

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“FRECUENCIA Y GRAVEDAD DE LOS CUADROS DE
NEUTROPENIA Y FIEBRE DE NIÑOS CON LEUCEMIA
MIELOBLÁSTICA AGUDA EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
**SUBESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA PEDIATRÍCA**

PRESENTA:

DRA. DANIELA CÁRDENAS PEDRAZA

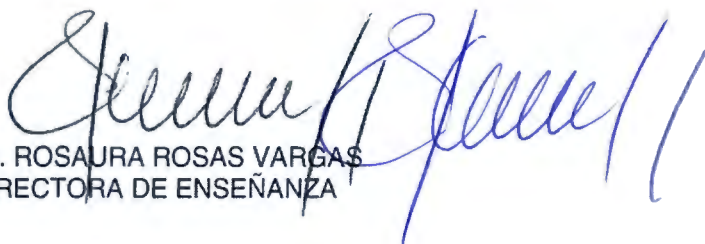
TUTOR:

DRA. MARTA ZAPATA TARRES



MÉXICO, D.F. 2015

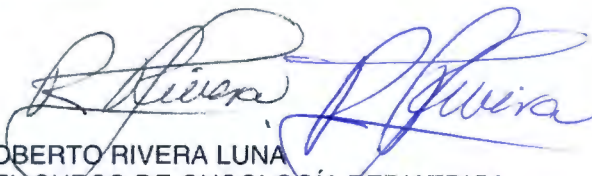
FRECUENCIA Y GRAVEDAD DE LOS CUADROS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE
DE NIÑOS CON LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRIA DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGÍA PEDIATRICA



DRA. MARTA ZAPATA TARRES
TUTOR DE TESIS



INDICE

Introducción.....	1
Antecedentes.....	2
Planteamiento del problema.....	6
Justificación.....	6
Hipótesis.....	7
Objetivos.....	7
Diseño del estudio.....	8
Variables.....	8
Material.....	9
Métodos.....	10
Análisis estadístico.....	10
Resultados.....	11
Discusión.....	14
Conclusión.....	16
Bibliografía.....	18

DEDICATORIAS

A Dios.... porque siempre me ha acompañado y guiado en este camino de la vida, con más triunfos que derrotas he de decirlo. Te amo Señor y siempre estás conmigo.

A mis padres... Jesús y Delia, que siempre han creído en mí. Les agradezco su esfuerzo y apoyo incondicional para conmigo. Son todo un ejemplo de vida para mí, los amo.

A mis hermanos... Emilia, Delia y Jesús, que me acompañaron a lo largo de este camino, viviendo los momentos de alegría y de tristeza. Gracias, los adoro.

A Isaías... mi amor, tu más que nadie sabes cómo ha sido esta etapa de mi vida, no tengo palabras para agradecerte todo lo que haces por mí. Gracias por ser mi confidente y maestro en todos los aspectos. Te amo y siempre estás en mis pensamientos.

A mis maestros y amigos de oncología... A todos gracias por esos momentos de enseñanza y complicidad, que son imborrables en mi mente y corazón.

A mis pacientes... Niños del Instituto Nacional de Pediatría, son mi inspiración para seguir adelante, para continuar creciendo como persona y profesional. Aprendí de ustedes a ser mejor médico, mejor clínico pero sobre todo mejor persona. Los amo.

Daniela Cárdenas Pedraza

FRECUENCIA Y GRAVEDAD DE LOS CUADROS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE DE NIÑOS CON LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la primera causa de muerte por enfermedad a nivel mundial en niños entre 5 y 15 años de edad. (1) Al igual que en Estados Unidos de América, en niños entre 1 a 14 años de edad. (2) En México, desde el 2010 es la segunda causa de muerte en niños de 4 a 15 años de edad. (3) Por lo anterior sabemos que representa un problema de salud a nivel mundial.

En México, a partir de Enero del 2007 al 2012, el cáncer más frecuente es la leucemia (49.8%), la más común como en el resto del mundo es la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), seguida de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA). (3)

Las infecciones son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con LMA que se encuentran en tratamiento con quimioterapia. (4) Debido a la neutropenia profunda y prolongada secundaria al tratamiento, las infecciones de tipo bacterianas y fúngicas son la mayor causa de morbi-mortalidad en los pacientes con LMA, lo que se traduce en períodos prolongados de hospitalización, aumento del uso de antimicrobianos de amplio espectro, con la aparición de resistencia antimicrobiana así como un elevado costo y disminución de la calidad de vida en estos pacientes, retrasando la aplicación de la quimioterapia y aumentando el riesgo de falla en la remisión y/o recaída de la enfermedad. (5)

La tasa de remisión completa para pacientes pediátricos con LMA varía desde un 82 a un 92% dependiendo del protocolo que se utilice. Con una supervivencia global a 5 años del 60%. (6,7,8)

El objetivo de este estudio es describir la frecuencia y gravedad de los episodios de neutropenia febril (NF) en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de LMA, identificando foco y agente infeccioso así como la evolución clínica, es decir si progresaron a sepsis, sepsis grave y/o choque séptico, así como determinar el tiempo transcurrido entre la presentación de la fiebre y administración de antibiótico intravenoso.

ANTECEDENTES

Las LMA son la segunda leucemia más frecuente en pediatría. Con una incidencia de 5 a 7 casos por millón por año. Corresponde al 15-20% de todas las leucemias en <15 años. El pico de incidencia ocurre en el 1er año de vida y disminuye hasta los 4 años, en donde permanece constante. El género masculino y femenino son igualmente afectados. En cuanto a la raza se describe mayor incidencia en los niños hispanos.

El diagnóstico de LMA se realiza en médula ósea, al observar en un aspirado de médula ósea por lo menos 30% de blastos.

Las LMA se clasificaron inicialmente de acuerdo a la FAB (French-American-British), que se basa en la morfología y marcadores histoquímicos, dando 8 subcategorías (M0 a M7), posteriormente la OMS (Organización Mundial de la Salud) incluye a esta clasificación el porcentaje, linaje comprometido y diferenciación de las células al determinar las características morfológicas, inmunofenotípicas y citogenéticas.

El estudio de inmunofenotipo demuestra la asociación entre la expresión de ciertas proteínas celulares de superficie y las subcategorías de LMA. Los antígenos CD 13, CD 33 y CD 117 (c-kit) son los marcadores mieloides más comúnmente expresados, hasta en un 90% de los pacientes. Para la LMA M4 los marcadores expresados son CD 14, CD 15, CD 13 y CD 33, en el caso de LMA M5 son los mismos marcadores pero pierde la expresión del CD 13.

Para los tipos LMA M1 y M2 expresan el CD 13 en un 80%. La glicoforina A se encuentra positiva en el tipo LMA M6. Y finalmente para el tipo LMA M7 encontramos la expresión de CD 41, CD 42 y CD 61.

El estudio de citogenética permite identificar alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales como deleciones, translocaciones e inversiones. En las LMA M4 es frecuente encontrar la inversión del cromosoma 16 inv(16), en la LMA M3 la t(15;17) y la t(11;17), en la LMA 4 la t(8;21) y en la LMA M7 la t(1;22).

El tipo de LMA más común es el tipo M2 con un 30%, seguida de la tipo M4 con un 25 a 30%, la LMA M1 con 20%, la tipo M5 con un 15% en >2 años y un 50% en <2 años, LMA M3 con un 5 a 10%, LMA M6 con un 5% , la tipo M7 con un 5 a 10% y la tipo M0 con <3%. (2)

El principio fundamental del tratamiento es lograr la remisión de la leucemia. Este tratamiento es corto e intenso y normalmente se acompaña de complicaciones por toxicidad por la quimioterapia en prácticamente todos los casos. El objetivo es administrar uno o dos ciclos de quimioterapia con la idea de obtener la remisión de la leucemia. Posteriormente se administran de acuerdo a los diferentes protocolos 4 a 6 ciclos de quimioterapia con la idea de consolidar el resultado obtenido con los dos ciclos mencionados.(6,7,8)

Los esquemas de quimioterapia que reciben estos pacientes incluyen antraciclinas y análogos de las purinas que son altamente inmunosupresores (2). Por lo que, en los pacientes con LMA se incluyen tratamientos profilácticos, en la actualidad se utilizan trimetoprim-sulfametoxazol tanto como profilaxis para *Pneumocystis carinii* como para preservar la flora anaeróbica gastrointestinal y disminuir las bacterias aeróbicas, así como el fluconazol como profilaxis para infecciones invasivas causadas por *Cándida sp.*, ambos se utilizan a lo largo de todo el tratamiento. (2) A pesar de estas medidas, la frecuencia de eventos de neutropenia y fiebre continúa en los pacientes con LMA y de hecho se describe como más elevada que en las LLA. (5)

De acuerdo a las guías de la IDSA (Infectious Diseases Society of America 2010) se define como:

Fiebre. Una sola medida oral de la temperatura igual o mayor a 38.3°C o una temperatura igual o mayor a 38°C sostenida por un periodo de una hora.

Neutropenia. Recuento absoluto de neutrófilos <500 céls/mm³ o un recuento absoluto de neutrófilos que se espera disminuya a <500 céls/mm³ durante las próximas 48hrs. Un recuento absoluto de neutrófilos <100 céls/mm³ es considerado como neutropenia profunda.

El cuadro clínico de neutropenia y fiebre se define como la asociación de neutropenia y fiebre de manera simultánea. (9)

Estos son pacientes que tienen que ser evaluados meticulosamente ya que clínicamente no tienen un cuadro florido de manifestaciones clínicas pese a que pueden estar cursando con una infección grave. En general, el cuadro clínico es la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica por lo que signos y síntomas muy sutiles se tienen que considerar significantes, ya que pueden progresar a complicaciones como sepsis, sepsis grave y/o choque séptico.

Definiré a continuación los términos usados anteriormente, según el consenso de ACCP/SCCM (adaptación para pediatría) (10)

- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Se manifiesta por 2 o más de las siguientes condiciones:
 - o Taquicardia: frecuencia cardíaca por arriba del percentil 50 para la edad.
 - o Hiperventilación: frecuencia respiratoria por encima del percentil 50 o PaCO₂ menor de 26 mmHg (México) o menor de 32 mmHg (nivel del mar).
 - o Temperatura mayor a 38°C o menor a 36°C.
 - o Leucocitosis mayor de 12.000/mm³ o leucopenia menor de 5.000/mm³ o más de 10% de bandas.

- Sepsis. Es la respuesta inflamatoria sistémica a una infección demostrada con cultivos positivos o infección clínicamente evidente.
- Sepsis grave. Sepsis asociada con disfunción orgánica o hipotensión arterial, la cual responde a cargas rápidas de líquidos. Los datos de hipoperfusión pueden incluir acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental, pero dichos datos no se limitan a los mencionados.
- Choque séptico. Similar a sepsis grave, pero la hipotensión arterial no reacciona a cargas de líquidos y requiere apoyo aminérgico.

Estos pacientes se deben policultivar con la intención de aislar el germen causante aunque el porcentaje de aislamiento es bajo (menos del 20%) e identificar el foco infeccioso involucrado. (11)

Los gérmenes más comúnmente aislados son: de tipo bacteriano hasta en un 40% (*Streptococcus viridans*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*), virales (sincitial respiratorio, parainfluenza, varicela, adenovirus, rotavirus), de tipo micótico hasta en un 4.6% (*Cándida*, *Aspergillus*, mucormicosis) (5,12,13,14)

El foco infeccioso más comúnmente identificado es el respiratorio hasta en un 27%, seguido del gastrointestinal con un 25%, así como el urinario, piel y tejidos blandos, catéter venoso central con un menor porcentaje. (4,5,12)

El tratamiento inicial de estos niños es empírico debido a que la historia muestra que el inicio tardío de antibioticoterapia en estos pacientes tiene una morbilidad elevada, y de acuerdo a la evolución clínica del mismo, foco infeccioso identificado así como aislamiento del germen o gérmenes involucrados con su sensibilidad y resistencia antibiótica determinarán el cambio en el tratamiento inicial previamente establecido. (9)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta de Investigación.

¿Cuál es la frecuencia de los eventos de neutropenia y fiebre en los niños con Leucemia Mieloblástica Aguda en el Instituto Nacional de Pediatría del servicio de Oncología?

¿Cuál es la gravedad de los eventos de neutropenia y fiebre en los niños con Leucemia Mieloblástica Aguda en el Instituto Nacional de Pediatría del servicio de Oncología?

¿Cuál es el foco infeccioso más comúnmente identificado en los eventos de neutropenia y fiebre en los niños con Leucemia Mieloblástica Aguda en el Instituto Nacional de Pediatría del servicio de Oncología?

¿Cuál es el tiempo de la administración de antibióticos a partir de la presentación de fiebre en los niños con Leucemia Mieloblástica Aguda en el Instituto Nacional de Pediatría del servicio de Oncología?

¿Cuál es el tipo de LMA mayormente asociado a los eventos de NF en los niños con Leucemia Mieloblástica Aguda en el Instituto Nacional de Pediatría del servicio de Oncología?

¿Cuál es sexo mayormente asociado a los eventos de NF en los niños con Leucemia Mieloblástica Aguda en el Instituto Nacional de Pediatría del servicio de Oncología?

JUSTIFICACIÓN

Los cuadros de NF representan la complicación más común en el tratamiento de los pacientes con LMA.

Es importante conocer la frecuencia y gravedad de estos eventos en nuestros pacientes, ya que condicionan una morbilidad y mortalidad importantes, disminuyendo la calidad de vida en lo que es la segunda leucemia más común y curable en la infancia con la finalidad de identificar y dar un tratamiento oportuno que disminuya la severidad de ésta y sus complicaciones y así disminuir el número de retrasos en la aplicación de quimioterapia, mejorando la supervivencia libre de recaída de la enfermedad.

HIPÓTESIS

Los pacientes con LMA presentan un número elevado de eventos de neutropenia y fiebre durante su tratamiento oncológico, de aproximadamente 60%, de los cuales una tercera parte progresará a sepsis grave y/o choque séptico.

En el 70% se identificará el foco infeccioso sin embargo en sólo el 30% se tendrá aislamiento del microorganismo.

La administración de antibióticos a partir de la presentación de fiebre será en la primera hora.

El tipo de LMA mayormente asociado a eventos de NF será la tipo M4, y el sexo más afectado será el femenino.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Conocer la frecuencia y gravedad de los cuadros de neutropenia y fiebre en niños con Leucemia Mieloblástica Aguda en el Instituto Nacional de Pediatría del servicio de Oncología.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Describir la frecuencia de neutropenia y fiebre por sexo y tipo de Leucemia Mieloblástica Aguda.
- Determinar el tiempo de intervalo entre la aparición de fiebre y aplicación del antibiótico.
- Determinar el foco infeccioso y aislamiento de microorganismos en sangre.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Diseño de investigación. Transversal.

Ejes arquitectónicos de investigación McMaster.

Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, retrolectivo, análisis de los datos de forma abierta.

VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CLAVE	DESCRIPCION DE LAS VARIABLES
EDAD	NUMERICA CONTINUA	EDAD	Expresada en años.
GENERO	CUALITATIVA NOMINAL	SEXO	1= masculino 2= femenino
MORFOLOGIA DE LA LEUCEMIA	CUALITATIVA NOMINAL	TLEU	1= M0 2= M1 3= M2 4=M3 5=M4 6=M5 7=M6 8=M7
ESTUDIO CITOGENETICO DE LA LEUCEMIA	CUALITATIVA NOMINAL	CITOG	1= t (15;17) 2= T (11;17) 3=inv16

NUMERO DE EVENTOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE EN TOTAL	NUMERICA DISCRETA	NENYF	Expresada en número de internamientos con neutropenia y fiebre
NUMERO DE EVENTOS DE SEPSIS EN TOTAL	NUMERICA DISCRETA	NES	Expresada en número de internamientos por sepsis
NUMERO DE EVENTOS DE SEPSIS GRAVE EN TOTAL	NUMERICA DISCRETA	NESG	Expresada en número de internamientos con sepsis grave
NUMERO DE EVENTOS DE CHOQUE SEPTICO EN TOTAL	NUMERICA DISCRETA	NECS	Expresada en número de internamientos con choque séptico
TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE LA FIEBRE Y APLICACIÓN DE ANTIBIOTICOS	NUMERICA CONTINUA	HAA	Expresada en horas.
AISLAMIENTO DE GERMENES	CUALITATIVA NOMINAL	ADG	1= pseudomonas 2= klebsiella 3= e. coli 4= s. warneri 5= s. hominis 6=s. epidermidis 7= cándida 8=bacilo gram negativo no tipificable 9=raistonai piketti 10= aspergilosis
FOCO INFECCIOSO	CUALITATIVA NOMINAL	FI	1= pulmonar 2= gastrointestinal 3= urinario 4= sin foco 5= catéter 6= odontogénico 7= óseo 8= piel 9=mucosa oral 10= ótico.

MATERIAL Y MÉTODOS.

MATERIAL.

Estudio observacional de tipo transversal-descriptivo, aprobado por el comité local de investigación, en el cuál se incluyen a todos los pacientes con LMA del servicio de Oncología del INP.

UNIVERSO DE ESTUDIO.

POBLACIÓN OBJETIVO: Pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA.

POBLACIÓN ELEGIBLE. Del Instituto Nacional de Pediatría del servicio de Oncología en el periodo de enero 2007- enero 2014.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Cualquier género.
- Menores de 18 años.
- Pacientes que acudan al INP a partir del 1º de enero del 2007 a los cuales se les realice el diagnóstico de LMA.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que hayan recibido tratamiento con quimioterapia o radioterapia previamente.

MÉTODOS.

-Se revisaron todos los expedientes clínicos de los pacientes, se clasificó la información deseada y se procedió al análisis estadístico utilizando el programa SPSS 15.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión.

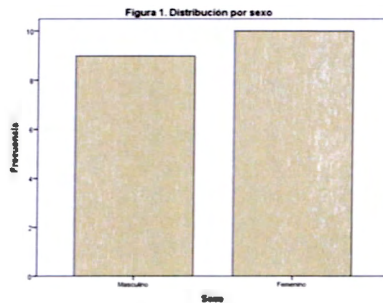
ETICA

La información obtenida de los pacientes durante el estudio se mantuvo con estricta confidencialidad por los investigadores participantes.

En este trabajo no existió conflicto de intereses.

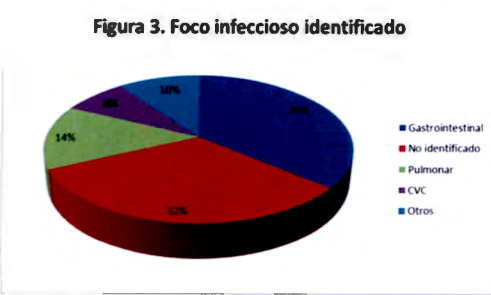
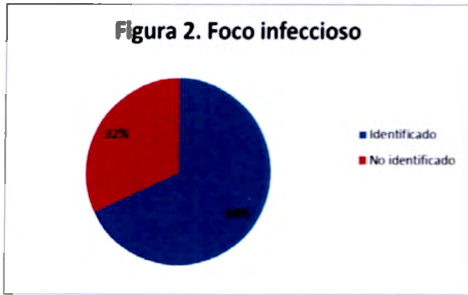
RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (enero 2007- enero 2014) hubo 50 eventos de NF en 19 niños con LMA. La media de edad fue de 7.47 años (rango 1 a 14 años), con un predominio del sexo femenino 52.63% (10 pacientes). Figura 1.

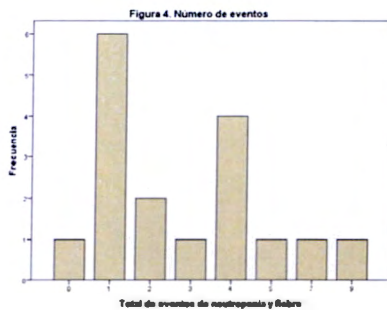


De los 50 eventos de NF presentados, se identificó el foco infeccioso en el 68%, siendo el sitio más frecuente el foco gastrointestinal. Figuras 2 y 3.

Y se encontró aislamiento del microorganismo patógeno en el 22% de ellos, siendo el más frecuente el de tipo bacteriano con un 81.8%, encontrándose en 3 ocasiones aislamiento de *pseudomonas* sp., y en una sola ocasión se encontró aislamiento para *klebsiella* sp., *staphylococcus warneri*, *hominis* y *epidermidis*, bacilo gram negativo no tipificable, *raistonai piketti*, *cándida* sp., *aspergillus* sp.

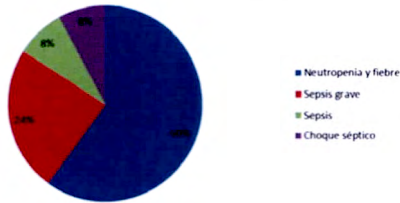


El número total de eventos de NF por paciente fue desde ninguno hasta 9 en el paciente que más número de eventos presentó, con una media de 2.68 eventos por paciente. Un paciente no presentó ningún evento, 6 pacientes presentaron 1 evento, 2 pacientes 2 eventos, 1 paciente presentó 3 eventos, 4 pacientes presentaron 4 eventos, 1 paciente presentó 5 eventos, otro paciente presentó 7 eventos, 1 paciente presentó 9 eventos y en 2 pacientes se desconoce. Figura 4.



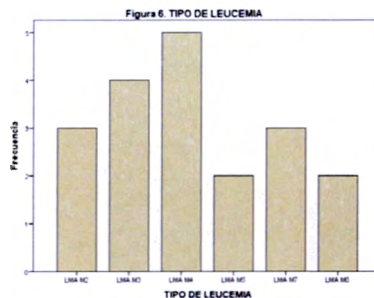
La gravedad de estos eventos de NF se distribuyó de la siguiente forma: sepsis 8%, sepsis grave 24%, choque séptico 8% y un 60% permanecieron como neutropenia y fiebre. Figura 5.

Figura 5. Distribución de los eventos



El tiempo entre la presentación de fiebre y la administración del antibiótico fue muy variable desde 1 hora hasta 10 horas. Lo más frecuente fue la aplicación del antibiótico a las 6 horas de la presentación de fiebre.

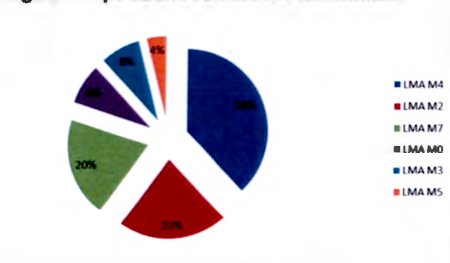
El tipo más frecuente de LMA fue la LMA M4 con un total de 5 pacientes, seguida de la LMA M3 con 4 pacientes, para el tipo de LMA M7 un total de 3 pacientes al igual que la LMA M2. En el caso de LMA M5 y LMA M0 se presentaron en 2 pacientes cada una. Figura 6.



La alteración citogenética más frecuente fue la presencia de la translocación 15;17 y 8;21 en 2 pacientes para cada una. La inversión del cromosoma 16 se presentó en un paciente y la alteración 11q13 en una paciente. En los demás pacientes no se encontró alteración citogenética.

El tipo de LMA que se asoció más a eventos de NF fue la tipo LMA M4 con un 38% (19 eventos), seguida de la LMA M2 con un 22% (11 eventos), posteriormente la LMA M7 con 20% (10 eventos), LMA M0 y M3 con un 8% (4 eventos) y la LMA M5 fue la que menos presentó eventos con un 4% (2 eventos). Figura 7.

Figura 7. Tipo de LMA asociada a los eventos



De acuerdo al sexo, el femenino se asoció a mas eventos de NF con un 72% (36 eventos) versus un 28% (14 eventos) para el sexo masculino.

DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo se determinó la frecuencia y gravedad de los episodios de NF en pacientes con LMA. Como se describe en la literatura los pacientes con LMA presentan mayor número de episodios de NF que los pacientes con LLA. (5) Una de las razones es por la mayor intensidad de los esquemas de quimioterapia recibidos, que provoca períodos de neutropenia más prolongados y profundos. (4)

Encontramos en nuestros 19 pacientes con LMA, una media de edad de 7 años, con predominio en el género femenino 52.63%, con un total de 50 eventos de NF, con una media de 3 eventos por paciente.

Ducasse y colaboradores encontraron en 76 pacientes con LMA, una media de edad de 9 años, con predominio para el género masculino 63%, encontrando 173 episodios de NF. (5) Bothia y colaboradores encontraron 155 episodios de NF en niños oncológicos, de los cuales 18% tenían LMA, siendo la mayoría <5 años. (13) Gupta y colaboradores presentaron su estudio con 95 pacientes con LMA, con una media de edad de 28 años, reportando 347 episodios de NF. (4) De acuerdo a lo encontrado, cada paciente con LMA presenta aproximadamente 3 episodios de NF.

El tipo de LMA mayormente asociado a episodios de NF fue el tipo M4 con un 38% seguida del tipo M2 con un 22%. Resultado muy similar a lo descrito por Gupta, con un 31.4% para el tipo M4 seguida con un 20% para el tipo M2. (5)

De acuerdo a la gravedad de los episodios de NF encontramos que se presentó sepsis en el 8%, sepsis grave en el 24%, choque séptico en un 8% y un 60% permanecieron como neutropenia y fiebre. En algunos estudios se encontró mayor porcentaje de sepsis hasta en un 27.7% (5), sin embargo en la mayoría de los estudios no se describe la gravedad de los episodios de NF.

En nuestro estudio se encontró que el tiempo entre la presentación de fiebre y la administración del antibiótico fue desde 1 hora hasta 10 horas, siendo lo más frecuente 6 horas. No se encontraron estudios que describieran esta variable.

En el análisis etiológico se encontró aislamiento del patógeno en el 22%, siendo el de tipo bacteriano como el más frecuente con un 81.8%. A diferencia de lo reportado en la literatura, por Karen Ducasse y colaboradores se encontró aislamiento bacteriano que correspondió al 40.5% (5), para Gupta y colaboradores el aislamiento bacteriano fue mayor en un 92.2% (4)

En la etiología bacteriana encontramos en nuestro estudio a la *pseudomonas sp.* como la más frecuente, seguida de *klebsiella sp.* y *staphylococcus warneri*. Diferente a lo reportado por Ducasse y colaboradores siendo el *streptococcus viridans* el más frecuente, seguido de *E. coli* y *enterobacter cloacae*. (5)

Bothia y colaboradores encontraron más frecuentemente aislamiento de *E. coli* seguida de *S. aureus*. (13) Para Gupta y colaboradores la más frecuente fue de igual manera *Pseudomonas aeruginosa*, seguida de *S. aureus* y *K. pneumoniae*. (4) Naithans y colaboradores encontraron igualmente a la *P. aeruginosa*, seguida de *S. aureus* y *E. coli*. (14) Portwine y colaboradores obtuvieron aislamiento sólo en el 3.4% de los episodios de NF, en pacientes con LMA de recién diagnóstico, con mayor aislamiento el del tipo bacteriano, siendo *P. aeruginosa* la más frecuente, seguida de enterococos y *E. coli*. (12)

El segundo tipo de aislamiento más frecuente es sin duda el de tipo micótico, encontrado así en nuestro estudio, siendo *Candida sp.*, la mayormente encontrada seguida de *Aspergillus* y *Mucor sp.* (4,5,12,13,14)

Los aislamientos menos frecuentes no reportados en nuestro estudio pero si descritos en la literatura son del tipo parasitario (*Cryptosporidium parvum*, *Plasmodium vivax* y *falciparum*) (4,5) ; y los de tipo viral (hepatitis B, C, sincitial respiratorio y parainfluenza) (4,5).

Identificamos el foco infeccioso en el 68%, siendo el más frecuente el gastrointestinal con un 36% seguido del pulmonar con un 14%, que se asemeja a lo ya reportado anteriormente con identificación del foco infeccioso hasta en un 70%, pero el sitio si es distinto en los diferentes artículos revisados, ya que en algunos casos el foco infeccioso más frecuente fue el urinario (12), y en otros fue más frecuente el de vía aérea superior y pulmonar. (4,5)

CONCLUSIÓN

Este estudio demostró que los episodios de NF en pacientes con LMA son muy frecuentes, presentándose en un 84% de los pacientes, que en más de la mitad logramos identificar el foco infeccioso, sin embargo el aislamiento del microorganismo involucrado sólo se encontró en el 22% de los casos.

El tiempo de aplicación del antibiótico a partir de la presentación de fiebre es muy variable y con un rango creemos no óptimo (1 a 10 horas), ya que esto pudiera estar asociado con la evolución y complicaciones de los episodios de NF, sin embargo se tendrán que realizar más estudios para encontrar significancia estadística de lo mencionado.

De acuerdo a nuestros resultados, debemos incluir en la terapia antimicrobiana empírica a aquellos con actividad contra *Pseudomonas* sp. así como iniciar terapia antifúngica oportuna con actividad contra *Candida* sp. resistente, ya que son pacientes que se encuentran con fluconazol profiláctico.

Deberemos evaluar los patrones de resistencia antibacteriana y antifúngica en nuestro hospital de manera rutinaria, para poder escoger una terapia antibiótica empírica adecuada así como la instauración de terapia antifúngica temprana para reducir así la morbi-mortalidad asociada al tratamiento en nuestros pacientes con LMA, recordando sobre todo que los pacientes con LMA por las condiciones inmunológicas que presentan y el tratamiento que reciben de quimioterapia, requieren un enfoque diagnóstico y terapéutico más agresivo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Campbell M, Salgado C, Varas M. Guía Clínica 2010 Leucemias en personas menores de 15 años. MINSAL 2010, 1-40
- 2.- Pizzo A. Philip. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 2011. 6ta edición. Pp 4.
- 3.- Rivera Luna et al. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. BMC Cancer 2014, 14:790
- 4.- Gupta Ajay et al. Infections in acute myeloid leukemia: an analysis of 382 febrile episodes. Med Oncol (2010) 27: 1037-1045
- 5.- Ducasse Karen et al. Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. Revista Chilena Infectología 2014; 31 (3): 333-338
- 6.- Stevens RF et al. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone y paediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial. Br J Haematol 1998; 101:130-40.
- 7.- Lie SO et al. Long term results in children with AML:NOPHO-AML Study Group-report of three consecutive trials. Leukemia 2005;19:2090-2100
- 8.- Creutzig U et al. Improved treatment results in High-Risk Pediatric Acute Myeloid Leukemia Patients after intensification with high-dose cytarabina and mitoxantrone: results of study AML-BFM 93. J Clin Oncol 2001; 19: 2705-13
- 9.- G. Freifeld Alison. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. CID 2011: 52 (15 February)

- 10.- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine* 1992 Jun; 20 (6): 864-74.
- 11.- Rolston KV. The infectious diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis* 2004. 15(39) S44-8.
- 12.- Portwine Carol et al. Infectious events prior to chemotherapy initiation in children with Acute Myeloid Leukemia. April 2013. Volume 8, Issue 4.
- 13.- Bothia Meenakshi et al. Evaluation of Predictors of Adverse Outcome in Febrile Neutropenic Episodes in Pediatric Oncology Patients. *Indian J. Pediatr* (april 2013) 80 (4): 297-302
- 14.- Naithans Rahul et al. Early discharge from hospital after consolidation chemotherapy in acute myeloid leukemia in remission: febrile neutropenic episodes and their outcome in a resource poor setting. *Haematologica* 2008; 93 (9).