

**ANALISIS DE FACTORES CLÍNICOS Y BIOMARCADORES EN EL
DESENLACE DE LA NEUTROPENIA FEBRIL DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

Autor Principal

PAMELA ANDREA RODRIGUEZ RIVEROS

Colaboradores Metodológicos:

Análisis Estadístico y epidemiológico:

Juan Manuel Reyes Sánchez.
Químico farmacéutico. Master Epidemiólogo Clínico Universidad Nacional de
Colombia.

Recolección de Datos:

Pamela Andrea Rodríguez Riveros
Médico Pediatra, Residente de Oncohematología Pediátrica Universidad Nacional
de Colombia

María Alejandra Rodríguez Riveros
Estudiante de Ingeniería Catastral y Geodesia. Universidad Distrital Francisco
José de Caldas.

Juanita María Medina Barragán
Médica cirujana, Residente de Pediatría Universidad Nacional de Colombia.

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, PROGRAMA DE ONCOHEMATOLOGÍA
PEDIÁTRICA
BOGOTÁ
2015**

Nota de aceptación

Jurado

Bogotá, 28 de Enero de 2015

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a mi familia: A mi esposo, William Murcia, quien soportó con amor y paciencia la ardua tarea de sacar adelante no solamente este trabajo sino los dos años de residencia. A María Alejandra, mi hermanita menor, de quien aprendí la constancia y el sacrificio sin queja, siempre dispuesta a acompañarme en la recolección de los datos en las noches y cada fin de semana. A mis padres, Luis Alejandro y Esther, y a Luisa Fernanda, mi hermana mayor, a quienes debo disculpas por hacerlos a un lado durante el desarrollo de este proyecto.

A Gloria Acevedo, por ser esa amiga de apoyo constante, incondicional.

A Nelly Silva y Juanita Medina por su colaboración y disposición continuas.

A las doctoras Gloria Uribe, Edna Quintero y Lina Jaramillo por creer en mí y por el ánimo en los momentos difíciles.

A Nancy Ayala, porque siempre ha estado dispuesta a ayudarme, desde que era interna de medicina. Es el mejor ejemplo de que aun con poco, se puede ayudar mucho. Su respuesta siempre fue un *sí se puede*. Muchas gracias por confiar en mí.

Por último y no menos importante, a mis pacientes, en especial a los 59 pacientes analizados en este estudio y a sus familias; a quienes aún están con nosotros y nos han enseñado el verdadero valor de la vida, a vivir con disposición, constancia y tenacidad; y a quienes ya partieron: Dietzen, Luisa Fernanda, Laura Nicoll, Maria José, Sara, Justine, Deina, Johan David, Maicon, Angela Mercedes e Ingrid, por dejar una huella indeleble en las experiencias que vivimos juntos y en lo que nos permiten seguir aprendiendo.

No serán olvidados.

CONTENIDO

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 14 |
| 2. GLOSARIO..... | 16 |
| 3. RESUMEN..... | 24 |
| 4. PALABRAS CLAVE..... | 26 |
| 5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..... | 27 |
| 6. OBJETIVOS..... | 29 |
| 6.1. GENERAL..... | 29 |
| 6.2. ESPECIFICOS..... | 30 |
| 7. METODOLOGÍA..... | 33 |
| 7.1. Introducción..... | 33 |
| 7.2. Metodología Ampliada..... | 33 |
| 7.2.1. Tipo de estudio..... | 33 |
| 7.2.2. Duración..... | 34 |
| 7.2.3. Cronograma y presupuesto..... | 34 |
| 7.2.4. Definición de sujetos de estudio..... | 36 |
| 7.2.5. Recolección de datos..... | 38 |
| 7.2.6. Definición de variables a estudiar..... | 44 |
| 7.2.7. Definición de desenlaces..... | 50 |
| 7.2.8. Clasificación del riesgo..... | 50 |
| 7.2.9. Consentimiento informado..... | 50 |
| 7.2.10. Consideraciones ambientales..... | 50 |
| 7.2.11. Impacto esperado..... | 50 |
| 8. LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA Y NEUTROPENIA FEBRIL COMO PRINCIPAL COMPLICACIÓN TÓXICA..... | 51 |
| 8.1. INTRODUCCION..... | 51 |
| 8.2. LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA..... | 52 |
| 8.2.1. Causas y factores de riesgo asociados..... | 52 |
| 8.2.2. Síntomas y signos clínicos..... | 53 |
| 8.2.3. Compromiso extramedular..... | 54 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 8.2.4. Clasificación..... | 54 |
| 8.2.5. Diagnóstico..... | 58 |
| 8.2.6. Tratamiento..... | 61 |
| 8.2.7. Indicaciones de trasplante de progenitores hematopoyéticos..... | 66 |
| 8.2.8. Resultados del estudio ALLIC 2002 Intercontinental..... | 67 |
| 8.3. FIEBRE EN EL PACIENTE CON CANCER..... | 71 |
| 8.3.1. Paciente neutropénico febril..... | 71 |
| 8.3.1.1. Diagnóstico infeccioso del paciente neutropénico febril..... | 73 |
| 8.3.1.2. Etiología de las infecciones en pacientes neutropénicos febriles..... | 81 |
| 8.3.1.3. Tratamiento de los eventos de neutropenia febril..... | 84 |
| 8.3.1.4. Estudios con evaluación de desenlaces adversos..... | 89 |
| 8.3.2. Fiebre en el paciente no neutropénico..... | 93 |
| 8.3.2.1. Diagnóstico infeccioso en el paciente oncológico no neutropénico..... | 93 |
| 8.3.2.2. Etiología de las infecciones en pacientes oncológicos no neutropénicos..... | 94 |
| 8.3.2.3. Tratamiento de los eventos infecciosos no neutropénicos de los pacientes pediátricos con cáncer..... | 94 |
| 9. RESULTADOS..... | 95 |
| 9.1. Problemas durante la recolección..... | 95 |
| 9.1.1. Sub-registro inicial de pacientes..... | 95 |
| 9.1.2. datos faltantes en historias clínicas..... | 97 |
| 9.1.3. problemas relacionados con el diagnóstico de LLA..... | 98 |
| 9.1.3.1. concordancia entre el mielograma y la CMF en los puntos de evaluación..... | 99 |
| 9.1.4. problemas durante el tratamiento de la enfermedad y de la NF..... | 101 |
| 9.2. Productos del trabajo..... | 103 |
| 9.2.1. Software intermedio para la recolección de datos..... | 103 |
| 9.2.2. Análisis demográficos y características de la enfermedad..... | 103 |
| 9.2.3. Clasificación por grupos de riesgo..... | 110 |
| 9.2.4. Características de los eventos infecciosos..... | 112 |
| 9.2.4.1. Neutropenia febril al debut..... | 113 |
| 9.2.4.2. Neutropenia febril secundaria a quimioterapia..... | 115 |
| 9.2.4.3. Eventos infecciosos febriles no neutropénicos..... | 119 |
| 9.2.5. Análisis de mortalidad..... | 122 |
| 9.2.6. Análisis epidemiológicos..... | 124 |
| 9.2.6.1. Análisis univariado y multivariado para el desenlace INGRESO A UCIP..... | 124 |
| 9.2.6.2. Análisis univariado y multivariado para el desenlace BACTERIEMIA..... | 135 |

| | |
|-------------------------|-----|
| 10.DISCUSIÓN..... | 146 |
| 11.CONCLUSIONES..... | 148 |
| 12.RECOMENDACIONES..... | 150 |
| 13.ANEXOS..... | 156 |
| 14.BIBLIOGRAFIA..... | 162 |

LISTA DE TABLAS

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabla 1: Cronograma y presupuesto general del proyecto..... | 34 |
| Tabla 2. 001 Datos de Identificación..... | 42 |
| Tabla 3: Diseño de consultas con columnas obtenidas de diferentes tablas..... | 44 |
| Tabla 4: Síntomas Clínicos y análisis de laboratorio frecuentes en el momento del diagnóstico de la LLA..... | 53 |
| Tabla 5: Descripción del protocolo de quimioterapia por ciclos y grupos de riesgo..... | 64 |
| Tabla 6. Características de los pacientes y resultados del tratamiento por grupos de riesgo y para la población total..... | 67 |
| Tabla 7. Características de los pacientes y resultados del tratamiento por grupos de riesgo y para la población total..... | 68 |
| Tabla 8: Resultados del tratamiento ALLIC2002..... | 70 |
| Tabla 9: comportamiento de la prueba en términos de Sensibilidad y Especificidad de acuerdo a diversas horas de la toma y puntos de corte..... | 76 |
| Tabla 10: Sensibilidad, Especificidad, VPP, VPN de PCR y PCT a diferentes puntos de corte para predicción de bacteriemia en los episodios febriles..... | 77 |
| Tabla 11: Sensibilidad y Especificidad de la PCT para el diagnóstico de bacteriemia en pacientes febriles con cáncer..... | 78 |
| Tabla 12. Descripción de citológicos con reportes inusuales clasificados en SNC Status 1..... | 98 |
| Tabla 13. Reporte de Mielograma y CMF día 15. En verde aparecen los reportes que concuerdan y en lila los discordantes..... | 100 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabla 14. Análisis de concordancia entre mielograma y CMF en el día 15..... | 100 |
| Tabla 15. Reporte de mielograma y CMF en el día 33..... | 101 |
| Tabla 16. Análisis de concordancia entre mielograma y CMF en el día 33..... | 101 |
| Tabla 17. Características generales de los pacientes..... | 104 |
| Tabla 18. Síntomas y signos al debut..... | 105 |
| Tabla 19. Características de la enfermedad al dx: diagnóstico completo al inicio del tratamiento..... | 107 |
| Tabla 20. Características de la enfermedad: Evaluaciones al día 8, 15 y 33..... | 109 |
| Tabla 21: Clasificación de riesgo alto..... | 110 |
| Tabla 22. Clasificación de Riesgo Estándar..... | 110 |
| Tabla 23: Clasificación de Riesgo Intermedio..... | 111 |
| Tabla 24. Tabulación de los eventos infecciosos en general..... | 112 |
| Tabla 25. Neutropenia febril al debut..... | 114 |
| Tabla 26. Neutropenia febril secundaria a quimioterapia..... | 115 |
| Tabla 27. Eventos infecciosos febriles no neutropénicos (Fiebre No neutropénica)..... | 119 |
| Tabla 28 características de la enfermedad de cada paciente y estado nutricional..... | 122 |
| Tabla 29. Características de la neutropenia febril que los llevó al desenlace..... | 122 |
| Tabla 30. Aislamientos en hemocultivos y diagnósticos..... | 123 |
| Tabla 31. Análisis de riesgo de la enfermedad al diagnóstico e Ingreso a UCIP..... | 124 |
| Tabla 32. Análisis de ciclos de quimioterapia e Ingreso a UCIP..... | 124 |
| Tabla 33. Análisis por grado de desnutrición..... | 126 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabla 34. Análisis por ubicación del paciente al momento de presentar el primer pico febril..... | 127 |
| Tabla 35. Presencia de hongos Vs. Ingreso a UCIP..... | 128 |
| Tabla 36. Foco infeccioso Vs Ingreso a UCIP..... | 128 |
| Tabla 37. Ingreso a UCIP Vs grado de neutropenia..... | 129 |
| Tabla 38. Ingreso a UCIP vs. Grado de monocitopenia..... | 130 |
| Tabla 39. Ingreso a UCIP vs grado de linfopenia..... | 131 |
| Tabla 40. UCIP vs nivel de PCR..... | 133 |
| Tabla 41. UCIP vs procalcitonina..... | 134 |
| Tabla 42. Análisis multivariado del ingreso a UCIP..... | 134 |
| Tabla 43. Bacteriemia Vs. Riesgo de LLA al diagnóstico..... | 136 |
| Tabla 44. Bacteriemia Vs. Ciclo de quimioterapia..... | 136 |
| Tabla 45. Bacteriemia vs. Estado nutricional..... | 137 |
| Tabla 46. Bacteriemia de acuerdo a la ubicación del paciente..... | 138 |
| Tabla 47. Bacteriemia vs grado de neutropenia..... | 140 |
| Tabla 48. Bacteriemia Vs. Grado de monocitopenia..... | 141 |
| Tabla 49. Bacteriemia Vs grado de linfopenia..... | 142 |
| Tabla 50. Bacteriemia Vs. Nivel de PCR..... | 143 |
| Tabla 51. Bacteriemia Vs Nivel de PCT..... | 144 |
| Tabla 52. Análisis multivariado para bacteriemia..... | 145 |

LISTA DE GRÁFICAS

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Grafica 1. Formularios diseñados en Access..... | 39 |
| Gráfica 2. Formularios diseñados en Access..... | 40 |
| Grafica 3. Barra de tareas con patrón de diligenciamiento..... | 40 |
| Gráfica 4. Subformulario con el hipervínculo diseñado para el almacenamiento de las gráficas de crecimiento y desarrollo..... | 41 |
| Gráfica 5. Formulario integrado de diligenciamiento de datos de cada paciente..... | 41 |
| Gráfica 6. Diseño de relaciones entre las tablas..... | 43 |
| Gráfica 7: Clasificación por grupos de riesgo de los pacientes con LLA, Protocolo ALLIC-2009..... | 57 |
| Gráfica 8. Etiología por cronología de las infecciones en los pacientes neutropénicos..... | 83 |
| Gráfica 9: árbol de decisiones para la determinación de bacteriemia por clínica..... | 92 |
| Gráfica 10: Diseño general del estudio..... | 103 |
| Gráfica 11. Comportamiento de edad según ingreso a UCI..... | 125 |
| Gráfica 12. Comportamiento de temperatura corporal según ingreso a UCIP... .. | 126 |
| Gráfica 13. Análisis de tiempo sin antibiótico Vs. Ingreso a UCIP..... | 127 |
| Gráfica 14. Conteo absoluto de neutrófilos Vs, Ingreso a UCIP..... | 129 |
| Gráfica 15. Ingreso a UCIP vs. Conteo absoluto de monocitos..... | 130 |
| Gráfica 16. Ingreso a UCIP vs conteo de linfocitos..... | 131 |
| Gráfica 17. Nivel de Hemoglobina Vs. Ingreso a UCIP..... | 132 |
| Gráfica 18. Análisis de Ingreso a UCIP vs. PCR..... | 133 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| Gráfica 19. Procalcitonina Vs. Ingreso a UCIP..... | 133 |
| Gráfica 20. Comportamiento de edad según bacteriemia..... | 137 |
| Gráfica 21. Análisis de temperatura corporal Vs. Bacteriemia..... | 138 |
| Gráfica 22. Tiempo sin antibiótico vs. Bacteriemia..... | 139 |
| Gráfica 23. Análisis conteo de neutrófilos vs bacteriemia..... | 139 |
| Gráfica 24. Conteo de monocitos vs bacteriemia..... | 140 |
| Gráfica 25. Conteo de linfocitos vs bacteriemia..... | 141 |
| Gráfica 26. Nivel de la Hb vs. Bacteriemia..... | 142 |
| Gráfica 27. PCR vs. Bacteriemia..... | 143 |
| Gráfica 28. Análisis de la PCT vs. Bacteriemia..... | 144 |
| Gráfica 29. Algoritmo de manejo de pacientes neutropénicos febriles..... | 152 |
| Gráfica 30. Algoritmo de manejo de pacientes No neutropénicos febriles..... | 155 |

LISTA DE ANEXOS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Anexo A. Carta de aprobación del proyecto por el comité de ética de la Fundación Hospital de la Misericordia..... | 156 |
| Anexo B: Curvas Colombianas de 2013, de Peso y Talla de acuerdo a edad y género y ejemplo de diligenciamiento..... | 157 |
| Anexo C. Curvas colombianas de IMC de acuerdo a edad y género 2013..... | 160 |

1. INTRODUCCIÓN:

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la principal causa de cáncer en la población pediátrica(1). Su tratamiento dura dos años, durante los cuales se administra una combinación de medicamentos citotóxicos, conocidos como quimioterapia.

Una de las principales complicaciones de tal quimioterapia es la toxicidad hematológica definida como el descenso en los conteos de hematíes, leucocitos y plaquetas(1). El momento crítico de esta toxicidad es denominado nadir de quimioterapia y es entonces cuando el conteo bajo de neutrófilos (neutropenia) condiciona la aparición de enfermedades infecciosas graves.

La neutropenia febril es una de las principales causas de muerte tóxica por infección en el paciente oncológico pediátrico(1). La mortalidad asociada a la neutropenia Febril en los pacientes pediátricos con LLA es variable en la literatura, con reportes entre el 1 y el 5% en pacientes con remisión completa de la enfermedad(1); en nuestro medio, durante el año evaluado (2013), esta mortalidad se eleva al 10% si se tienen en cuenta los pacientes fallecidos durante el tratamiento, y al 13% si se incluyen las muertes de quienes abandonaron a causa de la toxicidad.

Estudios previos han intentado establecer las causas y los factores que pueden predecir el desarrollo de una infección bacteriana o fúngica grave que pueden llevar a la muerte. Se conoce el crecimiento bacteriano exponencial en pocas horas a partir de la aparición de la fiebre en un paciente neutropénico (Dr. Scott Howard, Conferencia SLAOP 2013); y se han descrito variables de alto riesgo para la infección bacteriana invasora: conteo bajo de neutrófilos, temperatura mayor a 39°C, nivel de PCR superior o igual a 90 mg/dl, bajos conteos plaquetarios (<40.000 células/ μ l) y tiempo de inicio del nadir de la quimioterapia menor a 7 días(1).

Estos parámetros se han empleado para la evaluación de los pacientes, clasificándolos en alto o bajo riesgo de Infección Bacteriana Invasiva, pero esta clasificación en nuestro medio, no influye en la toma de decisiones sobre el paciente(2), ya que las barreras de acceso al sistema de salud (desde el reconocimiento de la fiebre por los padres y su desplazamiento al centro de salud, hasta el tiempo que toma la evaluación del médico tratante para definir la intervención terapéutica mediante el uso de antimicrobianos)(1) hacen que el tiempo de intervención sea prolongado y la atención deba hacerse homogénea para todos los pacientes, independiente de su clasificación de riesgo(3) (4).

Podría suponerse que la brecha de sobrevida en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en países en vías de desarrollo se amplía con respecto a los países desarrollados, en gran parte debido al retraso de la intervención médica en el manejo inicial de esta entidad (inicio de antibiótico)(1)(4).

Sabiendo esto, es indispensable el desarrollo de estudios que ayuden a definir los predictores de un desenlace adverso prevenible (ingreso a UCIP/Bacteriemia), que deberán ser buscados al momento de la valoración inicial del paciente y de estrategias de entrenamiento en el tema(1).

Este proyecto propone el diseño estadístico de un análisis multivariado de asociación de las principales variables clínicas y bioquímicas con el pronóstico del paciente en términos de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y/o bacteriemia, con el fin de generar una estrategia de mejoramiento en el plan de manejo de esta entidad clínica, generando así una reducción sustancial en la morbimortalidad de estos pacientes.

Dentro de los análisis estadísticos univariados se encontró una tendencia importante en la relación de variables como LLA-AR, Bloques de quimioterapia y reinducciones, CAN, CAM, CAL, edad, temperatura y procalcitonina; sin embargo, en el análisis multivariado, para el primer desenlace (ingreso a UCIP) no se encontró una asociación estadísticamente significativa, mientras que para el segundo desenlace (BACTERIEMIA) la variable estadísticamente significativa fue únicamente la temperatura.

2. GLOSARIO

- *ALLIC-2009*(5): Protocolo basado en la estrategia BFM (Berlín –Frankfurt-Münster) para el manejo de la LLA. Su sigla en inglés corresponde a Acute Lymphoblastic Leukemia International Committee.
- *Bacteriemia*: Por su parte, la bacteriemia en el concepto más estricto, se refiere al aislamiento de bacterias en los hemocultivos(2). Sin embargo, éstos a pesar de seguir siendo el *gold standard* en la detección del crecimiento bacteriano(2), tienen muchas limitaciones debido a que identifican un patógeno en sólo 20-30% de los episodios de Neutropenia Febril y dicha detección cae a 10-15% en quienes ya han recibido la primera dosis de antibiótico(6); es por esta razón que en algunos estudios se toma la sepsis como un indicador de bacteriemia(7).
- *BFM-REZ*: Protocolo de quimioterapia empleado en los pacientes con recaída de la enfermedad.
- *CAL*: Conteo Absoluto de Linfocitos. Se refiere al conteo de linfocitos por debajo de 1500 células/ μ l(8).
- *CAM*: Conteo Absoluto de Monocitos. El conteo normal de monocitos en la biometría hemática es de 420+/- 150 células/ μ l para niños a 2700 metros sobre el nivel del mar (entre 150 y 700 células/ μ l en conteo absoluto)(9).
- *CAN*: Conteo Absoluto de Neutrófilos.
- *Choque*: insuficiencia cardiocirculatoria de diversa etiología(10) y que puede estar compensado o descompensado. Se clasifica además en hipovolémico, distributivo, cardiogénico u obstructivo(11).
 - *Choque compensado*: cursa con taquicardia, ausencia de pulsos periféricos, pulsos centrales débiles, región distal de las extremidades fría con llenado capilar muy prolongado, reducción de la presión arterial diferencial, alteración del estado de conciencia(11).
 - *Choque descompensado*: Una vez el paciente progresa a hipotensión, la perfusión de los órganos suele estar gravemente afectada y desencadenará disfunción multiorgánica(11)
 - *Choque Hipovolémico*: suele estar en la mayoría de los casos de choque pediátrico. La pérdida del volumen intravascular es la primera causa a corregir mediante la administración de cristaloides(11).
 - *Choque distributivo*: ante la evidencia de baja resistencia vascular sistémica (presión arterial diferencial amplia) y mala distribución del flujo sanguíneo(11)
 - *Choque cardiogénico*: con disfunción miocárdica para manejo del volumen de eyección bien sea en cavidades derechas o izquierdas que condicionan la aparición de edema pulmonar o congestión venosa sistémica(11).

- *Choque obstructivo*: sospechado en el escenario de una presión venosa central elevada y congestión venosa asociadas a mala perfusión(11)
- *CMF*: citometría de Flujo(12): Es el análisis de los eventos celulares contenidos en cualquier líquido o secreción, principalmente en el aspirado o la biopsia de médula ósea, que funciona bajo el principio de la adición de cromógenos excitables a la luz que van a unidos a anticuerpos monoclonales dirigidos a los antígenos de las células a analizar. Mediante este estudio se puede objetivar mejor el fenotipo y la cantidad de células malignas en la muestra analizada. Es fundamental para el análisis de la Enfermedad Mínima Residual (EMR).
- *Clofarabina*: Medicamento citotóxico que se emplea como quimioterapia en el manejo de la LLA en recaída o refractaria al manejo de primera línea.
- *Día 0 en la atención de NF*: para efectos prácticos se habla de día 0 en la atención de la NF para referirse al primer día de atención intrahospitalaria del paciente, bien sea que ingrese por urgencias o que se encontrase previamente hospitalizado. No se refiere al primer día de NF debido a que muchos pacientes consultan incluso varios días después de haber presentado el primer pico febril.
- *DNT*: Desnutrición. Es la interpretación del estado ponderal del paciente de acuerdo a las tablas de la población colombianas que fueron lanzadas para su aplicación a partir de 2013 y que están diseñadas de acuerdo a edad y género(13). Definen 3 tipos de DNT, así:
 - DNT Aguda: Relación de bajo peso para la talla. Medida también en Z score, se interpreta de la siguiente manera:
 - $Z < -2$: peso bajo para la talla o pérdida aguda de peso, sin repercusión sobre la talla
 - $Z \geq -2$ a ≤ -1 : Riesgo de bajo peso
 - $Z \geq -1$: Peso adecuado para la talla
 - DNT Crónica: Relación de baja talla para la edad. Estos pacientes ya tienen repercusión sobre la talla, y aunque luzcan armónicos les correspondería una altura mayor a la registrada.
 - $Z < -2$: Talla baja para la edad o repercusión en la talla
 - $Z \geq -2$ a ≤ -1 : Riesgo de talla baja
 - $Z \geq -1$: Talla adecuada para la edad
 - DNT global: Definida como la relación entre el peso y la edad, combina las dos definiciones anteriores y resulta del producto entre ambas: $P/A \times A/E = P/E$, donde un Z score < -2 es considerado un peso bajo para la edad. Para obtener un valor bajo debe haber una repercusión importante sobre la talla o el peso del paciente, o sobre las dos variables; sin embargo el IMC se considera más sensible en esta apreciación, por lo cual se emplean los IMC durante el tratamiento.

- *EMR*: Enfermedad Mínima Residual. Se refiere a la enfermedad persistente evaluada por técnica de PCR (Reacción en cadena de la polimerasa) o por CMF. Permite establecer porcentajes mínimos de linfoblastos en las evaluaciones realizadas de la médula ósea dando información pronóstica muy específica y mejorando la estratificación por riesgos de la enfermedad(5).
- *Fenotipo To B para LLA*: La leucemia linfoide aguda se puede clasificar morfológicamente de acuerdo al tipo de linfoblastos involucrados en la patogenia de la enfermedad.(14) De este modo pueden participar los linfocitos T o los linfocitos B. Esto es preponderante en el sentido de la sobrevida libre de evento menor para la T, debido al aumento en las recaídas bien sean medulares, mixtas, en SNC y/o testicular(15).
- *Fiebre*: Puede ser definida como una toma única de la temperatura oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$, axilar de 38.5°C o una temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ por al menos una hora. (16) (3) (17)(18)
- *Hb*: Se refiere a la concentración de hemoglobina, expresada en g/l.
- *IBI*: Infección Bacteriana Invasiva
- *IFI*: Infección Fúngica Invasiva
- *IMC*: Índice de Masa Corporal. Define la relación entre el peso y la talla al cuadrado de los pacientes y ayuda a establecer rápidamente el estado nutricional, al interpretar sus valores en desviaciones Estandar (Z score), de la siguiente manera:
 - Delgadez Extrema (<-2)
 - Riesgo de delgadez (≥-2 a ≤-1)
 - Adecuado para la edad (≥-1 a ≤ 1)
 - Sobrepeso (>1 a ≤ 2)
 - Obesidad (>2)
- *Infección No neutropénica*: paciente con $\text{CAN} > 1000$, en manejo con quimioterapia para su enfermedad de base que presenta fiebre, durante la aplicación del tratamiento de quimioterapia para LLA.
- *Infección No febril*: se presenta en un paciente oncológico con evidencia de síntomas clínicos de infección como taquicardia o foco claramente definido, quien sin presentar pico febril, requiere manejo antibiótico.
- *LLA*: Leucemia Linfoide Aguda.
- *LLA<1ª*: Grupo de LLA en menores de un año. Los pacientes menores de un año reciben un protocolo de quimioterapia diferente al empleado para los pacientes entre 1-18 años denominado INTERFANT 2006.
- *LLA RA*: Riesgo Alto: Se refiere a la clasificación clínica de los pacientes con LLA de acuerdo al protocolo ALLIC 2009, que tienen mayor probabilidad de recaer y menor sobrevida libre de evento a 5 años(5)(19).
- *LLA RI*: Riesgo Intermedio: Nuevamente aparece dentro de la clasificación clínica de la LLA, para aquellos pacientes con un riesgo menor al grupo AR y menor que el grupo de RE, para presentar recaída de la enfermedad(19)(5).

- LLA RE: pacientes que tienen menor probabilidad de recaída que los dos grupos anteriores; su pronóstico a 5 años es mejor y la intensidad de la quimioterapia que reciben puede ser reducida para evitar el sobre-tratamiento de estos pacientes y disminuir la mortalidad tóxica(19)(5).
- *M1*: Conteo de blastos menor a 5% en la revisión de 200 -500 formas celulares en la revisión del mielograma en campo de alto poder(5)
- *M2*: Conteo de blastos entre 5-25% en la revisión de 200 -500 formas celulares en la revisión del mielograma en campo de alto poder(5)
- *M3*: Conteo de blastos mayor a 25% en la revisión de 200 -500 formas celulares en la revisión del mielograma en campo de alto poder(5)
- *M4*: Designación arbitraria que se toma en este estudio para describir los reportes de los mielogramas que aparecen diluidos.
- *Neutropenia*: Clásicamente se define como un conteo menor a 1500 células/ml en niños blancos, mayores de un año(20). La severidad y duración de la neutropenia se correlaciona con la susceptibilidad para el desarrollo de varios tipos de infecciones bacterianas. De este modo, la severidad de la neutropenia se clasifica en Leve (CAN 1000-1000 células/ μ l), moderada (CAN 500-1000 células/ μ l) y severa (CAN <500 células/ μ l)(20). En el paciente oncológico y específicamente para definir la neutropenia febril, la neutropenia se entiende como un conteo absoluto de Neutrófilos < 500 células/ μ l o un CAN < 1.000 células/ μ l con una predicción de su descenso a < 500 células/ μ l en las 24 a 48 horas siguientes (16) (3) (17).
- *Neutropenia Profunda*: CAN < 100 células/ μ l.
- *Neutropenia Febril al debut*: se refiere a aquellos pacientes que antes de ser diagnosticados de la enfermedad, debutan con neutropenia febril. Se considera un grupo aparte de la definición empleada para los pacientes que reciben tratamiento ya que en el primer grupo no hay toxicidad derivada de la quimioterapia sino un fenómeno de freno medular secundario a la enfermedad. Se evalúa en dos grupos aparte en los análisis estadísticos.
- *Plt*: Conteo plaquetario. Igualmente, en múltiples estudios ha sido considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de bacteriemia el conteo igual o inferior a 50.000 plt/nl (3)(16)(21)
- *PCR*: Proteína C Reactiva. Biomarcador de producción hepática en los procesos de inflamación o sepsis.
- *PCT*: Procalcitonina. Biomarcador de producción generalizada tras la exposición a endotoxinas bacterianas
- *QMT*: se emplea ocasionalmente para abreviar la palabra quimioterapia
- *Remisión Completa*: Se refiere a una adecuada respuesta a la quimioterapia, en la que mediante una evaluación de biopsia y aspirado de médula ósea se encuentran menos de 5% de blastos en el mielograma, con una médula ósea

recuperada y en ausencia de enfermedad extramedular al momento de la evaluación. (19)

- **Respuesta a Esteroides:** En los protocolos de quimioterapia para LLA, es uno de los principales factores predictores de buen o mal pronóstico. Una buena respuesta a esteroides (BRE) se define como un conteo de blastos menor de 1000 al día 8 de corticoide. Todo conteo por encima de esta cifra se considerará una mala respuesta a esteroides (MRE)(5)(19)
- **Sepsis:** La sepsis está definida como Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica sumada a manifestaciones sistémicas de infección(22). De acuerdo a la *“Campaña Sobreviviendo a la Sepsis: Guías Internacionales para el Manejo de Sepsis Severa y Choque Séptico de 2012”*, la sepsis se define como: Infección documentada o sospechada, y alguno de los siguientes(22)(18):
 - Variables generales:
 - Fiebre ($>38.3^{\circ}\text{C}$)
 - Hipotermia (Temperatura central $<36^{\circ}\text{C}$)
 - Taquicardia (FC $> 2\text{DE}$ por encima del valor normal para la edad)
 - Taquipnea (FR $> 2\text{DE}$ por encima del valor normal para la edad)
 - Alteración en el estado mental
 - Cambios en el conteo leucocitario
 - Balance hídrico positivo con edema ($>20 \text{ ml/Kg/24h}$)
 - Hiperglicemia (glucosa plasmática $>140 \text{ mg/dl}$ o 7.7 mmol/l) en ausencia de diabetes
 - Variables Inflamatorias:
 - Leucocitosis ($>12.000 \text{ células}/\mu\text{l}$ en adultos, valores ajustados de acuerdo a la edad en niños)
 - Leucopenia ($>4000 \text{ células}/\mu\text{l}$ en adultos, valores ajustados de acuerdo a la edad en niños)
 - Conteo normal de leucocitos con $> 10\%$ de formas inmaduras de neutrófilos
 - PCR $> 2\text{DE}$ por encima del valor normal
 - PCT $> 2\text{DE}$ por encima del valor normal
 - Variables Hemodinámicas:
 - Hipotensión arterial ($<2\text{DE}$ por debajo de lo normal para la edad para la tensión arterial sistólica o para la Tensión Arterial Media)
 - Variables de Perfusión:
 - Aumento del gasto cardiaco con vasodilatación (baja resistencia vascular periférica)
 - Perfusión distal lenta o moteado.
 - Hiperlactatemia ($>1 \text{ mmol/l}$)
 - Variables de Disfunción Orgánica: De acuerdo a lo expuesto por Galán y Mulett, se sugiere determinar el síndrome de disfunción orgánica en las escalas PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction), P-MODS (Pediatric

Multiple Organ Dysfunction Score) y MOSF (Multi-Organ System Failure)(10):

- Disfunción cardiovascular: A pesar de la administración de bolos de líquidos isotónicos intravenosos $\geq 40\text{ml/kg}$ en una hora:
 - Hipotensión por debajo del percentil 5 para la edad o presión sistólica $< 2\text{DE}$ de lo normal para la edad
 - Necesidad de medicamentos vasoactivos para mantener la presión arterial en rango normal (dopamina $> 5\mu\text{g/kg/min}$ o dobutamina, epinefrina o norepinefrina en cualquier dosis)
 - Dos de los siguientes:
 - Acidosis metabólica inexplicada: déficit de base $> 5.0\text{ mEq/l}$
 - Incremento en lactato arterial > 2 veces por encima del límite normal
 - Oliguria: gasto urinario $< 0.5\text{ ml/kg/hora}$
 - Retardo en el llenado capilar > 5 segundos
 - Diferencia en temperatura central y periférica $> 3^\circ\text{C}$
- Disfunción respiratoria:
 - Hipoxemia Arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$) en ausencia de enfermedad cardíaca cianósante o enfermedad pulmonar preexistente
 - $\text{PaCO}_2 > 65\text{ Torr}$ o 20 mmHg por encima de la línea de base PaCO_2
 - Necesidad de oxígeno comprobada: requerimiento $> 50\%$ de FiO_2 para mantener saturación $\geq 92\%$
 - Necesidad de ventilación mecánica no electiva invasiva o no invasiva
- Neurológico:
 - Escala de coma de Glasgow ≤ 11
 - Cambio agudo en el estado mental con una disminución en la escala de Glasgow ≥ 3 puntos a partir de la línea de base anormal
- Hematológico
 - Plaquetas < 80.000 células/nl o una disminución del 50% del valor más alto del conteo plaquetario de los últimos 3 días (para pacientes hematológicos crónicos y oncológicos).
- Renal:

- Creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del límite normal para la edad o aumento 2 veces por encima de la línea de base
 - Hepático:
 - Bilirrubina Total ≥ 4 mg/dl (no aplica para neonato)
 - Alanino transferasa (ALT) 2 veces por encima del límite normal para la edad.
- *Sepsis severa*: se refiere a hipoperfusión tisular inducida por sepsis o disfunción orgánica(10)
- *Choque séptico*: Se refiere a la sepsis con disfunción cardiovascular
- *SIRS*: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica. Se define como la presencia de uno de los siguientes criterios(10):
 - temperatura anormal (temperatura central mayor a 38.5°C o menor de 36°C), o,
 - conteo anormal de leucocitos (elevado o disminuido para la edad siempre que no sea secundario a quimioterapia) o $>10\%$ de neutrófilos inmaduros, Más uno de los demás criterios numerados a continuación:
 - *Taquicardia*: frecuencia cardiaca 2 desviaciones estandar por encima de la media normal para la edad, ante la ausencia de estímulo doloroso, estímulos externos, o uso crónico de medicamentos; o la elevación inexplicada de la frecuencia cardiaca durante un período de 30 minutos a 4 horas
 - *Bradycardia*: Frecuencia cardiaca menor al percentil 10 para la edad, en ausencia de estímulo vagal externo, uso de β -bloqueadores o enfermedad cardíaca; o depresión continua de la frecuencia cardiaca por un período de media hora
 - *Frecuencia respiratoria*: Mayor a 2 desviaciones estándar por encima de lo normal para la edad o uso de ventilación mecánica para un proceso agudo no relacionado con enfermedad neuromuscular subyacente o por haber recibido anestesia general.
- *SLE*: Sobrevida Libre de Evento. Se refiere al cálculo del porcentaje de sobrevida de los pacientes, que por lo general se calcula a 5 años. La palabra “evento” se refiere a recaída de la enfermedad, muerte por la enfermedad o muerte por toxicidad relacionada a la quimioterapia.
- *SNC*: Sistema Nervioso Central (Encéfalo y neuroeje). Es importante en el contexto de la LLA porque es un lugar “santuario” para los linfoblastos y el tratamiento a la enfermedad, debido a la barrera hematoencefálica que genera un reto para el tratamiento por vía endovenosa, lo cual hace necesaria la aplicación de la quimioterapia por vía intratecal y el uso de radioterapia para aquellos pacientes en quienes se encuentran linfoblastos en el líquido cefalorraquídeo. De esta forma, se define el estado del SNC, así(5)(23):
 - Status 1: Negativo.

- No hay evidencia clínica de la enfermedad en SNC, incluyendo parálisis facial que pueda ser atribuida a la leucemia
 - No hay imágenes (TAC o RNM) con evidencia de anormalidad en SNC atribuible a leucemia
 - Fondo de ojo normal
 - LCR sin blastos y sin otra evidencia de Leucemia de SNC
- Status 2: Negativo
 - < 5 Blastos/ μ l en un citocentrifugado de LCR no traumático (relación Glóbulos Rojos/Leucocitos \leq 100:1)
 - Cualquier conteo de blastos en una muestra traumática (GR: Leuco >100:1)
 - Una PL traumática si el recuento de leucocitos en sangre periférica es >50.000 células/ μ l.
- Status 3: Positivo
 - Masa tumoral en cerebro y/o meninges detectada mediante TAC o RNM
 - Parálisis de nervio craneal, aunque no hayan blastos en LCR ni imágenes que hablen de masa tumoral
 - Compromiso retiniano aislado, aun sin LCR positivo y sin masa en neuroimagen
 - PL no traumática con >5 células/ μ l y mayoría de blastos
 - PL contaminada con sangre, si:
 - Conteo celular >5/ μ l en cámara de Neubauer y la mayoría son blastos, con una PL no traumática
 - Conteo celular >5/ μ l en cámara de Neubauer y un porcentaje mayor de blastos en LCR que en sangre periférica.
- UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica.

3. RESUMEN:

Los pacientes con diagnóstico de LLA tienen una supervivencia diferente en países en vía de desarrollo (alrededor de 65-75%)(1) comparada con países con alta capacidad económica (superior al 80% y hasta el 95%)(1); al estudiar las causas de esta brecha se encuentra la neutropenia febril como el principal factor condicionante de muerte tóxica (9.3% en países en vías de desarrollo Vs. 1-2% en países con altos ingresos)(1).

En los análisis internacionales para la clasificación de los episodios de neutropenia se han tenido en cuenta factores clínicos como la fiebre, la duración de la neutropenia y el tiempo de nadir de quimioterapia, así como factores de laboratorio clínico (conteo absoluto de neutrófilos, PCR, conteo plaquetario)(3)(16). En la práctica actual se extrapolan estos factores determinantes de bacteriemia para orientar el manejo de los pacientes(16); sin embargo, no se dispone de un análisis interno del comportamiento de nuestros pacientes y de sus posibles factores pronósticos tanto clínicos como paraclínicos.

El objetivo de este estudio fue diseñar un análisis de múltiples variables clínicas y de laboratorio mediante el uso de un software intermedio diseñado en ACCESS que permitiera el registro de las variables y la posterior descripción de cada una, con subsecuente ejecución del análisis estadístico multivariable a través de una regresión lineal generalizada de modelos mixtos, definiendo los principales predictores de desenlace adverso de los pacientes con LLA diagnosticados en un hospital pediátrico de tercer nivel en Bogotá, durante el año 2013, año en el que se consolidó el inicio de un nuevo protocolo de quimioterapia denominado ALLIC 2009.

Las variables a analizar fueron Riesgo de LLA, ciclos de quimioterapia, edad, desnutrición, máxima temperatura corporal al día cero, ubicación del paciente al presentar el primer pico febril, tiempo sin antibiótico, IFI, CAN, CAL, CAM, Hb, Plt, PCR, PCT y diagnóstico final, en relación a dos desenlaces: INGRESO A UCIP y BACTERIEMIA.

El resultado respecto al primer desenlace no mostró relación estadísticamente significativa y respecto al segundo, arrojó una asociación fuerte en el análisis univariado para la temperatura, la estadificación del riesgo, el conteo de linfocitos y la procalcitonina, pero dicha asociación sólo se mantuvo estadísticamente significativa para la temperatura en el análisis multivariado

SUMARY:

Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) have a different survival rate in Low Income Countries (65-75%) compared with High Income Countries (up to 95%); in the study of this gap Febrile Neutropenia is the principal cause of Death related to chemotherapy toxicity.

In the Febrile Neutropenia classification there are clinical factors like fever, neutropenia length, time between chemotherapy use and fever presentation; and laboratory factors (Absolute Neutrophil Count, C - reactive protein, platelet count) to determine bacteremia risk. Up to date all these factors are useful to direct patient's medical management; however, in Colombia there is not an internal analysis about the behavior of the patients and their own prognostic factors in Febrile Neutropenia.

This study objective was to design a Multiple Variable Analysis (clinical and laboratory variables) by intermediate software in ACCESS, that allowed to record the principal predictors of poor outcome in ALL patients with diagnosis at Fundación Hospital de la Misericordia, between January and December of 2013, time when its oncology group started a new protocol of ALL management, named ALLIC 2009.

Risk factors to analyze were ALL-Risk, chemotherapy type, age, undernourishment, day 0- maximum temperature, patient location at first fever, time without antibiotics, IFI, CAN, LAC, MAC, Hb, Plt, C-Reactive Protein, procalcitonin and final diagnosis with two poor outcomes: ADMISSION TO PICU and BACTEREMIA.

The results in relation to first outcome (ADMISSION TO PICU) are not significant statistically; nevertheless in relation to second outcome (BACTEREMIA) in the univariate analysis, day 0- maximum temperature, ALL-Risk stratification, LAC and procalcitonin were significant but in the multivariate analysis only temperature was significant statistically.

4. PALABRAS CLAVE:

Se escogieron las siguientes palabras clave, que corresponden a términos MeSH

- Neutropenia febril
- Análisis de supervivencia
- Factores de riesgo
- Leucemia linfoblástica aguda
- Asociación de múltiples variables
- Proteínas de fase aguda
- Análisis microbiológico
- Pronóstico
- Mortalidad del niño
- Unidad de cuidados intensivos pediátricos

KEY WORDS:

- Febrile neutropenia
- Survival Analysis
- Risk factors
- Acute Lymphoblastic Leukemia
- Multiple-Variable Association Analyses
- Acute phase proteins
- Microbiological analysis
- Prognosis
- Child mortality
- Pediatric Intensive Care Unit

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

Es posible establecer cuáles son los factores de riesgo clínicos y de laboratorio tempranos, para ingresar a UCIP o PRESENTAR BACTERIEMIA, en los pacientes con diagnóstico de LLA que presenten eventos de Neutropenia Febril (NF)?

La pregunta se analizó mediante el uso de la estrategia **FINER** (acróstico que corresponde a):

Factibilidad: Es un estudio que se puede hacer mediante la revisión de las historias clínicas en el sistema informático hospitalario, HISIS, de la Fundación Hospital de la Misericordia. Supone la ayuda de una herramienta de recolección de datos diseñada para tal fin y el entrenamiento de las personas que participan en la recolección de éstos. No requiere ningún tipo de intervención directa sobre los pacientes.

Interés: El Hospital de la Misericordia es la institución pediátrica con más pacientes oncológicos del país, ha ampliado la oferta de servicios en el último año y debe contar con las herramientas para el manejo de esta población en particular. Parte del manejo de estos pacientes incluye las complicaciones derivadas de la quimioterapia y la Neutropenia febril es una de estas.

Es importante para los oncólogos pediatras definir cuáles son las características poblacionales y las causas de mortalidad de los pacientes con el tipo de cáncer más frecuente, la Leucemia Linfocítica Aguda, ya que una vez determinados los factores de riesgo y las fallas en el manejo, se puede diseñar un plan de mejora en la atención para lograr minimizar la mortalidad de los pacientes(1).

Novedosa: La literatura habla de pacientes con alto riesgo de mortalidad y de pacientes con riesgo bajo, y de acuerdo a esa clasificación sugiere un manejo hospitalario o ambulatorio del paciente(16). En Colombia, las barreras de acceso al servicio de salud pueden suponer una mayor dificultad para el manejo de los pacientes de forma ambulatoria(1), de modo que todos los pacientes son manejados como pacientes de alto riesgo aunque no se ha establecido si esta última es la mejor estrategia de manejo(2), y adicionalmente es importante determinar si hay otros factores, como el estado nutricional(1), que podrían impactar en la morbimortalidad de los niños con LLA.

Esta es la novedad del estudio. Lograr determinar otros factores de riesgo en nuestro medio, que llevan al paciente con Neutropenia Febril secundaria a quimioterapia a un estado crítico e incluso a la muerte.

Ética: debido a que se trata de un estudio observacional, no hay impacto clínico sobre el paciente. Adicionalmente cuenta con el aval del comité de ética Médica

institucional (Fundación Hospital de la Misericordia) para acceder a las historias clínicas. Ver Anexo A.

Relevante: Es un estudio que puede arrojar conclusiones que ayuden, con los recursos actuales, a definir una estrategia de manejo que suponga una reducción de la mortalidad en los pacientes con neutropenia Febril.

Aportes para el proceso de formación para la investigación, creación o innovación de los estudiantes

El trabajo se elaboró como requisito para optar por el grado de Oncohematóloga Peditra de la Universidad Nacional pero se planea generar un artículo de publicación científica.

Este tipo de proyectos clínicos representa una actividad motivada desde las preguntas que se plantean de forma cotidiana, durante la atención del paciente. Plantea la necesidad de establecer respuestas desde el histórico de los pacientes, obteniendo datos purificados mediante el diseño de una base de datos que permita ser actualizada y explorada en el análisis de múltiples variables.

Ayuda a la generación de conocimiento desde lo clínico y al entendimiento de nuestra realidad, para generar cambios en actitudes y tratamientos. Así mismo, motiva a los clínicos a explorar su campo desde un análisis estadístico y a estudiar el impacto del uso depurado de los datos para obtener resultados fieles a la verdad y formular políticas con base en estos resultados.

Este ejercicio tiene un valor agregado por ser trabajado en el diseño de la herramienta de recolección de datos con un estadístico especialista en el diseño de bases de datos, docente de la Universidad Nacional, lo que nos lleva a establecer asociación entre los grupos de investigación al interior del campus universitario. Nos plantea posibilidades enormes en términos de encontrar las soluciones a los problemas clínicos mediante el uso de análisis matemáticos en otras áreas.

6. OBJETIVOS:

6.1. Objetivo general:

Identificar las variables clínicas y de laboratorio que pueden considerarse factores de riesgo para el ingreso a UCIP/Bacteriemia en los pacientes pediátricos con LLA y Neutropenia Febril: Alguna de las siguientes variables* o la combinación de 2 o más, presentan asociación con el desenlace adverso (Ingreso a UCIP) en cada grupo de Riesgo:**

- Edad
- Ciclo de Quimioterapia
- Desnutrición de algún tipo
- Neutropenia Febril que aparece en < 7 días desde la última aplicación de quimioterapia
- Temperatura máxima registrada al día 1 >39°C
- Ubicación del paciente al momento de presentación de la neutropenia febril ambulatoria (vs hospitalaria)
- Tiempo de Inicio de antibiótico >3 horas
- Uso de CVC al momento de la neutropenia febril
- Diagnóstico final
- Aislamiento microbiológico
- Conteo Absoluto de Neutrófilos (CAN)
- Conteo Absoluto de Monocitos (CAM)
- Conteo Absoluto de Linfocitos (CAL)
- Nivel de Hemoglobina (Hb)
- Conteo plaquetario (Plt)
- Proteína C Reactiva (PCR)
- Procalcitonina (PCT)

*Las variables se establecieron de acuerdo a la búsqueda en la literatura de factores de riesgo para Neutropenia Febril y se mencionan en el marco teórico

**De acuerdo al protocolo de quimioterapia ALLIC 2009, existen tres grupos de riesgo para los pacientes con diagnóstico de LLA que son Alto, Intermedio y Estándar, y que dependen de variables como la edad, la evaluación del día 15 y 33 por biopsia, citometría de flujo y aspirado de médula ósea, el cariotipo y la presencia o no de traslocaciones específicas. Ver en marco teórico.

6.2 Objetivos específicos:

Caracterizar de forma retrospectiva la población de niños con Leucemia Linfoblástica Aguda de la Fundación Hospital de La Misericordia, que ha presentado eventos infecciosos desde Enero de 2013 hasta Dic de 2013, estableciendo mediante el uso de un software intermedio:

Datos demográficos:

- Distribución de pacientes según el riesgo asignado (Alto, Intermedio, Estándar y Menores de un año)
- Edad media de los pacientes en cada grupo de riesgo
- Distribución de la procedencia por municipios y departamentos
- Régimen en el sistema de seguridad social en salud
- Estado nutricional al inicio del tratamiento (diagnóstico) y durante el tratamiento. Número de pacientes eutróficos y de pacientes desnutridos clasificados por tipo de desnutrición
- Distribución por género
- Número de eventos infecciosos durante el tratamiento y de éstos, número de eventos de Neutropenia Febril, Neutropenia febril al debut, Infecciones afebriles, Fiebre sin neutropenia e infecciones no neutropénicas al debut

Características de la enfermedad:

- Distribución por edades de los pacientes con LLA: < 1 año, 1-5 años, 6-9 años, 10-17 años
- Presentación de la enfermedad con enfermedad extramedular y /o neutropenia febril no asociada a la aplicación de quimioterapia
- Caracterización de los episodios de Neutropenia Febril al debut de la enfermedad: tiempo medio de consulta, tiempo medio de aplicación de antibiótico a partir de la valoración médica, Promedios de las variables de laboratorio (CAN, CAL, CAM, Hb, Plt, PCR, PCT), diagnósticos, bacteriemia e ingresos a UCIP.
- Caracterización con los mismos parámetros, de los pacientes que debutan con fiebre pero sin neutropenia así como de los pacientes que no ingresan con compromiso infeccioso ni con neutropenia
- Distribución del fenotipo de acuerdo a los grupos de riesgo
- Status de SNC
- Leucocitos al diagnóstico (<20.000 células/ μ l, entre 20 y 100 mil células/ μ l, y >100.000 células/ μ l)
- Cariotipo (hipodiploide, normal o no evaluable de acuerdo al control interno de la prueba)
- Presencia de traslocaciones: t(9;22), t(4;11), t(12;21)

- Presencia de otras traslocaciones detectadas por FISH o detectadas en el cariotipo
- Tipo de respuesta a esteroides de acuerdo al grupo de riesgo (Buena o mala de acuerdo al conteo de blastos al día 8).
- Biopsia y citometría de Flujo de médula ósea la día 15: M1, M2, M3 de acuerdo al conteo de células blásticas en 200 células del mielograma. M4 si no se puede dar un concepto por dilución de la muestra
- Presencia de Remisión al día 33
- CMF y Enfermedad Mínima Residual positiva al finalizar la inducción.

Otras características a las que se espera llegar con la caracterización de la enfermedad y las pruebas diagnósticas son:

- Concordancia entre el diagnóstico en la Biopsia de Médula ósea, el mielograma y la Citometría de Flujo
- Concordancia entre el concepto morfológico de la médula ósea y el porcentaje obtenido por CMF al día 15 y al día 33.

Datos generales de cada grupo de evento Infeccioso: NF/Infecciones No neutropénicas

- Número medio de días de hospitalización por Neutropenia Febril
- Número de pacientes que ingresan desde casa y determinación de tiempos de consulta, atención, inicio de antibiótico, y duración en horas desde la aparición de la fiebre hasta el inicio del antibiótico (horas sin antibióticoterapia).
- Número de pacientes que son atendidos por Neutropenia Febril mientras se encontraban hospitalizados por alguna otra razón. y determinación del tiempo de atención médica, así como del inicio de antibiótico.
- Días promedio de aparición de la Neutropenia Febril respecto a la última aplicación de quimioterapia.
- Uso de CVC al momento de presentación de la Neutropenia Febril
- Hallazgos de laboratorio al día 0 de atención clínica por Neutropenia Febril: CAN, CAL, CAM, Hb, Conteo plaquetario, Nivel de PCR y de PCT.
- Caracterización de los desenlaces en cada grupo de pacientes: focos infecciosos más frecuentes, porcentaje de pacientes con bacteriemia documentada en hemocultivos, porcentaje de pacientes con ingreso a UCIP, porcentaje de pacientes fallecidos.

Adicionalmente, se realizará un análisis de las muertes registradas en el grupo de pacientes estudiados:

- Causa de mortalidad
- Estado nutricional
- Grupo de riesgo
- Fenotipo
- conteo de neutrófilos en el episodio de NF
- NF al debut de la enfermedad
- Ingresos previos a la UCIP
- Tenían aislamiento microbiológico en los cultivos
- Tuvieron el mismo foco infeccioso en diferentes eventos
- Uso de CVC
- Se encontraban en ámbito ambulatorio u hospitalario al momento de la NF
- Cuánto Tiempo tardaron en consultar
- Cuánto tiempo tardó la valoración y la aplicación de antibióticos
- Tipo de Manejo antibiótico recibido al ingreso
- Diagnóstico final

7. METODOLOGÍA:

7.1 Introducción:

El objetivo del estudio es establecer asociación entre variables clínicas y de laboratorio (algunas previamente documentadas en la revisión de la literatura y otras no exploradas que se podrían considerar de riesgo de acuerdo a otros artículos,) y el ingreso a UCIP de los pacientes con Neutropenia Febril en el contexto del tratamiento de LLA.

Esto se consigue mediante la recolección retrospectiva de datos clínicos y de laboratorio, en las historias clínicas de los pacientes escogidos para tal fin. La recolección de datos se hizo mediante el diseño y puesta en marcha de un software intermedio que permite la organización de datos en tablas y consultas simultáneamente durante el diligenciamiento de los formularios.

Se obtuvo el registro de 458 ciclos de quimioterapia, en los cuales se presentaron 292 eventos infecciosos de los que 195 corresponden a eventos de Neutropenia Febril y 171 son Neutropenias febriles secundarias a quimioterapia (se excluyen 24 Neutropenias febriles que se presentan al diagnóstico de la enfermedad).

El análisis estadístico corresponde a un estudio longitudinal en el que se comparan, distribuidos por grupos de riesgo y por variables, los pacientes con Neutropenia febril que ingresan a la UCIP con aquellos que no ingresaron durante el tratamiento de LLA, así como aquellos que hicieron bacteriemia con quienes no la presentaron.

7.2 Metodología Ampliada:

7.2.1. Tipo de estudio:

El presente estudio es de tipo longitudinal, en el cual se siguió de forma retrospectiva los pacientes con diagnóstico de LLA durante 2013, con un tiempo mínimo de seguimiento mínimo de 11 meses y máximo de 2 años. Los desenlaces de interés fueron: ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos y Bacteriemia.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables continuas a través de la estimación de medias, medianas e intervalos intercuartílicos. Para las variables dicotómicas, se estimó la distribución de las variables a través de porcentaje.

El análisis estadístico multivariable fue realizado a través de una regresión lineal generalizada de modelos mixtos. Por las características dicotómicas del desenlace se utilizó la transformación *logit* para calcular los OR de las diferentes variables evaluadas. Siendo un estudio con medidas repetidas, se ajustó el análisis por paciente con una covarianza independiente. Se consideró que una variable era significativa cuando tuviera un valor p menor a 0.05.

Los análisis estadísticos fueron realizados a través del software STATA® Texas versión 11.0.

7.2.2. Duración del estudio:

Diseñado para su desarrollo durante un año: Diciembre de 2012 a Diciembre de 2013

7.2.3. Cronograma y Presupuesto:

A continuación, se presentan los datos de cronograma y presupuesto resumidos en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Cronograma y presupuesto general del proyecto

| CONCEPTO | UNIDAD | CANTIDAD | VALOR UNIDAD | VALOR TOTAL | FINANCIACIÓN PERSONAL |
|-----------------------------|---------------|--------------|--------------|-------------|-----------------------|
| Gastos Operacionales | | | | | |
| Asesoría estadística | Horas: | 69.5 | | | |
| | Nov/13 | 10 | | | |
| | Dic/13 | 2 | | | |
| | Ene/13 | Vacaciones | | | |
| | Febrero-Junio | Sin asesoría | | | |
| | Jun/14 | 2 | | | |
| | Jul/14 | 2 | | | |
| | Ago/14 | 6 | | | |
| | Sep/14 | 31.5 | | | |
| | Oct/14 | 8 | | | |
| | Nov/14 | 8 | | | |

| | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Asesor Epidemiológico | Dic-Enero /14 | 60 | 1.500.000 | 1.500.000 | 1.500.000 |
| Compra programa Access | Pesos | 300.000 | 300.000 | 300.000 | 300.000 |
| Curso de Access 20 sesiones | Horas | 20 | - | - | - |
| Digitalización de Datos / Horas dedicadas al trabajo | | | | | |
| Investigador 1: Pamela Rodríguez | Horas | 685 | | | |
| | Junio-Septiembre/13 | Planteamiento pregunta de investigación | | | |
| | Nov/13 | 20 | | | |
| | Dic/13 | 2 | | | |
| | Ene/14 | Vacaciones | | | |
| | Feb-Abril/14 | Marco teórico 20 | | | |
| | Mayo/14 | Curso Access 20 | | | |
| | Junio-Julio | Capítulos de libro, marco teórico 100 | | | |
| | Ago/14 | 10 | | | |
| | Sep/14 | 113 | | | |
| | Oct/14 | 140 | | | |
| | Nov/14 | 110 | | | |
| | Dic/14 | 50 | | | |
| | Enero/15 | 100 | | | |
| Auxiliar 1: Médico General: Juanita Medina | Horas | 50 Digitalización | | | |
| Auxiliar 2: Estudiante de pregrado: Alejandra Rodríguez | Horas | 190 digitalización | | | |

| Redacción, búsqueda de literatura, marco teórico, diseño del proyecto | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------|--------|-------------------|--|------------------|------------------|
| Investigador 1 | Horas | 200 | | | |
| Asesor metodológico 1 | Horas | | | | |
| Asesor metodológico 2 | Horas | | | | |
| Gastos Administrativos | | | | | |
| Transporte | Global | | | 800.000 | |
| Papelería y presentación en físico | Global | | | 100.000 | |
| Pago asesoría epidemiológica | | | | 2.000.000 | |
| Gastos generales | | | | 600.000 | |
| Total | | 1054 horas | | 3.000.000 | 3.000.000 |

7.2.4. Definición de los sujetos de estudio:

El estudio se desarrolla en un centro de referencia oncológico pediátrico, que cuenta con un volumen aproximado de diagnóstico en LLA de 56 pacientes por año (cálculo de los últimos 3 años, dato no publicado), y es además el hospital con el que la Universidad ha mantenido convenio para la formación en pediatría y en las supra-especialidades pediátricas como Oncohematología.

Se evaluaron retrospectivamente 59 pacientes, que fueron diagnosticados durante el año 2013 (1 de Enero a 31 de Diciembre de 2013), con un tiempo de seguimiento entre 11 y 22 meses (para los pacientes no fallecidos y quienes no abandonaron tratamiento), y que fueron tratados con el mismo protocolo de quimioterapia (ALLIC 2009).

Si bien el tratamiento de quimioterapia para la LLA es de 2 años, se espera que el seguimiento de cada paciente sea de mínimo 11 meses (para los pacientes diagnosticados en Diciembre de 2013) y de máximo 22 (para los pacientes

diagnosticados en Enero de 2013). Este tiempo de seguimiento se consideró aceptable debido a que los eventos de neutropenia febril se esperan principalmente durante la aplicación de los ciclos de quimioterapia de alta intensidad, que para los pacientes de alto riesgo se espera sea administrada en 9 meses y para los de riesgo estandar e intermedio tardará 6 meses y medio, siempre que no presenten atrasos y reciban la intensidad de tratamiento programada. Once meses al diagnóstico, se considera el tiempo promedio en el que los pacientes estarán ya en mantenimiento largo y epidemiológicamente, con el número de eventos a analizar (165) es posible hacer un análisis por asociación de 17 variables.

Criterios de Inclusión:

De acuerdo a la definición de Neutropenia Febril secundaria a Quimioterapia(16)(3)(17): Paciente quien tras la aplicación de quimioterapia presente una temperatura oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$, axilar de 38.5°C o una temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ durante al menos una hora, con un conteo absoluto de neutrófilos (CAN) < 500 células/ μl o un CAN < 1.000 células/ μl con una predicción de su descenso a < 500 células/ μl en las 24 a 48 horas siguientes, quedarán incluidos:

- Pacientes con LLA de cualquier riesgo (alto, intermedio, bajo, menores de un año) diagnosticados entre Enero y Diciembre de 2013 en un centro de atención de tercer nivel, de referencia en patología oncológica pediátrica.
- Pacientes con LLA menores de un año. Actualmente en la institución se maneja el protocolo Interfant 2006 para este grupo de pacientes, en el que la propuesta es administrar un ciclo de inducción similar al del protocolo ALLIC y posteriormente consolidar con una quimioterapia similar a los bloques de quimioterapia. Para el presente estudio, estos pacientes podrían considerarse de Alto Riesgo por el tipo de quimioterapia que reciben y porque debido a las muertes al inicio del tratamiento, no hay una diferencia sustancial entre este protocolo y el protocolo ALLIC-2009. Se incluyen en el estudio pero cabe aclarar que por ser pacientes con especial susceptibilidad a la quimioterapia, se dejan en un grupo aparte para efectos de los análisis estadísticos.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de LLA por fuera de las fechas establecidas
- Pacientes con diagnóstico de LLA en recaída o progresión.

- Pacientes con evento infeccioso no febril (temperatura < 38°C) con o sin Neutropenia
- Pacientes con eventos febriles sin neutropenia (CAN >1000 células/μl)
- Pacientes con Neutropenia febril que se presenten al debut de la enfermedad, sin haber recibido ningún ciclo de quimioterapia.

7.2.5. Recolección de Datos:

Para la recolección de datos se diseñó un software intermedio en el programa ACCESS de Office, con la asesoría del Dr. William Usaquén Martínez, Doctor en Estadística y docente de la Universidad Nacional.

En éste se consignaron los datos generales del paciente, las variables antropométricas y las características generales de la enfermedad en formularios independientes que se integraron bajo el diseño de un formulario unificado. Adicionalmente se consignó cada ciclo de quimioterapia y cada evento infeccioso, con fechas, horas y variables antropométricas, así como los eventos denominados “desenlaces adversos” que se refieren al ingreso a UCI (pediátrica o intermedia) y a la mortalidad. Ver **Gráfica 1 y 2**.

Por otra parte, la base de datos se diseñó para el registro de las variables clínicas y de laboratorio al día 0 del evento de neutropenia febril o del ingreso a la institución, ya que el registro diario de las variables clínicas y analíticas de cada paciente escapa al alcance del estudio y requiere más tiempo (probablemente 3 a 4 veces el tiempo dedicado al presente estudio, teniendo en cuenta que se registrarías los días de estancia en UCIP). Aunque el software intermedio diseñado permite el registro de las variables día a día y podría emplearse para tal fin si se amplía el estudio en años posteriores.

Cada casilla en blanco, se denomina “campo”; estos campos tienen una regla de diligenciamiento que aparece en una barra inferior una vez el cursor se ubica en dicho campo. Esto permite mejorar el desempeño en la labor y evitar confusiones o errores al diligenciar. Ver **Gráfica 3**.

Grafica 1. Formularios diseñados en Access

01 Identificación

Identificación del Paciente

Identificación: 1001049350 Dep Id: TI Nombre: EDUAR STIVEN Apellido: ALONSO LOPEZ Sexo: M F (Nacimiento): 10/12/2002
 F (Diagnóstico): 12/11/2013 Edad (Años): 10 Edad (Meses): 11 Procedencia: BOGOTÁ EPS / AR: CAPITAL SALU Régimen: S

Sub 02 Variables de Diagnóstico y Riesgo

1001049350

Diagnóstico: LARA Leucocitos al Dx: 102000
 Blastos d8: Rta a esteroides:
 Cariotipo: Metafasas: Hipodiploide:
 t (9,22) t (12,21) t (4,11)
 Bx dx (% cel): Bx dx Infiltración:
 Comp Mediastinal: SNC Dx:
 US de abdomen: Detección SNC:
 Otros Compromiso: Descripción I:
 CMF dx (% Blastos): 90 Mielogr Dx:
 CMF dx Cehularidad: Mielogr % bl:
 CMF dx N eventos: Mielogr Fenotipo:
 CMF dx (fenotipo):
 D15 CMF %: D15 N eventos:
 D15 Cehularidad: D15 Mielograma:
 D33 CMF %: D33 N eventos:
 D33 Cehularidad: D33 Mielograma:
 D42 CMF %: D42 N eventos:
 D42 Cehularidad: D42 Mielograma:
 D50 CMF %: 0 D50 N eventos:
 D50 Cehularidad: D50 Mielograma:
 Protocolo: Riesgo: ALTO

Sub 03 Ciclo de QMT: Fechas y estado p-

1001049350

Ciclo QMT: Consolidación:
 F Inicio Ciclo: 10/12/2013
 Edad (Años): 11
 + Edad (Meses): 0
 Peso (Kg): 30
 Z peso: -1
 Talla: 9999
 Z talla:
 IMC: 3.000600090012E-07
 Z IMC:
 DNT aguda DNT crónica
 Interumpe QM F Interup: 29/12/2013
 Motivo Int: NEUTROP FE
 F última aplicación: 28/11/2013
 F fin Ciclo: 23/01/2014

Registro: 1 de 11 Sin filtro BL

Gráfica 2. Formularios diseñados en Access

The screenshot displays four overlapping data entry forms in an Access database interface. The forms are designed for recording patient information and clinical data. The top form, 'Sub 0411 Atención Día 1: T y hematológico', includes fields for patient ID (1001049350), date (23/11/2013), and vital signs. The second form, 'Sub 0412 Cubro/Aislamiento', records isolation details like 'Fecha cubro' and 'Tipo cubro'. The third form, 'Sub 0414 Muestro AB', tracks antibiotic use with fields for 'Medicamento' and 'Días de micro'. The fourth form, 'Sub 0413 Insiertes reportes', records imaging reports with fields for 'Fecha imagen' and 'Tipo imagen'. The interface includes standard database navigation controls like 'Registro: 1 de 2' and search buttons.

Gráfica 3. Barra de tareas con patrón de diligenciamiento. En el ejemplo, el cursor aparece ubicado sobre el campo denominado D50 N eventos.

This screenshot shows a task bar with several data entry fields. The fields are: 'D50 CMF%' (value: 0), 'D50 Cehularidad', 'D50 N eventos' (with a blue arrow pointing to the input box), and 'D50 Mielograma'. Below these are 'Protocolo' and 'Riesgo' dropdown menus. At the bottom, there is a legend: 'N. de eventos que registra el citómetro. 200: No se realizó; 9999: En el reporte no registran el n. de eventos'. The interface also shows navigation controls like 'Registro: 1 de 11' and search buttons.

Durante la recolección de datos se consignaron talla y peso en las gráficas de crecimiento y desarrollo colombianas (13) de acuerdo a edad y género, y se enlazaron mediante hipervínculos al software. Ver **Gráfica 4** y **Anexos B y C**.

Gráfica 4. Subformulario con el hipervínculo diseñado para el almacenamiento de las gráficas de crecimiento y desarrollo



El registro completo de cada paciente tardó entre 3 y 6 horas, razón adicional para limitar el alcance del estudio únicamente a las variables del día 0 en la atención de la neutropenia febril. Se entrenaron dos personas en la recolección de datos y el uso de la herramienta diseñada; sus aportes en horas están descritos en la tabla de cronograma y presupuesto.

Al final, el diseño de los formularios permite visualizar una pantalla como aparece en la **Gráfica 5**.

Gráfica 5. Formulario integrado de diligenciamiento de datos de cada paciente



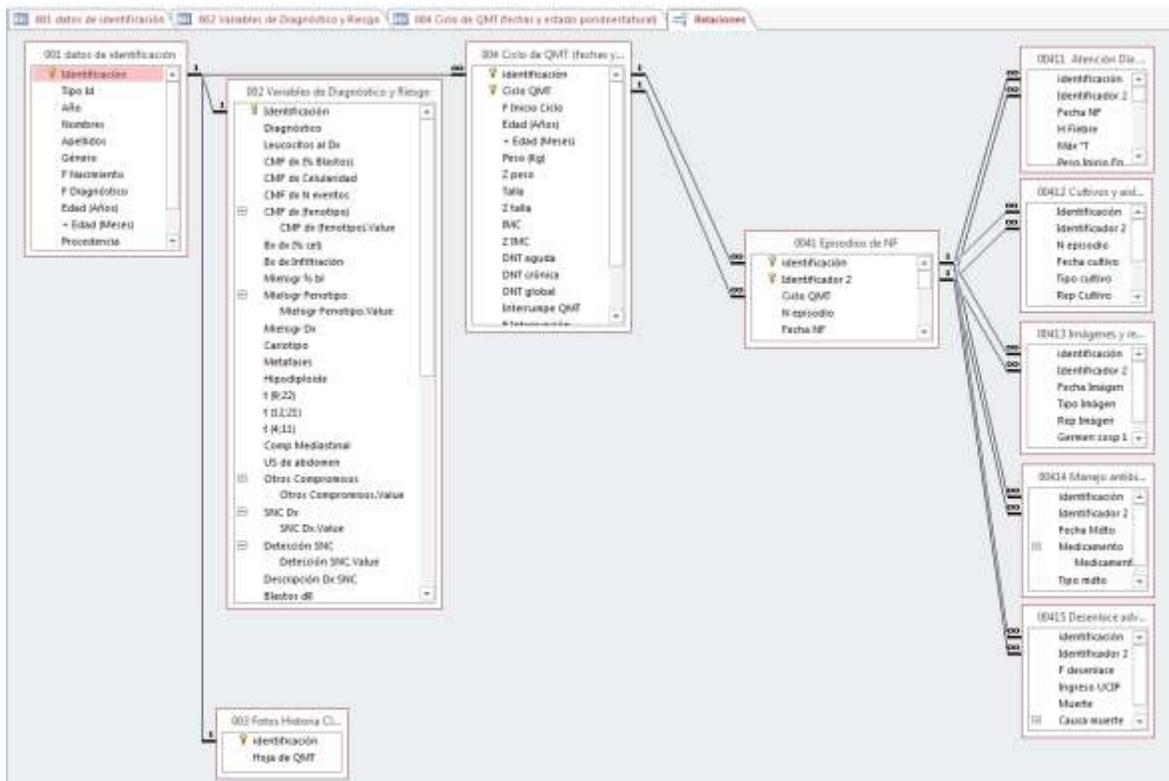
El diseño de los formularios en este Software intermedio, permite el diligenciamiento simultáneo de tablas y consultas mediante el diseño de una red de relaciones entre las tablas. Ver **Tabla 2**.

Tabla 2. 001 Datos de Identificación. Aparecen enlistados los 59 pacientes con los datos de identificación y en cada campo existe la posibilidad de desplegar un menú de tablas anidadas que corresponden a los ciclos de quimioterapia y en cada ciclo nuevamente se despliegan los eventos de neutropenia febril con los datos principales del evento y los estudios de imágenes y de laboratorio.

| Apellido | Apellido | Grupos | F. Nacimiento | F. Diagnóstico | Tipo Inf. | Abto | Edad (Año) | Edad (Mes) | Precedente |
|-----------------|----------------------|------------|---------------|----------------|---------------------|------------------|-------------|------------|------------|
| EN ALONSO LOPEZ | M | 10/12/2002 | 12/11/2013 TI | TMC | Z IMC | DNT aprida | DNT critica | DNT gábil | 11 BOGOT |
| Edad (Año) | Edad (Mes) | Z peso | Z talla | Z IMC | Z IMC | DNT aprida | DNT critica | DNT gábil | |
| 10 | 11 | 30.5 | -1 | 1.41 | 0 | 14.1087191348025 | -1 | | |
| Fecha NF | F. Fin Episod | CVC | Tipo CVC | Sosp Frec 1 | Dr. final 1 | Dr. final 2 | Dr. final 3 | Hfgr cde p | |
| 23/11/2013 | 05/12/2013 | | | SIN FOCO | SIN FOCO | | | | |
| 11 | 0 | 30 | -1 | 9999 | 3.99966009012E-07 | | | | |
| 11 | 2 | 30.5 | -1 | 1.41 | 0 | 15.3412808196871 | -1 | | |
| 11 | 3 | 30 | -1 | 9999 | 3.09966009012E-07 | | | | |
| 11 | 4 | 31.8 | -1 | 1.41 | 0 | 15.995712996509 | -1 | | |
| 11 | 5 | 28 | -1 | 9999 | 2.8095600690112E-07 | | | | |
| 11 | 6 | 30.5 | -1 | 9999 | 2.8095600690112E-07 | | | | |
| 11 | 7 | 33 | -1 | 1.38 | 0 | 17.138292355514 | 0 | | |
| 11 | 8 | 28 | -1 | 9999 | 2.8095600690112E-07 | | | | |
| 11 | 10 | 39 | -1 | 9999 | 2.905160083011E-07 | | | | |
| N | CORTES LOZANO | M | 31/01/2003 | | 24/06/2013 TI | | 2013 | 18 | 4 BOGOT |
| EAN | KOJAS CARRASCAL | M | 09/04/2001 | | 11/10/2013 TI | | 2013 | 12 | 6 BOGOT |
| JURI | MARTINEZ CONTRERAS | M | 19/03/2003 | | 06/06/2013 TI | | 2013 | 16 | 4 TUNJA |
| L | META MORA | F | 30/08/2003 | | 09/01/2013 TI | | 2013 | 9 | 4 BOGOT |
| | MORENO BERMUDEZ | F | 18/05/2001 | | 06/07/2013 TI | | 2013 | 12 | 3 BOGOT |
| ZEL | ZABALETA | F | 18/04/2001 | | 23/09/2013 RC | | 2013 | 12 | 5 BOGOT |
| | ROMERO SOLER | M | 07/05/2001 | | 31/07/2013 TI | | 2013 | 12 | 2 BOGOT |
| | TRUJILLO NUÑEZ | F | 08/05/2006 | | 15/03/2013 RC | | 2013 | 6 | 10 BOGOT |
| | CABALLENO RODRIGUEZ | M | 07/09/2006 | | 27/02/2013 RC | | 2013 | 5 | 5 BOGOT |
| | VALENCIA GONZALEZ | M | 14/05/2008 | | 26/12/2013 TI | | 2013 | 5 | 7 BOGOT |
| | VELASQUEZ MARTINEZ | M | 18/10/2006 | | 02/01/2013 RC | | 2013 | 6 | 2 CHEA |
| | HERNANDEZ AVILA | M | 23/10/2010 | | 09/01/2013 RC | | 2013 | 3 | 2 BOGOT |
| | GARZON GUERRERO | F | 20/07/2009 | | 31/05/2013 RC | | 2013 | 3 | 10 BOGOT |
| | OROZCO CALDERON | M | 23/05/2005 | | 04/04/2013 TI | | 2013 | 8 | 0 BOGOT |
| | IBIÑEZ ALDANA | F | 29/08/2009 | | 02/01/2013 RC | | 2013 | 3 | 4 GUAMO |
| | BAN CARDENAS FLOREZ | M | 28/01/2007 | | 09/05/2013 RC | | 2013 | 6 | 3 BOGOT |
| | SANCHEZ MESA | F | 23/06/2010 | | 12/12/2013 RC | | 2013 | 3 | 5 BOGOT |
| | QUINTERO PUENTES | F | 11/06/2012 | | 26/05/2013 RC | | 2013 | 6 | 9 BOGOT |
| | IBÁÑEZ AVILA | F | 25/06/2004 | | 08/04/2013 TI | | 2013 | 8 | 9 BOGOT |
| | ELIAN PARRA BARRAGAN | M | 22/08/2010 | | 06/03/2013 RC | | 2013 | 2 | 6 BOGOT |

Cada tabla tiene una relación que puede ser uno a uno o uno a varios, para generar la actualización simultánea de los datos entre las tablas y los formularios. Ver **Gráfica 6**.

Gráfica 6. Diseño de relaciones entre las tablas



Con las tablas relacionadas, el sistema permite diseñar nuevas tablas escogiendo columnas de una tabla y asociándolas a otras, lo cual se denomina “consulta”, Ver **Tabla 3**.

Tabla 3: Diseño de consultas con columnas obtenidas de diferentes tablas. Para el ejemplo, se ha diseñado una nueva tabla que relaciona los diagnósticos más frecuentes a los eventos de Neutropenia febril de cada paciente, la temperatura y el conteo de Neutrófilos.

| Identificación | 002 Variable | Máx *T | CAN | Dx final 1 | Dx final 2 | Dx final 3 |
|----------------|--------------|--------|-------|--------------------------|---------------------------|------------------------|
| 1001049350 | ALTO | 38 | 200 | SIN FOCO | | |
| 1001049350 | ALTO | 38.6 | 50 | COLITIS NEUTROPENICA | CAVITACION PULMONAR | |
| 1001049350 | ALTO | 39.2 | 500 | NEUMONIA COMPLICADA COM | VIRUS RESPIRATORIO | |
| 1001049350 | ALTO | 38.5 | 0 | MUCOSITIS | | |
| 1001049350 | ALTO | 40 | 0 | MUCOSITIS | BACTERIEMIA | |
| 1001049350 | ALTO | 38.5 | 80 | SIN FOCO | | |
| 1001049350 | ALTO | 38.5 | 0 | MUCOSITIS | | |
| 1001049350 | ALTO | 38.5 | 250 | COLITIS NEUTROPENICA | MUCOSITIS | HERPES |
| 1001049350 | ALTO | | 70 | COLITIS NEUTROPENICA | | |
| 1001049350 | ALTO | 38.5 | 380 | SIN FOCO | | |
| 1001296572 | ALTO | 38.6 | 18260 | SIN FOCO | | |
| 1001296572 | ALTO | 37 | 390 | FLEBITIS | CELULITIS | |
| 1001296572 | ALTO | 39 | 390 | ABSCESO FUNGICO HEPATICO | SINUSITIS | |
| 1001296572 | ALTO | 39.8 | 32 | PERIODONTITIS | HERPES VESTIBULAR | |
| 1001296572 | ALTO | 37 | 5970 | ABSCESO DE PARED ABDOMIN | | |
| 1001296572 | ALTO | 37 | 10 | APENDICITIS | | |
| 1005043247 | INTERMEDIO | 38.7 | 520 | OTOMASTOIDITIS | SINUSITIS | |
| 1005043247 | INTERMEDIO | | 290 | MIOSITIS MUSLO IZQUIERDO | | |
| 1005043247 | INTERMEDIO | 39.7 | 34 | MUCOSITIS | HERPES LABIAL | |
| 1005043247 | INTERMEDIO | 38.7 | 8340 | MIOSITIS MUSLO IZQUIERDO | | |
| 1005043247 | INTERMEDIO | 38.7 | 2380 | CELULITIS | | |
| 1006128211 | ALTO | 39.9 | 690 | SIN FOCO | | |
| 1006128211 | ALTO | 37 | 7660 | GANGRENA PERINEAL DE FOU | | |
| 1006128211 | ALTO | 38 | 10830 | | | |
| 1006128211 | ALTO | 39 | 6470 | NEUMONIA COMPLICADA COM | CELULITIS | |
| 1006128211 | ALTO | 38.3 | 0 | ULCERA PERIANAL | CELULITIS | |
| 1007107361 | INTERMEDIO | 38.5 | 50 | ASPERGILLOSIS PULMONAR | SDRA | NEUMONIA NEUTROPENICA |
| 1007107361 | INTERMEDIO | 38 | 0 | BACTERIEMIA | NEUMONIA COMPLICADA CON D | COLITIS NEUTROPENICA |
| 1007671503 | INTERMEDIO | 38.9 | 80 | ASPERGILLOSIS PULMONAR | MUCOSITIS | |
| 1007699332 | INTERMEDIO | | 3560 | SIN FOCO | | |
| 1007699332 | INTERMEDIO | | 330 | CANDIDIASIS ESTOFAGICA | | |
| 1007699332 | INTERMEDIO | 38 | 10 | CANDIDIASIS ESTOFAGICA | MUCOSITIS | BACTERIEMIA |
| 1007699332 | INTERMEDIO | 50 | 150 | MUCOSITIS | COLITIS NEUTROPENICA | |
| 1010058372 | INTERMEDIO | | 650 | CELULITIS POR FLEBITIS | HERPES LABIAL | |
| 1010058372 | INTERMEDIO | 38.3 | 30 | MUCOSITIS | LFUNGEMIA? | |
| 1010058372 | INTERMEDIO | 38 | 30 | BACTERIEMIA | MUCOSITIS | |
| 1010058372 | INTERMEDIO | | 10 | BACTERIEMIA | COLITIS NEUTROPENICA | ASPERGILLOSIS PULMONAR |
| 1010962510 | INTERMEDIO | 38 | 210 | SINUSITIS | COLITIS NEUTROPENICA | NEUMONIA NEUTROPENICA |
| 1010962510 | INTERMEDIO | 39 | 30 | BACTERIEMIA | COLITIS NEUTROPENICA | HERPES |

7.2.6. Definición de las variables a estudiar:

Los pacientes con Neutropenia Febril se han clasificado de acuerdo al Riesgo de hacer Infección Bacteriana Invasiva (IBI) en pacientes de alto y de bajo riesgo. Esta evaluación es importante para definir la hospitalización o el egreso del paciente y el tipo de tratamiento que van a recibir(16).

Se consideran factores de alto riesgo para desarrollo de IBI (con Sensibilidad: 92%, Especificidad:76% , Valor Predictivo Positivo:82%, Valor Predictivo Negativo: 90%)(3):

- *PCR >90 mg/dl*: Esta se escogió como variable para el análisis del estudio ya que es uno de los estudios que se realiza en los pacientes con

Neutropenia Febril al momento de la evaluación inicial. Si bien no se hace en todos los pacientes, en la gran mayoría de éstos se puede encontrar.

- Hipotensión arterial: Es una variable considerada de alto peso; sin embargo, no se consideró como variable para el análisis debido a que puede haber múltiples registros durante la hospitalización. Por esta razón se consideró difícil definir cuál sería la cifra que se registraría para el estudio. Para evitar confusiones se obvió, pero es importante resaltar que todos los pacientes que ingresan a urgencias con hipotensión arterial y choque descompensado, fallecieron.
- Leucemia en Recaída: Se consideró uno de los criterios de exclusión ya que estos pacientes no podrían ser evaluados de forma homogénea respecto a los demás pacientes debido a que reciben un protocolo diferente de quimioterapia: FRALLE o Clofarabina.
- *Conteo de plaquetas < 50.000 células/nl*: es una de las variables seleccionadas.
- *Neutropenia Febril < 7 días*: se consignaron las fechas de última aplicación de la quimioterapia así como la fecha y hora de aparición de la fiebre. Una vez obtenidas estas columnas se aplicó una resta entre las fechas para determinar el número de días entre la aplicación de la quimioterapia y la Neutropenia Febril. Inicialmente se incluyó dentro de las variables; sin embargo, el número de eventos de neutropenia febril que se presentaban por encima de los 7 días desde la última aplicación de quimioterapia fue muy bajo (13/165 u 8%) con lo cual el poder de la muestra se hace pequeño para establecer asociación estadística, por lo cual se excluyó como variable del estudio.

Por otra parte se consideran Factores de Bajo riesgo de IBI (< 10% de riesgo de hacer una IBI) (3) (16):

- *Temperatura <39°C*: tomada dentro de las variables.
- *Conteo absoluto de Monocitos >100 células/µl*: En la regeneración de la médula ósea tras el manejo con quimioterapia, se encuentra primero la recuperación de la línea eritroide, seguida de la línea granulocítica y finalmente de la línea megacariocítica(24). Los monocitos se pueden recuperar incluso antes que los neutrófilos y las primeras formas de estos últimos suelen ser dispoieticas, inmaduras y con granulaciones tóxicas, especialmente cuando se trata de un paciente que ha sido retado a factor estimulante de colonias granulocito- Macrófago(24). En un estudio pediátrico en el que se evaluaron 172 episodios febriles entre 31 pacientes con LLA para identificar los factores de riesgo para bacteriemia en los episodios infecciosos que ocurren durante la quimioterapia, se encontró que el conteo de monocitos menor a 10 células/µl es un factor pronóstico con una fuerza moderada y que confiere un valor de un punto en el score

diseñado para la evaluación de estos pacientes(21). Por otra parte, en otros estudios se acepta que uno de los determinantes de mortalidad en los pacientes con neutropenia febril es el conteo absoluto de monocitos <100 células/ μ l. (25)(3)(16)

- Radiografía de Tórax normal: No se consideró relevante dentro de las variables porque la mayoría de los estudios imagenológicos son normales al ingreso y algunos de los pacientes progresan posteriormente con síntomas, dando incluso lugar a un SDRA. Si bien no se evaluó como una de las variables asociadas con el ingreso a UCIP, con los datos recolectados se podría realizar un estudio de los reportes imagenológicos en cada evento de Neutropenia Febril.
- Ausencia de comorbilidad al ingreso: Por la calidad de las historias clínicas es difícil obtener este dato en cada uno de los ingresos del paciente a Urgencias, razón por la cual se obvió esta variable.
- Predicción de duración de la neutropenia < 7 días: es una variable que depende del tipo de quimioterapia y no siempre es constante. Por ejemplo, se espera que la neutropenia tras la inducción/consolidación y tras los bloques de quimioterapia duren más que las neutropenias de las reinducciones; sin embargo esto dependerá de cada paciente, así como de la aplicación de factor estimulante de colonias tras los bloques de quimioterapia, haciendo difícil la predicción del tiempo de neutropenia en cada ciclo. No se incluyó dentro de las variables.
- *Ausencia de Catéter Venoso Central (CVC)*: Se consideró inicialmente como una variable en estudio; sin embargo al revisar los datos demográficos de los pacientes, se consideró que hubo sub-registro de los datos porque todo paciente con diagnóstico de LLA-AR es llevado a inserción de catéter implantable, y en estos pacientes, muchas veces no aparecía registro de si tenían o no el dispositivo. Por esta razón se obvió de las variables exploradas.
- *Recuperación medular temprana*: Se incluyó dentro del estudio de los episodios febriles NO neutropénicos. La mayoría de estos pacientes aparecen con rápida recuperación medular debido al uso de factor estimulante de colonias (pegfilgrastim) tras la aplicación de un bloque de quimioterapia.
- Enfermedad de base en remisión: todos los pacientes incluidos en el estudio tienen como criterio de inclusión encontrarse en remisión de la enfermedad. Los recaídos, como se mencionó anteriormente, fueron excluidos por emplear otro tipo de protocolo de quimioterapia.
- Ausencia de compromiso en SNC: Sólo hay una paciente con SNC status 3, esto no se consideró una muestra suficiente para ser establecida como una variable de peor pronóstico comparada con los Status 1, que son casi la totalidad de los pacientes. Aquí cabe anotar que no se diagnosticaron status 2 en el grupo de pacientes. Lo cual hace pensar en que

probablemente haya un sub-registro de estos pacientes al ser clasificados como Status 1.

- Ausencia de dolor abdominal: depende del registro en la historia clínica y no siempre es registrado. Al igual que la diarrea o el vómito, este síntoma se puede considerar como sospecha de foco gastrointestinal; sin embargo por ser dependiente de la calidad de la historia clínica, también se obvió del análisis.

Otros estudios han determinado los factores asociados al desarrollo de sepsis tras una IBI(3):

- *Edad > 12 años*: se incluye dentro de las variables en estudio
- *PCR > 90 mg/dl*: incluida
- *IL-8 >300 pg/ml al ingreso: >200 pg/ml al ingreso y > 300 pg/ml a las 24 horas* es un buen predictor de sepsis. (3); sin embargo, no se incluye dentro de las variables en estudio debido a que en la institución no hay disponibilidad de la prueba.

Y el riesgo de mortalidad, calculada en 2-3% de todos los episodios de Neutropenia Febril, que radica en los siguientes factores determinados por diferentes estudios(3)(16):

- *Edad < 1 año y > 12 años*: incluidas dentro de las variables de análisis.
- Tipo de cáncer (Leucemia Mieloide Aguda y segundos primarios): sólo se incluyen las Leucemias Linfoblásticas Agudas. Cabe anotar que queda abierto el estudio para todos los tipos de cáncer pediátricos.
- Bacteriemia o sepsis: La sepsis está definida como Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica sumada a un foco que lo explique. La sepsis severa se refiere a al menos dos de las siguientes variables clínicas: taquicardia, taquipnea, anormalidades en la perfusión, alteración del estado mental del paciente, hipotensión, acidosis metabólica, requerimiento de reanimación hídrica con bolos de cristaloides hasta 40 ml/kg(26)(27). Esta es una variable que, de modo interesante ha sido explorada en los estudios PRISM para la predicción del desenlace de los pacientes oncológicos si presentan sepsis severa. El alcance del presente estudio no va hasta el desenlace del paciente tras su ingreso a la UCIP, y solo intenta explorar las variables del primer día de la Neutropenia febril (día cero) para el ingreso a una Unidad de mayor complejidad.
- Hipotensión arterial
- *Neumonía*: considerada dentro del análisis.
- *Infección Fúngica Invasora (IFI)*: considerada dentro del análisis.
- Enfermedad de base avanzada/ Recaída de la leucemia: se consideró un criterio de exclusión. No incluida como variable para el análisis.

- *Conteo Absoluto de Neutrófilos (CAN) < 100 células/μl*: incluida. Ver párrafos anteriores
- *Conteo Absoluto de Monocitos (CAM) <100 células/μl*: incluida. Ver párrafos anteriores
- Nitrógeno Ureico en Sangre (BUN)>18 mg/dl: No incluida debido a que no se realiza como un análisis de rutina a los pacientes al día 1 de la Neutropenia Febril. Un seguimiento a más días de cada paciente escapa al alcance del presente estudio.
- *Cultivos positivos*: Incluidos dentro del análisis.

De esta forma, quedan incluidas dentro del estudio las siguientes variables:

- Edad
- Ciclo de Quimioterapia
- Temperatura máxima registrada al día 1 >39°C
- Diagnóstico final
- Aislamiento microbiológico
- Conteo Absoluto de Neutrófilos (CAN)
- Conteo Absoluto de Monocitos (CAM)
- Conteo plaquetario (Plt)
- Proteína C Reactiva (PCR)
- *Conteo Absoluto de Linfocitos (CAL)*
- *Concentración de Hb*
- *Procalcitonina (PCT)*
- *Desnutrición de algún tipo*
- *Ubicación del paciente al momento de presentación de la neutropenia febril ambulatoria (vs hospitalaria)*
- *Tiempo sin antibiótico*

Las últimas seis variables enlistadas, que aparecen en cursiva, corresponden a las variables nuevas a explorar:

CAL: Se considera que un conteo por debajo de 1500 células/μl puede condicionar un defecto adicional en la inmunidad celular y humoral, razón por la cual se plantea como una de las variables de estudio.

Concentración de Hb: En el presente estudio se explora el nivel de Hb para determinar si se encuentra alguna asociación ya que esta variable se ha analizado(7) con resultados contradictorios: en Brasil (Rondinelli 2006) un nivel inferior a 7g/dl ha demostrado ser una variable fuerte en predicción de infección severa por ser un marcador del freno medular post-quimioterapia(28), mientras en

Suiza (Amman 2003) se ha determinado la misma asociación para valores de Hb >7 g/dl, estudio que fue reproducido nuevamente por el mismo grupo suizo (Amman 2014) y en el que sustentan la asociación apoyados en la deshidratación del paciente anémico por aplasia o recientemente transfundido, en proceso de sepsis(28).

La procalcitonina es un excelente biomarcador para el estudio de la bacteriemia en los pacientes pediátricos y específicamente en los pacientes neutropénicos. Su interpretación depende del punto de corte empleado, que para el estudio es de 0.4 ng/ml, y del momento de la toma(2)(29)(30). En algunos estudios se habla de día 0 y día 1 con diferencia de 24 horas entre las tomas(2); sin embargo, los pacientes evaluados no tienen siempre un estudio sistemático de la prueba y la hora del reporte no corresponde a la hora de la toma; esto, sumado a que en algunas de las historias clínicas no se registra la hora de la fiebre hizo que sólo se adoptara el primer reporte de PCT durante el día 0 de atención clínica por neutropenia febril.

La desnutrición ha sido una variable relevante para la población infantil en India(31) e Indonesia; sin embargo, en estudios realizados en Centroamérica el estado nutricional no ha presentado impacto sobre la mortalidad relacionada a toxicidad(1) y al contrario, sólo tiene impacto sobre el abandono del tratamiento y las recaídas(32). Se establece como una variable novedosa en el estudio y se explora de acuerdo al registro en las tablas de crecimiento y desarrollo diseñadas en Colombia y lanzadas para su implementación a partir de 2013(13). Para efectos del estudio, se considera desnutrición cualquier tipo de desnutrición mencionado o un IMC por debajo de 2 desviaciones estándar del promedio para la edad y el género(13).

La ubicación del paciente al momento de la presentación de la neutropenia febril, supone un aumento en el tiempo sin antibiótico para los pacientes que consultan desde casa, siendo cierta la premisa respecto a las barreras de acceso a los servicios de salud(1). Se evalúa entonces el tiempo total del paciente sin manejo antibiótico debido al retraso en los tiempos de consulta, valoración y administración del medicamento, calculando cada uno de estos tiempos en cualquiera de los escenarios (ambulatorio u hospitalario) al momento de aparición del primer pico febril.

7.2.7 Definición de desenlaces:

Se evalúan fundamentalmente dos desenlaces: **Ingreso a UCIP y bacteriemia**

El primero es el **Ingreso a UCIP** por causa del deterioro infeccioso; esto es por sepsis, sepsis severa o por choque séptico (Ver definiciones de Sepsis y de Choque séptico)(22), que lo llevan a un estado de enfermedad crítico, con requerimiento de manejo y monitorización en una unidad de mayor complejidad.

Aparte, se determinó que, de acuerdo con la literatura, existen factores clínicos y de laboratorio claramente asociados a **bacteriemia**(3)(16). Se desea definir si las variables evaluadas para el primer desenlace, tienen fuerza en la predicción de hemocultivos positivos, y si los resultados concuerdan con la revisión teórica.

7.2.8. Clasificación de riesgo

Sin riesgo

7.2.9. Consentimiento informado

No aplica

7.2.10. Consideraciones ambientales

Ninguna

7.2.11. Impacto Esperado

Desde el punto de vista clínico, se espera establecer recomendaciones específicas en la atención de estos pacientes tanto para médicos generales como para médicos especialistas en pediatría.

Busca disminuir la morbimortalidad asociada a neutropenia febril de los pacientes con Leucemia Linfoblástica y mejorar de esta forma la sobrevida, acercando la estadística nacional a la de los países con altos ingresos.

Se espera en adelante, generar el diseño de bases de datos para las demás patologías oncohematológicas tratadas por el grupo de oncohematología pediátrica, y establecer nuevas líneas de investigación, multidisciplinarias, con base en los resultados de los análisis estadísticos.

8. LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA Y NEUTROPENIA FEBRIL COMO PRINCIPAL COMPLICACIÓN TÓXICA

“...Hombres y mujeres fueron durante mucho tiempo consumidos por la tuberculosis, la hidropesía, el cólera, la viruela, la lepra, a la peste o la neumonía. Si el cáncer existía, permanecía sumergido bajo el mar de otras enfermedades” Siddhartha Mukherjee(33).

8.1. INTRODUCCIÓN:

El cáncer en pediatría es la primera causa de muerte después de los accidentes(3); es por tanto una de las enfermedades que requiere un alto índice de sospecha durante la atención clínica(34). La presente revisión tiene como objetivo resaltar la importancia de los cuidados alrededor del paciente oncológico para garantizar su sobrevida, ya que hoy en día con los adelantos en los protocolos de quimioterapia, ha mejorado la tasa de remisión de la enfermedad, de modo que la mortalidad por LLA no está relacionada directamente con la enfermedad sino con la toxicidad de la quimioterapia, y específicamente con las complicaciones infecciosas derivadas (3).

Así, las quimioterapias cada vez más agresivas, son junto al uso de dispositivos invasivos (accesos venosos centrales), factores de riesgo condicionantes para el desarrollo de Neutropenia Febril (NF) y bacteriemia, en los pacientes oncológicos pediátricos(35).

Comparados con los adultos, los niños presentan una mayor incidencia de NF por las condiciones de inmadurez inmunológica y por la incidencia de cáncer hematolinfoide; sin embargo, la capacidad de reconstitución después de la quimioterapia, el mayor compromiso por infecciones virales y la ausencia de comorbilidades en su mayoría, hacen que la sobrevida sea más elevada en la población pediátrica, con menor tiempo de defervescencia, menores efectos adversos y menor mortalidad asociada a la infección(34).

De este modo, se hizo necesario desarrollar sistemas de estratificación del riesgo diferentes a los diseñados para los adultos, con los que se ha intentado llegar a un consenso para definir la mejor estrategia de tratamiento del paciente neutropénico febril (34).

En esta revisión, se pretende no solamente abordar al paciente oncológico en el escenario de la NF sino además, evaluar las recomendaciones respecto al paciente oncológico febril con conteo de neutrófilos normal.

8.2. LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA.

El cáncer es la segunda causa de muerte en la edad pediátrica después de los accidentes(36). Siendo en 2006 para Estados Unidos aproximadamente un 30% de las muertes en menores de 14 años, en adolescentes corresponde a la tercera causa de muerte después de los accidentes y de las muertes violentas (homicidios y suicidios)(36).

La leucemia es el principal cáncer entre los pacientes de 0-19 años (36) , siendo el más frecuente de la infancia, con una incidencia aproximada de 3-4/100.000. De los casos registrados de Leucemia, el 80% corresponderá a Leucemias Linfoblásticas, mientras el restante 20% corresponderá a leucemias Mieloides(37).

El pico de incidencia de la LLA se encuentra entre los 2 y los 4 años de edad y su distribución por género es homogénea hasta la adolescencia, donde prima la presentación en hombres y predomina la leucemia linfoblástica de fenotipo T.

8.2.1. Causas y factores de riesgo asociados:

Como en todos los tipos de cáncer, establecer una única causa a la génesis de la enfermedad es prácticamente imposible; sin embargo existen una serie de factores ambientales, citogenéticos e inmunológicos relacionados al aumento en la incidencia, cuales son:

- Periodos de Industrialización: Se han definido picos de aumento durante la posguerra en el Reino Unido hacia 1920, en los Estados Unidos hacia 1940 y en Japón hacia 1960(14).
- Exposición parental a pesticidas y fungicidas, historia de tabaquismo y alcoholismo preconcepcional y macrosomía neonatal (14)
- Factores genéticos: gemelos con alteración genética desde la fecundación, síndromes genéticos relacionados con alteración en la reparación de daños del DNA (Anemia de Fanconi, Síndrome de Bloom, Ataxia telangiectasia, Síndrome de Schwachman-Diamond), y otras enfermedades (Síndrome Down, Wiskott-Aldrich, Neurofibromatosis, Klinefelter)(14)

8.2.2. Síntomas y signos clínicos

Los pacientes suelen manifestarse con síntomas constitucionales inespecíficos que hacen la detección temprana difícil. El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es de 21 a 72 días para la mayoría de las entidades oncológicas pediátricas, pero específicamente para la LLA el diagnóstico puede tardar tanto como 109 días.(14)

En un estudio acerca de los síntomas clínicos y resultados de los análisis clínicos frecuentes en el momento del diagnóstico de leucemia infantil realizado por Miller y Cols, y publicado en 1980 en las Clínicas Pediátricas de Norteamérica, se encontraron los siguientes síntomas (37). Ver **Tabla 4**:

Tabla 4: Síntomas Clínicos y análisis de laboratorio frecuentes en el momento del diagnóstico de la LLA. Tomada de(37)

| Característica Clínica | Porcentaje al debut |
|----------------------------------|---------------------|
| Hepatoesplenomegalia | 68% |
| Fiebre | 61% |
| Palidez | 55% |
| Linfadenopatías | 50% |
| Petequias- Púrpura | 48% |
| Dolores Articulares | 38% |
| Pérdida de peso | 30% |
| Fatiga y malestar | 30% |
| Neurológicos | 3% |
| Hallazgos en laboratorio clínico | |
| Leucocitos | |
| <10.000 | 53% |
| 10-50.000 | 30% |
| >50.000 | 17% |
| Hb | |
| <7 | 43% |
| 7-11 | 45% |
| >11 | 12% |
| Plt | |
| <20.000 | 28% |
| 20-100.000 | 47% |
| >100.000 | 25% |
| Linfoblastos en hemograma | 84% |

8.2.3. Compromiso Extramedular

“El cáncer es una enfermedad expansionista; invade los tejidos, establece colonias en paisajes hostiles, busca un “santuario” en un órgano y luego migra a otro. Vive desesperada, inventiva, feroz, territorial, astuta y defensivamente; por momentos, como si nos enseñara a sobrevivir. Confrontar al cáncer es ponerse frente a una especie paralela, quizá aún más adaptada que nosotros a la supervivencia”. Siddhartha Mukherjee.(33)

El compromiso extramedular de la enfermedad varía de acuerdo al fenotipo de la enfermedad, estando más presente al debut de las LLA-T, con compromiso mediastinal (hasta un 50% de los pacientes), infiltración del SNC (reportado hasta en 20% de los pacientes, predominantemente en menores de 2 años, y con síntomas claros solamente en el 5% de los pacientes) e infiltración testicular (<5% de los pacientes varones, con mayor riesgo en quienes tienen > 20.000 leucocitos/ μ l al diagnóstico, quienes presentan esplenomegalia y/o conteos plaquetarios <30.000 células/ μ l)(37).

Otras formas de presentación extramedular de la enfermedad pueden ser(37):

- Hepatoesplenomegalia y adenopatías
- Infiltración renal y nefromegalia
- Bandas radiolúcidas en las radiografías de huesos largos
- Osteopenia
- Infiltración de tejidos blandos e incluso ósea generando masa
- Infiltración ocular
- Nódulo tiroideo, muy poco frecuente(38)

8.2.4. Clasificación

La LLA tiene múltiples clasificaciones: Morfológica, inmunológica, citogenética, bioquímica, molecular y clínica.

La **clasificación morfológica** se refiere a la diseñada por el sistema FAB (Franco-Americano-Británico) que mediante coloraciones supravitales caracteriza la morfología de los blastos, en 3 grupos, L1, L2 y L3, de acuerdo a las características de la cromatina en el núcleo, la presencia de nucléolos, la escasez del citoplasma y la presencia o no de vacuolas. Este método de clasificación es de difícil reproducción y no se correlaciona con el inmunofenotipo ni citogenética, por lo cual han cobrado mayor relevancia las demás clasificaciones(14).

La **clasificación de acuerdo al inmunofenotipo** en general, presenta dos tipos de leucemias Linfoblásticas(37):LLA-B y LLA-T.

La determinación fenotípica depende de los estudios por CMF que definen la presencia de antígenos específicos de cada tipo celular, así(14): A continuación, algunos de los antígenos más relevantes de cada línea celular.

Linfoblastos B: CD19, CD20, CD21, CD24, CD10, CD34

Linfoblastos T: CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD34

Células mieloides: CD11c, CD13, CD14, CD15, CD33

Misceláneos: CD9, CD10, CD34, CD41a, CD45

En general, todos los linfoblastos poseen un “fenotipo aberrante” por la expresión de antígenos maduros sobre células inmaduras y viceversa, lo cual favorece su estudio mediante la citometría de flujo. Adicionalmente, las leucemias también pueden considerarse biclonales y bifenotípicas, de acuerdo a si hay más de una clona del mismo fenotipo con diferente expresión de antígenos, o más de un fenotipo involucrado en la enfermedad (en este último caso es más frecuente la LLA-Pre B /Mieloide).

La LLA-B (80% de las LLA) aparece durante el proceso de maduración del linfocito B, en el que debe realizar cambios genéticos e hipermutaciones a nivel de los genes que codifican para la síntesis posterior de inmunoglobulinas; esto los hace susceptibles al desarrollo de mutaciones anormales que pueden dar lugar a una clona de células malignas. Como el linfocito debe madurar en el interior de la médula ósea (linfocito B proB, pre B, B inmaduro y B maduro) y posteriormente viajar a los tejidos linfoides periféricos para nuevamente efectuar un nuevo proceso de maduración, es común que en muchos artículos se mencionen la LLA-B y los linfomas como dos espectros de la misma enfermedad. De este proceso se derivan los subtipos de Leucemias B (pro-B, asociada a mayor incidencia de reordenamientos del gen MLL, con evolución desfavorable; B común; y B maduro, que debe ser tratada con protocolos de Linfoma No Hodgkin B)(39).

Por su parte, la LLA-T (20% de las LLA) tiene génesis en el proceso de maduración de los linfocitos T, siendo una enfermedad diferente a la LLA-B porque las células T provienen del timo y posteriormente infiltran la médula ósea, razón por la cual es más frecuente la enfermedad extramedular en este tipo de leucemia. Este tipo de linfoblastos acumula menos cantidad de poliglutamatos de metotrexato y trifosfatos de citarabina por lo que supone un reto terapéutico(39).

Clasificación citogenética:

“...En algunos casos, las mutaciones aceleran la adquisición de otras mutaciones. La inestabilidad genética, como una locura perfecta, no hace sino dar mayor impulso a la generación de clones mutantes. De tal modo, el cáncer explota la lógica fundamental de la evolución como ninguna otra enfermedad” Siddhartha Mukherjee(33)

El mecanismo general que subyace a la génesis de la leucemia es similar al de los otros tipos de cáncer. Estos son la expresión aberrante de proto-oncogenes, traslocaciones cromosómicas que crean genes de fusión que sintetizan quinasas activas y factores de transcripción alterados con subsecuente hiperdiploidía(40). Todo esto altera la maquinaria celular normal manteniendo ilimitada la capacidad de autorrenovación, bloqueando los procesos de diferenciación y promoviendo resistencia a la apoptosis(40).

La clasificación citogenética se refiere a las alteraciones cromosómicas que incluyen en general, ploidía y traslocaciones específicas (14)(40).

Ploidía: Se refiere al número de cromosomas detectados en un cariotipo de alta resolución. La hiperdiploidía en general por encima de 50 cromosomas, es un factor que confiere mayor sensibilidad a la quimioterapia debido a la mayor tendencia apoptótica celular secundaria a la acumulación interna de metabolitos de metotrexate, Mercaptopurina y L- asparaginasa(39), lo que juega a favor en el pronóstico del paciente; por su parte la hipodiploidía (< 44 cromosomas) suele tener una menor SLE, lo que clasifica a este grupo de pacientes en el Riesgo alto con indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos en la primera remisión completa(5).

Traslocaciones: Existe un grupo de traslocaciones que son blancos terapéuticos o tienen implicaciones clínicas respecto a la susceptibilidad de la enfermedad a la quimioterapia. Son algunas traslocaciones:

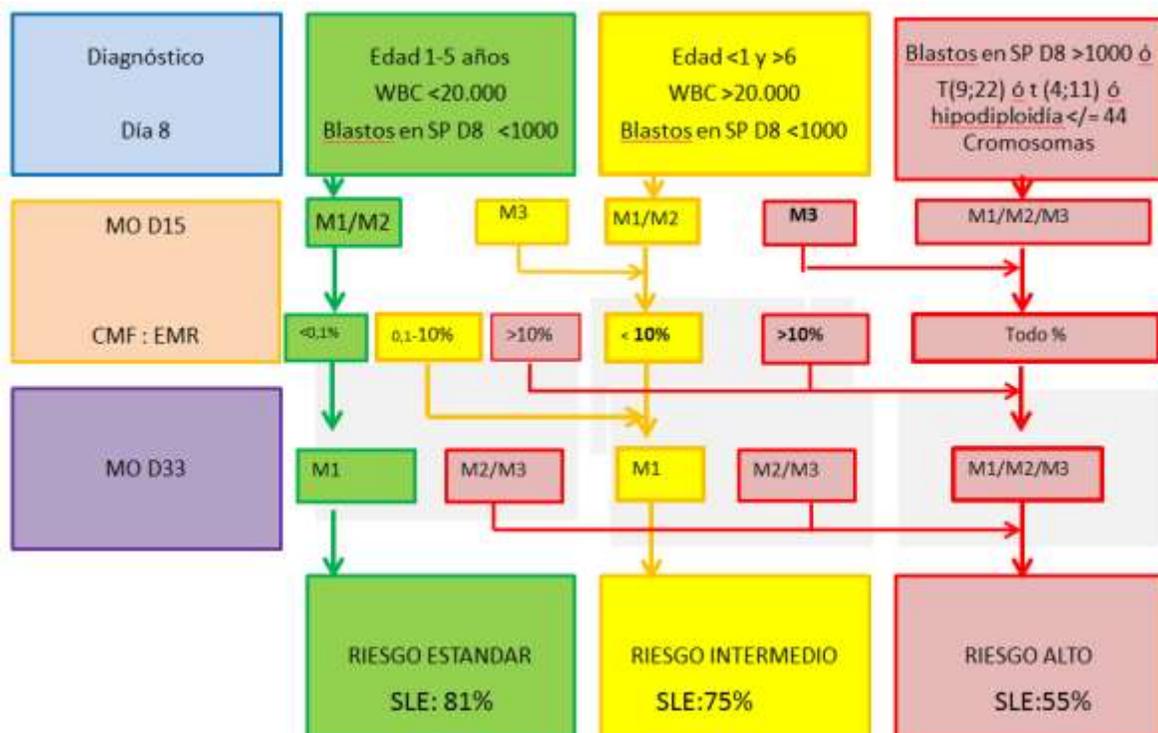
t(9;22), denominada cromosoma philadelphia positivo, cuyo producto proteico es una tirosinkinasa que promueve la progresión del ciclo celular, característica que la hace refractaria al manejo convencional con quimioterapia. Se maneja con inhibidores de tirosinkinasa para alcanzar remisión de la enfermedad, con lo cual se alcanzan remisiones similares a las de los pacientes con ausencia de la traslocación(14).

t(4;11). Es la más frecuente de las traslocaciones en la infancia(40), con fusión de los genes MLL/AF4; su producto proteico es un factor de transcripción que promueve el ciclo celular de los linfoblastos y está fuertemente asociada a las leucemias en niños menores de un año(14). Confiere mal pronóstico por la resistencia celular al tratamiento con corticoides y L- Asparaginasa, a pesar de que son altamente sensibles a Citarabina. Esto hace pensar en que el protocolo de quimioterapia en inducción conseguirá remisión de la enfermedad con este último medicamento(39)

t(12;21), frecuencia de hasta el 22% por FISH, con fusión de genes TEL/AML, confiere susceptibilidad a la acción de los corticoides, L-Asparaginasa, antraciclina y etoposido(14). Suele estar presente en menores de 10 años.

Clasificación Clínica: Por grupos de riesgo, es la empleada por el grupo BFM, para establecer mayor o menor intensidad de quimioterapia de acuerdo al grupo. Divide a los pacientes en riesgo alto, intermedio y estándar, con diferentes porcentajes de supervivencia. En la **Gráfica 7**, se presenta un esquema con la clasificación por grupos de riesgo y las implicaciones que tiene esta clasificación en relación a la SLE a 5 años.

Gráfica 7: Clasificación por grupos de riesgo de los pacientes con LLA, Protocolo ALLIC-2009. Incluye Evaluación de la EMR y porcentaje de SLE de acuerdo a los resultados del protocolo ALLIC-2002(41)(5)



8.2.5. Diagnóstico

Para lograr un adecuado diagnóstico de las patologías oncológicas se ha diseñado la estrategia AIEPI para pacientes oncológicos, semaforizando los signos y

síntomas de las enfermedades y generando recomendaciones de remisión oportuna a un centro de mayor complejidad que cuente con servicio de oncología. En la “Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes, Colciencias 2013”, se describen los requisitos para la realización del diagnóstico completo(42):

- *Exámenes de primera línea*(5)(42): Hemograma, extendido de sangre periférica, radiografía de tórax (para descartar masa mediastinal), ecografía abdominal, radiografía de huesos largos en pacientes con síntomas relacionados. Búsqueda de urgencia oncológica para este tipo de pacientes al ingreso: Síndrome de vena cava superior, en caso de masa mediastinal; síndrome de lisis tumoral, en caso de presentar blastos en sangre periférica, masa o leucocitosis (se solicitará: LDH, BUN, Creatinina, Función hepática con albúmina, electrolitos completos incluyendo fósforo y calcio, ácido úrico); leucoestasis, en pacientes con conteos leucocitarios >100.000, con alto riesgo de enfermedad trombótica. Se solicitan además estudios de tiempos de coagulación, fibrinógeno y antitrombina III. Adicionalmente serologías pre-transfusionales.
- *Exámenes de segunda línea*(5): En caso de alta sospecha de enfermedad extramedular. Se debe realizar punción lumbar previa a la etapa de citorreducción, TAC o RNM cerebral y de columna ante la presencia de síntomas que sugieran la presencia de compromiso en SNC, ecocardiograma testigo (para definir función miocárdica antes de iniciar el tratamiento ya que éste incluye antraciclinas, quimioterapia altamente cardiotoxica), e interconsulta odontológica y Nutricional.

Respecto al diagnóstico del compromiso en SNC es importante hacer una serie de apreciaciones. La mayoría de los niños con este compromiso son asintomáticos y sólo se harán evidentes los síntomas en los pacientes con enfermedad avanzada: irritabilidad, cefalea, vómito, convulsiones, ganancia de peso inusual, papiledema, compromiso retiniano y compromiso de pares craneales (típicamente compromiso del VII, VI y III)(23). En estos casos existe alguna correlación clínico-patológica con los hallazgos: la infiltración de la duramadre y las meninges está asociada a parálisis de pares craneales, la leucemia presente en la profundidad de los espacios perivascuales del parénquima cerebral está asociada a enfermedad meníngea, y la leucemia identificada en el parénquima cerebral está asociada con enfermedad en los espacios perivascuales(23).

Para el estudio del compromiso a nivel del SNC (Ver clasificación de Status 1, 2 y 3 de acuerdo a síntomas de compromiso de par craneal y conteo de blastos en el citospín, en definiciones), se recomienda citología convencional del LCR

al diagnóstico y en cada quimioterapia intratecal; el uso de citometría de flujo adicional se recomienda en pacientes que recibieron esteroides u otros citotóxicos para tratar alguna comorbilidad diferente al cáncer en el momento en que se requiere la estadificación diagnóstica(42).

En general, los porcentajes de pacientes en cada grupo de compromiso del SNC son:

SNC Status 1: 75-80%
SNC Status 2: 15-20%
SNC Status 3: 3%

La clasificación es importante porque aquellos pacientes con compromiso en SNC tienen mayor mortalidad, de modo que algunos de los estudios sugieren considerar este compromiso como un factor de alto riesgo(43).

Adicionalmente esta estratificación permite definir:

Pacientes con indicación de quimioterapia intratecal triple
Aumento del número de quimioterapias intratecales
Requerimiento de radioterapia

Aquellos pacientes sub-tratados probablemente recaerán en SNC (es el primer sitio de recaída extramedular, con 8% de incidencia(23)), razón por la cual es indispensable hacer una estadificación precisa del paciente. La citología convencional es altamente específica pero tiene muy baja sensibilidad, siendo positiva en 49-94% de los especímenes positivos(43); mientras los estudios neuro-radiológicos no siempre muestran una imagen sugestiva de enfermedad; es así como la CMF puede ser una excelente alternativa por la alta sensibilidad y especificidad al diagnóstico, pero aún la literatura no es clara en definir cuál debe ser el *gold standard* para la detección del SNC.

El concepto más unánime hasta el momento a cerca de estos métodos es que la CMF permite la caracterización del linaje de las células problema lo cual confiere una mayor precisión al diagnóstico, especialmente en muestras paucicelulares, lo cual hace pensar en que puede ser una excelente estrategia de estadificación, recomendada, si bien no en todos los pacientes, en aquellos que presenten dudas diagnósticas(43).

- *Exámenes de segunda línea enfocados al diagnóstico de la enfermedad.* Incluyen Biopsia de médula ósea, aspirado y mielograma (con lectura a 500 células), y citometría de flujo con marcadores de linaje para establecer fenotipo. En caso de obtener un aspirado seco se realizará el diagnóstico mediante inmunomarcación de la biopsia(42).

Los demás estudios ayudan al establecimiento del riesgo de la enfermedad: Cariotipo para estados leucémicos y traslocaciones específicas [t(9;22), t(4;11), t(12;21), t(1;19) y del 1p](42).

- *Estudios durante el tratamiento:*
 - LCR durante las quimioterapias intratecales. Se evalúa constantemente para descartar la aparición de compromiso a este nivel.
 - EMR: Como se mencionó en el apartado de las definiciones, se refiere a la enfermedad residual que puede quedar tras los ciclos iniciales de tratamiento en la inducción. Se puede detectar por técnica citométrica o por biología molecular empleando Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). (5).

La PCR detecta rearrreglos en los genes y traslocaciones específicas; es la técnica más sensible (S:0.01%-0.001%)(12)(44) pero más costosa por requerir laboratorios más especializados y entrenados que disminuyan las desventajas de la técnica (Riesgo de contaminación e inestabilidad del ARN tras el tratamiento o por pérdida debida a la evolución clonal)(44).

La CMF por su parte, detecta el inmunofenotipo aberrante de los linfoblastos, tiene menor sensibilidad (S: 0.01%, que puede elevarse a 0.001% sólo mediante métodos citométricos más poderosos)(12)(44) y es más reproducible en los laboratorios al ser menos costosa que la prueba por biología molecular(5)(12)(15). En nuestro medio, la CMF es la técnica empleada.

El valor de EMR varía de acuerdo al momento de la evaluación; de esta forma, por CMF al día 15, una EMR entre 0.1% y 10% clasifica a los pacientes en Riesgo Intermedio(12)(5), con un riesgo de recaída de 17.5% a 5 años; una EMR al día 15 < 0.1% lo mantiene en riesgo estándar, con un riesgo de recaída de 17.5% a 5 años; y una EMR al día 15 >10% lo clasifica en riesgo alto, con un riesgo de recaída a 5 años de 47.2%)(45)(12)(5). Por su parte, una EMR por CMF al día 33 (evaluación de la remisión de la enfermedad) es positiva si es $\geq 0.01\%$, ya que se ha determinado que los pacientes con EMR < 0.01% tienen una SLE de 92.3%(12)(44).

La EMR tiene un significado adicional en la evaluación de los pacientes en recaída, estableciendo una SLE a 12 meses de 80% para aquellos que tienen una EMR negativa y una SLE a 12 meses de 58% para quienes presentan positividad (EMR $\geq 0.01\%$)(12).

8.2.6. Tratamiento

“...El secreto de la batalla contra el cáncer radica, entonces, en encontrar los medios de impedir que esas mutaciones se produzcan en las células vulnerables, o en eliminar las células mutadas sin poner en riesgo el crecimiento normal.” Siddhartha Mukherjee(33).

Principios generales:

La quimioterapia nace tras el uso del gas mostaza durante la primera guerra mundial; posteriormente se generan derivados que se emplean en el manejo de los linfomas de Hodgkin. Hacia 1948(46) empieza el desarrollo de nuevas quimioterapias gracias al aporte de Sidney Farber, médico patólogo de Boston a quien se debe parte del nombre del Instituto Dana-Farber, con el desarrollo de un compuesto denominado entonces aminopterina y que hoy conocemos con el nombre de Metotrexate, pilar del tratamiento de la leucemia linfoblástica(33).

A partir de entonces se han desarrollado múltiples avances en la concepción de compuestos que han sido sometidos a estudios clínicos de fase I, II y III¹ para determinar la dosis y efectividad de cada uno en diferentes tipos de cáncer.(47)

Los tres principios básicos en la aplicación de la quimioterapia son (47):

- Uso combinado para evitar la resistencia atribuida a la monoterapia (hasta de 50%). El uso de 3-4 drogas mejora la SLE y alcanza niveles de hasta 95%
- Administración antes del desarrollo de las metástasis: Implica el diagnóstico oportuno de la enfermedad
- Intensidad de dosis: a mayor tamaño tumoral deberá darse más dosis, más seguidas, porque habrá mayor probabilidad de clonas celulares resistentes.

El problema fundamental en la aplicación de la quimioterapia es la toxicidad para el paciente, por lo cual se han desarrollado antieméticos, productos de rescate para evitar la toxicidad a tejidos sanos y el filgrastim para evitar las neutropenias profundas y prolongadas tras un ciclo de quimioterapia mieloblatoivo(47).

¹ Los estudios de Fase I buscan la dosis óptima y la dosis máxima tolerada (DMT) del medicamento, los de fase II evalúan las DMT en pequeñas cohortes de pacientes con diferentes tipos de cáncer para evaluar en cuál tienen éxito (definido como la reducción $\geq 50\%$ del tamaño tumoral en al menos 30% de los pacientes con un mismo diagnóstico), finalmente los de fase III incluyen múltiples medicamentos con mecanismos de acción y toxicidades diferentes para armar los ciclos de quimioterapia.

En el caso de la leucemia linfoblástica la remisión de la enfermedad pasó de ser transitoria (1948, uso de aminopterina), a alcanzar tasas de remisión a 5 años del 50% (1971, quimioterapia combinada), lo cual mejoró gracias al uso de una reinducción dentro del tratamiento y a dosis altas de L- asparaginasa tras obtener la remisión inicial; las recaídas se redujeron gracias a las dosis intermedias de metotrexate con rescates adicionales de Leucovorina. Por su parte, para el manejo del SNC, se ha cambiado paulatinamente el uso de la radioterapia por la quimioterapia intratecal, el uso de la Dexametasona (evitando gran parte de las recaídas a este nivel) y las dosis altas de metotrexate sistémico(46).

El desafío del tratamiento ha venido de la mano con los avances moleculares en el diagnóstico. El descubrimiento de blancos terapéuticos como la traslocación BCR-ABL [t(9;22)] ha permitido alcanzar la remisión en leucemias que antes se consideraban incurables(46).

Tratamiento específico de la LLA:

Diversos grupos internacionales han diseñado protocolos para el tratamiento de la enfermedad. Los resultados en general son similares. El grupo internacional BFM (Berlín-Frankfurt-Münster) ha desarrollado y mejorado varios protocolos en los últimos 25 años, mejorando la sobrevida de los pacientes gracias a las clasificaciones por grupos de riesgo. Los primeros protocolos determinaron la clasificación por respuesta a la prednisolona y al día 15 de tratamiento; posteriormente otros estudios fueron incluyendo la evaluación de la EMR como valor pronóstico para los pacientes así como las edades y los estudios citogenéticos, de lo cual se deriva la clasificación actual para los pacientes. Todos los grupos han obtenido resultados similares (sobrevida global a 5 años de 87-91% y SLE de 79-85%)(46), y basan sus regímenes en el siguiente esquema:

- *Inducción (4-6 semanas)(23)*
 - Objetivo: remisión morfológica y restauración de la hematopoyesis normal.
 - Medicamentos: Glucocorticoide (suele ser Prednisolona para evitar toxicidad, buenos niveles en SNC), Vincristina, L-Asparaginasa, Antraciclina (Beneficio en >10 años, alta mielosupresión), Quimioterapia Intratecal (39)
- *Consolidación y terapia dirigida a SNC (4 semanas):(39) (23)*
 - Objetivo: reducción de la EMR sistémica
 - Medicamentos: Mercaptopurina, Ciclofosfamida, citarabina, Quimioterapia Intratecal semanal

- *Mantenimiento Intermedio*(39):
 - Objetivo: Evitar recaídas sistémicas y mejorar tratamiento a nivel de SNC
 - Medicamentos: Bloques combinados de quimioterapia o Metotrexate
- *Reinducción* (2 meses)(39)(23):
 - Objetivo: Disminución de EMR y del riesgo de recaída
 - Medicamentos: combinación de los usados en la Inducción y consolidación. Sustituye la Prednisolona por Dexametasona
- *Mantenimiento Largo* (39):
 - Objetivo: Evitar recaídas en las leucemias de desarrollo lento completando 2 años con Quimioterapia Vía oral
 - Medicamentos: Mercaptopurina +Metotrexate, Quimioterapia Intratecal. Algunos incluyen Glucocorticoide y Vincristina, que disminuyen las recaídas pero aumentan la mortalidad relacionada a toxicidad
- *Quimioterapia Intratecal* (23): Pinkel fue el primero en encontrar control de la leucemia meníngea por medio de la Radioterapia combinada con la quimioterapia sistémica, que fue el estandar de manejo durante varios años; sin embargo la toxicidad hematológica de la radioterapia, sumada a las secuelas neurocognitivas y neuroendocrinas, llevaron al desarrollo de manejos alternativos que redujeran la radioterapia (quimioterapias intratecales periódicas durante la mayor parte del tiempo de tratamiento), y hoy en día la radioterapia se reserva únicamente para aquellos niños con pobre pronóstico o enfermedad en recaída(23). La primera quimioterapia intratecal se administra al diagnóstico con un medicamento que tenga buena difusión en SNC (Citarabina, Metotrexate o una Mezcla de los anteriores asociada a corticoide) y mínima difusión a nivel sistémico; la citarabina tiene baja difusión en sangre desde LCR, pero MTX puede tener un aclaramiento lento por compromiso renal inicial generando toxicidad sistémica (23).

Tratamiento ajustado al riesgo

El tratamiento de acuerdo al grupo de riesgo, ver **Tabla 5**, varía sustancialmente entre los pacientes de Alto Riesgo y los pacientes de Riesgo Intermedio y Estandar. (5)

Para los tres grupos, la Inducción y consolidación (Fases IA y IB del tratamiento) sólo presentan diferencia en el número de dosis de antraciclina que reciben durante el primer ciclo de quimioterapia. Recibirán 8 dosis de L- asparaginasa, 4 dosis de Vincristina y 2 daunorrubicinas (4 para riesgo Intermedio y Alto), más 3 quimioterapias intratecales. Posteriormente recibirán de forma ambulatoria 2

ciclofosfamidas (una al principio y una al final) y 16 dosis de citarabina, sumadas a 2 quimioterapias intratecales.(19)

Una vez finalizados estos ciclos el riesgo alto recibirá 6 bloques de quimioterapia intensivos cada 21 días, que son básicamente la combinación de múltiples agentes (algunos en altas dosis como Metotrexate y Citarabina), y la aplicación de quimioterapia intratecal y factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (pegfilgrastim) al finalizar cada bloque.

Por su parte, los pacientes de los riesgos estandar e intermedio recibirán 4 ciclos de Metotrexate a dosis de 2 g/m² durante un día, cada 15 días, asociado a la aplicación de la quimioterapia intratecal. Aquellos pacientes con fenotipo T recibirán dosis altas de metotrexate (5 g/m²). (5)

Una vez finalizados estos ciclos, los tres grupos convergen nuevamente en la misma quimioterapia recibiendo una reinducción que consta de dos fases:

Reinducción fase A: 4 dosis de L-Asparaginasa y cuatro dosis de Vincristina + Antraciclina

Reinducción fase B: Una dosis de ciclofosfamida y 8 de citarabina(5).

Tabla 5: Descripción del protocolo de quimioterapia por ciclos y grupos de riesgo. En verde los ciclos comunes a los grupos de riesgo, en amarillo las fases M para grupos de riesgo intermedio y estandar, y en rojo, los bloques de quimioterapia para pacientes de alto riesgo. Tomada y traducida de (19)

| Ciclo | Vía | Dosis | Días |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Inducción | | | |
| Prednisolona | Oral | 60 mg/m ² /día en 3 dosis | 1-28 y descenso en 9 días |
| Vincristina | IV | 1.5 mg/m ² (máx. 2 mg) | 8, 15, 22, 29 |
| Daunorrubicina | IV | 30mg/m ² /día | 8, 15, 22, 29 |
| L- asparaginasa | IV | 5000U/m ² /día | Desde el día 12 por 8 dosis |
| Metotrexate o combinación de MTX, Ara-C, Dexametasona | IT | De acuerdo al peso | Prefase, 15, 33 Si status 2 o 3: 15, 18, 27 y 33 |
| Consolidación | | | |
| Requisitos: Leuco>2000 CAN>500, Plt>50.000 Creat: normal para CPM: Leuco>1000, CAN>300 Plt>50.000 | | | |
| Ciclofosfamida | IV | 1g/m ² /día | 36 y 64 |
| Mesna | IV | 400 mg/m ² /dosis horas 0,+4, +8 | 36 y 64 |
| Citarabina | IV | 75 mg/m ² /día | Días 38-41, 45-48, 52-55, 59-62 |
| 6-Mercaptopurina | VO | 60 mg/m ² /día | 36-63 |
| Metotrexate o combinación de MTX, Ara-C, Dexametasona | IT | | 45-59 |
| Fases M | | | |

| Leuco>1500 CAN>500 Plt>50.000 | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Mercaptopurina | VO | 25mg/m2/día | 1-56 |
| Metotrexate: en 24 horas. 10% en 30 min y 90% en 23.5 h | IV | 2-5g/m2/día | 8,22,36,50 |
| Folinato de calcio | IV | 15 mg/m2/dosis x 3 dosis o ajustes de acuerdo a nomograma para dosis altas | H42, 48, 54 |
| Metotrexate o combinación de MTX, Ara-C, Dexametasona | IT | | 8,22,36,50 |
| Bloques de Quimioterapia Se repiten secuencialmente 2 veces (Total 6 bloques) | | | |
| HR1 CAN>200 Plt>50.000 | | | |
| Dexametasona | VO-IV | 20mg/m2/día | 1-5 |
| Vincristina | IV | 1.5mg/m2/día | 1 y 6 |
| Metotrexate | IV | 5g/m2/día | 1 |
| Folinato de calcio | IV | 15 mg/m2/dosis cada 6 horas de acuerdo a nomograma | 2 |
| Ciclofosfamida | IV | 200mg/m2/dosis cada 12 horas por 5 dosis | 2,3,4 |
| Mesna Equivalencia 1:1 con ciclofosfamida | IV | 400 ,g/m2/dosis cada 4 horas, antes de ciclofosfamida | 2,3,4 |
| Citarabina | IV | 2g/m2/dosis cada 12 horas por 2 dosis | 5 |
| Metotrexate o combinación de MTX, Ara-C, Dexametasona | IT | | 1 SNC +: 1 y 5 |
| Filgrastim pegfilgrastim | SC | 5 mcg/kg o 0.1 mg/kg | 7 |
| HR2 CAN>200 Plt>50.000 Aminotransferasas <5 (VN) | | | |
| Dexametasona | VO-IV | 20mg/m2/día | 1-5 |
| Vincristina | IV | 1.5mg/m2/día | 1 y 6 |
| Metotrexate | IV | 5g/m2/día | 1 |
| Folinato de calcio | IV | 15 mg/m2/dosis cada 6 horas de acuerdo a nomograma | 2 |
| Ifosfamida | IV | 800 mg/m2/dosis cada 12 horas x 5 dosis | 2,3,4 |
| Mesna | IV | 300 mg/m2/dosis cada 4 horas antes de ifosfamida | 2,3,4 |
| Daunorrubicina: Infusión de 24 horas | IV | 30 mg/m2/día | 5 |
| L- asparaginasa | IV | 2500 UI/m2/día en infusión de 2 h | 7 |
| Metotrexate o combinación de MTX, Ara-C, Dexametasona | IT | | 1 |
| Filgrastim pegfilgrastim | SC | 5 mcg/kg o 0.1 mg/kg | 8 |
| HR3: Can>200 Plt>50.000 Aminotransferasas <5(VN) y bilirrubinas normales | | | |

| | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Dexametasona | VO-IV | 20mg/m2/día | 1-5 |
| Citarabina | IV | 2g/m2/dosis cada 12 horas x 4 dosis | 1 y 2 |
| Etoposido | IV | 100mg/m2/dosis cada 12 h x 6 dosis | 3,4,5 |
| Metotrexate o combinación de MTX, Ara-C, Dexametasona | IT | | 1 |
| Filgrastim pegfilgrastim | SC | 5 mcg/kg o 0.1 mg/kg | 8 |
| Reinducción Fase A. Leuco>2500 CAN>1000 Plt>100.000 | | | |
| Dexametasona | VO | 10mg/m2/día | 1-21 posterior descenso en 9 días |
| Vincristina | IV | 1.5mg/m2/día | 8,15,22,29 |
| Doxorrubicina | IV | 30mg/m2/día | 8,15,22,29 |
| L-Asparaginasa | IV | 10000U/m2/día | 9,11,13,16 |
| Reinducción Fase B Leuco>2000 CAN>500 Plt>50.000 Para inicio de citarabina CAN>500 Plt>30.000 | | | |
| Ciclofosfamida | IV | 1g/m2/día | 36 |
| Mesna | | | |
| Citarabina | IV | 75mg/m2/día | 38-41, 45-48 |
| Tioguanina | VO | 60mg/m2/día | 36-49 |
| Metotrexate o combinación de MTX, Ara-C, Dexametasona | IT | | 1 |
| Mantenimiento largo: Hasta completar 2 años o 104 semanas Leuco>1000 CAN>200 Plt>50.000 | | | |
| Metotrexate | VO | 20 mg/m2/semana | |
| Mercaptopurina | VO | 50mg/m2/día | |
| Metotrexate o combinación de MTX, Ara-C, Dexametasona | | | COMPLETA 4 dosis más para cada grupo de pacientes |
| Radioterapia | Holo encefálica y neuroeje Profiláctica en >5 años | 1-2 años 12 Gy >2 años 18 Gy LLA T con >100.000 leuco al diagnóstico LLA-AR excepto los que se clasificaron únicamente por mala respuesta a esteroides | |

8.2.7. Indicaciones de trasplante de progenitores hematopoyéticos

El protocolo ALLIC 2009 da las indicaciones de trasplante de progenitores hematopoyéticos para consolidar el tratamiento una vez se alcance la remisión de la enfermedad, en ciertos pacientes, así:

Trasplante alogénico con donante familiar idéntico(5)(48):

- Hipodiploidía

- Phi (+) o t(4;11)
- Día 15 M3
- No remisión al día 33
- Mala respuesta a esteroides con cualquiera de los 3 siguientes:
 - Phi (+), t(4;11)
 - Fenotipo T o ProB
 - >100.000 leucocitos al diagnóstico

8.2.8. Resultados del protocolo ALLIC 2002 Intercontinental

A continuación se presentan los resultados del protocolo ALLIC 2002, ya que parte de este análisis se contrastará con los resultado del estudio(19). Ver **Tabla 6 y 7**. En Enero de 2014 se publicaron los resultados del estudio del protocolo, de la siguiente manera:

- 7 Años de estudio: de 2002-2009
- 15 países: Argentina, Chile Croacia, Cuba Republica Checa, Hong Kong, Hungría, Israel, Polonia, Serbia, Eslovaquia, Eslovenia, Ucrania, Uruguay, Moscú
- 5060 pacientes clasificados en tres grupos de riesgo RA, RI, RE.
- Objetivo: explorar el impacto de la intensificación diferencial de la quimioterapia por grupos de riesgo
- Resultados: SG a 5 años: 82% con SLE a 5 años de 74%
Por grupos: RS (90% Y 81%), RI (93% Y 75%), RE(90% Y 81%)

Tabla 6. Características de los pacientes y resultados del tratamiento por grupos de riesgo y para la población total. Tomada de (19). En rojo se resaltan los datos que se consideraron relevantes.

| Variable | Número Total (%) | SLE a 5 a (%) | RE n(%) | RI n(%) | AR n(%) |
|--------------------------------------|------------------|---------------|-------------|-------------------|-------------------|
| Total de pacientes | 5060 (100) | 74 | 1564 | <u>2650</u> | 846 |
| Genero | | | | | |
| Hombres | 2891 (57.1) | 72 | 879 (56.2) | 1500 (56.6) | <u>512 (60.5)</u> |
| Mujeres | 2169 (42.9) | 76 | 685 (43.8) | 1150 (43.4) | 334 (39.5) |
| Edad en años | | | | | |
| <1 | 18 (0.4) | 58 | - | 12 (0.5) | 6 (0.7) |
| 1 a <6 | 2627 (51.9) | 78 | 1564 (100%) | 740 (27.9) | 323 (38.2) |
| 6 a <10 | 1076 (21.2) | 73 | - | <u>886 (33.4)</u> | <u>190 (22.5)</u> |
| 10 a <15 | 985 (19.5) | 65 | - | <u>754 (28.5)</u> | <u>231 (27.3)</u> |
| ≥15 | 354 (7) | 64 | - | 258 (9.7) | 96 (11.3) |
| Conteo de leucocitos en miles | | | | | |
| <10 | 2521(49.8) | 77 | 1213 (77.6) | 1096 (41.4) | 212 (25.1) |
| 10 a <20 | 685 (13.5) | 74 | 351 (22.4) | 246 (9.3) | 88 (10.4) |

| | | | | | |
|-----------------------|-------------|----|-------------|-------------|------------|
| 20 a <50 | 825 (16.3) | 75 | - | 654 (24.7) | 171 (20.2) |
| 50 a <100 | 462 (9.1) | 68 | - | 330 (12.5) | 132 (15.6) |
| 100 a <200 | 290 (5.7) | 62 | - | 191 (7.2) | 99 (11.7) |
| ≥200 | 277 (5.5) | 55 | - | 133 (5) | 144 (17) |
| Status SNC | | | | | |
| 1 | 4483 (88.6) | 75 | 1444 (92.3) | 2340 (88.3) | 699 (82.6) |
| 2 | 259 (5.1) | 71 | 59 (3.8) | 139 (5.2) | 61 (7.2) |
| 3 | 182 (3.6) | 59 | 24 (1.5) | 99 (3.7) | 59 (7) |
| Desconocido | 136 (2.7) | 37 | - | 72 (2.7) | 27 (3.2) |
| Inmunofenotipo | | | | | |
| B | 4218 (83.3) | 75 | 1465 (93.7) | 2185 (82.5) | 568 (67.1) |
| T | 645 (12.7) | 69 | 32 (2) | 377 (14.2) | 236 (27.9) |
| Desconocido | 197 (3.9) | 67 | - | 88 (3.3) | 42 (5) |

Tabla 7. Características de los pacientes y resultados del tratamiento por grupos de riesgo y para la población total. (19) En rojo se resaltan los datos que se consideraron relevantes.

| Variable | Número Total (%) | SLE a 5 a (%) | RE n(%) | RI n(%) | AR n(%) |
|-------------------------------|------------------|---------------|-------------|-------------|------------|
| Philadelphia + | | | | | |
| Negativo | 4073 (80.5) | 75 | 1317 (84.2) | 2189 | 567 (67) |
| Positivo | 140 (2.8) | 47 | - | - | 140 (16.5) |
| Desconocido | 847 (16.7) | - | 247 (15.8) | 461 | 139 (16.4) |
| T (4;11) | | | | | |
| Negativo | 3986 (78.8) | 74 | 1262 (80.7) | 2105 (79.4) | 619 (73.2) |
| Positivo | 52 (1) | 59 | - | - | 52 (6.1) |
| Desconocido | 1022 (20.2) | - | 302 | 545 (20.6) | 175 (20.7) |
| Respuesta a Prednisona | | | | | |
| Buena | 4478 (90.2) | 75 | 1535 (98.1) | 2595 (97.9) | 348 (41.1) |
| Mala | 487 (9.8) | 59 | - | - | 487 (57.6) |
| MO al día 15 | | | | | |
| M1 | 3303 (66.5) | 78 | 1159 (74.1) | 1917 (72.3) | 227 (26.8) |
| M2 | 1187 (23.9) | 72 | 374 (23.9) | 613 (23.1) | 200 (23.6) |
| M3 | 479 (9.6) | 50 | - | 70 (2.6) | 2.6 (48.3) |
| No remisión al día 33 | | | | | |
| No | 4758 (96.9) | 76 | 1527 (97.6) | 2561 (96.6) | 670 (79.2) |
| Sí | 150 (3.1) | 39 | - | - | 150 (17.7) |

Interpretaciones Generales:

Del total de pacientes, la distribución por grupos de riesgo es mayor en el Riesgo Intermedio (52%), seguida por pacientes de riesgo estandar (30%) y por último riesgo alto (18%). La distribución por género, es homogénea y sólo es mayor la incidencia de LLA-AR en hombres.

La mayor parte de la población debuta entre el 1 y 15 años, siendo más frecuente el diagnóstico en la población de pacientes entre 6 y 10 años.

El conteo leucocitario suele ser menor de 50.000 células/ μ l en el 80% de los pacientes siendo menor de 10.000 células/ μ l en el 50% (esto es importante por el riesgo de recaer o de presentar compromiso en SNC que es mayor en quienes presentan debut con > 50.000 leucocitos/ μ l).

El compromiso en SNC se presenta en 9% de los pacientes; sin embargo la distribución de estos se presenta uniforme en todos los grupos de riesgo.

El inmunofenotipo es predominantemente B (83%) comparado con T (13%); aunque llama la atención un 4% de pacientes sin diferenciación del fenotipo.

La presencia de traslocaciones de alto riesgo es de hasta 3% siendo más frecuente la presencia de cromosoma philadelphia (3%) que de t(4;11) (1%).

En general, la respuesta a esteroide es buena para el 90% de los pacientes y mala para el 10% restante, que se clasificarán como riesgo alto.

La enfermedad persistente al día 33 se presenta en sólo 3% de los pacientes.

Interpretaciones de cada grupo de riesgo

Riesgo Estandar: Tiene una distribución de género homogénea, con la totalidad de pacientes entre 1 y 6 años. El conteo leucocitario es menor de 10.000 células/ μ l hasta en un 78% y el restante 22% debuta con conteos entre 10 y 20.000 leucocitos/ μ l. En estos pacientes, llama la atención la presencia de Status 2 del SNC en un 4% de los pacientes, y de Status 3 en 1.5%, así como de fenotipo T para el 2% de estos niños. El día 15 para estos pacientes es M2 (5-25% de blastos en el mielograma) en un 24% de los pacientes, de modo que se infiere que si se aplicara una reclasificación de acuerdo a la EMR, probablemente estos pacientes estarían estadificados en un grupo de riesgo superior.

Riesgo Intermedio: La distribución por géneros sigue siendo homogénea mientras que la distribución por edades se amplía para los diferentes rangos, siendo de casi un tercio para los menores de 6 años, un tercio entre 6 y 10 años y un tercio adicional entre 10 y 15 años. Un 10% son adolescentes mayores de 15 años. El conteo leucocitario puede ser incluso ≥ 200.000 células/ μ l, siendo en un 50% menor de 20.000 células/ μ l y en el otro 50% superior a 20.000 células/ μ l (50%). El compromiso del SNC es el doble que para el grupo de riesgo estandar. 5% para Status 2 y 4% para status 3.

14% de los pacientes presentan inmunofenotipo T. Finalmente en cuanto a la evaluación al día 15, 23% de los pacientes tienen mielogramas M2, pero llama la

atención que hay 3% de pacientes M3 que no fueron reclasificados como riesgo alto

Alto Riesgo: En este grupo de pacientes la distribución por género suele ser superior para los hombres (60%); la distribución por edades es de 60% para mayores de 6 años, con distribuciones similares en los diferentes grupos de edad a las del grupo de riesgo intermedio.

El conteo leucocitario al diagnóstico suele ser mayor a 20.000 células/ μ l (75%), siendo mayor a 50.000 células/ μ l en un 55% de pacientes. Nuevamente la incidencia de SNC positivo dobla la del riesgo inmediatamente inferior (intermedio), siendo de 7% para Status 3 y de 7.2% para status 2.

El inmunofenotipo T se hace más evidente y ocupa el 28% de la población. Todos las traslocaciones se asocian a este grupo, presentando phi+ en 16% de los pacientes y t(4;11) en 6%.

La mitad de los pacientes tiene mala respuesta a prednisona y, a pesar de que la mitad de pacientes aun presenta compromiso importante al día 15 (M3), sólo 17% de los pacientes no alcanzan remisión al día 33.

Análisis de los Desenlaces: Ver **Tabla 8**(19).

Tabla 8: Resultados del tratamiento ALLIC2002. Tomado de (19).

| Desenlace | Número Total de pacientes 5060 n(%) | RE n(%) 1564 | RI n(%) 2650 | AR n(%) 846 |
|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------|-------------|
| Muerte previa a Remisión completa | 109 (2.1) | 15 (0.95) | 63 (2.3) | 31 (4) |
| Enfermedad Resistente | 31 (0.61) | 2 (0.13) | 8 (0.3) | 21 (2.5) |
| Muerte en primera RC | 255 (5) | 42 (2.7) | 104 (4) | 109 (13) |
| Durante/después de QMT | 234 (4.6) | 42 (2.7) | 104 (4) | 88 (10.4) |
| Después de TPH | 21 (0.41) | 0 | 0 | 21 (2.48) |
| Recaídas | 830 (16.4) | 202 (13) | 433 (13.6) | 195 (23) |
| MO aislada | 541 (10.7) | 121 (7.7) | 285 (10.7) | 135 (16) |
| SNC aislado | 90 (1.7) | 22 (1.4) | 47 (1.77) | 21 (2.5) |
| Testicular aislada | 59 (1.16) | 24 (1.53) | 30 (1.13) | 5 (0.6) |
| Combinada MO/SNC | 70 (1.4) | 13 (0.83) | 37 (1.4) | 20 (2.4) |
| Combinada MO/No SNC | 32 (0.63) | 14 (0.9) | 13 (0.5) | 5 (0.6) |
| Otras recaídas | 38 (0.75) | 8 (0.5) | 21 (0.8) | 9 (1) |

Interpretación de resultados:

El 2% de los pacientes fallece antes de la primera remisión completa (muerte relacionada a toxicidad o a la misma enfermedad), estas muertes se dan con mayor frecuencia en el riesgo alto; sin embargo, en todos los grupos de pacientes hay mortalidad.

Las muertes posteriores a remisión completa (muertes por probable neutropenia febril) son del 5% a nivel global, siendo más frecuentes en Riesgo alto, seguidas por Intermedio y estandar.

16% de los pacientes recaen, siendo el porcentaje mayor para el riesgo alto (23%) y más bajo entre el riesgo estandar e intermedio (13% en cada grupo); estas recaídas se presentan por orden de frecuencia, en médula ósea aislada, SNC aislado, los dos anteriores combinados y testículos aislados.

8.3. FIEBRE EN EL PACIENTE CON CANCER

Se habla de fiebre en el paciente con cáncer con el objeto de abordar dos grandes grupos de pacientes: Los pacientes Neutropénicos febriles y los pacientes que sin tener eventos de neutropenia febril presentan algún tipo de compromiso infeccioso durante el tratamiento con quimioterapia.

8.3.1. Paciente Neutropénico Febril

El manejo estandar para el paciente con neutropenia febril se basa en la rápida administración de antibióticos de amplio espectro para evitar infecciones que puedan ocasionar la muerte (3). Los esfuerzos hoy en día se basan además en determinar cuáles son los factores de riesgo que hacen que el paciente desarrolle sepsis grave y desenlaces adversos(49).

Los pacientes con NF se han clasificado de acuerdo al Riesgo de hacer Infección Bacteriana Invasiva (IBI) en pacientes de alto y de bajo riesgo. Esta evaluación es importante para definir la hospitalización o el egreso del paciente y el tipo de tratamiento que van a recibir(16).

Se consideran factores de alto riesgo para desarrollo de IBI (con Sensibilidad: 92%, Especificidad:76% , Valor Predictivo Positivo:82%, Valor Predictivo Negativo: 90%):(3)(50)

- PCR >90 mg/dl
- Hipotensión arterial

- Leucemia en Recaída, Conteo de plaquetas < 50.000
- Neutropenia Febril < 7 días

Y factores de Bajo riesgo de IBI (< 10%)(3)(25):

- Temperatura <39°C
- Conteo absoluto de Monocitos >100 células/μl
- Radiografía de Tórax normal
- Ausencia de comorbilidad al ingreso
- Predicción de duración de la neutropenia < 7 días
- Ausencia de CVC
- Recuperación medular temprana
- Enfermedad de Base en remisión
- Ausencia de compromiso en SNC
- Temperatura < 39°C
- Ausencia de dolor abdominal

Otros estudios han determinado los factores asociados al desarrollo de sepsis tras una IBI(3):

- EDAD > 12 AÑOS
- PCR >90 mg/dl
- IL-8 >300 pg/ml al ingreso

Por su parte, estudios enfocados en el riesgo de mortalidad, la calculan en 2-3% de todos los episodios de Neutropenia Febril, con los siguientes factores de riesgo determinados por diferentes estudios (16) (3)(50):

- Edad < 1 año y > 12 años
- Tipo de cáncer (Leucemia Mieloide Aguda y segundos primarios)
- Bacteriemia o sepsis (50)
- Hipotensión arterial (50)
- Neumonía
- Infección Fúngica Invasora
- Enfermedad de base avanzada
- Presencia de comorbilidades
- Recaída de la leucemia
- CAN < 100 células/μl (50)
- CAM <100 células/μl (50)
- BUN>18 mg/dl (50)
- PCR>90 mg/dl (50)
- Cultivos positivos (50)

De esta forma, se pretende clasificar al paciente durante la evaluación del episodio de neutropenia febril con el fin de definir el manejo empírico, los estudios y el tipo de atención hospitalaria o ambulatoria.

Normalmente en las guías de práctica clínica, se recomienda dar manejo ambulatorio a los pacientes de bajo riesgo al momento de la primera evaluación, o tras iniciar manejo intrahospitalario y obtener criterios de rápida recuperación, con hemocultivos negativos, dando un alta precoz(3). Incluso algunos estudios han aleatorizado la estrategia de manejo antibiótico administrando un régimen vía oral vs. Cefotaxima endovenosa para determinar la efectividad y seguridad de la estrategia, con resultados positivos(51). Sin embargo, en nuestro medio, al igual que en muchos de los países con recursos limitados, en los que la mayor parte de la población tiene barreras de acceso al servicio de salud por el tipo de modelo de atención en salud, en el que las familias tienen un bajo nivel educativo, bajos recursos, y deben recorrer grandes distancias para acceder al servicio médico(4), se prefiere considerar a TODOS los pacientes con NF como de alto riesgo, para evitar mortalidad prevenible.

A este respecto El consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica anota: *“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 los siete días a la semana, 24 horas al día, personal entrenado y población educada en estar alerta frente a signos clínicos que impliquen la necesidad de reconsultar”*(3).

8.3.1.1. Diagnóstico infeccioso en el paciente Neutropénico Febril

Por ser pacientes con compromiso del sistema inmune, estos pacientes no presentan el cuadro florido de los pacientes inmunocompetentes. Los signos y síntomas suelen ser sutiles, de modo que gran parte de las decisiones deben ser tomadas sobre la sutileza de los síntomas, cuando la etiología de la fiebre no es clara y ANTES de los exámenes de laboratorio (16)(3).

De esta forma, una celulitis se podrá detectar con dolor a la palpación, una neumonía probablemente tendrá que ser diagnosticada sin la imagen clásica de consolidación, en las infecciones urinarias difícilmente se encontrará piuria (sólo en 10% de los pacientes con CAN < 100 células/ μ l (3)) y la meningitis debe ser sospechada aun en ausencia de pleocitosis en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR)(16).

La historia clínica es la parte más importante de la evaluación. Debe incluir(16) (3):

- Tipo de diagnóstico

- Régimen de quimioterapia
- Uso de profilaxis antibiótica
- Uso de medicamentos inmunosupresores adicionales, como esteroides
- Colonización o infección reciente
- Procedimientos quirúrgicos recientes
- Alergias a medicamentos
- Un examen físico completo y detallado, recordando que los signos clínicos suelen ser muy leves. Boca, faringe, esófago, pulmones, piel, ano, genitales, dedos de pies y manos, y sitios de inserción de catéteres, deben ser examinados con cautela.

Los laboratorios incluyen todos aquellos que ayuden a definir si el paciente presenta sepsis, sepsis severa o choque séptico, con el fin de determinar la unidad de atención idónea para el paciente (16)(3)(18):

- *Hemograma*
- *Química sanguínea:*
 - BUN, creatinina
 - Electrolitos
 - Aminotransferasas, sobre todo en pacientes con compromiso sistémico o de alto riesgo (3)

- *Biomarcadores de sepsis:* Múltiples estudios han buscado la ayuda de biomarcadores tales como la PCR, PCT, IL-6, IL-8, IL-10, neopterinina(52) (53) y TNF α , para mejorar la detección de bacteriemia que ofrecen los hemocultivos, los cuales continúan siendo la herramienta estándar(2). Dentro de estos estudios, ha cobrado gran relevancia el uso de la procalcitonina por ser una prueba factible y de uso ordinario en la mayoría de instituciones.

Secmer y col, comparan PCR, PCT y VSG para determinar la presencia de bacteriemia, encontrando que sólo las dos primeras pruebas ofrecen una validez estadísticamente significativa, prediciendo la bacteriemia con Sensibilidad y Especificidad de 66.9 y 46% para una PCR de 50 mg/dl, y de 33.3% y 77.4-96% para un valor de PCT(30) de 0.5 ng/ml.

En octubre de 2013 se publicó una revisión sistemática acerca del valor predictivo de cuatro biomarcadores séricos en NF (PCR, PCT, IL6 e IL-8). Las principales conclusiones del estudio se refieren al aumento de la capacidad predictiva aumentada a las 24-48 horas de admisión del paciente. Entre todos los biomarcadores el de mejor poder discriminatorio para bacteriemia es la PCT, y los mejores puntos de corte para cada biomarcador son 90 mg/dl para la PCR, 0.5 ng/ml para la PCT, 235-1000 pg/ml para IL-6 y >500 pg/ml para IL-8. (54).

A continuación se amplía la información respecto a los 3 biomarcadores más utilizados en Latinoamérica:

- PCR (proteína C reactiva cuantitativa): Un nivel ≥ 50 mg/dl da una sensibilidad y especificidad aproximadas de 50%, con aumento de la especificidad en la medida que el punto de corte se eleva(30). De esta forma, un valor ≥ 90 mg/dl se correlaciona fuertemente con la presencia de infección bacteriana invasora(3) (54), pero un valor en la hora cero, de 50 mg/dl ofrece una sensibilidad de 66.9% y una especificidad de 46% como predictor de bacteriemia(30). La PCR aumenta a partir de las 8 horas de infección bacteriana y alcanza su nivel máximo entre las 24 y 48 horas (3)(30), por lo cual el principal problema de este biomarcador será el tiempo que puede llevar una elevación significativa antes de tener un diagnóstico para el paciente(30). Adicionalmente puede elevarse falsamente durante la actividad de la actividad de la enfermedad primaria por lo cual genera dificultades en su interpretación sobre todo en tumores sólidos(30).
- Procalcitonina: La procalcitonina es una hormona, precursora de la calcitonina, compuesta por 116 aminoácidos y codificada por el gen *CALC-11*, ubicado en el cromosoma 11. Su transcripción se induce universalmente en todos los tejidos por las endotoxinas liberadas durante las infecciones bacterianas, razón por la cual ha sido considerada como un marcador de infección(29) .

Su comportamiento es homogéneo al inicio para todos los pacientes (neutropénicos y no neutropénicos)(29) ya que su producción es inmediata, pero los valores sanguíneos son detectables sólo a partir de la hora cuatro, con elevación rápida y exponencial hasta alcanzar su pico máximo hacia las 6 horas y posterior *plateau* entre las 8 y 24 horas.(29) En adelante el comportamiento varía de acuerdo a si se trata de una infección documentada por aislamiento microbiológico o si es una infección no documentada; para el primer grupo de pacientes el descenso es lento hasta desaparecer en 48 horas, mientras que para el segundo grupo, el descenso es rápido, hacia las 8 horas(29)(30).

El principal problema de la PCT es el punto de corte que difiere entre los diferentes análisis de laboratorio(30). En este punto, cabe resaltar el trabajo de Reitman y cols, quienes publican en 2012 un estudio encaminado a comparar el valor de la PCT inicial o del ingreso (t0) con la toma seriada de PCT a la hora cero (t0) y a la hora 24 (t1), con

el objeto de definir cuál de los valores puede funcionar como mejor predictor de bacteriemia(2). Ellos encuentran que los niveles de PCT por encima de 0.5 ng/ml fueron significativamente mayores en niños con hemocultivos positivos que en los pacientes con cultivos negativos, pero las mediciones séricas seriadas aumentan en un 24% la sensibilidad en la detección de bacteriemia, sin alterar la especificidad, con lo que concluyen que una única toma al momento del ingreso (t0) superior a 0.5 ng/ml ofrece una Sensibilidad de 50% y una especificidad del 79%, y una toma subsecuente a las 24 horas (t1) aumenta la sensibilidad a 78%, manteniendo la especificidad en 76%(2).

Adicionalmente refieren que una PCT menor o igual a 0.4 ng/ml en dos tomas con diferencia de 1 día ofrecen un Valor Predictivo Negativo de 96% para bacteriemia y de 100% si el punto de corte es menor o igual a 0.2 ng/ml(2).

Todo lo anterior nos lleva a concluir que la procalcitonina es un excelente biomarcador para la predicción de bacteriemia pero debemos conocer su comportamiento en el tiempo y en los diferentes tipos de infección, así como la interpretación exacta de la prueba de acuerdo al punto de corte. Ver **Tabla 9 y 10**.

Tabla 9: comportamiento de la prueba en términos de Sensibilidad y Especificidad de acuerdo a diversas horas de la toma y puntos de corte. Tomado de Reitman y cols(2).

| Toma | Valor de PCT | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | VPN (%) | VPP (%) | LR+ (ponderado) | LR- (ponderado) |
|--------------------|--------------|------------------|-------------------|---------|---------|-----------------|-----------------|
| Toma 1 (t0) | 0.2 | 78 | 49 | 90 | 28 | 0.39 | 0.11 |
| | 0.3 | 72 | 65 | 90 | 34 | 0.52 | 0.11 |
| | 0.4 | 72 | 70 | 91 | 38 | 0.62 | 0.10 |
| | 0.5 | 50 | 79 | 86 | 38 | 0.60 | 0.16 |
| | 1 | 44 | 89 | 86 | 50 | 1.0 | 0.16 |
| | 2 | 22 | 94 | 83 | 48 | 1.0 | 0.21 |
| | 5 | 22 | 99 | 83 | 85 | 4.0 | 0.20 |
| Toma 2 (t1) | 0.2 | 100 | 45 | 100 | 31 | 0.46 | <0.00 |
| | 0.3 | 89 | 56 | 95 | 34 | 0.52 | 0.05 |
| | 0.4 | 89 | 68 | 96 | 41 | 0.70 | 0.04 |
| | 0.5 | 78 | 76 | 93 | 45 | 0.82 | 0.07 |
| | 1 | 67 | 86 | 91 | 55 | 1.2 | 0.10 |
| | 2 | 61 | 92 | 90 | 66 | 1.8 | 0.11 |
| | 5 | 44 | 97 | 87 | 79 | 4.0 | 0.14 |

Abreviaturas: PCT: procalcitonina; t0: Toma de PCT al momento de la admisión; t1: segunda toma de PCT; VPN: Valor Predictivo Negativo; VPP: Valor Predictivo Positivo; LR: Likelihood Ratio (Razón de Probabilidades) P (positiva), N (negativa).

Esta tabla nos permite prever que un buen punto de corte es 0.4 ng/ml para aumentar la sensibilidad, manteniendo una buena especificidad y un excelente Valor Predictivo Negativo (VPN). Este punto de corte es bien aceptado en otros estudios como el señalado por Secmeer y cols (30), que además nos muestra los Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN), y lo correspondiente a la PCR. Ver **Tabla 10**.

Tabla 10: Sensibilidad, Especificidad, VPP, VPN de PCR y PCT a diferentes puntos de corte para predicción de bacteriemia en los episodios febriles (30)

| Valor de PCT | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | VPN (%) | VPP (%) |
|------------------------------------|------------------|-------------------|---------|---------|
| Prediciendo bacteriemia y fungemia | | | | |
| PCT (µg/L) (hora 0) | | | | |
| 0.1 | 3.3 | 77 | 14 | 91 |
| 0.2 | 33.3 | 90 | 28 | 92 |
| 0.3 | 33.3 | 94 | 40 | 92 |
| 0.4 | 33.3 | 92 | 50 | 92 |
| PCR 50 mg/L | 66.7 | 46.6 | 12 | 92 |
| PCT (µg/L) (hora 8) | | | | |
| 0.1 | 33.3 | 79 | 15 | 91 |
| 0.2 | 33.3 | 87 | 22 | 92 |
| 0.3 | 33.3 | 90 | 28 | 90 |
| 0.4 | 0 | 92 | 0 | 92 |
| PCR 50mg/L | 50 | 50 | 10 | 90 |
| PCT (µg/L) (hora 24) | | | | |
| 0.1 | 33.3 | 84 | 20 | 91 |
| 0.2 | 33.3 | 90 | 28 | 92 |
| 0.3 | 33.3 | 94 | 40 | 92 |
| 0.4 | 33.3 | 98 | 66.6 | 92 |
| PCR 50 mg/L | 66.7 | 62 | 16 | 94 |
| PCT (µg/L) (hora 48) | | | | |
| 0.1 | 33.3 | 81 | 40 | 92 |
| 0.2 | 33.3 | 92 | 40 | 92 |
| 0.3 | 33.3 | 96 | 50 | 91 |
| 0.4 | 33.3 | 98.7 | 66.6 | 98 |
| PCR 50 mg/L | 33.3 | 60 | 8 | 88 |

En la **Tabla 11** se puede ver además el registro de diferentes estudios para los pacientes Neutropénicos y No neutropénicos en el que la mayoría adopta como punto de corte 0.5 ng/ml.

Tabla 11: Sensibilidad y Especificidad de la PCT para el diagnóstico de bacteriemia en pacientes febriles con cáncer

| Autor | Neutropénicos/No Neutropénicos | Punto de corte PCT ng/ml | N. de pacientes o episodios | Bacteriemia (n) | Sensibilidad | Especificidad |
|------------------------------|--------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------|---------------|
| Jimeno y col | Neutropénicos | 0.5 | 104 | 15 | 66.7 | 86.5 |
| Engel y col | Neutropénicos | 0.51 | 44 | 15 | 73 | 86 |
| Giamarellou y col | Neutropénicos | 1 | 158 | 52 | 44.2 | 64.3 |
| Von Lilienfeld-Toal y col | Neutropénicos | 0.62 | 53 | 18 | 72 | 77 |
| Giamarellos-Bourboulis y col | Neutropénicos | 0.5 | 115 | 28 | 92.9 | 45.5 |
| Person y col | Neutropénicos | 0.5 | 94 | 21 | 58 | 83 |
| Secmer y col | Neutropénicos | 0.4 | 60 | 6 | 33.3 | 92 |
| Kim y col | Neutropénicos | 0.5 | 286 | 38 | 60.5 | 82.3 |
| Koivula y col | Neutropénicos | 0.5 | 90 | 21 | 57 | 81 |
| Prat y col | Neutropénicos | 0.5 | 57 | 19 | 21 | 75.6 |
| Gac y col | Neutropénicos | 0.5 | 39 | 10 | 60 | 65 |
| Fleischhack y col | Principalmente Neutropénicos | 0.5 | 122 | 13 ^b | 60 | 85 |
| Shomali y col | No neutropénicos | 0.5 | 248 | 30 | 67 | 62 |

^a Conteo absoluto de neutrófilos promedio de 400 cel/ μ L

^b Únicamente bacteriemia por gram negativos

IL-8: Corresponde a uno de los biomarcadores estudiados con mejor impacto. Carrye y col, lo encuentran como la variable más fuerte relacionada a bacteriemia, siendo superior en términos de sensibilidad a las clasificaciones clínicas de Amman, Rackoff y Santolaya, con un valor >200 pg/ml al ingreso y > 300 pg/ml a las 24 horas, como predictor de sepsis(3); y para determinar la población con bajo riesgo de desarrollar bacteriemia (<200 pg/mL) ya que no incurre en falsos negativos(55).

- **Cultivos:**

Hemocultivos (de un acceso venoso periférico y de cada lumen del catéter central, si lo tiene). Los hemocultivos identifican un patógeno en sólo 20-30% de los episodios de neutropenia febril aunque este porcentaje cae a 10-15% en quienes ya se ha iniciado manejo antibiótico(6); no obstante, es el *gold standard* para la detección de bacteriemia(2). Estos pueden verse afectados por:

- Preparación de la piel
- Número y tiempo de las muestras sanguíneas
- Volumen de sangre para el cultivo
- Medio de cultivo y aditivos

- Longitud y atmósfera de incubación
- Interpretación de resultados de cultivo positivo.

Los biomarcadores (PCR, PCT, IL-6, IL-8, IL-10, neopterin y TNF α) se han diseñado como técnicas de ayuda en la detección de bacteriemia(6) y de este modo deben ser interpretados; sin embargo la detección aun no alcanza el 100% de los pacientes, por esta razón se han diseñado métodos de biología molecular (Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, LightCyder Septi Fast Test) para la detección de las principales bacterias de amplio espectro y hongos(6)(56). Estudios dirigidos a determinar su sensibilidad recomiendan su uso de manera conjunta con los hemocultivos para tener la mayor documentación microbiológica posible, lo que la hace una herramienta valiosa en fiebre persistente(6)(56).

- Urocultivo por micción espontánea (no se recomienda el uso de sondas) (3)
- Coprocultivo en pacientes con diarrea o signos de enteritis. Se recomienda además la realización de búsqueda de toxina A y B de *Clostridium difficile*(3)
- Punción Lumbar y cultivo de LCR en paciente con sospecha de neuroinfección; se realizará sólo con conteos superiores a 50.000 plaquetas. Al LCR se realizarán estudios de gram, cultivo, detección de antígenos, PCR para VHS o enterovirus(3)
- **Imágenes:**
 - Ecografía de abdomen: en pacientes con síntomas gastrointestinales y/ o dolor abdominal. Un engrosamiento de la pared del colon de >5 mm es considerado anormal y uno > 10 mm se relaciona con aumento en la mortalidad.
 - Ecocardiograma: para paciente con sospecha de endocarditis y en quienes tienen infección relacionada a CVC, con bacteriemia o fungemia.
 - Rx de tórax si hay síntomas respiratorios: se evaluará el tipo de infiltrado para ayudar a definir la etiología (3):
 - Infiltrados localizados:
 - Infiltrados precoces: aparecen con la fiebre, son de etiología bacteriana (por lo general secundarios a *neumococo*, *Haemophilus*, *Klebsiella* y *Pseudomonas*) por lo cual se solicitará gram y cultivo de secreción respiratoria. (3)
 - Refractarios: No mejoran después de 72 horas de manejo: requieren Lavado Broncoalveolar (BAL) o Biopsia y son causados por bacterias y otros microorganismos como *Mycoplasma*, *Mycobacterium*,

Stenotrophomonas, *Aspergillus* y *P. jiroveci*. En este caso se recomienda una vez se hagan los estudios correspondientes, iniciar manejo para Infección Fúngica Invasora (IFI).

- Infiltrados Tardíos: aparecen después del 7° día. Requieren BAL o biopsia. Los hongos son los agentes más frecuentemente involucrados (*Aspergillus*, *p. jiroveci*). En este caso también se recomienda iniciar manejo para IFI.
- Infiltrados Difusos:
 - Requieren técnicas invasivas para su orientación diagnóstica. Con mucha frecuencia ocasionados por virus (VSR, adenovirus, influenza, parainfluenza, Metapneumovirus, varicela zoster, CMV, y por otros agentes como *P. jiroveci*, *Mycobacterium* y bacterias como *M. pneumoniae* y *Chlamydomphila pneumoniae*). De la muestra obtenida en el BAL se recomienda exámen directo, cultivo, gram, tinción de blanco calcoflúor, antígeno de galactomanano (punto de corte >0.5), tinciones para *p. jiroveci* (metionamina argéntica, papanicolau, azul de toluidina), la detección de CMV con demostración virológica e histopatológica de la infección, lo que define enfermedad(3); la infección por CMV puede determinarse por aumento de las copias de CMV mediante prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa. Por la alta incidencia de etiología viral, se recomienda el uso de macrólidos y de trimetoprim sulfametoxazol para cubrimiento de *P. jiroveci*.

Si se trata de fiebre persistente (>72 horas de fiebre) en un paciente neutropénico; debe pensarse la posibilidad de Infección Fúngica Invasora; posibilidad que aumenta con el tiempo que permanezca neutropénico el paciente. De este modo se sugiere la realización de los siguientes análisis(3):

- Cultivos para IFI: hemocultivos, cultivo de BAL, cultivo de secreciones, urocultivo.
- Fondo de ojo
- Hifas y pseudohifas en orina
- Toma de Antígeno de galactomanano en sangre es útil para el diagnóstico temprano de aspergillosis con una sensibilidad y especificidad del 93% y 95% respectivamente. (3) se debe tener

especial cuidado con los falsos positivos que podría presentarse con la administración de piperacilina tazobactam y otros hongos como *Penicillium chrysogenum*, *P. digitatum*, *Rhodotorula rubra*, *Paecilomyces variotii*.

- TAC de tórax: es la prueba con mayor sensibilidad para el diagnóstico de infecciones pulmonares bajas. Se adelanta en 5 días a la aparición de lesiones en radiografías. Fundamental en el diagnóstico de Aspergillosis pulmonar
- TAC de senos paranasales: útil en sospecha de sinusitis fúngica: ocupación de los senos, pólipos al interior, compromiso de tejidos blandos adyacentes
- TAC de abdomen si hay sospecha de tiflitis y la candidiasis hepatoesplénica que se manifiesta con distensión abdominal e ictericia
- RNM para el seguimiento de candidiasis diseminada crónica. Detecta nódulos subcentimétricos

8.3.1.2. Etiología de las infecciones en pacientes neutropénicos febriles

Las bacteriemias se logran detectar por hemocultivos sólo en un 25-30% de los pacientes (35) (3) con neutropenia febril, al igual que las infecciones bacterianas localizadas .

La eficiencia de la detección por hemocultivos dependerá del volumen de la muestra (la recomendación es mantener una proporción de sangre con el medio de cultivo de 1/5 a 1/10 o entre 2-5 ml para niños pequeños y 10 ml para adolescentes) y del número de cultivos (un solo hemocultivo puede detectar como mucho el 10% de los verdaderos episodios de bacteriemia)(34).

Los principales sitios anatómicos de las infecciones son el tracto gastrointestinal, las disrupciones de la barrera natural de la piel por catéteres, tejidos blandos, tracto respiratorio(16).

Durante la década de los 80's predominaban las infecciones por gramnegativos; posteriormente se ha reportado un ascenso en los cocos grampositivos, que hoy por hoy tienen una frecuencia de 45-70%, y de igual forma, se ha documentado aumento en las infecciones y bacteriemias polimicrobianas, esto probablemente debido al aumento del uso de CVC en la población pediátrica (35).

Se ha reportado, en orden, una mayor frecuencia de *Streptococcus* Coagulasa Negativos, *Streptococcus* del grupo *viridans*, *S. aureus* (con 61% de cepas meticilino resistentes), *E. coli*, *Klebsiella sp* y *Enterobacter sp*, dando cuenta en conjunto del 84% de los aislamientos en los pacientes con NF (35). Con base en estos hallazgos, los expertos han decidido recomendar como terapia empírica un antibiótico con cobertura para *Staphylococcus sp* meticilino sensible o resistente (de acuerdo al perfil de resistencia de este microorganismo en el medio hospitalario donde se maneje al paciente) , asociado a un aminoglucósido y a una cefalosporina de tercera generación (35). No se utilizan de entrada antifúngicos dado que no se presentan usualmente al inicio del cuadro febril (35) (Sólo 5% de las infecciones al inicio de la NF son fúngicas) (3).

La infección asociada al CVC puede oscilar entre 0.6 y 27%. Ésta puede estar en el *sitio de salida* (signos de inflamación local en un área de 2 cm a la redonda del punto de inserción, en ausencia de infección sistémica), *infección del túnel* (con compromiso del tejido celular subcutáneo en un área superior a 2 cm y en ausencia de infección sistémica), *infección del reservorio* (con compromiso del tejido celular subcutáneo sobre el sitio de implantación del mismo, en ausencia de infección sistémica), o *bacteriemia asociada a CVC* (en casos de infección sistémica).

La forma de diferenciar una infección sistémica originada en el catéter de una infección de otro origen se basa en la técnica de tiempos diferenciales o en la de cultivo cuantitativo. La primera considera infección asociada al catéter a aquella en la que los hemocultivos obtenidos de éste marcan positividad con dos horas o más de anticipación respecto a los cultivos periféricos; la segunda indica infección del dispositivo endovascular cuando el recuento del patógeno de las muestras obtenidas del catéter es 5 a 10 veces mayor que el conteo obtenido en la sangre periférica. (3)

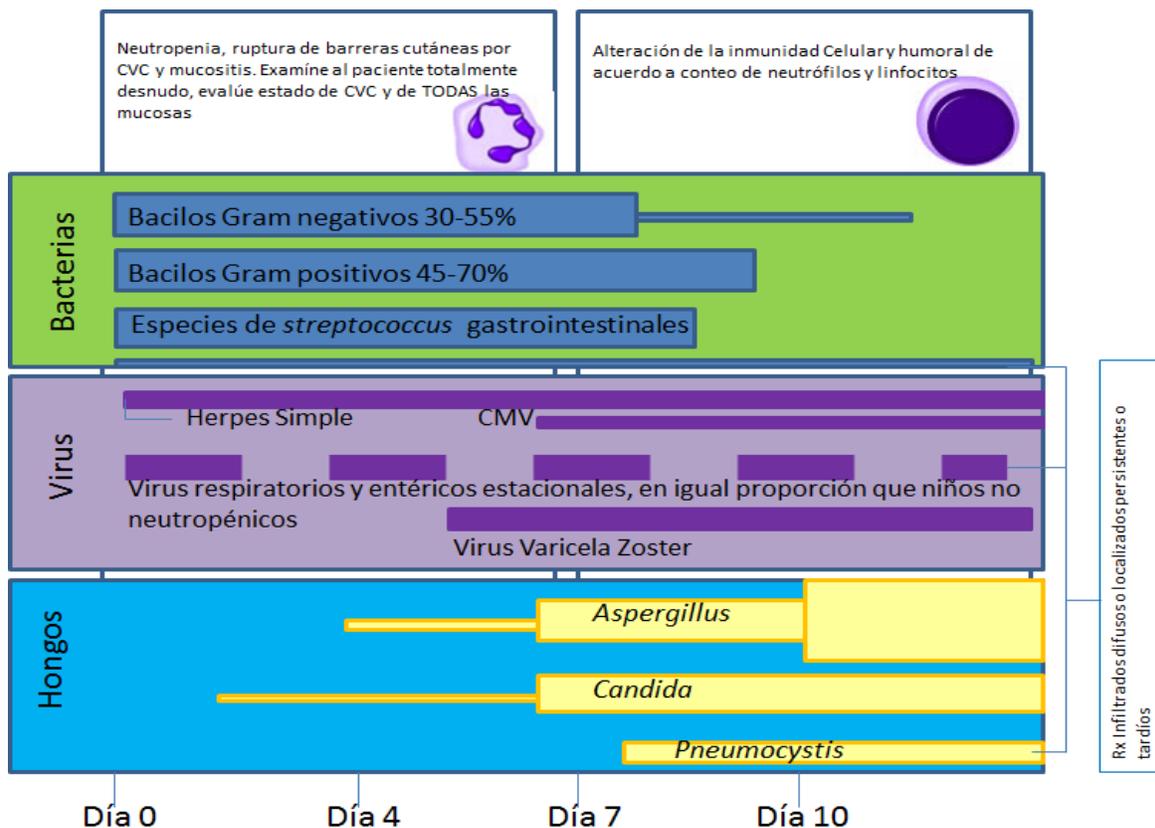
De acuerdo al tipo de compromiso de la infección asociada a CVC, se decidirá el retiro del dispositivo, si:

- Hay infección del túnel o del reservorio del catéter.
- Hay infección sistémica y:
 - Sepsis o choque séptico sin otro foco aislado
 - Falla de respuesta al tratamiento instaurado (hemocultivos del CVC positivos a las 72 horas de inicio del antibiótico apropiado)
 - Complicación asociada: osteomielitis, endocarditis, embolismo séptico o formación de abscesos
 - Infección fúngica

En casos en los que se retire el catéter, se cultivará la punta, considerando el cultivo positivo con un conteo >1.000 ufc/ml (esto posee una sensibilidad de 97.5% y una especificidad del 88%)(3)

Las infecciones fúngicas suelen presentarse en la 2ª- 3ª semana de NF y son con mayor frecuencia causadas por *cándida*, seguidas de *Aspergillus*. Por su parte, las infecciones por *Pneumocystis jiroveci* se observan con mayor frecuencia en niños con leucemia que no reciben profilaxis rutinariamente y en pacientes que reciben medicamentos anti-linfocitos.

25% de las infecciones respiratorias suelen ser virales y estacionales (rinovirus, VSR e Influenza)(57), con menor frecuencia se encuentra compromiso por el virus del herpes (suele afectar la boca y el tracto digestivo, en forma secundaria a la quimioterapia) y las reactivaciones de infección por citomegalovirus. Ver **Gráfica 8**.



Gráfica 8. Etiología por cronología de las infecciones en los pacientes neutropénicos. Adaptado de Tomblyn et al, Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective(58).

8.3.1.3. Tratamiento de los eventos de neutropenia febril:

El inicio precoz de un tratamiento antimicrobiano empírico y de amplio espectro ha demostrado ser una medida fundamental para disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes (35).

Los pacientes pediátricos plantean desafíos adicionales a la hora del tratamiento en cuanto a la administración de ciertos antibióticos desde cierta edad, las presentaciones de los medicamentos (tabletas sin ranura y cápsulas) y la vía de administración, así como por las características propias de los accesos venosos de acuerdo a la edad y el estado nutricional.(34)

La recomendación general acerca de cuál antibiótico iniciar es emplear el esquema adaptado a las características epidemiológicas en cada institución y a la categorización del riesgo de cada paciente.(3)

Terapia antibiótica Inicial: La primera semana de neutropenia febril el paciente tendrá probablemente una Infección de origen bacteriano(3). La terapia debe ser iniciada RÁPIDAMENTE dado que las infecciones en el paciente neutropénico progresan de un modo logarítmico (16). La terapia empírica debe ser iniciada en: (16)

- Pacientes neutropénicos afebriles con signos y síntomas de infección
- Todo paciente neutropénico febril

En general, la literatura habla de la clasificación inicial del paciente en alto o bajo riesgo de Infección Bacteriana Invasiva(59).

Pacientes de Bajo riesgo:

Los pacientes de bajo riesgo recibirán manejo inicial intrahospitalario para el inicio de la terapia con cefalosporinas de tercera generación, con o sin aminoglucósidos. La Dra. Santolaya y col, sugieren, una vez confirmada la condición de bajo riesgo, considerar el alta hospitalaria tras 24-48 horas para continuar manejo secuencial con Ceftriaxona IV cada 24 horas o terapia oral (quinolonas, amoxicilina/ácido clavulánico, cefixima o cefuroxima). De presentar una evolución favorable, sin nuevos picos febriles y con un muy buen estado general, se dará por finalizado el tratamiento; por otra parte, si la evolución es desfavorable será reclasificado como un paciente de alto riesgo y recibirá en adelante el tratamiento intrahospitalario(60)(3).

Pacientes de alto riesgo(3):

Todos serán admitidos intrahospitalariamente para su manejo. La terapia comprende el cubrimiento de bacterias como grampositivos: *staphylococcal species*, *Streptococcal species*, *Enterococcal species*, y gram negativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, ***Pseudomonas aeruginosa***, *Enterobacter* y *Acinetobacter*(16), con múltiples alternativas postuladas:

- Monoterapia antipseudomonas con cefalosporinas de tercera generación, cefalosporina de cuarta generación (cefepime) o carbapenémico, de acuerdo al perfil de resistencia institucional, el uso de antibióticos previo y la condición clínica del paciente (16). En un meta-análisis publicado en 2012 entre penicilinas antipseudomonas (piperacilina tazobactam y ticarcilina) y cefalosporinas antipseudomonas (ceftazidime, cefepime y cefopran) se determinó que no hay diferencias estadísticamente significativas en mortalidad, eventos adversos y falla de tratamiento, incluso en los casos asociados a aminoglucósido. Por lo tanto el cefepime puede ser apropiado para el tratamiento inicial del paciente Neutropenico febril tanto como la Piperacilina tazobactam ya que las dudas respecto al aumento en la mortalidad del primero fueron desvirtuadas por la FDA. De modo que el uso de uno u otro dependerá del entendimiento de los patrones de resistencia local(61).
Por su parte, el uso de carbapenémico como monoterapia se recomienda sólo en enteritis neutropénica, sepsis de origen abdominal, infección por *Bacillus cereus* y administración de alguna cefalosporina de tercera generación en los 7 días previos. (3)
- Terapia combinada con piperacilina-tazobactam + Aminoglucósido, ticarcilina-clavulanato + Aminoglucósido, cefalosporina antipseudomona + aminoglucosido o carbapenem + Aminoglucósido. La Dra Santolaya y cols en el Consenso de manejo racional del paciente oncológico pediátrico con NF, anota que la asociación de aminoglucósidos no parece ser necesaria en la mayoría de los casos, pero es una estrategia válida a evaluar según los patrones de resistencia de los bacilos gramnegativos de cada institución(60).
- Vancomicina: en paciente con sospecha de infección asociada al catéter, colonización conocida con organismos resistentes a penicilina o cefalosporinas o con *S. aureus* meticilinorresistente, áreas con tasa de *S. aureus* meticilino resistente de la comunidad > 15%, identificación de gram positivos incluso antes de ser tipificado, y la presencia de hipotensión al momento de la valoración del paciente. (3) Sin embargo, es necesario tener en cuenta estudios como el de Van Houten, que para pacientes pediátricos sin patología oncológica en particular, determina que la

vancomicina ejerce presión sobre organismos gram negativos generando bacteriemia por éstos(62).

No hay diferencias en el desenlace entre la monoterapia y la terapia combinada. La única ventaja que ofrece la última es el sinergismo contra algunos gérmenes gramnegativos, reducción del riesgo de emergencia de bacterias resistentes, y un mayor espectro bacteriano. Las desventajas incluyen altos costos, aumento de la toxicidad y necesidad de monitorización de los niveles de aminoglucósidos (16).

Duración del tratamiento:

Generalmente es de mínimo 3-5 días para determinar la eficacia del régimen empírico. La continuación del tratamiento antibiótico empírico o su posterior cambio dependen del aislamiento del microorganismo y su perfil de resistencia, la resolución de los síntomas o por el contrario, su deterioro clínico. (16)

El factor más importante para decidir la finalización del tratamiento es la recuperación de la neutropenia. (16)

Paciente afebril desde el día 3:

- Infección documentada: continuar manejo al menos por 7 días hasta que los cultivos negativicen y el paciente permanezca afebril desde el día 3 en adelante. Idealmente, el paciente debería alcanzar un CAN ≥ 500 células/ μ l, CAM ≥ 100 células/ μ l y conteo plaquetario ≥ 50.000 células/ μ l (3), pero si está bien clínica y paraclínicamente se puede suspender.
- Infección no documentada en paciente de bajo riesgo: con mejoría clínica, se puede considerar cambio a antibiótico vía oral con amoxicilina + clavulanato o ciprofloxacina
- Infección no documentada en paciente de alto riesgo: continuar manejo antibiótico IV y suspender una vez el paciente tenga un CAN ≥ 500 células/ μ l por 48 horas.

Paciente con persistencia de picos febriles al día 3:

- Toda fiebre que persiste más allá del día 3 (algunos consideran 48-72 horas) a pesar del manejo antibiótico empírico, sin sitio de infección documentada y hemocultivos negativos, debe ser reevaluado como en la evaluación inicial. Aquí las posibilidades incluyen infección no bacteriana, organismo resistente a la antibióticoterapia inicial, respuesta lenta a los antibióticos empíricos, emergencia de una infección secundaria en las que prevalecen las infecciones fúngicas, niveles subterapéuticos de los medicamentos, o fiebre medicamentosa (3). De todas estas posibilidades

una de las más temidas y tratables es la infección bacteriana no tratada con el antibiótico apropiado. En este escenario se debe adicionar los antibióticos no iniciados y/o cambiar por la siguiente línea con un antibiótico de mayor espectro de microorganismos.

Parece ser que la procalcitonina juega un papel importante en la evaluación de este tipo de pacientes, permaneciendo elevada por más de 24-48 horas, a diferencia del comportamiento habitual de descenso en 8-24 horas que se espera para los pacientes sin sepsis. (30)

Paciente con persistencia de picos febriles al día 5 a pesar de manejo antibiótico de amplio espectro y sin foco aparente:(16) (Algunos consideran inicio de la pesquisa para infección Fúngica Invasora a partir de la hora 72) (3)

- Debe continuar el manejo antibiótico hasta tener un CAN >500 cel/mm³ y deberá reevaluarse pensando en micosis, micobacterias o virus. La segunda semana de neutropenia febril, suelen estar infectados por Hongos(3)(16). Las especies *Cándida* son las más frecuentes, mientras el *Aspergillus* es menos común y ocurre con frecuencia entre la segunda y tercera semana. Aquí la recomendación es iniciar con Anfotericina B liposomal si existe el recurso, Anfo B Deoxicolato si no hay limitación por nefrotoxicidad, fluconazol si no ha recibido manejo profiláctico previo, y emplear como segunda línea Voriconazol y equinocandinas (caspofungina, anidulafungina y micafungina)(16).

En este punto la recomendación de las guías IDSA(63), cuando se sospecha candidemia en un paciente neutropénico febril, es administrar caspofungina (dosis de carga al día 1, seguida de dosis ajustada al peso) o micafungina (3-5 mg/kg/día) en pacientes que hayan recibido azoles previamente; en quienes no haya exposición previa a azoles, el fluconazol es una alternativa razonable y se puede usar con voriconazol cuando se desee cobertura adicional para hongos filamentosos. Infecciones documentadas por *C. glabrata* deberán ser tratadas con equinocandinas o anfo B liposoluble (aunque esta opción es menos atractiva), e infecciones por *C. parapsilosis* deberán tratarse con Anfo B liposomal o fluconazol. *C. krusei* puede recibir equinocandina, anfo B liposmal o voriconazol(63).

Debe tenerse en cuenta que el riesgo de IFI es mayor en (16):

- Pacientes con diagnóstico de LMA
- Pacientes con neutropenia prolongada y profunda que reciben terapia antibacteriana de amplio espectro

- Pacientes con daño en la mucosa oral y presencia de lesiones en piel
- Residentes de regiones endémicas de ciertas especies de hongos
- Portadores de CVC
- Proceso febril nuevo durante la recuperación de la neutropenia, con imágenes sospechosas de IFI en cualquier órgano.

La duración del tratamiento de la IFI es de 4-6 semanas si fue probada la infección (una vez el paciente presente mejoría clínica, con resolución de la fiebre, negativización de imágenes y cultivos) y de 14 días si no se logró determinar. Por su parte, la duración de la terapia para la candidemia sin fungemia persistente (con eliminación documentada del torrente sanguíneo) es de 2 semanas tras la documentación de eliminación, la resolución de síntomas y la recuperación hematológica (ausencia de neutropenia). Si se aísla por cultivo de CVC deberá hacerse remoción del catéter (63), y en adelante, en todos los casos probados de fungemia, se debe indicar profilaxis secundaria durante los episodios subsecuentes de neutropenia en el paciente, por la alta posibilidad de reactivación fúngica en este escenario(3).

- Si el paciente persiste con CAN <500 por más de 2 semanas y ya no hay evidencia de infección se podría suspender el manejo antibiótico si se encuentra estable hemodinámicamente, teniendo en cuenta que debe ser reevaluado de forma estrecha de modo que si reinicia con picos febriles, debe iniciarse nuevamente el manejo antibiótico que traía(16).

Profilaxis antibiótica: continúa siendo controversial. Los estudios han mostrado que disminuyen los episodios febriles y las infecciones, pero la disminución de la mortalidad es menos consistente. La inquietud acerca de su uso radica en la presión bacteriana para generar cepas resistentes(16).

Por otra parte está bien recomendado el uso profiláctico de trimetoprim sulfametoxazol en casos de *P.jiroveci* durante el uso de quimioterapia o manejo prolongado con esteroides, en una dosis diaria, 3 veces por semana, hasta 6 meses después de finalizada la quimioterapia

Así mismo, se recomienda el uso de profilaxis secundaria antifúngica con fluconazol, teniendo en cuenta que ante nueva sospecha de IFI deberán asumirse como primera opción el voriconazol y las equinocandinas para especies resistentes de *Cándida*(3).

En cuanto a la profilaxis antiviral no hay consenso excepto para exposición a varicela zoster. En estos pacientes deberá iniciarse Aciclovir 80 mg/kg/día durante 7 días después del octavo día de exposición(3).

Uso de Factor Estimulante de colonias(16):

El uso de este tipo de factores en su forma original o pegilada, ha demostrado una disminución en el tiempo de duración de la neutropenia y de la neutropenia febril pero no ha marcado diferencia en la mortalidad asociada a la infección. Así mismo, otras medidas de morbilidad como la duración de la fiebre, el uso de antimicrobianos y los costos, no disminuyen con el uso de estos agentes. Por tales razones, las guías internacionales de manejo de la neutropenia febril no recomiendan su uso de forma rutinaria salvo en protocolos particulares de alto riesgo, en forma profiláctica.

En dichos protocolos, la recomendación general es administrar el factor estimulante de colonias granulocito-macrófago en los ciclos que presenten $\geq 20\%$ de riesgo de presentar neutropenia febril(64), de modo que podrían estar indicados en (16):

- Recuperación prolongada de la médula ósea
- Infecciones severas o sepsis
- Infecciones documentadas que no responden al manejo antibiótico en pacientes que persisten neutropénicos.

Sin embargo, en los pacientes con LLA no se ha documentado cuál es el comportamiento de los pacientes que reciben el tratamiento con pegfilgrastim, y está claro que aun en pacientes que reciben el medicamento, se puede desarrollar neutropenia febril, pero no hay estudios detallados al respecto(64).

8.3.1.4. Estudios con evaluación de desenlaces adversos

Predictores de Mortalidad:

- En el estudio de Paganini y cols(25), entre Marzo de 2000 y Julio de 2004, se recolectaron 1520 episodios de neutropenia febril en varios centros. El objetivo fue identificar los factores de riesgo de mortalidad al inicio de la NF y diseñar un score. Con una mortalidad de 2.5% encontraron factores de riesgo significativos en el estado avanzado de la enfermedad subyacente, las comorbilidades asociadas y la bacteriemia; factores a los que se asignó un puntaje de 3, 2 y 1 respectivamente en el diseño del score.

El score tiene una Sensibilidad de 100%, Especificidad del 83.2% y Valor Predictivo Negativo de 99.5% para mortalidad con los siguientes puntajes:

4 puntos: 5.8% de mortalidad

5 puntos: 15.4% de mortalidad

6 puntos: 40% de mortalidad

- El estudio de María Elena Santolaya y cols publicado en 2007(50) recoge 561 eventos de neutropenia febril de los cuales 393 son episodios de NF de alto riesgo para el desarrollo de Infección Bacteriana Invasiva. Presentan un 6% de mortalidad entre los días 2-27 de admisión del paciente y los factores estadísticamente significativos determinados en el estudio son:
 - Recaída de la enfermedad
 - Hipotensión arterial
 - Sepsis
 - CAN < 100 células/ μ l
 - CAM < 100 células/ μ l
 - BUN > 18 mg/dl
 - PCR > 90 mg/dl
 - Cultivos positivos.

Este grupo llama la atención en el tipo de aislamientos microbiológicos y el perfil de resistencia de éstos, con un manejo antibiótico inicial sin cobertura para los aislamientos.

- En los estudios de mortalidad por sepsis severa (diagnóstico basado en la presencia de fiebre, infección por sospecha clínica o confirmada microbiológicamente, al menos 2 de los siguientes signos: taquicardia, taquipnea, anormalidades en la perfusión distal, alteración del estado mental, hipotensión, acidosis metabólica; y el requerimiento de bolos de cristaloides \geq a 30 ml/kg para hipoperfusión o recibir dopamina a infusión \geq 5 μ g/kg/min para soporte inotrópico)(65), al ser ingresados a UCIP, los pacientes con enfermedad oncológica presentan una mortalidad global de 17%, 30% en los pacientes receptores de trasplante de médula ósea y 12% en los no trasplantados. (65)

Ahora bien, si se evalúa la mortalidad de los pacientes que han avanzado a requerimientos de soporte ventilatorio e inotrópico, la mortalidad se eleva a 72%, siendo de 57% para los pacientes oncológicos no trasplantados y de 74%

para los pacientes post trasplante de médula ósea. Tal mortalidad en UCIP varía además de acuerdo al patógeno aislado, siendo del 63% para sepsis por hongos y del 9% para sepsis por gram negativos.(65)

Cuatro variables han sido identificadas como factores pronóstico de mortalidad en aquellos pacientes con soporte ventilatorio y/o inotrópico: Trasplante de médula ósea, sepsis por hongos, uso de múltiples inotrópicos y score PRISM III (Pediatric Risk of Mortality) de las primeras 24 horas de admisión a UCIP (65). Por el contrario, la neutropenia severa en el momento de admisión a UCIP no está asociada al desenlace de sepsis severa, tal como se ha demostrado en pacientes adultos. (65)

- Badiei y col(66), publicaron en 2011 un estudio de factores de riesgo para infecciones que amenazan la vida. Durante un año registraron 120 episodios de NF en 68 pacientes, la mitad con LLA. La mortalidad por infección fue de 7.5% y se documentaron 29.1% infecciones que amenazaban la vida. Fueron establecidos como factores de riesgo: Temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$, presencia de mucositis, rayos X de tórax anormal al ingreso, plaquetas < 20.000 y CAN < 100 . El riesgo de infecciones severas aumenta con el número de factores de riesgo asociados

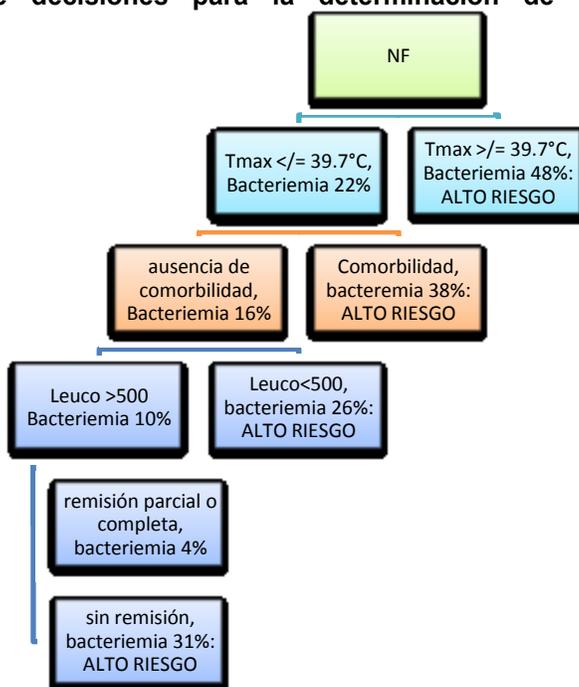
Predictores clínicos de sepsis:

- Santolaya y col publican en 2008(67) un estudio multicéntrico realizado entre junio y Octubre de 2006 en el que se recogen 601 eventos de neutropenia febril de alto riesgo, dentro de los cuales 151 desarrollan sepsis severa; dicha sepsis no fue aparente clínicamente en 116 pacientes (77%). Se obtuvieron como factores de riesgo estadísticamente significativos la edad > 12 años, PCR ≥ 90 al ingreso y \geq a la hora 24, IL-8 ≥ 200 al ingreso y ≥ 300 a la hora 24, lo que permitió el diseño de un score. En 2013, el mismo grupo en cabeza de la Dra. Santolaya reprodujo el score diseñado en un nuevo grupo de pacientes. Reportan 447 episodios de NF de alto riesgo, en los cuales encontraron un 17% de episodios de sepsis severa, con la validez de la herramienta, con lo que concluyen que estas variables deberían ser examinadas al ingreso y a la hora 24 de admisión para establecer el tipo de atención hospitalaria que recibirá el paciente: piso o UCIP, con el fin de reducir la mortalidad.

Predictores de bacteriemia:

- Amman en 2004(68) diseñó un árbol de decisiones para establecer el riesgo de bacteriemia, así: **Gráfica 9**

Gráfica 9: árbol de decisiones para la determinación de bacteriemia por clínica



- Hazan y col(69), realizan la recolección de 95 episodios de NF en 73 pacientes, entre 2007 y 2010. Encuentra el 19% de bacteriemia (47% gram negativos y 43% gram positivos), con factores de riesgo asociados estadísticamente:
 - Fiebre prolongada
 - Media de monocitos alta a la admisión
 - PCR elevada en los días 5 y 8
 - Disminución de la PCR y aumento del conteo plaquetario
- El grupo de Agyeman(70) en 2011 publica un nuevo score en un estudio realizado en 423 episodios de NF donde se documentó un 16% de bacteriemias. Refieren que en la mitad de las bacteriemias se debe hacer una reevaluación del score a la hora 8 y 24 para tener una mayor validez de la herramienta, prediciendo el desenlace con sensibilidad de 100% si se toma un umbral de positividad ≥ 3 puntos:
 - Hb ≥ 9 g/dl: 3 puntos
 - Plt < 50.000 células/ μ l: 3 puntos
 - Temblores y escalofríos: 5 puntos
 - Otra razón médica para establecer la hospitalización: 3 puntos

8.3.2. Fiebre en el paciente no neutropénico

El paciente no neutropénico ha sido poco evaluado en las recomendaciones y guías de manejo. Es el paciente con diagnóstico de cáncer, quien no cumple con criterios de neutropenia, probablemente porque la quimioterapia que recibe no es lo suficientemente mieloablativa o bien porque presenta recuperación hematológica, pero cuya condición inmunológica sigue siendo igualmente susceptible a complicaciones por enfermedades infecciosas que pueden llevarlo a la muerte.

8.3.2.1. Diagnóstico infeccioso en el paciente oncológico no neutropénico

La procalcitonina se ha definido como un reactante de fase aguda que se produce casi exclusivamente bajo el estímulo de las endotoxinas bacterianas (29).

Se han determinado estudios en pacientes Neutropénicos febriles con umbrales por encima de 0.5 ng/mL como punto de corte para el diagnóstico de bacteriemia. Sin embargo, para los pacientes No neutropénicos los niveles fluctúan de acuerdo al estadio de la enfermedad tumoral, siendo mayor para aquellos tumores metastásicos (pacientes sin metástasis describen un valor basal de 0.2 ng/mL, mientras que en los pacientes con estadios IV de la enfermedad se han establecido niveles basales de 0.47 ng/mL). En estos pacientes es importante diferenciar si la fiebre es resultado de la multiplicación celular tumoral o es un indicador de sepsis. En el estudio de Shomali y colaboradores (29), se ha establecido la procalcitonina como un marcador de diferenciación, siendo el umbral para fiebre por infección localizada de 0.30 ng/mL, el de fiebre por tumor de 0.47 ng/mL y el de Bacteriemia de 1.06 ng/mL en pacientes oncológicos no neutropénicos.

La duda se plantea entonces entre los pacientes con Bacteriemia y aquellos con fiebre tumoral, y parece ser resuelta por el seguimiento del descenso de la procalcitonina, siendo superior al 50% en 24 horas para aquellos pacientes con compromiso infeccioso severo, a quienes se les ha iniciado manejo antibiótico (29).

No se encuentran recomendaciones específicas para pacientes febriles no neutropénicos con LLA. El planteamiento que queda entonces es si a todos los pacientes se les debería considerar como pacientes con compromiso infeccioso e iniciar el esquema de tratamiento empírico para descalar en la terapia de acuerdo al seguimiento de reactantes de fase aguda como la procalcitonina. Debido a que aún no hay recomendaciones al respecto se considera un campo de investigación.

8.3.2.2. Etiología de las infecciones en pacientes No neutropénicos:

La Dra Carol Portwine y col en 2013 publica un artículo en LMA en el que concluye que los pacientes con LMA antes del inicio de la QMT suelen tener infecciones no documentadas y pocos tienen bacteriemia. De 328 niños evaluados, sólo 4 tenían bacteriemia y de estos sólo 1 por gram negativos. Ningún niño muere por este tipo de infección antes de la quimioterapia. Pero en los paciente con quimioterapia, febriles sin neutropenia, no existen datos acerca de los agentes etiológicos.

No se encontró en la literatura ningún artículo relacionado con neutropenia febril o infecciones al debut de la LLA. Nuevamente el presente trabajo cubre estos tópicos poco desarrollados de acuerdo a lo explorado en la literatura.

8.3.2.3. Tratamiento de los eventos infecciosos no neutropénicos de los pacientes con cáncer.

Los pacientes no neutropénicos no tienen consensos bien definidos a cerca de su manejo. Las recomendaciones de expertos (ASPHO 2003, 300 encuestas realizadas a cerca del manejo de este tipo de pacientes) concuerdan en cultivar (hemocultivos centrales y periféricos y urocultivo), tomar laboratorios de extensión (Uroanálisis, radiografía de tórax, química sanguínea) y dar manejo antibiótico de forma precoz y empírica a aquellos pacientes que tengan catéter venoso central, ya que los estudios previos demuestran bien sea una mayor incidencia de bacteriemia asociada a CVC en los paciente no neutropénicos (23.6%) comparada con los pacientes neutropénicos (9.4%), con una $p < 0.05$, lo cual parece explicarse por a una alta incidencia de infecciones del sitio de inserción del catéter(71)(49) o bien por una distribución muy similar en la incidencia de bacteriemia asociada a CVC en ambos grupos (48% vs 52%)(72); por el contrario, para los pacientes que no posean el dispositivo (CVC) las recomendaciones no suelen ser homogéneas; 80% de los clínicos en este escenario deciden tomar hemocultivos periféricos si los pacientes no tienen foco aparente y 60% realizan este estudio si tienen síntomas de infección viral. Las conductas más drásticas suelen ser tomadas por el personal con mayor experiencia. Quién tiene la razón? Es una pregunta que debería ser esclarecida mediante estudios clínicos que definan cuál es el panorama para estos pacientes. (49)

La recomendación en este punto para el médico general, hasta tanto no contemos con estudios fuertes que nos lleven a recomendaciones basadas en la evidencia, es tratar al paciente oncológico desde cualquier escenario, como un paciente especial que requiere atención inmediata y cubrimiento antibiótico de amplio

espectro por cuanto en nuestro sistema de salud, el paciente no es cautivo y el manejo agresivo puede hacer la diferencia entre la vida y la muerte.

9. RESULTADOS:

9.1. PROBLEMAS DURANTE LA RECOLECCIÓN DE DATOS

9.1.1. Sub-registro inicial de pacientes

Uno de los problemas durante la recolección de los datos es la ausencia de estadística interna en el servicio de Oncohematología Pediátrica. Los registros de las leucemias nuevas se ubican mediante la revisión de mielogramas revisados durante el año. En la primera consulta se detectaron 59 pacientes que fueron los analizados. Sin embargo en una nueva revisión de la estadística de diagnósticos durante el año 2013 (realizada en Diciembre 2014), aparecen dos nuevos pacientes quienes al parecer eran los dos únicos registros faltantes en el análisis de datos; sin embargo hay 2 pacientes adicionales diagnosticados el 23 de Diciembre de 2013, determinados por recordación y descritos a continuación.

Ninguno de los últimos 4 pacientes mencionados fue incluido en el estudio porque al momento de determinar su ausencia en la lista de pacientes a analizar, se había cerrado ya la recolección de datos; sin embargo, se anotan en este apartado con el fin de conservar una información veraz.

Se anotan algunos datos de los pacientes obtenidos por recordación:

La primera paciente, de 12 años de edad, procedente de Aguazul Casanare, quien consultó por aproximadamente 15 días de dolor torácico asociado a hemograma con hiperleucocitosis, sin neutropenia febril, es hospitalizada en UCIP por riesgo de síndrome de lisis tumoral y se diagnostica LLA fenotipo B común, con traslocación 9;22 positiva. Tuvo mala respuesta a esteroides, pero alcanzó remisión al día 33 gracias al manejo con Imatinib.

Al continuar la terapia con el protocolo ALLIC 2009 para pacientes de Alto Riesgo, presenta Neutropenia Febril durante la consolidación (en la tercera semana), con una complicación importante por SDRA e ingreso a UCIP con requerimiento de ventilación mecánica por 15 días. Se administraron antibióticos de amplio espectro y desde entonces recibió profilaxis

secundaria con voriconazol por una probable aspergilosis (que fue documentada imagenológicamente más no microbiológicamente).

Tras esta complicación, recibió 3 bloques de quimioterapia de alto riesgo (HR1N.1, HR2N.1 y HR3N.1), y en cada uno de estos la paciente presentó episodios de neutropenia febril, siendo el último de los episodios el más crítico, con reingreso a UCIP y manejo antibiótico/antifúngico de amplio espectro. Tuvo entonces compromiso severo de su estado nutricional y anímico.

Se decidió continuar el plan de trasplante de progenitores hematopoyéticos por tener un hermano donante HLA compatible y fue llevada a este tras el último bloque de quimioterapia (HR3N.1). La paciente presenta múltiples complicaciones infecciosas y a pesar de lograr el injerto fallece en Noviembre de 2014.

La segunda paciente, de 2 años de edad, procedente de Neiva, con antecedente de Síndrome Down. Consulta por neutropenia febril asociada a pancitopenia, hepato y esplenomegalia, sin adenopatías, con ingreso a UCIP por elevación de azoados y síndrome de lisis tumoral. Se aísla en un urocultivo tomado por sonda una E. coli BLEE+, que se consideró contaminación por lo cual sólo recibió un día de manejo con cefepime.

Se diagnostica LLA fenotipo B común y se corrobora la trisomía 21 en el cariotipo para estados leucémicos. La paciente presenta buena respuesta a esteroides y remisión al día 33. Continuó tratamiento con protocolo ALLIC2009 para pacientes de riesgo intermedio, con ajuste de las dosis para evitar cardiotoxicidad (se administraron sólo 2 dosis de antraciclinas). Durante la consolidación la paciente presenta deterioro infeccioso, con bacteriemia por gram negativos requiriendo reingreso a la UCIP. Al superar el episodio de neutropenia febril la paciente continuó manejo intrahospitalario y en la primera fase M es contra-remitida a Neiva para continuar su manejo.

Finalmente, se sugiere llevar una estadística de los pacientes en tiempo real para evitar sub-registro, y se anota que todos los análisis estadísticos se hicieron únicamente con los 59 pacientes incluidos en el estudio. Se sugiere incluir los pacientes aquí mencionados en caso de darle continuidad al estudio.

9.1.2. Datos faltantes en las historias clínicas.

A continuación se enumeran y caracterizan los datos faltantes en las historias clínicas de acuerdo a las variables registradas. Esto habla de la calidad de la historia clínica al momento de ser utilizada para estudios como el presente.

- **Peso:** 10/455 pesos no fueron registrados. Todos los pesos registrados en los formularios se buscaron en las historias clínicas al momento del inicio de la quimioterapia y no en cada evento de neutropenia febril, para minimizar la pérdida de datos, pensando en que cada quimioterapia se formula de acuerdo al área de superficie corporal que se calcula con el peso; sin embargo 10/455 ciclos de quimioterapia aparecen sin peso, esto es el 2.1% de los registros.
- **Talla:** 178/455 registros faltantes. En este punto se esperaba que el registro no fuera tan fiel debido a que la talla no siempre es empleada en el cálculo del área de superficie corporal; sin embargo, era necesaria para determinar el IMC y los tipos de desnutrición. Durante el registro hubo 178 datos faltantes en 455 ciclos de quimioterapia, lo que corresponde a un 39.1%. Es relevante esta información en el sentido de la pobre observación que permite del estado nutricional de los pacientes. Por otra parte, los registros de las tallas no suelen ser confiables debido a que en muchas ocasiones los pacientes aparecen con uno o dos centímetros menos que en la talla previa. Para evaluar la tendencia nutricional se realizaron los cálculos de los registros presentes, y se realizó una tabla del comportamiento del IMC tomando como talla el valor promedio de las tallas que tuvo el paciente durante los ciclos de quimioterapia, esperando que la ganancia de talla en los 6 meses aproximados en que se reciben los ciclos de mayor intensidad fuese mínima.
- **Temperatura:** 20/257 temperaturas no registradas. El registro en las historias clínicas al ingreso de la temperatura máxima del paciente no se encontró en 20 de los 257 eventos infecciosos febriles (8%); de estos eventos, 7 fueron pacientes que consultaron por urgencias con neutropenia febril al debut de la enfermedad, 6 venían desde otra hospitalización y 7 fueron pérdidas de registro de enfermería durante la hospitalización del paciente.
- **Hora de la Fiebre:** 37/257 registros faltantes. Así mismo, el registro de la hora en que el paciente presenta el primer pico febril no aparece en 37 eventos infecciosos febriles (14% de los 257 eventos febriles), lo cual dificulta la realización de los cálculos del tiempo de indicación y administración del antibiótico. De estos 37 registros faltantes, la mitad son de pacientes neutropénicos febriles al debut y la otra mitad se distribuye entre los demás eventos infecciosos. Aquí es de gran importancia tener en cuenta que los tiempos de toma de decisiones pueden sumarse a un tiempo

de consulta prolongado que al final tiene consecuencias graves en el pronóstico del paciente por el crecimiento exponencial bacteriano.

9.1.3. Problemas relacionados con el diagnóstico de LLA

- **Cariotipos:** Teniendo en cuenta que un cariotipo confiable tiene su propia regla de validación de acuerdo al número mínimo de 20 metafases contadas, el número de cariotipos no evaluables corresponde a 30 de 50 cariotipos realizados lo cual es el 60% de los estudios. Esto llama la atención sobre todo porque es una herramienta poderosa para la clasificación del paciente por grupos de riesgo y para determinar la indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos (pacientes hipodiploides son de riesgo alto y van a trasplante). Por otra parte tenemos 9 cariotipos no realizados en los pacientes al momento de la evaluación diagnóstica, lo que corresponde al 15% de los pacientes.
- **Traslocaciones no realizadas:** En la **Tabla 16** se presenta la distribución de los resultados de las traslocaciones y el número de éstas no procesadas a los pacientes. No se realizó la t(9;22) en 17 de los pacientes (29%), y en 21 (35%) y 22 pacientes (37%) no se procesaron las traslocaciones t(4;11) y t(12;21), respectivamente. Esto es relevante, nuevamente porque las dos primeras confieren alto riesgo al paciente.
- **Status del SNC:** Todos los pacientes fueron evaluados mediante citológico del LCR. 53 son negativos, con Status 1 del SNC; sin embargo, teniendo en cuenta el porcentaje de pacientes con status 2 en otros estudios (15-20%), vale la pena resaltar la ausencia de este grupo entre los pacientes y las características de algunos reportes que llaman la atención. **Tabla 12**

Tabla 12. Descripción de citológicos con reportes inusuales clasificados en SNC Status 1.

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Descripción Dx SNC |
| algunos linfocitos B maduros? |
| Hemorrágico, con material proteináceo y células inflamatorias |
| CMF: Muestra hemorrágica sin población linfocito B inmadura. IRM columna: áreas de hiperintensidad medular a nivel de C7 a T5. acentuación de folias cerebelosas |
| Escasos linfocitos de aspecto maduro |
| ocasionales mononucleares, en los 2 citológicos que tiene. El último de los 2 es hemorrágico |
| en fondo proteináceo se observa ocasionales mononucleares |
| Eventuales linfocitos de aspecto maduro |
| ocasionales células ependimarias y linfocitos de aspecto maduro entre 0-3 x cga |
| sobre fondo con algunos eritrocitos y pmn hay moderada cantidad de celulas linfoides |

- **Calidad de la biopsia al diagnóstico:** De los 59 pacientes, 2 tienen muestras de pobre calidad (3%) (predominantemente cartílago) y 2 (3%) tienen una celularidad muy baja que no permite apreciar infiltración por células blásticas. De este modo, el 96% de las muestras tienen concordancia con el diagnóstico por CMF. En uno de los pacientes (1.7%) la CMF del diagnóstico reportó 4.1% de infiltración por linfoblastos B, de modo que el diagnóstico se realizó por mielograma y biopsia con inmunohistoquímica. Este paciente presentaba 5200 leucocitos al diagnóstico, neutropenia febril, adenopatías cervicales, compromiso óseo en huesos largos y hepatoesplenomegalia.
- **Calidad de los mielogramas durante las evaluaciones:** Al día 15 se realizaron en total 56 evaluaciones al día 15. Los cuatro faltantes fueron una paciente con diagnóstico de LLA y síndrome Down (trasladada al Instituto Nacional de Cancerología), las dos pacientes menores de un año, y un paciente de alto riesgo quien ingresó con neutropenia febril y recibió citorreducción VAC por sospecha de sarcoma; los tres últimos encontraban en UCIP y su estado crítico durante la inducción no permitió continuar la quimioterapia ni evaluar su respuesta al día 15.

De los 56 mielogramas realizados hay en total 46 diluidos (6 de éstos no permitieron el reporte de un porcentaje de blastos). Esto significa que el 82% de los mielogramas ofrecen dificultades en la evaluación. Durante las evaluaciones al día 33 por su parte, la calidad de la muestra mejora sustancialmente, de modo que 21 de los 52 mielogramas realizados (40%) estaban diluidos, pero aun así permitieron el reporte en un 29%. Es importante entonces establecer un nivel de concordancia entre los mielogramas y las CMF, lo cual aparece el siguiente punto.

9.1.3.1. Concordancia entre el mielograma y las citometrías de flujo en los puntos de evaluación (Validez de las pruebas comparadas con CMF).

En el día 15, la principal dificultad es el estado de dilución de la muestra con sangre periférica. En la **Tabla 13** se muestran los datos del mielograma y la CMF, siendo M4 el término que denota dilución de la muestra. En la Tabla 13 se analiza la concordancia por métodos estadísticos buscando el índice Kappa, que para el caso en particular es bajo.

Tabla 13. Reporte de Mielograma y CMF día 15. En verde aparecen los reportes que concuerdan y en lila los discordantes

| CMF | M1 | M1, M4 | M2 | M2, M4 | M3 | M3, M4 | M4 | NA | Total |
|--------------|----|--------|----|--------|----|--------|----|----|-------|
| 0-5% | 9 | 11 | 3 | 13 | 0 | 0 | 4 | 4 | 44 |
| 5-25% | 1 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 8 |
| >25% | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 3 | 0 | 0 | 7 |
| Total | 10 | 14 | 4 | 17 | 1 | 3 | 6 | 4 | 59 |

Tabla 14. Análisis de concordancia entre mielograma y CMF en el día 15:

| Agreement | Expected Agreement | Kappa | Std. Err. | Z | Prob>Z |
|-----------|--------------------|--------|-----------|------|--------|
| 50.85% | 33.90% | 0.2564 | 0.0703 | 3.65 | 0.0001 |

La concordancia es del 50.8%, cercana a la concordancia esperada por azar (33.9%), con índice Kappa de 0.25, el cual de acuerdo a los análisis estadísticos es un mal índice de concordancia (>0.8 excelente concordancia, >0.6 buena concordancia, >0.4 aceptable y < 0.4 pobre).

Ahora, para el día 33, la concordancia entre el mielograma y la CMF aparece graficada en las **Tablas 15 Y 16**, en las que se demuestra claramente que el porcentaje de muestras diluidas baja a 40%, permitiendo un análisis para el 29% de las muestras diluidas, de la siguiente manera:

Tabla 15. Reporte de mielograma y CMF en el día 33:

| CMF | M1 | M1, M4 | M2 | M2, M4 | M3 | M3, M4 | M4 | NA | Total |
|--------------|----|-----------|----|-----------|----|-----------|----|----|-------|
| 0-5% | 30 | 12 | 0 | 3 | 0 | 0 | 6 | 7 | 58 |
| 5-25% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| >25% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 30 | 12 | 0 | 3 | 0 | 1 | 6 | 7 | 59 |

Tabla 16. Análisis de concordancia entre mielograma y CMF en el día 33:

| Agreement | Expected Agreement | Kappa | Std. Err. | Z | Prob>Z |
|-----------|-----------------------|--------|-----------|------|--------|
| 79.31% | 68.04% | 0.3526 | 0.0926 | 3.81 | 0.0001 |

Los mielogramas concuerdan en un 79.31% con un índice Kappa de 0.35, cercano a lo aceptable.

La conclusión a la que podemos llegar con estos análisis es que la calidad de las muestras afecta notablemente la concordancia entre el mielograma y la CMF, siendo mayor este problema al día 15 donde el porcentaje de muestras diluidas excede el 80%. Al día 33 si bien baja el porcentaje de muestras diluidas, aún sigue siendo alto (40%) con afectación de los resultados del estudio.

9.1.4. Problemas durante el tratamiento de la enfermedad y de la NF

- **Aplicación adicional de quimioterapia.** Dos pacientes clasificados en alto riesgo recibieron la fase M1, la primera paciente inicialmente clasificada como riesgo intermedio, fue evaluada nuevamente en el ciclo M1 en donde se encontró una alta EMR y pasó al grupo de alto riesgo; y el segundo paciente por error en la percepción de la clasificación.
- **Durante el diagnóstico y manejo de los episodios de NF:**

- **Hemograma:** dos pacientes febriles no fueron evaluados con hemograma al momento del ingreso por lo cual no se pudo determinar si eran neutropénicos febriles o no. Se asumió con hemogramas de 3 días previos, que el conteo de neutrófilos era normal. Llama la atención que los dos pacientes estaban en mantenimiento largo. Uno de estos pacientes consultó en 8 ocasiones durante el mantenimiento largo por síntomas respiratorios y fiebre. 3 de estos episodios ocurren durante el mes de febrero y otros 3 ocurren entre septiembre y octubre. Durante sus evaluaciones la conducta médica fue en repetidas ocasiones administrar antibiótico oral (amoxicilina y amoxicilina/clavulanato). El último evento de hospitalización registra la aplicación de antibiótico endovenoso con realización de TACAR y BAL por aparición de vidrio esmerilado. Se menciona este caso en particular porque los pacientes durante el mantenimiento largo reciben también dosis de quimioterapia que los pueden llevar a neutropenia febril y en un paciente inmunocomprometido debería pensarse en gérmenes oportunistas más allá de las infecciones virales.
- **Reactantes de fase aguda:** La toma de PCR al momento del inicio de la fiebre documentando neutropenia, se hace en el 87% de los pacientes con neutropenia febril (20 pacientes de 165 no tienen reporte registrado en el sistema). Por su parte la PCT sólo se realiza en 93 de los 165 pacientes neutropénicos febriles (esto es en el 56% de los pacientes), lo que nos habla de un punto por mejorar e la evaluación del paciente neutropénico febril para definir si es un paciente de alto o bajo riesgo de bacteriemia.
- **Hemocultivos y Antibiótico:** 5 de los pacientes con diagnóstico de NF (3%) no fueron evaluados con hemocultivos; de estos 5 pacientes 3 (2%), no recibieron ningún manejo antibiótico y se les dio egreso. Estos pacientes fueron diagnosticados con infecciones virales respiratorias y se presentaron durante el mantenimiento largo. Por otra parte, cuando se revisa el número de pacientes total sin manejo antibiótico a pesar de neutropenia febril, se encuentra que fueron 6 (3.6%), de los cuales 3 fueron hemocultivados pero con reportes negativos. Estos tres pacientes se encontraban uno en consolidación y dos en Reinducción 1 fase A, y en ninguno se documentó foco. Aquí vale la pena hacer hincapié en el concepto de neutropenia febril que manejan los médicos en la atención del servicio de urgencias, porque a pesar de la ausencia de síntomas el paciente puede presentar riesgo de bacteriemia, lo cual debe ser evaluado con detalle.

9.2. PRODUCTOS DEL TRABAJO:

9.2.1 Software Intermedio para recolección de datos.

La recolección de datos supone un reto difícil cuando se trata de armar en tablas la historia de un paciente con 2 años de seguimiento durante los cuales recibe quimioterapias ambulatorias, intrahospitalarias y presenta complicaciones infecciosas que pueden llevarlo a tiempos prolongados de hospitalización. Saber en dónde se encuentran los datos y cuáles escoger, supone entrenamiento en el sistema intrahospitalario y en el tratamiento de la LLA.

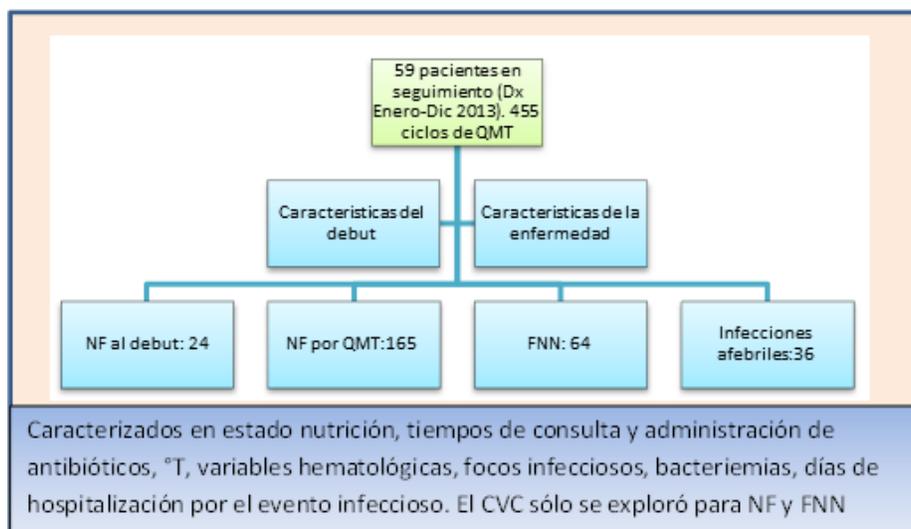
El diseño exclusivo de esta herramienta y su puesta a prueba llevó un tercio del tiempo destinado al proyecto. Es una herramienta que permitirá la continuidad del trabajo y se diseñó con el fin de homogenizar y darle fidelidad a los datos consignados para el posterior análisis.

El tiempo de entrenamiento para aprender a emplear la herramienta es de aproximadamente 4 horas, con curva de aprendizaje de 10 pacientes, inicialmente cada uno en 6 horas; con cada paciente consignado, la herramienta se hace más amigable y permite hacer los ingresos con mayor facilidad.

9.2.2. Análisis Demográficos y características de la enfermedad

Se estudiaron 59 pacientes diagnosticados entre Enero 1 de 2013 y Diciembre 31 de 2013. En la gráfica 10 se muestra el diseño general del estudio.

Gráfica 10: Diseño general del estudio



En la **Tabla 17** se enumeran las características pondoestaturales, de edad, régimen de afiliación y procedencia, de los pacientes al ingreso.

Tabla 17. Características generales de los pacientes

| Variables a Analizar | Protocolo de Quimioterapia ALLIC 2009 | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|-----------------|---------------|--------------|
| | Riesgo Alto | Riesgo Intermedio | Riesgo Estándar | < 1 año | Total |
| Número de pacientes: n(%) | 14 (23.7%) | 38 (64.4%) | 5(8.47%) | 2 (3.4%) | 59 (100%) |
| Edad media de los pacientes +/- DS | 7.1 +/- 3.7 | 6.6 +/-4.6 | 2.8 +/-1.5 | 0.83 +/- 0.11 | 6.38 +/- 4.4 |
| Distribución por Género: n(%) | | | | | |
| Hombres | 9 | 21 | 3 | 0 | 33(55.93%) |
| Mujeres | 5 | 17 | 2 | 2 | 26(44.07%) |
| Régimen en el sistema de salud | | | | | |
| C | 8 | 27 | 4 | 2 | 41(69.49%) |
| S | 6 | 11 | 1 | 0 | 18(30.59%) |
| Procedencia por Departamentos n(%) | | | | | |
| Bogotá | 9 | 19 | 4 | 1 | 33(55.93%) |
| Meta | 1 | 4 | 1 | 1 | 7(1.86%) |
| Tolima | 1 | 5 | 0 | 0 | 6(10.17%) |
| Cundinamarca | 0 | 5 | 0 | 0 | 5(8.47%) |
| Boyacá | 1 | 3 | 0 | 0 | 4(6.78%) |
| Casanare | 1 | 3 | 0 | 0 | 4(6.78%) |
| Estado Nutricional IMC al inicio del tratamiento (Evaluación Z score).....DNT | 7 | 13 | 1 | 1 | |
| Delgadez Extrema (<-2) | 3 | 3 | 0 | 0 | 6(10.1%) |
| Riesgo de delgadez (≥-2 a ≤-1) | 4 | 10 | 1 | 1 | 16(27.1%) |
| Adecuado para la edad (≥-1 a ≤ 1) | 4 | 25 | 4 | 1 | 34(57.6%) |
| Sobrepeso (>1 a ≤ 2) | 2 | 0 | 0 | 0 | 2(3.3%) |
| Obesidad (>2) | 1 | 0 | 0 | 0 | 1(1.69%) |
| Desnutrición (de cualquier tipo) al iniciar tratamiento | 5 | 3 | 0 | 0 | 8(13.5%) |
| DNT Aguda | 1 | 2 | 0 | 0 | 3(5%) |
| DNT Crónica | 2 | 0 | 0 | 0 | 2(3.3%) |
| DNT Global | 2 | 1 | 0 | 0 | 3(5%) |

Se distribuyen los 59 pacientes por riesgo, predominando los pacientes de riesgo Intermedio (64.4%), seguidos del riesgo alto (23.7%) y por último los pacientes del riesgo estandar (8.4%).; esta distribución difiere un tanto de la encontrada en el

estudio ALLIC 2002 (RI: 52%, RE:31% y RA:17%) La distribución por género es homogénea al igual que en la serie ALLIC 2002 Intercontinental. Predomina el régimen de salud contributivo entre los pacientes atendidos (69.5%). Los pacientes de régimen subsidiado si bien se distribuyen más en el grupo Intermedio, es mayor en proporción dentro del grupo de riesgo alto, superando el 40%; esto puede suponer aún mayores dificultades en la atención del paciente que tiene mayores probabilidades de presentar eventos de neutropenia febril por la intensidad de la quimioterapia.

Proceden fundamentalmente de Bogotá y los llanos orientales. En el riesgo intermedio se encuentra la mayor parte de los pacientes procedentes de fuera de Bogotá.

En cuanto al estado nutricional, el 37% de los pacientes presenta delgadez cuando consultan por los síntomas. Los demás, a pesar de presentar síntomas de la enfermedad, si bien pudieron presentar síntomas constitucionales, no tuvieron gran repercusión sobre el IMC al ingreso. Si se revisan los pacientes de acuerdo a las definiciones establecidas de desnutrición, encontramos sólo 13% de los pacientes con algún estado de desnutrición. Llama la atención que quienes presentan mayor compromiso en esta variable son los pacientes de Alto Riesgo, con 50% de delgadez y 36% de desnutrición de algún tipo, lo cual nuevamente los pone en desventaja en términos de déficit energético para el inicio de un tratamiento de alta intensidad.

Tabla 18. Síntomas y signos al debut

| Variables a Analizar | Protocolo de Quimioterapia ALLIC 2009 | | | | |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|-----------------|---------|------------|
| | Riesgo Alto | Riesgo Intermedio | Riesgo Estándar | < 1 año | Total |
| Edad (distribución por grupos) | | | | | |
| 1-5 años | 6 | 18 | 5 | 2 | 31(52.54%) |
| 6-9 años | 4 | 11 | 0 | 0 | 15(25.42%) |
| 10-17 años | 4 | 9 | 0 | 0 | 13(22.03%) |
| Debut de la enfermedad: n(%) | | | | | |
| Compromiso Extramedular | 13 | 32 | 5 | 1 | 51(86.4%) |
| Sin compromiso | 1 | 6 | 0 | 1 | 8 (13.5%) |
| Compromiso por adenopatías (axilares, epitrocleares, cervicales) | 9 | 18 | 3 | 1 | 31(52.5%) |
| Compromiso óseo | 3 | 9 | 2 | 0 | 14(23.7%) |
| Hepatoesplenomegalia | 8 | 20 | 2 | 1 | 31(52.5%) |
| Compromiso por Nefromegalia | 1 | 5 | 1 | 0 | 7(11.8%) |
| Debuta con NF | | | | | |
| SI | 6 | 15 | 2 | 1 | 24(40.67%) |
| NO | 8 | 23 | 3 | 1 | 35(59.63%) |

En la **tabla 18** se evalúan los signos y síntomas de la enfermedad al debut. La mayor parte de los pacientes son menores de 6 años (52.5%) lo que concuerda con la distribución en el grupo ALLIC 2002 (51.9%). En los grupos Intermedio y Alto, la mitad de los pacientes son mayores de 6 años y de esta mitad, el 50% (para ambos grupos) son adolescentes. De manera que están uniformemente distribuidos entre estos dos grupos.

Al debut de la enfermedad el 86% de los pacientes presentan compromiso extramedular evidenciado por hepatoesplenomegalia, adenopatías patológicas y compromiso óseo. No hay diferencias en la incidencia del compromiso extramedular de acuerdo al grupo de riesgo. Aquí se llama la atención en cuatro pacientes con debut especial de la enfermedad: M.I.T. debutó con una masa en tibia derecha y hepato esplenomegalia masivas, N.G. debutó con una masa renal y en húmero izquierdo, B.S.C debutó con un síndrome vaso-oclusivo que lo llevó a establecer el diagnóstico inicial de anemia de células falciformes y 15 días después se diagnosticó LLA, y por último, A.C.R. venía con diagnóstico de Artritis Reumatoide, en manejo con esteroides y metotrexate. Debutó con pancitopenia, sin otros signos ni síntomas importantes.

Por otra parte, es importante el debut de los pacientes con algún tipo de infección, en este caso Neutropenia febril. 40.67% de todos los pacientes la presentan, en los diferentes grupos de riesgo.

En cuanto a las características de la leucemia al diagnóstico, **Tabla 19**, sólo hay 7% de leucemias de fenotipo T comparadas con 93% de Leucemias de fenotipo B común, lo que dista en alguna medida de los hallazgos del grupo ALLIC 2002 Intercontinental (LLA-T:13%, LLA-B:83%); sin embargo, cuando se evalúa el número de pacientes con fenotipo T en el riesgo alto, vemos como el 28% de los pacientes está en el fenotipo T, lo cual concuerda exactamente con la distribución del fenotipo en el Alto riesgo al interior del estudio ALLIC 2002 (LLAT-AR:27.9% y LLAB-AR:67.1%)

El status del SNC llama la atención en nuestro grupo de pacientes porque no tenemos pacientes con Status 2, y tan sólo hay un paciente con compromiso. Si comparamos estos análisis con el estudio ALLIC 2002, encontramos un déficit importante en el diagnóstico del status 2, que parece ser más frecuente incluso que el 3; sus análisis informan SNC 1: 88.6%, SNC 2:5.1% y SNC3:3.6%. En la tabla se examina aparte un grupo en particular, que son pacientes con Status 1 pero con alguna duda por encontrar una neuroimagen dudosa o por encontrar una nota de patología al examinar los citológicos en la que se sugiere el estudio por CMF del LCR. Aquí debemos señalar que en algunos pacientes se realizó la CMF

con reportes negativos, pero es fundamental diseñar un protocolo de estudio del líquido mediante el uso de esta técnica.

En el conteo de leucocitos, los superiores a 100.000 células/ μ l, están todos en el grupo de alto riesgo, pero en general, el 94% de los pacientes tienen menos de 100.000 leucocitos/ μ l y el 73% tiene menos de 20.000 células/ μ l, con lo que seguramente tienen menor probabilidad de recaída.

Sobre el cariotipo y la invalidación de la mayor parte de los resultados, ya se habló en el ítem “*problemas relacionados con el diagnóstico de LLA*”; se llama la atención sobre un único paciente con hipodiploidía en el riesgo alto, una paciente con trisomía 21, el 10% de pacientes con traslocación 12;21 incluso en un paciente de alto riesgo y de fenotipo T (Santiago Orozco), y la ausencia de las otras traslocaciones de alto riesgo (4;11 y 9;22), aclarando que la primera de estas es muy frecuente en la población pediátrica (hasta 50% en los pacientes de alto riesgo de acuerdo a lo publicado por el Dr. Pui (40)). También vale la pena resaltar el caso de uno de los pacientes de alto riesgo con traslocación (15;17) detectada por cariotipo en 3 de 5 metafases. No se detectó por FISH. Queda entonces la duda respecto al reporte del cariotipo.

Tabla 19. Características de la enfermedad al dx: diagnóstico completo al inicio del tratamiento

| Variables a Analizar | Protocolo de Quimioterapia ALLIC 2009 | | | | |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|-----------------|---------|------------|
| | Riesgo Alto | Riesgo Intermedio | Riesgo Estándar | < 1 año | Total |
| Fenotipo de LLA | | | | | |
| T | 4 | 0 | 0 | 0 | 4(6.78%) |
| B | 10 | 38 | 5 | 2 | 55(93.22%) |
| Status de SNC | | | | | |
| 1 | 10 | 34 | 5 | 0 | 49(83.05%) |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1(1.69%) |
| 1* (Dudoso, clasificado como 1) | 3 | 4 | 0 | 2 | 9(15.25%) |
| Leucocitos al diagnóstico (cell/mm³) | | | | | |
| <20.000 | 6 | 32 | 4 | 1 | 43(72.88%) |
| 20.000-100.000 | 4 | 7 | 1 | 1 | 13(22.03%) |
| ≥100.000 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3(5.08%) |
| Cariotipo | | | | | |
| Hipodiploide | 1 | 0 | 0 | 0 | 1(1.69%) |
| Normal | 2 | 11 | 2 | 0 | 15(25.42%) |
| No evaluable | 7 | 20 | 1 | 2 | 30(50.85%) |

| | | | | | |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------|------------------------|------------------------|-----------------|
| No realizado | 2 | 5 | 2 | 0 | 9(15.25%) |
| Hiperdiploide | 2 | 2 | 0 | 0 | 4(6.78%) |
| Traslocación 9;22 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Positiva | | | | | |
| Negativa | 10 | 27 | 4 | 1 | 42(71.4%) |
| No realizada | 4 | 11 | 1 | 1 | 17(28.8%) |
| Traslocación 4;11 | | | | | |
| Positiva | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Negativa | 9 | 24 | 3 | 1 | 37(62.7%) |
| No realizada | 5 | 14 | 2 | 1 | 22(37.2%) |
| Traslocación 12;21 | | | | | |
| Positiva | 1 | 4 | 1 | 0 | 6(10.1%) |
| Negativa | 9 | 19 | 3 | 1 | 32(54.2%) |
| No realizada | 4 | 15 | 1 | 1 | 21(35.5%) |
| Otras traslocaciones/cariotipos complejos | 1 t(15,17) 3 (cariotipo complejo) | 1 (47xx,+21) | 3 (cariotipo complejo) | 1 (cariotipo complejo) | 9 complejos |

La **tabla 20** evalúa las características de las evaluaciones de la enfermedad (días 8, 15 y 33). Todos los pacientes con mala respuesta a esteroides (10%) son menores de un año y de alto riesgo. Al comparar estos resultados con el estudio ALLIC 2002, encontramos que para ellos, la mitad de los pacientes de alto riesgo tienen mala respuesta a esteroides, mientras para nuestra población sólo el 35% presentan esta evaluación de mal pronóstico.

Al día 15 el 40% de los pacientes tienen remisión morfológica determinada por mielograma, lo que concuerda con CMF <0.1%, teniendo en cuenta el apartado de concordancia entre estas dos pruebas. Al día 33, sólo hay una paciente sin remisión (esta paciente es A.C.R., quien venía en manejo con Metotrexate y esteroides para Artritis Reumatoide y quien seguramente tenía una enfermedad resistente, más no refractaria ya que alcanzó remisión de la enfermedad al día 48). Se evaluaron los reportes de la EMR al día 33, y de allí llama la atención que sólo el 50% de los pacientes tienen EMR negativa. El comportamiento de estos pacientes comparados con quienes tenían EMR +, sólo se sabrá con el seguimiento de los niños para definir si hay mayores recaídas en este último grupo.

Tabla 20. Características de la enfermedad: Evaluaciones al día 8, 15 y 33

| Variables a Analizar | Protocolo de Quimioterapia ALLIC 2009 | | | | |
|---------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|-----------------|---------|-----------|
| | Riesgo Alto | Riesgo Intermedio | Riesgo Estándar | < 1 año | Total |
| Respuesta a esteroides | | | | | |
| Buena (< 1000 blastos al día 8) | 9 | 38 | 5 | 1 | 53(89.8%) |
| Mala (>1000 blastos al día 8) | 5 | 0 | 0 | 1 | 6(10.1%) |
| Biopsia de Médula ósea día 15 | | | | | |
| M1 | 3 | 17 | 3 | 1 | 24(40.6%) |
| M2 | 6 | 16 | 0 | 0 | 22(37.2%) |
| M3 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4(6.7%) |
| M4 (diluidas con reporte) | 9 | 26 | 5 | 0 | 6(10.1%) |
| M4 diluidas que no permiten reporte | 0 | 4 | 2 | 0 | |
| No realizadas (fallece, abandono, traslado) | 1 | 1 | 0 | 1 | 3(5%) |
| CMF día 15 | | | | | |
| ≥10% | 11 | 2 | 1 | 1 | 15(25.4%) |
| ≥0.1-10% | 2 | 17 | 0 | 0 | 19(32.2%) |
| <0.1% | 1 | 19 | 4 | 1 | 25(42.3%) |
| Remisión día 33 | | | | | |
| M1 | 9 | 31 | 4 | 0 | 44(74.5%) |
| M2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3(5%) |
| M3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1(1.6%) |
| M4 (diluidas) | 1 | 4 | 1 | 0 | 6(10.1%) |
| Indeterminado (fallece, abandono, traslado) | 1 | 2 | 0 | 2 | 5(8.4%) |
| CMF día 33 | | | | | |
| >5% | 1 | 0 | 0 | 0 | 1(1.8%) |
| ≥0.01-5% | 7 | 13 | 2 | 0 | 22(41.5%) |
| <0.01% | 4 | 23 | 3 | 0 | 30(56.6%) |

9.2.3. Clasificación por grupos de riesgo en los pacientes estudiados:

A continuación se muestran las variables que hacen a cada paciente perteneciente a un grupo de riesgo determinado. **Tablas 21, 22 y 23**

Tabla 21: Clasificación de riesgo alto. En rojo aparecen las casillas que clasifican a los pacientes en alto riesgo

| Edad (Años) | leucocitos al c | Blastos d8 | Cariotipo | Metafasas | traslocaciones | SNC DX | D15 CMF% | D33 CMF% |
|-------------|-----------------|--------------|------------------------------------|-----------|----------------|-----------|----------|----------|
| 15 | 31570 | 1981 | 46XX | 19 | NEGATIVAS | STATUS 3 | 71.48 | 12.4 |
| 5 | 8270 | 1100 | 52-54XY | 17 | NEGATIVAS | STATUS 1 | 14.67 | 0.98 |
| 3 | 5810 | 218 | 51XX | 17 | NEGATIVAS | STATUS 1 | 36.2 | 0.01 |
| 3 | 1610 | Recibido VAC | NO REALIZADO | 0.01 | NO REALIZADO | STATUS 1* | . | . |
| 10 | 102000 | 888 | HIPODIPLOIDE | 9 | NEGATIVAS | STATUS 1* | 77 | . |
| 4 | 5290 | 0 | 46XY | 15 | NEGATIVAS | STATUS 1 | 18.9 | 0 |
| 10 | 88260 | 53.432 | 46XY; 6(q-) 10(q-) | 18 | NEGATIVAS | STATUS 1* | 2.7 | 0 |
| 10 | 152000 | 1483 | EN TRES METAFASAS POSIBLE t(15;17) | 3 | NEGATIVAS | STATUS 1 | 3.5 | 0.06 |
| 6 | 35540 | 0 | 52,XXY,+6,+10,+13,+17,+21 | 19 | NO REALIZADO | STATUS 1 | 40 | 0.02 |
| 8 | 4430 | 0 | 46XY | 13 | NEGATIVAS | STATUS 1 | 34.2 | 0.14 |
| 8 | 144830 | 0 | 46XX | 20 | NEGATIVAS | STATUS 1 | 22 | 0.25 |
| 1 | 81450 | 881 | NO REALIZADO | 0.01 | NO REALIZADO | STATUS 1 | 0.01 | 0 |
| 8 | 62480 | 3046 | 46XY | 20 | NEGATIVAS | STATUS 1 | 42.7 | 0 |
| 2 | 8010 | 0 | 54-55XXX,+9,+10,+14,+15,+21,+22 | 6 | NO REALIZADO | STATUS 1 | 34 | 1.6 |

Tabla 22. Clasificación de Riesgo Estándar

| leucocitos al c | Blastos d8 | traslocaciones | t (12;21) | t (4;11) | D15 CMF% | D33 CMF% |
|-----------------|------------|----------------|--------------|--------------|----------|----------|
| 9150 | 0 | NO REALIZADO | NO REALIZADO | NO REALIZADO | 0.07 | 0.02 |
| 3300 | 0 | NEGATIVA | NEGATIVA | NEGATIVA | 0.06 | 0.01 |
| 8810 | 520 | NEGATIVA | POSITIVA | NEGATIVA | 0.01 | 0 |
| 4920 | 0 | NEGATIVA | NEGATIVA | NEGATIVA | 11 | 0 |
| 28830 | 0 | NEGATIVA | NEGATIVA | NO REALIZADO | 0.002 | 0 |

Tabla 23: Clasificación de Riesgo Intermedio. En amarillo aparecen las razones resaltadas para configurar el riesgo intermedio de cada uno de los pacientes

| Edad (Años) | Leucocitos al μ | Blastos d8 | Cariotipo | MF dx (fenotig | D15 CMF % | D33 CMF% |
|-------------|---------------------|------------|--------------------|----------------|-----------|----------|
| 9 | 15120 | 0 | 46XX | B COMUN | 0.69 | 0.004 |
| 17 | 2410 | 0 | 45XY/46XY,9(P | B COMUN | 0.72 | 0.006 |
| 4 | 7490 | 0 | 46XY | B COMUN | 1.6 | 0.02 |
| 3 | 62270 | 0 | 46XX,N METAFASE | B COMUN | 0.04 | 0.01 |
| 3 | 4880 | 0 | 46XX,N METAFASE | B COMUN | 0.9 | 0.002 |
| 4 | 7120 | 0 | 46XY | B COMUN | 3 | 0.001 |
| 6 | 1920 | 0 | 47XX,+21 | B COMUN | . | . |
| 13 | 14700 | 0 | 46XX | B COMUN | 1.4 | 0 |
| 2 | 15680 | 0 | 46XY | B COMUN | 7.2 | 0 |
| 7 | 3500 | 0 | 46XY | B COMUN | 0.68 | 0.3 |
| 2 | 3190 | 0 | 46XY | B COMUN | 3.7 | 0.03 |
| 2 | 26230 | 0 | 46XY | B COMUN | 1.4 | 0 |
| 3 | 1590 | 0 | 46XX | B COMÚN | 7.6 | 0.007 |
| 5 | 7340 | 0 | 46XX | B COMÚN | 4.3 | 0 |
| 12 | 5750 | 0 | 46XY | B COMÚN | 0.4 | 0 |
| 6 | 3710 | 0 | 46XY | B COMÚN | 0 | 0 |
| 12 | 89230 | 0 | 46XX | B COMÚN | 7.8 | 0.6 |
| 16 | 19770 | 0 | 46XX | B COMÚN | 1 | 0 |
| 14 | 7140 | 60.4 | 46XX | B COMÚN | 2.5 | 0.06 |
| 1 | 5200 | 458 | 46XY | B COMÚN | . | . |
| 12 | 17300 | 74.8 | 46XY | B COMÚN | 0.1 | 0.01 |
| 12 | 5040 | 0 | 46XX, PARIDAD ENT | B COMÚN | 0.9 | 0.1 |
| 9 | 82000 | 0 | 46XX | B COMÚN | 0.58 | 0 |
| 3 | 7060 | 0 | 46XX | B COMÚN | 0.2 | 0 |
| 3 | 7060 | 38.4 | 46XX, COMPLEJO MOD | B COMÚN | 1.4 | 0.46 |
| 7 | 1250 | 0 | 46XX, CON ADHERIDA | B COMÚN | 0.3 | 0.03 |
| 6 | 2830 | 0 | 46XX | B COMÚN | 2.5 | 0 |
| 7 | 4720 | 0 | 46XY | B COMÚN | 1.4 | 0.05 |
| 6 | 1560 | 0 | 46XX,N METAFASE | B COMÚN | 0.004 | 0.007 |
| 2 | 23380 | 0 | 46XX,N METAFASE | B COMÚN | 0.9 | 0.006 |
| 7 | 6030 | 75.8 | 46XX,N METAFASE | B COMÚN | 0.3 | 0 |
| 3 | 4430 | 0 | 46XY | B COMÚN | 0.1 | 0.02 |
| 3 | 27000 | 0 | 46XY | B COMÚN | 1.6 | 0.002 |
| 17 | 2060 | 0 | 46XX | B COMÚN | 6 | 0 |
| 2 | 3450 | 647 | 46XY | B COMÚN | 1.9 | 0.02 |
| 9 | 13050 | 0 | 46XX | B COMÚN | 0.4 | 0 |
| 6 | 3170 | 0 | 46XX,14,-15,-16,+1 | B COMÚN | 0.06 | 0 |
| 3 | 2720 | 0 | 46XX | B COMÚN | 0.2 | 0 |

9.2.4. Características de los eventos infecciosos.

La recolección de los episodios de neutropenia febril específicamente se hace difícil debido a la definición de ésta, motivo por el cual se decidió ingresar todos los eventos infecciosos de los pacientes y luego filtrar de acuerdo a los criterios diagnósticos aquellos con neutropenia febril.

Se encontraron en total 293 eventos infecciosos de los cuales 165 son neutropenias febriles secundarias a quimioterapia (durante el tiempo del tratamiento), 24 son neutropenias febriles al debut (esto significa que los pacientes no habían recibido ningún tipo de quimioterapia al momento de presentar el primer picos febril), 36 son eventos infecciosos no febriles (de pacientes con alguna sintomatología localizada que no presentan fiebre pero que son tratados en el contexto de su inmunosupresión) y 64 son fiebre sin neutropenia, de pacientes que probablemente recibieron bloques de quimioterapia y pegfilgrastim, razón por la cual su conteo de neutrófilos es normal o alto. Las infecciones no neutropénicas al debut se refieren a los pacientes que presentaron pico febril pero no tenían un CAN inferior a 1000. **Tabla 24.**

Se consideró pertinente generar esta clasificación debido a que probablemente las neutropenias febriles al debut no exhiben el mismo comportamiento que las neutropenias febriles generadas por la toxicidad de la quimioterapia, y esto no está establecido claramente en la literatura.

En la **tabla 24** también se define si hubo algún tipo de desnutrición desarrollada durante el tratamiento de la enfermedad. Esto es cierto para el 22% de los pacientes y en especial para los pacientes de alto riesgo de los que el 50% presentan desnutrición de cualquier tipo y principalmente global, de modo que para este grupo de riesgo, los pacientes suelen mantenerse en el estado nutricional con el que empezaron (siendo 50% desnutridos de base).

Tabla 24. Tabulación de los eventos infecciosos en general:

| Variables a Analizar | Protocolo de Quimioterapia ALLIC 2009 | | | | |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|-----------------|----------|------------|
| | Riesgo Alto | Riesgo Intermedio | Riesgo Estándar | < 1 año | Total |
| Número de pacientes: n(%) | 14 (23.7%) | 38 (64.4%) | 5 (8.47%) | 2 (3.4%) | 59 (100%) |
| Número de eventos infecciosos durante el tratamiento: n(%) | 95 | 168 | 27 | 3 | 293 (100%) |
| Número de eventos de NF durante el tratamiento | 64 | 80 | 18 | 2 | 165(56.3%) |

| | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------------|
| Número de Infecciones No neutropénicas (Fiebre sin neutropenia) | 12 | 47 | 5 | 0 | 64(21.8%) |
| Número de Infecciones No febriles | 13 | 22 | 1 | 0 | 36 (12.2%) |
| Neutropenia febril al debut | 5 | 16 | 2 | 1 | 24(8.1%) |
| Infecciones no neutropénicas al debut | 1 | 3 | 0 | 0 | 4(1.37%) |
| DNT Desarrollada durante el tratamiento | 7 | 5 | 1 | 0 | 13(22%) |
| DNT Aguda | 1 | 1 | 0 | 0 | 2(3%) |
| DNT crónica | 1 | 2 | 0 | 0 | 3(5%) |
| DNT Global | 5 | 2 | 1 | | 8(13%) |

9.2.4.1. Neutropenia Febril al debut. Tabla 25.

Los pacientes con este tipo de neutropenia tienen un tiempo promedio de consulta por primera vez de 59.8 +/- 66 días en general, lo que habla del tiempo de atraso al diagnóstico.

El tiempo de orden de antibiótico se refiere al tiempo que toma el médico en evaluar al paciente y tomar la decisión de iniciar el manejo. En este caso es de alrededor de 4 horas, lo cual no es un tiempo muy largo, pero sigue siendo una medida que se puede optimizar. Por su parte, el personal de enfermería en urgencias tiene una velocidad de operación aceptable, de 2 horas desde la indicación del antibiótico hasta el inicio de la administración del medicamento. Si bien no son tiempos largos, en un paciente neutropénico febril es importante que los tiempos se minimicen. La temperatura máxima de los pacientes para todos los grupos de riesgo no supera los 39°C lo cual habla de eventos de bajo riesgo de bacteriemia. El conteo de neutrófilos en promedio es de 243 +/- 220 células/ μ l, siendo más bajos los conteos para los pacientes de riesgo alto y mayores para los estandar. La Hb en general es de 8 +/- 2.5 g/l, con muy pocos pacientes con niveles inferiores a 7g/l y superiores a 9 g/l. El conteo plaquetario se mantiene entre 50 y 100.000 células/ μ l. La PCR oscila entre 48 y 100 mg/dl, siendo positiva en la mayoría de los casos, al igual que la PCT que tiene valores positivos, siendo superior en los pacientes de riesgo intermedio.

En cuanto a los desenlaces, la mayoría de los pacientes con NF al debut de la enfermedad no tienen foco determinado (46%), pero en quienes hay un foco, el más frecuente suele ser respiratorio (33%), seguido de tejido celular subcutáneo, genitourinario y neurológico. El 20% de estos pacientes tiene bacteriemia y el

45.8% ingresan a la UCIP, lo que nos habla de unos desenlaces bastante similares al de las neutropenias febriles secundarias a quimioterapia.

Tabla 25. Neutropenia febril al debut

| Variables a Analizar | Protocolo de Quimioterapia ALLIC 2009 | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|-----------------|-------------|---------------------|
| | Riesgo Alto | Riesgo Intermedio | Riesgo Estándar | < 1 año | Total |
| Tiempo promedio de consulta: media+/- DS | 46.4 +/-64 | 14 | 74.01 +/- 72.2 | - | 59.8 +/- 65.9 |
| Tiempo de orden de AB: media+/- DS | 5 +/- 6.1 | 3 +/-3.6 | 8.8 | 0.5 | 3.6+/- 4.6 |
| Tiempo de administración AB: media+/- DS | 0.92 +/-0.5 | 2.2 +/- -2.2 | 3.1 +/- .14 | 3.7 | 2.1 +/- 2 |
| Máxima °T: media +/- DS | 38.9 +/- 1 | 38.8 +/- 0.5 | 39 | 38.5 | 38.8 +/- 0.6 |
| Hallazgos de Laboratorio al día 0: media+/- DS | | | | | |
| CAN (Cell/mm ³) | 173 +/- 161 | 230 +/- 197 | 640 +/- 183 | 20 | 243 +/- 220 |
| CAL (Cell/mm ³) | 8116 +/- 7660 | 3425 +/- 2221 | 32900+/-1074 | 3350 | 4388 +/- 4158 |
| CAM (Cell/mm ³) | 643 +/- 591 | 198 +/- 240 | 185 +/- 176 | 90 | 269 +/- 345 |
| Hb (g/dL) | 7.4 +/- 1.8 | 7.9 +/- 2.5 | 7.75 +/- 2.4 | 13.4 | 8.01 +/- 2.51 |
| Plt (x10 ³ /mm ³) | 72400 +/- 101000 | 60250 +/- 42215 | 81500 +/- 81550 | 36000 | 63541 +/- 61381 |
| PCR (mg/dL) | 55.5 +/- 47 | 88.7 +/- 111 | 48 | - | 79.6 +/-98 |
| PCT (ng/mL) | 2.1 +/- 2.6 | 4.7 +/- 9.3 | - | - | 4.1 +/- 8.01 |
| Desenlaces: n(%) | | | | | |
| Focos infecciosos más frecuentes | | | | | |
| 1: Sin foco documentado | 2 | 7 | 1 | 1 | 11 (46) |
| 2: mucosas y gastrointestinal | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 (4%) |
| 3: Respiratorio (Incluye foco ótico y sinusal) | 2 | 5 | 1 | 0 | 8 (33%) |
| 4: Piel y faneras | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 (4%) |
| 5: Viral | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 (4%) |
| 6: Asociado a CVC | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7: Genitourinario | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (4%) |
| 8: Neurológico | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 (4%) |
| 9: Bacteriemia sin otro foco | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Porcentaje de pacientes con Bacteriemia documentada (Hemocultivos positivos) | 1(4.1%) | 4(16.1%) | 0(%) | 0(%) | 5(20.8%) |
| Porcentaje de pacientes con ingreso a UCIP | 5(20.8%) | 7(29.7%) | 0 | 0 | 11(45.8%) |
| Días de hospitalización por NF | 36.4 +/- 35 | 14.7 +/- 10 | 10.5 +/- 3.5 | 11 | 18.75 +/- 19 |

9.2.4.2. Neutropenia Febril secundaria a quimioterapia. Tabla 26

Tabla 26. Neutropenia febril secundaria a quimioterapia

| Variables a Analizar | Protocolo de Quimioterapia ALLIC 2009 | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | Riesgo Alto | Riesgo Intermedio | Riesgo Estándar | < 1 año | Total |
| Eventos de NF | 64 | 80 | 19 | 2 | 165 (100%) |
| Ciclos de QMT registrados | 149 QMT | 342 QMT | 54QMT | 1 QMT | |
| % de NF en los ciclos recibidos | 42% | 23% | 35% | 200% | |
| N. de pacientes que ingresan desde casa: n(%) | 38 | 47 | 12 | 0 | 97(58.7%) |
| Tiempo promedio que tardan en consultar: media +/- DS | 11.1 +/- 19.8 | 26 +/- 48 | 10.7 +/- 17.3 | 0 | 12.7 +/- 24 |
| Tiempo en horas para el inicio de AB: media +/- DS | 1.6 +/- 1.3 | 1.5 +/- 4 | 3.1 +/- 4 | 0 | 1.7 +/- 3.2 |
| Tiempo promedio sin antibiótico desde el inicio de la fiebre: media +/- DS | 13.5 +/- 16.5 | 14.8 +/- 20.7 | 32.7 +/- 46.6 | 0 | 16.6 +/- 24.6 |
| N. de pacientes que ya están hospitalizados cuando presentan fiebre: n(%) | 26 | 33 | 7 | 2 | 68(41.2%) |
| Tiempo en horas para el inicio de AB (desde la fiebre hasta que lo valora el MD) | 3.8 +/- 9.3 | 1.7 +/- 2.7 | 1.1 +/- 0.3 | 1.95 | 2.5 +/- 6.1 |
| Tiempo promedio sin antibiótico desde el inicio de la fiebre (hasta la administración): | 5 +/- 13.2 | 4.6 +/- 8.7 | 4 +/- 5.4 | 7.5 +/- 6.3 | 4.8 +/- 10.3 |
| Días de aparición de la fiebre desde la última aplicación de QMT: media +/- DS | 3.6 +/- 3.5 | 2.7 +/- 3.8 | 1.8 +/- 2.5 | 0.5 +/- 0.7 | 2.9 +/- 3.6 |
| Para eventos dentro de los primeros 7 días | 60 | 73 | 18 | 2 | 153(92.7%) |
| Para eventos más allá de los primeros 7 días | 4 | 7 | 1 | 0 | 12(7.2%) |
| Uso de CVC: n(%) | 34 [Estimado de 46] | 7 | 0 | 2 | 43(26.06%) |
| Máx. temp | 38.9 +/-1 | 38.8 +/-0.5 | 39 | 38.5 | 38.8 +/- 0.63 |
| Hallazgos de Laboratorio al día 0: media +/- DS | | | | | |
| CAN (Cell/mm ³) | 137.7 +/- 203 | 159.2 +/-213 | 204.3 +/-264 | 15 +/- 7 | 154.3 +/-215 |
| CAL (Cell/mm ³) | 424.5 +/- 685.3 | 741.9 +/- 1057 | 830.2 +/- 1225 | 295 +/- 162 | 622.1 +/- 953.6 |
| CAM (Cell/mm ³) | 96.3 +/-227 | 209.6 +/- 1024 | 260.7 +/- 584 | 5 +/- 7 | 168.6 +/- 748.9 |
| Hb (g/dL) | 9.0 +/- 1.9 | 9.3 +/- 2.6 | 9.5 +/- 2 | 10.4 +/- 2.4 | 9.3 +/- 2.3 |
| Plt (x10 ³ /mm ³) | 49593 +/- 57046 | 88308 +/- 99132 | 165105 +/- 129330 | 74000 +/- 16970 | 81883.7 +/- 95087 |
| PCR (mg/dL) | 72.7 +/- 91.2 | 56.4 +/- 63.7 | 98.9 +/- 100.1 | 48 | 67.7 +/- 80.5 |
| PCT (ng/mL) | 10.3 +/- 30 | 1.5 +/- 2.8 | 8.9 +/- 14 | 0.2 | 5.8 +/- 20 |
| Desenlaces: n(%) | | | | | |

| Focos infecciosos más frecuentes | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------|--------------|------------|------------|
| 1: Sin foco documentado | 11 | 9 | 3 | 0 | 23(14%) |
| 2: mucosas y gastrointestinal | 23 | 21 | 2 | 2 | 48(29.2%) |
| 3: Respiratorio (Incluye foco ótico y sinusal) | 10 | 23 | 9 | 0 | 42(25.6%) |
| 4: Piel y faneras | 6 | 4 | 2 | 0 | 12(7.3%) |
| 5: Viral | 7 | 8 | 2 | 0 | 17(10.3%) |
| 6: Asociado a CVC | 3 | 1 | 0 | 0 | 4(2.4%) |
| 7: Genitourinario | 2 | 5 | 1 | 0 | 8(4.8%) |
| 8: Neurológico | 0 | 1 | 0 | 0 | 1(0.6%) |
| 9: Bacteriemia sin otro foco | 1 | 8 | 0 | 0 | 9(5.4%) |
| Porcentaje de pacientes con Bacteriemia documentada (Hemocultivos positivos) | 12 | 23 | 0 | 2 | 37(23.1%) |
| Porcentaje de pacientes con ingreso a UCIP | 30 | 30 | 3 | 2 | 66(22.6%) |
| Número de días de Hospitalización por NF: media +/- DS | 12.5 +/-6.7 | 13.4 +/- 8.6 | 11.5 +/- 5.3 | 27 +/- 1.4 | 13 +/- 7.7 |
| Porcentaje de pacientes que fallecieron | 1 | 3 | 0 | 2 | 6(3.6%) |

Uno de los hallazgos más importantes es el porcentaje de neutropenias febriles durante el tratamiento de los pacientes en los diferentes grupos de riesgo. Para los menores de un año es del 200%, para los de riesgo alto del 43%, para el riesgo estándar de 35% y para el intermedio de 23%.

De acuerdo al ciclo de quimioterapia, la incidencia de neutropenia febril es:

- Inducción: 28 NF/96 ciclos registrados: 29%
- Consolidación: 55NF/81 ciclos:68%
- Bloques HR1:12 NF/26 ciclos: 46%
- Bloques HR2: 5 NF/24 ciclos: 21%
- Bloques HR3: 17NF/25 ciclos: 68%
- Reinducción 1 fase A: 23 NF/50 ciclos: 46%
- Reinducción 1 fase B: 18 NF/45 ciclos:40%
- Mantenimiento Largo: 6 NF/57 ciclos:10.5%

De los 165 eventos de neutropenia febril, 97 pacientes (56%) se encontraban en un escenario ambulatorio; el restante 41% presenta neutropenia febril estando ya en una hospitalización previa por alguna otra razón que suele ser la administración de una quimioterapia. Se clasifican de este modo para analizar los tiempos de consulta y administración de medicamentos que será diferente para cada uno de los grupos. Así, los pacientes ambulatorios, tardan en consultar 12.7 horas en promedio a partir del primer pico febril, siendo mayor el tiempo para los pacientes de riesgo intermedio (hasta 2 días). Por su parte, el personal de enfermería tarda entre 1 y 3 horas para la administración de los antibióticos, al igual que el personal médico para tomar la decisión de la prescripción. De este modo, los pacientes

duran aproximadamente 16 horas sin antibiótico desde el inicio de la fiebre, siendo mayor este tiempo para los de riesgo estándar, en quienes todos los tiempos (consulta, decisión administración) son más prolongados.

Para los pacientes previamente hospitalizados (41.2%) se esperaría una reducción sustancial en todos los tiempos. En este grupo, el tiempo para la valoración médica es de 2.5 horas aproximadamente, siendo mayor para los pacientes de alto riesgo (3.8+/-9.3), con un tiempo promedio de 5 horas sin el inicio de ningún antibiótico, lo que nos lleva a concluir que el tiempo tomado por el personal de enfermería para el inicio del tratamiento es igual al de la valoración médica (2.5 horas), tiempo sustancialmente menor al de los pacientes ambulatorios, pero aún muy prolongado para el manejo de la NF.

En general el tiempo desde la valoración médica hasta la indicación del antibiótico es de 5 horas en un paciente hospitalizado y de 5-10 horas en el paciente que ingresa por urgencias.

El 92.7% de las neutropenias febriles se dan tras los primeros 7 días a partir de la última dosis de quimioterapia, siendo menor el tiempo para los pacientes de riesgo estándar que para los otros dos grupos.

En cuanto al uso de CVC, los 14 pacientes del riesgo alto y una pacientes del riesgo intermedio, tuvieron CVC implantable. Los demás pacientes en los grupos de riesgo Intermedio y estándar si tuvieron catéter fue una medida transitoria, con un CVC convencional. El registro de los datos de CVC es difícil porque en la historia clínica no siempre se registra si el paciente es portador o no del CVC y tampoco aparece la fecha de inserción por lo cual se considera que hay un sub-registro marcado de los eventos de NF que se presentaron en el contexto de un paciente de alto riesgo con NF. Esto se confirma porque entre los pacientes de alto riesgo con NF en cualquier momento a partir del primer bloque de quimioterapia (momento en el que suele realizarse la inserción del CVC), hay 46 eventos, lo que habla del número de neutropenias febriles probablemente asociadas a CVC implantable, lo que sumado con los eventos registrados en los pacientes estandar e intermedios, hablaría de un tercio de los eventos de neutropenia febril asociados a CVC. Y cuando se revisa la aplicación de vancomicina en relación a este tipo de NF, se encuentra que en 15% de los pacientes no se administra este manejo.

En las variables hematológicas del evento neutropénico febril, el conteo de neutrófilos suele estar alrededor de 150 (+/-415) células/ μ l, los linfocitos entre 622 y 1500 células/ μ l, los monocitos en 168.6 células/ μ l, la Hb en 9 g/l, las plaquetas entre 50 y 80.000 células/ μ l, la, siendo todos los valores más bajos en el riesgo alto; los reactantes de fase aguda son en todos los casos positivos con una PCR

alrededor de 70 mg/dl y la PCT hacia 5.8 ng/ml, con los mayores valores para los pacientes de Riesgo Estándar seguidos por los de alto riesgo.

En los diagnósticos infecciosos se encontró que las infecciones se distribuyen principalmente en mucosas y gastrointestinal (mucositis y colitis), seguidas por infecciones respiratorias (complicadas o no con derrame pleural) y la ausencia de foco determinado ocupa el tercer lugar. 7.3% de los pacientes presentan compromiso de piel y faneras, con abscesos perineales en 3 de estos pacientes que requirieron colostomía en 2 de ellos por gangrena perineal y reconstrucción con injertos del escroto por fascitis.

El porcentaje de bacteriemia es de 23%, siendo superior en el grupo de riesgo Intermedio (28.75%), y es concordante con la literatura que reporte porcentajes de bacteriemia entre el 15 y 30%.

Los ingresos a UCIP fueron mayores en el grupo de pacientes de alto riesgo, siendo de casi la mitad (46.8%) con sólo una mortalidad documentada durante el seguimiento de este grupo (paciente quien ingresa con neutropenia febril a UCIP se administra citorreducción y no sale del evento de neutropenia febril prolongado de manera que no se administra ningún ciclo adicional de quimioterapia); las demás muertes fueron registradas en el grupo de riesgo intermedio y en el grupo de menores de 1 año. Con una mortalidad global de 10% y para mayores de un año de 6.7%, esto sin contar la mortalidad de J.D.B, paciente de riesgo alto a quien se declaró en cuidado paliativo inicialmente por secuelas neurológicas derivadas de un paro cardiorrespiratorio por sepsis, y posteriormente por mala tolerancia al primer bloque de quimioterapia.

Los días de duración de la neutropenia febril fueron entre 13 y 20 días, siendo similar para todos los grupos.

Cuando se comparan los eventos neutropénicos febriles al debut con los secundarios a quimioterapia, es difícil establecer diferencias claras, y se considera que pueden ser comparables. En general tienen el mismo conteo de neutrófilos, plaquetas y PCR, mientras el conteo de monocitos y linfocitos suele ser menor en las neutropenias febriles a lo largo del tratamiento y la PCT, así como la Hb suelen ser mayores.

En ambos grupos los eventos con mayor severidad en términos de pancitopenia y mayor elevación de reactantes de fase aguda suelen ser los pacientes de riesgo alto y las bacteriemias en los neutropénicos febriles por QMT suelen presentarse en los pacientes con LLA-AR, en tanto que las bacteriemias al debut aparecen en los pacientes de riesgo intermedio.

Los días de hospitalización por neutropenia febril en general son similares si del grupo de neutropénicos febriles al debut se saca el evento de M.I.T. quien permaneció desde el ingreso hospitalizado por neutropenia febril, durante 65 días en la UCIP hasta su muerte.

9.2.4.3. Eventos Infecciosos febriles No neutropénicos. Tabla 27

Tabla 27. Eventos infecciosos febriles no neutropénicos (Fiebre No neutropénica)

| Variables a Analizar | Protocolo de Quimioterapia ALLIC 2009 | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|-----------------|---------|---------------|
| | Riesgo Alto | Riesgo Intermedio | Riesgo Estándar | < 1 año | Total |
| Eventos Febriles No neutropénicos | 12 | 47 | 5 | - | 64 (100%) |
| N. de pacientes que ingresan desde casa: n(%) | 10 | 34 | 4 | 0 | 48(75%) |
| Tiempo promedio que tardan en consultar: media +/- DS | 8.6 +/- 18 | 15.6 +/- 21.4 | 18.4 +/- 21 | - | 14.4 +/- 20.6 |
| Tiempo en horas para el inicio de AB: media +/- DS | 2.8 +/- 4 | 2.4 +/- 1.3 | 0.6 +/- 0.4 | - | 2.3 +/- 2.3 |
| Tiempo promedio sin antibiótico desde el inicio de la fiebre: media +/- DS | 7.7 +/- 16.6 | 22.9 +/- 29 | 22.3 +/- 28.4 | - | 16.9 +/- 21.8 |
| N. de pacientes que ya están hospitalizados cuando presentan fiebre: n(%) | 2 | 13 | 1 | 0 | 16(25%) |
| Tiempo en horas para el inicio de AB | 0.2 +/- 0.14 | 5.4 +/- 10.5 | 2.5 | - | 4.6 +/- 9.1 |
| Tiempo promedio sin antibiótico desde el inicio de la fiebre (hasta la administración): media +/- DS | 11 +/- 4.2 | 14.4 +/- 12 | 6.5 | - | 13.5 +/- 11.6 |
| Días de aparición de la fiebre desde la última aplicación de QMT: media +/- DS | 4.9 +/- 8.4 | 5.4 +/- 8.7 | 1.9 +/- 5.2 | - | 2.7 +/- 6.2 |
| Para eventos dentro de los primeros 7 días | 9 | 44 | 4 | - | 53(89.06%) |
| Para eventos más allá de los primeros 7 días | 3 | 3 | 1 | - | 7(10.9%) |
| Uso de CVC: n(%) | 7 [estimado de 10] | 6 | 0 | - | 13(20.3%) |
| Temperatura máxima | 38.4 +/- 0.4 | 38.48 +/- 0.39 | 39.06 +/- 0.75 | - | 38.5 +/- 0.45 |
| Hallazgos de Laboratorio al día 0: media +/- DS CAN (Cell/mm ³) | 7790 +/- 10317 | 4832 +/- 4166 | 5584 +/- 6462 | - | 5445 +/- 5936 |

| | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---|---------------------|
| CAL (Cell/mm ³) | 1628+/-2316 | 1132+/-1141 | 406+/-247 | - | 1168+/-1406 |
| CAM (Cell/mm ³) | 1312+/-1328 | 726+/-631 | 584+/-216 | - | 824+/-812 |
| Hb (g/dL) | 11.2 +/-2.2 | 11.6+/- 2.3 | 11.4+/-1.7 | - | 11.5+/-2.2 |
| Plt (x10 ³ /mm ³) | 194750+/- 156480 | 310115+/- 157023 | 429000+0191 299 | - | 297772+/- 167642 |
| PCR (mg/dL) | 54.5+/-69.3 | 33.2+/-43.1 | 121.5+/-89.2 | - | 44.3+/-57.2 |
| PCT (ng/mL) | 2.1+/-2.6 | 0.4+/-0.9 | 4.5 | - | 0.9+/-1.6 |
| Desenlaces: n(%) | | | | | |
| Focos infecciosos más frecuentes: | | | | | |
| 1: Sin foco documentado | 1 | 10 | 1 | 0 | 12(18.7%) |
| 2: mucosas y gastrointestinal | 0 | 2 | 1 | 0 | 3(4.6%) |
| 3: Respiratorio | 5 | 11 | 1 | 0 | 17(26.5%) |
| 4: piel y faneras | 2 | 6 | 0 | 0 | 8(12.5%) |
| 5 Viral | 3 | 16 | 1 | 0 | 20(31.2%) |
| 6: asociado a CVC | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7: genitourinario | 1 | 0 | 1 | 0 | 2(3.1%) |
| 8: neurológico | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 9. Bacteriemia sin otro foco | 0 | 2 | 0 | 0 | 2(3.1%) |
| Porcentaje de pacientes con Bacteriemia documentada (Hemocultivos positivos) | 1 | 3 | 0 | 0 | 4(9.76%) |
| Porcentaje de pacientes con ingreso a UCIP | 6 | 1 | 0 | 0 | 7(10.94%) |
| Días de hospitalización por NF | 10.3 +/- 9 | 5.2 +/-6 | 8.2 +/- 4.2 | | 6.3 +/- 6.7 |
| Porcentaje de pacientes que fallecieron | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Número de días de Hospitalización por FNN: media +/- DS | 10.2 +/- 9 | 5.2 +/- 6 | 8.2 +/- 4.2 | - | 6.3 +/- 6.7 |

Los pacientes con eventos febriles no Neutropénicos suelen ser aquellos que ya están en mantenimiento largo, aun no tienen caída del conteo de neutrófilos o por el contrario ya están en recuperación, y los de riesgo alto que han recibido factor estimulante de colonias. El número de pacientes que se encuentran en casa es de 48 con un porcentaje de 75%, mientras que el restante 25% se encontraba en una hospitalización previa. De los ambulatorios el tiempo medio de consulta es de 14.4 horas, el tiempo promedio de valoración médica entre 1 y 2 horas y el tiempo de ejecución por enfermería sigue siendo de 3 horas.

Para los pacientes hospitalizados, el tiempo de administración de antibiótico revela una demora importante en la valoración médica, ya que por enfermería siguen

siendo vigentes las 3 horas de inicio del medicamento, pero los pacientes presentan un promedio de 13.5 horas sin manejo antibiótico.

El 90% de los pacientes presenta el pico febril alrededor de 3 días después de la última aplicación de quimioterapia, por lo cual en su mayoría serán pacientes que aún no han entrado en el nadir de quimioterapia.

Las variables hematológicas difieren por mucho de las de los primeros dos grupos de pacientes con neutropenia febril. En este caso el CAN es de 5500 +/- 5000 células/ μ l, el CAL de 1200 células/ μ l, el CAM de 824 células/ μ l, la Hb de 11.5 g/l y las plaquetas presentan conteos normales, siendo muy superiores todos los valores para los pacientes de riesgo alto que estarán bajo la influencia del pegfilgrastim.

Los indicadores de bacteriemia por tanto serán los reactantes de fase aguda y la temperatura. En la temperatura, el valor no suele ser mayor a 39°C excepto en los pacientes de riesgo estándar; la PCR sólo se presenta positiva en los pacientes de riesgo estándar, mientras que la PCT es positiva en los de riesgo alto y estándar siendo mayor para los pacientes de éste último.

En los desenlaces encontramos paradójicamente que los pacientes con mayor número de aislamientos bacterianos se encontraban en el riesgo intermedio y alto, pero ninguno en el riesgo estándar. Ninguno de los pacientes falleció por causa de esta neutropenia febril, los días de hospitalización se reducen a la mitad de los otros eventos infecciosos y los ingresos a UCIP se dan en los pacientes de alto riesgo.

Todo esto nos hace pensar que el paciente de alto riesgo con fiebre tras la aplicación de pegfilgrastim si bien, sí se comporta mejor que los pacientes con neutropenia febril, están aun a riesgo de presentar bacteriemia y complicaciones como el ingreso a UCIP, a pesar de no tener más que la procalcitonina como factor indicador de la agresividad de la infección. Por otra parte, los pacientes de riesgo estándar no han recibido la administración de este medicamento y van a presentar e los próximos días la neutropenia,; estos pacientes exhiben un comportamiento de bacteriemia con altos niveles de PCR y PCT, temperaturas alrededor de 39°C y neutropenia desarrollada los primeros 3 días a partir de la aplicación de quimioterapia. Si bien no hubo aislamientos positivos en los hemocultivos de estos pacientes, se considera deberán ser guiados bajo la norma del paciente neutropénico febril.

9.2.5. Análisis de mortalidad

En las **tablas 28, 29y 30** se presentan las principales características de los pacientes que fallecieron durante el tratamiento. Cabe anotar nuevamente que hay una muerte adicional por progresión de la enfermedad tras ser declarada paliativa por secuelas neurológicas de un choque séptico y una segunda muerte secundaria igualmente a progresión de la enfermedad tras abandono del tratamiento por secuelas neurológicas derivadas de choque séptico y SDRA.

Tabla 28 características de la enfermedad de cada paciente y estado nutricional

| Variable | Muertes Registradas durante el tratamiento | | | | | |
|-----------------------------|--------------------------------------------|------------|------------|---------------|--------------------|-----------|
| Paciente | 1: M.I.T.O. | 2: L.N.M. | 3: L.F.T. | 4: D.A.C.M. | 5: M.J.Q.P. | 6: D.Y.G. |
| Edad | 3 | 9 | 7 | 2 | 9 meses | 11 meses |
| Procedencia | Chaparral | Bogotá | Bogotá | Bogotá | Bogotá | Acacías |
| Fenotipo LLA | B | B | B | B | B | B |
| Riesgo | Alto | Intermedio | Intermedio | Intermedio | <1 año | <1 año |
| Estado nutricional al debut | Riesgo de delgadez | Eutrófica | Eutrófica | Eutrófica | Riesgo de delgadez | Eutrófica |
| DNT durante la QMT | Global | Global | No | No | No | No |
| Ciclo de fallecimiento | Inducción | ReIA | ReIA | Consolidación | Inducción | Inducción |

Dos de los pacientes presentaron desnutrición de algún tipo, todos de fenotipo B, 3 intermedios y uno de alto riesgo.

Tabla 29. Características de la neutropenia febril que los llevó al desenlace

| Variable | Muertes Registradas durante el tratamiento | | | | | |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-----|-----|-----|
| Paciente | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Días de aplicada la QMT al momento de NF | -4: Presenta neutropenia febril desde 4 días antes de la primera aplicación de la QMT y no sale de la neutropenia | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Días de hospitalización | 65 | 16 | 2 | 10 | 28 | 26 |
| Días en UCIP | 65 | 15 | 2 | 5 | 23 | 22 |
| CAN | 240 | 0 | 250 | 50 | 20 | 10 |
| CAL | 1280 | 32 | 200 | 390 | 410 | 180 |
| CAM | 40 | 0 | 20 | 20 | 10 | 0 |

| | | | | | | |
|------------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
| Hb | 7.7 | 13.7 | 11.3 | 6.1 | 8.7 | 12.1 |
| Plt | 13000 | 24000 | 44000 | 1000 | 62000 | 86000 |
| PCR | 24 | 6 | 384 | 12 | . | 48 |
| PCT | 3.9 | - | - | - | | 0.2 |

Todos los eventos corresponden a neutropenias severas, 4 absolutas, 4 con linfopenia, todos con CAM por debajo de 100. Tres de las Hb están por encima de 10, lo que puede estar a favor de la teoría del Dr. Amman, quien demostró por una serie de análisis estadísticos la relación ente un nivel alto de Hb y la sepsis.

Los reactantes de fase aguda sólo evidencian un nivel alto para la PCR en una paciente (es importante tener en cuenta que la PCR sólo elevará tras las primeras 24 a 48 horas) y la PCT no ha sido tomada en la mayor parte de los pacientes.

La mayoría de los pacientes presentaron crecimiento en hemocultivos, siendo positivos los 2 tomados al ingreso. El tratamiento antibiótico incluyó antibióticos de amplio espectro y antifúngicos, 4/5 con diagnóstico final de colitis neutropénica

Tabla 30. Aislamientos en hemocultivos y diagnósticos

| Variable | Muertes Registradas durante el tratamiento | | | | | |
|----------------------|--------------------------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Paciente | | | | | | |
| Bacteriemia | <i>A. baumannii/K.p pneumoniae</i> | <i>E. coli</i> BLEE- | <i>P.aeruginosa</i> | negativos | <i>S epidermidis/E. aerogenes/S. maltophilia</i> | <i>S. aureus/Trichosporum asahi</i> |
| Manejo AB | V/Cef/Fluco/vori/TMP-SMX | V/Pipz/Vori | V/M | V/Pipz/Fluco | V/Cef/Fluco/Caspo | Vanco/Pipz/Fluco/Caspo |
| Comp. Fúngico | SI | No | No | No | No | No |
| Dx Final | Bacteriemia, fungemia, IVU | Colitis neutropénica | Colitis neutropénica | Colitis neutropénica | Colitis neutropénica | Colitis neutropénica |

BLEE-: Betalactamasa de espectro extendido, V: Vancomicina, M: meropenem, Cef: cefepime, Piz: Piperacilina tazobactam, Vorico: Voriconazol, Fluco: fluconazol, Caspo: caspofungina

9.2.6 ANALISIS EPIDEMIOLÓGICOS Y ESTADÍSTICOS DE LOS DESENLACES

9.2.6.1 análisis epidemiológico univariado y multivariado para el desenlace INGRESO A UCIP.

De los 165 pacientes con neutropenia febril del estudio, se encontraron 41 ingresos a UCIP. A continuación se enlistan las tablas para cada variable en el análisis univariado. Se analizaron como variables:

- Tipo de riesgo
- Ciclos de quimioterapia
- Edad
- Desnutrición
- Máxima temperatura corporal
- Ubicación del paciente
- Tiempo sin antibiótico desde el primer pico febril
- Presencia de hongos
- CAN
- CAL
- CAM
- Hb
- PCR
- PCT

1. Análisis riesgo e Ingreso a UCIP. Tabla 31

Tabla 31. Análisis de riesgo de la enfermedad al diagnóstico e Ingreso a UCIP

| Riesgo | UCIP | |
|------------|------------|------------|
| | Ingreso | No ingreso |
| Alto | 17 (26.98) | 46 (73.02) |
| Intermedio | 18 (23.38) | 59 (76.62) |
| Estándar | 3 (16.67) | 15 (83.33) |
| < 1 año | 2 (100.0) | 0 (0.00) |

Ingresan más los pacientes de alto riesgo y los menores de un año; sin embargo, entre los 3 grupos de riesgo del protocolo ALLIC 2009, no hay diferencias estadísticamente significativas.

De los pacientes que ingresan a UCIP, la mayoría son riesgo intermedio (esto porque es donde se concentra la mayor densidad de población).

2. Análisis ciclos. Tabla 32

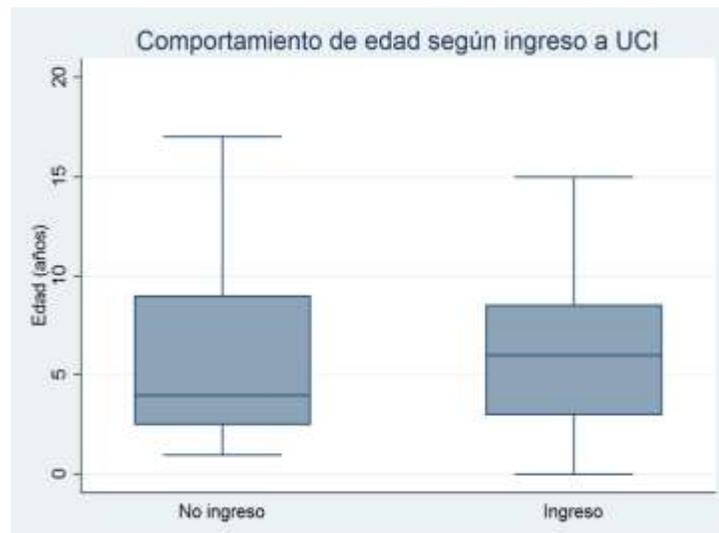
Tabla 32. Análisis de ciclos de quimioterapia e Ingreso a UCIP

| Ciclos | UCIP | |
|---------------|----------------|-------------|
| | No ingreso (%) | Ingreso (%) |
| Inducción | 21 (75.00) | 7 (25.00) |
| Consolidación | 41 (77.36) | 12 (22.64) |
| HR1 N1 | 7 (87.50) | 1 (12.50) |
| HR1 N2 | 3 (75.00) | 1 (25.00) |
| HR2 N1 | 1 (100.00) | 0 (0.00) |
| HR2 N2 | 2 (50.00) | 2 (50.00) |
| HR3 N1 | 7 (77.78) | 2 (22.22) |
| HR3 N2 | 3 (37.50) | 5 (62.50) |
| M3 | 1 (100.00) | 0 (0.00) |
| Mtto largo | 4 (100.00) | 0 (0.00) |
| Rel 1A | 15 (65.22) | 8 (34.78) |
| Rel 1B | 15 (88.24) | 2 (11.76) |

Quienes ingresan a la UCIP están cursando o cursaron los bloques de quimioterapia (sobre todos los dos últimos), seguidos por la Reinducción 1 fase A, la inducción y la consolidación.

3. Análisis por edad. Gráfica 11

Gráfica 11. Comportamiento de edad según ingreso a UCI



Entre los pacientes que ingresaron a UCI, las edades presentaron una mediana de 6 con un rango intercuartílico de 3-8.5. En el grupo de los pacientes que no ingresaron, las edades presentaron una mediana de 4 con un rango intercuartílico de 2.5-9. Esto nos dice que los pacientes mayores de 6 años son quienes ingresan a la UCIP con más frecuencia

4. Análisis por grado de desnutrición. Tabla 33

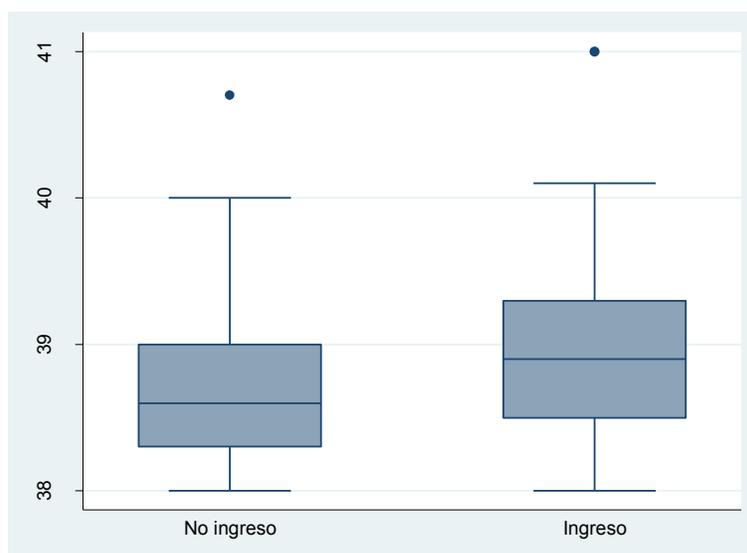
Tabla 33. Análisis por grado de desnutrición.

| | UCI | |
|-----------------------------|------------|-------------|
| | Ingreso | No Ingreso |
| Algún grado de desnutrición | 6 (28.57) | 15 (75.43) |
| No presenta desnutrición | 34 (24.46) | 105 (75.54) |

No hay mayor desnutrición entre los pacientes que ingresan a UCIP

5. Análisis máxima temperatura corporal. Gráfica 12

Gráfica 12. Comportamiento de temperatura corporal según ingreso a UCI



La temperatura corporal máxima en los diferentes episodios de neutropenia febril indica que los pacientes que ingresaron a UCI presentaron una mediana 38.9°C

con un rango intercuartílico de 38.5°C – 39.3°C mientras que los pacientes que no ingresaron a UCI tuvieron una mediana de 38.6°C con un rango intercuartílico 38.3°C – 39°C

6. Análisis de ubicación del paciente. Tabla 34.

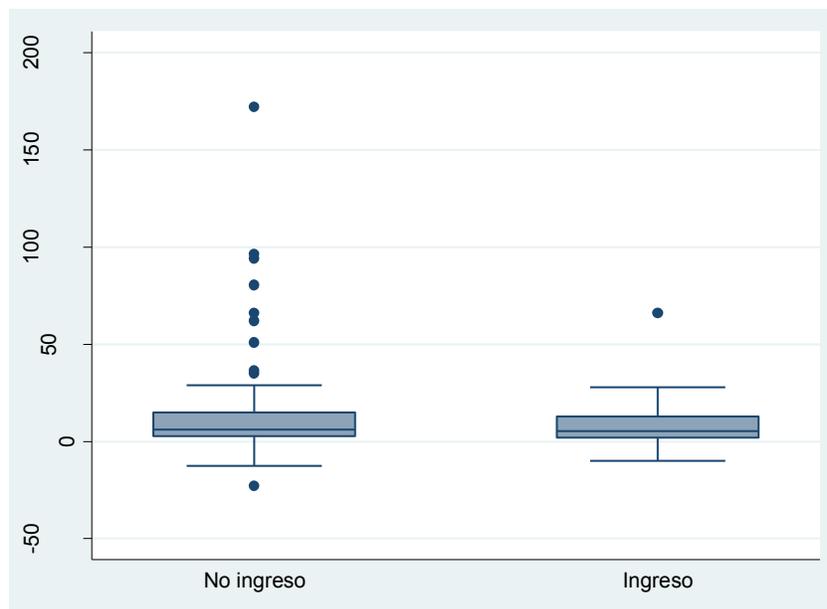
Tabla 34. Análisis por ubicación del paciente al momento de presentar el primer pico febril

| | UCI | |
|--------------|------------|-------------|
| | Ingreso | No ingreso |
| Ambulatoria | 24 (25.81) | 69 (74.19%) |
| Hospitalaria | 16 (23.88) | 51 (76.12%) |

Entre los pacientes que ingresan a UCIP, es mayor la cantidad de eventos atendidos en consulta de urgencias y que venían de forma ambulatoria, esto podría estar relacionado con un mayor tiempo en la administración de antibióticos.

7. Análisis tiempo sin antibiótico. Gráfica 13.

Gráfica 13. Análisis de tiempo sin antibiótico Vs. Ingreso a UCIP



Los pacientes que ingresaron a UCI presentaron una mediana de tiempo sin antibiótico de 5.25 horas con un rango intercuartílico de 2 -12.75 horas. Por otro

lado, los pacientes sin ingreso al uso tuvieron una mediana de 6 horas con un rango intercuartílico de 2.8 – 14.8 horas. Esto quiere decir que no hay diferencias de las horas de administración de antibiótico entre los pacientes que ingresan o no a UCIP

8. Análisis presencia de hongos. Tabla 35

Tabla 35. Presencia de hongos Vs. Ingreso a UCIP

| | UCI | |
|--------------------|------------|------------|
| | Ingreso | No ingreso |
| No se documento | 27 (21.95) | 96 (78.05) |
| Hongos pulmonares | 9 (32.14) | 19 (67.86) |
| Hongos abdominales | 1 (100.0) | 0 (0.00) |
| Mucosas | 0 (0.00) | 5 (100.0) |
| Tejidos blandos | 2 (100.0) | 0 (0.00) |

De los pacientes que ingresaron a UCI, el 23, 08% correspondió a pacientes con hongos pulmonares, pero en el 69.83% no se registró ningún tipo de infección por hongos. No se muestra como una variable de riesgo para el ingreso a UCIP

9. Análisis de diagnóstico final. Tabla 36.

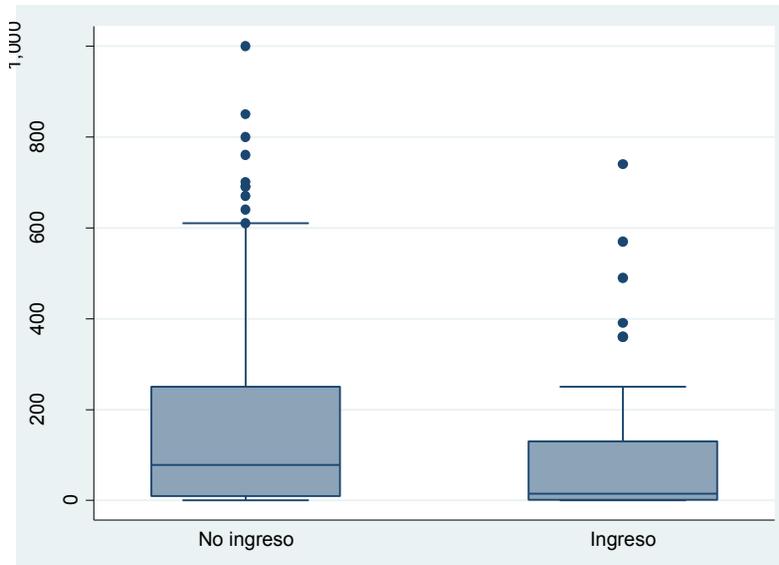
Tabla 36. Foco infeccioso Vs Ingreso a UCIP

| | UCI | |
|---------------------------|------------|-------------|
| | Ingreso | No ingreso |
| Sin foco | 0 (0.00) | 22 (100.00) |
| Mucosas/GI | 15 (31.25) | 33 (68.75) |
| Respiratorio | 15 (36.59) | 26 (63.41) |
| Piel y faneras | 6 (54.45) | 5 (45.45) |
| Viral | 0 (0.00) | 15 (100.00) |
| CVC | 1 (25.00) | 3 (75.00) |
| Genitourinario | 2 (25.00) | 6 (75.00) |
| Neurológico | 0 (0.00) | 1 (100.00) |
| Bacteriemia sin otro foco | 0 (0.00) | 9 (100.00) |

El 79.92 % de los pacientes que ingresaron a UCI presentaban infecciones respiratorias o en mucosas seguido por con un 15.38% de infecciones en piel y faneras, eso, más que un riesgo para el ingreso a UCIP, se debe a que la mayoría de Las infecciones en todos los grupos de pacientes oncológicos se presentan a estos niveles.

10. Análisis conteo de neutrófilos. Gráfica 14.

Gráfica 14. Conteo absoluto de neutrófilos Vs, Ingreso a UCIP



Los pacientes que ingresaron a UCI presentaron una mediana de neutrófilos de 15 células/ μL con un rango intercuartílico de 1-130 células/ μL , mientras que los pacientes que no ingresaron a UCI tuvieron una mediana de 78.5 células/ μL con un rango intercuartílico de 10 – 250 células/ μL .

Si se categoriza este conteo de neutrófilos por tipo de neutrófilos se puede observar: **Tabla 37.**

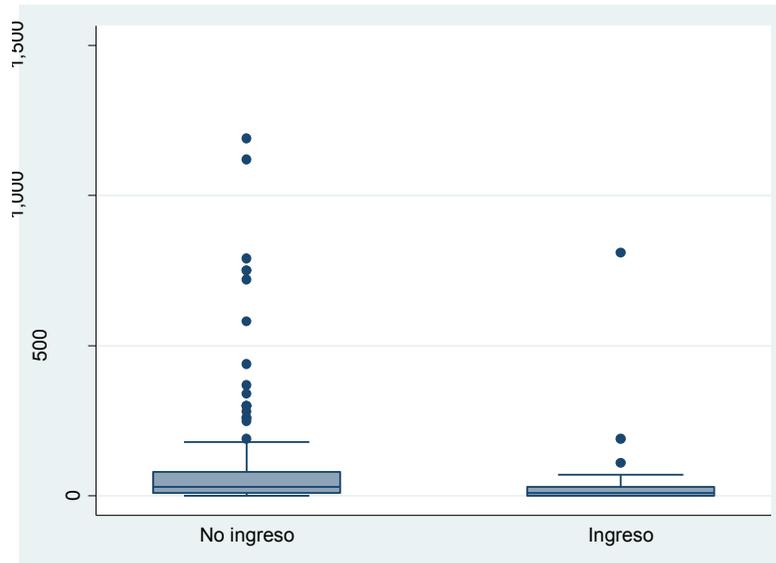
Tabla 37. Ingreso a UCIP Vs grado de neutropenia

| | UCI | |
|-----------------------------|-----------|------------|
| | Ingreso | No ingreso |
| Neutropenia moderada | 2 (12.50) | 16 (14) |
| Neutropenia severa | 9 (18.75) | 41 (33) |
| Neutropenia absoluta | 30 (73.1) | 67 (54) |

El 95% de los pacientes que ingresaron a UCI presentaba neutropenia severa o absoluta.

11. Análisis de monocitos. Gráfica 15

Gráfica 15. Ingreso a UCIP vs. Conteo absoluto de monocitos



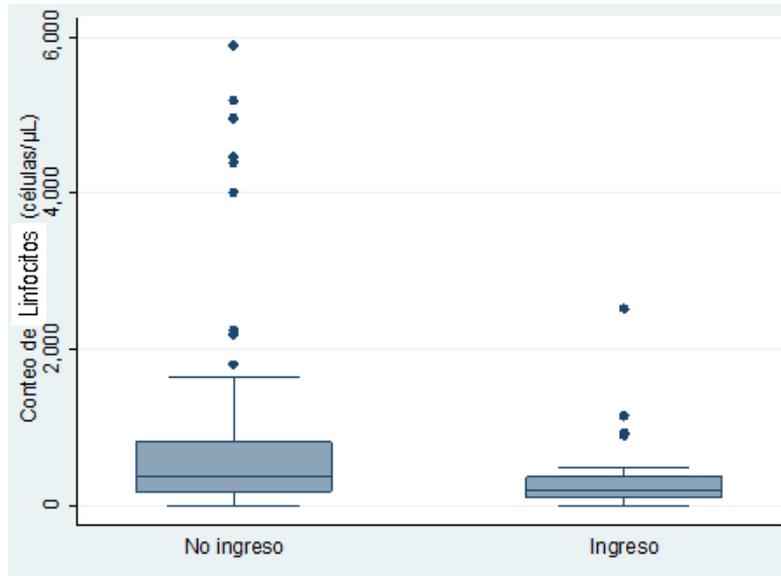
En este caso, los pacientes que ingresaron a UCI presentaron menor número de monocitos los cuales tuvieron una mediana de 10 células/ μL (Rango intercuartílico 0-30 células/ μL). 64,86% de estos pacientes presentaron monocitopenia absoluta. En el grupo de los pacientes que no ingresaron a UCI presentaron una mediana de monocitos de 30 células/ μL (rango intercuartílico 10 – 80 células/ μL). **Tabla 38.**

Tabla 38. Ingreso a UCIP vs. Grado de monocitopenia

| | UCI | |
|-------------------------------|------------|---------------|
| | Ingresaron | No ingresaron |
| Monocitopenia severa | 24 (25.81) | 69 (74.19) |
| Monocitopenia absoluta | 13 (34.21) | 25 (65.79) |

12. Análisis conteo de Linfocitos. Gráfica 16.

Gráfica 16. Ingreso a la UCIP vs conteo de linfocitos



En esta variable, los pacientes que fueron ingresados a UCI presentaron menor número de linfocitos con una mediana de 195 células/ μL (Rango intercuartílico 105-370 células/ μL) mientras que los pacientes que no ingresaron tenían una mediana de 370 células/ μL (rango intercuartílico 180 – 810 células/ μL).

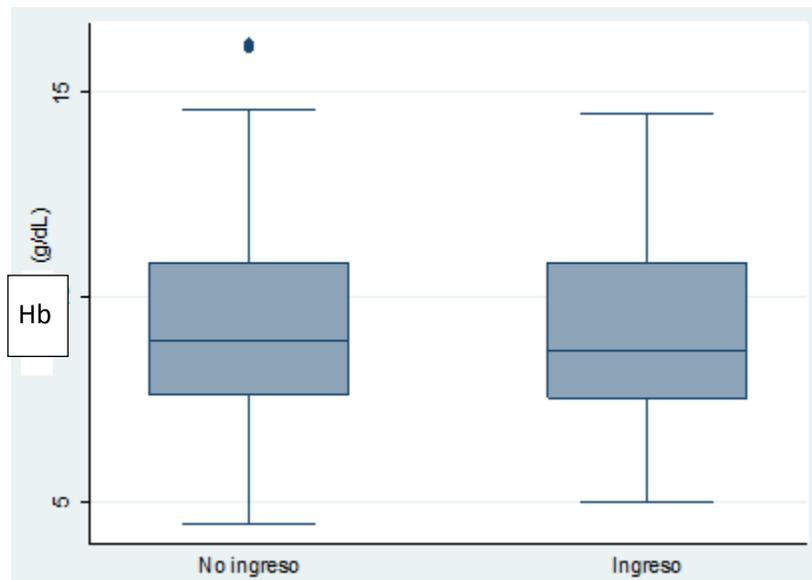
Tabla 39. Ingreso a UCIP vs grado de linfopenia

| | UCI | |
|---------------------|------------|------------|
| | Ingreso | No ingreso |
| No linfopenia | 1 (9.09) | 10 (90.91) |
| Linfopenia leve | 1 (5.88) | 16 (94.12) |
| Linfopenia moderada | 2 (8.70) | 21 (91.30) |
| Linfopenia severa | 26 (30.59) | 59 (69.41) |
| Linfopenia absoluta | 10 (41.67) | 14 (11.67) |

EL 90% de los pacientes que ingresaron a UCI presentaban linfopenia absoluta o severa.

13. Análisis por Hemoglobina. Gráfica 17.

Gráfica 17. Nivel de Hemoglobina Vs. Ingreso a UCIP



Los pacientes que ingresaron a UCI y los que no entraron presentaron el mismo comportamiento de hemoglobina. La mediana de Hb para los pacientes que ingresaron a UCI fue de 8.7 g/dL (Rango intercuartílico 7.55 – 10.85 g/dL) mientras los que no ingresaron tuvieron una mediana de 8.95 g/dL (Rango intercuartílico 7.65 – 10.85 g/dL).

14. Análisis por PCR. Gráfica 18

Los pacientes que ingresaron a UCI tuvieron una mediana en la concentración de PCR de 48 mg/dL con un rango intercuartílico de 24 – 103.8 mg/dL. Para los pacientes que no ingresaron a UCI presentaron una PCR inferior con una mediana de 34.2 mg/dL con un rango intercuartílico de 12 -92 m/dL. Al analizar los pacientes con PCR positiva que han ingresado a la UCIP, corresponden a sólo el 35%.

Gráfica 18. Análisis de Ingreso a UCIP vs PCR

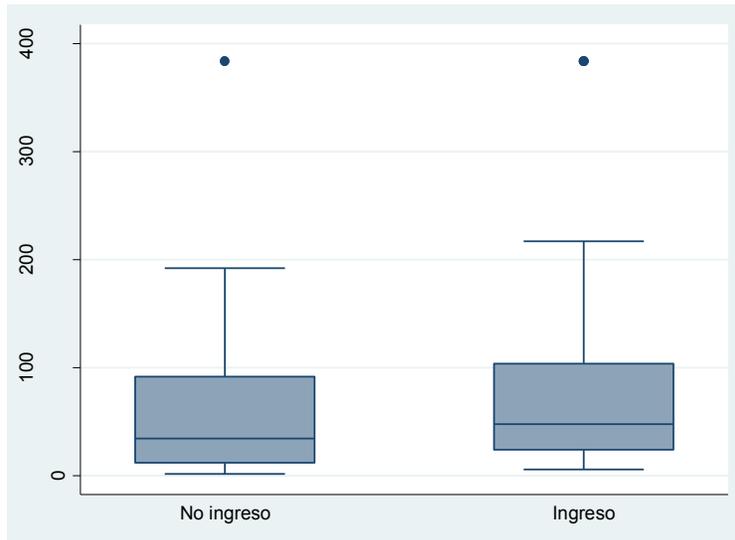
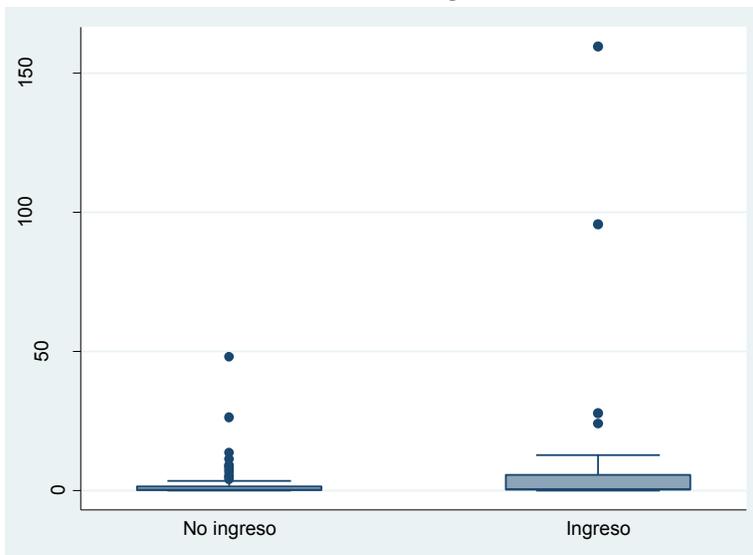


Tabla 40. UCIP vs nivel de PCR

| | UCI | |
|--------------------|------------|------------|
| PCR | Ingreso | No ingreso |
| PCR positiva (>50) | 14 (20.00) | 56 (80.00) |
| PCR negativa | 26 (28.89) | 64 (71.11) |

15. Análisis de procalcitonina. Gráfica 19.

Gráfica 19. Procalcitonina Vs. Ingreso a UCIP



En este caso, los pacientes que ingresan a UCI presentan un nivel más alto de procalcitonina comparados con los que no ingresan. En los pacientes que ingresaron presentaron una mediana de 0.638 ng/mL (Rango intercuartílico 0.34 – 5.61 ng/ml), mientras que en los pacientes que no ingresaron fue de 0.342 mg/dL (rango intercuartílico 0.18 – 1.58 ng/dL). Sin embargo, nuevamente dentro de los pacientes que están en UCIP, la positividad de la PCR corresponde sólo a 22.5%

Tabla.41 UCIP vs procalcitonina

| PCT | UCI | |
|---------------------------|------------|------------|
| | Ingreso | No ingreso |
| Positiva (>0.5) | 9 (20.00) | 36 (80.00) |
| Negativa | 31 (26.96) | 84 (73.04) |

Al finalizar el análisis univariado sólo se puede concluir que a pesar de que no hay una fuerza estadísticamente significativa entre cada una de las variables y el ingreso a UCIP, hay una tendencia estadística de quienes ingresan a presentar mayores temperaturas y niveles de procalcitonina, con conteos de neutrófilos, linfocitos y monocitos más bajos que quienes no ingresaron.

Resultado análisis multivariado. Tabla 42.

Tabla 42. Análisis multivariado del ingreso a UCIP

| Variables | OR | IC 95 % | |
|------------------------|-------|----------|----------|
| | | Inferior | Superior |
| Edad | 1.057 | 0.811 | 1.378 |
| Riesgo Alto | 0.172 | 0.02 | 11.514 |
| Riesgo intermedio | 0.345 | 0.09 | 12.67 |
| Temperatura máxima | 0.837 | 0.215 | 3.231 |
| Tiempo antibiótico sin | 0.969 | 0.898 | 1.046 |
| Neutrófilos | 0.999 | 0.994 | 1.00 |
| Monocitos | 1.000 | 0.995 | 1.00 |

| | | | |
|-----------------------|-------|-------|-------|
| Leucocitos | 0.998 | 0.996 | 1.000 |
| Hemoglobina | 1.00 | 0.667 | 1.508 |
| PCR | 0.997 | 0.985 | 1.01 |
| Procalcitonina | 1.036 | 0.961 | 1.118 |

En este análisis se puede observar que ninguno de los Intervalos de confianza y los OR están muy cercanos a la unidad (1) con lo que se concluye que ninguna de las variables en el análisis multivariado es estadísticamente significativa para considerarla factor de riesgo para el ingreso a UCIP; esto puede deberse al tamaño de la muestra, con pérdida de poder.

Esta fue una de las razones fundamentales correr el estudio con un desenlace ya evaluado en otros artículos, bacteriemia, buscando determinar la concordancia de nuestra población para el escenario del paciente neutropénico febril.

9.2.6.2. Análisis univariado y multivariado para el desenlace BACTERIEMIA

En los 165 eventos de neutropenia febril se detectaron 37 aislamientos bacterianos en los hemocultivos realizados.

Se evaluaron entonces cada una de las variables enlistadas a continuación con el desenlace bacteriemia para determinar la fuerza de predicción de cada una en un análisis univariado y posteriormente se tomaron todas las variables para el análisis simultáneo, lo que permite que las variables se ajusten entre ellas y que su relación sea verdaderamente por la variable analizada y no por otra que la afecte.

- Tipo de riesgo
- Ciclos de quimioterapia
- Edad
- Desnutrición
- Máxima temperatura corporal
- Ubicación del paciente
- Tiempo sin antibiótico desde el primer pico febril
- Presencia de hongos
- CAN
- CAL
- CAM

- Hb
- PCR
- PCT

1. Análisis por grupos de riesgo. Tabla 43.

Tabla 43. Bacteriemia Vs. Riesgo de LLA al diagnóstico

| Riesgo | Bacteriemia | |
|------------|-------------|------------|
| | No | Si |
| Alto | 51 (80.95) | 12 (19.05) |
| Intermedio | 54 (70.13) | 23 (29.87) |
| Bajo | 18 (100) | 0 |
| < 1 año | 0 | 2 (100) |

Los eventos de bacteriemia se presentan con mayor frecuencia entre los pacientes de riesgo intermedio seguidos de los de riesgo alto

2. Análisis ciclos. Tabla 44.

Tabla 44. Bacteriemia Vs. Ciclo de quimioterapia

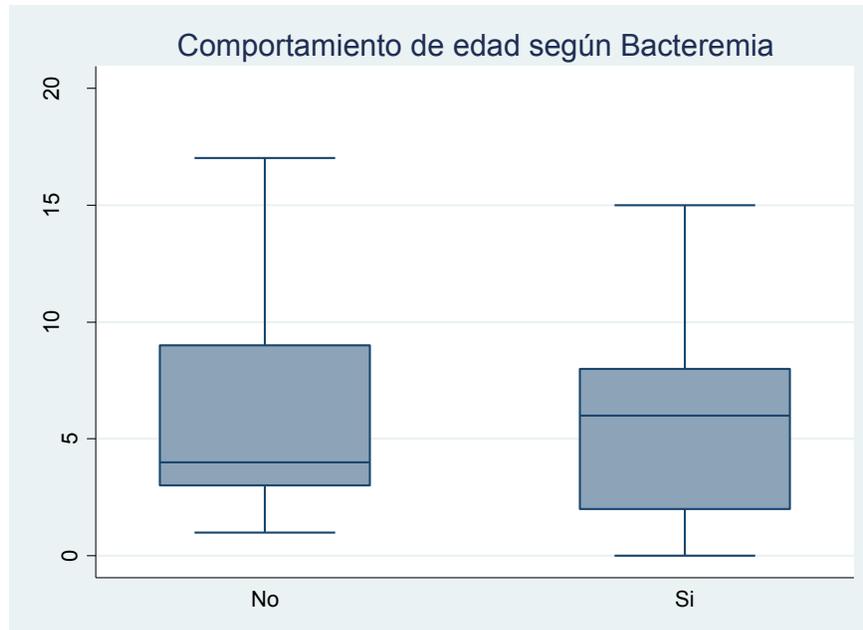
| Ciclos | Bacteriemia | |
|---------------|-------------|------------|
| | No | Si |
| Inducción | 17 (60.71) | 11 (39.29) |
| Consolidación | 44 (83.02) | 9 (16.98) |
| HR1 N1 | 7 (87.50) | 1 (12.50) |
| HR1 N2 | 4 (100) | 0 (0) |
| HR2 N1 | 1 (100) | 0 (0) |
| HR2 N2 | 4 (100) | 0 (0) |
| HR3 N1 | 5 (55.56) | 4 (44.44) |
| HR3 N2 | 7 (87.50) | 1 (12.50) |
| M3 | 1 (100) | 0 (0.00) |
| Mtto largo | 4 (100) | 0 (0.00) |
| Rel 1A | 17 (73.91) | 6 (26.9) |
| Rel 1B | 12 (70.59) | 5 (29.41) |

Los ciclos con mayor porcentaje de bacteriemia son los bloques HR3, la Inducción, las reinducciones y la consolidación en orden de frecuencia.

3. Análisis por edad. Gráfica 20.

Los pacientes con bacteriemia, las edades presentaron una mediana de 6 años con un rango intercuartílico de 2-8 años. En el grupo de pacientes sin bacteriemia, las edades presentaron una mediana de 4 con un rango intercuartílico de 3-9 años.

Gráfica 20. Comportamiento de edad según bacteriemia



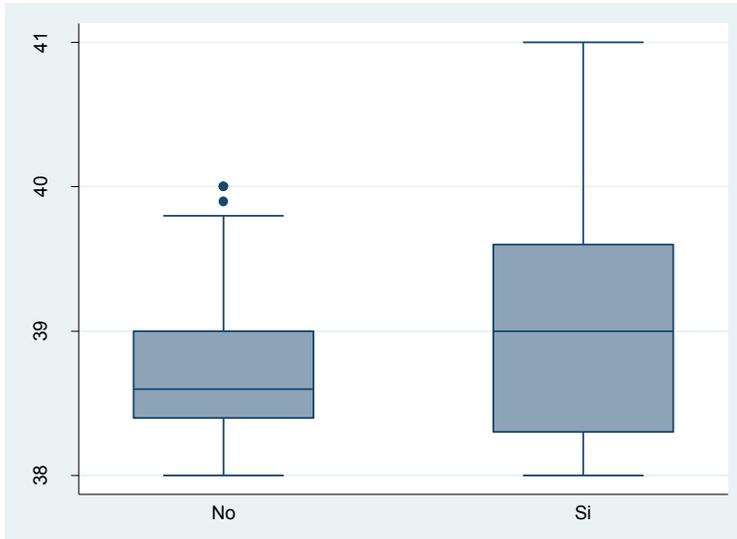
4. Análisis por grado de desnutrición. Tabla 45

Tabla 45. Bacteriemia vs. Estado nutricional

| | Bacteriemia | |
|--------------------------|-------------|-------------|
| | Si | No |
| Algún grado desnutrición | 3 (14.29) | 18 (85.71) |
| No presenta desnutrición | 34 (24.46) | 105 (75.54) |

5. Análisis máxima temperatura corporal. Gráfica 21.

Gráfica 21. Análisis de temperatura corporal Vs Bacteriemia



La temperatura corporal máxima de los diferentes episodios de neutropenia febril presentó diferente comportamiento en los pacientes con bacteriemia y sin ésta. En los pacientes con bacteriemia la mediana de la temperatura máxima fue 39°C (Rango intercuartílico 38.3 – 39.6°C), en los pacientes sin bacteriemia la temperatura máxima mediana fue 38.6 °C (Rango intercuartílico 38.4-39°C). Esta es una variable que presenta una relación evidente y fuerte con la bacteriemia.

6. Análisis de ubicación del paciente. Tabla 46.

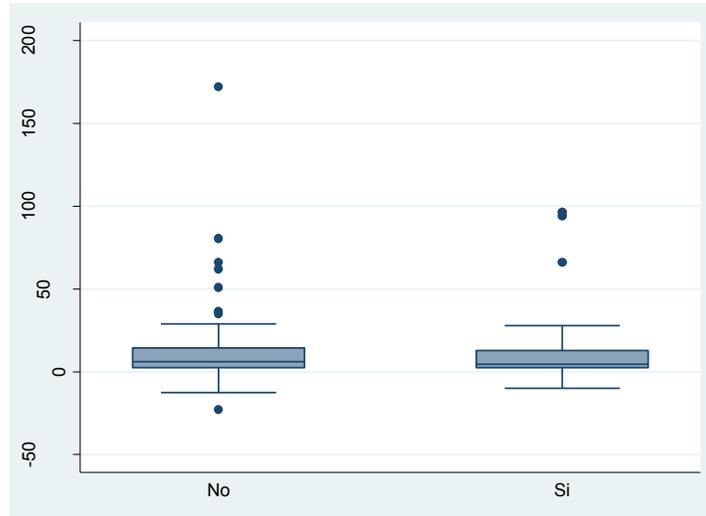
Tabla 46. Bacteriemia de acuerdo a la ubicación del paciente

| | Bacteriemia | |
|--------------|-------------|------------|
| | Si | No |
| Ambulatoria | 22 (23.66) | 71 (76.34) |
| Hospitalaria | 15 (22.39) | 52 (77.61) |

No hay diferencias fuertes, al contrario, la proporción de pacientes que presentan bacteriemia es igual para quienes están en el ámbito hospitalario y en el ámbito ambulatorio.

7. Análisis tiempo sin antibiótico. Gráfica 22.

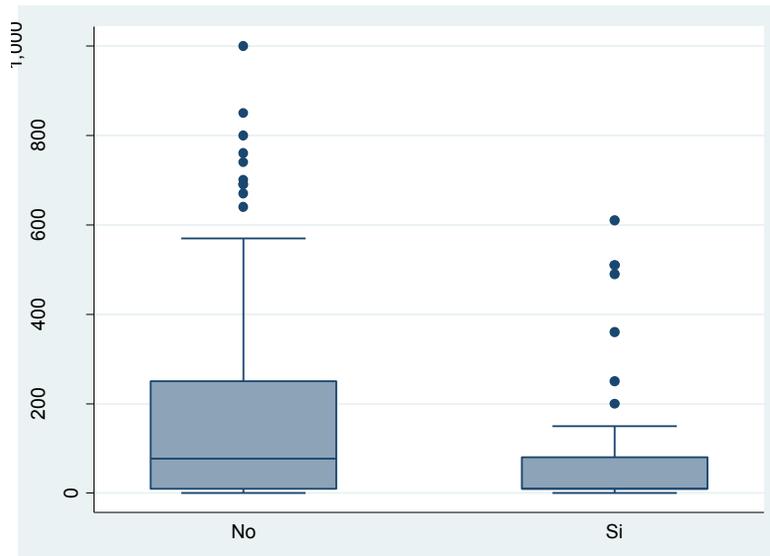
Gráfica 22. Tiempo sin antibiótico vs bacteriemia



Los pacientes que presentaron bacteriemia tuvieron una mediana de tiempo sin antibiótico de 4.5 horas con un rango intercuartílico de 2.35 -12.75 horas. En cambio, los pacientes sin bacteriemia presentaron una mediana de 6 horas con un rango intercuartílico de 2.5 – 14.3 horas.

8. Análisis conteo de neutrófilos. Gráfica 23.

Gráfica 23. Análisis conteo de neutrófilos Vs. bacteriemia



Los pacientes con bacteriemia presentaron mayor disminución de neutrófilos en comparación de los episodios de no bacteriemia. Dentro del grupo de episodios con bacteriemia la mediana de neutrófilos fue de 10 células/ μL con un rango intercuartílico de 1-80 células/ μL , mientras que los episodios sin bacteriemia fue de 77 células/ μL con un rango intercuartílico de 10 – 250 células/ μL .

Categorizando por neutrófilos se observa el siguiente comportamiento

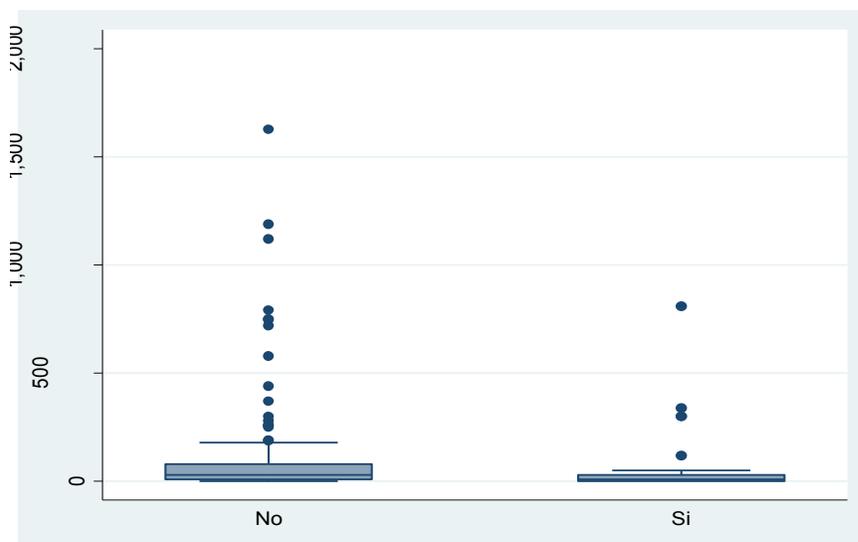
Tabla 47. Bacteriemia vs grado de neutropenia

| | Bacteriemia | |
|----------------------|-------------|----|
| | Si | No |
| Neutropenia moderada | 3 | 15 |
| Neutropenia severa | 6 | 42 |
| Neutropenia absoluta | 28 (75%) | 67 |

El 75% de los pacientes con bacteriemia presentaron neutropenia severa o absoluta, y el 91.9% de las bacteriemias presentaron conteos de neutrófilos inferiores a 500.

9. Análisis de monocitos. Gráfica 24.

Gráfica 24. Conteo de monocitos Vs. Bacteriemia



En el caso de monocitos, los pacientes que tuvieron bacteriemia presentaron menor número de monocitos en comparación de los pacientes sin bacteriemia. Los pacientes con bacteriemia tuvieron una mediana de 10 células/ μL (Rango intercuartílico 0-30 células/ μL), mientras tanto, en el grupo de los pacientes sin episodios de bacteriemia presentaron una mediana de monocitos de 30 células/ μL (rango intercuartílico 10 – 80 células/ μL).

Tabla 48. Bacteriemia Vs. Grado de monocitopenia

| | Bacteriemia | |
|------------------------|-------------|------------|
| | Si | No |
| Monocitopenia severa | 15 (39.47) | 23 (60.53) |
| Monocitopenia absoluta | 17 (18.28) | 76 (81.72) |

10. Análisis conteo de Linfocitos

Para linfocitos, los episodios de bacteriemia presentaron menor número de estos con una mediana de 250 células/ μL (Rango intercuartílico 110-490 células/ μL) mientras que los episodios sin bacteriemia tenían una mediana de 350 células/ μL (Rango intercuartílico 160 – 690 células/ μL).

Gráfica 25. Conteo de Linfocitos Vs. Bacteriemia

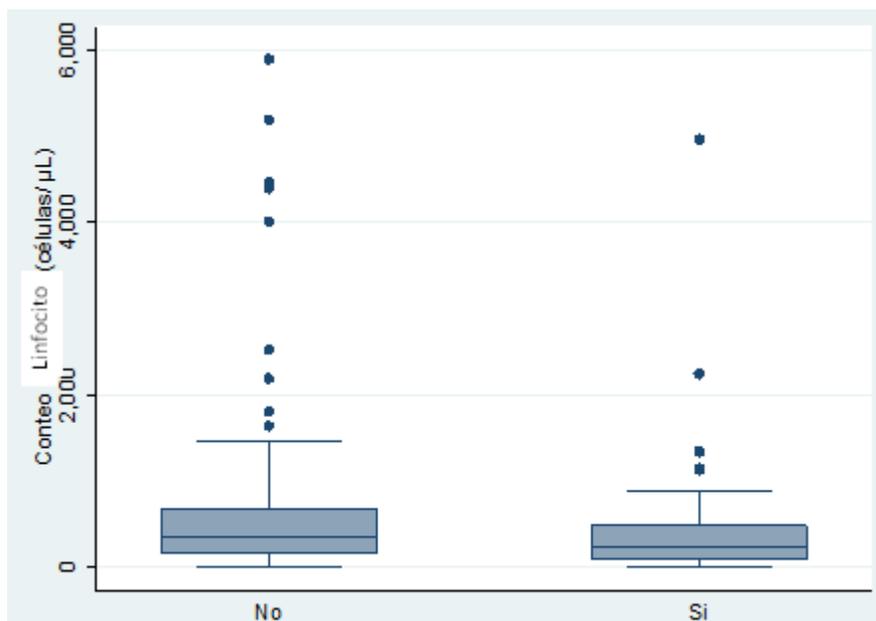


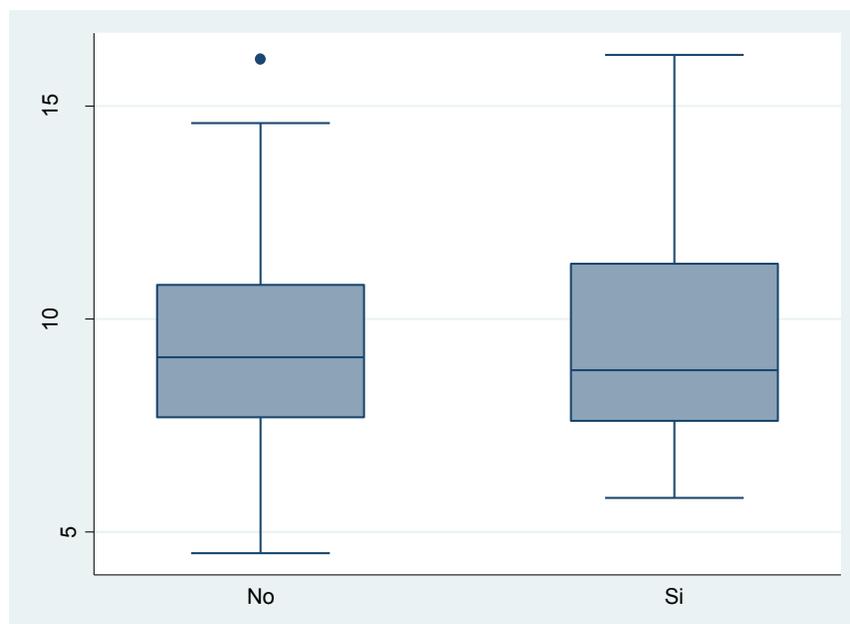
Tabla 49. Bacteriemia Vs grado de linfopenia

| | Bacteriemia | |
|---------------------|-------------|------------|
| | Si | No |
| No linfopenia | 2 (18.18) | 9 (81.82) |
| Linfopenia leve | 4 (23.53) | 13 (76.47) |
| Linfopenia moderada | 3 (13.04) | 20 (86.96) |
| Linfopenia severa | 19(22.35) | 66 (77.65) |
| Linfopenia absoluta | 9 (37.50) | 15 (62.50) |

EL 75.67% de los episodios de bacteriemia presentaban linfopenia absoluta o severa.

11. Análisis por hemoglobina. Gráfica 26

Gráfica 26. Nivel de Hb Vs. Bacteriemia



Los pacientes con episodios de bacteriemia presentaron una mediana de hemoglobina de 8.8 g/dL (Rango intercuartílico 7.6 – 11.3 g/dL) mientras los

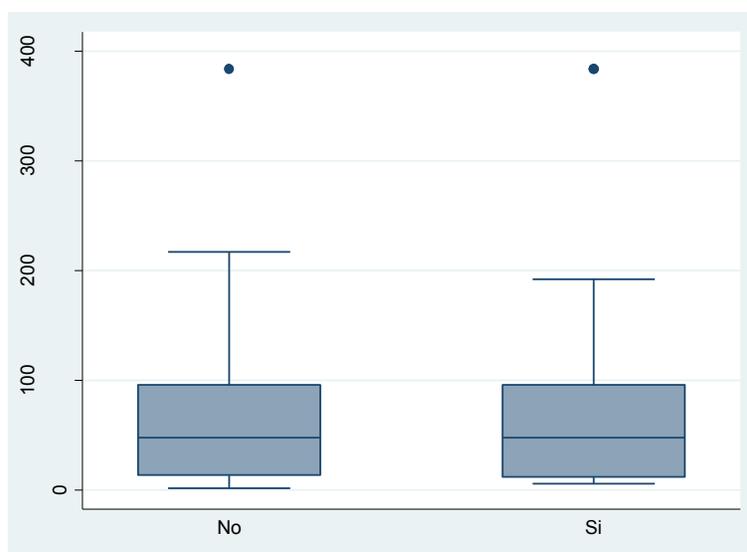
episodios de neutropenia febril son bacteriemia tuvieron una mediana de 9.1 g/dL (Rango intercuartílico 7.7 – 10.80 g/dL).

12. Análisis por PCR. Tabla 50.

Tabla 50. Bacteriemia Vs. Nivel de PCR

| PCR | Bacteriemia | |
|--------------|-------------|------------|
| | Si | No |
| PCR positiva | 16 (23.33) | 54 (77.14) |
| PCR negativa | 21 (22.86) | 69 (76.67) |

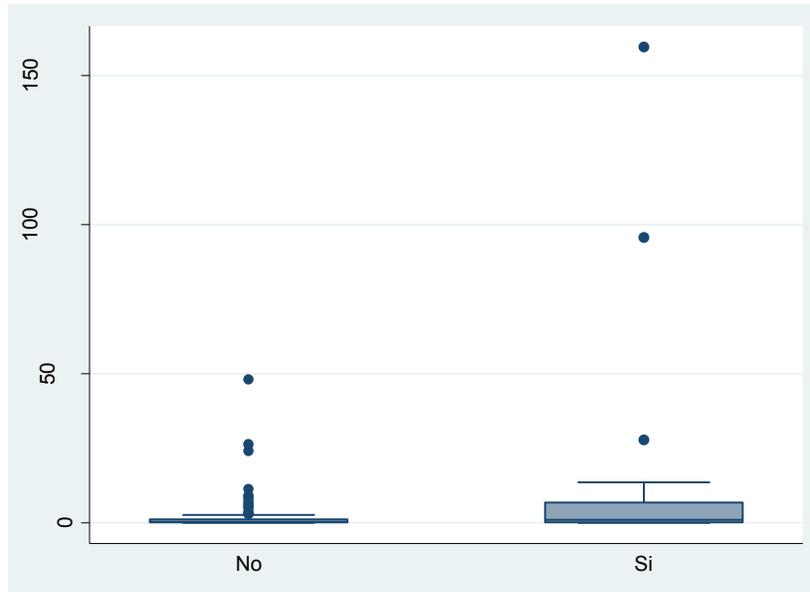
Gráfica 27. PCR Vs. bacteriemia



Los episodios de bacteriemia presentaron una PCR con mediana de 48 mg/dL con un rango intercuartílico de 12 – 96 mg/dL. Para los episodios sin bacteriemia presentaron un PCR de similar comportamiento con una mediana de 48 mg/dL con un rango intercuartílico de 13.6 -92 m/dL.

13. Análisis de procalcitonina. Gráfica 28.

Gráfica 28. Análisis de PCT vs Bacteriemia



Finalmente para procalcitonina, los pacientes con episodios con bacteriemia presentaron niveles más altos de procalcitonina comparado con los episodios sin bacteriemia. En los episodios de bacteriemia la mediana de procalcitonina fue de 1.01 ng/mL (Rango intercuartílico 0.26 – 6.88 ng/mL), mientras que los episodios sin bacteriemia mostraron un nivel de procalcitonina de 0.395 ng/mL (rango intercuartílico 0.19 – 1.27 ng/mL). Cuando se asume el punto de corte en 0.5, ambos tipos de pacientes (con y sin bacteriemia) presentan entre el 70 y el 75% de positividad del biomarcador.

Tabla 51. Bacteriemia Vs Nivel de PCT

| PCT | Bacteriemia | |
|----------|-------------|---------|
| | Si | No |
| Positiva | 28 (75%) | 87 (70) |
| Negativa | 9 (20.00) | 36 (29) |

En los análisis univariados, nuevamente tenemos tendencias marcadas en la relación de algunas de las variables con bacteriemia, las cuales son de mayor a menor fuerza estadística:

- **Temperatura máxima**
- **Conteo absoluto de monocitos bajo (monocitopenia severa y absoluta)**
- **Conteo absoluto de Neutrófilos bajo (Neutropenia severa y absoluta)**

- Procalcitonina alta
- Conteo absoluto de linfocitos bajo
- Edad
- Riesgo

Resultado análisis multivariado. Tabla 52.

Tabla 52. Análisis multivariado para bacteriemia

| Variables | OR | IC 95 % | |
|--------------------|------|----------|----------|
| | | Inferior | Superior |
| Temperatura máxima | 2.26 | 1.04 | 4.92 |
| Edad | 0.95 | 0.85 | 1.07 |
| Riesgo Alto | 1.30 | 0.20 | 8.27 |
| Riesgo intermedio | 2.02 | 0.35 | 11.61 |
| Neutrófilos | 0.89 | 0.61 | 1.30 |
| Monocitos | 0.44 | 0.16 | 1.22 |
| Linfocitos | 1.16 | 0.67 | 2.01 |
| Hemoglobina | 0.86 | 0.51 | 1.45 |
| PCR | 0.90 | 0.32 | 2.56 |
| Procalcitonina | 2.81 | 0.71 | 11.1 |

En el análisis multivariado se puede apreciar cómo dentro de las variables analizadas las únicas consistentes y estadísticamente significativas son la temperatura máxima y la procalcitonina, aunque esta última presenta un intervalo de confianza muy amplio. La variable neutropenia pierde el peso estadístico al ser ajustada por las otras variables. Aparecen el riesgo alto, riesgo intermedio, la linfopenia y procalcitonina como variables con fuerza en el OR pero con intervalos de confianza muy amplios que no permiten establecerlas como variables estadísticamente significativas y que probablemente podrán dar un resultado positivo con intervalos más estrechos en la medida en que se aumente el tamaño de la muestra y con esto la precisión.

9. DISCUSIÓN

En cuanto a los resultados directos del estudio, en términos de las características de los pacientes, son similares al estudio ALLIC 2002 (19); sin embargo, en términos de mortalidad, la nuestra es del 10% para todos los pacientes, sin contar aquellos que fueron declarados paliativos y fallecieron por la enfermedad (2 pacientes más), y sin contar con 2 de los pacientes que abandonaron el tratamiento en la consolidación y reingresaron 2 o 3 meses más tarde a reiniciar el protocolo, esta vez clasificados como alto riesgo y quienes también fallecieron tras la segunda consolidación. De este modo, se cree que hay una elevación de la mortalidad en nuestros pacientes que debe ser intervenida cuanto antes, y se considera que una de las estrategias más factibles es la mejora de los procesos de atención del paciente neutropénico febril.

Se clasificaron los eventos infecciosos en 4 grupos diferentes: neutropénicos febriles al debut, neutropénicos febriles durante el tratamiento, Infecciones febriles no neutropénicas e infecciones afebriles. De estos, se analizó el comportamiento de los 3 primeros grupos, estableciendo que las dos neutropenias son muy similares en términos de desenlaces y variables hematológicas, por lo cual pueden considerarse eventos neutropénicos febriles en conjunto. Esto quiere decir que para nuestro caso, se podría barrer un nuevo análisis con una muestra no de 165 pacientes sino de 189. Para el último grupo resulta interesante saber que el comportamiento en los pacientes de riesgo estandar y alto puede ser similar a las neutropenias febriles en términos de bacteriemias, ya que aunque no presentan el cuadro de pancitopenia, elevan significativamente la temperatura y los reactantes de fase aguda. La diferencia fundamental de estos eventos respecto a los de neutropenia está en los desenlaces que suelen ser buenos, con algunos ingresos a UCIP pero sin mortalidad y con menos tiempo de estancia hospitalaria.

En el presente estudio se observaron resultados similares a los relacionados en la literatura. Las bacteriemias alcanzan el 20% de los eventos; similar a lo reportado (34)(35)(6)(3); sin embargo cabe anotar que para efectos del estudio, se consideró bacteriemia como cualquier crecimiento en los hemocultivos, con lo cual si un infectólogo revisa los crecimientos podría decir que hay menos bacteriemias de las reportadas debido a contaminación. Es necesario entonces buscar métodos de detección que mejoren la sensibilidad y la documentación microbiológica de la enfermedad; aquí es donde los métodos de detección por PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) empiezan a ganar espacio en las instituciones (6)(56).

En cuanto a los resultados de los análisis de los eventos adversos: ingreso a UCIP y documentación de bacteriemia; para el primer desenlace no se encontró una asociación estadísticamente significativa en el análisis multivariado; entre tanto, para el desenlace Bacteriemia, el resultado fue nuevamente una tendencia fuerte en los análisis univariados, con dos variables reconocidas como fuertes en el multivariado: la temperatura superior a 39°C y la procalcitonina. Otras variables como el riesgo Alto e intermedio, las citopenias y las horas sin antibiótico, podrían ser igualmente fuertes en un estudio con mayor poder en la muestra.

El número de pacientes evaluados y de eventos neutropénicos febriles es similar al de algunos estudios reportados (66)(67)(69); sin embargo, si bien el presente estudio alcanza tendencias similares, no concuerda con la significancia estadística en todas las variables. La razón de esta diferencia podría ser que en varios estudios se incluyen como eventos únicamente las neutropenias febriles de alto riesgo que serían los eventos con mayor probabilidad de presentar bacteriemia; y si bien tenemos 143 eventos de neutropenia febril severa (CAN <100 células/ μ l), se debe hacer el filtro por otras variables para llegar a la definición de NF de alto riesgo, lo que reduce el tamaño de la muestra y nuevamente nos llevaría a la misma conclusión: falta de poder en la muestra.

Finalmente es importante destacar que se pueden ejecutar estudios de múltiples variables, a nivel institucional que permitan conocer nuestros resultados, autoevaluarnos y generar planes de mejora en la atención de los pacientes, especialmente en un hospital pediátrico que se especializa cada vez más en la patología oncológica pediátrica. Contar con la herramienta de recolección de datos permitirá a futuro diseñar estudios que no solamente sean retrospectivos sino además prospectivos.

10. CONCLUSIONES

Para el desenlace INGRESO A UCIP, se establece que se presenta con mayor frecuencia entre los pacientes de alto riesgo; durante los bloques de quimioterapia (sobre todo HR2N.2 Y HR3 N.2), las reinducciones y las inducciones; con algún grado de desnutrición; consultando desde la casa por la NF; presentación con temperaturas mayores a 39°C durante el primer día; con neutropenia severa y absoluta (<100 cell/mL); con linfopenia igualmente severa y absoluta.

En los pacientes con ingreso a UCIP predominan los diagnósticos de IFI, las colitis neutropénicas, mucositis severas y neumonías complicadas.

No se encontró relación entre el ingreso a UCIP y los niveles de monocitos, PCR, ni procalcitonina, ni entre el desenlace y el número de horas sin antibiótico; y al registrar el análisis multivariado, se ajustan las relevantes entre ellas, de modo que no hay ninguna estadísticamente significativa, lo cual puede explicarse por el tamaño de la muestra.

Para el desenlace BACTERIEMIA, se establece que se presenta con mayor frecuencia en niños de riesgo intermedio; pacientes durante los ciclos de quimioterapia HR3 (especialmente durante el HR3 n.1), inducción, reinducciones y consolidación; niños mayores de 6 años; temperaturas >39°C; tiempo sin antibiótico mayor a 4.5 horas; CAN <100 células/μl, monocitopenia severa (<100 células/μl); linfopenia absoluta (<100 células/μl); y procalcitonina positiva.

No se encontró relación con desnutrición, ubicación del paciente antes de consultar por NF, nivel de Hb ni PCR.

Una vez se realiza el análisis multivariado, las variables fuertes estadísticamente son la temperatura >39°C, la PCT >0.5ng/ml, la linfopenia, y ser de riesgo alto o intermedio; sin embargo, sólo la temperatura es estadísticamente significativa con un buen Intervalo de Confianza (OR: 2.26, IC: 1.04-7.92). Esto se podría superar probablemente dándole más poder estadístico al estudio, con una muestra mayor.

De esta forma, se podría concluir que las variables temperatura máxima al día 0 $\geq 39^{\circ}\text{C}$, PCT >0.5 ng/ml, riesgo alto en bloques o reinducción, la neutropenia y la linfopenia severas son factores que se repiten en el análisis univariado para los desenlaces adversos y deberían ser considerados por el personal de salud que atiende al paciente con neutropenia febril para darle prisa al tratamiento y optimizar la observación. Por su parte, las variables desnutrición, consulta desde la casa, monocitopenia severa y el tiempo sin antibiótico ≥ 4.5 horas (desde el

primer pico febril) exhiben menos fuerza, pero también podrían ser considerados como variables a tener en cuenta para mejorar la predicción de complicación en este tipo de pacientes.

11. RECOMENDACIONES

En relación con los diagnósticos de las leucemias, es importante definir si hay algún problema con las muestras enviadas para el procesamiento de cariotipos y traslocaciones, para optimizar de alguna forma las pruebas y tener validez interna en cada una de ellas, ya que llama la atención que la mayoría de los cariotipos no sean evaluables y que en nuestra población, a diferencia del estudio ALLIC 2002 intercontinental, ninguno de los pacientes presente t(4;11).

Por otra parte, los mielogramas del día 15 y 33 pueden ganar concordancia con el estudio por citometría de flujo si se toman medidas que conduzcan al mejoramiento de la muestra y a evitar los estudios diluidos.

En relación con las evaluaciones de las historias clínicas, es importante mejorar la calidad de las mismas, consignando para cada paciente el peso de una forma periódica y llevando un registro acucioso del estado nutricional del mismo para establecer en algún estudio futuro las características nutricionales y las tendencias de los pacientes con esta patología específica.

Sabiendo que la mortalidad asociada a toxicidad de los pacientes con LLA es de 5% en Centroamérica(1) y del 3% en países con altos ingresos, una mortalidad de 10% es bastante alta, lo que nos lleva a plantear estrategias de mejoramiento en los procesos de atención de este tipo de pacientes.

Es importante anotar que los pacientes neutropénicos febriles deben ser tratados bajo la misma óptica independientemente de la causa de la neutropenia febril (debut, quimioterapia o recaída), y que los pacientes no neutropénicos febriles también ameritan un tratamiento precoz porque también elevan biomarcadores para bacteriemia.

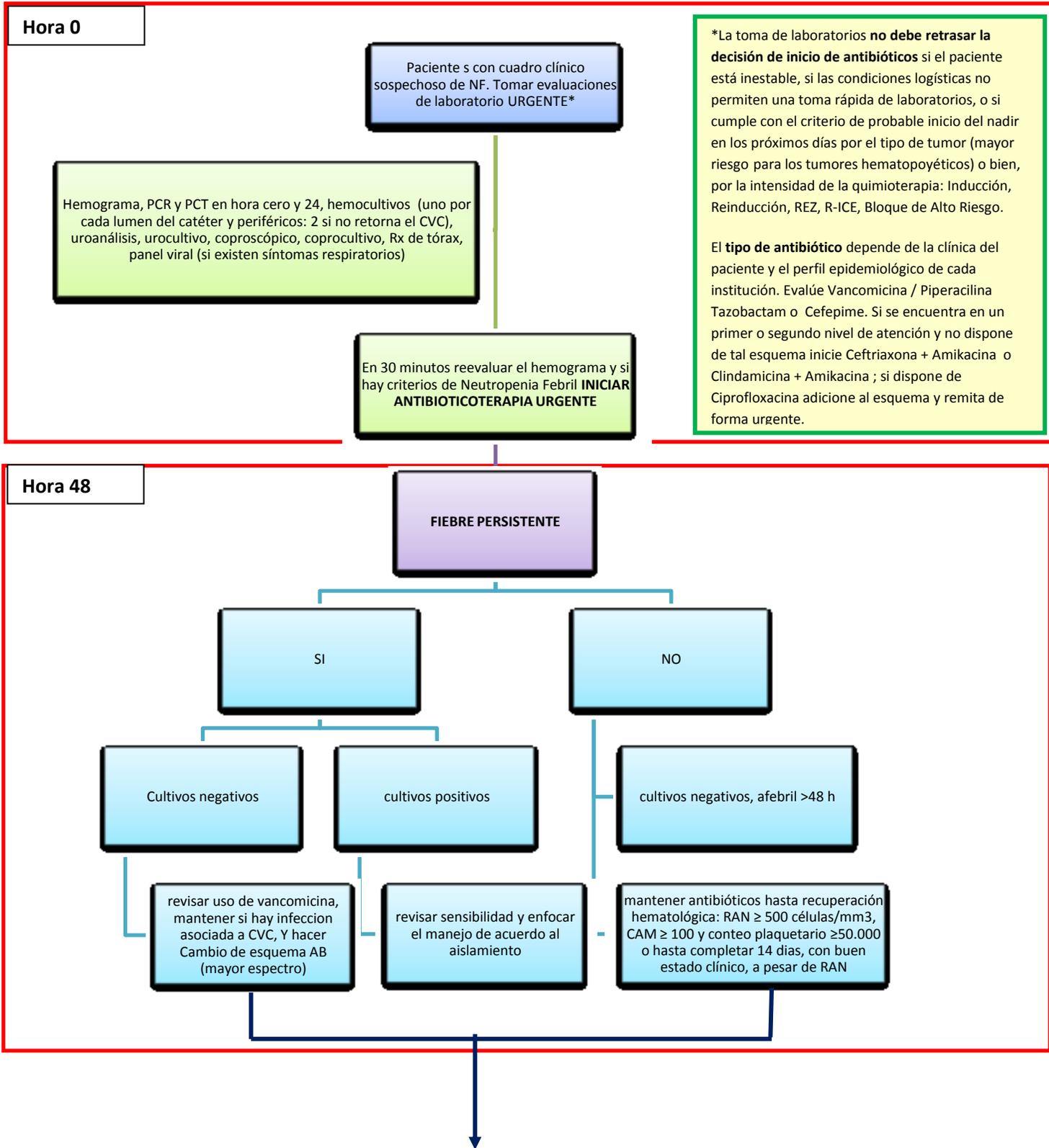
En concordancia con lo reportado en el estudio de Meisenberg 2015(73), como estrategias para mejorar la atención hospitalaria de pacientes adultos con NF, se podrían adoptar las siguientes recomendaciones (que se adaptan a nuestra población):

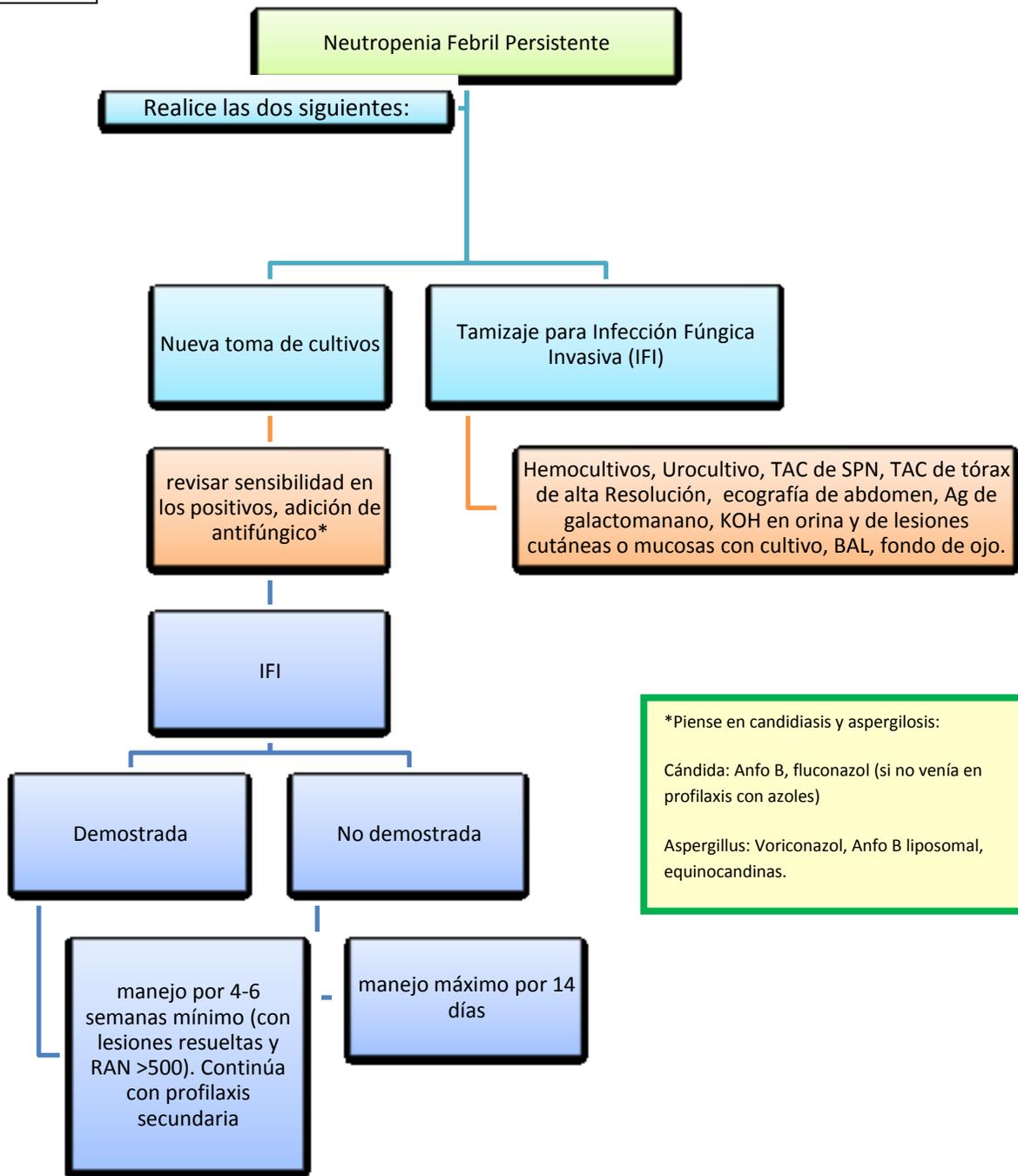
- Mejorar la educación al paciente y al cuidador durante la fase pre-quimioterapia para responder apropiadamente a la fiebre.
- Carnetizar al paciente informando al personal del triage el proceso a seguir en caso de fiebre.
- Crear un área rápida de infusión de antibióticos en el servicio de urgencias antes de asignar cama al paciente

- Capacitar a los médicos y enfermeras del servicio de urgencias acerca de la urgencia que implica la atención del paciente neutropénico febril e instruir acerca de los medicamentos que pueden utilizar en primera línea. En este punto cabe anotar que durante la redacción de un capítulo de libro, "*Fiebre en el paciente con cáncer*" (Linares, Ortiz, Rodríguez; referencia no publicada), se generaron algoritmos de manejo del paciente oncológico con fiebre, que pueden ser aplicados y difundidos al personal médico y de enfermería. **Gráficas 29 Y 30.**
- Priorizar en el sistema informático, o simplemente en los tubos de colección de las muestras mediante semaforización, el procesamiento de los análisis de laboratorio de estos pacientes.
- Revisar mensualmente los resultados de los tiempos de atención con los médicos de urgencias

Para terminar, es necesario definir en conjunto con Infectología pediátrica si se instaura la profilaxis antibiótica en los ciclos de quimioterapia con neutropenias febriles mayores al 20% [Bloques de quimioterapia HR1 (46%) y HR3 (68%), Consolidación (68%), Reinducciones (40-46%)], se dejan en observación del nadir los pacientes de mayor riesgo, o si se indica la aplicación de factor estimulante de colonias, estrategia menos factible debido a que ya es empleada durante los bloques de quimioterapia, en los cuales se siguen presentando eventos de NF casi en la mitad de las veces. Aquí queda abierto un nuevo punto de investigación con los datos obtenidos del presente trabajo: cuáles son los factores que determinan la presencia de NF tras la aplicación de dicho factor.

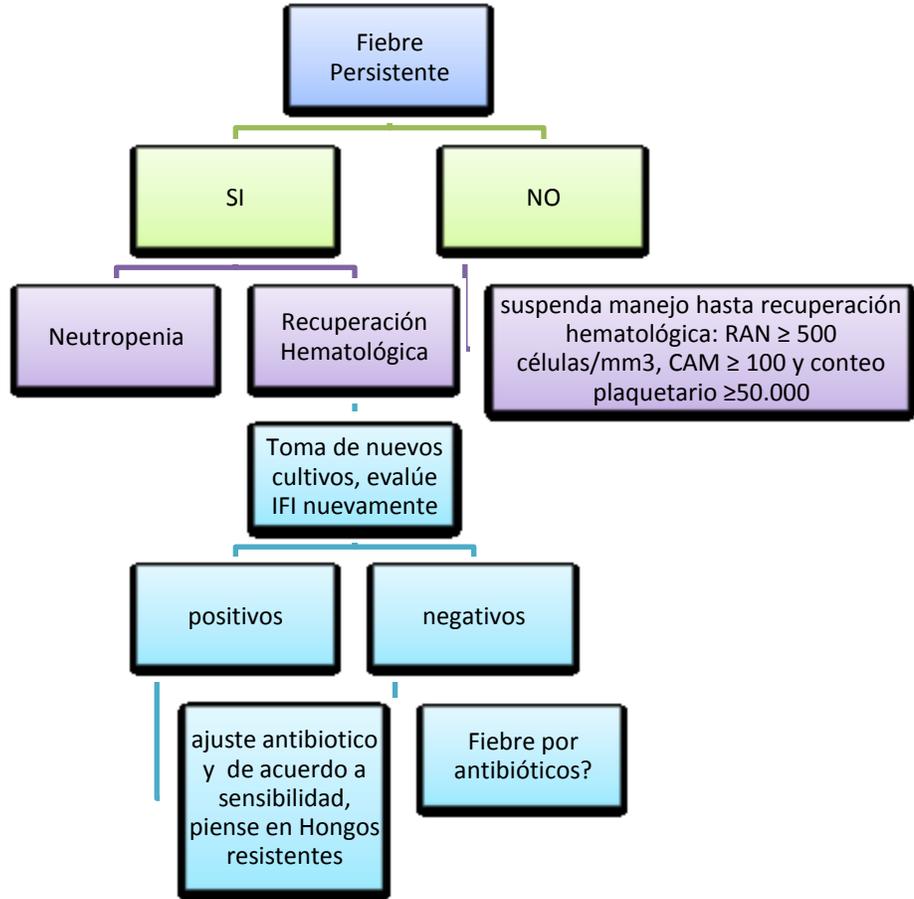
Gráfica 29. Algoritmo de manejo de pacientes neutropénicos febriles



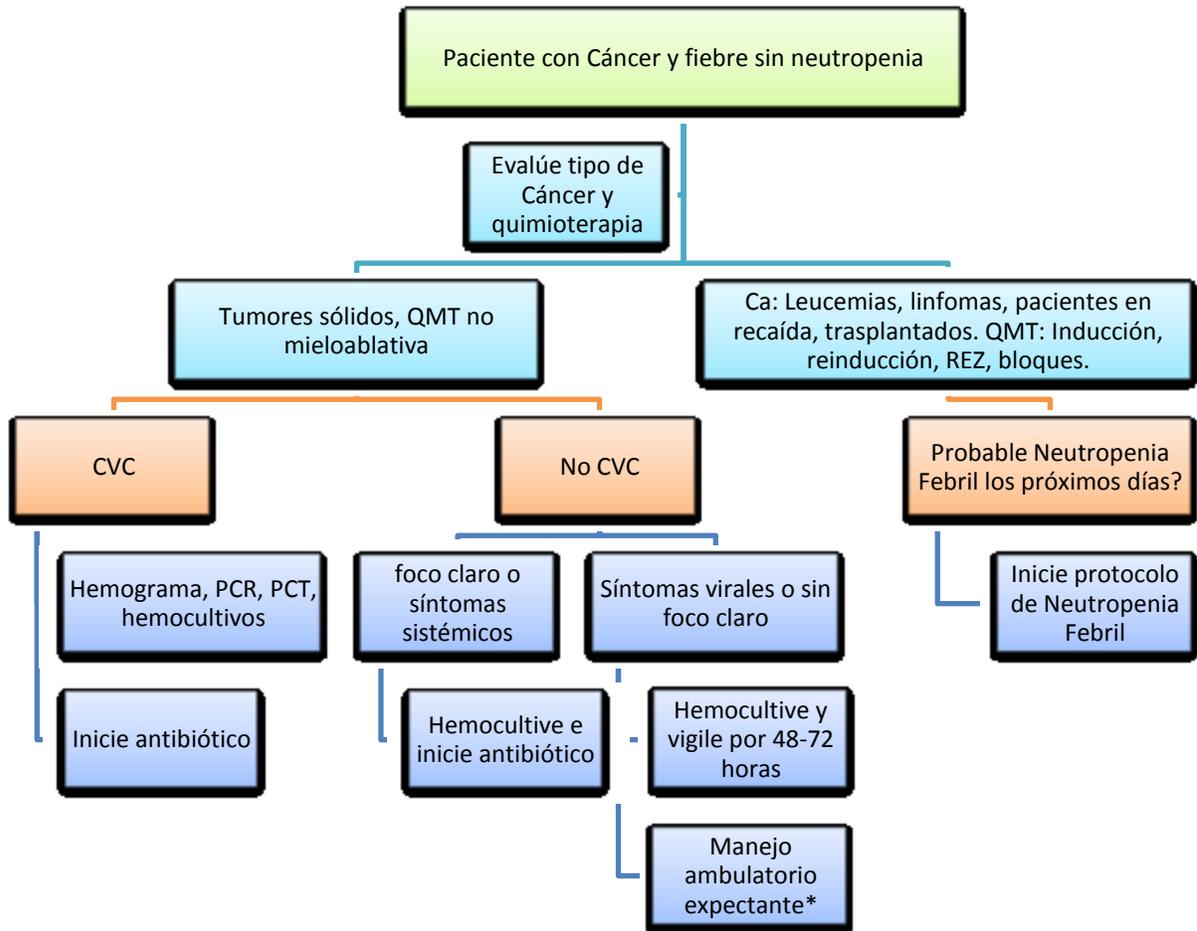


*Piense en candidiasis y aspergilosis:
Cándida: Anfo B, fluconazol (si no venía en profilaxis con azoles)
Aspergillus: Voriconazol, Anfo B liposomal, equinocandinas.

Día 7



Gráfica 30. Algoritmo de manejo de pacientes No neutropénicos febriles



12. ANEXOS

Anexo A. Carta de aprobación del proyecto por el comité de ética de la Fundación Hospital de la Misericordia



Bogotá, enero 7 de 2014

Doctora
PAMELA ANDREA RODRIGUEZ RIVEROS
Residente Oncohematología Pediátrica
Universidad Nacional de Colombia
Ciudad

CEI-26-14

Ref. Respuesta evaluación Comité de Ética e Investigación de protocolo

Reciba un cordial saludo,

El Comité de Ética e Investigación de la Fundación Hospital de la Misericordia se constituyó mediante Acta No. 02-02-10 el 12 de febrero de 2010, certifica que evaluó los siguientes documentos del trabajo de investigación con título "Análisis de factores clínicos y biomarcadores en el desenlace de la neutropenia febril de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda":

- Protocolo de investigación
- Hoja de vida de los investigadores

Considerando viable desde el punto de vista ético su realización en la Fundación, motivo por el cual da su concepto de **APROBACIÓN**.

El comité informará a las directivas institucionales cualquier desacato de los investigadores a las solicitudes del comité, cualquier suspensión o terminación de la aprobación de este comité, lesiones o daños a sujetos humanos por la participación en esta investigación o cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por este comité. El investigador principal deberá informar cualquier cambio que se proponga con este proyecto y no podrá ejecutar ningún cambio hasta no tener aprobación nuevamente del comité, a menos que esto implique minimizar o suprimir un riesgo grave que se presente para los sujetos que participan en la investigación y debe avisar cualquier situación que considere implica un riesgo para los sujetos o la comunidad en la cual se lleva a cabo la investigación, informar cualquier evento adverso que se presente y al final, debe entregar un informe final de cierre del estudio, firmado por el investigador principal.

Cordialmente,

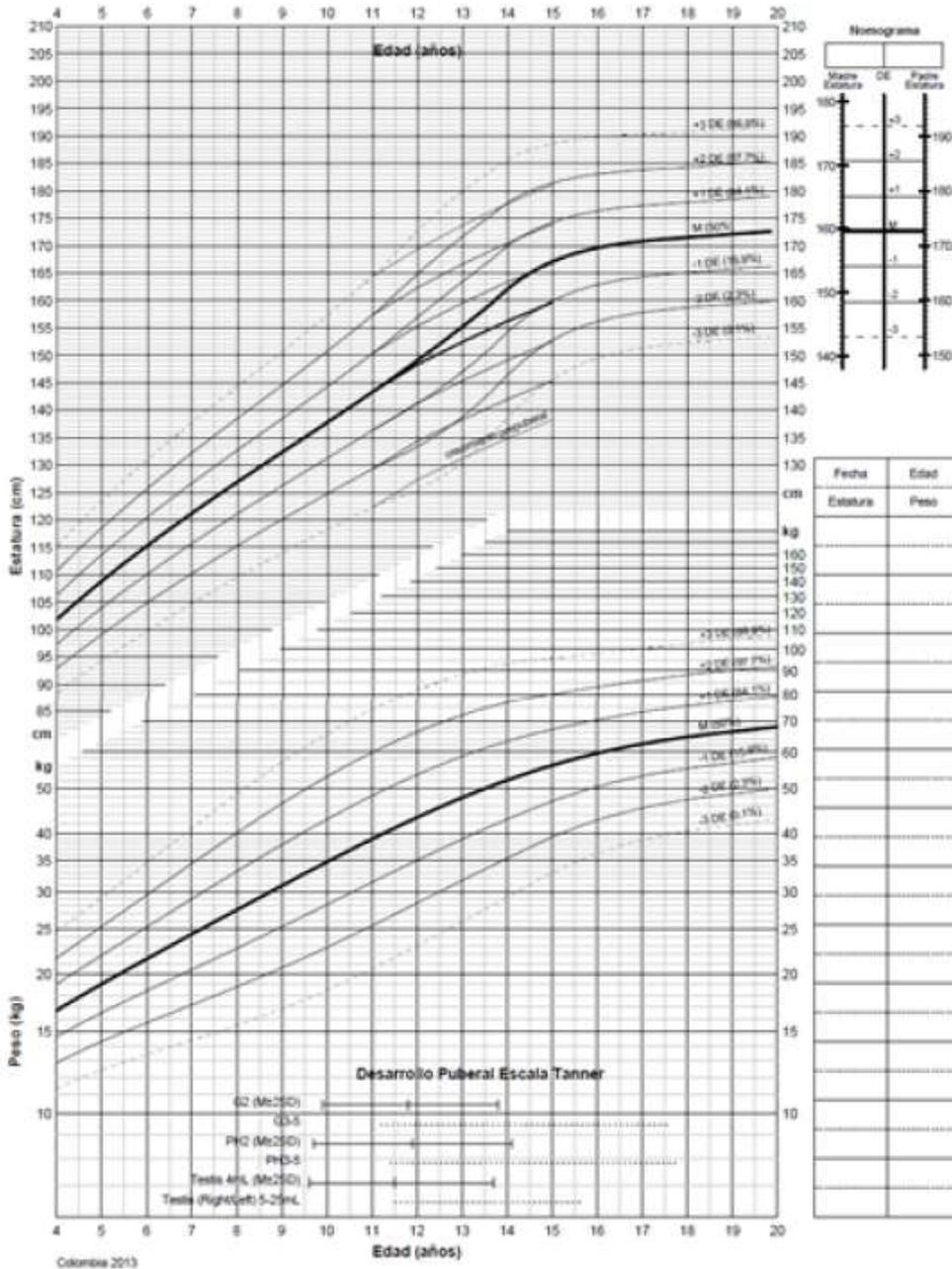
Dra. DIANA CAROLINA BELTRAN TORRES
Coordinadora Oficina de Investigación.
Representante Comité de Ética e Investigación.



Avenida Caracas No. 1-13 Bogotá, D.C. - Colombia
PBX: 381 19 70 - www.fundacionhomi.org.co

| | | | | |
|--------------|----------|--------|------------|--------------------|
| # de Archivo | Apellido | Nombre | Nacimiento | Sexo Niño ♂ |
|--------------|----------|--------|------------|--------------------|

4 a 20 años: Estatura y Peso para la edad

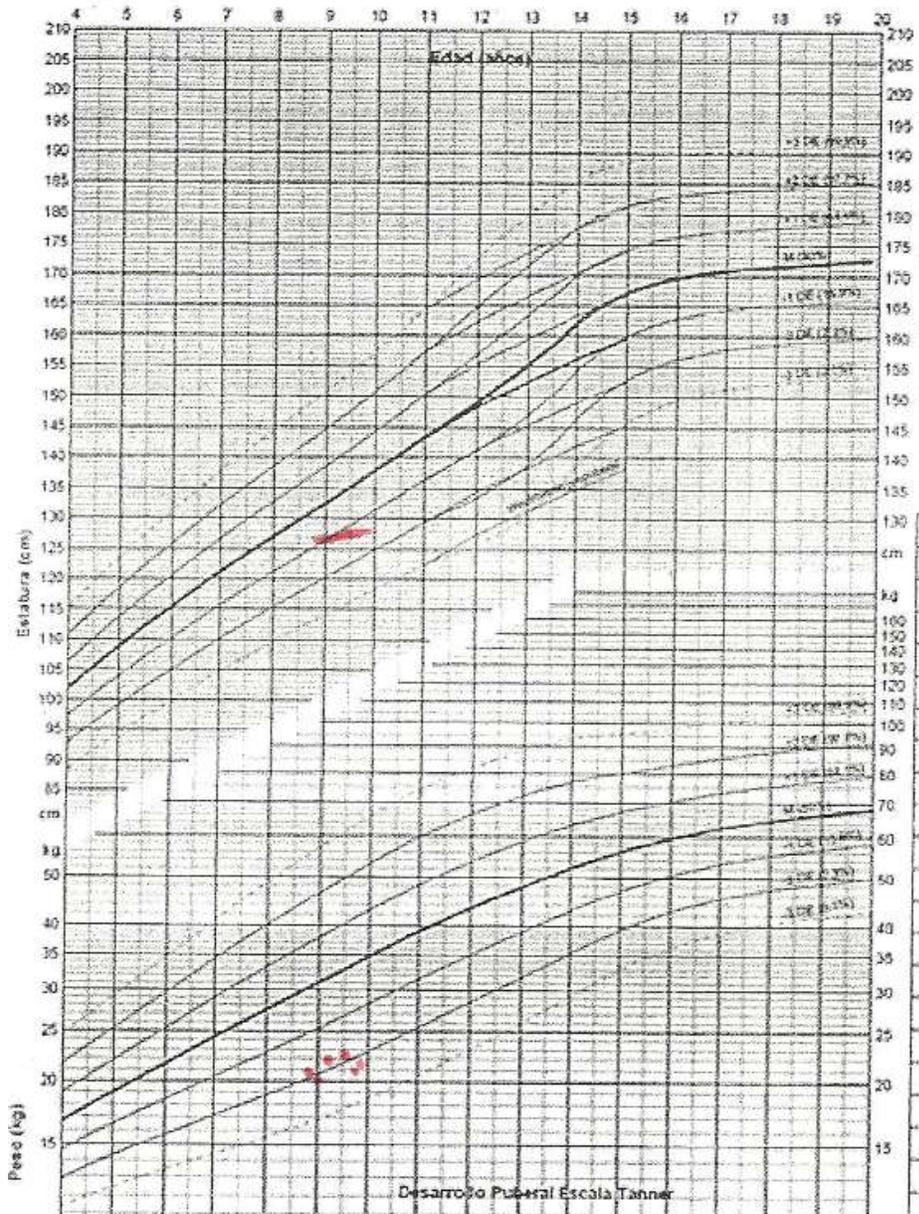


Colombia 2013

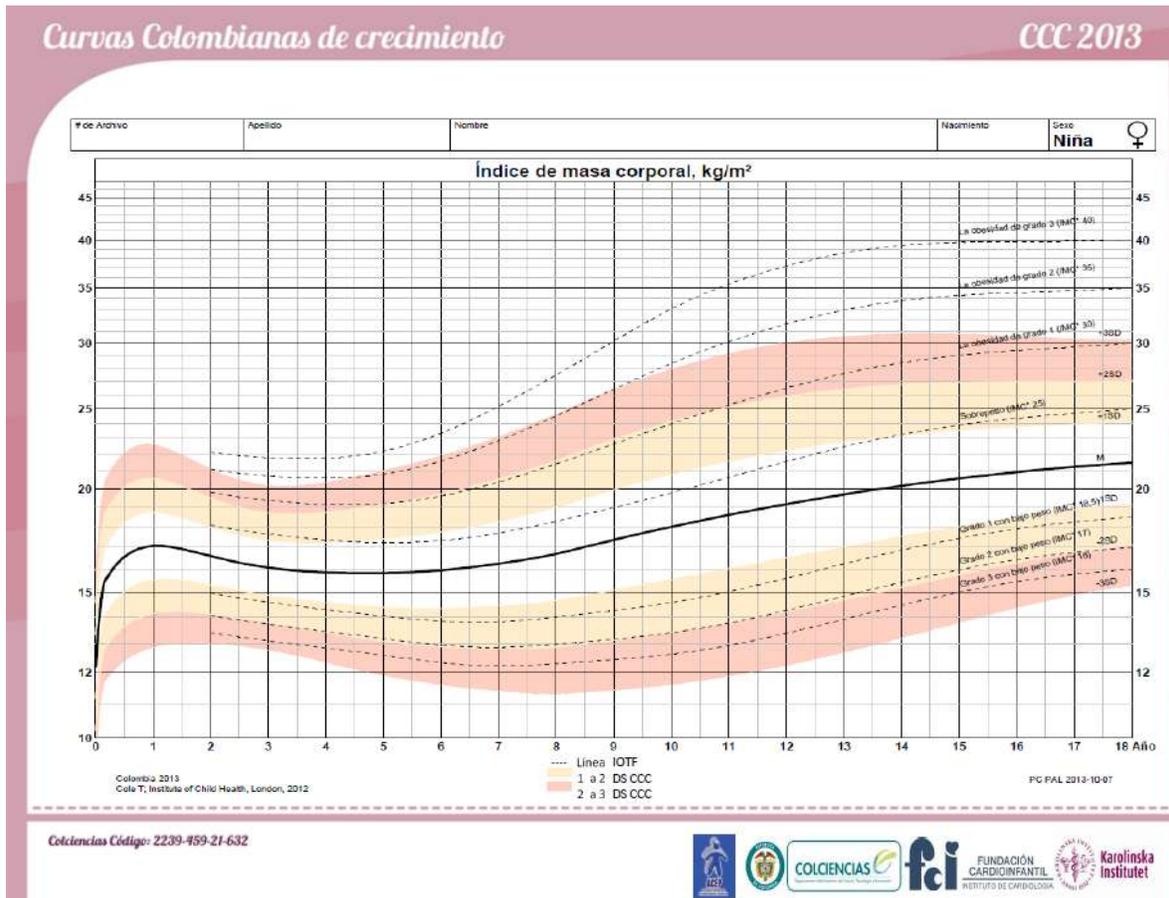
PC PAL Colombia Tester 2013-07-10

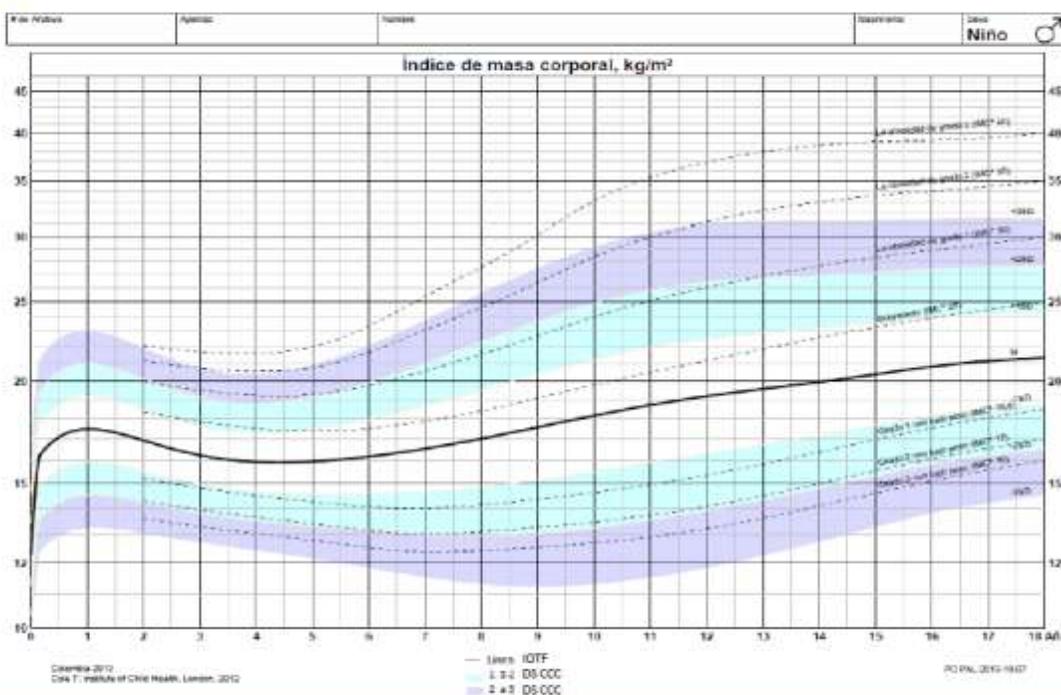
| | | | |
|----------------------------|--------------------------------|------------------|-------------|
| # de Archivo 1121821584 | Apellido Aciniegas Olivares | Nombre Andrés | Edad (años) |
|----------------------------|--------------------------------|------------------|-------------|

4 a 20 años: Estatura y Peso para la edad



Anexo C. Curvas colombianas de IMC de acuerdo a edad y género 2013.





Colciencias Código: 2230-659-21-632



BIBLIOGRAFIA

1. Abboud MR, Ghanem K, Muwakkit S. Acute lymphoblastic leukemia in low and middle-income countries: disease characteristics and treatment results. *Curr Opin Oncol*. 2014 Nov;26(6):650–5.
2. Reitman AJ, Pisk RM, Gates J V, Ozeran JD. Serial procalcitonin levels to detect bacteremia in febrile neutropenia. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012 Dec;51(12):1175–83.
3. Paganini H. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. *Rev Chil Infectología*. 2011;28(Supl 1):10–38.
4. Gavidia R, Fuentes SL, Vasquez R, Bonilla M, Ethier M-C, Diorio C, et al. Low socioeconomic status is associated with prolonged times to assessment and treatment, sepsis and infectious death in pediatric fever in El Salvador. *PLoS One*. 2012 Jan;7(8):e43639.
5. Campbell, Myriam; Salgado Carmen; Becker A. LLA-IC-BFM 2009 Versión PINDA. Chile; 2009 p. 1–174.
6. Lamoth F, Jatón K, Prod'hom G, Senn L, Bille J, Calandra T, et al. Multiplex blood PCR in combination with blood cultures for improvement of microbiological documentation of infection in febrile neutropenia. *J Clin Microbiol*. 2010 Oct;48(10):3510–6.
7. Ahn S, Lee Y-S, Lim KS, Lee J-L. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2013 Aug;21(8):2303–8.
8. Wang L, Chang L-S, Lee I-K, Tang K-S, Li C-C, Eng H-L, et al. Clinical diagnosis of pandemic A(H1N1) 2009 influenza in children with negative rapid influenza diagnostic test by lymphopenia and lower C-reactive protein levels. *Influ J*. 2014 Jan;8(1):91–8.
9. García-miranda LA, Estrada ICJA. Valores de referencia del hemograma completo en escolares de 8 a 12 años de edad residentes a 2 . 760 m sobre el nivel del mar. *An Pediatr (Barc)*. 2015;80(4):221–8.

10. Galan Valencia, Luz Dary; Mulett Hoyos H. Choque séptico. El niño en estado crítico. Bogotá; 2011. p. 431–52.
11. American Heart Association. Manejo del “shock.” Soporte Vital Avanzado Libro para el Proveedor. 2008. p. 81–113.
12. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010 Jan;2010:7–12.
13. Briceño, Germán; Durán, Paola; Colón, Eugenia; Line, Diana; Merker, Andrea; Abad, Verónica; Chahín, Silvia; Del Toro, Kenny; Matallana, Audrey; Llano, Mauricio; Lema, Adriana; Soder, Olle; Céspedes, Jaime; Hagenäs L. Protocolo del estudio para establecer estándares normativos de crecimiento de niños colombianos sanos. *Pediatría (Santiago)*. 2012;45(4):235–42.
14. Margolin, Judith; Rabin, Karen; Steuber, Philip; Poplack D. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pizzo PAPDG, editor. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Sixth. Philadelphia; 2011. p. 518–65.
15. Conter V, Valsecchi MG, Parasole R, Putti MC, Locatelli F, Barisone E, et al. Childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission: results after chemotherapy or transplant from the AIEOP ALL 2000 study. *Blood*. 2014 Mar 6;123(10):1470–8.
16. Kannangara S. Management of febrile neutropenia. *Community Oncol*. 2006;3(September):585–91.
17. Dror Y, Sung L. Update on childhood neutropenia: molecular and clinical advances. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2004 Dec;18(6):1439–58.
18. Caselli D, Paolicchi O. Empiric antibiotic therapy in a child with cancer and suspected septicemia. *Pediatr Rep*. 2012 Jan 2;4(1):e2.
19. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol*. 2014 Jan 20;32(3):174–84.
20. Lanzkowsky P, editor. *Disorders of white blood cells. Manual of pediatric hematology and oncology*. Fifth. 2011. p. 272–372.

21. Lücking V, Rosthøj S. Prediction of bacteremia in children with febrile episodes during chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Mar;30(2):131–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23281776>
22. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013 Feb
23. Laningham FH, Kun LE, Reddick WE, Ogg RJ, Morris EB, Pui C-H. Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology*. 2007 Nov;49(11):873–88.
24. Reichar, Kaaren; Foucar K. Bone marrow morphologic changes after chemotherapy and stem cell transplantation. In: Orazi, Attilio; Weiss, Lawrence; Foucar KKD, editor. *Knowles Neoplastic Hematopathology*. Third. 2011. p. 1162–80.
25. Paganini HR, Aguirre C, Puppa G, Garbini C, Ruiz Guiñazú J, Ensinck G, et al. A prospective, multicentric scoring system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. *Cancer*. 2007 Jun 15;109(12):2572–9.
26. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan;6(1):2–8.
27. Abraham R Ben, Toren A, Ono N, Weinbroum A a, Vardi A, Barzilay Z, et al. Predictors of Outcome in the Pediatric Intensive Care Units of Children With Malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Jan;24(1):23–6.
28. Ammann R a, Niggli FK, Leibundgut K, Teuffel O, Bodmer N. Exploring the association of hemoglobin level and adverse events in children with cancer presenting with fever in neutropenia. *PLoS One*. 2014 Jan;9(7):e101696.
29. Shomali W, Hachem R, Chaftari A-M, Jiang Y, Bahu R, Jabbour J, et al. Can procalcitonin distinguish infectious fever from tumor-related fever in non-neutropenic cancer patients? *Cancer*. 2012 Dec 1;118(23):5823–9.
30. Secmeer G, Devrim I, Kara A, Ceyhan M, Tuncer M, Uludag AK. Role of Procalcitonin and CRP in Differentiating a Stable From a Deteriorating

Clinical Course in Pediatric Febrile Neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(2):107–11.

31. Linga VG, Shreedhara AK, Rau ATK. Nutritional Assessment of Children With Hematological Malignancies and Their Subsequent Tolerance to Chemotherapy. *Ochsner J*. 2012;12(3):197–201.
32. Antillon F, Rossi E, Molina AL, Sala A, Pencharz P, Valsecchi MG, et al. Nutritional Status of Children During Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia in Guatemala. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;(October 2012):911–5.
33. Mukherjee S. El emperador de todos los males: Una biografía del cáncer. Firsth. Taurus, editor. Madrid; 2011.
34. Sung L, Phillips R, Lehrnbecher T. Time for paediatric febrile neutropenia guidelines - children are not little adults. *Eur J Cancer*. Elsevier Ltd; 2011 Apr;47(6):811–3.
35. Cortez D, Rodríguez N, Benadof D, Zamorano A. Bacteriemia en pacientes oncológicos. Experiencia en un hospital pediátrico. *Rev Chil Infectología*. 2012;29(2):164–8.
36. Scheurer, Michael, Bondy, Melissa and Gurney J. Epidemiology of Childhood Cancer. In: Pine J, editor. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Sixth. Philadelphia; 2011. p. 2–16.
37. Kolb, Anders; Gorlick R. LEUCEMIAS. In: Thomas M, editor. *Textbook of Pediatric Care American Academy of Pediatrics*. first. Madrid; 2010. p. 2410–30.
38. Valizadeh M, Moghimi M, Feizi A, Radmand F, Piri Z. Thyroid nodule in an eighteen-year-old man as the first presentation of acute lymphoblastic leukemia. *Int J Endocrinol Metab*. 2014 Jul;12(3):e17364.
39. Pieters R, Carroll WL. Biología y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55:1–20.
40. Pui C-H, Relling M V, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8;350(15):1535–48.
41. Sánchez-Yepes M, Aznar-Oroval E, Lorente-Alegre P, García-Lozano T, Picón-Roig I, Pérez-Ballesteros P, et al. [Use of procalcitonin and C-reactive

protein as infection markers in febrile neutropenic patients undergoing haematopoietic stem cell transplant.]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Oct 23

42. CINETS CN de I en E y T en S. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños , niñas y adolescentes. Bogotá: Colciencias; 2013.
43. Del Principe MI, Maurillo L, Buccisano F, Sconocchia G, Cefalo M, De Santis G, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia: diagnostic tools, prophylaxis, and therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014 Jan;6(1):e2014075.
44. Coustan-Smith, Elaine; Campana D. Immunologic Minimal Residual Disease Detection In Acute Lymphoblastic Leukemia : A Comparative. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011;23(3):347–58.
45. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Panzer-gru R, Arico M, Zimmermann M, et al. CME article Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia : results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood*. 2015;115(16):3206–15.
46. Pui C-H, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. Elsevier; 2013 Jul;50(3):185–96.
47. Adamson, Peter; Bagatell, Rochelle; Balis FBS. General Principles of Chemotherapy. In: Pizzo PAPDG, editor. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Sixth. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 279–355.
48. Pulsipher M a, Wayne a S, Schultz KR. New frontiers in pediatric Allo-SCT: novel approaches for children and adolescents with ALL. *Bone Marrow Transplant*. Nature Publishing Group; 2014 Oct;49(10):1259–65.
49. Salzer W, Steinberg SM, Liewehr DJ, Freifeld A, Balis FM, Widemann BC. Evaluation and treatment of fever in the non-neutropenic child with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Aug;25(8):606–12.
50. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Mosso C, O’Ryan M, et al. Admission clinical and laboratory factors associated with death in children

with cancer during a febrile neutropenic episode. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Sep;26(9):794–8.

51. Freifeld a, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med*. 1999 Jul 29;341(5):305–11.
52. Belen FB, Kocak U, Albayrak M, Kaya Z, Gursel T. Diagnostic value of neopterin during neutropenic fever and determination of disease activity in childhood leukemias. *Dis Markers*. 2012 Jan;33(1):11–8.
53. Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart L a, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Med*. BioMed Central Ltd; 2012 Jan;10(1):6.
54. Haeusler GM, Carlesse F, Phillips RS. An updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Oct;32(10):e390–6.
55. Cost CR, Stegner MM, Leonard D, Leavey P. IL-8 predicts pediatric oncology patients with febrile neutropenia at low risk for bacteremia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Apr;35(3):206–11.
56. Santolaya ME, Farfán MJ, De La Maza V, Cociña M, Santelices F, Alvarez AM, et al. Diagnosis of bacteremia in febrile neutropenic episodes in children with cancer: microbiologic and molecular approach. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Nov;30(11):957–61.
57. Benites EC a, Cabrini DP, Silva ACB, Silva JC, Catalan DT, Berezin EN, et al. Acute respiratory viral infections in pediatric cancer patients undergoing chemotherapy. *J Pediatr (Rio J)*. Sociedade Brasileira de Pediatria; 2014;90(4):370–6.
58. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients : A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. American Society for Blood and Marrow Transplantation; 2009;15(10):1143–238.

59. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Ph D, Parsons SK. Evaluation of Risk Prediction Criteria for Episodes of Febrile Neutropenia in Children With Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(1):38–42.
60. Santolaya, Maria E; Rabalglati, Ricardo; Bidart, Teresa; Payá, Ernesto; Guzmán A. Consenso Manejo racional del paciente Consensus : Rational approach towards the patient Contenido. *Rev Chil Infectología*. 2005;22(Supl 2):79–113.
61. Manji A, Lehrnbecher T, Dupuis LL, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of antipseudomonal penicillins and cephalosporins in pediatric patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Apr;31(4):353–8.
62. Van Houten M a., Uiterwaal CSPM, Heesen GJM, Arends JP, Kimpen JLL. Does the empiric use of vancomycin in pediatrics increase the risk for Gram-negative bacteremia? *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Feb;20(2):171–7.
63. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin, Jr. DK, Calandra TF, Edwards, Jr. JE, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la candidiasis: actualización del 2009, de la Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar;48(5):T1–T35.
64. Ng JH, Ang XY, Tan SH, Tao M, Lim ST, Chan A. Breakthrough febrile neutropenia and associated complications in Non-Hodgkin's lymphoma patients receiving pegfilgrastim. *Acta Haematol*. 2011 Jan;125(3):107–14.
65. Fiser RT, West NK, Bush AJ, Sillos EM, Schmidt JE, Tamburro RF. Outcome of severe sepsis in pediatric oncology patients*. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Sep;6(5):531–6.
66. Razavi AR. Risk Factors Associated With Life-threatening Infections in Children With Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(1):9–12.
67. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, King A, Mosso C, et al. 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 Jun;27(6):538–43.
68. Ammann R a, Hirt A, Lüthy AR, Aebi C. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Jan;23(1):61–7.

69. Hazan G, Ben-Shimol S, Fruchtman Y, Abu-Quider A, Kapelushnik J, Moser A, et al. Clinical and laboratory parameter dynamics as markers of blood stream infections in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Jul;36(5):e275–9.
70. Agyeman P, Aebi C, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, et al. Predicting bacteremia in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia: results of the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jul;30(7):e114–9.
71. Gorelick, M; Owen, W; Seibel N. Lack of association between neutropenia and the incidence of bacteremia associated with indwelling central venous catheters in febrile pediatric cancer patients. *Pediatr Infectious Dis*. 1991;10:506–10.
72. Rahiala J, Perkkio M RP. Infections occurring during the courses of anticancer chemotherapy in children with ALL: a retrospective analysis of 59 patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 1998;15:165–74.
73. Meisenberg B, Clemons J, Ness J, Faust N, Clance M. Improving hospital performance in the treatment of febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2015 Feb;23(2):371–5.