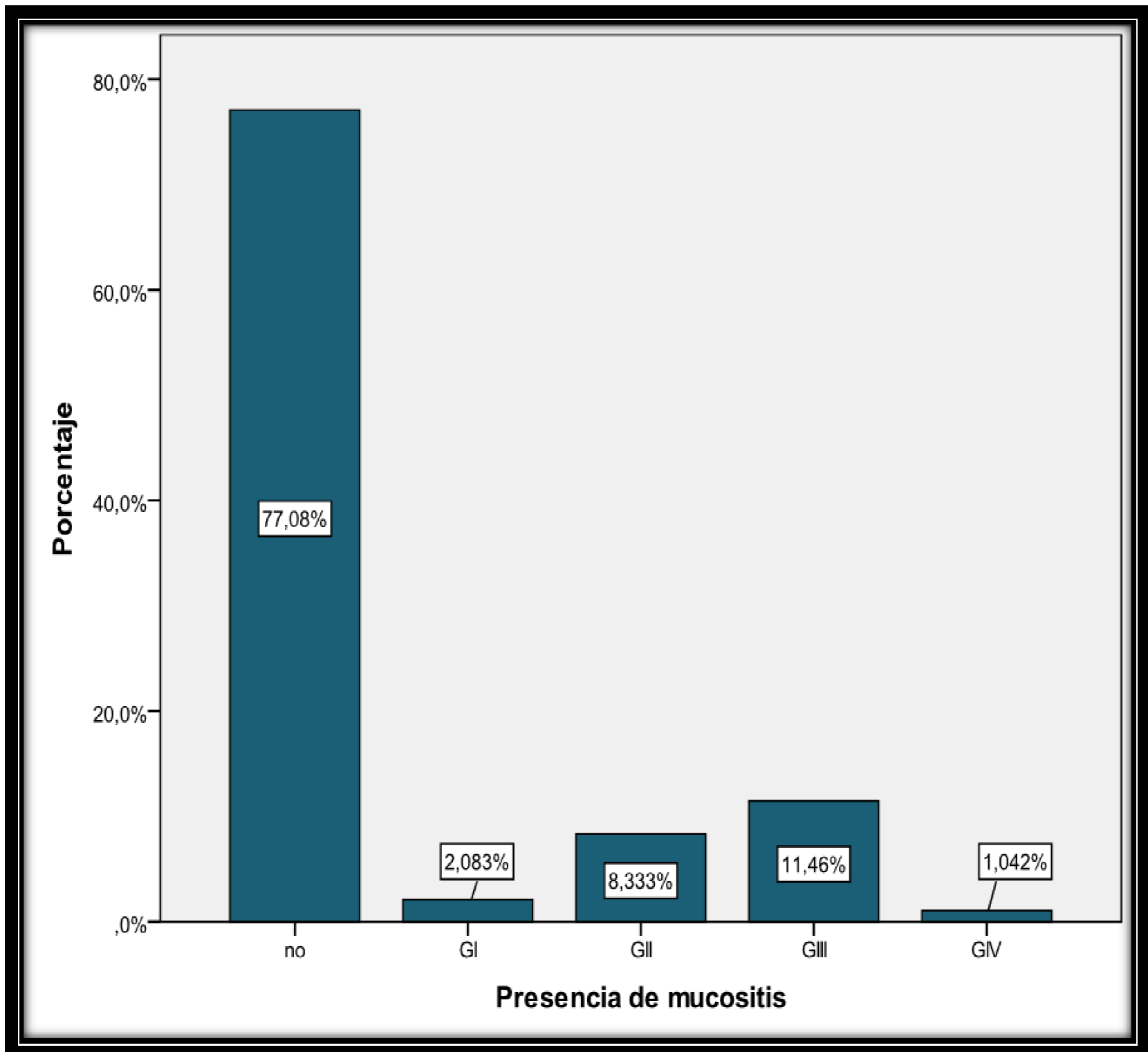
hospitalizados por Neutropenia febril presentaron Mucositis GI,

mientras que el 8.3% (16) fue GII ,

el 11.4% (22) fue GIII y el 1% (2) GIV.

Se debe tomar en cuenta que el 76.7% del total de pacientes no presentó mucositis.

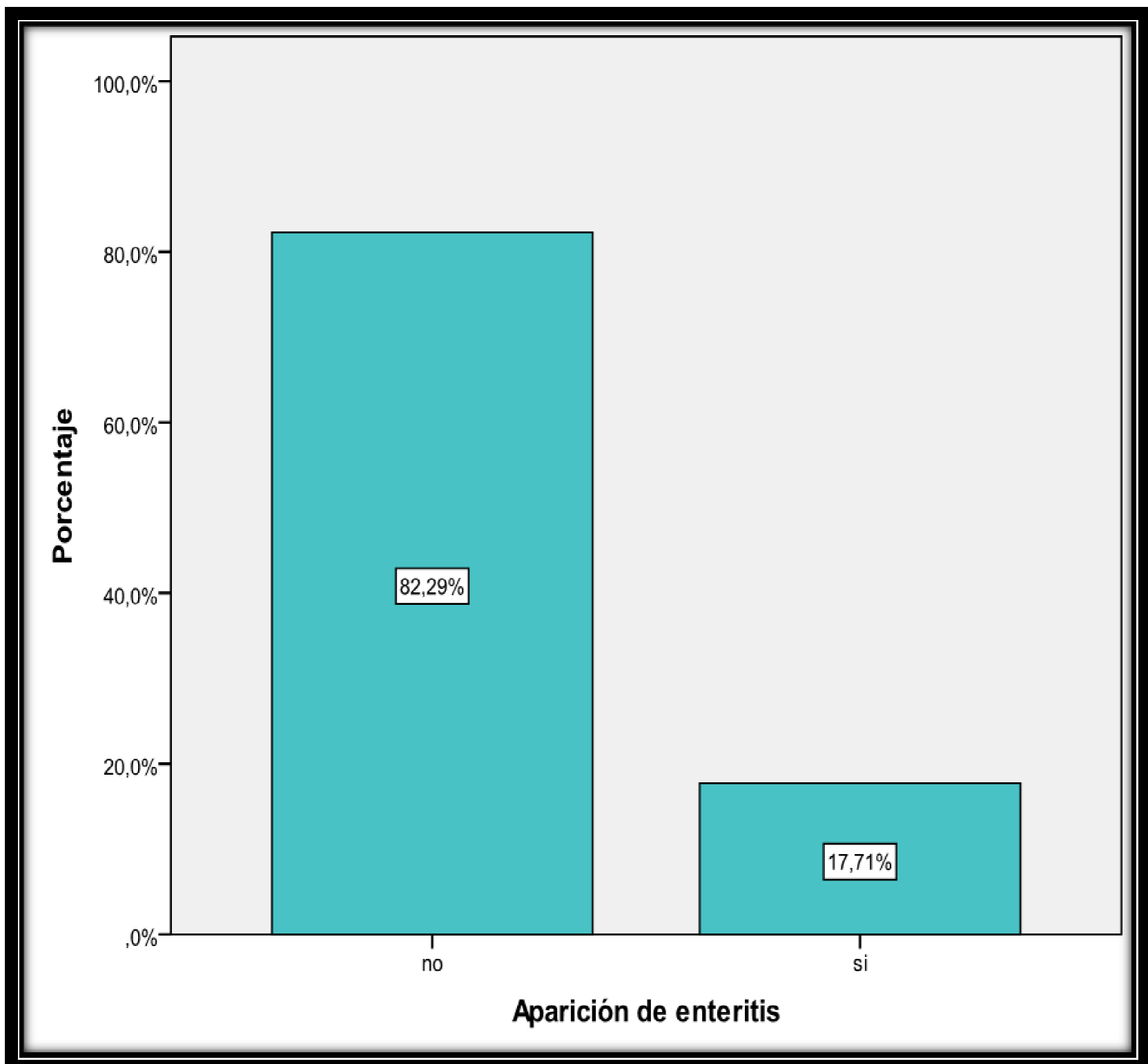
Figura 11. Distribución de pacientes pediátricos con Leucemia que presentaron mucositis hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)



6.1.5.3.- PRESENCIA DE ENTERITIS

Del total de pacientes pediátricos con Leucemia que fueron hospitalizados por presentar Neutropenia Febril se obtuvo un total de 17.6% (34) con enteritis y sin sintomatología entérica al 81.9% (158)

Figura 12. Distribución de pacientes pediátricos con Leucemia que presentaron enteritis hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)



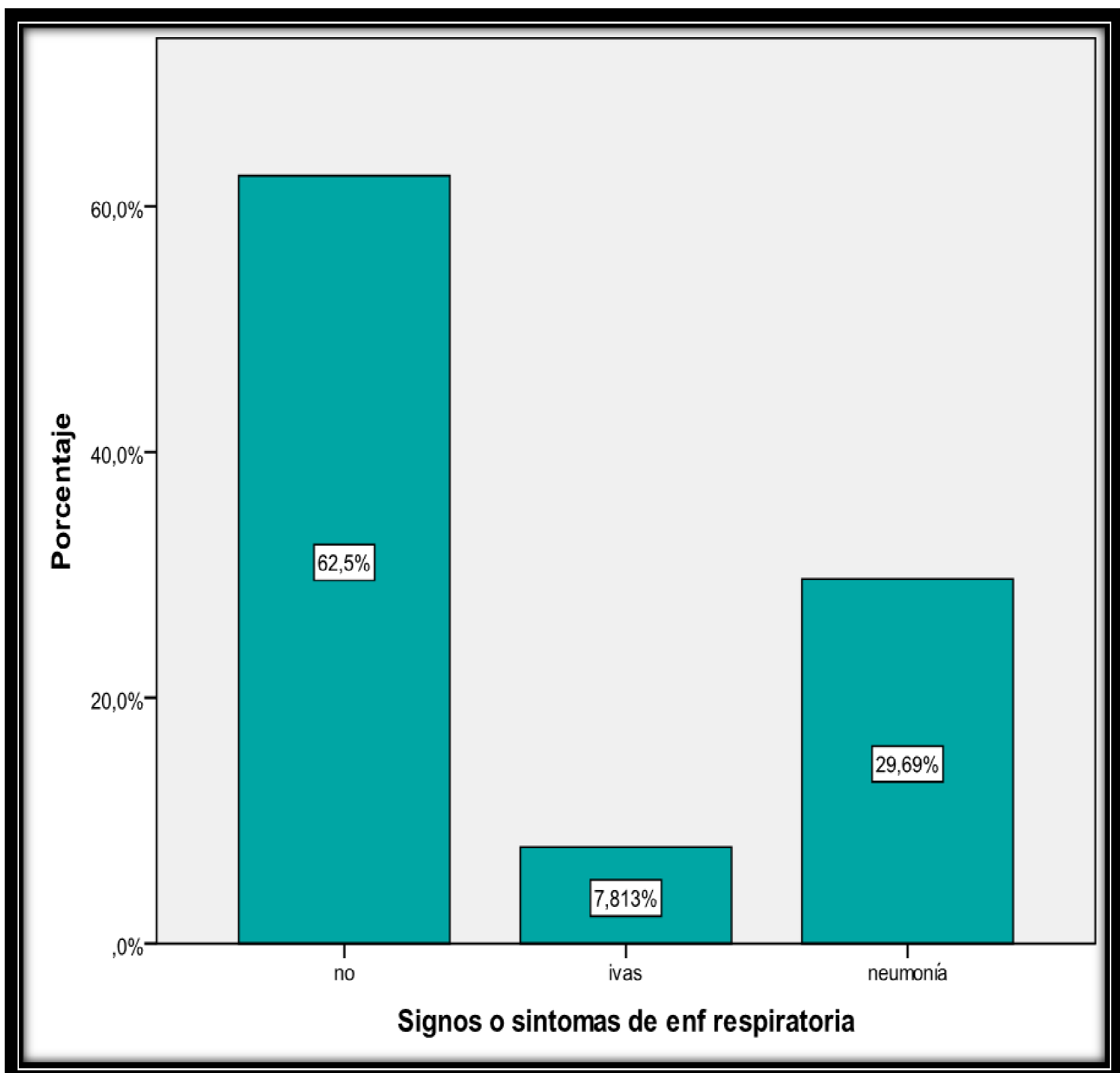
6.1.5.4.- PRESENCIA DE ENFERMEDAD RESPIRATORIA

Al investigar esta variable se la agrupó en dos categorías:

Infección respiratoria de vía aérea superior (IVAS) con un total de 7.8% (15) de pacientes

Infección respiratoria de vía aérea inferior (Neumonía), encontrando un total de 29.5% (86) .

Figura 13. Distribución de pacientes pediátricos con Leucemia que presentaron enfermedad de vías respiratorias hospitalizados por Neutropenia Febril, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)



6.1.6.- DÍAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

En el estudio realizado se encontró que en los niños con Leucemia hospitalizados por Neutropenia febril hay una media de $3 \pm 0,3$ días de presentar neutropenia febril.

Figura 14. Distribución según porcentajes de los días de Neutropenia febril en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

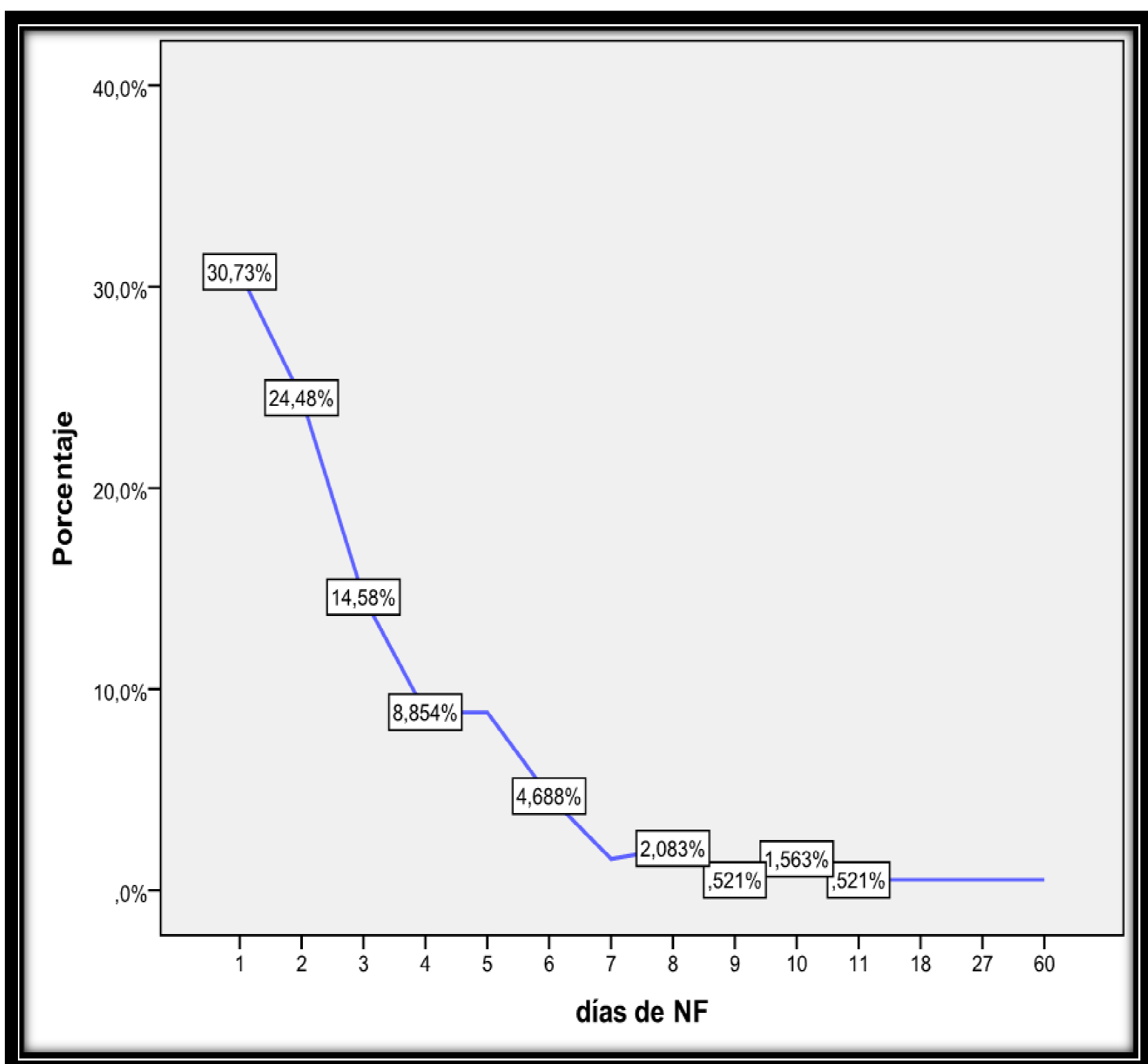
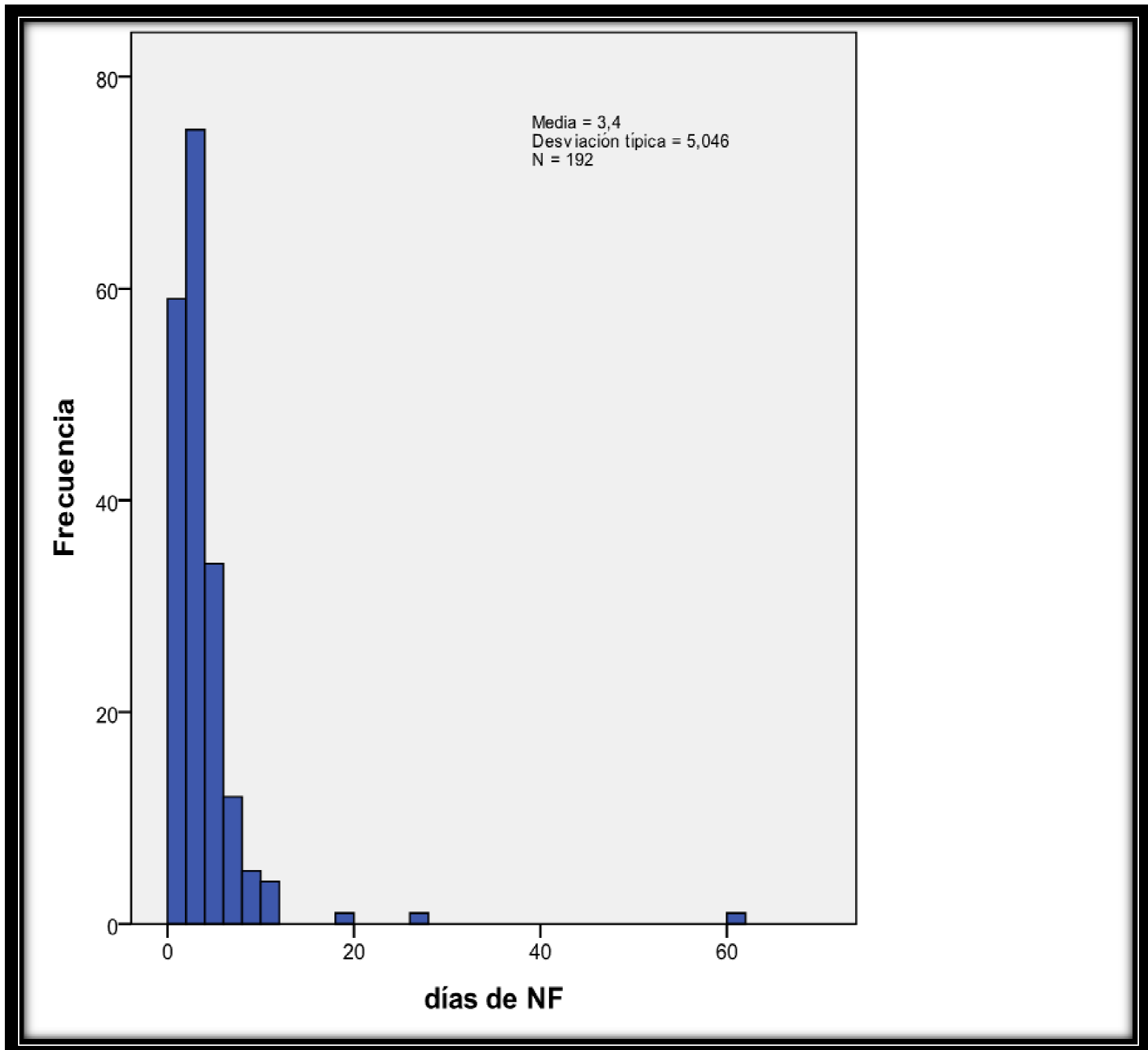


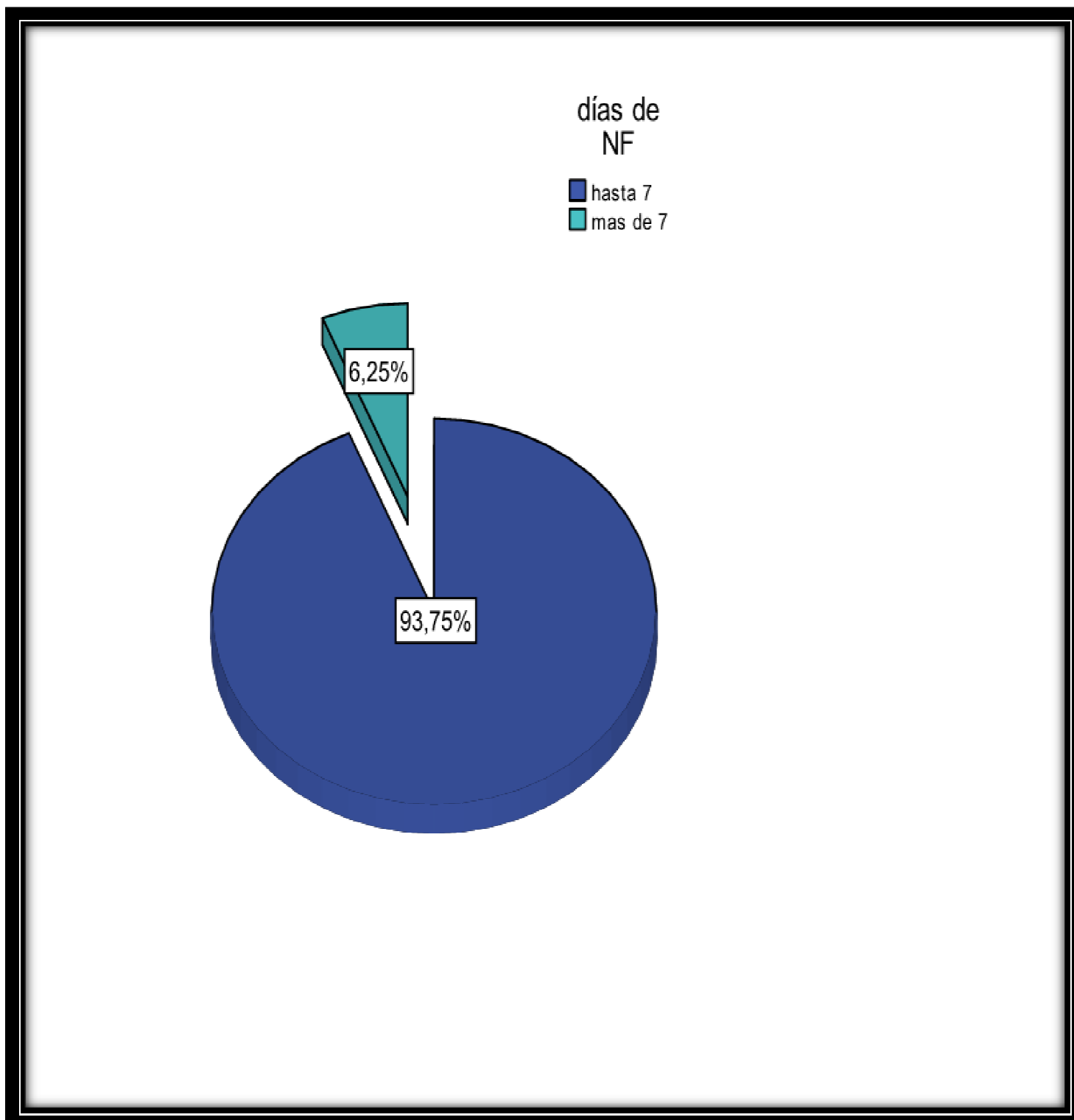
Figura 15. Distribución de la media de los días de Neutropenia febril en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)



Según la bibliografía revisada se considera como factor de riesgo para mal pronóstico a presencia de Neutropenia febril por más de 7 días. Agrupando de esta manera encontramos que:

Del total de pacientes con diagnóstico primario de Leucemia que fueron hospitalizados por Neutropenia se encontró que el 93,8% (180) persistió el cuadro hasta 7 días, mientras que el 6,2% (12) duró más de 7 días.

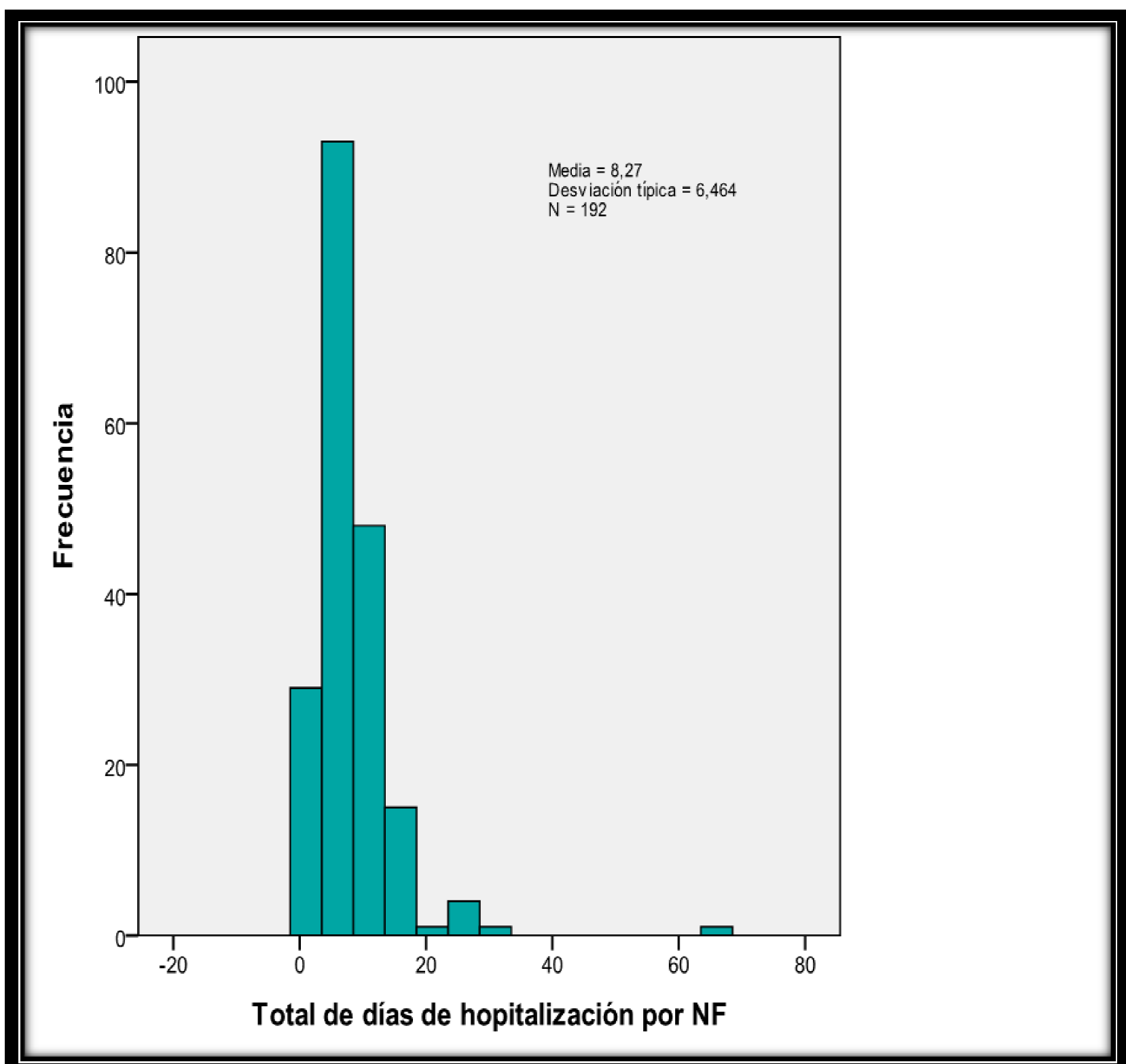
Figura 16. Distribución de días de Neutropenia febril según agrupación en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)



6.1.7.- DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN

Dentro de esta variable se encontró que la media del tiempo de estancia en el hospital por Neutropenia Febril en pacientes pediátricos con Leucemia es de 8 días \pm 0,5.

Figura 17. Distribución de días de Neutropenia febril de acuerdo a la media en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)

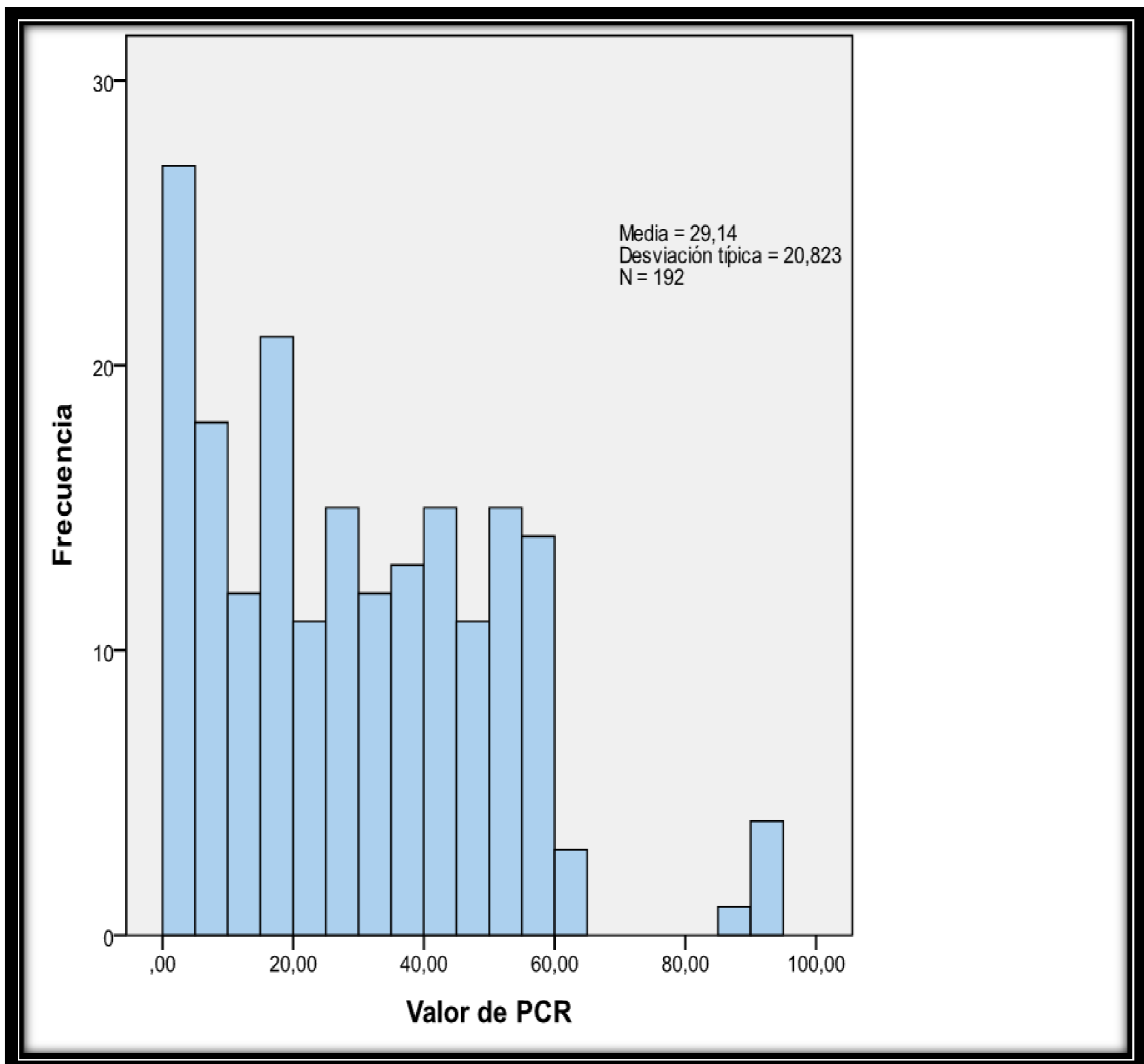


6.1.8.- MARCADORES DE INFECCIÓN

6.1.8.1.- VALOR DE PCR

Dentro de esta variable se encontró que de los pacientes con Leucemia que fueron hospitalizados por Neutropenia febril en el hospital de SOLCA de Quito presentaron una media del valor de PCR de 29 ± 1.5

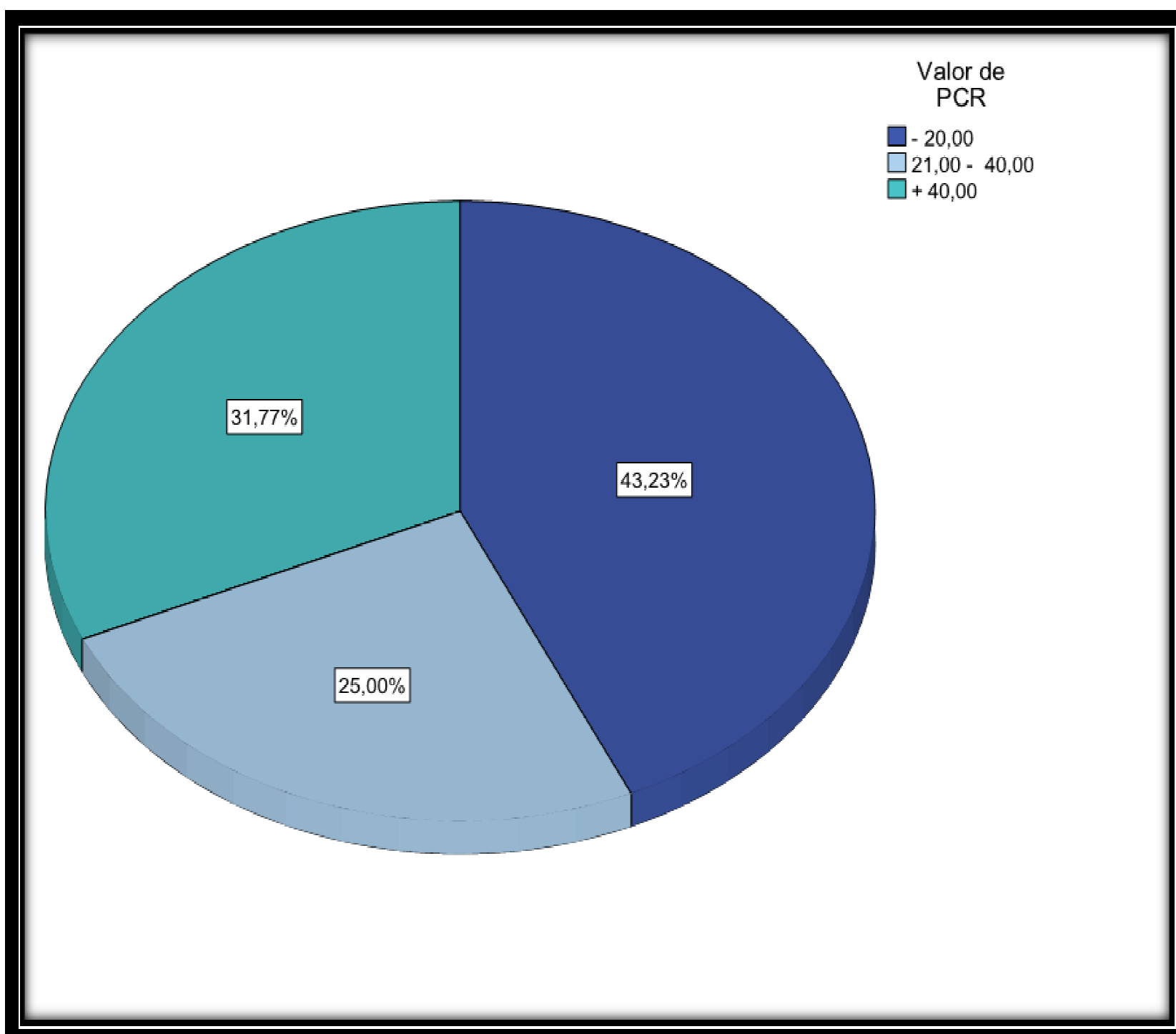
Figura 18. Distribución de la media del valor de PCR en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)



Según la bibliografía se encontró que se puede considerar que el PCR es un marcador de inflamación sistémica si su valor está entre 20-40 mg/L, y que si es superior a 50 mg/L obliga a descartar la presencia de un proceso infeccioso activo. Y finalmente si la PCR es superior a 90 mg/L indicará una alta probabilidad de sepsis. ⁽⁵⁴⁾

Por lo tanto según la división mencionada anteriormente se encontró que del total de pacientes hospitalizados por neutropenia febril el 42,2% (81) tuvieron la PCR \leq 20mg/dl, el 26,5% (51) el valor se reportó entre 21 y 40 mg/l y un 29,4% (57) reportó \geq 40 mg/l del valor de la PCR al momento del ingreso

Figura 19. Distribución de agrupación del valor de PCR en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)



6.1.8.2.- VALOR DE PROCALCITONINA

La Procalcitonina (PCT) fue tomada encuentra como marcador de infección y se encontró en este estudio una media de 2 ng/ml \pm 0,45.

Según la bibliografía revisada se encontró que si la PCT es \leq 1 ng/ml sugieren una infección bacteriana, mientras que los valores que fluctúen entre 1 y 2ng/ml sugiere la presencia de infección bacteriana grave y finalmente los valores \geq 2 ng/ml sugiere sepsis.

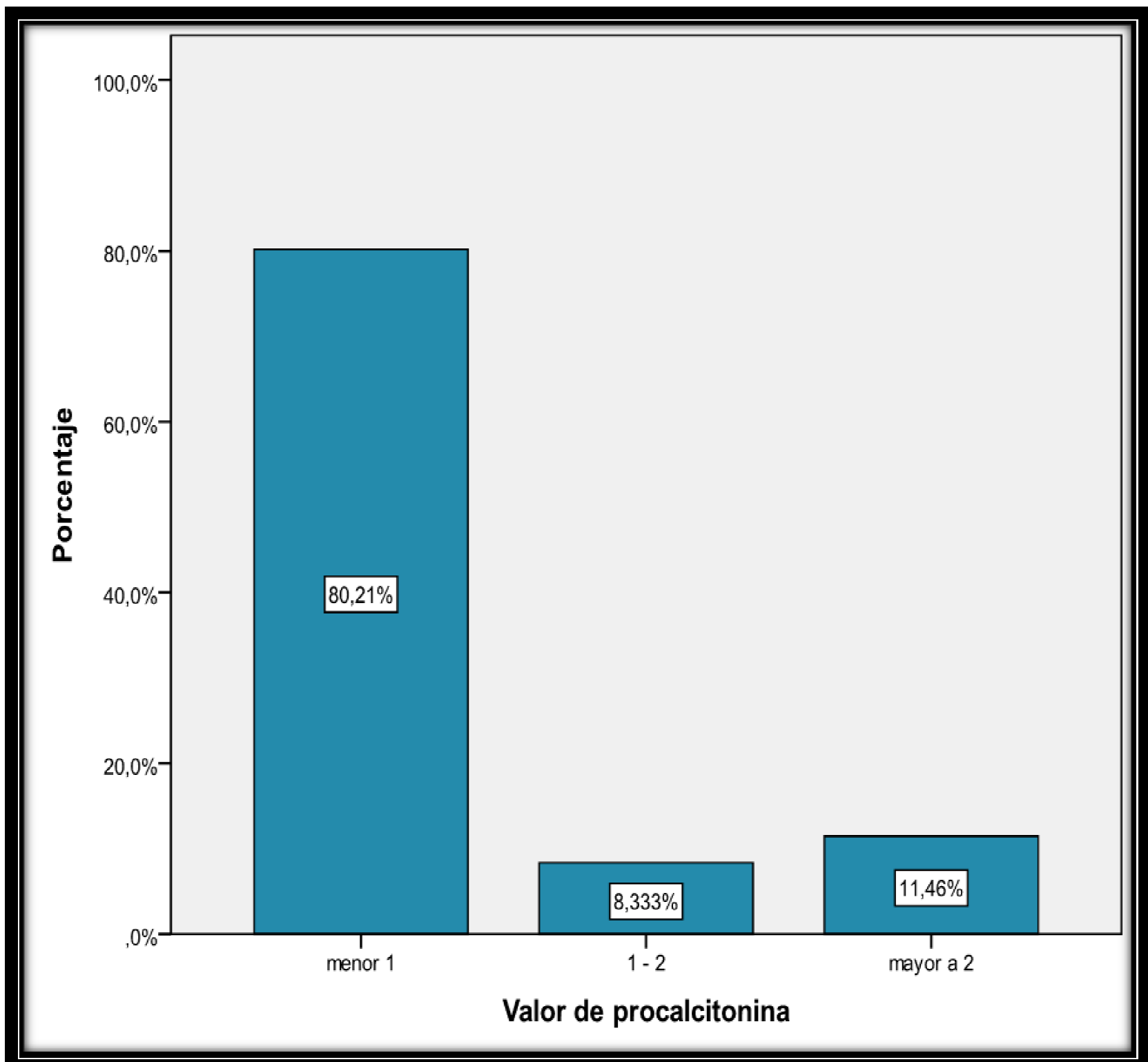
Por lo anteriormente mencionado se separó a esta variable en tres grupos, así se encontró que de los pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados por neutropenia febril:

el 82.2% (158) presentaron valor de PCT \leq 1ng/dl

el 7% (13) valores de PCT entre 1 y 2 ng/ml y

el 10.8% (21) valor de PCT \geq 2ng/dl

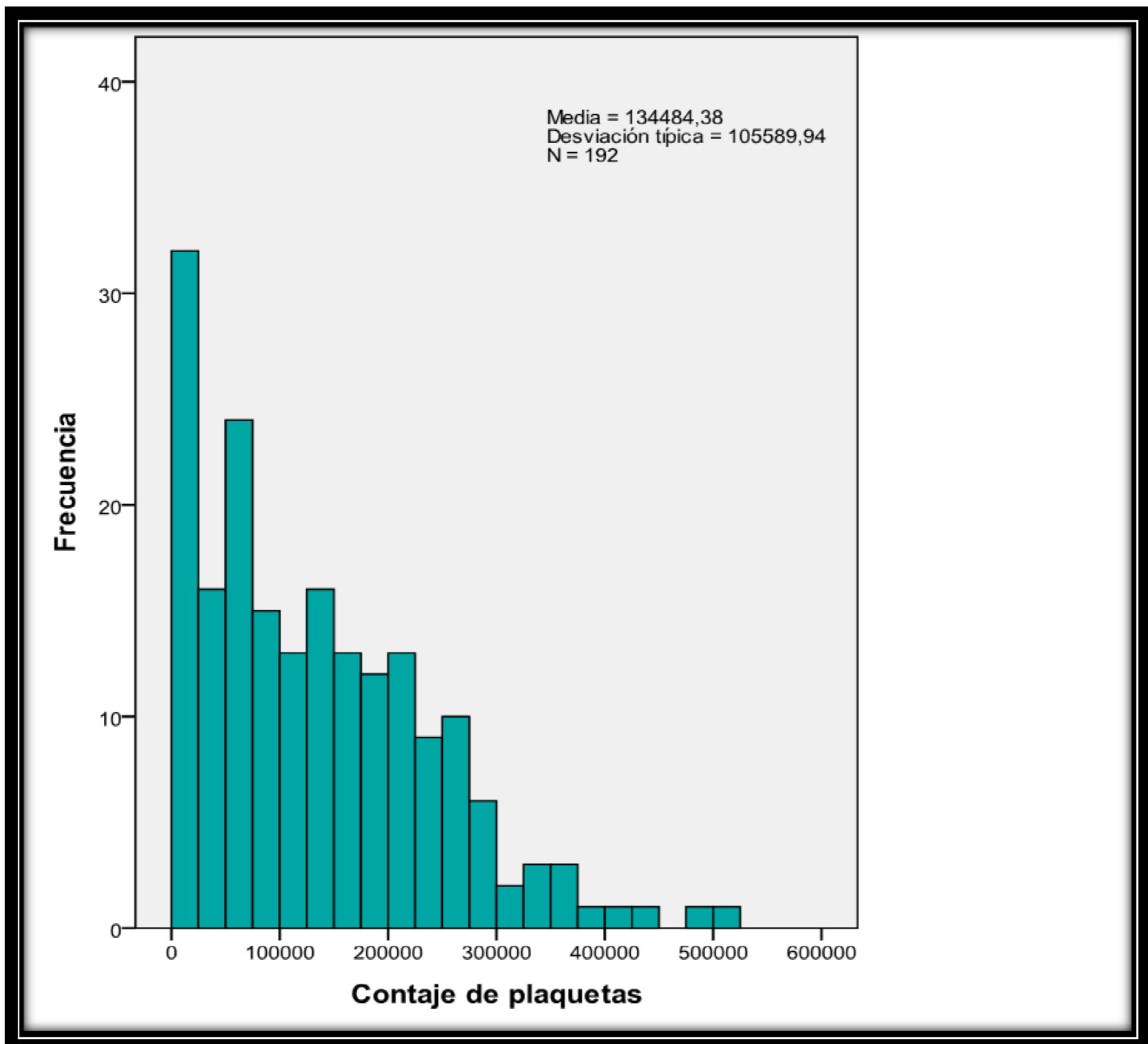
Figura 20. Distribución de agrupación del valor de PCT en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)



6.1.8.3.- CONTAJE DE PLAQUETAS

De los pacientes hospitalizados registrados en este estudio se encontró una media del valor de plaquetas de 134000 ± 8000 .

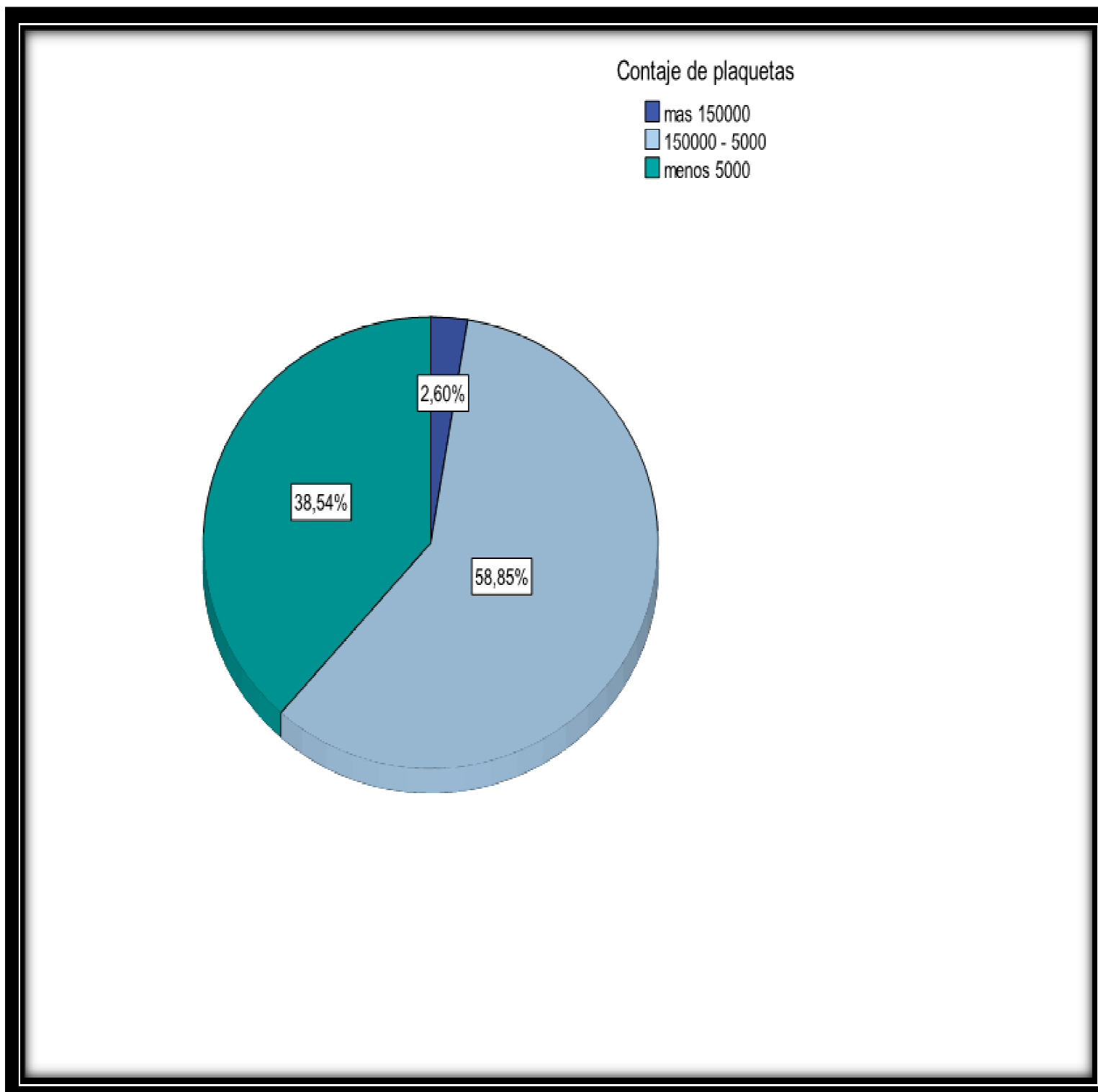
Figura 21. Distribución de la media del valor de plaquetas en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)



Se considera marcador de sepsis la existencia de trombocitopenia (valor de plaquetas ≤ 150000) y la trombocitopenia severa (valor de plaquetas ≤ 5000) está relacionada con procesos infecciosos graves.

De este modo en los pacientes pediátricos que se incluyeron en este estudio encontramos que el 25% (48) presentó valor de plaquetas ≤ 5000 , el 35.4% (68) se encontró valores de plaquetas entre 5000 – 150000 y el 39.6% (76) tuvo valor de plaquetas ≥ 150000 .

Figura 22. Distribución del valor de plaquetas según agrupación en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)



6.1.9.- TRATAMIENTO

6.1.9.1.- ANTIBIÓTICO UTILIZADO

Para esta variable se decidió agrupar a los esquemas antibióticos según establece el protocolo utilizado en el servicio de Pediatría del Hospital de SOLCA para pacientes hospitalizados por Neutropenia Febril. Así se encontró que del total de pacientes hospitalizados recibieron esquema antibiótico de la siguiente manera:

Ceftazidima/Amikacina: 53.9%, (103)

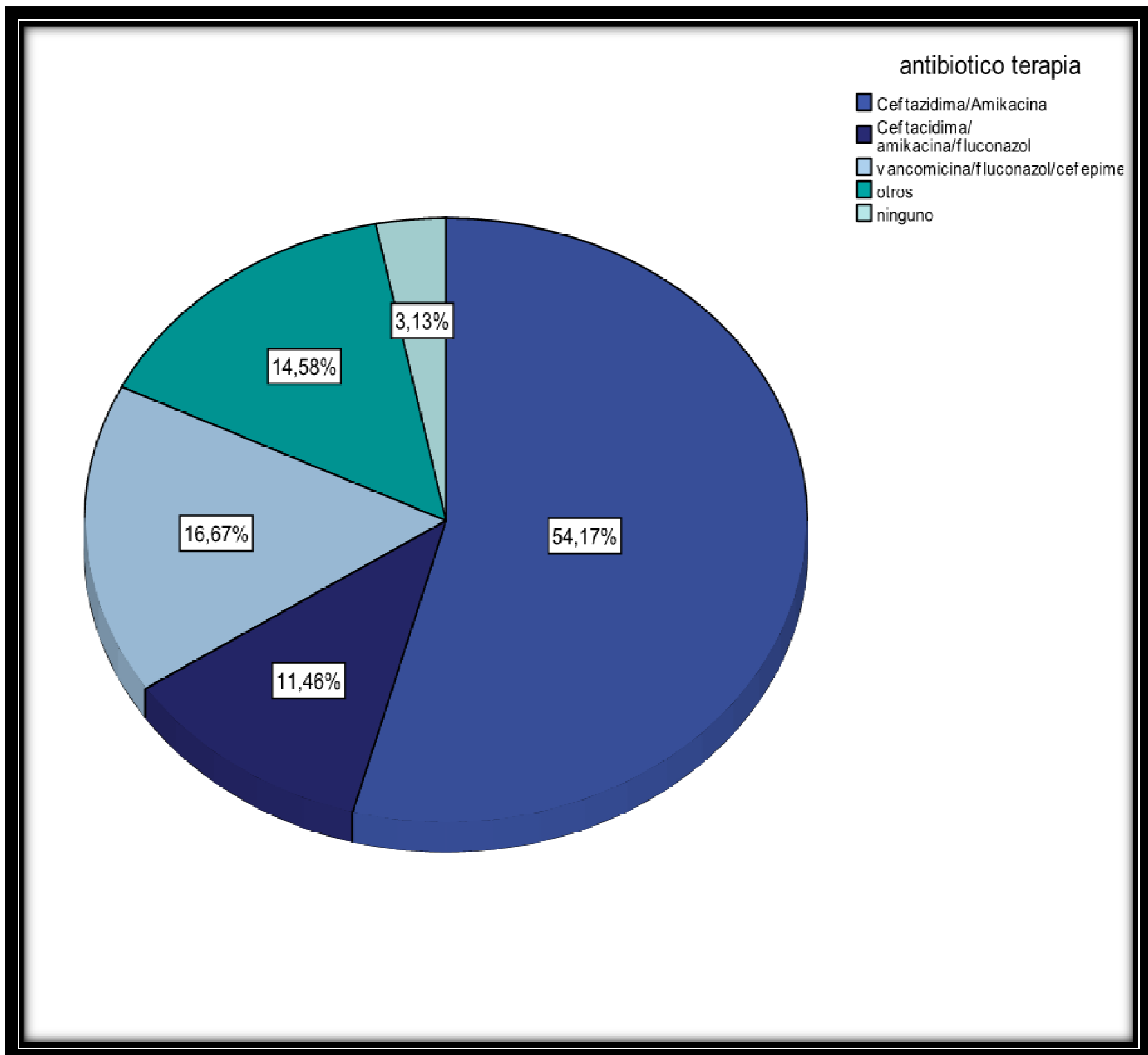
Cefepime/ Amikacina: 16.6%, (32)

Vancomicina/ Amikacina/ Fluconazol: 11.4%, (22)

sin ningún esquema de antibióticos: 3.1% (6)

Se debe tomar en cuenta algunos de los antibióticos utilizados no entraban dentro de los esquemas anteriormente planteados, por lo tanto se los clasificó dentro del grupo “otros”, el cual obtuvo un total de: 14.5% (29)

Figura 23. Distribución de los esquemas de tratamiento utilizados en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. (n = 192)



6.2.-ESTADISTICA INFERENCIAL

6.2.1.-FACTORES RELACIONADOS A LA NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES CON LEUCEMIA

6.2.1.1.- FACTORES RELACIONADOS A LA NEUTROPENIA FEBRIL MODERADA

De acuerdo a los resultados podemos determinar que las siguientes variables son factores determinantes en el pronóstico y evolución para presentar Neutropenia Febril moderada en pacientes con Leucemia ($P > 0.05$):

Presencia de celulitis ($P=0,002$), Presencia de mucositis ($P=0,006$) y Contaje de plaquetas ($P=0,041$)

Tabla 3. Comparación de varianzas entre Neutropenia febril moderada y resto de variables ($p=0,05$) en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. ($n = 192$)

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
Presencia de celulitis	Se han asumido varianzas iguales	10,924	,002
	No se han asumido varianzas iguales		
Presencia de mucositis	Se han asumido varianzas iguales	8,293	,006
	No se han asumido varianzas iguales		

Tabla 4. Prueba T para igualdad de medias entre Neutropenia febril moderada y resto de variables ($p=0,05$) en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. ($n = 192$)

		Prueba T para la igualdad de medias				
		T	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia
Contaje de plaquetas	Se han asumido varianzas iguales	2,103	50	,041	,312	,148
	No se han asumido varianzas iguales	2,157	46,624	,036	,312	,145

Figura 24. Comparación de la variable Presencia de celulitis; en donde se encontró significancia tanto en Neutropenia Febril moderada ($p = 0,002$) y Neutropenia Febril severa ($p = 0,001$). Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. ($n=192$)

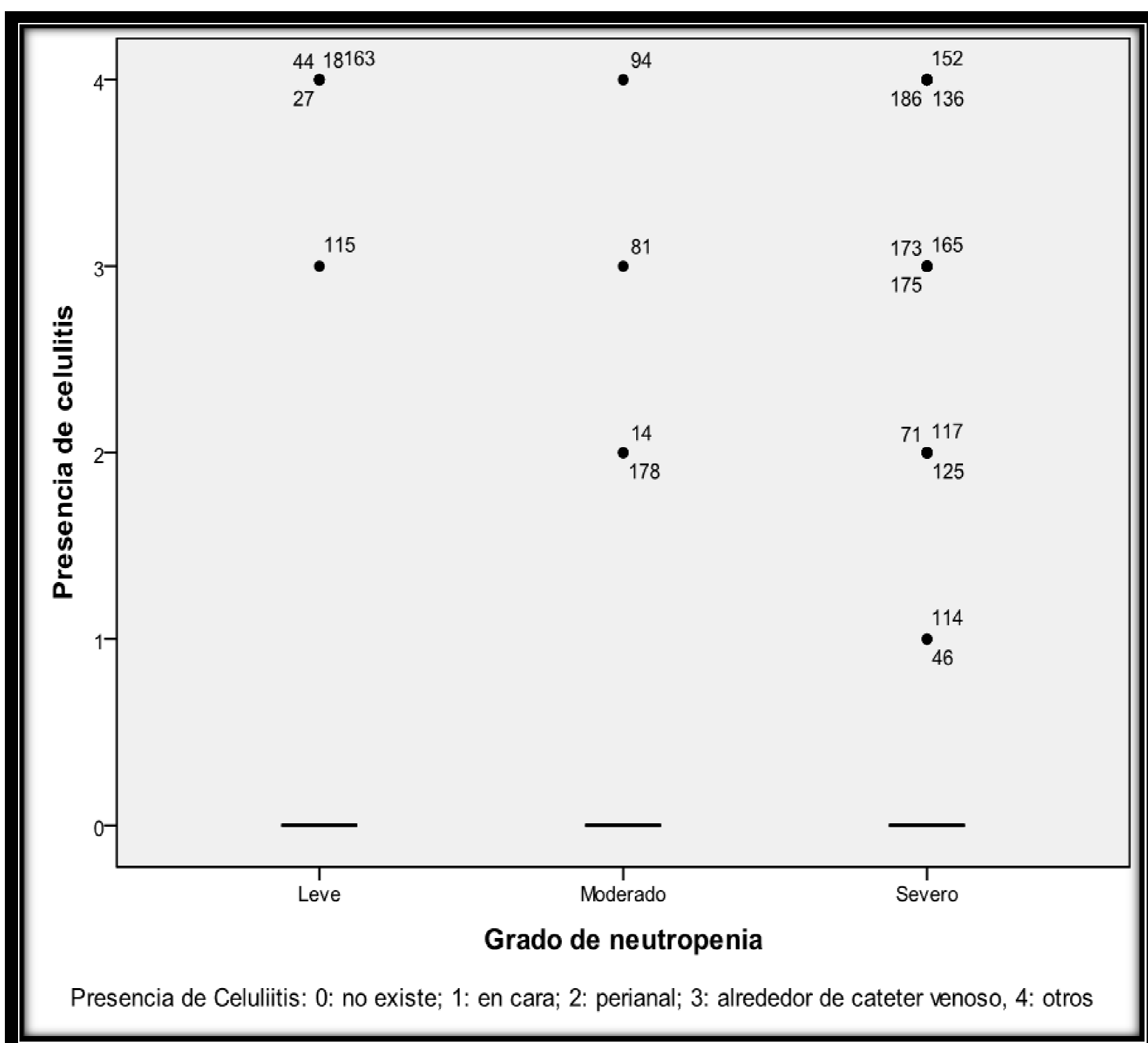
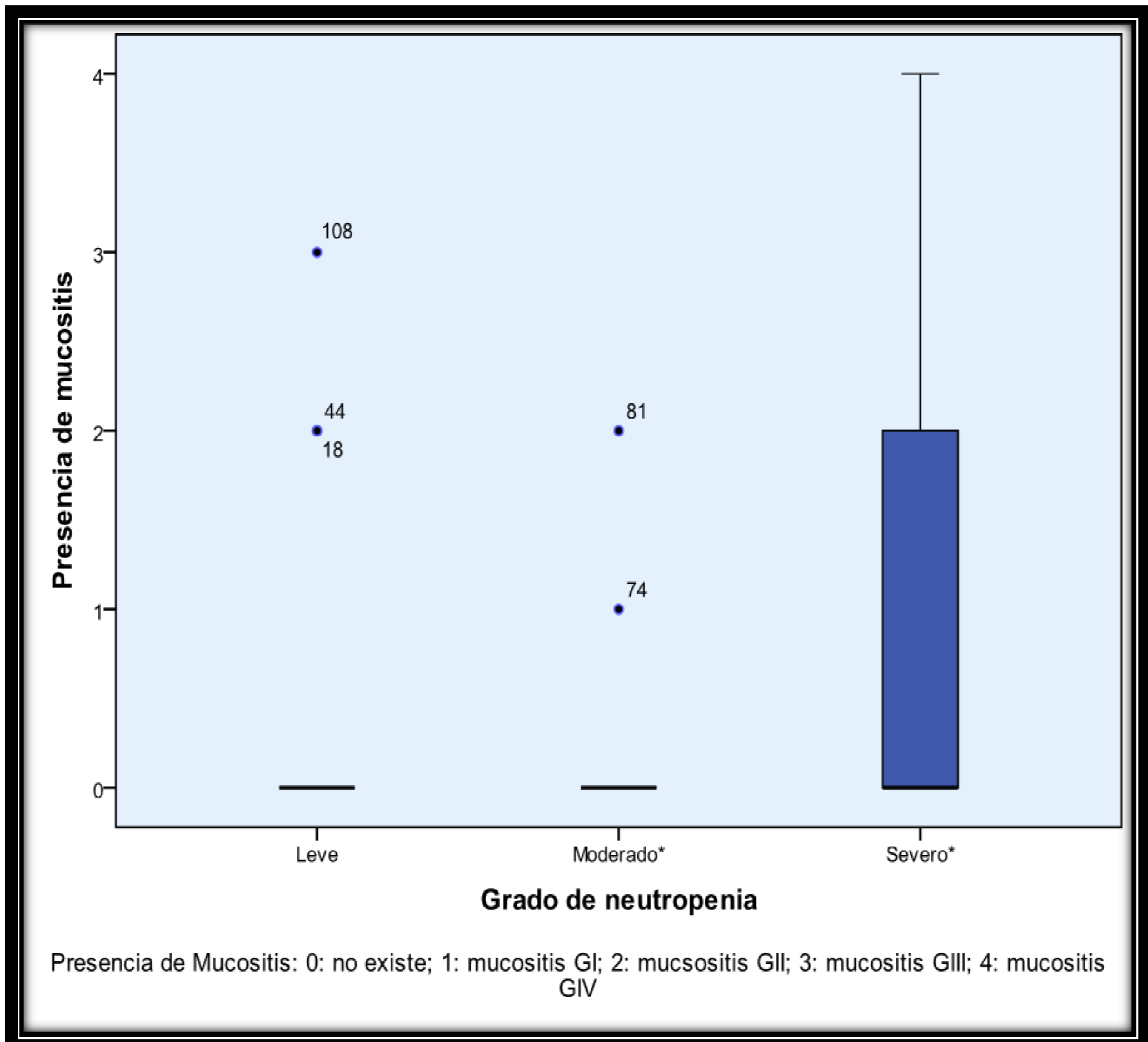


Figura 25. Comparación de la variable Presencia de Mucositis; en donde se encontró significancia tanto en Neutropenia Febril moderada ($p = 0,006$) y Neutropenia Febril severa ($p = 0,000$). Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. ($n=192$). *: $p \leq 0,05$



No se encontró diferencias significativas ($p > 0.05$) en cuanto a: Antibiótico terapia, Aparición de enteritis, Signos y síntomas de enfermedad respiratoria, Valor de PCR, Valor de Procalcitonina, Días transcurridos luego de quimioterapia, Antecedente de cuadro séptico, Días de hospitalización por Neutropenia febril, Presencia de enfermedad de base, edad del paciente, estado general, días de Neutropenia febril, Tipo de LLA. (Anexo 2)

6.2.1.2.- FACTORES RELACIONADOS A LA NEUTROPENIA FEBRIL SEVERA

De acuerdo a los resultados podemos determinar que las siguientes variables son factores determinantes en el pronóstico y evolución para presentar Neutropenia Febril Grave en pacientes con Leucemia ($P > 0.05$):

Antecedente de cuadro séptico, Días transcurridos luego de QT, Presencia de Celulitis, Presencia de Mucositis, Signos y síntomas de enfermedad respiratoria, Total de días de hospitalización, Valor de PCR, Valor de PCT, Contaje de Plaquetas y Esquema antibiótico

Tabla 5. Comparación de varianzas entre Neutropenia febril severa y resto de variables ($p=0,05$) en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. ($n = 192$)

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
Antecedente de cuadro séptico	Se han asumido varianzas iguales	11,794	,001
	No se han asumido varianzas iguales		
Días transcurridos luego de quimioterapia	Se han asumido varianzas iguales	11,405	,001
	No se han asumido varianzas iguales		
Presencia de celulitis	Se han asumido varianzas iguales	10,418	0,001
	No se han asumido varianzas iguales		
Presencia de Mucositis	Se han asumido varianzas iguales	51,974	,000
	No se han asumido varianzas iguales		
Signos y síntomas de enf respiratoria	Se han asumido varianzas iguales	12,226	,001
	No se han asumido varianzas iguales		
Valor de procalcitonina	Se han asumido varianzas iguales	28,989	,000
	No se han asumido varianzas iguales		
Antibiótico terapia	Se han asumido varianzas iguales	5,212	,024
	No se han asumido varianzas iguales		

Figura 26. Comparación de la variable Días transcurridos luego de Quimioterapia; en donde se encontró significancia en Neutropenia Febril severa ($p = 0,001$). Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. ($n=192$). *: $p \leq 0,05$

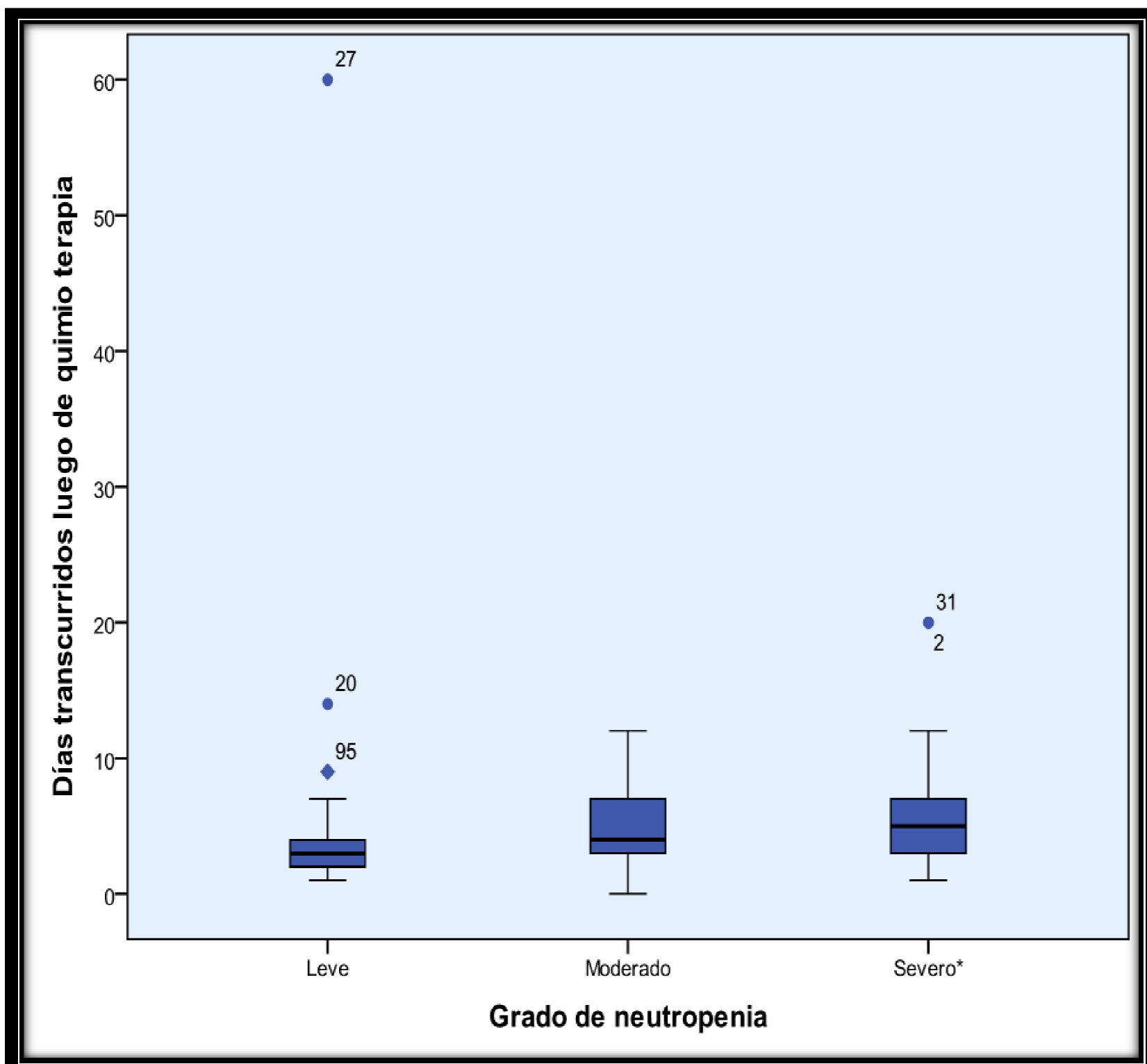


Figura 27. Comparación de la variable Esquema de Antibiótico terapia; en donde se encontró significancia en Neutropenia Febril severa ($p = 0,024$). Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. ($n=192$). *: $p \leq 0,05$

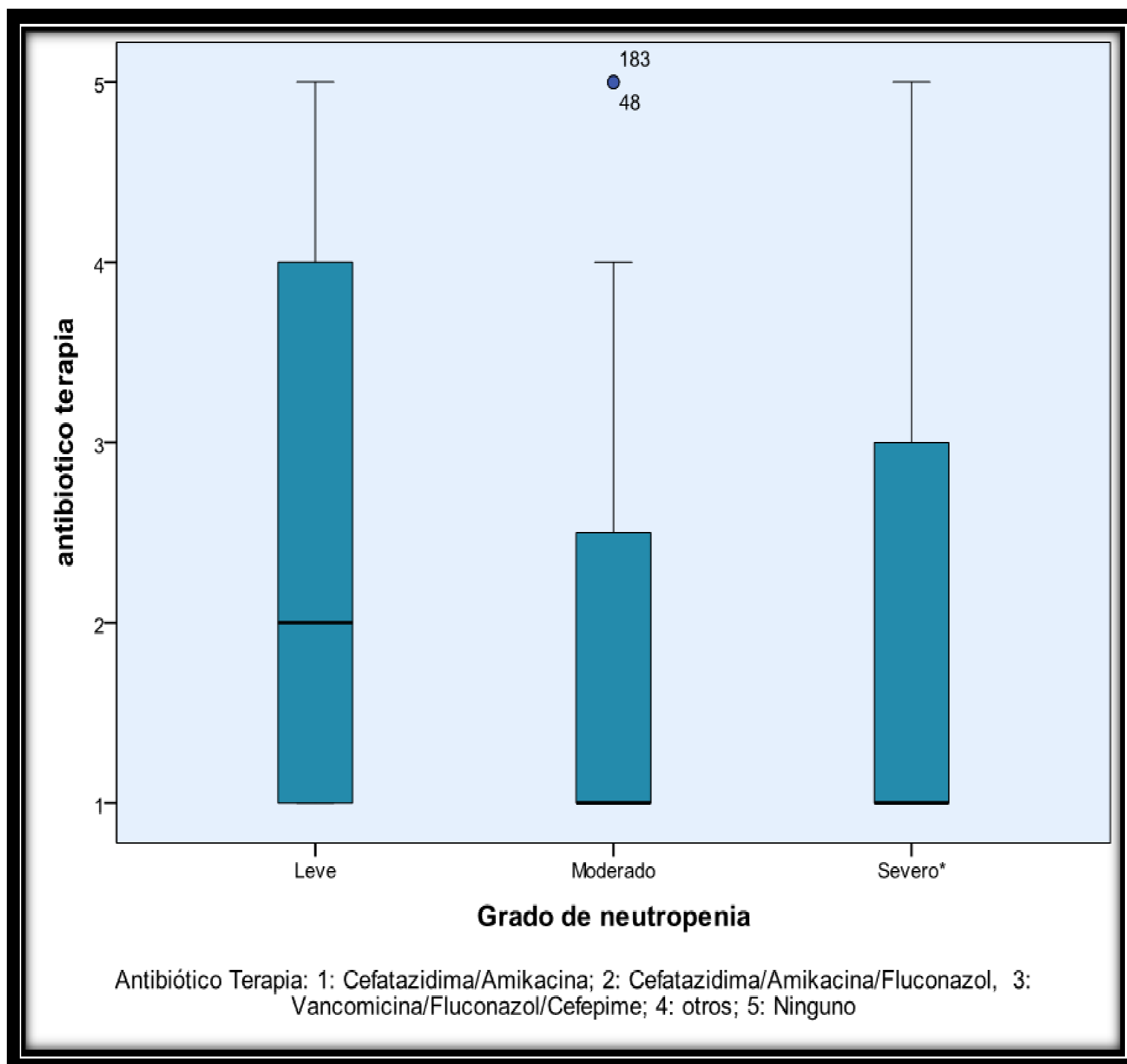


Tabla 6. Prueba T para igualdad de medias entre Neutropenia febril severa y resto de variables ($p=0,05$) en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados, en SOLCA, Quito 2009 a 2011. ($n = 192$)

		Prueba T para la igualdad de medias				
		T	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia
Valor de procalcitonina	Se han asumido varianzas iguales	-2,170	159	,031	-,352	,162
	No se han asumido varianzas iguales	-4,492	103,516	,000	-,352	,078

Contaje de plaquetas	Se han asumido varianzas iguales	2,901	159	,004	,352	,121
	No se han asumido varianzas iguales	3,082	27,561	,005	,352	,114
Presencia de mucositis	Se han asumido varianzas iguales	-2,796	169	,006	-,618	,221
	No se han asumido varianzas iguales	-4,948	147,057	,000	-,6,18	,125
Total de días de hospitalización por NF	Se han asumido varianzas iguales	-2,139	159	,034	-2,533	1,185
	No se han asumido varianzas iguales	-2,544	30,513	,016	-2,533	,996

Figura 28. Comparación de la variable Valor de Procalcitonina; en donde se encontró significancia en Neutropenia Febril severa ($p = 0,031$). Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. ($n=192$). *: $p \leq 0,05$

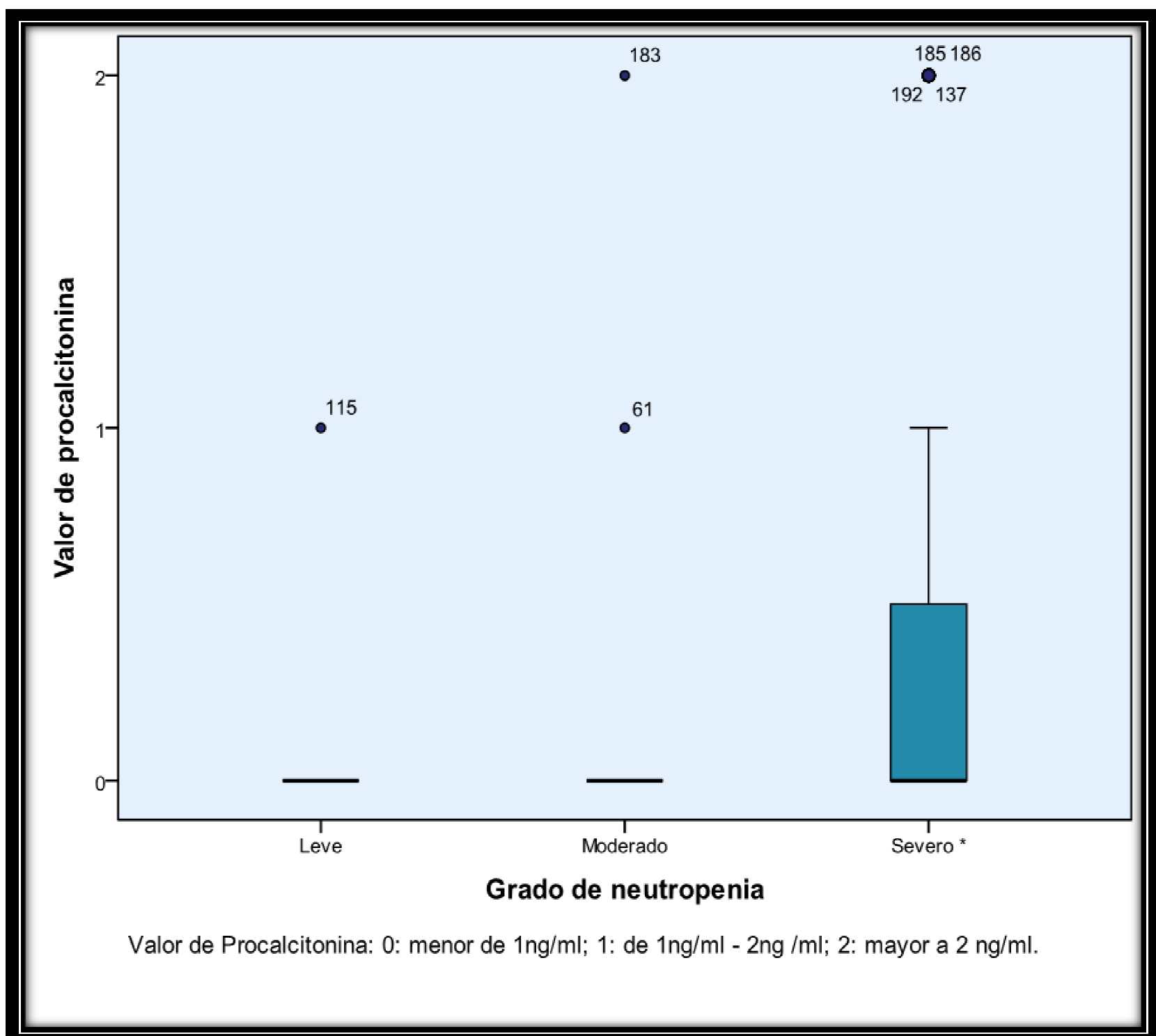


Figura 29. Comparación de la variable Contaje de Plaquetas; en donde se encontró significancia en Neutropenia Febril moderada ($p=0,041$) y en Neutropenia Febril severa ($p = 0,004$). Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. ($n=192$). *: $p \leq 0,05$

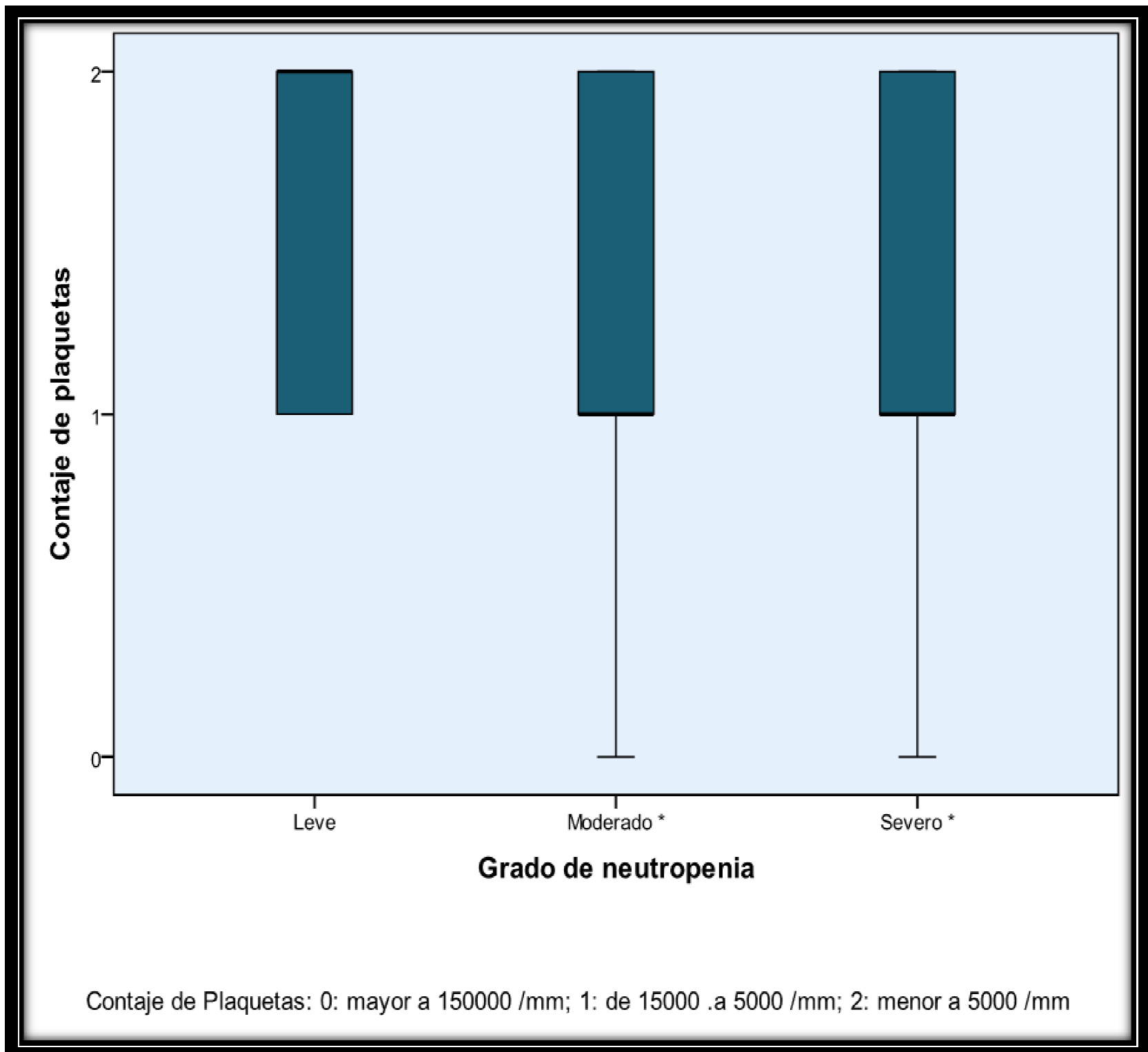
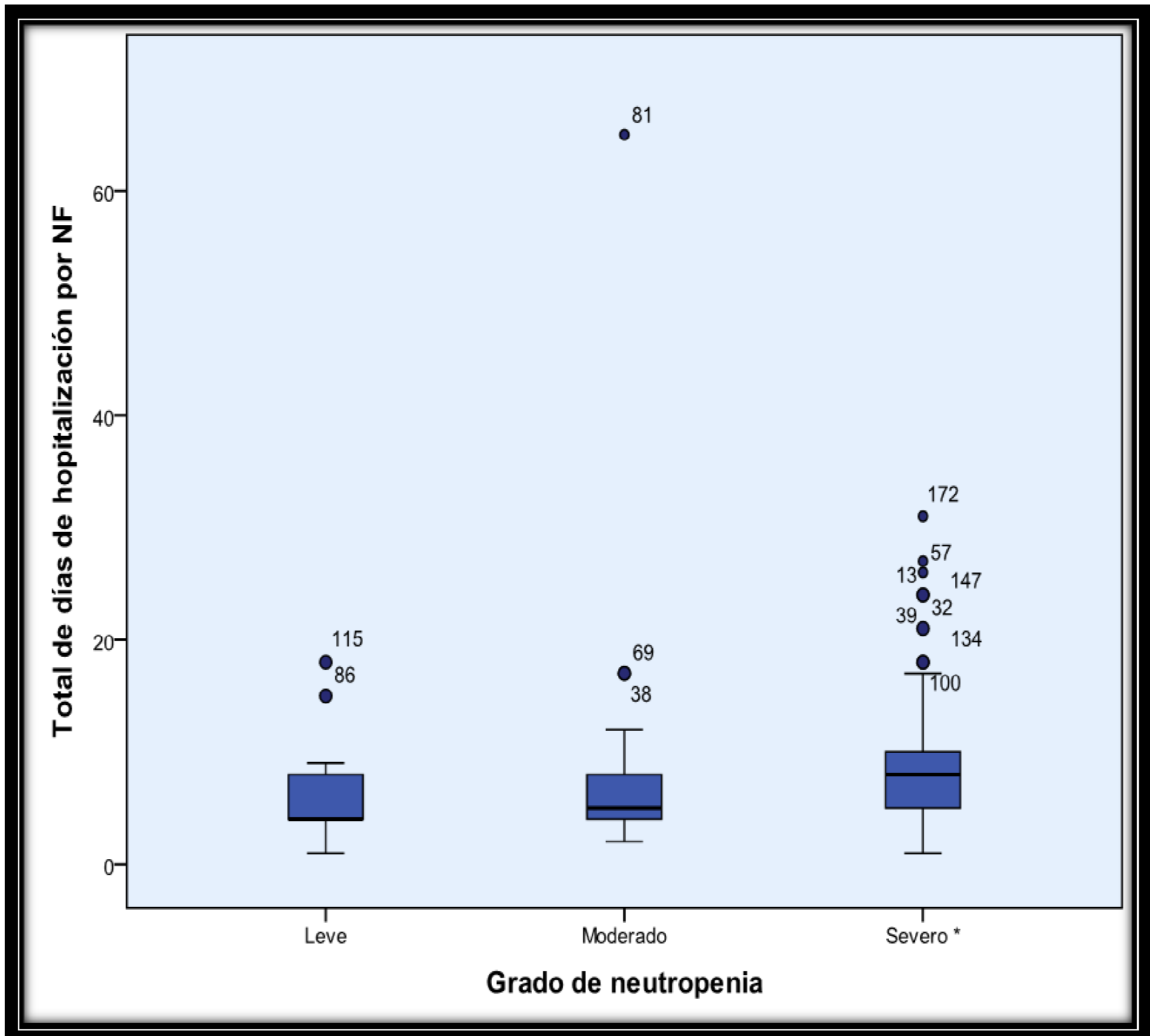


Figura 30. Comparación de la variable Total de días de Hospitalización por Neutropenia Febril; en donde se encontró significancia en Neutropenia Febril severa ($p = 0,034$). Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. ($n=192$). *: $p < 0,05$



No se encontró diferencias significativas ($p > 0.05$) en cuanto a: Aparición de enteritis, Valor de PCR, Presencia de enfermedad de base, edad del paciente, estado general, días de Neutropenia febril, Tipo de LLA. (ANEXO 2)

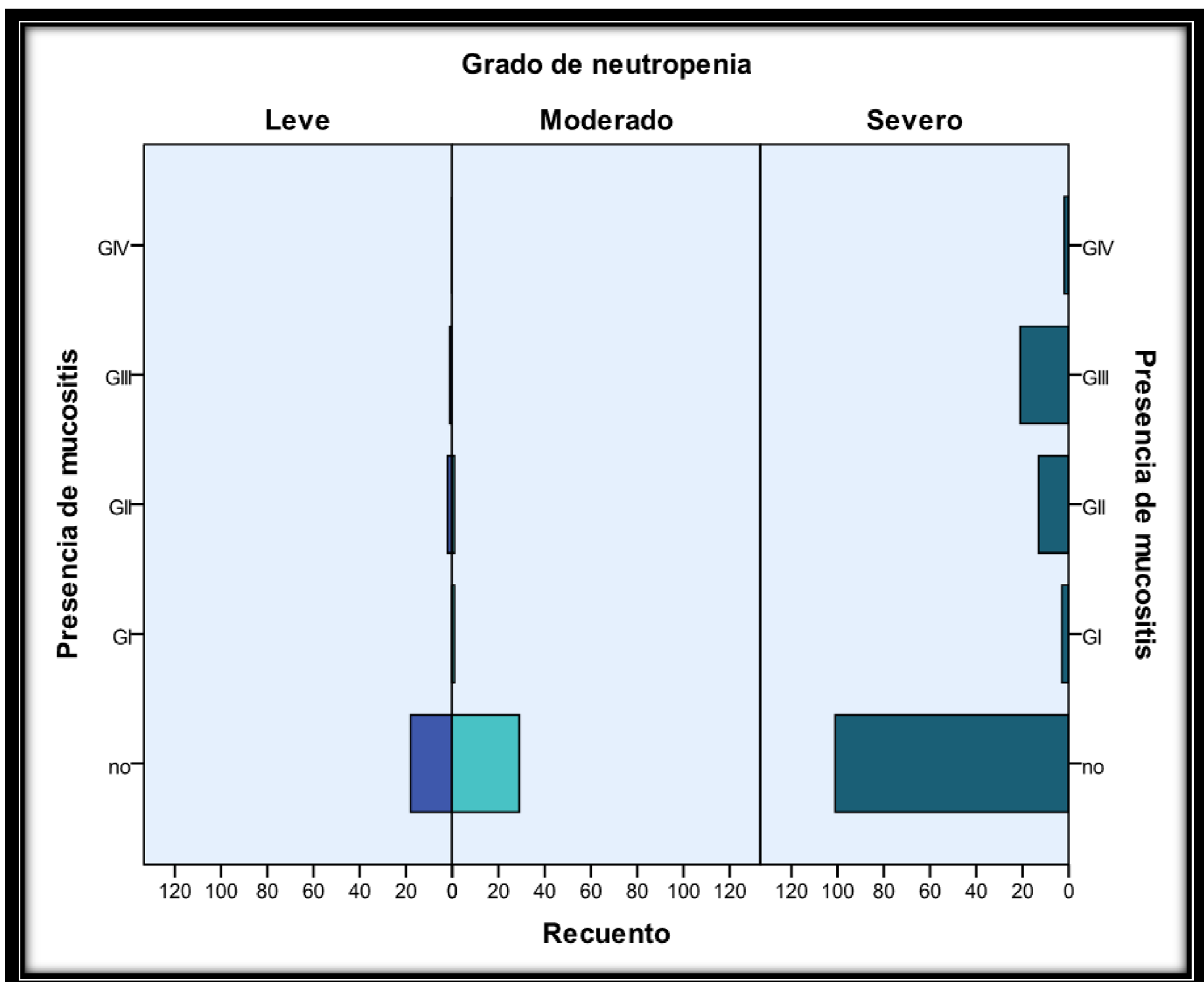
6.2.2.- ESTUDIO DE CORRELACIONES

Se encontró diferencia significativa $p < 0.05$ al correlacionar (directa) Grado de Neutropenia febril y presencia de Mucositis ($r=0,173$)

Tabla 7. Prueba de correlación entre Grado de Neutropenia Febril y Mucositis ($p < 0,05$) en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados

GRADO DE NEUTROPENIA FEBRIL	MUCOSITIS	P
	0.173	0.016

Figura 31. Correlación de variables Grado de Neutropenia febril con Presencia de Mucositis. Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. (n=192). $p = < 0,05$



Se encontró diferencia significativa $p < 0.05$ al correlacionar (directa) Días de neutropenia febril y presencia de Celulitis ($r=0,224$)

Tabla 8. Prueba de correlación entre Días de Neutropenia Febril y Celulitis ($p < 0,05$) en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados.

DÍAS DE NEUTROPENIA FEBRIL	CELULITIS	P
	0.224	0.002

Se encontró diferencia significativa $p < 0.05$ al correlacionar (directa) Signos y síntomas de enfermedad respiratoria y Días de neutropenia febril ($r=0,183$). Con esta misma variable se encontró diferencia significativa pero inversa al relacionarla con presencia de celulitis ($r = -0,146$) y al relacionarla con presencia de Mucositis ($r = -0,154$)

Tabla 9. Prueba de correlación de Signos y síntomas de enfermedad respiratoria con Días de Neutropenia Febril, Celulitis y Mucositis ($p < 0,05$) en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados.

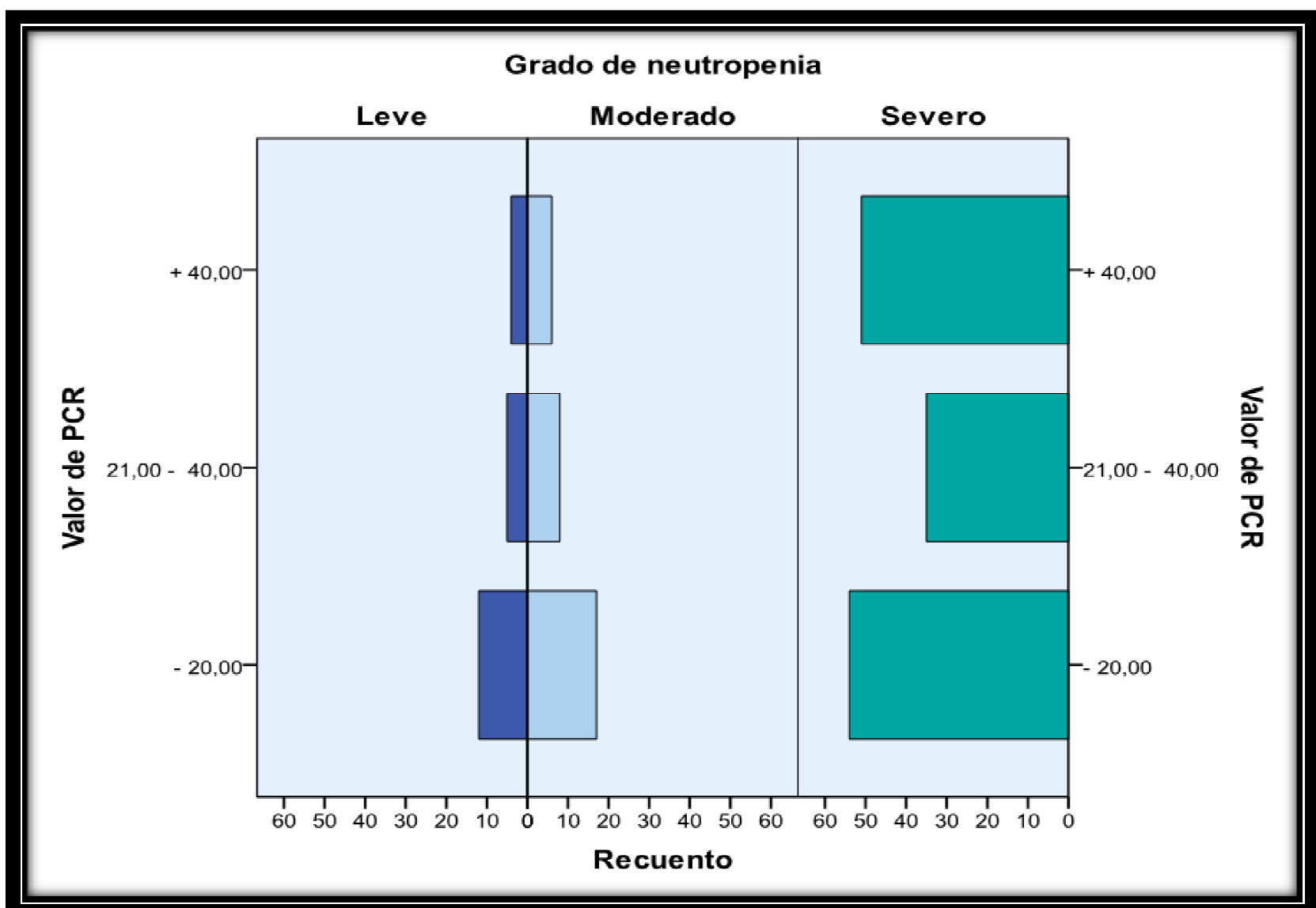
SIGNOS Y SINTOMAS DE ENFERMEDAD RESPIRATORIA	DÍAS DE NF	P
	0.183	0.011
	CELULITIS	P
	-0.146	0.043
	MUCOSITIS	P
	-0,154	0,033

Se encontró diferencia significativa $p < 0.05$ al correlacionar (directa) Valor de PCR y Grado de Neutropenia Febril ($r=0,168$). Por otro lado esta misma variable presentó diferencia significativa (directa) al relacionarla con Celulitis ($r=0,254$)

Tabla 10. Prueba de correlación de Valor de PCR con Grado de Neutropenia Febril y Celulitis ($p < 0,05$) en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados.

VALOR DE PCR	GRADO DE NF	P
	0.168	0.020
	CELULITIS	P
	0.254	0.000

Figura 32. Correlación de variables Grado de Neutropenia febril con Valor de PCR. Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. ($n=192$). $p = < 0,05$

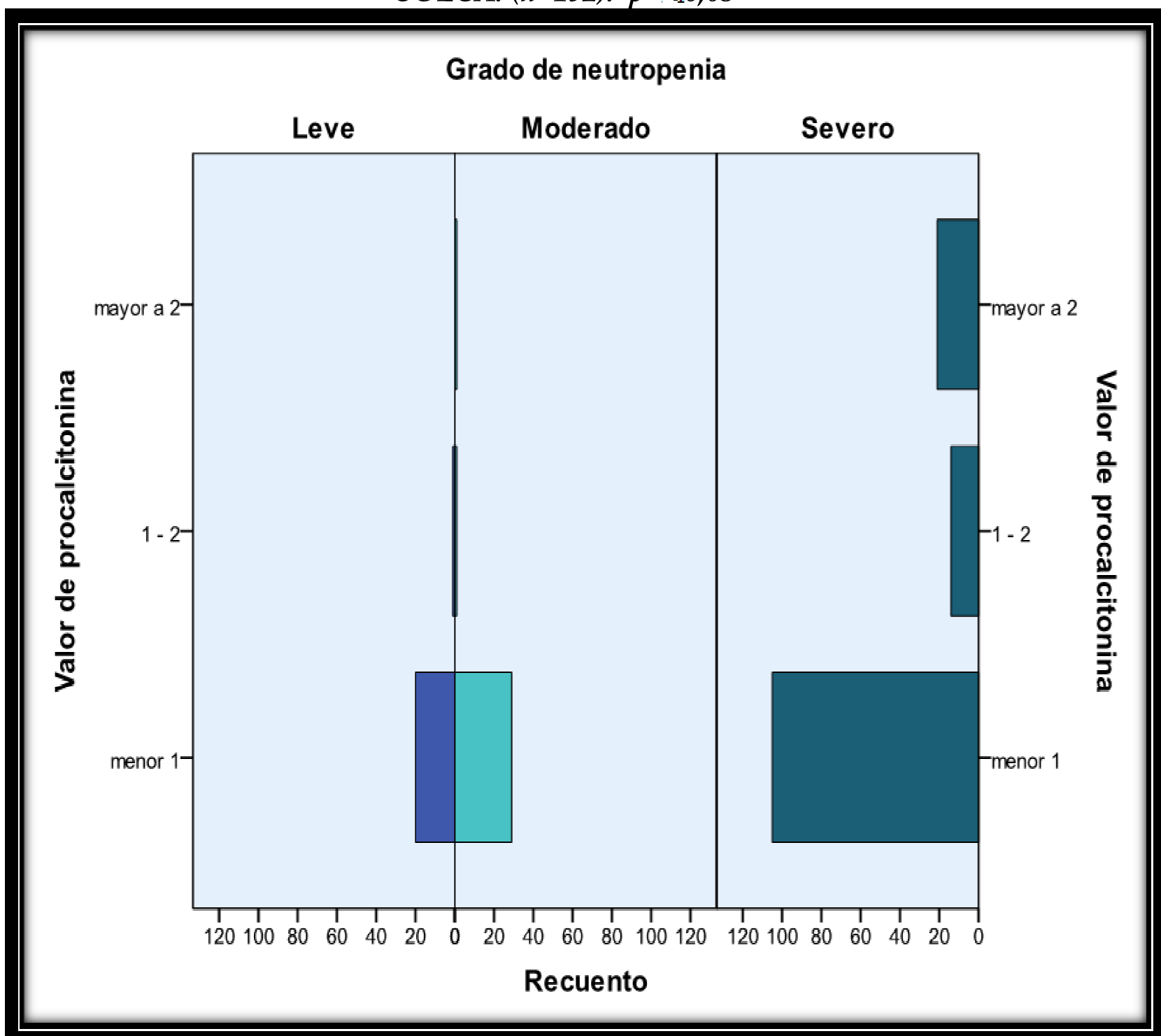


Se encontró diferencia significativa $p < 0.05$ al correlacionar (directa) Valor de Procalcitonina y Grado de Neutropenia febril ($r=0,207$)

Tabla 11. Prueba de correlación de Valor de Procalcitonina con Grado de Neutropenia Febril ($p < 0,05$) en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados.

VALOR DE PROCALCITONINA	GRADO DE NF	P
	0.207	0.004

Figura 33. Correlación de variables Grado de Neutropenia febril con Valor de Procalcitonina. Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. ($n=192$). $p = < 0,05$

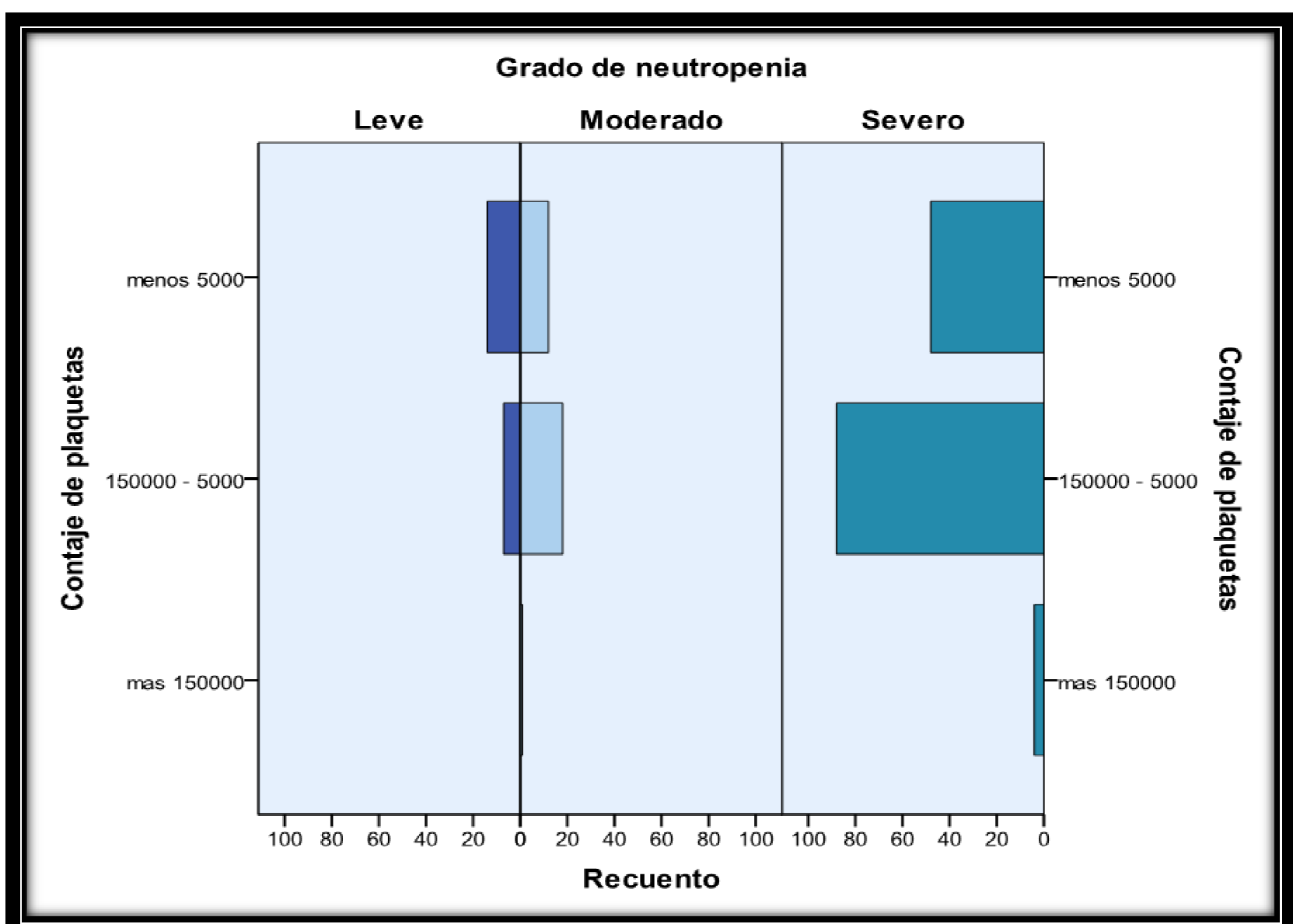


Se encontró diferencia significativa $p < 0.05$ al correlacionar (directa) Valor de Plaquetas y presencia de Mucositis ($r=0,159$). Por otro lado esta misma variable presentó diferencia significativa (inversa) al relacionarla con Grado de Neutropenia febril ($r= -0,186$)

Tabla 12. Prueba de correlación de Valor de Plaquetas con Grado de Neutropenia Febril y Mucositis ($p < 0,05$) en pacientes pediátricos con Leucemia hospitalizados.

VALOR DE PLAQUETAS	MUCOSITIS		P
	0.159		0.027
	GRADO DE NF		P
	-0.186		0.010

Figura 34. Correlación de variables Grado de Neutropenia febril con Contaje de Plaquetas. Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia en el Hospital de SOLCA. (n=192). $p = < 0,05$



CAPITULO VII: DISCUSIÓN

7.1.- RESULTADOS

La neutropenia febril es la complicación más común en pacientes que reciben terapia contra el cáncer y recordando que en los niños la leucemia linfoblástica es el cáncer no sólido más común; hace cuarenta años se estableció por primera vez la asociación entre el recuento bajo de neutrófilos circulantes, la fiebre y el riesgo de infección y desde entonces complicación. Infortunadamente, las hospitalizaciones prolongadas que son necesarias para estos tratamientos, además de ser muy costosas, tienen un gran impacto psicológico en los niños y sus familias. ^(39,40)

La neutropenia ha sido reconocida por muchas décadas como el factor más importante determinante de riesgo de infección en el paciente con tratamiento para el cáncer. La rapidez con que descienden los neutrófilos y la duración de la neutropenia son también factores críticos. Comúnmente el primer y único síntoma de infección es la fiebre, aproximadamente 30% a 60% de los pacientes neutropénicos que presentan fiebre se les detecta una infección establecida u oculta. ^(39,40)

Cerca de la mitad de los pacientes con neutropenia febril tienen una infección establecida u oculta y alrededor de 10% a 30% tienen bacteriemia. Por lo que es necesario conocer cuáles son los factores de riesgo que llevan al paciente pediátrico a permanecer hospitalizado en varias ocasiones por más de un día.

A pesar de los esfuerzos no se ha podido establecer todos los factores de riesgo para prevenir el mal pronóstico en pacientes con cáncer que requieran hospitalización por Neutropenia.

En el Ecuador no se cuentan con datos específicos que especifiquen los factores de riesgo que incrementan la morbi-mortalidad de la Neutropenia febril en pacientes oncológicos.

Así en el Hospital de SOLCA de la ciudad de Quito existe un total de 117 pacientes con diagnóstico de leucemia activos hasta el año 2010. De todos estos pacientes se registraron 192 ingresos (eventos) por Neutropenia febril de Junio del 2009 a Junio 2010.

Conociendo estos datos y con el fin de poder mejorar la sobrevivencia de los pacientes con neutropenia febril y diagnóstico primario de leucemia, se presenta el siguiente estudio con un total de 192 ingresos por Neutropenia febril en un período de dos años.

Para el análisis de los datos se dividió en aquellos factores de riesgo que son estadísticamente significativos para presentar Neutropenia febril moderada y los factores de riesgo estadísticamente significativos para Neutropenia febril severa.

En el estudio se encontró que el antecedente de sépsis es un factor estadísticamente significativo para el mal pronóstico de la Neutropenia Febril en pacientes con Leucemia ($p = 0,001$). Contrario a esto se describe en el

estudio realizado en el Medio Oriente, por Jeddi R, Gherida H y colaboradores en el 2011 en el que se tomó a 52 paciente pediátricos con leucemia y concluyó que el shock séptico a pesar de ser un factor de mal pronóstico en la neutropenia febril no es significativo ya que actualmente muy pocos pacientes llegan a este estado.⁽⁸¹⁾

Otra variable que resulta estadísticamente significativa como factor de mal pronóstico en este estudio es “los días después de Quimioterapia” ($p = 0,001$). Se debe tomar en cuenta que la media fue de $6 \pm 0,3$ días, lo que significa que la mayoría de pacientes presentaron Neutropenia febril antes de llegar al décimo día después de haber recibido quimioterapia y esto determina un factor de mal pronóstico para el paciente.

Esto corrobora al estudio realizado por Campana Zambrano en Colombia en el año 2002, el mismo que tomó a 60 pacientes con leucemia; en donde se concluyó que el presentar fiebre menos del quinto día de recibir quimioterapia es factor pronóstico significativo a desarrollar neutropenia febril de mayor grado.⁽⁸³⁾

Mientras que el estudio hecho en los Estados Unidos por Bognasco y colaboradores en el año 2012 en 223 niños con leucemia con historia previa de neutropenia febril fue relevante que los nuevos episodios de NF no son tan graves después del inicio de la quimioterapia y depende de la agresividad de la quimioterapia.⁽⁸²⁾

Se encontró que tres patologías determinantes como mal pronóstico y evolución de la neutropenia febril en pacientes con Leucemia. Estas patologías

son la celulitis ($p= 0,001$), la mucositis ($p= 0,006$) y las infecciones respiratorias (síntomatología respiratoria) ($p= 0,001$); las mismas que resultaron estadísticamente significativas como factores de riesgo para presentar Neutropenia febril severa.

De igual forma se estableció en el estudio realizado por Sposova MI y colaboradores en el año 2009 en Bulgaria con 80 niños con leucemia que presentaron 199 episodios de neutropenia febril, el mismo que determinó como factor de riesgo independiente a la bacteremia entre otros a la celulitis.⁽⁸⁴⁾

Otro estudio realizado en Chile en el año 2008 por Claudia Rojo, Natalia Rodríguez con 185 pacientes con leucemia y 202 episodios de neutropenia febril demuestran que la relación de más días de hospitalización son: la enteritis, la sintomatología respiratoria y la mucositis.⁽⁸⁵⁾

Finalmente, se reporta también en el último estudio realizado en El Salvador en el año 2011 por Guptos S, Bonilla M y colaboradores en 85 pacientes con leucemia quienes presentaron 106 episodios de neutropenia febril; se encontró una mayor incidencia significativa a la sintomatología respiratoria en la neutropenia febril.⁽⁸⁶⁾

Se encontró que la variable días de hospitalización resultó estadísticamente significativa ($p = 0,034$), lo que determina que si un paciente permanece hospitalizado por más tiempo será factor de mal pronóstico para la Neutropenia febril. Este hecho tendrá relación con el tratamiento, así lo establece Ahmed N, Hael Mahallacery y colaboradores en el estudio realizado en Egipto en el año 2007 con 129 episodios de neutropenia febril en pacientes pediátricos con leucemia, el mismo que reportó resultados significativos para la disminución de

tiempos de hospitalización por neutropenia febril severa cuando se indica el uso inicial de Ceftazidime y Amikacina.⁽⁸⁷⁾

Dentro de los valores de laboratorio como predictores de fase activa de infección se encontró significancia estadística en el valor de procalcitonina ($p = 0,031$) y el conteo de plaquetas ($p = 0,004$)

Algunos estudios corroboran este resultado es así que se encontró que en Bulgaria en el año 2009, Sposova MI y colaboradores realizaron un estudio con 80 niños con leucemia que presentaron 199 episodios de neutropenia febril. Se obtuvo como resultado la determinación de factores de riesgo para Neutropenia febril a la bacteremia, el PCR y los días de neutropenia.⁽⁸⁴⁾

También se puede mencionar el estudio realizado por María Elena Sotalaya y colaboradores en Chile, en el año 2004, con 447 episodios de NF, aquí se encontró significancia en cinco parámetros asociados a un riesgo mayor de infección: nivel sérico de proteína C reactiva (PCR) $>$ a 90 mg/L; hipotensión arterial; recaída de leucemia; recuento de plaquetas $<$ a 50.000/mm³; e intervalo de tiempo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre $<$ 7 días.⁽⁸⁸⁾

Dentro de los resultados se encontró que las variables celulitis ($p = 0,002$), mucositis ($p = 0,006$) y disminución del valor de plaquetas ($p = 0,041$) son estadísticamente significativas como factor de mal pronóstico en Neutropenia febril moderada.

En el presente estudio se encontró correlación directa estadísticamente significativa entre Neutropenia febril y Mucositis, valor de PCR y valor de Procalcitonina. Además se obtuvo como resultado una relación inversa entre mayor grado de neutropenia febril con disminución de plaquetas.

Esto indica que un paciente con Leucemia que sea hospitalizado a mayor grado de Neutropenia febril mayor grado de mucositis.

En relación a esto los autores Nicole Blijlevens y Richard Logan en Estados Unidos en el año 2009, realizaron un estudio con 197 pacientes con leucemia y encontró significancia estadística la correlación directa entre la severidad de la mucositis con grado de neutropenia febril. ⁽⁸⁹⁾

Por el contrario en el estudio realizado en Estambul por Ozdemir N, Celtran y colaboradores en el año 2012 con 29 pacientes pediátricos con leucemia no reportó mucha relevancia significativa con la mucositis para afectar el pronóstico del paciente, pero si encontró relación directa con genes susceptibles a formar mucositis como el gen XRcc1 en pacientes con neutropenia febril. ⁽⁹⁰⁾

De igual manera se demostró que existe correlación directa con los marcadores de fase activa tanto el PCR como la Procalcitonina. Esto indica que a mayor valor de PCR y/o de Procalcitonina habrá mayor grado de Neutropenia febril.

Así también lo demuestra el estudio realizado por Eliana Muñoz, Juan Ossa y colaboradores en Chile, publicado en el año 2008, el mismo que registró 100 episodios de pacientes con leucemia y neutropenia febril severa y detectó factores relevantes para el pronóstico el PCR y las infecciones respiratorias. ⁽⁹¹⁾

Recientemente se corroboró a estos resultados por medio del meta-análisis realizado en el año 2012 por Lin SG, Hong TY y colaboradores, quienes tomaron 10 estudios y encontraron correlación directa como valor pronóstico estadísticamente significativo entre grado de neutropenia febril e incremento del PCT Y PCR IL-6 y 10. ⁽⁹²⁾

7.2.- RECOMENDACIONES:

El enfoque actual para evitar que la Neutropenia febril, que es una causa de ingreso común en pacientes con leucemia, está dirigido a la prevención a través de la identificación de los factores de riesgo y el conocimiento de la etiología.

Resulta complejo abordar el tema de la prevención de los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de la Neutropenia, ya que con frecuencia no se pueden evitar algunas de las causas más comunes, sin embargo existen medidas que pueden reducir la presentación de estos factores.

1. De acuerdo a este estudio todo paciente oncológico que presente Neutropenia febril debe someterse a todos los análisis de exámenes de sangre e imágenes y antes de establecer si existe patología infecciosa acompañante se debe iniciar el tratamiento empírico, lo cual puede prevenir mayores complicaciones.
2. Capacitar al personal de salud en el manejo del paciente con Neutropenia. Se debe seguir adecuadamente los protocolos de manejo para evitar las complicaciones de esta patología, especialmente de aquellas que afectan la calidad de vida de estos pacientes, o peor aun puedan llevar a la muerte.
3. Educar a los pacientes oncológicos y sus padres sobre la necesidad de acudir a emergencia en el caso de presentar alguno de los primeros signos y síntomas de la Neutropenia febril.
4. Se pueden tomar medidas para reducir el riesgo de un traumatismo en los niños como son: usar asientos infantiles de seguridad en el automóvil,

supervisar de cerca a los niños pequeños cuando se bañan y prevenir todas las formas de maltrato infantil.

5. Los padres de los pacientes oncológicos deben recibir educación rigurosa sobre el estilo de vida que deben llevar sus hijos sobre todo en el período posterior a recibir tratamiento con quimioterapia. Así se le debe indicar medidas para prevenir cualquier tipo de infección: Comer todos los alimentos bien cocidos, no consumir alimentos fuera de casa, no recibir visitas de personas enfermas, no acudir a lugares de abundante concurrencia pública, mantener cuidados de higiene personal riguroso, el aseo dental debe ser realizado con técnicas especiales.
6. A partir de esta investigación se puede iniciar nuevos estudios que pueden contribuir y complementar a los resultados obtenidos. Así sería importante la determinación de los agentes etiológicos de mayor prevalencia en pacientes oncológicos en nuestro país.
7. Por último elaborar otras investigaciones sobre este tema con una población que abarque otras casas de salud y sobre todo de otras regiones del país, y que sea un modelo experimental con similar protocolo de tratamiento y seguimiento a lo largo del estudio. Logrando disminuir en mayor medida cualquier tipo de sesgo.

7.3.- CONCLUSIONES:

Con este estudio se concluye que la existencia de factores de riesgo sí influye en la evolución y pronóstico de la Neutropenia febril en pacientes con diagnóstico primario de Leucemia en el servicio de pediatría del Hospital de SOLCA de la ciudad de Quito.

Los factores de riesgo que tienen correlación directa con la Neutropenia febril son: la mucositis, el valor elevado de PCR y el incremento de la Procalcitonina. Además se encontró correlación inversa de la Neutropenia febril con el conteo de plaquetas.

Los factores de riesgo que pueden llevar al paciente con Leucemia a una Neutropenia febril moderada son: la Celulitis, la Mucositis y el valor disminuido de plaquetas .

Mientras que los factores que se asocian a Neutropenia Febril severa son: el antecedente de sepsis, la presencia de mucositis, la celulitis y la sintomatología respiratoria.

Se ha establecido que los reactantes de fase aguda que indican pronóstico en la Neutropenia febril en pacientes con diagnóstico primario de Leucemia es la Procalcitonina y el valor de plaquetas.

La Neutropenia Febril disminuye la calidad de vida en el paciente con diagnóstico primario de Leucemia por un incremento del número de días y frecuentación hospitalaria.

CAPITULO VIII: BIBLIOGRAFIA

1.- Paredes Rogelio, M.D., Tobar Catalina, M.D., y Colb. “Diagnostico Temprano y Oportuno Leucemia Aguda en la Infancia y adolescencia en el Primer Nivel de Atención”, Mexico, 2008, pag 1-23
www.cenetec.gob.mx/interior/gpc.html

2.- Pio Lopez M.D., Eduardo Lopez M.D., “Neutropenia Febril en Pediatría”, Infect. vol.12 no.1 Bogotá Jan./Mar. 2008

3.- Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L “Betalactámico versus tratamiento de combinación de betalactámico + aminoglucósido en pacientes oncológicos con neutropenia” Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2.

4.- Christine Herbst, Frauke Naumann, Eva-Brigitta Kruse, Ina Monsef, Julia Bohlius, Holger Schulz, Andreas Engert. Profilaxis con antibióticos y G-CSF para prevenir las infecciones y mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2009 Issue 1 Art no. CD007107. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

5.- Amara Hormaechea S., Pilar Martínez D., Paola Zolezzi R., Isabel Folatre B., María Carolina Cruz P., Nora Leal A., Viviana Badilla M., Paola Saldivia U. “Neutropenia febril en menores con Leucemia linfoblástica aguda”, Rev Chil Pediatr 75 (2); 146-152, 2008.

6.- Ching-Hon Pui, M.D., Dario Campana, M.D., Ph.D., Deqing Pei, M.S., W. Paul Bowman, M.D., John T. Sandlund, M.D., Sue C. Kaste, D.O., Raul C. Ribeiro, M.D., Jeffrey E. Rubnitz, M.D., Ph.D., Susana C. Raimondi, Ph.D., Mihaela Onciu, and colb., Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation. n engl j med 360;26 nejm.org june 25, 2009.

7.- Miguel Castro., Luis Orozco Vargas., Ernesto Rueda Arenas, Amaranto Suárez Mattos., Epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda en pediatría: incidencia, mortalidad y asociaciones causales., Salud UIS 2008; 39: 116-123.

8.- Manuel Ortega Sánchez, María Osnaya Ortega, José Rosas Barrientos., Leucemia linfoblástica aguda., Med Int Mex 2007;23:26-33.

9.- A. Lassaletta Atienza, M.D., Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda., *Pediatr Integral* 2004;VIII(5):435-442.

10.- Carolina Pavlovsky, Isolda Fernández, Miguel A Pavlovsky, Federico Sackmann, Guillermina Remaggi, Santiago Pavlovsky., Diez años de seguimiento y monitoreo de 87 pacientes con leucemia mieloide crónica

tratados con inhibidores de cinasa de tirosina: experiencia en FUNDALEU, Buenos Aires, Argentina Rev Hematol Mex 2011;12(1):11-16.

11.- Smith MA, Seibel NL, Altekruise SF, et al.: Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. J Clin Oncol 28 (15): 2625-34, 2010. [PUBMED Abstract].

12.- Arico M, Ziino O, Valsecchi MG, et al.: Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: presenting features and treatment outcome in the experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). Cancer 113 (3): 515-21, 2008. [PUBMED Abstract].

13.- Maloney KW, Carroll WL, Carroll AJ, et al.: Down syndrome childhood acute lymphoblastic leukemia has a unique spectrum of sentinel cytogenetic lesions that influences treatment outcome: a report from the Children's Oncology Group. Blood 116 (7): 1045-50, 2010. [PUBMED Abstract].

14.- Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LA, et al.: Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet 41 (11): 1243-6, 2009. [PUBMED Abstract].

15.- Bercovich D, Ganmore I, Scott LM, et al.: Mutations of JAK2 in acute lymphoblastic leukaemias associated with Down's syndrome. Lancet 372 (9648): 1484-92, 2008. [PUBMED Abstract]

- 16.- Gaikwad A, Rye CL, Devidas M, et al.: Prevalence and clinical correlates of JAK2 mutations in Down syndrome acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 144 (6): 930-2, 2009. [PUBMED Abstract]
- 17.- Kearney L, Gonzalez De Castro D, Yeung J, et al.: Specific JAK2 mutation (JAK2R683) and multiple gene deletions in Down syndrome acute lymphoblastic leukemia. Blood 113 (3): 646-8, 2009. [PUBMED Abstract]
- 18.- Mullighan CG, Zhang J, Harvey RC, et al.: JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A 106 (23): 9414-8, 2009. [PUBMED Abstract].
- 19.- de Jonge R, Tissing WJ, Hooijberg JH, et al.: Polymorphisms in folate-related genes and risk of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Blood 113 (10): 2284-9, 2009. [PUBMED Abstract].
- 20.- Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, et al.: Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet 41 (9): 1006-10, 2009. [PUBMED Abstract].
- 21.- Treviño LR, Yang W, French D, et al.: Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet 41 (9): 1001-5, 2009. [PUBMED Abstract].

22.- Bateman CM, Colman SM, Chaplin T, et al.: Acquisition of genome-wide copy number alterations in monozygotic twins with acute lymphoblastic leukemia. Blood 115 (17): 3553-8, 2010. [PUBMED Abstract].

23.- Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al.: Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. Blood 111 (9): 4477-89, 2008. [PUBMED Abstract].

24.- Veerman AJ, Kamps WA, van den Berg H, et al.: Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004). Lancet Oncol 10 (10): 957-66, 2009. [PUBMED Abstract].

25.- Vrooman LM, Silverman LB: Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. Curr Opin Pediatr 21 (1): 1-8, 2009. [PUBMED Abstract].

26.- Nachman JB, La MK, Hunger SP, et al.: Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol 27 (31): 5189-94, 2009. [PUBMED Abstract]

27.- Pulte D, Gondos A, Brenner H: Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. Blood 113 (7): 1408-11, 2009. [PUBMED Abstract].

28.- Stock W, La M, Sanford B, et al.: What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. Blood 112 (5): 1646-54, 2008. [PUBMED Abstract]

29.- van der Linden MH, Valsecchi MG, De Lorenzo P, et al.: Outcome of congenital acute lymphoblastic leukemia treated on the Interfant-99 protocol. Blood 114 (18): 3764-8, 2009. [PUBMED Abstract]

30.- Arico M, Ziino O, Valsecchi MG, et al.: Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: presenting features and treatment outcome in the experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). Cancer 113 (3): 515-21, 2008. [PUBMED Abstract].

31.- Anoceto Martínez A, González Otero A, Guerchicoff de Svarch E, Arencibia Nuñez A, Jaime JC, Dorticós E, Sarduy S, González L. Recuento absoluto de linfocitos como factor pronóstico en niños con leucemia linfoblástica aguda. An Pediatr (Barc) . 2012 Jan; 76 (1): 10.e1-6. Epub 2011 Sep 8. Españoles. PubMed PMID: 21862427.

32.- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008.

33.- Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al.: Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 10 (2): 147-56, 2009. [PUBMED Abstract]

34.- Karrman K, Forestier E, Heyman M, et al.: Clinical and cytogenetic features of a population-based consecutive series of 285 pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemias: rare T-cell receptor gene rearrangements are associated with poor outcome. *Genes Chromosomes Cancer* 48 (9): 795-805, 2009. [PUBMED Abstract]

35.- Baak U, Gökbuğet N, Orawa H, et al.: Thymic adult T-cell acute lymphoblastic leukemia stratified in standard- and high-risk group by aberrant HOX11L2 expression: experience of the German multicenter ALL study group. *Leukemia* 22 (6): 1154-60, 2008. [PUBMED Abstract]

36.- Larson Gedman A, Chen Q, Kugel Desmoulin S, et al.: The impact of NOTCH1, FBW7 and PTEN mutations on prognosis and down stream signaling in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Leukemia* 23 (8): 1417-25, 2009. [PUBMED Abstract]

- 37.- Quintás-Cardama A, Tong W, Manshour T, et al.: Activity of tyrosine kinase inhibitors against human NUP214-ABL1-positive T cell malignancies. Leukemia 22 (6): 1117-24, 2008. [PUBMED Abstract]
38. - Hijiya N, Liu W, Sandlund JT, et al.: Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of therapeutic role of local irradiation. Leukemia 19 (8): 1399-403, 2005. [PUBMED Abstract]
- 39.- M. García-Bernal, R. Cilveti, M. Villa, J. Molina, R. Fernández-Delgado, Leucemia aguda linfoblástica infantil y síndrome de Down: análisis de los protocolos shop/lal-99 y 05., Rev Med Int Sindr Down. 2010;14(3):36-46
- 40.- Graux C, Stevens-Kroef M, Lafage M, et al.: Heterogeneous patterns of amplification of the NUP214-ABL1 fusion gene in T-cell acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 23 (1): 125-33, 2009. [PUBMED Abstract].
- 41.- Uckun FM, Sather HN, Gaynon PS, et al.: Clinical features and treatment outcome of children with myeloid antigen positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. Blood 90 (1): 28-35, 1997. [PUBMED Abstract].
- 42.- Gerr H, Zimmermann M, Schrappe M, et al.: Acute leukaemias of ambiguous lineage in children: characterization, prognosis and therapy recommendations. Br J Haematol 149 (1): 84-92, 2010. [PUBMED Abstract].

43.- A. Carmona Bayonas, J. A. Herrero Martínez, J. Martínez García, M. Marín Vera, M. De las Heras González, A. Navarrete Montoya., Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo.

Revisión crítica Oncología, 2006; 29 (5):206-218.

44.- Carolina Jaramillo Arango, Isabel Cristina Valencia Montoya, María Adelaida Aristizábal Gil, Neutropenia febril en pacientes pediátricos: un enfoque diagnóstico y terapéutico., Colombia, IATREIA, Septiembre 2009; VOL 22(3): 235-245.

45.- Hugo Paganini, María Elena Santolaya, Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer, Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica., Revista Chilena de Infectología 2011; 28(supl 9):10-38

46.- Marlis Täger F., Paola Zolezzi R., Isabel Folatre B., Maritza Navarrete C., Infecciones por virus respiratorios en niños con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril: Estudio prospectivo., Rev Chil Infect 2006; 23 (2): 118-123.

47.- Gustavo Dufort., y colab., Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril., Arch Pediatr Urug 2009; 80(1): 37-41.

48.- *Marcela Arnelo L., Juan A. Quintana B. y Pamela Barraza C.* Neutropenia febril en niños con cáncer en un centro asistencial en Santiago, Chile., Rev Chil Infect 2007; 24 (1): 27-32.

49.- Bárbara Puga L, Ismael Puga Rb, María Elena Cabrera C, María Soledad Undurraga S, Carolina Guerra Ca, Gonzalo Urrejola Sc, Pilar Toro Neutropenia febril de alto riesgo en leucemia aguda. Experiencia en un hospital público. Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas del Adulto (PANDA), Hospital del Salvador, 1991-2001., Vc. Rev Méd Chile 2003; 131: 1023-1030.

50.- Ramírez Lina MD., Blanco Norma MD., Hernández Mariluz MD., y colab., Episodios de neutropenia febril en niños con neoplasias malignas.,2003, Asociación colombiana de Infectología vol 7(3) 2: 137- 147.

51.- Alison G. Freifeld, Eric J. Bow, Kent A. Sepkowitz, Michael J. Boeckh, James I. Ito, Craig A. Mullen, Issam I. Raad, Kenneth V. Rolston, Jo-Anne H. Young, and John R. Wingard., Clinical Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America., Clinical Infectious Diseases 2011;52(4):e56–e93.

52.- Jorge A. Cortés, Sonia I. Cuervo, Patricia Arroyo, Ruth Quevedo., HALLAZGOS MICROBIOLÓGICOS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL., Revista Colombiana de Cancerología 2003; 7(4):5-11.

53.- Ernesto Rueda, Magda Lucero Trujillo., Luis Alfonso Díaz., La neutropenia severa febril en niños con cáncer. Estudio descriptivo en el Hospital Universitario de Santander., Salud UIS 2010; 42: 103-111.

54.- *Hugo Paganini MD.*, Enfoque clínico y tratamiento de los niños con neutropenia y fiebre., Arch Argent Pediatr 2007; 105(3):225-235.

55.- Santolaya M E. Supportive care in children. Curr., Opin Oncol 2010; 22 (4): 323-9.

56.- Velasco E, Bigni R., A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27: 1071-8.

57.- Paganini H., Caccavo J., Aguirre C., Gómez S., Zubizarreta P., A scoring system to predict superinfections in febrile neutropenic children with cancer. Bol Med Hosp Infant Mex 2011; 68: 40-7.

58.- Segal C., Robert Baden L., Casper C., Dubberke E., Freifel A G, Gelfand M., et al. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancerrelated infections. V2, 2009. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections. Pdf.

59.- Santolaya M., Álvarez A., Avilés C L, Becker A, King A, Mosso C. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. Pediatr Infect Dis J 2008; 27: 538-43.

60.- Sandri M., Passerini R., León M E., Peccatori F., Zorzino L, Salvatici M, et al. Procalcitonin as a useful marker of infection in hematooncological patients with fever. Anticancer Res 2008; 28: 3061-5.

61.- Acuña M., O`Ryan M., Cofré J., Álvarez I., Benadof D., Rodríguez P., et al. Differential time to positivity and quantitative cultures for non-invasive diagnosis of catheter related blood stream infection in children., Pediatr Infect Dis J 2008; 27 (8): 681-5.

62.- Maschmeyer G., Beinert T., Buchheidt D., Einsele H., Heinz W., et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Haematology and Oncology. Eur J Cancer 2009; 45: 2462-72.

63.- Miceli M ., Grazzuitti M., Woods G., Strong correlation between serum aspergillus galactomannan index and outcome of aspergillosis in patients with hematological cancer: clinical and research implications., Clin Infect Dis 2008; 46: 1412-22.

64.- Boeckh M., Ljungman P., How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. Blood 2009; 113: 5711-9.

65.- Consenso argentino sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril. Actualización 2008- 2009. (www.sap.org.ar). Arch Arg Pediatr 2010; 108 (2): 47-70.

- 66.- Elting L., Lu C., Escalante C., Giordano S., Trent J., Cooksley C., et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. J Clin Oncol 2008; 26: 606-11.
- 67.- Srinivasan A., Seifried S., Pan J, Srivastava D., Perkins R., Kim W., et al. Panton-Valentine leukocidin positive methicillin resistant S. aureus infections in children with cancer. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112: Abstract 82.
- 68.- Mermel L., Alon M., Bouza E., Craven D., Flynn P., O'Grady N., et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 49: 1-45.
- 69.- Villarroel M., Avilés C., Silva P., Guzmán A., Poggi H., Álvarez A., et al. Risk factors associated with invasive fungal disease in children with cancer and febrile neutropenia: a prospective multicenter evaluation. Pediatr Infect Dis J 2010; 29 (9): 816-21.
- 70.- Cornely O., Bohme A., Reichert D., Reuter S., Maschmeyer G., Maertens J., et al. Risk factors for breakthrough invasive fungal infection during secondary prophylaxis. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 939-46.

71.- Walsh T., Anaissie E., Denning D., Herbrecht R., Kontoyiannis D., Marr K., et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America., Clin Infect Dis 2008; 46: 327-60.

72.- Rutemaa R., Richardson M., Pfaller M, Perheentupa J., Saxten H.. Reduction of fluconazole susceptibility of Candida albicans in APECED patients due to long term use of ketoconazole and miconazole., Scand J Infect Dis 2008; 40 (11-12): 904-7.

73.- Peel T., Daffy J., Thursky K., Stanley P., Buising K., Posaconazole as first line treatment for disseminated zygomycosis. Mycoses 2008; 51 (6): 542-5.

74.- Reed C., Bryant R., Ibrahim A., Edwards J., Filler S., Goldberg R, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbitocerebral mucormycosis. Clin Infect Dis 2008; 47 (3): 364-71.

75.- Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. Red Book 2009: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2009; 72-86.

76.- Y Solís, Álvarez AM, Fuentes D, de la Barra D, CL Avilés, Becker A, Salgado C, Silva P, Topelberg S, Tordecilla J, M Varas, Villarroel M, Viviani T, M Zubieta, Aedo S, Santolaya ME. Infecciones del torrente sanguíneo en niños con fiebre y el cáncer de alto riesgo y los episodios de neutropenia en seis

hospitales de Santiago de Chile entre 2004 y 2009]. Rev. Chilena infectol. 2012 Apr; 29 (2) :156-62.Españoles. PubMed PMID: 22689029.

77.- Zeidler L, M Zimmermann, Möricke A, B Meissner, Bartels D, Tschan C, Schrauder A, Cario G, Goudeva L, S Jäger, Ratei R, Ludwig WD, Teigler Schlegel-A, Skokowa J, R Koehler, Bartram CR, Riehm H, M Schrappe, Welte K, Stanulla M. Los recuentos bajos de plaquetas después de la terapia de inducción para la leucemia linfoblástica aguda infantil están fuertemente asociados con mala respuesta precoz al tratamiento según lo medido por la enfermedad residual mínima y son de pronóstico para el resultado del tratamiento. Haematologica. 2012 Mar; 97 (3) :402-9. Epub 2011 Nov 4. PubMed PMID: 22058224; PubMed Central PMCID: PMC3291595.

78.- Phillips RS, AJ Sutton, RD Riley, JC Chisholm, Picton SV, Stewart LA; Colaboración PICNICC Predecir las complicaciones infecciosas en niños neutropénicos y jóvenes con cáncer (IPD protocolo). Syst Rev. 2012 Feb 9, 1 (1): 8 . doi: 10.1186/2046-4053-1-8. PubMed PMID: 22588015; PubMed Central PMCID: PMC3351734.

79.- Teuffel O., Amir E., SM Alibhai., J Beyene, Sung L. Costo-efectividad de manejo ambulatorio para la neutropenia febril en niños con cáncer., Pediatrics 2011 feb; 127(2):e279-286. Epub 2011 Jan 10 PudMed PMID: 21220399.

80.- Lee Ac, Siao-Ping Ong MD, Enfermedades transmitidas por lo alimentos bacteremia en niños neutropénicos febriles. Hemtol Rep. 2011 31 de agosto, 3(2): e11. PubMed PMID: 22184532; PubMed Central PMCID: PMC3238479.

81. Jeddi R, Ghédira H, Ben Amor R, Turki A, Kacem K, Ben Abdennebi Y, Ben Lakhal R, Aissaoui L, Ben Abid H, Bel Hadjali Z, Meddeb B. Risk factors of septic shock in patients with hematologic malignancies and Pseudomonas infections. Hematology. 2011 May;16(3):160-5. PubMed PMID: 21669056.

82. Bagnasco F, Haupt R, Fontana V, Valsecchi MG, Rebora P, Caviglia I, Caruso S, Castagnola E. Risk of repeated febrile episodes during chemotherapy-induced granulocytopenia in children with cancer: a prospective single center study. J Chemother. 2012 Jun;24(3):155-60. PubMed PMID: 22759760.

83. Campana Zambrano, Frank; Vallejos Sologuren, Carlos Santiago; Flores Flores, Claudio. Factores pronósticos para desarrollar neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia. Acta cancerol; 31(1):64-69, mayo 2002.

84. Spasova MI, Grudeva-Popova JG, Kostyanev SS, Genev ED, Stoyanova AA, Kirina VI, Moumdjiev IN. Risk index score for bacteremia in febrile neutropenic episodes in children with malignancies. J BUON. 2009 Jul-Sep;14(3):411-8. PubMed PMID: 19810131.

85. Claudio Rojo L., Natalie Rodríguez Z., Juan Tordecilla C., Neutropenia febril de bajo riesgo en pacientes oncológicos Rev Chil Pediatr 2008; 79 (2): 157-162.
86. Gupta S, Bonilla M, Gamero M, Fuentes SL, Caniza M, Sung L. Microbiology and mortality of pediatric febrile neutropenia in El Salvador. J Pediatr Hematol Oncol. 2011 May;33(4):276-80. PubMed PMID: 21516023.
87. Ahmed N, El-Mahallawy HA, Ahmed IA, Nassif S, El-Beshlawy A, El-Haddad A. Early hospital discharge versus continued hospitalization in febrile pediatric cancer patients with prolonged neutropenia: A randomized, prospective study. Pediatr Blood Cancer. 2007 Nov;49(6):786-92. PubMed PMID: 17366527.
88. M. Elena Santolaya., Ana M. Álvarez., Carmen Ales., Ana Becker., Jose Cofre., Ernesto Paya., Jaime Rodriguez., Carmen Salgado., Pamela Silva., Tratamiento selectivo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Comité de Infectología, Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA). Rev Chil Infect 2004; 21 (3): 213-222.
89. Nicole M. A. Blijlevens, Richard M. Logan, Mihai G. Netea., Mucositis: from febrile neutropenia to febrile mucositis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2009) 63, Suppl. 1, i36–i40 jdoi:10.1093/jac/dkp081.

90. Ozdemir N, Celkan T, Barış S, Batar B, Güven M., DNA repair gene XPD and XRCC1 polymorphisms and the risk of febrile neutropenia and mucositis in children with leukemia and lymphoma. 2012 May;36(5):565-9. Epub 2011 Nov 1. PubMed PMID: 22047709.

91. Eliana Muñoz, Juan Cristóbal Ossa, Milena Villarroel, Maria Elena Santolaya., Tratamiento antimicrobiano en niños con neutropenia febril de alto riesgo., Rev Chil Pediatr 2008; 79 (4): 381-387

92. Lin SG, Hou TY, Huang DH, He SY, Lin YD, Zhang LY, Hsieh PS. Role of Procalcitonin in the Diagnosis of Severe Infection in Pediatric Patients With Fever and Neutropenia-A Systemic Review and Meta-analysis. Pediatr Infect Dis J. 2012 Oct;31(10):e182-8. PubMed PMID: 22592515.

ANEXOS

Anexo 1

TABLA DE RECOLECCION DE DATOS

Paciente				
HCL				
Edad				
Estado general				
LLA Bajo Riesgo				
LLA Riesgo Estándar				
LLA Alto Riesgo				
Neutropenia				
Fiebre				
NF Leve				
NF Moderada				
NF Severa				
Masculino				
Femenino				
Duración de la NF				
Celulitis				
Mucositis				
Enteritis				
Dificultad Respiratoria				
Enfermedad de Base				
PCR				
PCT				
Contaje de Plaquetas				
Días Transcurridos QT				
Microorganismos Pres				
Antcedente de Sépsis				
Días de Hospitalización				
Antibióticos				

Anexo 2

Prueba T de significancia de todas la variables

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
antibiotico terapia	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	1,941	,170
Aparición de enteritis	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	,079	,780
Signos o síntomas de enf respiratoria	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	3,570	,065
Valor de PCR	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	,000	,999
Valor de procalcitonina	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	1,143	,290
Contaje de plaquetas	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	1,008	,320
Días transcurridos luego de quimio terapia	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	3,127	,083
Antecedente de cuadro séptico	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	3,719	,059
Total de días de hospitalización por NF	Se han asumido varianzas iguales	1,398	,243

	No se han asumido varianzas iguales		
Enfermedad de base	Se han asumido varianzas iguales	,001	,973
	No se han asumido varianzas iguales		
Edad del paciente	Se han asumido varianzas iguales	1,597	,212
	No se han asumido varianzas iguales		
estado general	Se han asumido varianzas iguales	,001	,971
	No se han asumido varianzas iguales		
días de NF	Se han asumido varianzas iguales	,308	,582
	No se han asumido varianzas iguales		
Tipo de LLA	Se han asumido varianzas iguales	,416	,522
	No se han asumido varianzas iguales		
Presencia de celulitis	Se han asumido varianzas iguales	10,924	,002
	No se han asumido varianzas iguales		
Presencia de mucositis	Se han asumido varianzas iguales	8,293	,006
	No se han asumido varianzas iguales		

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias				
		t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia
antibiotico terapia	Se han asumido varianzas iguales	1,546	50	,128	,607	,392
	No se han asumido varianzas iguales	1,518	40,300	,137	,607	,400
Aparición de enteritis	Se han asumido varianzas iguales	,141	50	,889	,014	,098

	No se han asumido varianzas iguales	,139	41,583	,890	,014	,099
Signos o síntomas de enf respiratoria	Se han asumido varianzas iguales	-,271	50	,788	-,078	,289
	No se han asumido varianzas iguales	-,276	45,800	,784	-,078	,284
Valor de PCR	Se han asumido varianzas iguales	-,115	50	,909	-,026	,226
	No se han asumido varianzas iguales	-,115	42,839	,909	-,026	,227
Valor de procalcitonina	Se han asumido varianzas iguales	-,517	50	,608	-,049	,095
	No se han asumido varianzas iguales	-,574	48,342	,569	-,049	,086
Contaje de plaquetas	Se han asumido varianzas iguales	2,103	50	,041	,312	,148
	No se han asumido varianzas iguales	2,157	46,624	,036	,312	,145
Días transcurridos luego de quimio terapia	Se han asumido varianzas iguales	,672	50	,505	1,587	2,361
	No se han asumido varianzas iguales	,565	21,792	,578	1,587	2,810
Antecedente de cuadro séptico	Se han asumido varianzas iguales	,946	50	,349	,063	,067
	No se han asumido varianzas iguales	,861	29,674	,396	,063	,073
Total de días de hospitalización por NF	Se han asumido varianzas iguales	-,780	50	,439	-2,002	2,567
	No se han asumido varianzas iguales	-,907	40,586	,370	-2,002	2,208
Enfermedad de base	Se han asumido varianzas iguales	-,516	50	,608	-,327	,634
	No se han asumido varianzas iguales	-,520	44,141	,606	-,327	,630
Edad del paciente	Se han asumido varianzas iguales	-,056	50	,956	-,014	,247
	No se han asumido varianzas iguales	-,054	37,787	,957	-,014	,255
estado general	Se han asumido varianzas iguales	-,018	50	,986	-,002	,085
	No se han asumido varianzas iguales	-,018	43,067	,986	-,002	,085

días de NF	Se han asumido varianzas iguales	,277	50	,783	,015	,055
	No se han asumido varianzas iguales	,267	37,327	,791	,015	,058
Tipo de LLA	Se han asumido varianzas iguales	,775	50	,442	,172	,222
	No se han asumido varianzas iguales	,793	46,270	,432	,172	,217
Presencia de celulitis	Se han asumido varianzas iguales	1,493	50	,142	,550	,368
	No se han asumido varianzas iguales	1,357	29,439	,185	,550	,405
Presencia de mucositis	Se han asumido varianzas iguales	1,345	50	,185	,237	,176
	No se han asumido varianzas iguales	1,183	25,859	,248	,237	,200

T-TEST GROUPS=neutropenia severa

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
antibiotico terapia	Se han asumido varianzas iguales	5,212	,024
	No se han asumido varianzas iguales		
Aparición de enteritis	Se han asumido varianzas iguales	1,344	,248
	No se han asumido varianzas iguales		
Signos o síntomas de enf respiratoria	Se han asumido varianzas iguales	1,722	,191
	No se han asumido varianzas iguales		
Valor de PCR	Se han asumido varianzas iguales	,237	,627
	No se han asumido varianzas iguales		

Valor de procalcitonina	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	28,989	,000
Contaje de plaquetas	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	,249	,618
Días transcurridos luego de quimio terapia	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	11,405	,001
Antecedente de cuadro séptico	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	,790	,375
Total de días de hospitalización por NF	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	,988	,322
Enfermedad de base	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	,189	,664
Edad del paciente	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	,133	,716
estado general	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	1,136	,288
días de NF	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	,672	,414
Tipo de LLA	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	,051	,822
Presencia de celulitis	Se han asumido varianzas iguales	1,377	,242

	No se han asumido varianzas iguales		
Presencia de mucositis	Se han asumido varianzas iguales	9,614	,002
	No se han asumido varianzas iguales		

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias				
		t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia
antibiotico terapia	Se han asumido varianzas iguales	1,290	159	,199	,374	,290
	No se han asumido varianzas iguales	1,114	24,208	,276	,374	,336
Aparición de enteritis	Se han asumido varianzas iguales	-,546	159	,586	-,050	,092
	No se han asumido varianzas iguales	-,588	27,852	,562	-,050	,085
Signos o síntomas de enf respiratoria	Se han asumido varianzas iguales	1,243	159	,216	,257	,207
	No se han asumido varianzas iguales	1,154	25,156	,259	,257	,223
Valor de PCR	Se han asumido varianzas iguales	-1,784	159	,076	-,360	,202
	No se han asumido varianzas iguales	-1,889	27,485	,070	-,360	,190
Valor de procalcitonina	Se han asumido varianzas iguales	-2,170	159	,031	-,352	,162
	No se han asumido varianzas iguales	-4,492	103,516	,000	-,352	,078
Contaje de plaquetas	Se han asumido varianzas iguales	2,901	159	,004	,352	,121
	No se han asumido varianzas iguales	3,082	27,561	,005	,352	,114
Días transcurridos luego de quimio terapia	Se han asumido varianzas iguales	,914	159	,362	1,169	1,278
	No se han asumido varianzas iguales	,423	20,429	,677	1,169	2,764
Antecedente de cuadro séptico	Se han asumido varianzas iguales	-,429	159	,668	-,033	,078

	No se han asumido varianzas iguales	-,466	28,042	,645	-,033	,072
Total de días de hospitalización por NF	Se han asumido varianzas iguales	-2,139	159	,034	-2,533	1,185
	No se han asumido varianzas iguales	-2,544	30,513	,016	-2,533	,996
Enfermedad de base	Se han asumido varianzas iguales	-,349	159	,727	-,171	,491
	No se han asumido varianzas iguales	-,336	25,702	,740	-,171	,510
Edad del paciente	Se han asumido varianzas iguales	-,489	159	,626	-,107	,219
	No se han asumido varianzas iguales	-,477	25,937	,637	-,107	,225
estado general	Se han asumido varianzas iguales	-,511	159	,610	-,040	,079
	No se han asumido varianzas iguales	-,564	28,445	,577	-,040	,072
días de NF	Se han asumido varianzas iguales	-,401	159	,689	-,024	,059
	No se han asumido varianzas iguales	-,454	29,117	,653	-,024	,052
Tipo de LLA	Se han asumido varianzas iguales	-,139	159	,889	-,024	,171
	No se han asumido varianzas iguales	-,139	26,366	,890	-,024	,171
Presencia de celulitis	Se han asumido varianzas iguales	,433	159	,666	,148	,341
	No se han asumido varianzas iguales	,385	24,554	,704	,148	,384
Presencia de mucositis	Se han asumido varianzas iguales	-1,386	159	,168	-,381	,275
	No se han asumido varianzas iguales	-1,787	33,418	,083	-,381	,213

T-TEST GROUPS=neutropenia moderada

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
antibiotico terapia	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	,240	,625
Aparición de enteritis	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	3,169	,077
Signos o síntomas de enf respiratoria	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	12,226	,001
Valor de PCR	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	,334	,564
Valor de procalcitonina	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	26,054	,000
Contaje de plaquetas	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	,428	,514
Días transcurridos luego de quimio terapia	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	,060	,807
Antecedente de cuadro séptico	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	11,794	,001
Total de días de hospitalización por NF	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	2,973	,086
Enfermedad de base	Se han asumido varianzas iguales	,297	,587

	No se han asumido varianzas iguales		
Edad del paciente	Se han asumido varianzas iguales	1,420	,235
	No se han asumido varianzas iguales		
estado general	Se han asumido varianzas iguales	1,462	,228
	No se han asumido varianzas iguales		
días de NF	Se han asumido varianzas iguales	2,758	,099
	No se han asumido varianzas iguales		
Tipo de LLA	Se han asumido varianzas iguales	,582	,447
	No se han asumido varianzas iguales		
Presencia de celulitis	Se han asumido varianzas iguales	10,418	,001
	No se han asumido varianzas iguales		
Presencia de mucositis	Se han asumido varianzas iguales	51,974	,000
	No se han asumido varianzas iguales		

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias				
		t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia
antibiotico terapia	Se han asumido varianzas iguales	-,956	169	,340	-,233	,244
	No se han asumido varianzas iguales	-,895	41,469	,376	-,233	,260
Aparición de enteritis	Se han asumido varianzas iguales	-,831	169	,407	-,064	,077
	No se han asumido varianzas iguales	-,915	49,660	,365	-,064	,070
Signos o síntomas de enf respiratoria	Se han asumido varianzas iguales	1,860	169	,065	,335	,180

	No se han asumido varianzas iguales	1,640	39,417	,109	,335	,205
Valor de PCR	Se han asumido varianzas iguales	-1,961	169	,052	-,333	,170
	No se han asumido varianzas iguales	-2,071	47,124	,044	-,333	,161
Valor de procalcitonina	Se han asumido varianzas iguales	-2,216	169	,028	-,303	,137
	No se han asumido varianzas iguales	-3,205	83,125	,002	-,303	,095
Contaje de plaquetas	Se han asumido varianzas iguales	,386	169	,700	,041	,105
	No se han asumido varianzas iguales	,374	42,867	,710	,041	,108
Días transcurridos luego de quimio terapia	Se han asumido varianzas iguales	-,630	169	,529	-,418	,663
	No se han asumido varianzas iguales	-,647	45,551	,521	-,418	,646
Antecedente de cuadro séptico	Se han asumido varianzas iguales	-1,546	169	,124	-,096	,062
	No se han asumido varianzas iguales	-2,241	83,645	,028	-,096	,043
Total de días de hospitalización por NF	Se han asumido varianzas iguales	-,401	169	,689	-,532	1,325
	No se han asumido varianzas iguales	-,257	32,880	,798	-,532	2,065
Enfermedad de base	Se han asumido varianzas iguales	,370	169	,711	,156	,420
	No se han asumido varianzas iguales	,350	41,846	,728	,156	,445
Edad del paciente	Se han asumido varianzas iguales	-,516	169	,607	-,093	,181
	No se han asumido varianzas iguales	-,566	49,478	,574	-,093	,165
estado general	Se han asumido varianzas iguales	-,583	169	,561	-,039	,067
	No se han asumido varianzas iguales	-,635	49,007	,528	-,039	,061
días de NF	Se han asumido varianzas iguales	-,801	169	,424	-,039	,049
	No se han asumido varianzas iguales	-1,005	61,051	,319	-,039	,039

Tipo de LLA	Se han asumido varianzas iguales	-1,321	169	,188	-,196	,148
	No se han asumido varianzas iguales	-1,226	41,178	,227	-,196	,160
Presencia de celulitis	Se han asumido varianzas iguales	-1,494	169	,137	-,402	,269
	No se han asumido varianzas iguales	-1,881	61,354	,065	-,402	,214
Presencia de mucositis	Se han asumido varianzas iguales	-2,796	169	,006	-,618	,221
	No se han asumido varianzas iguales	-4,948	147,057	,000	-,618	,125