



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MANABÍ

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

Tesis de Grado

Previa a la obtención del Título de:

MEDICO CIRUJANO

TEMA:

**NEUTROPENIA FEBRIL EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN
EL ÁREA DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL ONCOLÓGICO DE SOLCA MANABÍ**

OCTUBRE 2010 – MARZO 2011

AUTORES:

Erika Vanessa Roa Escandón

Roody Antonio Pinargote Macías

Director de Tesis:

Dr. César León

PORTOVIEJO – MANABI – ECUADOR

2011

DEDICATORIA

A Dios, por darme la fortaleza necesaria para asumir los retos impuestos en mi vida diaria y la voluntad necesaria para no desfallecer en los momentos difíciles.

A mis padres: Rubén, Ceci, Haidés por su amor y apoyo incondicional durante toda mi vida, siendo pilares fundamentales en mi formación y convicciones como ser humano.

A mis hermanos: que este triunfo sea motivo de orgullo e incentivo para culminar todas nuestras metas.

A mi esposo: Alfredo, compañero incondicional ya que con su apoyo, amor y sacrificio equilibra la balanza de mi vida.

A mi hijo: Erik David, fuente de inspiración, luz de mis ojos.

Erika Roa Escandón

DEDICATORIA

Dedicatoria a Dios por ser Mi Fortaleza.

A mi mamá Marianita Macías Zambrano por alentarme siempre en los momentos más difíciles y darme sus bendiciones,

A mi papá Ángel Pinargote Peralta por ser siempre mi sustento y mi apoyo,

A mi esposa y compañera Ingrid Ponce Giler por compartir conmigo estos últimos 2 años

A mi hijo Iker Jeremias Pinargote Ponce que es la razón de mi Vida

Roddy Pinargote

AGRADECIMIENTO.

El agradecimiento es la parte principal de un hombre de bien.

A Dios todo poderoso por permitir llegar hasta esta etapa de mi vida

A la Universidad Técnica de Manabí. Por ser fuente de enseñanza y formadores de profesionales.

A nuestro tribunal de tesis. Gracias por su apoyo en el trascurso de este proyecto de tesis.

A nuestro director de tesis. Dr. Cesar León. Gracias por guiarme en este proyecto tesis el cual es muy importante para mi superación personal.

Al grupo de docentes, quienes impartieron sus conocimientos y experiencias para así formándome de manera correcta.

Al personal del departamento de estadística del HOSPITAL ONCOLÓGICO SOLCA MANABÍ gracias por abrirnos las puertas para realizar este proyecto.

A mis familiares y amigos, gracias por su apoyo incondicional y estar conmigo en todo momento.

Erika Vanessa Roa Escandón

AGRADECIMIENTOS

Mis Agradecimientos a la UTM por su formación académica brindada en especial a la Facultad ciencias de la Salud, carrera de medicina. A todo el personal académico y docente brindado por médicos especialistas acorde con las materias en cada semestre durante mi carrera.

Roddy Pinargote

CERTIFICACION DEL DIRECTOR DE TESIS

Yo, Dr. CÉSAR LEON GARCIA, certifico que la Tesis de investigación titulada:“**NEUTROPENIA FEBRIL EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL ÁREA DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL ONCOLÓGICO DE SOLCA MANABÍ OCTUBRE 2010 – MARZO 2011**”, es trabajo original de los: SR. RODDY ANTONIO PINARGOTE MACIAS Y SRA. ERIKA VANESSA ROA ESCANDON, el que ha sido realizado bajo mi dirección.

Portoviejo, Diciembre del 2011

Dr. Cesar León García

Director de Tesis

CERTIFICACION DEL TRIBUNAL DE REVISION Y EVALUACION

Nosotros los miembros de tribunal de revisión y evaluación indicamos y certificamos que el trabajo de tesis titulado: **TEMA: “NEUTROPENIA FEBRIL EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL ÁREA DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL ONCOLÓGICO DE SOLCA MANABÍ OCTUBRE 2010 – MARZO 2011”**, se realizo con el cumplimiento de todos los requisitos estipulados por el reglamento general de graduación de la Universidad Técnica de Manabí.

APROBADO

DR. IVÁN HARO
PRESIDENTE.

DR. CESAR LEÓN
DIRECTOR DE TESIS.

DRA. SUSANA ÁLAVA
MIEMBRO DEL TRIBUNAL.

LCDA. MARIBEL GARCÍA
MIEMBRO DEL TRIBUNAL.

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MANABÍ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

“NEUTROPENIA FEBRIL EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA EN EL ÁREA DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL ONCOLÓGICO DE
SOLCA MANABÍ OCTUBRE 2010 – MARZO 2011”.

TESIS DE GRADO

Sometida a consideración del Tribunal de Revisión y Evaluación, designado por el Honorable Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Manabí, como requisito previo la obtención del título de Médico Cirujano realizada por los egresados, como el cumplimiento de todos los requisitos estipulados en el reglamento general de graduación de la Universidad

APROBADO

.....
Dr. Bosco Barberán Mera
DECANO

.....
Lcda. Araceli Romero de Zambrano
SUBDECANA

.....
Ab. Yandri Sabando García
ASESOR JURIDICO

.....
Dr. Iván Haro Alvarado
PRESIDENTE

.....
Dr. Cesar León García
DIRECTOR

.....
Dra. Susana Álava Cedeño
MIEMBRO

.....
Lcda. Maribel García Macías
MIEMBRO

DECLARACIÓN DE LOS AUTORES

Nosotros: PINARGOTE MACIAS RODDY ANTONIO y ROA ESCANDON ERIKA VANESSA. Egresados de la Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina de la Universidad Técnica de Manabí, declaramos que

El presente trabajo investigación titulado:”Neutropenia Febril en niños con Leucemia Linfoblastica Aguda en el área de pediatría del Hospital Oncológico de Solca Manabí en el periodo octubre 2010 – marzo 2011” fue guiada y orientada con los conocimientos técnicos y científicos de Parte de nuestro director de tesis y miembros del tribunal de Revisión y Evaluación Además afirmamos y aseguramos que las doctrinas, ideas, conclusiones y recomendaciones plasmadas en esta tesis, son de única y exclusiva responsabilidad de los autores.

Pinargote Macías Roddy Antonio.

.....

CI. 1311766131

Roa Escandón Erika Vanessa.

.....

CI. 1311690588

INDICE	PG.
1. TEMA	
2. INTRODUCCION	1-2
3. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	3-4
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y LIMITACION	5
5. OBJETIVOS	6
5.1 OBJETIVO GENERAL	6
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICO	6
6. MARCO TEÓRICO	7
6.1 MARCO REFERENCIAL	7
CAPITULO I	8
SISTEMA HEMATOPOYETICO	8-9
6.2 SANGRE Y TEJIDO HEMATOPOYETICO	9-10
6.2.1 ELEMENTOS CONSTITUYENTES DEL PLASMA	10
6.2.2 ELEMENTOS FORMES	11
6.2.3 GLOBULOS ROJOS	12
6.2.4 GLOBULOS BLANCOS	13-14
6.3 LEUCOCITOS AGRANULOSOS	14-17
6.3.1 LINFOCITOS	17
6.3.2 RESPUESTA INMUNITARIA HUMORAL	17

6.4 MONOCITOS	17-18
6.5 LEUCOCITOS GRANULOSOS	18
6.6 NEUTROFILOS	18-19
6.7 EOSIFILOS	19-20
6.8 BASOFILOS	20-21
6.9 PLAQUETAS	21-22
6.10 ELEMENTOS COSTITUYENTES DEL TEJIDO HEMATOPOYETICO	23-24
6.11 TEJIDO MIELOIDE	23-24
CAPITULO II	25
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	25
6.12 EPIDEMIOLOGIA	25
6.13 CLASIFICACION	26-27
6.14 CUADRO CLINICO	28-29
6.15 DATOS DE LABORATORIO	29
6.16 DIAGNOSTICO	30-31
6.17 PRONOSTICO	30-31
CAPITULO III	32
GUIA PARA EL MANEJO DE NEUTROPENIA FEBRIL	32
6.18 CONSIDERACIONES GENERERALES	32-34

6.19 MANEJO DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL	34
6.19.1 EVALUACION INICIAL	34
6.19.2 CLASIFICACION	34
6.20 SITIOS DE INFECCION	35
6.21 PROBABLES MICROORGANISMOS IMPLICADOS	35
6.22 TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPIRICA INICIAL	36-37
6.23 ALGORITMO PARA EL MANEJO INICIAL	37-38
DE LOS PACIENTES NEUTROPENICOS FEBRILES	
6.24 MANEJO DE LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DURANTE LAS PRIMERAS SEMANAS	38-40
6.25 DURACION DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA	40-42
6.26 FARMACOS ANTIVIRALES	42
6.27 FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS DE GRANULOCITOS	42
7. HIPOTESIS	43
8. VARIABLES	43
8.1 VARIABLE INDEPENDIENTE	43
8.2 VARIANLE DEPENDIENTE	43
8.3 OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES	44-45
9 DISEÑO METODOLOGICO	46
9.1 TIPO DE ESTUDIO	46
9.2 TECNICAS DE INVESTIGACION	46

9.3 PROCESAMIENTO DE DATOS	47
9.4 INSTRUMENTOS DE LA INVESTIGACION	47
9.5 CRITERIOS MEDICOS DE ESTUDIO	48
9.6 CRITERIOS DE INCLUSION	48
9.7 CRITERIOS DE EXCLUSION	49
9.8 POBLACION O UNIVERSO	49
9.9 MUESTRA	49
9.10 PRESENTACION DE LOS RESULTADOS Y ANALISIS.	51
9.11 CONCLUSIONES	77-78
9.12 RECOMENDACIONES	79
PARTE REFERENCIAL	80
10. PRESUPUESTO	81
11. CRONOGRAMA	82
12. BIBLIOGRAFIA	83-86
ANEXOS	87
INDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS	88
GRAFICO- TABLA # 1	52
ANALISIS E INTERPRETACION	53
GRAFICO - TABLA # 2	54
ANALISIS E INTERPRETACION	55
GRAFICO - TABLA # 3	56

ANALISIS E INTERPRETACION	57
GRAFICO - TABLA # 4	58
ANALISIS E INTERPRETACION	59
GRAFICO - TABLA # 5	60
ANALISIS E INTERPRETACION	61
GRAFICO - TABLA # 6	62
ANALISIS E INTERPRETACION	63
GRAFICO - TABLA # 7	64
ANALISIS E INTERPRETACION	65
GRAFICO - TABLA # 8	66
ANALISIS E INTERPRETACION	67
GRAFICO - TABLA # 9	68
ANALISIS E INTERPRETACION	69
GRAFICO - TABLA # 9.1	70
GRAFICO - TABLA # 10	71
ANALISIS E INTERPRETACION	72
CALCULO DE LA TASA DE INCIDENCIA	73
ANALISIS E INTERPRETACION	74
INDICE DE ANEXOS	87
CONSIDERACIONES GENERALES	88-90
AUTORIZACION DEPARTAMENTO DE ESTADISTICA DEL HOSPITAL ONCOLOGICO SOLCA MANABI	91
FOTOGRAFIAS	92-94

FORMULARIO DERECCOLECCION DE DATOS	95
FIGURA N1	
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA	96
TABLA N 1.	
ALTERACIONES CITOGENETICAS EN HEMOPATIAS LINFOIDES	97
TABLA N 2.	
CLASIFICACION MORFOLOGICA DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA	98
TABLA N 3.	
CLASIFICACION INMUNOLOGICA DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA	98
TABLA N 4.	
CLASIFICACION GENETICA MOLECULAR DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA	99
TABLA N 5.	
FACTORES PRONOSTICOS EN LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA	100
TABLA N 6.	
HALLASGOS CITOGENETICOS GENES IMPLICADOS, Y TIPO FAB.	100
TABLA N 7.	
CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS BIFENOTIPICAS	101
TABLA N 8.	
FACTORES PREDISPONENTES A COMPLICACIONES INFECCIOSAS	101
TABLA N 9.	
PACIENTES DE BAJO RIESGO DE PRESENTAR BACTERIEMIA	102
TABLA N 10.	
SINDROMES NEUTROPENICOS FEBRILES	103-104
TABLA N 11.	
CARACTERÍSTICAS QUE PERMITEN EVALUAR AL PACIENTE NEUTROPÉNICO COMO DE ALTO O BAJO RIESGO DE ADQUIRIR UNA INFECCIÓN SEVERA.	105
TABLA N 12.	
INDICE-SCORE PARA LA IDENTIFICACION DE PACIENTES NEUTROPENICOS FEBRILES DE BAJO RIESGO EN EL MOMENTO DE LA PRESENTACION DE LA FIEBRE. MASCC.	106

TABLA N 13.	
LOCALIZACIÓN MÁS FRECUENTE DE LAS INFECCIONES.	107
TABLA N 14.	
CAUSAS BACTERIANAS DE EPISODIOS FEBRILES EN NEUTROPENICOS FEBRILES.	107-108
TABLA N 15.	
ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS.	109
TABLA N16.	
ANTIMICROBIANOS MÁS EMPLEADOS EN EL MANEJO DE LA NEUTROPENIA EN EL PACIENTE CON LEUCEMIA AGUDA.	110
ALGORITMO N1.	
PARA EL MANEJO INICIAL DE LOS PACIENTES NEUTROPÉNICO FEBRILES	111
ALGORITMO N2.	
PARA EL MANEJO DE LOS PACIENTES AFEBRILES EN LOS PRIMEROS 3-5 DÍAS DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO INICIAL.	112
ALGORITMO N3.	
PARA LA FIEBRE PERSISTENTE DESPUÉS DE LOS 3-5 DÍAS DE INICIADO EL TRATAMIENTO FIEBRE PERSISTENTE DESPUÉS DE LOS 3-5 DÍAS DE INICIADO EL TRATAMIENTO.	113
ALGORITMO N4.	
DURACIÓN DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA.	114
FICHA DEL NEUTROPÉNICO FEBRIL	115
GLOSARIO	116

RESUMEN

Estudios realizados en Latinoamérica muestran que el diagnóstico oncológico predominante en niños con leucemias agudas son las tipo linfoblástica en un 69% de los casos, posterior a tratamiento quimioterapéutico cursan con episodios de neutropenia febril en su mayoría.

Con el presente trabajo se procedió a la realización de un estudio de carácter descriptivo retrospectivo en base a las historias clínicas de los pacientes menores de 18 años, atendidos en el hospital oncológico de Solca Manabí, que aportaron datos clínicos relevantes sobre diagnóstico, tratamiento y complicaciones de neutropenia febril en Leucemia linfoblástica aguda en el área pediátrica.

Los objetivos de la presente investigación se basaron en identificar como se lograba un diagnóstico correcto de esta patología, que tipo de tratamiento se administraban en los pacientes con neutropenia febril y leucemia linfoblástica aguda y que complicaciones tenían durante el transcurso. Por otro lado se determinó las características demográficas de los pacientes además de determinarse la tasa de mortalidad. En cuanto a la hipótesis aplicada se pudo comprobar ya se utilizó el índice de MASCC que es un parámetro que se utiliza para identificar a los pacientes con neutropenia febril con menor riesgo de presentar complicaciones y, por lo tanto, de muerte, basados en las características del paciente al inicio del episodio febril, en nuestro medio los pacientes fueron clasificados en el grupo de riesgo estándar.

La información que se obtuvo fue mediante un instrumento como es el formulario de recolección de datos, para esta investigación. Que fue aplicado en las historias clínicas y llevaron al diagnóstico correspondiente.

La población aproximada es un total de 12 casos con diagnóstico neutropenia febril en leucemia linfoblástica aguda, una vez establecido los datos fueron agrupados de

acuerdo a la edad pediátrica, sexo, lugar de residencia, antecedentes patológicos personales, nivel socio económico y sintomatología.

Los datos obtenidos fueron analizados y tabulados mediante el uso del programa de Excel para establecer la respectivas frecuencias y porcentajes, gracias a la información obtenida se trato de generar una estimación estadística real de la presencia de esta patología en los niños de nuestra población manabita durante el periodo octubre 2010 - marzo 2011.

Como conclusiones se obtuvieron los siguientes datos: la incidencia en pacientes masculinos fue la que obtuvo mayor porcentaje en nuestra investigación, así mismo la edad de la mayoría estos pacientes con esta patología estuvo comprendida en el rango de 0 a 10 años, la procedencia se encuentra en el área urbana en su mayoría. Entre otro dato se evidencia que son de bajo recursos económicos.

En cuanto respecta a la sintomatología todos los pacientes presentaron afectación compromiso general y en menor ocurrencia hubo palidez generalizada y fiebre. No encontraron antecedentes patológicos personales y familiares relevantes.

Se concluyo que la mayor parte de estos pacientes son de riesgo estándar y que el 99% cursaron con episodio febriles. La mayoría recibieron antibiótico terapia por vía oral e intravenosa del esquema de bajo riesgo, la mayoría de las complicaciones fueron de carácter respiratorias, y como último dato afortunadamente la tasa de mortalidad es baja en nuestro medio.

SUMMARY

Studies conducted in Latin America show that the predominant cancer diagnosis in children with acute leukemias are lymphoblastic type in 69% of cases after chemotherapy course with episodes of febrile neutropenia in the majority.

With this work we proceeded to conduct a retrospective descriptive study based on medical records of patients under 18 treated at the oncology hospital Solca Manabí, which provided relevant clinical data on diagnosis, treatment and complications of febrile neutropenia in acute lymphoblastic leukemia in the pediatric area.

The objectives of this research is based on identifying what makes a correct diagnosis of this pathology, the type of treatment administered in patients with febrile neutropenia and acute lymphoblastic leukemia and had complications during the course. On the other hand determine the demographic characteristics of the patients we determined the mortality rate. As applied to the hypothesis it was found and was used MASCC index is a parameter that is used to identify patients with febrile neutropenia at lower risk of complications and, therefore, of death, based on the characteristics the patient at the beginning of the febrile episode, in our patients were classified as standard risk group.

The information was obtained using an instrument such as data collection form for this research. Which was applied in the medical records and took the appropriate diagnosis.

The population is approximately a total of 12 cases diagnosed with febrile neutropenia in acute lymphoblastic leukemia, once established the data were grouped according to the pediatric age, sex, place of residence, personal medical history, socioeconomic level and symptomatology.

The data were analyzed and tabulated using the Excel program to establish the respective frequencies and percentages, thanks to the information obtained is trying to generate a real statistical estimate of the presence of this disease in our population manabita children during the period October 2010 - March 2011.

In conclusion we obtained the following data: the incidence in male patients was the highest percentage that obtained in our research, and same age of most patients with this condition fell in the range of 0 to 10 years, the origin is in urban areas mostly. Among other data it is apparent that economic resources are low.

As regards the symptoms in all patients affected to a lesser commitment to general and widespread occurrence was pallor and fever. They found personal and family medical history relevant.

It was concluded that most of these patients were standard risk and 99% were enrolled with febrile episodes. Most received antibiotic therapy for oral and intravenous low-risk scheme, most complications were respiratory in nature, and as recent data fortunately mortality is low in our environment.

1. TEMA

**NEUTROPENIA FEBRIL EN NIÑOS CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL ÁREA DE PEDIATRÍA DEL
HOSPITAL ONCOLÓGICO DE SOLCA MANABÍ
OCTUBRE 2010 – MARZO 2011**

2. INTRODUCCIÓN

La actitud al enfrentarnos ante un paciente oncológico que presenta neutropenia y fiebre ha sufrido cambios importantes en los últimos años. Por un lado, en el avance de los métodos diagnósticos, de la microbiología, el desarrollo de nuevos y más eficaces antibióticos y el mejor conocimiento de los factores de riesgo en cada paciente, permite el desarrollo de un tratamiento más individualizado, pero por otro lado, la utilización de terapéuticas con un mayor riesgo de inmunodepresión y más invasivas, así como el progresivo desarrollo de resistencias a los antimicrobianos clásicos, hacen que este problema se presente con mayor frecuencia.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA)⁴ define la neutropenia como el recuento de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$, o $<1.000/\text{mm}^3$ que se prevea que vaya a bajar de 500, y fiebre como una toma aislada de temperatura $> 38,3^\circ$, o $\geq 38^\circ$ al menos durante una hora.

Dentro de este cuadro de enfermedad febril, la misma que se hace presente en la leucemia linfoblástica aguda la cual es una enfermedad maligna frecuente de la infancia con una incidencia estimada de 3,2 casos por cada 100.000 habitantes al año. En la actualidad cerca del 70% de los niños con LLA se curan de su enfermedad con tratamiento de quimioterapia, el que se administra durante un período de dos a dos años y medio.

En el Ecuador existe un Registro de Cáncer que se efectúa en las principales ciudades del País como son: Quito, Guayaquil, Portoviejo, Cuenca, Ambato, Machala, a través de los cuáles se obtienen datos sobre la Incidencia y prevalencia de las enfermedades de la sangre en especial las leucemias muy prevalentes en niños y entre estas la leucemia linfoblástica aguda, cuya tasas de incidencia aproximada es de 2,75 casos x 100.000 habitantes en la provincia de Manabí para el año 2010.

Para realizar nuestra investigación se escogió al Hospital Oncológico Julio Villacreses Colmont de la ciudad de Portoviejo – Manabí, y específicamente el área de oncopediatria, en donde acuden niños de toda la provincia y además de Esmeraldas (anexa a Manabí en problemas de cáncer), los mismos que reciben atención de su patología oncológica.

Se trata de realizar un estudio de corte transversal en donde se identificará al grupo de niños con leucemias linfoblásticas agudas afectados con Neutropenia Febril. Se utiliza la base de datos de pacientes diagnosticados con leucemia en especial menores de 18 años (considerados de atención pediátrica).

Se espera con este trabajo determinar las características generales de diagnóstico, tratamiento y pronóstico de las Neutropenias febriles en leucemias linfoblásticas agudas, con el objetivo de contribuir con datos que mejoren el tratamiento y en consecuencia la morbi-mortalidad que puedan presentar otros casos altamente sospechosos.

3. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

El proyecto se efectúa en la provincia de Manabí, ciudad de Portoviejo, en las dependencias del Hospital Oncológico Julio Villacreses Colmont.

Este Hospital, cuenta con una capacidad de atención de 70 camas. Para la atención de salud se divide en 5 áreas principales: Consulta Externa, Emergencia, Hospitalización, UCI, Diagnóstico por imágenes. La consulta externa posee un área de quimioterapia ambulatoria para adultos con 8 camas y un área de quimioterapia para niños con 4 camas. La Hospitalización se divide en Pediatría, Clínica Oncológica, y Cirugía, además de algunos servicios complementarios de medicina general (siempre que sean relacionados con la parte oncológica). El estudio se efectuará en el área **de clínica oncológica pediátrica**.

La variabilidad de problemas que pueden presentar los pacientes oncológicos es muy alta, pues prácticamente todos sus órganos son blanco a la larga de la acción deletérea de la enfermedad, en consecuencia tendremos que el paciente con neutropenia febril con leucemia aguda linfoblástica presenta algunos inconvenientes.

Para enfocar esta problemática y lograr su justificación, debemos resaltar algunos datos que tendrán transcendencia en:

La Comunidad: porque ayudará a los familiares de los pacientes oncológicos con leucemias a tener un diagnóstico y tratamiento eficaz con relación a la aparición de complicaciones (neutropenia febril), las cuales son de difícil manejo y coordinación multidisciplinarias.

A las Instituciones: a la Universidad Técnica de Manabí y Hospital Oncológico de SOLCA ya que entregará datos relevantes sobre la incidencia de Leucemias, su diagnóstico, tratamiento y complicaciones.

Con relación a importancia: ya que es un aporte trascendental a la especialidad de oncología de pediátrica, pues permite conocer las características de manejo y evolución de las Neutropenias febriles en leucemias, evidenciando nuevas experiencias de tratamiento. Por su propósito: se espera disminuir la morbi-mortalidad causada por las complicaciones de las infecciones en las leucemias agudas. Los resultados que se espera: los resultados obtenidos puedan aportar datos para planificar medicamentos, insumos, materiales, e instrumentos que se necesitan para la detección oportuna y el tratamiento eficaz de leucemias agudas.

En lo Personal.- entregar datos significativos del correcto diagnóstico y tratamiento de leucemia linfoblástica agudas, deseando lograr una visión real de la problemática auscultada y buscar posibles soluciones de la misma

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neutropenia febril es una complicación, frecuente en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y es potencialmente letal. El tratamiento de los niños con esta patología ha tenido considerablemente progreso durante las últimas décadas, reflejándose en mayor remisión de la enfermedad. Estos adelantos se deben a la implementación de protocolos terapéuticos que incluyen cirugía, radioterapia y mejores modelos de quimioterapia.

Las leucemias linfoblástica aguda constituyen el grupo de neoplasia más frecuente durante la infancia correspondiendo a 32-35% del total de los pacientes con cáncer con una incidencia anual de 2,5 a 3 casos por cada 100.000 niños menores de 15 años. Se estima que el 1% de nuestra población sufre de esta patología y se cree que las cifras sigan en aumento.

A partir de 1970, se ha observado un cambio en la causa de muertes de pacientes con leucemias agudas, como disminución de complicaciones hemorrágicas y aumento de muertes relacionadas con infecciones.

Por tal motivo es necesario para el médico en la actualidad tratar de manera terapéuticamente correcta al paciente afectado por esta patología.

Cuál es el diagnóstico tratamiento y complicaciones de neutropenia febril en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda en el área pediátrica del hospital oncológico de Solca Manabí octubre 2010 a marzo 2011.

DELIMITACIÓN

Este proyecto se va a realizar en la ciudad de Portoviejo, tomando como material de apoyo los registros estadísticos de los casos de neutropenia febril en niños con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el área de hospitalización de la sala de pediatría del Hospital oncológico Solca Manabí del cantón Portoviejo durante el periodo octubre 2010 – marzo 2011.

5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

5.1 OBJETIVO GENERAL:

- Determinar el diagnóstico, tratamiento y complicaciones asociadas a neutropenia febril en niños con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Oncológico Julio Villacreses Colmont de la ciudad de Portoviejo en el período Octubre 2010 a Marzo 2011 del área de Pediatría, para contribuir a identificar de una manera oportuna y eficaz la enfermedad.

5.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS

- Determinar las características demográficas de los pacientes con Neutropenia febril en niños con Leucemia linfoblástica aguda (Edad, Sexo, Residencia, condiciones socioeconómicas, antecedentes patológicos)
- Clasificar los tipos de tratamiento de Neutropenia febril de acuerdo al riesgo
- Determinar la morbi-mortalidad de los pacientes con Neutropenia febril de acuerdo a su diagnóstico y tratamiento.

6. MARCO DE REFERENCIA

6.1 Marco institucional.

Por decreto del Congreso nacional del 5 de noviembre de 1953 publicado en el Registro Oficial N.362 del 12 de noviembre de 1953, se encargara a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer la conducción de la campaña anticancerosa en el país.

Esta institución se creó con el fin de prevenir, diagnosticar precozmente y tratar enfermedades tipo degenerativas, para asegurar la permanencia de la vida humana.

El Hospital Oncológico de SOLCA Manabí, es hospital brillante, climatizado, con un área de 17 mil metros cuadrados de construcción, con salas de hospitalización, de terapia intensiva, 4 quirófanos y con ambientes cómodos para la atención de la población de Manabí, cuenta con médicos especialistas, residentes, intensivistas y personal de enfermería que atienden las 24 horas del día.

El Hospital Oncológico *Dr. Julio Villacreses Colmont de Manabí.* se encuentra ubicado en la autopista del Valle “Manabí Guillem” de la ciudad de Portoviejo, capital de la Provincia de Manabí.

MISIÓN

“Luchamos contra el cáncer en Manabí y Esmeraldas”

VISIÓN

“Para el año 2012 SOLCA de Manabí y Esmeraldas brindará atención integral de excelencia a sus usuarios y usuarias, para lo cual estará certificada por normas internacionales de calidad y promocionará las prácticas docentes y la investigación oncológica”

CAPÍTULO I

SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

La leucemia linfoblástica aguda LLA es la enfermedad neoplásica más frecuente en niños a nivel mundial y es la causa de muerte más común en niños menores de 15 años, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, por lo que se considera un problema de salud pública.

Se ha estimado que en cifras absolutas la leucemia aguda y el cáncer se presentan cinco veces más frecuentemente en países en vías de desarrollo que en naciones desarrolladas. En el Ecuador se conoce su cifra aproximada a través de los diferentes Registros de Cáncer que existen (Guayaquil, Quito, Portoviejo, Ambato, Cuenca, Loja, Machala).

Algunos de los obstáculos más importantes que hay que superar en el País para curar a los pacientes con leucemia aguda son la pobreza nacional o individual, búsqueda tardía de atención médica, falta de conocimiento en los médicos de contacto primario sobre la enfermedad, falta de una comunicación adecuada entre los tres niveles de atención médica, falta de centros médicos especializados, problemas geográficos y de comunicación, un número insuficiente de especialistas hematólogos, oncólogos y de enfermeras especializadas, el alto costo de los estudios para clasificación de riesgo, la complejidad de los tratamientos y el incumplimiento de las indicaciones médicas que generan abandono.

Todo esto se refleja en fracasos terapéuticos y pérdidas de vida que justifican establecer acciones específicas y sistematizadas para el diagnóstico temprano y la referencia oportuna que mejoren el pronóstico de los niños que padecen leucemia linfoblástica aguda.

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

6.2 SANGRE Y TEJIDO HEMATOPOYÉTICO

La sangre es una forma especializada del tejido conjuntivo, compuesta por una sustancia intercelular líquida llamada plasma, en la cual se encuentran en suspensión los elementos figurados: hematíes, leucocitos y plaquetas.¹

La sangre circula a través de un sistema de tubos cerrados, denominados vasos sanguíneos. En el adulto sano el volumen de la sangre es de 5 L y constituye aproximadamente el 8 % del peso corporal.

La sangre actúa manteniendo la composición adecuada y casi constante de los líquidos corporales, los que permiten la nutrición, el crecimiento y la función de las células del organismo.

Participa en el intercambio entre el medio externo y los tejidos corporales y además es portadora de hormonas y de otras sustancias biológicamente activas, que regulan el funcionamiento de órganos como el hígado, la médula ósea y las glándulas endocrinas.

¹ **TOSHIO SUDA, 2005.** Hematopoietic stem cells and their niche. *TRENDS in Immunology* 2005;26:426.433.

La función primaria de los hematíes de la sangre es la de mantener en circulación una elevada concentración de hemoglobina, esencial para el transporte del oxígeno y CO₂.

Los leucocitos participan en el sistema de defensa del organismo, ya sea por medio de la respuesta celular inespecífica o por la respuesta inmunitaria específica. Por otra parte, en investigaciones realizadas se ha demostrado que los virus son potentes inductores del interferón (alfa) leucocitario humano, el cual tiene propiedades antivirales y antitumorales, por lo que actúan también en el sistema de defensa del organismo.

Las plaquetas son elementos formes o figurados de la sangre y participan en la prevención de las hemorragias a través de los mecanismos de la coagulación y en el mantenimiento de la integridad del endotelio vascular.

6.2.1 ELEMENTOS CONSTITUYENTES DE LA SANGRE PLASMA

El plasma constituye el líquido de la sangre y comprende el 55% del volumen de ella. Está compuesto por un 90 % de agua, un 7 % de proteína (fibrinógeno, albúmina y globulinas) y un 3 % de sales inorgánicas.

En el plasma se encuentran las sustancias nutritivas provenientes del sistema digestivo, las sustancias de desecho producidas por los tejidos y las hormonas.

Cuando la sangre se pone en contacto con el aire o se interrumpe la circulación, una de las proteínas plasmáticas, el fibrinógeno, se precipita en forma de red (fibrina), dando lugar a la coagulación. Cuando este fenómeno se produce, del plasma coagulado se obtiene un líquido amarillento y transparente, denominado suero sanguíneo.

6.2.2 ELEMENTOS FORMES

El estudio de los elementos formes de la sangre tiene gran importancia clínica, pues la morfología, el número y las proporciones de los diversos tipos celulares), son indicadores del estado de salud. Por esta razón la hematología citológica se mantiene vigente, y es imprescindible en el examen sistemático de todo individuo.²

El conjunto de datos cuantitativos y cualitativos se designa con el nombre de hemograma; sus valores normales varían con el sexo, la edad, el estado fisiológico, la ubicación geográfica del individuo, etc.

La cantidad de elementos circulantes se determina por las técnicas hemocitométricas, que permiten contarlos y referirlos a la unidad de volumen (mm³).

Las características cualitativas se establecen a partir de la observación al microscopio de preparados (frotis) (figura 6.2), teñidos con la técnica de May-Grünwald Giemsa que permite reconocer la mayoría de los detalles morfológicos de hematíes, leucocitos y plaquetas.

La concentración de glóbulos rojos es de 5.106 mm³ de sangre en el hombre y de 4.5. 106 en la mujer. Estas cifras pueden variar en estados patológicos y por la permanencia en grandes alturas.

6.2.3 GLÓBULOS ROJOS

Los glóbulos rojos (eritrocitos o hematíes) son células muy diferenciadas que han perdido durante su maduración todos los organitos.

² **MAYANI H, 2003.** Biology of human hematopoietic stem and progenitor cells present in circulation. Archives of Medical Research. 34(476-488).

Presentan un color amarillo verdoso pero en masas densas adquieren un color rojo, debido a la alta concentración que contienen de hemoglobina. Este pigmento se separa con facilidad de los hematíes por un fenómeno conocido con el nombre de hemólisis. La parte incolora que queda una vez que sale la hemoglobina es el estroma, denominado también sombra del glóbulo rojo.

Los eritrocitos de los mamíferos presentan la forma de discos bicóncavos y de perfil se presentan como cuerpos alargados con extremos redondeados.

El tamaño en estado fresco es de 6 a 8 μm y en los frotis disminuye a 7 μm , debido a la deshidratación que sufren.

Una propiedad física característica de los eritrocitos es la tendencia a adherirse entre sí, formando columnas en forma de pilas de monedas también denominadas rouleaux. Se considera que la causa de esta adhesión sea la tensión superficial de su membrana. Otra característica de los eritrocitos son los cambios de forma que sufren por la acción de los factores mecánicos y/o físicos.

Esta propiedad se debe a que los eritrocitos son blandos y flexibles, pero una vez que dichos factores dejan de actuar, recuperan su forma primaria. Esto explica el paso de los eritrocitos por el sistema capilar. En condiciones fisiológicas, existe un estado de equilibrio entre el interior de los eritrocitos y el plasma.

Una solución es llamada fisiológica o isotónica, al igual que el plasma, cuando no modifica el volumen de los eritrocitos; ejemplo de ello es la solución de cloruro de sodio al 0.9 % o la solución salina fisiológica. Los glóbulos rojos pueden presentar variaciones de tamaño, forma y contenido; se considera anisocitosis cuando los glóbulos rojos de un frotis sanguíneo tienen diámetros diferentes.

La poiquilocitosis se refiere a la variación de forma de los eritrocitos, que pueden ser falciformes, esféricos o aplanados.

La variación del contenido se refiere a los cambios en la concentración de hemoglobina. Los glóbulos rojos hipocrómicos son pobres en hemoglobina y los hiperocrómicos la contienen en exceso.

La membrana del eritrocito es semipermeable y a través de ella se realiza el transporte activo de algunas sustancias. Los eritrocitos transportan el oxígeno a los tejidos y el CO₂ a los pulmones. Tienen una vida media de 120 días, siendo destruidos en el bazo, hígado y médula ósea, por los macrófagos y no en la sangre.

En la destrucción eritrocítica la molécula de hemoglobina se desdobra en hematina y globina. De la hematina se separa el hierro, que es utilizado de nuevo o almacenado y la bilirrubina que es secretada por el hígado con la bilis.

La formación de eritrocitos (eritropoyesis) está bajo control hormonal. La disminución de la presión parcial de oxígeno, su principal estimulante, hace aparecer en la circulación una hormona, la eritropoyetina (producida en el riñón).

6.2.4 GLÓBULOS BLANCOS

Los glóbulos blancos o leucocitos son células nucleadas que se encuentran en cantidad mucho menor que los eritrocitos. El número promedio de leucocitos en la sangre circulante es de 5000 a 10000 mm³, si bien en los niños y en algunos estados patológicos las cifras pueden ser más altas.³

En la sangre humana pueden distinguirse dos tipos principalmente: Los leucocitos agranulosos y los granulados. Este criterio de clasificación se basa en la presencia de

³ **WOGNUM A. 2003.** Identification and Isolation of hematopoietic stem cells. Archives of Medical Research. (34): 461-475.

gránulos específicos en su citoplasma y se emplea, desde el punto de vista didáctico, en la mayor parte de los libros de texto; aunque se sabe que los leucocitos agranulosos pueden también presentar gránulos citoplasmáticos.

Hay dos tipos de leucocitos agranulosos, los linfocitos, que son células pequeñas de tamaño aproximado al eritrocito, núcleo redondeado y escaso citoplasma, y los monocitos, células de mayor tamaño, citoplasma mas abundante y núcleo ovalado o reniforme.

Existen tres clases de leucocitos granulosos, los cuales contienen gránulos específicos en su citoplasma. Se les denomina neutrófilos, eosinófilos y basófilos, según la reacción de coloración de sus gránulos citoplasmáticos.

6.3 LEUCOCITOS AGRANULOSOS

6.3.1 LINFOCITOS

Los linfocitos son células esféricas que en la sangre humana pueden alcanzar un diámetro de 6-8 μm , aunque en ocasiones son de mayor tamaño. Forman parte del 26-40 % de los leucocitos sanguíneos y se presentan generalmente como células redondeadas, de núcleo grande, rodeado por un escaso borde citoplasmático.

El núcleo es esférico y presenta una excavación pequeña. La cromatina condensada no hace posible la visualización del nucleolo en los frotis sanguíneos coloreados. El citoplasma tiene gran afinidad por los colorantes básicos.

En las microfotografías electrónicas se aprecia que los linfocitos tienen pocas mitocondrias, los centriolos se localizan frecuentemente en la excavación del núcleo, los retículos endoplásmicos liso y rugoso son escasos y el aparato de Golgi se

encuentra situado próximo a los centriolos. Existen abundantes ribosomas libres, lo cual explica la basofilia citoplasmática antes mencionada.

Aunque este tipo celular se clasifica como leucocito agranuloso, aproximadamente un 10 % de estas células pueden presentar gránulos azurófilos en su citoplasma, que a diferencia de los específicos en los granulocitos no tienen carácter constante.

Todas las características señaladas corresponden a los denominados linfocitos pequeños, los cuales se encuentran habitualmente en mayor proporción en la sangre periférica. Sin embargo, existen otros de mayor tamaño (10-12 μm de diámetro), los linfocitos medianos y grandes que presentan abundante citoplasma, núcleo de cromatina laxa y nucleolos prominentes, que se localizan en el tejido y órganos linfoides.

En la actualidad se sabe de la existencia de varios tipos celulares de linfocitos que desempeñan diversas funciones en los procesos inmunológicos del organismo. En la sangre periférica circulante encontramos dos tipos de linfocitos pequeños, unos denominados linfocitos T, provenientes del timo y de vida prolongada, en el hombre estos linfocitos llegan a tener una duración de años. Los otros linfocitos pequeños son los linfocitos B, denominados así porque se encontraron por primera vez en la bursa de Fabricio, que es una estructura saculiforme del epitelio intestinal de las aves. Estos linfocitos, a diferencia de los T, tienen generalmente una vida breve.⁴

Según algunos investigadores, en el humano, aunque no se sabe con certeza, se piensa que los linfocitos B provienen de la médula ósea; otros son de la opinión que estos pueden derivar de las placas de Peyer del intestino. Los linfocitos de la sangre circulantes constituyen una población mixta de células en diversos estadios de actividad inmunológica.

De los linfocitos que se encuentran en la sangre periférica, del 65-75% corresponden al tipo T, los cuales se encuentran recirculando en ella.

⁴ **CHANGWON PARK, 2005.** Evidence for the Hemangioblast. *Experimental Hematology*. 33: 965–970.

En los cortes de tejidos y en los frotis sanguíneos es imposible identificar los dos tipos de linfocitos (T y B) con las técnicas hematológicas corrientes; sin embargo, los dos tipos pueden reconocerse utilizando técnicas especiales.

La membrana plasmática de los linfocitos B posee una gran densidad de moléculas de anticuerpos, del mismo tipo de los que fabrican cuando son estimulados. Por este motivo, los anticuerpos de superficie pueden reconocerse combinándolos con trazadores fluorescentes que se hacen posteriormente visibles mediante la microscopia de fluorescencia, los cuales aparecen como anillos fluorescentes alrededor de cada linfocito B. Los linfocitos T, poseen pocos anticuerpos en su superficie, de manera que aparecen sin fluorescencia cuando se utiliza esta técnica.

Los linfocitos B y T pueden también reconocerse mediante el uso del microscopio electrónico de barrido. Los linfocitos B presentan gran cantidad de proyecciones pequeñas en su superficie, mientras que la superficie de los linfocitos T es relativamente lisa. Esta diferencia morfológica en la actualidad, se considera que responde a la técnica empleada.

Para distinguir estos dos linfocitos se utilizan también métodos histoquímicos. Con este fin se emplea la técnica del alfa naftil acetato esterasa ácida, la cual marca los linfocitos T maduros y los monocitos

Otros linfocitos T entran en la circulación para ejercer su acción destructiva mediante las siguientes formas:

1. Los linfocitos T activados que producen sustancias (linfoquinas) activadoras de los macrófagos locales y circulantes. Estos macrófagos ejercen su actividad fagocitaria sobre los antígenos.

2. Linfocitos T activados, denominados linfocitos T asesinos. Inician la destrucción directa de las células por un proceso denominado destrucción citotóxica.

La acción destructiva se logra porque los linfocitos T liberan una sustancia citotóxica e inespecífica, que destruye la célula extraña que lleva el antígeno.

6.3.2 RESPUESTA INMUNITARIA HUMORAL. En la respuesta inmunitaria humoral participan los linfocitos B; estos se consideran no recirculan de manera continua, como sucede con los linfocitos T. Los linfocitos B inmunocompetentes están programados para el reconocimiento de un solo antígeno; una vez que entran en la circulación, se activan, originan descendencia en los tejidos linfáticos. Cuando son estimulados por los antígenos, los linfocitos B se transforman en plasmablastos que se dividen posteriormente en células plasmáticas productoras de anticuerpos.

Se cree que una parte de estas células plasmáticas permanecen en el tejido linfóide como "células de memoria".

La secreción de las moléculas de anticuerpos por las células plasmáticas tiene lugar, en el interior del tejido linfóide o en el lugar de estimulación antigénica. En el primer caso los anticuerpos van al lugar afectado por el sistema vascular sanguíneo o por el sistema linfático.

6.4 MONOCITOS

También los monocitos están agrupados dentro de los leucocitos agranulosos. Son células de gran tamaño que miden de 9-12 μ m de diámetro, aunque pueden alcanzar 20 μ m en los frotis secos; comprenden solamente del 2-8 % de los leucocitos de la sangre normal. Su aspecto morfológico recuerda en ocasiones, a los macrófagos del tejido conjuntivo laxo; poseen un citoplasma abundante de color azul grisáceo pálido (con las coloraciones de Giemsa), en el cual pueden observarse gránulos azurófilos de

menor tamaño, pero más numerosos que los de los linfocitos. Por su contenido bioquímico se ha demostrado que estos gránulos son lisosomas primarios que intervienen en el proceso de la fagocitosis propio de esta célula.

El núcleo de los monocitos es excéntrico e irregular; por lo general puede tener forma ovoide o reniforme y muestra una depresión profunda .

En el citoplasma, cerca del núcleo, se encuentra el complejo de Golgi. También los monocitos presentan ribosomas libres, pero en menor proporción que los linfocitos y un escaso RER.

Por su capacidad fagocítica, los monocitos ocupan un lugar entre las células que intervienen en la defensa del organismo.

6.5 LEUCOCITOS GRANULOSOS

A diferencia de los linfocitos y monocitos, los granulocitos contienen en su citoplasma gránulos específicos que los caracterizan, así como un núcleo multilobulado (polimorfo), por lo cual en ocasiones reciben el nombre de leucocitos polimorfonucleares.

6.6 NEUTRÓFILOS

Entre los leucocitos de la sangre éstas son las células más abundantes. Comprenden del 55-65% del total de los leucocitos y su diámetro varía de

10-15µm en estado fresco, mientras que Este tipo de célula recibe su nombre según los numerosos gránulos neutrófilos que abundan en su citoplasma.

Aunque en menor cantidad, en los neutrófilos maduros también se pueden observar gránulos azurófilos, denominados por otros autores como primarios no específicos.

Estos en la microfotografía electrónica corresponden a gránulos de mayor densidad electrónica y mayor tamaño que los específicos o secundarios.

El contenido y la función de ambos gránulos están en estrecha relación con la capacidad bactericida y fagocítica de los leucocitos neutrófilos y contienen enzimas lisosómicas, tales como la peroxidasa. Aunque otros leucocitos también presentan polimorfismo en el núcleo, son verdaderamente los neutrófilos los llamados polimorfonucleares, por contener en su núcleo múltiples lobulaciones.

Estos pueden presentar hasta cinco lóbulos ovales de forma irregular conectados entre sí por estrechos filamentos de cromatina. Un hecho notable en esta célula es la presencia de un pequeño apéndice nuclear, unido al resto del núcleo por un filamento fino de cromatina en forma de "palillo de tambor"; este se observa en un 3% de los neutrófilos de la sangre periférica en la mujer. Esta prolongación está en relación con el cromosoma sexual (figura 6.13).

6.7 EOSINÓFILOS

Como su nombre lo indica, los leucocitos granulados eosinófilos reciben este nombre por su afinidad con la eosina.

En estado fresco tienen aproximadamente de 9-10 μm de diámetro, mientras que en los frotis secos varían de 12-14 μm . Estas células representan del 1-3% del total de leucocitos en sangre normal, pudiendo elevarse en algunas enfermedades alérgicas y parasitarias.

En el humano el núcleo está compuesto por dos lóbulos, pero en roedores pueden tener múltiples lobulaciones, al igual que los neutrófilos; sin embargo, son los gránulos de tamaños uniformes y refringentes, los que caracterizan a estas células. Si bien con las técnicas de May-Grünwald Giemsa el aspecto de estos gránulos resulta aún más

llamativo, en las microfotografías electrónicas se observa, en el interior del gránulo, cristaloides rectangulares de mayor densidad electrónica en el interior del gránulo.

Los gránulos contienen enzimas como peroxidasa, ribonucleasa, arilsulfatasa, catepsina, betaglucoronidasa y fosfatasa ácida y alcalina; sin embargo, carecen de lisozima y fagocitina. La ausencia de estas dos últimas enzimas hace pensar que los eosinófilos no tienen entre sus principales funciones la de captación y destrucción de las bacterias. Al igual que en los neutrófilos, en las células maduras se pueden encontrar algunos gránulos azurófilos o primarios; estos son muy escasos.

Aunque los eosinófilos no poseen una actividad fagocítica como la de los neutrófilos, se sabe que son capaces de fagocitar complejos de antígeno-anticuerpo y que participan en los mecanismos de defensa.

6.8 BASÓFILOS

De todos los leucocitos sanguíneos, los basófilos son las células más difíciles de observar, pues constituyen el 0-1% y su tamaño es aproximadamente igual al de los neutrófilos, de 10- 12 μ m. El núcleo es de contornos irregulares y en ocasiones bilobular.

Lo más sobresaliente en la morfología de estas células es su citoplasma repleto de gránulos redondos de tamaño variable y su afinidad por los colorantes básicos; presentan metacromasia. A diferencia de los gránulos de los otros granulocitos estos no son lisosomas, pues contienen histamina, heparina y serotonina.

La función de los basófilos aún no está bien definida, aunque existen datos que sustentan que ellos liberan heparina e histamina en la sangre circulante, por lo cual se considera que tienen cierta relación con las células cebadas del tejido conjuntivo.

6.9 PLAQUETAS

Las plaquetas sanguíneas son corpúsculos anucleados en forma de discos biconvexos, redondos u ovales, cuyo diámetro está comprendido entre 1.5-3 μm . Vistos de perfil tienen forma de bastón.

En el hombre su número varia entre 150 000 a 350 000 plaquetas/ mm^3 . Cuando la sangre sale de los vasos las plaquetas se adhieren unas a otras, lo que dificulta el conteo plaquetario.

En las extensiones de sangre, con la coloración de May Grünwald Giemsa, se distinguen en la plaqueta dos zonas bien definidas, una porción central compuesta por granulaciones púrpuras denominadas cromómera y una porción periférica homogénea y mas clara, la hialómera.

En la cromómera se localizan mitocondrias, ribosomas, glucógeno, vesículas dilatadas y gránulos. El significado fisiológico de estos gránulos se desconoce, aunque se supone que contienen el factor 3, uno de los factores que intervienen en la coagulación.

La hialómera contiene en su porción periférica un anillo constituido por microtúbulos, estos son los responsables del movimiento y contractilidad de las plaquetas y de la formación de los pseudópodos; la contractilidad de las plaquetas es de especial importancia en la adhesividad y coagulación.

Los microtúbulos están relacionados con la trombostenina, una proteína contráctil del tipo actina.

En la hialómera hay sustancias plaquetarias, como son los factores 2 y 4, adrenalina, noradrenalina, fibrinógeno y serotonina. En las plaquetas hay también enzimas que intervienen en el metabolismo intermediario de glúcidos, lípidos, ATP y ATP asa.

La membrana plasmática tiene, además de las propiedades histoquímicas comunes a todas las membranas, los factores de la coagulación y antiplasmina, un inhibidor de la fibrinólisis.

Origen de las plaquetas. Las plaquetas se originan de los megacariocitos, células gigantes de la médula ósea. Los megacariocitos tienen un diámetro de 50 a 100 μm , un núcleo polilobulado y un citoplasma ligeramente acidófilo, lleno de granulaciones púrpuras.

Se estima que fragmentaciones del citoplasma de los megacariocitos se desprenden de ellos y constituyen las plaquetas.

La vida media de las plaquetas es de 6 a 12 días. Las plaquetas son eliminadas de la sangre por fagocitosis de los macrófagos que se encuentran en el bazo, la médula ósea y el hígado. Las plaquetas intervienen en la hemostasia, ya sea por medio de las sustancias que liberan para estimular la contracción de los vasos lesionados y evitar la pérdida de sangre, o por medio de la aglutinación en el punto de lesión de los endotelios, de manera que favorecen una solución de continuidad, participan también en la formación de tromboplastina, uno de los pasos fundamentales en la iniciación de la coagulación. A continuación se resumen en el cuadro 3, las principales características que distinguen a los elementos figurados de la sangre.

6.10 ELEMENTOS CONSTITUYENTES DEL TEJIDO HEMATOPOYÉTICO

El tejido hematopoyético es aquel en el cual tiene lugar la formación de las diversas células de la sangre. En el ser humano se consideran tejidos hematopoyéticos, el mieloide y el linfoide.

6.11 TEJIDO MIELOIDE

En el adulto, el tejido mieloide está limitado a la médula ósea, que ocupa la cavidad interior de los huesos.

La médula ósea experimenta cambios con la edad, su función no es igualmente activa en el recién nacido que en el adulto. En su evolución pasa por etapas, las cuales por su aspecto macroscópico se denominan médula roja y amarilla.

En el feto y en el recién nacido, la médula es intensamente activa, constituye la denominada médula roja, a ésta el tejido adiposo la invade, de manera que en el adulto encontramos médula amarilla inactiva.

En el adulto la médula roja se halla en el diploe de los huesos del cráneo, en las costillas y el esternón, en los cuerpos vertebrales, en algunos huesos cortos y en los extremos de los huesos largos. La composición citológica de la médula ósea puede estudiarse realizando cortes histológicos o extensiones; en este último caso se emplea material obtenido por punción.

Para hacer el medulograma se punciona cualquier hueso que contenga médula roja hematopoyética.

En algunos procesos patológicos, para obtener una información adecuada de lo que acontece y poder establecer un diagnóstico y tratamiento adecuado, es necesario indicar el estudio citológico simultáneo de la sangre periférica y de los órganos hematopoyéticos.

El estroma de la médula ósea está constituido por una trama de fibras reticulares y colágenas con abundantes vasos sanguíneos, fundamentalmente sinusoides y células del estroma: fibroblastos, macrófagos, células reticulares, células endoteliales, células adiposas y células osteógenas.

Los fibroblastos son abundantes y son las responsables de la formación de las fibras colágenas. Los macrófagos también son abundantes y actúan como fagocitos.

Las células reticulares son grandes, de forma irregular, con citoplasma y núcleo pálidos. Estas células emiten prolongaciones de su citoplasma que conectan con células adyacentes y forman una trama. De acuerdo a las características de sus prolongaciones y de sus núcleos reciben distintas denominaciones y son particularmente abundantes en el tejido linfoide, donde tienen participación importante como presentadores de antígeno.

Las células endoteliales forman parte de la pared de los vasos sanguíneos que encontramos en la médula ósea, especialmente la pared de los sinusoides donde están unidos estrechamente entre sí y permiten el intercambio entre la sangre y el medio circundante.

En la médula ósea las células reticulares producen las fibras reticulares. Las células adiposas están esparcidas entre las demás células del estroma, así como las células osteógenas a las cuales se les atribuye que ellas mismas o su descendencia hagan que la UFC elabore células de la serie mieloide.

El parénquima de la médula ósea está constituido por células libres, eritrocitos, leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos y plaquetas, además de toda la línea celular que le precede a estas células.

CAPÍTULO II

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

6.12 EPIDEMIOLOGÍA

Su incidencia es de 3 casos/100.000 habitantes y año. Dos tercios de los casos se dan en la infancia, donde constituyen la neoplasia más frecuente. Entre los adultos, predominan en edades jóvenes, de modo que sólo el 15% de las LAL ocurren en individuos de más de 50 años.

6.13 CLASIFICACIÓN

Se basa en el *examen morfológico* de la médula ósea al microscopio óptico, según los criterios establecidos por el grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) **TABLA N.5**, que reconoce tres variedades: LAL₁, LAL₂ y LAL₃ **FIGURA N.1**, La primera predomina en la infancia (85% de casos), a diferencia de la LAL₂, que es más frecuente en los adultos. A su vez, la LAL₃ constituye sólo el 15% de las LAL y representa el equivalente leucémico del linfoma de Burkitt. Desde el punto de vista *citoquímico*, lo más destacable es la negatividad de la reacción de las peroxididasas. Por el contrario, la reacción del PAS suele ser positiva, a menudo en forma de gruesos gránulos o mazacotes. En las LAL de estirpe T la reacción de la fosfatasa ácida es positiva y se localiza en la región centrosómica. En las LAL₃ la reacción del PAS es negativa y la del rojo al aceite, positiva.

El análisis del *fenotipo inmunológico* de los blastos es esencial para el diagnóstico de las LAL **TABLA N.6**. Así, entre las LAL de estirpe B se reconocen, de menor a mayor diferenciación, las LAL pre-pre-B (o pro-B), pre-B común, pre-B y B. A su vez, entre las T se consideran las pre-T (o pro-T), tímica cortical y tímica madura.

Al igual que ocurre con la clasificación morfológica, también se registran diferencias en la prevalencia de las distintas variedades inmunológicas entre niños y adultos. Así, en la

LAL infantil el fenotipo predominante es el "común" (75-80% de casos), variedad que representa sólo la mitad de los casos de LAL en los adultos, en los que se registra una mayor frecuencia de formas pre-pre-B (25-30% de casos) que en los niños. Las LAL-T afectan fundamentalmente a adultos jóvenes, por lo general varones, y representan el 15-20% de las LAL. Las LAL-B constituyen la variedad menos frecuente de LAL (1% de niños y 5% de adultos). Por último, hasta el 25% de las LAL infantiles y el 35% de las del adulto pueden expresar algún marcador de línea mieloide, sobre todo las de línea B.⁵

El *estudio citogenético* es en la actualidad indispensable en toda LAL, por su gran utilidad pronóstica. Con el empleo de técnicas de alta resolución se detectan trastornos cromosómicos en el 70-80% de los casos. Cabe distinguir dos grupos: numéricos y estructurales. Entre los primeros destaca la hiperdiploidía (más de 46 cromosomas) y la hipodiploidía (menos de 46 cromosomas).

A efectos prácticos suelen distinguirse dos tipos de hiperdiploidía: hiperdiploidía de 47-50 cromosomas, la cual comporta un buen pronóstico, e hiperdiploidía de más de 50 cromosomas, también de buen pronóstico excepto las formas extremas (triploidía, tetraploidía), que comportan un pronóstico más desfavorable. La hipodiploidía se asocia en general a mal pronóstico, sobre todo los casos con cariotipo casi haploide. Los trastornos estructurales más frecuentes son las translocaciones.

Las t(8;14), t(2;8) y t(8;22) se detectan en las LAL-B y en ellas participa el oncogén *MYC*. La t(9;22) (LAL cromosoma Filadelfia-positivo) ocurre en el 4% de los niños y el 25% de los adultos y en ella se forma el gen de fusión *BCR-ABL*. Otras translocaciones destacables son la t(1;19)(q23;p13), que determina la formación del gen de fusión de *E2A-PBX1*, y se observa en el 5% de las LAL infantiles, sobre todo las de tipo pre-B; las translocaciones que afectan la región 11q23 [t(4;11), t(11;19) y t(1;11)] incluyen reordenamientos del gen *MLL*, y son las más frecuentes en las LAL en niños menores de

⁵ **KNOW ML**, Boffler PA, Abrams B, Kiley VA. Breastfeeding and the risk of childhood leukemia: a meta-analysis. Public Health Report. 2004; 119: 521-535

un año (hasta un 75%), las cuales habitualmente tienen fenotipo mixto; la $t(12;21)(p13;q22)$, asociada a reordenamiento *TEL-AML1* (o *ETV6-CBFA2*), es la translocación más frecuente en las formas pediátricas de LAL (20-25%), aunque es difícil de demostrar mediante el estudio citogenético convencional, y se asocia a buen pronóstico.

En las LAL-T cabe citar los reordenamientos que afectan la región 14q11 [$t(1;14)$, $t(11;14)$, $t(8;14)$, $t(5;14)$, $t(10;14)$], donde se halla el receptor Tg/d, o a la 7q35 o q34 [$t(1;7)$, $t(7;9)$, $t(7;11)$, $t(7;19)$], donde se halla el TCRa/b.

El hecho de que las distintas variedades inmunológicas se asocien a determinados subtipos morfológicos y a trastornos citogenéticos específicos llevó a proponer un nuevo sistema de clasificación, denominado MIC (*morfológico-inmunológico-citogenético*) (v. el capítulo de citogenética), que resulta sin duda más complejo que el puramente morfológico pero constituye una aproximación más realista al diagnóstico de la LAL.

Sin embargo, la aplicación de las *técnicas de biología molecular* ha permitido la detección de alteraciones genéticas en los puntos de rotura (algunas ya comentadas anteriormente) y su correlación con las características clinicobiológicas de la LAL, así como con la respuesta al tratamiento. Ello ha llevado a la propuesta de la *clasificación molecular* de las LAL **TABLA N. 7**. En un intento de integrar las características clínicas, citológicas, inmunológicas, citogenéticas y de biología molecular se ha elaborado la *clasificación de la OMS*, que se acaba de publicar.

6.14 CUADRO CLÍNICO

Como cualquier tipo de LA, las manifestaciones clínicas dependen, por una parte, de la insuficiencia medular provocada por la proliferación blástica y, por otra, de la infiltración de los distintos órganos y tejidos.

El comienzo es casi siempre agudo y las manifestaciones clínicas no suelen preceder al diagnóstico en más de 3 meses. Aunque en ocasiones la LAL puede diagnosticarse al practicar una analítica por cualquier otro motivo, lo habitual es que los enfermos presenten síntomas. Con frecuencia refieren astenia, anorexia y pérdida de peso.

En la mitad de los pacientes se detecta fiebre, en general a causa de una infección, aunque en el 25% de los casos su origen es tumoral. En el 50% de los enfermos se objetiva diátesis hemorrágica cutánea o mucosa. Existen dolores osteoarticulares en un tercio de los pacientes, fundamentalmente niños, lo que en ocasiones ha motivado falsos diagnósticos de enfermedades reumáticas.

Aunque cualquier órgano puede estar infiltrado por linfoblastos, ello ocurre más a menudo en el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. En los niños, la frecuencia de infiltración de estos órganos es del 80, 70 y 60%, respectivamente, mientras que es algo menor en los adultos. En el 10% de los casos hay ensanchamiento mediastínico, lo que a veces provoca un síndrome de la vena cava superior.

En menos del 5% de los enfermos se detecta infiltración del SNC, que se manifiesta en forma de parálisis de pares craneales y/o de síndrome de hipertensión intracraneal. La infiltración de otros órganos, como mamas, testículos y piel o mucosas, es muy poco frecuente en el momento del diagnóstico, aunque puede constituir la localización inicial de las recaídas.

Ciertas variedades de LAL tienen una presentación clínica característica. Las LAL-B suelen cursar con hepatosplenomegalia de gran tamaño, masa abdominal y afección temprana del SNC. A su vez, la LAL-T afecta con frecuencia a varones, en general adolescentes, cursa con masa mediastínica en más de la mitad de los casos y también puede infiltrar tempranamente al SNC. Desde el punto de vista clínico y morfológico es indistinguible del linfoma linfoblástico, entidad que se estudia en el capítulo de los linfomas no hodgkinianos.

6.15 DATOS DE LABORATORIO

La anemia es un dato prácticamente constante. Por lo general es normocrómica, normocítica, arregenerativa y no suele acompañarse de alteraciones morfológicas de los hematíes. La cifra de leucocitos se halla aumentada en el 75% de los enfermos y es superior a $50 \times 10^9/L$ en el 25% de los casos. El 15-20% de los pacientes presentan leucopenia. La cifra de plaquetas es inferior a $50 \times 10^9/L$ en dos tercios de los casos, y prácticamente nunca hay coagulopatía de consumo.

El examen de la médula ósea suele demostrar una celularidad aumentada. La infiltración por linfoblastos es por lo general absoluta y la celularidad hematopoyética residual no presenta signos displásicos.

En algunos pacientes no se obtiene grumo al efectuar el aspirado medular, debido a que la médula ósea se halla muy infiltrada por blastos ("empaquetada") o, más rara vez, a la presencia de fibrosis. En esta situación deben efectuarse varios aspirados medulares en distintas localizaciones o practicar una biopsia de médula ósea.

Los trastornos bioquímicos que se registran con mayor frecuencia son hiperuricemia (40-50% de los casos), hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia e incremento de la actividad sérica de la LDH. Estas alteraciones se observan sobre todo en los casos con leucocitosis, grandes visceromegalias o adenopatías y reflejan el elevado recambio celular. En el 30% de los enfermos se detecta hipogammaglobulinemia.

6.16 DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico de LAL se requiere la presencia de más de un 30% de linfoblastos en la médula ósea. En la gran mayoría de los casos, el aspecto morfológico y la citoquímica (negatividad para las peroxididasas) suelen ser suficientes para orientar el diagnóstico, que debe confirmarse y completarse mediante los estudios inmunofenotípico y citogenético.

6.17 PRONÓSTICO

Varía sustancialmente según la edad de los pacientes y es mucho mejor en los niños que en los adultos. En la **TABLA N. 8** se refieren los factores pronósticos de la LAL. Como puede observarse, la edad avanzada, la leucocitosis acusada, la existencia de ciertas anomalías citogenéticas y trastornos moleculares, así como la lentitud en la obtención de la remisión completa constituyen los parámetros que entrañan un pronóstico desfavorable.

Desde los inicios del tratamiento contemporáneo de la LLA se demostró que si bien la inmensa mayoría de los pacientes (99% en la actualidad) tenían una remisión completa precoz al mes del iniciado el tratamiento, las probabilidades que este fracasara por recidiva de la enfermedad variaban significativamente entre distintos grupos de pacientes definidos por factores clínicos o biológicos al diagnóstico. Esto ha permitido establecer grupos de pacientes bien diferenciados a los que se aplican tratamientos diferentes optimizando el efecto antileucémico y evitando el sobretreatmento y las complicaciones en el corto y largo plazo.

Los factores de riesgo clínico en uso actualmente son: edad, sexo, recuento de blastos leucémicos en sangre al momento del diagnóstico, presencia de alta masa tumoral (adenopatías, organomegalias, masa mediastínica), presencia de blastos en sistema nervioso central y, muy importante, respuesta al tratamiento de inducción de la remisión (evaluada a los 8, 15 y 33 días del inicio). Los factores biológicos en uso son: estirpe leucémica (B, T, indiferenciada, mixta), antígenos de superficie (CD10, marcadores mieloides), número modal de cromosomas (hiperdiploide, diploide, hipodiploide), presencia de translocaciones cromosómicas recurrentes (t(9;22), t(12;21), t(4;11)). Algunos de estos factores confieren un mejor riesgo y otros un mal pronóstico.

En base a estos factores se han establecido cuatro grupos de riesgo, los que reciben tratamiento diferenciado en intensidad creciente:

Riesgo bajo (35%):

Pacientes con LLA de estirpe B precoz, entre 2 y 6 años de vida con menos de 25.000 blastos al diagnóstico, sin compromiso de sistema nervioso central y respuesta rápida a prednisona. La mayoría son CD10 positivos (LLA común), y un alto porcentaje son hiperdiploides y tiene la t(12;21). La sobrevida a largo plazo de este grupo es mayor al 90%.

Riesgo intermedio (45%):

Pacientes con LLA B o T, menor de 2 años o mayor de 6 y/o 25.000 o más blastos iniciales, con o sin compromiso de sistema nervioso central y respuesta rápida a prednisona. Este grupo tiene una sobrevida a largo plazo alrededor de 75%.

Riesgo alto (10%):

Pacientes con respuesta mala a prednisona o persistencia de enfermedad en médula al día 15. La sobrevida de este grupo bordea al 60%, gracias a tratamientos mucho más intensos que los demás.

Riesgo muy alto (10%):

Pacientes con translocación t(9;22) o t(4,11), LLA estirpe T con mala respuesta a prednisona o día 15, todos los pacientes que no tienen remisión medular en el día 33. Estos niños son candidatos a trasplante alogénico de médula ósea al conseguir la primera remisión. La sobrevida de este grupo bordea el 35%, la que ha mejorado en pacientes que consiguen acceder a trasplante alogénico.

CAPÍTULO III

GUIA PARA MANEJO DE NEUTROPENIA FEBRIL

6.18 CONSIDERACIONES GENERALES

Las enfermedades infecciosas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en el paciente con cáncer. Los factores que contribuyen en distinta medida a incrementar el riesgo del paciente oncológico de adquirir una infección son muy numerosos⁶ (tabla 15).

La **INFECCIÓN** es la expresión de diversos fallos orgánicos ocasionados por el propio tumor, por el tratamiento aplicado o por ambos.

La **NEUTROPENIA** ha sido reconocida por muchas décadas como el factor más importante determinante de riesgo de infección en el paciente con cáncer. La mayor posibilidad de infección se presenta en aquellos pacientes con neutropenia severa.

La rapidez con que descienden los neutrófilos y la duración de la neutropenia son también factores críticos.

La **FIEBRE** es comúnmente, el primer y único síntoma de infección. Aproximadamente 30% a 60% de los pacientes neutropénicos que presentan fiebre se les detecta una infección establecida u oculta. Entre 10% a 20% o más de los pacientes con recuento de neutrófilos menor a 100 elementos/mcL desarrollarán una bacteriemia. Así, la fiebre es la principal y, algunas veces, la única manifestación de infecciones severas en estos pacientes.

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

La fiebre en el paciente neutropénico no debería ser atribuida a reacciones a Hemoderivados, a fármacos o a la propia enfermedad, porque puede postergar el inicio del tratamiento necesario con consecuencias potencialmente desastrosas.

Es importante también remarcar que **la infección puede ocurrir en un paciente neutropénico sin fiebre**, y la ausencia de fiebre no debe retardar el tratamiento si se sospecha infección.

La fiebre también puede estar suprimida o disminuida por agentes inmunosupresores que sean parte del régimen terapéutico, especialmente los corticoides y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, los pacientes con infección usualmente tienen fiebre a pesar del uso de estos agentes.

No todos los pacientes con fiebre y neutropenia tienen el mismo riesgo de morbilidad y mortalidad por infección⁷.

La identificación de grupos de riesgo (tabla 16) puede permitir modificaciones del tratamiento con el objetivo de disminuir toxicidad, mejorar la calidad de vida y bajar los costos del tratamiento. Muchos estudios han evaluado factores de riesgo de infección en pacientes pediátricos neutropénicos con cáncer.

Es importante **determinar el germen causal**, así se logra administrar una terapia más racional y evita la aparición de cepas resistentes por el empleo de un tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro.

Existen otros estados de inmunosupresión que actualmente se reconocen como factores de riesgo tan importantes como la neutropenia. Pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos que sufren como complicación la enfermedad injerto contra huésped y requieren tratamiento inmunosupresor intenso, son

⁷ Arch Pediatr Urug 2009; 80(1): 37-41. Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril. Dr. Gustavo Dufort y Alvarez

un ejemplo de pacientes no neutropénicos en riesgo de adquirir infecciones bacterianas comunes o infecciones oportunistas. Otros pacientes con cáncer fuertemente inmunocomprometidos son aquellos que reciben altas dosis de corticoides, análogos de las purinas y alemtuzumab.

6.19 MANEJO DEL PACIENTE NEUTROPÉNICO FEBRIL.

6.19.1 EVALUACIÓN INICIAL.

6.19.2 CLASIFICACIÓN:

Desde el punto de vista práctico, los pacientes con neutropenias se clasifican como *de bajo o de alto riesgo* (Tabla 10) de adquirir una sepsis severa, teniendo en cuenta una serie de indicadores dependientes de la enfermedad de base, de las enfermedades asociadas, del proceso séptico propiamente dicho y de la repercusión clínica.

La Asociación Multinacional de Tratamiento de Soporte en Cáncer (del inglés *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*, MASCC) (tabla 19) ha desarrollado un sistema de puntuación para evaluar el riesgo en los pacientes, que con relación a la clasificación de Talkott presenta mayor sensibilidad, pero menos especificidad. Con 21 o más puntos en el índice MASCC se identifica al paciente de bajo riesgo con un valor predictivo positivo del 94%, una especificidad del 68% y una sensibilidad del 71%.⁸

La evaluación inicial del paciente neutropénico febril debe empezar con un buen interrogatorio para obtener información sobre el estado del cáncer subyacente, tiempo desde la última quimioterapia, y exposición a infecciones en el hogar.

⁸ Rev Panam Infectol 2006;8(3):24-34. Infecciones in neutropenic patient with cáncer. Noel Padrón Pérez. Silvia Gra Menéndez

Además, es importante establecer si el paciente está recibiendo de forma profiláctica o empírica antibióticos, corticoides, agentes inmunosupresores, factores estimulantes de colonias, etc.

6.20 SITIOS DE INFECCIÓN.

Es preciso un meticuloso examen físico con particular atención en áreas que pudiesen ocultar la infección, como la cavidad oral, faringe, esófago, pulmón, región perineal incluyendo el ano, piel, sitios de aspiración de médula ósea, sitios de venopunción, tejido periungueal y sitios de acceso a dispositivos intravasculares (Tabla 13) ⁹

6.21 PROBABLES MICROORGANISMOS IMPLICADOS

En general, las infecciones por bacterias ocurren en el 85-95% de los patógenos asociados con fiebre en pacientes neutropénicos., los gérmenes grampositivos representan entre el 60% y 70% de las infecciones microbiológicamente documentadas. En los últimos años se han incrementado nuevamente las infecciones por gérmenes gramnegativos, existen reportes de la aparición de este fenómeno en instituciones donde se emplea el ciprofloxacino como profilaxis, pero de igual manera en hospitales donde no se han empleado las quinolonas en la prevención. (Tabla 16)

No existen pruebas diagnósticas suficientemente rápidas, sensibles o específicas para identificar o excluir la causa microbiana de la fiebre. Los pacientes neutropénicos febriles deben ser tratados empíricamente con antibióticos de amplio espectro y a las dosis terapéuticas máximas inmediatamente (***en menos de 1 hora***) al primer signo de infección (que es la fiebre). Esto se hace para evitar la mortalidad asociada al retraso en el tratamiento de los pacientes que tienen una infección seria. (Tabla 14)

⁹ Arch Pediatr Urug 2009; 80(1): 37-41. Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril. Dr. Gustavo Dufort y Alvarez

6.22 TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA INICIAL

La selección del tratamiento inicial debe tener en consideración los siguientes factores¹⁰:

- Riesgo del paciente.
- Organismos más probables.
- Potenciales sitios de la infección.
- Amplio espectro que incluya cobertura antipseudomona.
- Estabilidad clínica. Disfunción de órganos.
- Patrones de susceptibilidad local al antimicrobiano.
- Terapia antimicrobiana previa.
- Circunstancias particulares de cada paciente: hipersensibilidad a betalactámicos, insuficiencia renal o hepática o tratamiento concurrente con fármacos nefrotóxicos (cisplatino, ciclosporina, anfotericina B, vancomicina).

Las sepsis por hongos, consideradas usualmente como sobreinfecciones, y especialmente las especies de *Candida* pueden ocasionar infecciones primarias.

Ocurren con mayor probabilidad tras tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y/o esteroides. Son factores predisponentes los catéteres venosos centrales y la nutrición parenteral.

Las infecciones invasivas por hongos son difíciles de diagnosticar y se asocian con una alta mortalidad. Estudios randomizados han demostrado la efectividad del tratamiento empírico antifúngico sobre todo en aquellos pacientes neutropénicos que, tras 7 días de tratamiento antibiótico empírico, persisten febriles o presentan recurrencia de la fiebre.

Las sepsis por micobacterias son poco frecuentes, así como las ocasionadas por virus. Estos últimos se asocian preferentemente a situaciones de inmunodepresión celular en pacientes con linfomas y leucemias. Los más frecuentes son: adenovirus, influenza, parainfluenza, herpes virus.

¹⁰ Arch Pediatr Urug 2009; 80(1): 37-41. Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril. Dr. Gustavo Dufort y Alvarez.

Teniendo en cuenta el incremento de las infecciones por gérmenes gramnegativos en los últimos años y debido a que los pacientes infectados presentan una evolución tórpida con una elevada mortalidad, el primer objetivo es proporcionar una adecuada cobertura contra estos microorganismos.

6.23 ALGORITMO PARA EL MANEJO INICIAL DE LOS PACIENTES NEUTROPÉNICO FEBRILES

(Ver en anexos)

Básicamente existen tres esquemas generales de tratamiento empírico para las infecciones bacterianas, estos son¹¹:

1. Monoterapia con cefalosporinas con espectro antipseudomona (ceftazidime o cefepime), imipenem/cilastatina, meropenem o piperacilina/tazobactam.

2. Combinación de antibióticos:

- a. un aminoglucósido más una cefalosporina con espectro antipseudomona (ceftazidime o cefepime);
- b. un aminoglucósido más una penicilina antipseudomona;
- c. ciprofloxacina más una penicilina antipseudomona.

3. Adición de vancomicina o teicoplanina a la monoterapia o combinación antibiótica.

De manera general la **elección de vancomicina como esquema inicial de tratamiento empírico** debe reservarse en casos que se presenten los hallazgos clínicos siguientes:

- a) Sospecha clínica de sepsis por dispositivos intravasculares.
- b) En pacientes que han recibido profilaxis con fluoroquinolonas o presencia de daño mucoso evidente por quimioterapia/radioterapia (mayor riesgo de infección por *Streptococcus* del grupo *viridans*).

¹¹ IDSA. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer Walter T. Hughes, Donald Armstrong, Gerald P. Bodey, Eric J. Bow.

- c) Colonización documentada por *S. pneumoniae* resistentes a penicilinas y a cefalosporinas, o *S. aureus* meticilín-resistente.
- d) Hemocultivos positivos para bacterias grampositivas o hipotensión, u otra evidencia de disfunción cardiovascular.

En instituciones donde las bacterias gram-positivas son causas comunes de infecciones severas, la vancomicina debe incorporarse en los regímenes iniciales de tratamiento en algunos pacientes de alto riesgo, pero debe ser descontinuada 24-48 horas más tarde si no se documenta la infección. Debe suspenderse la vancomicina si el cultivo es positivo para un patógeno como *S. aureus* meticilín-sensible que pueda tratarse con otro antimicrobiano¹².

6.24 MANEJO DE LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DURANTE LA PRIMERA SEMANA.

Se necesitan realizar al menos de tres a cinco días de tratamiento para evaluar la eficacia del esquema inicial. En lo adelante se toman decisiones sobre la base de la evolución del paciente, si presenta bacteriemia o neumonía, si la fiebre ha cedido o si la condición del paciente se ha deteriorado. En un estudio realizado en 48 pacientes con fiebre y neutropenia, la respuesta clínica media se produjo entre 5 y 7 días para pacientes de alto riesgo, en caso de pacientes de bajo riesgo fue de 2 días. Generalmente se recomienda esperar unos 5 días para hacer algún cambio en el esquema de tratamiento, a menos que se requiera antes por deterioro de la condición del paciente o un hallazgo en cultivos¹³.

Si el agente causal es identificado se debe cambiar el tratamiento, elegir un antimicrobiano de amplio espectro, con menos reacciones adversas medicamentosas y

¹² Rev Panam Infectol 2006;8(3):24-34. Infections in neutropenic patient with cáncer. Noel Padrón Pérez. Silvia Gra Menéndez

¹³ Rev Panam Infectol 2006;8(3):24-34. Infections in neutropenic patient with cáncer. Noel Padrón Pérez. Silvia Gra Menéndez

costo inferior. Se debe mantener la terapia por un mínimo de 7 días o hasta un cultivo negativo.

En la figura 2 (ver en anexos) se presenta una guía para reevaluar a los pacientes afebriles a los 3-5 días de iniciado el tratamiento. Si el organismo causal no es identificado y el paciente está recibiendo antimicrobianos por vía intravenosa, el régimen terapéutico puede ser sustituido por ciprofloxacino oral más amoxicilina/ácido clavulánico para adulto o cefixima para niños después de 48 horas. El mismo antimicrobiano intravenoso debe ser mantenido en caso de pacientes de alto riesgo.

La fiebre que persiste por más de 3 días, en aquellos casos en los que no se ha identificado un germen causal o que no existe focalización de la infección, probablemente se trata de una etiología no bacteriana, o es un microorganismo resistente a los antimicrobianos empleados, o puede tratarse de una infección secundaria, o que no se alcanzan concentraciones adecuadas del fármaco en suero, o fiebre medicamentosa, o bacterias carentes de pared celular o sepsis asociada a dispositivos intravasculares¹⁴.

La reevaluación incluye revisión de todos los cultivos previos, examen físico exhaustivo, radiografía de tórax, revisión del estado de los dispositivos intravasculares, hemocultivos de nuevas muestras, estudio imagenológico de algún sitio que se sospeche de sepsis.

De persistir la fiebre por más de 5 días, se debe tomar una de las siguientes decisiones:

- a) Continuar con el tratamiento antimicrobiano inicial: paciente estable a pesar del cuadro febril durante los primeros 4-5 días del inicio del tratamiento.
- b) Cambiar o añadir antimicrobianos: si existe evidencia de enfermedad progresiva o complicación, dolor abdominal agudo por enterocolitis, infiltrados pulmonares, reacción

¹⁴ IDSA. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer Walter T. Hughes, Donald Armstrong, Gerald P. Bodey, Eric J. Bow.

adversa por fármacos, se debe añadir otro antimicrobiano o cambiarlo. Si la monoterapia fue el esquema inicial, o consistió en 2 asociaciones sin glicopéptidos, pensar en introducir vancomicina si se cumplen los criterios de elección de glicopéptido. Si el esquema inicial incluyó vancomicina, considerar entonces retirar la misma para evitar resistencias. Continuar con el otro antimicrobiano si no existe evidencia de progresión, o si el paciente se encuentra en la categoría de bajo riesgo se puede pasar a la vía oral.

c) Añadir un fármaco antifúngico con o sin cambiar el antimicrobiano: la anfotericina B es el fármaco de elección. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes neutropénicos febriles que no responden en la primera semana con antimicrobianos poseen una infección por hongos de carácter sistémico, en la mayoría de los casos especies de *Candida* y *Aspergillus*.

La mayoría de los especialistas están de acuerdo en que si un paciente permanece con una neutropenia severa y fiebre por más de 5 días es candidato a terapia antifúngica¹⁵.

6.25 DURACIÓN DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA

El elemento más importante a tener en cuenta para suprimir el tratamiento antimicrobiano es el conteo absoluto de neutrófilos (CAN). Si no hay una infección documentada después de 3 días de tratamiento, si el conteo absoluto de neutrófilos es > 500 células/mm³ por dos días consecutivos, si el paciente está afebril por más de 48 horas, entonces se detiene el tratamiento con antimicrobianos (mantener al menos 7 días si el cultivo es positivo).

Si el paciente sigue afebril, pero neutropénico con menos de 500 células/mm³ a los 7 días de iniciado el tratamiento, se pueden dar dos situaciones:

1) El paciente de bajo riesgo inicial. En la evaluación se encuentra clínicamente estable, no tiene evidencia microbiológica ni imagenológica de focalización de infección. En

¹⁵ IDSA. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer Walter T. Hughes, Donald Armstrong, Gerald P. Bodey, Eric J. Bow.

este caso, la administración del antimicrobiano se detiene a los 5-7 días de continuar afebril o cuando se observa recuperación la cifra de neutrófilos. Si se detiene el tratamiento y no hay recuperación hematológica hay que realizar una vigilancia estrecha.

2) El paciente está afebril, con profunda neutropenia <100 células/mm³, lesiones en membranas

mucosas de la boca y tracto gastrointestinal, signos vitales inestables y catalogado como de alto riesgo al inicio del tratamiento. En esta situación se continúa con el tratamiento antimicrobiano.

Para los pacientes que permanecen febriles después de la recuperación del CAN >500 células/mm³, y a pesar de recibir terapia con antibióticos de amplio espectro, la reevaluación para infecciones no diagnosticadas debe estar enfocada hacia una etiología micótica (candidiasis sistémica crónica, aspergilosis, histoplasmosis), o una infección causada por micobacterias o viral. La terapia antimicrobiana puede, generalmente, detenerse aún con fiebre persistente después de 4-5 días con CAN >500 células/mm³ y si no existe evidencia de infección micótica o viral.

En pacientes con neutropenia prolongada, donde no se puede anticipar recuperación hematológica, se considera que el tratamiento debe prolongarse hasta dos semanas como mínimo. La elección y duración del tratamiento con anfotericina B varía en dependencia si se ha identificado o no una infección micótica sistémica.

En el primer caso, la duración del tratamiento estará condicionada por el agente causal y la extensión de la enfermedad. En el segundo caso, no existe un tiempo establecido para discontinuar la terapia. Los hallazgos clínicos, la recuperación hematológica y los estudios de laboratorio e imagenológicos pueden ayudar en este sentido.

6.26 FÁRMACOS ANTIVIRALES

No es usual el empleo empírico de fármacos antivirales en el tratamiento de pacientes neutropénicos febriles sin evidencia de enfermedad viral. Si existen lesiones en piel y mucosas debido a herpes simple o varicela zoster, aunque estas no sean la causa de la fiebre, se indica tratamiento con aciclovir, también se administra como profilaxis en pacientes seropositivos con enfermedad hematológica sometidos a trasplante de médula ósea y sometidos a quimioterapia (terapia de inducción en leucemias agudas).

El objetivo es promover el alivio de estas lesiones las cuales proporcionan una puerta de entrada para bacterias y hongos durante el período neutropénico. Nuevos antivirales como famciclovir y valaciclovir presentan mejor absorción oral, intervalos de dosis más prolongados, por lo que son preferibles al aciclovir.

Las infecciones sistémicas y enfermedad ocasionada por citomegalovirus son causas poco comunes de fiebre en pacientes neutropénicos, con la excepción de aquellos que fueron sometidos a trasplante de médula ósea. De presentarse, se tratan con ganciclovir o foscarnet. Los fármacos antivirales son indicados solamente si existe evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad viral.

6.27 FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS DE GRANULOCITOS:

Aunque los datos son limitados, varios estudios han evidenciado que el G-CSF (filgrastim) o el GM-CSF (del inglés granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, sargramostim) empleados como parte del tratamiento en los pacientes neutropénicos febriles pueden acortar la duración de la neutropenia, disminuir el periodo febril, el tiempo de ingreso hospitalario y el empleo de antimicrobianos.

7. HIPÓTESIS

Un 40% que presentan neutropenia febril son de bajo riesgo según el **Índice MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) de evaluación de riesgo con menos de 21 puntos** en leucemias agudas presentadas en el Hospital Oncológico de SOLCA Manabí.

8. VARIABLES

8.1 INDEPENDIENTE:

1. **Índice MASCC**

8.2 DEPENDIENTE:

2. **Un 40% de pacientes con neutropenia febril**
3. **Leucemias agudas**

8.3 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	CONCEPTO	DIMENSIÓN	Indicador	INSTRUMENTO
EDAD CRONOLÓGICA	Tiempo trascurrido desde el nacimiento en años hasta la fecha del estudio	años cumplidos	Total de años cumplidos a la fecha del estudio	Historia Clínica
SEXO	Condición genotípica y fenotípica de las personas	Genero	Total de Hombres y Mujeres	Historia Clínica
RESIDENCIA	Lugar donde reside de manera habitual, no cuenta que la persona allá venido de visita por unos días, debe vivir por más de 1 año	Zona de vivienda por más de 1 año en el mismo lugar	Total de pacientes con ZONA de residencia Urbana o Rural	Historia Clínica
Leucemia linfoblástica aguda	Son neoplasias que comprometen el sistema hematopoyético (sector linfoide o mieloide) con infiltración de elementos blásticos en médula ósea caracterizadas por un aumento de células linfoblásticas	Etiología complicaciones Tipos de leucemia linfoblástica Sintomatología Aspectos clínicos	Número de complicaciones Total de etiología Leucemia L1, L2,L3 Total de signos y síntomas (anemia, decaimiento, malestar g, sangrado, dolores)	Historia Clínica
Tratamiento Clínico	Dependencia de administración de la quimioterapia por una de las vías recomendadas para su efectividad	Sistema Hematopoyético	Total de quimioterapias aplicadas por vía INTRAVENOSA - INTRAMUSCULAR- SUBCUTÁNEA - INTRATECAL	Historia Clínica

VARIABLE	CONCEPTO	DIMENSIÓN	Indicador	INSTRUMENTO
Antecedente de Neutropenia	Condición del paciente de haber presentado cifras de < 500 neutrófilos y fiebre > o = 38 grados celcius	Complicación asociada a la enfermedad o al tratamiento	Total de pacientes con antecedente de neutropenia febril	Historia Clínica
Antibioticoterapia previa	Condición del paciente de haber recibido antibióticos por cual vía de administración	Uso de antibióticos	Total de antibióticos utilizados en pacientes con leucemia linfoblástica aguda u otra variante	Historia Clínica
Foco infeccioso	Lugar donde se localiza la posible infección que causa el estado febril	Cualquier tejido u órgano de la economía humana	Total de infecciones localizadas en Pulmón, digestivo, urinario, piel (mucosas) u otra localización	Historia Clínica
MORTALIDAD	Condición por la cual una persona fallece	Causas de muerte	Muerte SI Y NO	Historia Clínica
MORBILIDAD	Condición por la cual una persona se complica con una enfermedad o ya tiene una enfermedad asociada	Causas de enfermedad agregada o complicada	Morbilidad SI Y NO	Historia Clínica

9. DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó un estudio de corte transversal en donde se identificó el grupo de niños con Neutropenia febril en leucemia linfoblástica aguda. Se utilizó la base de datos de pacientes diagnosticados con la patología ya mencionada, en especial menores de 18 años (considerados de atención pediátrica) en el período comprendido entre Octubre 2010 y Marzo 2011.

Se detalló las variables edad, sexo, condiciones socioeconómicas, antecedentes patológicos, sintomatología, pruebas diagnósticas, tipos de leucemias, y tratamiento.

Para el efecto se diseñó un formulario de recolección de datos

Luego del análisis de las variables, se procedió a su tabulación y la explicación correspondiente, mediante tablas, gráficos.

9.1 TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio retrospectivo, transversal el mismo que hace una descripción situacional del diagnóstico, evolución, factores y tratamiento de las Neutropenia febril en niños con leucemias linfoblástica aguda. Tomando como fuente el departamento de estadística del hospital de Solca Manabí.

9.2 TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN

Se utilizó algunas técnicas para alcanzar el resultado propuesto.

Tenemos:

LA OBSERVACIÓN

Se evidenció la evolución de las Historias Clínicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

LA DOCUMENTACIÓN

LA DOCUMENTACIÓN INDIRECTA

Se realizó una observación a las notas de evolución contenidas en la Historia Clínica de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

9.3 PROCESAMIENTO DE DATOS

Los datos fueron procesados mediante la recolección de los mismos en un formulario donde contiene las principales variables a investigar:

Para realizar la observación de los pacientes se contó con la aprobación del Jefe de Hospitalización; Dr. Patricio Miranda, a cuyo cargo se encuentra el área de quimioterapia de adulto y de pediatría, posteriormente se solicitó al Responsable del área de Pediatría Dr. Julio Guillem el respectivo permiso para ingresar a observar a los menores.

Se elaboró la programación del seguimiento de los diagnósticos y tratamientos durante 6 meses, llevando una hoja de registro. Se identificaron variables tales como: edad, sexo, condiciones socioeconómicas, antecedentes patológicos, sintomatología, pruebas diagnósticas, tipos de leucemia, neutropenia febril y tratamiento.

Se investigó sobre los antecedentes patológicos personales.

Se realizó un presupuesto, un cronograma general de actividades de desarrollo de la investigación.

9.4 INSTRUMENTOS DE LA INVESTIGACIÓN

Entre los instrumentos de mayor utilidad en la recolección de de información tenemos:

Formulario de recolección de datos

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN

Se realizó un formulario donde se incluyan las principales variables del estudio de Neutropenia febril en Leucemia Linfoblástica aguda (ver anexo 4).

FUENTES

FUENTES PRIMARIAS.- Se encuentran en las Historias Clínicas que reposan en el sistema de Estadística del Hospital Oncológico Julio Villacreses Colmont.

FUENTES SECUNDARIAS.- se encuentran en los registros de artículos y de revistas, libros de oncología pediátrica.

MATERIALES Y EQUIPOS DE TRABAJO

Se utilizo las historias clínicas de los pacientes.

9.5 CRITERIOS MÉDICOS DEL ESTUDIO

9.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Podrán participar todos los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda y otras leucemias que hayan presentado Neutropenia febril.
- Sólo pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica

9.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No ingresarán al estudio pacientes tratados diagnosticados en otros centros asistenciales de salud y otras leucemias que hayan presentado neutropenia febril.

9.8 UNIVERSO

El 100% de los pacientes (12) con diagnóstico de neutropenia febril en niños con leucemia linfoblástica aguda ingresados en el área de pediatría del hospital Oncológico “Dr. Julio Villacreses Colmont”.

9.9 TAMAÑO MUESTRAL Y MUESTRA

Por ser una patología **NO COMÚN** se obtuvo un total de 12 pacientes con diagnóstico de neutropenia febril en Leucemia Linfoblástica aguda.

RECURSO HUMANO Y ECONÓMICO

La investigación fue subsidiada el 100% por sus autores.

RECURSOS HUMANOS:

- . Autoridades de la Universidad Técnica de Manabí.
- . Directivos de la Carrera de Medicina
- . Tribunal de Tesis
- . Equipo de Salud

RECURSOS ECONÓMICOS.

Los autores del proyecto financian en su totalidad el costo total del mismo que ascendió a \$ 3.214,05 (ver presupuesto)

RECURSOS TÉCNICOS

Retroproyector de diapositivas

RECURSOS FÍSICOS

- . Hoja de control de evoluciones
- . Dispositivos mecánicos de uso en el paciente
- . Cuaderno
- . Borrador, Esferográfico, Fotos

9.10 PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS Y ANÁLISIS

Distribución de los pacientes por Sexo en los niños con diagnóstico de neutropenia febril en leucemia linfoblástica aguda en periodo octubre 2010 – marzo 2011

TABLA N.1

PATOLOGIA	LEUCEMIA	
	FRECUENCIA	%
MASCULINO	7	58,3
FEMENINO	5	41,7
TOTAL	12	100,0

GRÁFICO N.1



Fuente: Base de datos de cómputo sobre enfermedades oncológicas

Octubre 2010- Marzo 2011

Elaborado por: Autores

Pinargote Roddy / Roa Erika.

ANÁLISIS

Se observa en la tabla anterior que de un total de 12 pacientes, 7 (58%) corresponden al sexo masculino y 5 (42%) al sexo femenino.

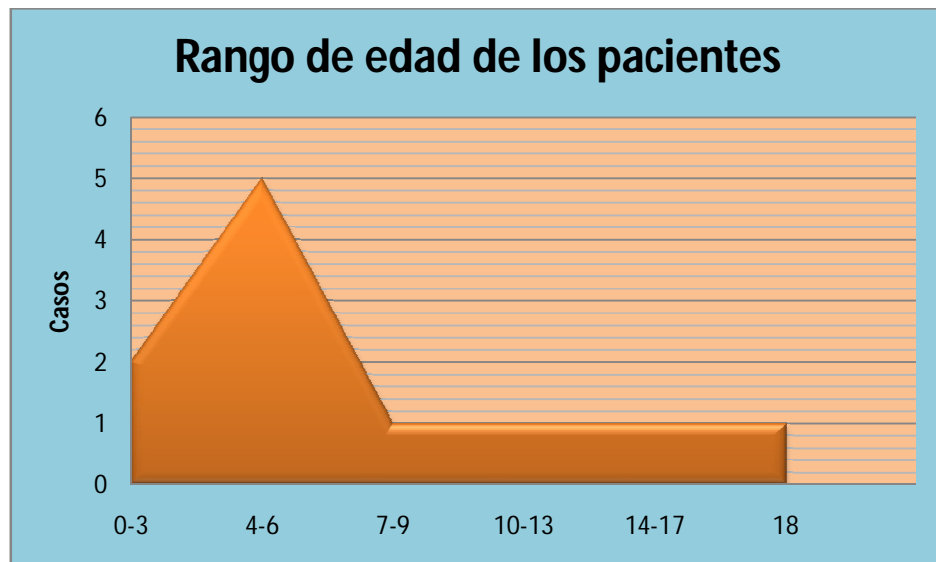
Esto concuerda con la literatura mundial (LEUCEMIAS AGUDAS DIAGNOSTICADAS EN EL HOSPITAL “J.C. PERRANDO” EN LOS ULTIMOS 10 AÑOS. Andrea Natalia Martínez, Marcos Sebastián Serial, Darío Eduardo Melleus. Dr. Sebastián Genero 2010)

Distribución de los pacientes por Edad en pacientes con neutropenia febril en leucemia linfoblástica aguda.

TABLA N. 2

RANGO DE EDAD/ AÑOS	#	%
0-3	2	18,0
4-6	5	46,0
7-9	1	9,0
10-13	1	9,0
14-17	1	9,0
18	1	9,0
TOTAL	12	100,0

GRÁFICO N. 2



Fuente: Base de datos de cómputo sobre enfermedades oncológicas

Octubre 2010- Marzo 2011

Elaborado por: Autores Pinargote Roddy / Roa Erika.

ANÁLISIS

Del estudio realizado en 12 pacientes con leucemia linfoblástica aguda se determinó su rango de edad, 2 casos en la edad comprendida de 0 a 3 años con (18%), siendo más frecuente en los rangos de 4 a 6 años, con 5 casos que corresponde a un (46%), en menor porcentaje se dio en los rangos comprendidos de 7 a 9 años con un caso que corresponde al (9%), seguido de un caso en los rangos de 10 a 13 años que corresponde al (9%), de 14 a 17 años un caso que corresponde al (9%), y por ultimo un caso en la edad de 18 años que corresponde al (9%).

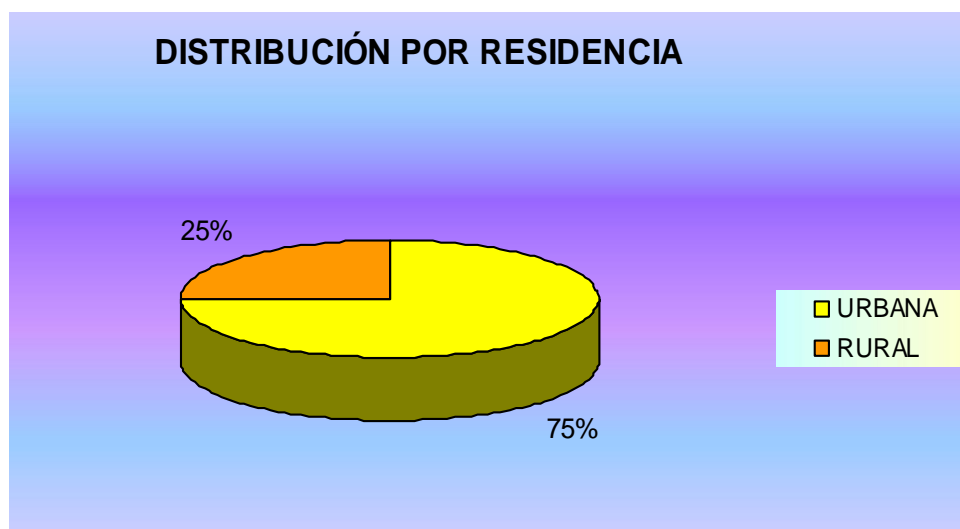
La literatura mundial refiere una incidencia de casos de leucemia linfoblástica aguda en el rango de 2 a 3 años de edad, lo que coincide con los resultados de nuestra investigación en donde el rango de 4 a 6 años es el más frecuente.

Distribución de los pacientes con diagnóstico de neutropenia febril en leucemia linfoblástica aguda por Residencia

TABLA N. 3

RESIDENCIA	LEUCEMIA	
	FRECUENCIA	%
URBANA	9	75,0
RURAL	3	25,0
TOTAL	12	100,0

GRÁFICO N. 3



Fuente: Base de datos de cómputo sobre enfermedades oncológicas

Octubre 2010- Marzo 2011

Elaborado por: Autores

Pinargote Roddy / Roa Erika.

ANÁLISIS

Del estudio realizado en 12 pacientes con leucemia linfoblástica aguda se determinó su RESIDENCIA, siendo la más frecuente la residencia URBANA con 9 casos (75%), y la RURAL con 3 casos (25%).

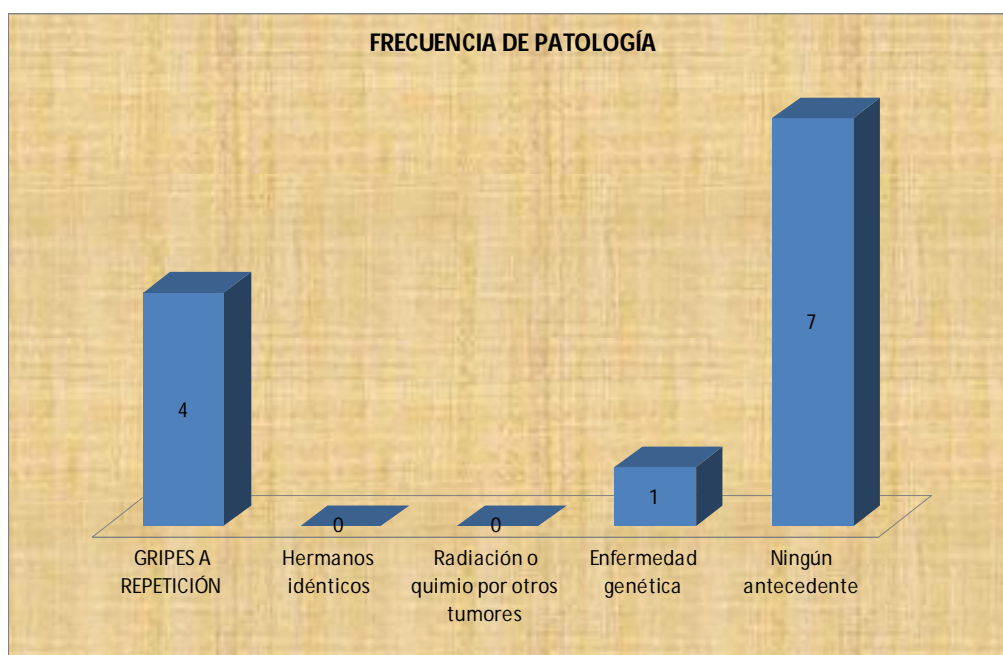
Esto evidencia que la gran mayoría de pacientes atendidos están en la parte Urbana; sin embargo hay que anotar que muchos de ellos solo pernoctan en la casa de un familiar y declaran que son residentes de Portoviejo, esto cabe destacar para que en futuras investigaciones se evalúe el lugar de residencia o permanencia por más de 1 año.

Distribución de los pacientes con neutropenia febril en leucemia linfoblástica aguda por Antecedente Patológicos.

TABLA N. 4

PATOLOGÍA	#	%
GRIPES A REPETICIÓN	4	33,3
Hermanos idénticos	0	0,0
Radiación o quimio por otros tumores	0	0,0
Enfermedad genética	1	8,3
Ningún antecedente	7	58,3
TOTAL	12	100,0

GRÁFICO N. 4



Fuente: Base de datos de cómputo sobre enfermedades oncológicas

Octubre 2010- Marzo 2011 Elaborado por: Autores Pinargote Roddy / Roa Erika.

ANÁLISIS

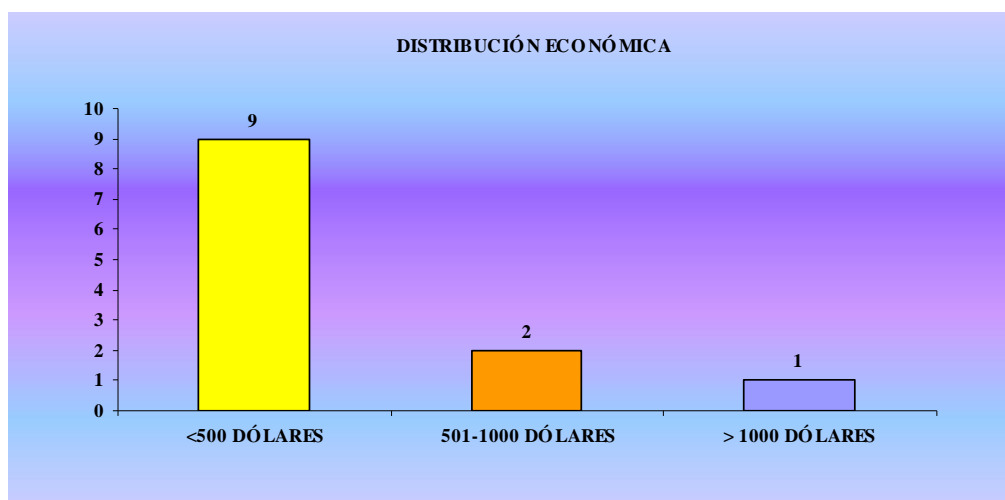
Del total de pacientes con leucemia linfoblástica aguda 12 se investigó sus antecedentes patológicos, encontrándose que la gran mayoría, 7 casos (58%), no registraban datos significativos de factores de riesgo de leucemias, seguido de 4 casos (33,3%), que habían presentado gripes a repetición (esto se relaciona con la presencia de virus que podrían ser EBSTEIN BARR o CITOMEGALOVIRUS asociados a la patogenia de las leucemias).

**Distribución de los pacientes con neutropenia febril en leucemia linfoblástica aguda
por Ingresos económicos de familia**

TABLA N. 5

INGRESOS DE FAMILIA	FRECUENCIA	%
<500 DÓLARES	9	75,0
501-1000 DÓLARES	2	16,7
> 1000 DÓLARES	1	8,3
TOTAL	12	100,0

GRÁFICO N. 5



Fuente: Base de datos de cómputo sobre enfermedades oncológicas

Octubre 2010- Marzo 2011

Elaborado por: Autores

Pinargote Roddy / Roa Erika.

ANÁLISIS

En relación al nivel ECONÓMICO de los pacientes de estudio, se pudo observar que 9 de los 12 casos (75%), presentaban sus familiares ingresos menos de 500 dólares mensuales, seguido de 2 casos cuyos ingresos oscilan entre 501 y 1000 dólares mensuales (16,7%) y 1 caso más de 1000 dólares (8,3%).

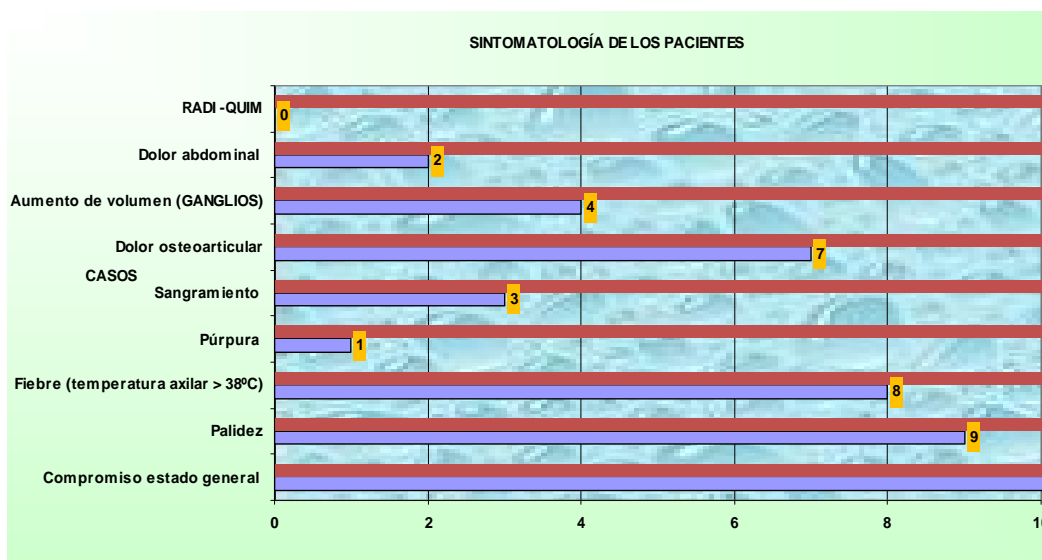
Es evidente el desfase económico que tienen la mayoría de las familias de pacientes, los mismos que por abandono de trabajo, ya que se dedican al cuidado del enfermo, pierden su fuente de ingreso y ven disminuidos los mismos.

**Distribución de los pacientes con neutropenia febril en leucemia linfoblástica aguda
por Sintomatología**

TABLA N. 6

SINTOMATOLOGÍA	N.	SUBTOTAL	%
Compromiso estado general	12	12	100,0
Palidez	9	12	75,0
Fiebre (temperatura axilar > 38°C)	8	12	66,7
Púrpura	1	12	8,3
Sangramiento	3	12	25,0
Dolor osteoarticular	7	12	58,3
Aumento de volumen (GANGLIOS)	4	12	33,3
Dolor abdominal	2	12	16,7
RADI -QUIM	0	12	0,0

GRÁFICO N. 6



Fuente: Base de datos de cómputo sobre enfermedades oncológicas

Octubre 2010- Marzo 2011

Elaborado por: Autores Pinargote Roddy / Roa Erika.

ANÁLISIS

Cabe mencionar que para realizar el análisis de esta tabla, los signos y síntomas anotados pueden ser variados en más de un paciente, es decir un paciente puede presentar malestar general, fiebre y no por esta razón van hacer dos ni tres pacientes, sino que es un paciente con más de un síntoma y signo, por lo tanto la lectura de esta tabla es horizontal y no vertical.

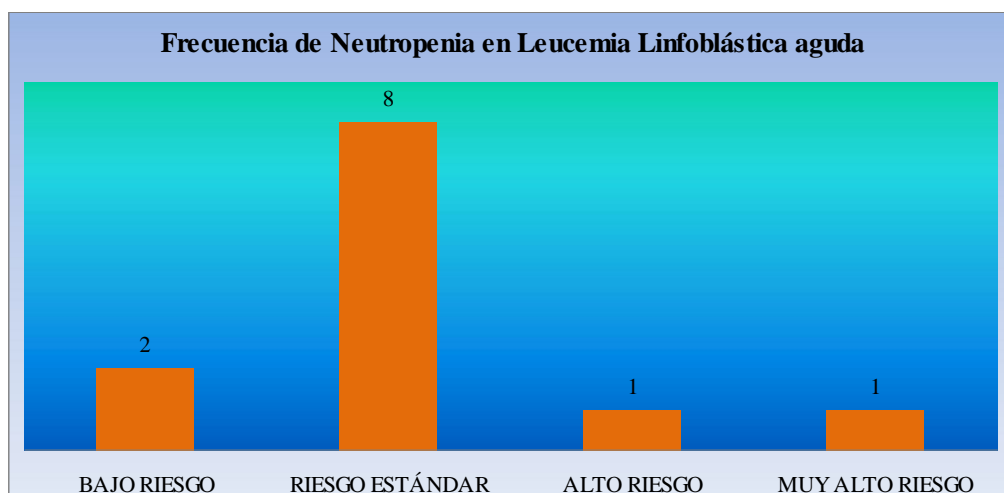
En relación al total de pacientes estudiados y la sintomatología presentada, se pudo evidenciar que el síntoma más importante fue el compromiso general en un 100% de los casos, seguido de palidez 9/12 casos (75%) y fiebre 8/12 casos (66,7%).

Clasificación de Leucemias Linfoblásticas agudas de acuerdo al riesgo

TABLA N. 7

LEUCEMIA	#	%
BAJO RIESGO	2	16,7
RIESGO ESTÁNDAR	8	66,7
ALTO RIESGO	1	8,3
MUY ALTO RIESGO	1	8,3
TOTAL	12	100,0

GRÁFICO N. 7



Fuente: Base de datos de cómputo sobre enfermedades oncológicas

Octubre 2010- Marzo 2011

Elaborado por: Autores

Pinargote Roddy / Roa Erika.

ANÁLISIS

Del total de 12 casos de leucemias agudas linfoblásticas se pudo conocer de acuerdo a la clasificación de riesgo actualizada, que la mayor frecuencia estuvo en un Riesgo Estándar con 8 casos (66,7%), seguido de 2 casos con riesgo bajo (16,7%) y 2 casos en alto y muy alto riesgo (8,3%).

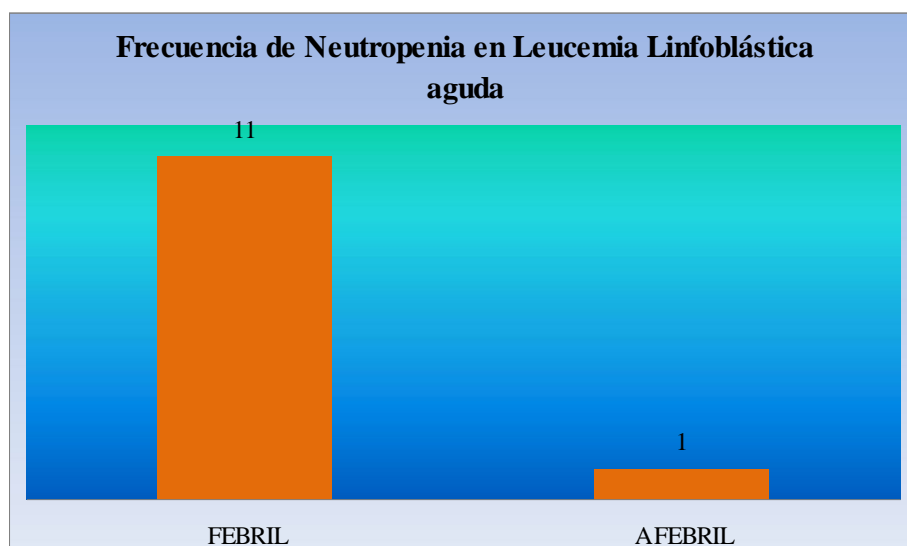
Es decir todos los pacientes en su momento presentaron Neutropenia; sin embargo vale aclarar que solo 1 presentó neutropenia afebril (paciente de 18 años).

Clasificación de las neutropenias en Leucemia Linfoblástica aguda

TABLA N. 8

NEUTROPENIA	#	%
FEBRIL	11	91,7
AFEBRIL	1	8,3
TOTAL	12	100,0

GRÁFICO N. 8



Fuente: Base de datos de cómputo sobre enfermedades oncológicas

Octubre 2010- Marzo 2011

Elaborado por: Autores

Pinargote Roddy / Roa Erika.

ANÁLISIS

Del total de 12 casos de leucemias agudas linfoblásticas se pudo conocer de acuerdo a la clasificación de NEUTROPENIA, 11 casos (91,7%) tenían fiebre > 38 grados celsius, mientras que sólo 1 fue afebril.

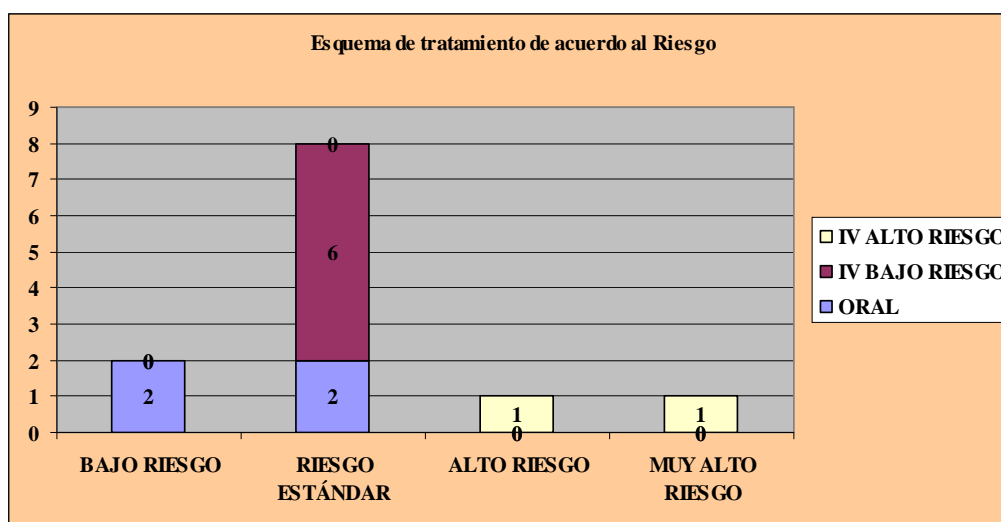
Hay que considerar que de los 12 casos estudiados todos presentaron neutropenia y que en el caso específico de la neutropenia afebril, deberá realizarse un seguimiento posteriormente cuando el paciente en alguna oportunidad recaiga con algún tipo de infección y sea necesario determinar su estado febril.

Esquema de tratamiento de Neutropenias febril de acuerdo al riesgo

TABLA N. 9

LEUCEMIA	#	ORAL	IV BAJO RIESGO	IV ALTO RIESGO
BAJO RIESGO	2	2	0	0
RIESGO ESTÁNDAR	8	2	6	0
ALTO RIESGO	1	0	0	1
MUY ALTO RIESGO	1	0	0	1
TOTAL	12	4	6	2

GRÁFICO N. 9



Fuente: Base de datos de cómputo sobre enfermedades oncológicas

Octubre 2010- Marzo 2011

Elaborado por: Autores

Pinargote Roddy / Roa Erika.

ANÁLISIS

De los 12 pacientes estudiados en el período en mención se pudo conocer que los 8 que tuvieron riesgo estándar necesitaron controlar su neutropenia; 2 con esquema oral de antibióticos y 6 con esquema de bajo riesgo de antibióticos (ver tabla siguiente).

Mientras que 2 pacientes que tuvieron riesgo alto y muy alto necesitaron medicamentos cuyos esquemas son intravenosos para riesgo alto y muy alto.

Esquemas de terapia

TABLA N. 9.1.

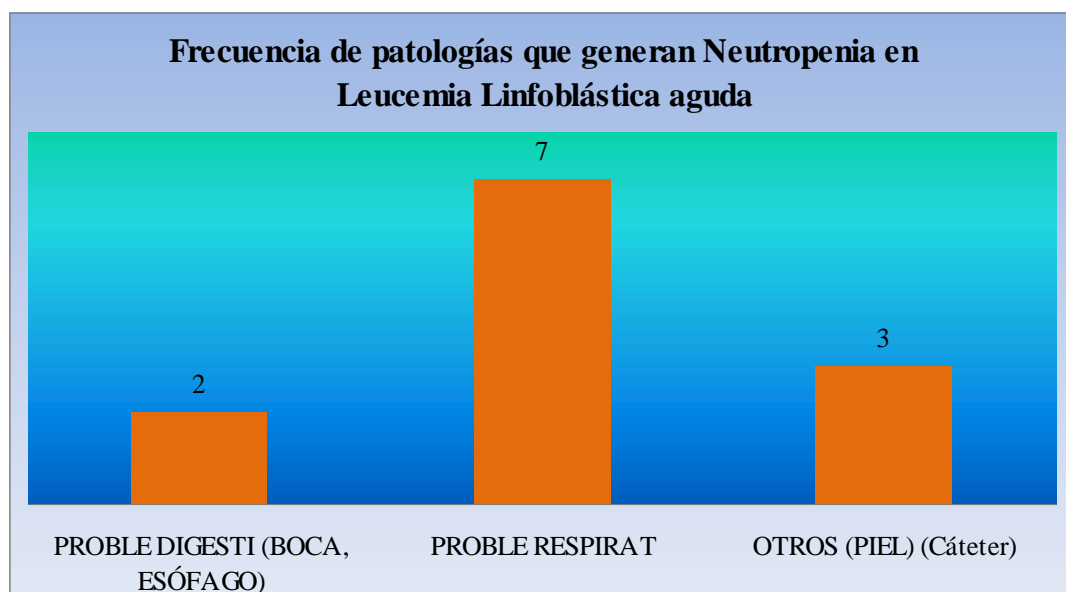
ORAL	AC. CLAVULÁNICO
INTRAVENOSO	MONOTERAPIA
RIESGO BAJO	CEFEPIME
	CEFTAZIDIMA
	IMIPENEM
	MEROPENEM
INTRAVENOSO	2 DROGAS
RIESGO ALTO	AMINOGLUCÓSIDOS
	+
	PEN. ANTIPSEUDO
	CEFEPIME
	CEFTAZIDIMA
	CARBAPENEMO
INTRAVENOSO	VANCOMICINA
RIESGO MUY ALTO	+
	AMINOGLUCÓSIDOS
	CEFEPIME
	CEFTAZIDIMA
	CARBAPENEMO

Patologías que generan el tratamiento de Neutropenias febril

TABLA N. 10

COMPLICACIONES	#	%
PROBLE DIGESTI (BOCA, ESÓFAGO)	2	16,7
PROBLE RESPIRAT	7	58,3
OTROS (PIEL) (Cáteter)	3	25,0
TOTAL	12	100,0

GRÁFICO N. 10



Fuente: Base de datos de cómputo sobre enfermedades oncológicas

Octubre 2010- Marzo 2011

Elaborado por: Autores

Pinargote Roddy / Roa Erika.

ANÁLISIS

Las neutropenias anotadas se originaron por las siguientes causas; 7 por complicaciones respiratorias (resfriados, faringitis, amigdalitis) (58,3%), seguido de problemas de piel (infecciones de piel por catéter) (25).

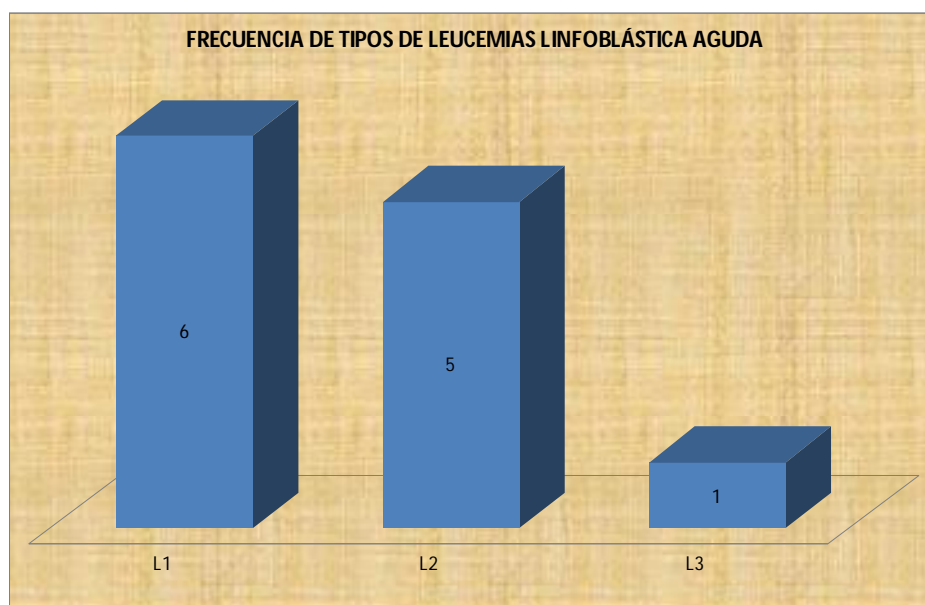
Es de anotar que al recibir las dosis de inducciones con corticoides el sistema inmunológico decae significativamente y es atacado por enfermedades oportunistas.

Tipos de leucemia Linfoblástica aguda en pacientes con neutropenia febril.

TABLA N. 11

TIPOS DE LEUCEMIA	#	%
L1	6	50,0
L2	5	41,7
L3	1	8,3
TOTAL	12	100,0

GRÁFICO N. 11



Fuente: Base de datos de cómputo sobre enfermedades oncológicas

Octubre 2010- Marzo 2011

Elaborado por: Autores

Pinargote Roddy / Roa Erika.

ANÁLISIS

Se observa que de 12 casos de leucemia linfoblástica aguda 6 son tipo L1 (50%), seguido de 5 L2 (41,7%) y 1 tipo L3 (8,3%).

Cabe resaltar que de acuerdo al tipo es su tratamiento así como también su pronóstico, se anota que la mortalidad presentada en este grupo de pacientes justamente fue del paciente con L3.

Cálculo de tasa de Incidencia de la leucemia Linfoblástica aguda y de su Mortalidad

TASA DE INCIDENCIA	=	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="background-color: #f4a460; padding: 2px;">CASOS NUEVOS DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS AGUDAS</td> <td style="background-color: #a9a9a9; padding: 2px; text-align: center;">X</td> <td style="background-color: #c8e6c9; padding: 2px; text-align: center;">100</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center;">TOTAL DE CASOS LEUCEMIAS</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #f4a460; padding: 2px; text-align: center;">12</td> <td style="background-color: #a9a9a9; padding: 2px; text-align: center;">X</td> <td style="background-color: #c8e6c9; padding: 2px; text-align: center;">100</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #f4a460; padding: 2px; text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">49</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	CASOS NUEVOS DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS AGUDAS	X	100	TOTAL DE CASOS LEUCEMIAS			12	X	100	49		
CASOS NUEVOS DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS AGUDAS	X	100												
TOTAL DE CASOS LEUCEMIAS														
12	X	100												
49														
	=	24,49												

TASA DE MORTALIDAD	=	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="background-color: #f4a460; padding: 2px;">MUERTES POR LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS AGUDAS</td> <td style="background-color: #a9a9a9; padding: 2px; text-align: center;">X</td> <td style="background-color: #c8e6c9; padding: 2px; text-align: center;">100</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center;">TOTAL DE CASOS LEUCEMIAS LINFO AGU.</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #f4a460; padding: 2px; text-align: center;">1</td> <td style="background-color: #a9a9a9; padding: 2px; text-align: center;">X</td> <td style="background-color: #c8e6c9; padding: 2px; text-align: center;">100</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #f4a460; padding: 2px; text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">12</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	MUERTES POR LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS AGUDAS	X	100	TOTAL DE CASOS LEUCEMIAS LINFO AGU.			1	X	100	12		
MUERTES POR LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS AGUDAS	X	100												
TOTAL DE CASOS LEUCEMIAS LINFO AGU.														
1	X	100												
12														
	=	8,3												

Se observa en primer lugar la tasa de Incidencia de leucemia Linfoblástica aguda en el período Octubre del 2010 a Marzo del 2011.

De tal manera que la tasa de Incidencia es de 25%, es decir que de cada 100 leucemias agudas diagnosticadas en un período similar al estudiado se encontraran aproximadamente 25 leucemias linfoblástica aguda.

Se observa además en segundo lugar la tasa de Mortalidad específica de leucemia Linfoblástica aguda en el período Octubre del 2010 a Marzo del 2011.

Siendo la tasa de Incidencia de mortalidad del 8%, es decir que de cada 100 leucemias linfoblástica aguda diagnosticadas en un período similar al estudiado se encontraran aproximadamente 8 muertes.

9.11 CONCLUSIONES

Del total de 12 pacientes, 7 (58%) corresponden al sexo masculino y 5 (42%) al sexo femenino.

Del estudio realizado en 12 pacientes con leucemia linfoblástica aguda se determinó su rango de edad, siendo el más frecuente entre 4 a 6 años con 5 casos (46%), seguido de 2 caso en los rangos de 0 a 3 (18%) y en los rangos de 7 a 9 años (9%) y por ultimo en las edades comprendidas de 7 a 18 años, 3 casos (27%)

Del estudio realizado en 12 pacientes con leucemia linfoblástica aguda se determinó su RESIDENCIA, siendo la más frecuente la residencia URBANA con 9 casos (75%), y la RURAL con 3 casos (25%).

Del total de pacientes con leucemia linfoblástica aguda se investigó sus antecedentes patológicos, encontrándose que la gran mayoría, 7 casos (58%), no registraban datos significativos de factores de riesgo de leucemias, seguido de 4 casos (33,3%), que habían presentado gripes a repetición .

En relación al nivel ECONÓMICO de los pacientes de estudio, se pudo observar que 9 de los 12 casos (75%), presentaban sus familiares ingresos menos de 500 dólares mensuales, seguido de 2 casos cuyos ingresos oscilan entre 501 y 1000 dólares mensuales (16,7%) y 1 caso más de 1000 dólares (8,3%).

En relación al total de pacientes estudiados y la sintomatología presentada, se pudo evidenciar que el síntoma más importante fue el compromiso general en un 100% de los casos, seguido de palidez 9/12 casos (75%) y fiebre 8/12 casos (66,7%).

Del total de 12 casos de leucemias agudas linfoblásticas se pudo conocer de acuerdo a la clasificación de riesgo actualizada, que la mayor frecuencia estuvo en un Riesgo Estándar con 8 casos (66,7%), seguido de 2 casos con riesgo bajo (16,7%) y 2 casos en alto y muy alto riesgo (8,3%).

Del total de 12 casos de leucemias agudas linfoblásticas se pudo conocer de acuerdo a la clasificación de NEUTROPENIA, 11 casos (91,7%) tenían fiebre > 38 grados celsius, mientras que sólo 1 fue afebril.

De los 12 pacientes estudiados en el período en mención se pudo conocer que los 8 que tuvieron riesgo estándar necesitaron controlar su neutropenia; 2 con esquema oral de antibióticos y 6 con esquema de bajo riesgo de antibióticos (ver tabla siguiente).

Mientras que 2 pacientes que tuvieron riesgo alto y muy alto necesitaron medicamentos cuyos esquemas son intravenoso para riesgo alto y muy alto.

Las neutropenias anotadas se originaron por las siguientes causas; 7 por complicaciones respiratorias (resfriados, faringitis, amigdalitis) (58,3%), seguido de problemas de piel (infecciones de piel por catéter) (25).

La tasa de Incidencia es de 25%, es decir que de cada 100 leucemias agudas diagnosticadas en un período similar al estudiado se encontrarán aproximadamente 25 leucemias linfoblástica aguda.

Se observa que de 12 casos de leucemia linfoblástica aguda 6 son tipo L1 (50%), seguido de 5 L2 (41,7%) y 1 tipo L3 (8,3%).

La tasa de Incidencia de mortalidad del 8%, es decir que de cada 100 leucemias linfoblásticas agudas diagnosticadas en un período similar al estudiado se encontrarán aproximadamente 8 muertes.

9.12 RECOMENDACIONES

Es que se continúe con los protocolos y algoritmo, utilizados en los pacientes diagnosticados con neutropenia febril en leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Oncológico de Solca Manabí.

En cuanto respecta a la Universidad Técnica de Manabí, se sugiere que se realicen posteriores trabajos tipo investigativos de niños con neutropenia febril en leucemia linfoblástica aguda, por parte de los estudiantes de medicina

En cuanto las autoridades de salud sería de gran ayuda implementar laboratorios de mayor complejidad para un correcto diagnóstico y tratamiento, en pacientes que cursan con neutropenia pos tratamiento de leucemia linfoblástica aguda centros de atención primaria.

En lo personal. En la actualidad la incidencia de patologías oncológicas va incrementándose es necesario que como médico general en formación. Se reconozca, diagnostique y trate de manera oportuna este tipo de patología durante la atención primaria.

PARTE REFERENCIAL

10. PRESUPUESTO:

DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	VALOR UNIT.	VALOR TOTAL
Horas de internet	35	1	\$ 35,00
Movilización	27	20	\$ 540,00
Impresión (De tesis y proyecto)	8	15	\$ 120,00
Empastado (de tesis)	6	25	\$ 150,00
Cartuchos de tinta (negros y color)	16	24	\$ 384,00
CD (regrabables por unidad)	16	1,5	\$ 24,00
Copias (hojas)	1000	0,04	\$ 40,00
Libros (unidad)	7	80	\$ 560,00
Revistas médicas	20	15	\$ 300,00
5% imprevistos			\$ 322,95
TOTAL			\$ 2.475,95

Fuente: Proyecto de Leucemia Linfoblástica Aguda

Elaborado por: Autores

11. CRONOGRAMA

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DE LAS ACTIVIDADES DEL PROYECTO						
ACTIVIDADES	MESES					
	1 junio	2 julio	3 agosto	4 septiembre	5 octubre	6 noviembre
APROB.PROYECTO						
ELABORACIÓN DEL MARCO TEÓRICO						
DISEÑO Y JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN						
APLICACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS						
PROCESAMIENTO DE DATOS						
COMPROBACIÓN DE LA HIPÓTESIS						
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES						
PRESENTACIÓN DEL BORRADOR DEL INFORME						
PRESENTACIÓN DEL INFORME FINAL						
APROBACIÓN DEL INFORME FINAL						
PRESENTACIÓN DEL INFORME/PUBLICACIÓN						
BIBLIOGRAFÍA GENERAL						
ANEXOS						

Cronograma corresponde a las actividades del proyecto y posterior tesis y no a la recolección de datos que va desde Enero 2010 a Marzo 2011.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. **ANTUNES NL.** Back and neck pain in children with cancer. *Pediatr Neurolo* 2002; 27: 46-48
2. **BAKER PJ** and Hoel DG, Meta-analysis of standardized incidence and mortality rates of childhood leukaemia in proximity to nuclear facilities. *European Journal of cancer care.* 2007; 16: 355-363
3. **BELSON M,** Kingsley B, Holmes A. Risk. Factors for acute leukemia in children: A Review *Environmental Health Perspectives.* 2007; 115: 138-145
4. **HHAKGRIM L.L,** Westergaard T, Rostgaard K et al. Birth Weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol,* 2003; 158: 724-735
5. **DOCKERTY JD,** Draper G, Vincent T, Rowan SD et al. 2001, Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in relationship of childhood cancers, *Int J Epidemiol.* 30: 1429-1437.
6. **GUSTAVFSSON B,** W Huang, G Bogdanovic, F Gauffin, A Nordgren, G Taleka, Adenovirus DNA is detected at increased frequency in Guthrie cards from children who develop acute lymphoblastic leukaemia. *BJ of Cancer,* 2007; 97: 992-994
7. **JUREWICZ J.** Hanke W. Exposure to pesticides and childhood cancer risk: has there been any progress in epidemiological studies? *Internacional Journal of Occupational Medicine and Environmental Healt.* 2006; 19 (3): 152-169

8. **KNOW ML**, Buffler PA, Abrams B, Kiley VA. Breastfeeding and the risk of childhood leukemia: a meta-analysis. Public Health Report. 2004; 119: 521-535
9. **LYNGSIE HL**, Westergaard T, Rostgaard K, Schmiegelow K, Melbye M, Hjalgrim H, Engeles EA, Birth weight as a risk factor for children leukemia. Meta-analysis of 18 epidemiologic studies. Am J Epidemiol 2003; 158: 724-735
10. **MACARTHUS AMY C**, ML MacBride, JJ Spinelli, S Tamaro, RP Gallagher, GP Theriault. Risk of Childhood leukemia associated with vaccination, infection and medication use in childhood. Am J of Epidemiol 2008; 167: 598-606
11. **MAHONEY MC**, Moysich KB, Mc Carthy Jr et al. 2004. The Chernobyl childhood leukemia study: Background and lessons learned. Environ Health: 3(1):12
12. Mauler M, Merletti F, Pastore G, Magnani C, Richiardi L. Cancer. Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16(2): 347-351
13. **MEJÍA AJM**, Ortega AMC, Fajardo GA. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Parte 1. Revista Med IMSS 2005; 43: 323-33
14. **NICE CG027**. Clinical Guideline 27. Developed by the national collaborating centre for Primary Care. June 2005 www.nice.org.uk/CG027
15. **PAREDES AGUILAR R**. Leucemia Aguda en : El niño con cáncer. Rivera-Luna R, ed. ETM México 2007, pág 41-60
16. **POOLE C**, Greenland S, Luetters C, Kelsey J, Mezei G. Socioeconomic status and childhood leukaemia: a review. Int J Epidemiol 2006; 35: 370-384

17. **SMITH A**, Roman E, Simpson J, Ansell P, Fear NT, Eden T. Childhood leukaemia and socioeconomical status: Fac. or artefact? a report from the United Kingdom childhood cancer study (UKCCS) *Int Jr Epidemiol* 2006; 35: 1504-1513
18. **STILLER CHA.** Epidemiology and genetics of children cancer, *Oncogene* 2004; 23: 6429-6444.
19. **TEDESCHI R**, Bloigua, Ögmundsdottir HM, Marus A, Dillner J, dePaoli P, Gudnadottir M, etal, Activetion of maternal Epstein Barr Virus Infection and risk of acute leukemia in the offspring. *Am J Epidemiol*, 2007; 165: 134-137
20. **TOMATIS I**, Primary prevention protects public health. *Ann NY Acad Sci* 2002; 982: 190-197 Hematopoiesis: developmental approach. Ed Leonard I Zon. Oxford. 2001.
21. **MAYANI H, 2003.** Biology of human hematopoietic stem and progenitor cells present in circulation. *Archives of Medical Research.* 34(476-488).
22. **WOGNUM A. 2003.** Identification and Isolation of hematopoietic stem cells. *Archives of Medical Research.* (34): 461-475.
23. **FLORES-GUZMAN P. 2005.** In vitro characterization of two lineage-negative CD34+ cell-enriched hematopoietic cellpopulations from human UC blood. *Cytotherapy.* 2005;7(4):334-44.
24. **CHANGWON P. 2005.** Evidence for the Hemangioblast. *Experimental Hematology.* 33: 965–970.
25. **JULIE LESSARD. 2004.** Genetic programs regulating HSC especification, maintenance and expansion. *Oncogene .* 23: 7199-7209.

26. **TOSHIO SUDA, 2005.** Hematopoietic stem cells and their niche. *TRENDS in Immunology* 2005;26:426-433.
27. **MADRIGAL M, 2004.** Diffuse large cell lymphoma: new molecular approaches. *Rev Invest Clin.* 2004;56(4):483-94.
28. **FLUNN C, 2007.** Donor cell leukemia: insight into cancer stem cells and the stem cell niche. *Blood.* 2007;109:2688-2692.
29. **WALKLEY C. 2007.** Control of self-renewal and differentiation of hematopoietic stem cells by negative cell-cycle regulators. *Exp Hematol.* 2007;35:94-95.
30. **RANDO TA. 2007.** The immortal strand hypothesis: segregation and construction. *Cell.* 2007; 129:1239-1243.

ANEXOS

CONSIDERACIONES GENERALES

La fiebre se define como la temperatura oral mayor de 38,3°C, o una temperatura superior a 38°C sostenida por más de una hora. La neutropenia es el recuento absoluto de neutrófilos menos de 1.000.

La probabilidad de que en una neutropenia de este tipo la fiebre sea consecuencia de una infección, es mayor de 60%. Cuando el recuento de neutrófilos es menos de 100, 20% de los episodios de fiebre corresponden a una bacteremia. Las principales causas de estas infecciones son los bacilos gramnegativos aerobios, en particular *Pseudomona*, cocáceas grampositivas, incluso *Staphylococcus coagulasa negativo*, y *Staphylococcus aureus*, y hongos: *Candida*, al inicio de la neutropenia, y *Aspergillus*, en etapas más tardías.

Los sitios más probables de infección son el tracto alimentario, como consecuencia del daño por la quimioterapia, y la piel, por el uso de catéteres percutáneos. Debemos recordar que en la neutropenia la signología inflamatoria está reducida, no hay células que produzcan un infiltrado inflamatorio o un absceso en la piel u órganos internos. La probabilidad de que la fiebre tenga un origen infeccioso es proporcional a la intensidad de la neutropenia, y esta probabilidad aumenta con la velocidad de la caída en el recuento absoluto de neutrófilos y con la duración de la neutropenia.

El manejo del paciente con fiebre y neutropenia se basa en proporcionar tratamiento de apoyo durante los períodos de neutropenia transitoria. La neutropenia no es un estado que se pueda sostener indefinidamente. La forma de entregar las medidas de apoyo se basa fundamentalmente en la experiencia acumulada con la quimioterapia de inducción, en la leucemia aguda, y en la experiencia adquirida durante la primera etapa del trasplante de médula ósea.

La clave del tratamiento de apoyo es la terapia antimicrobiana empírica, o sea, la administración de antibióticos antes de que estén disponibles los resultados de los

cultivos. Esto se hace necesario debido a que, existiendo neutropenia, estas infecciones pueden progresar rápidamente y no permiten esperar la confirmación y caracterización microbiológica, antes de iniciar los antibióticos. Este tratamiento empírico se basa en experiencias comunicadas y publicadas, en los patrones locales de infección y resistencia de los microorganismos y en los hallazgos clínicos de cada paciente en particular.

La evaluación clínica del paciente con fiebre y neutropenia debe ser exhaustiva. El examen físico debe ser completo, concentrándose especialmente en la zona periodontal, la faringe, el pulmón, el periné, la piel, los sitios de biopsia, los sitios de implantación de catéteres, las uñas y las áreas de intertrigo.

Se deben tomar hemocultivos en los pacientes portadores de un catéter venoso central de largo plazo. La muestra para el hemocultivo se debe tomar a través del catéter y por venopunción directa en un sitio alejado del catéter. Se deben hacer cultivos de orina y también se debe cultivar los focos sospechosos de infección que el examen clínico sugiera. Los cultivos de vigilancia no se recomiendan de rutina, por su valor limitado. Se debe pedir una radiografía de tórax y el perfil bioquímico. Según la clínica de cada caso, se podrán solicitar otros estudios.

En la fase de evaluación del paciente es importante darse el tiempo necesario para analizar el curso de la fiebre y de la neutropenia, comprobando que concuerden con lo que se ha definido más arriba.

Se debe comprobar que el tiempo transcurrido entre la administración de la quimioterapia y la aparición de la neutropenia sea el apropiado, generalmente del orden de siete a diez días.

Es necesario asegurarse de que la fiebre aparece después del desarrollo de la neutropenia, y también de que la fiebre es recurrente y no sólo un episodio febril transitorio, secundario a una transfusión por ejemplo. El paciente que presenta fiebre antes de la quimioterapia o incluso antes de la hospitalización puede tener

fiebre por el tumor. Si la fiebre se desarrolla durante la quimioterapia, pero antes de que aparezca la neutropenia, puede corresponder a una fiebre por drogas.

Cuando se ha establecido el diagnóstico de síndrome de fiebre y neutropenia, se han tomado las muestras para cultivos y no se detecta un foco de infección claro u obvio, en este momento es apropiado iniciar la terapia empírica.

Dosis máxima recomendada de antibióticos en pacientes neutropénicos febriles.

1. Ceftazidime 2 gramos cada 8 horas
2. Cefoperazona Sulbactam 3 gramos cada 12 horas
3. Cefepime 2 gramos cada 8 horas
4. Imipenem 500 miligramos cada 6 horas
5. Meropenem 1 gramo cada 8 horas
6. Vancomicina 1 gramo cada 12 horas
7. Piperacilina Tazobactam 3,375 gramos cada 4 o 6 horas
8. Ticarcilina Clavulánico 3,1 gramos cada 4 o 6 horas
9. Aciclovir 5-12,4 miligramos/kg cada 8 horas
10. Diflucan 400 a 600 miligramos/día
11. Trimetroprim Sulfametoxazol 20 miligramos/kg/dosis cada 6 horas
12. Amikacina 15 miligramos/kg/día
13. Anfotericina B 0,5 a 1 miligramos/kg/día. Dosis máxima día 50 miligramos
14. Teicoplanina 800 miligramos/día



Portoviejo, 20 julio de 2011

Dr.

Angel Ganchozo Villavicencio

DIRECTOR MEDICO DE SOLCA MANABI NUCLEO DE PORTOVIEJO (E)

En su despacho

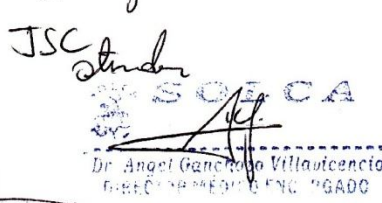
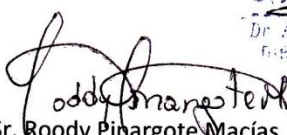
Señor Director:

Por medio de la presente le solicitamos a usted de la manera mas comedida se nos conceda la debida autorización para ingresar al área de Estadística de la Solca, con la finalidad de recopilar información de una muestra de historias clínicas de pacientes que hayan sido atendidos con diagnostico **NEUTROPENIA FEBRIL EN LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN AREA PEDIATRICA PERIODO OCTUBRE 2010 A MARZO DE 2011**, por cuanto los datos que se obtengan servirán como base para realizar nuestro trabajo investigativo de Tesis de Grado para obtener el titulo de Medico Cirujano, tema que se encuentra aprobado por las autoridades de la Universidad Técnica de Manabí, cuyo Director de esta Tesis es el Dr. Cesar León, así como también estará dirigida por el Dr. Ivan Haro, Dra. Susana Álava y Lcda. Maribel García.

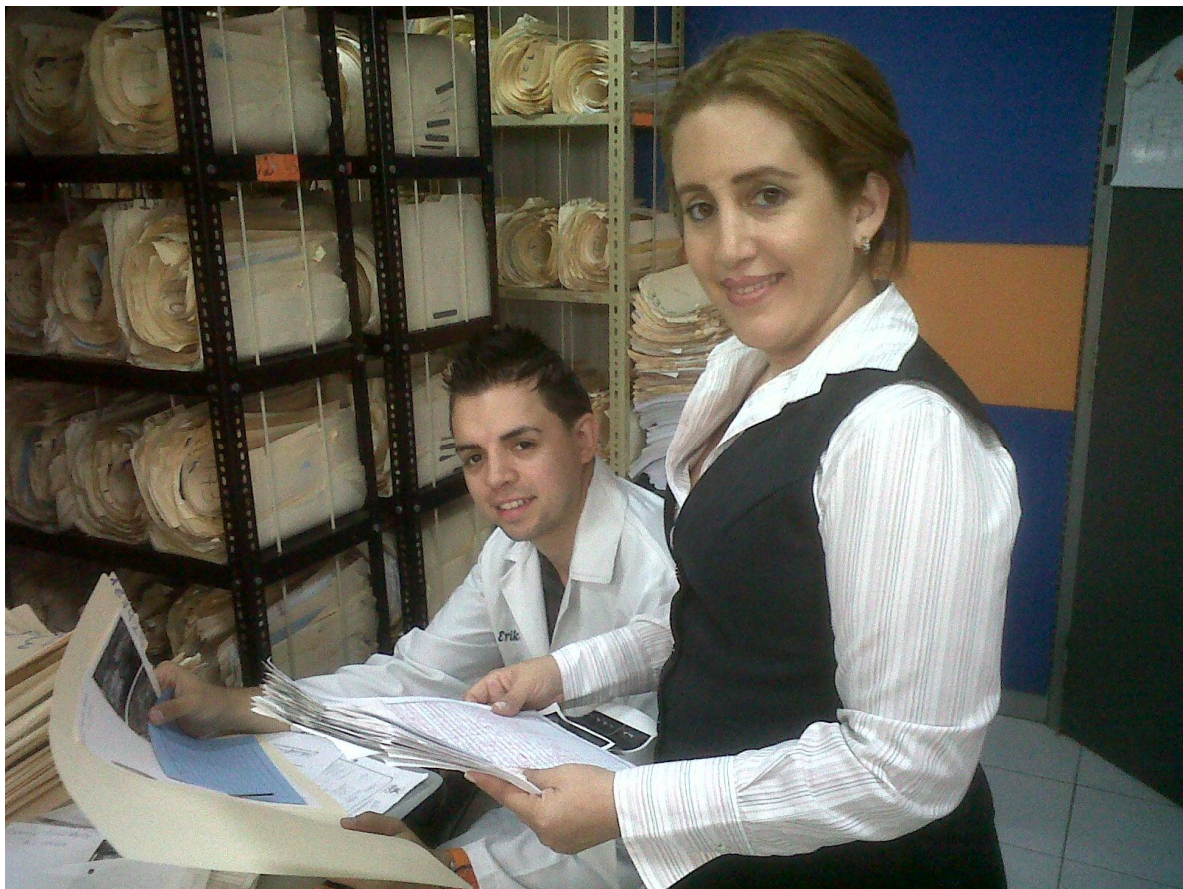
Además nos comprometemos a no revelar y guardar el respecto de la información dada; ya que los datos que se recojan en las historias clínicas sólo servirán para nuestra investigación, petición que la realizamos por ser necesaria para culminar nuestro objetivo, expresándole a usted nuestros sentimientos de gratitud y a vuestra institución por el aporte que de a nuestro trabajo.

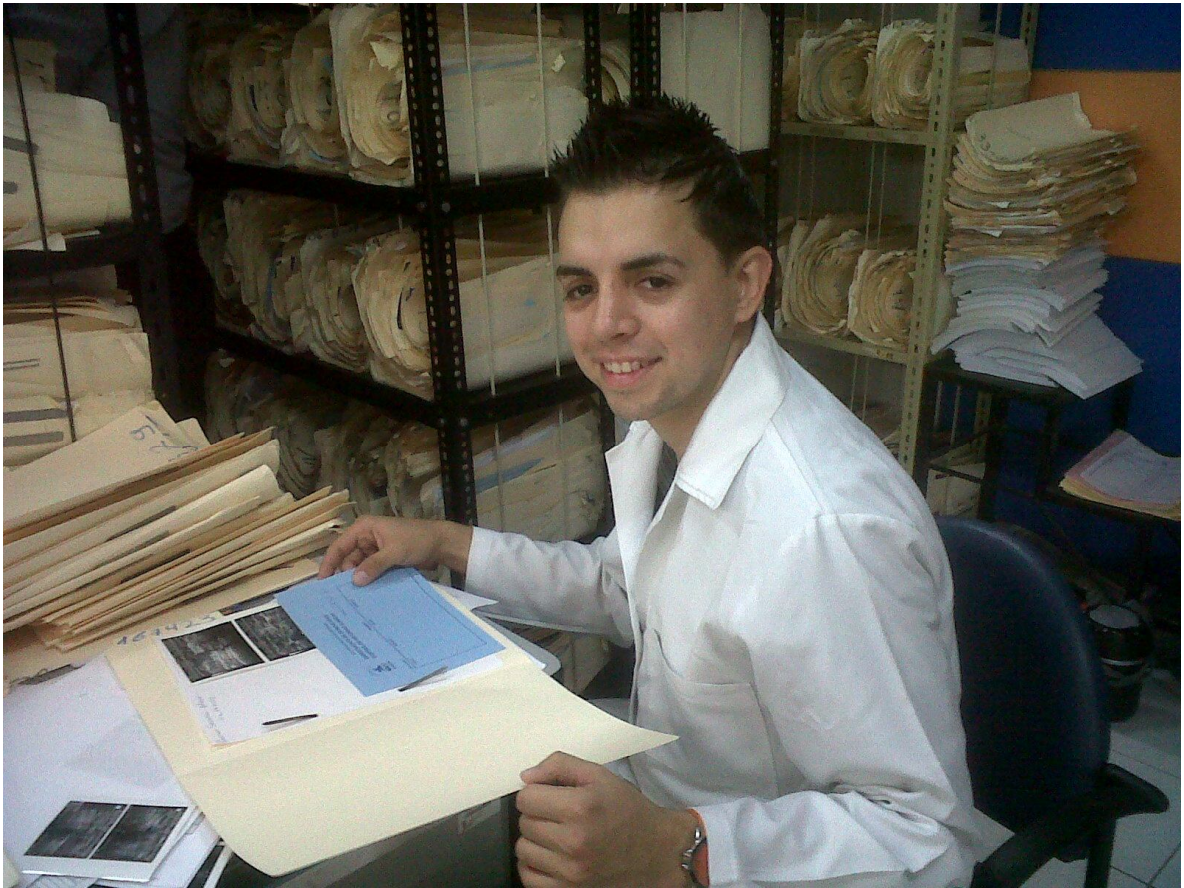
Atentamente


Sra. Erica Roa Escandon
Egda. De la Facultad de Medicina U.T.M

AutORIZADO
JSC *Studer*

Dr. Angel Ganchozo Villavicencio
DIRECTOR MEDICO NUCLEO "GADO"

Sr. Roddy Pinargote Macias
Egdo. De la Facultad de Medicina U.T.M

Recolección de datos en el departamento de estadística SOLCA MANABI







**FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE ESTUDIO DE NIÑOS
CON NEUTROPENIA FEBRIL CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA**

EDAD DEL PACIENTE

0 A 3 AÑOS

4 A 6 AÑOS

7 A 9 AÑOS

10 A 13 AÑOS

14 A 17 AÑOS

18 AÑOS

0 A 3 AÑOS	Light Green
4 A 6 AÑOS	Orange
7 A 9 AÑOS	Grey
10 A 13 AÑOS	Light Green
14 A 17 AÑOS	Light Green
18 AÑOS	Light Green

**ANTECEDENTES PATOLÓGICOS: PERSONALES
Y FAMILIARES**

RADIACIONES

ENFERMEDADES VIRALES

MEDICAMENTOS

SINTOMATOLOGÍA

DIATÉISIS HEMORRÁGICA

DOLORES ARTICULARES

FIEBRE

MIALGIA

ARTRALGIAS

ADENOPATÍAS

RADIACIONES	Light Green
ENFERMEDADES VIRALES	Orange
MEDICAMENTOS	Grey
<u>SINTOMATOLOGÍA</u>	
DIATÉISIS HEMORRÁGICA	Light Green
DOLORES ARTICULARES	Orange
FIEBRE	Light Green
MIALGIA	Orange
ARTRALGIAS	Grey
ADENOPATÍAS	Light Green

TIPOS DE LEUCEMIAS

LLA 1

LLA 2

LLA 3

LLA 1	Light Green
LLA 2	Orange
LLA 3	Grey

RESIDENCIA

URBANA

RURAL

URBANA	Light Green
RURAL	Orange

NOTA: Se utilizarán además datos de la Historia clínica Oncológica para neutropenia febril (ver al final)

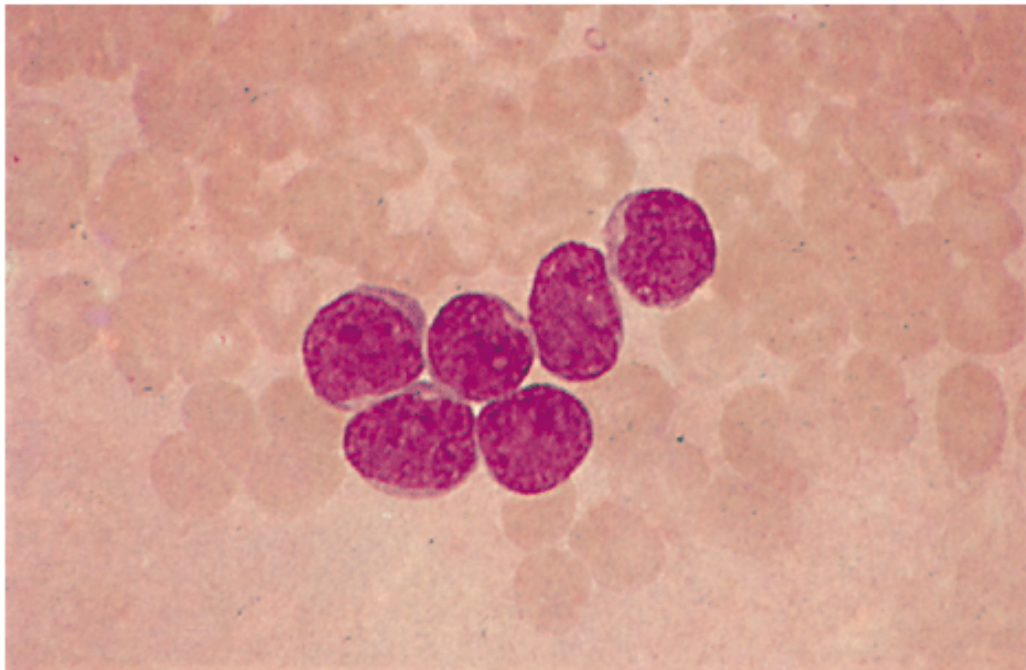


FIG N. 1 *Leucemia aguda linfoblástica (L₁)* (May-Grünwald-Giemsa,

TABLA N. 1 Alteraciones citogenéticas en hemopatías linfoides

<i>Leucemias agudas linfoblásticas</i>			
No relacionadas con la clasificación FAB ni con el fenotipo inmunológico:			
		<i>Citogenética</i>	<i>Pronóstico</i>
>50 cromosomas			Bueno
<46 cromosomas			Malo
Hipodiploidía acusada (30-39)			Malo
Casi haploide (26-28)			Malo
Relacionadas con la clasificación FAB y el fenotipo inmunológico:			
<i>FAB</i>	<i>Inmunofenotipo</i>	<i>Citogenética</i>	<i>Pronóstico</i>
L ₁ -L ₂	B temprano	t(4;11) (q12;q23)	Muy malo
		t(9;22) (q34;q11)	Muy malo
L ₁ -L ₂	LAL común	t(12;21) (p13;q22)	Muy bueno
		Hiperdiploidía	Bueno
		Casi haploide	Muy malo
		del(6q) (q14q27)	Malo
L ₁ -L ₂	Pre-B	t(1;19) (q23;p13)	Intermedio
		t(1;11) (p32;q23)	Intermedio
L ₃	B	t(8;14) (q24;q32)	Malo
		t(2;8) (p12;q24)	Malo
		t(8;22) (q24;q11)	Malo
L ₁ -L ₂	T precoz	del(9) (p21)	Malo
	T común	t(10;14) (q24;q11)	Malo
		t(11;14) (p13;q11)	Malo
	T maduro	del(14) (q11)	
<i>Síndromes linfoproliferativos crónicos con expresión leucémica</i>			
<i>Tipo</i>		<i>Citogenética</i>	
Leucemia linfática crónica		+12, 13q-, 11q-	
Leucemia prolinfocítica		12q-, 14q+	
Tricoleucemia		5q-, 14q+, 6q-	
<i>Linfomas no hodgkinianos</i>			
<i>Tipo</i>		<i>Citogenética</i>	<i>Gen</i>
Linfoma de Burkitt		t(8;14) (q24;q32)	<i>C-MYC</i>
		t(2;8) (p21;q24)	
		t(8;22) (q24;q11)	
Linfoma de células del manto		t(11;14) (q13;q32)	<i>BCL-1</i>
Linfoma folicular		t(14;18) (q32;q21)	<i>BCL-2</i>
Linfoma de células grandes difuso		t(3;14) (q27;q32)	<i>BCL-6</i>
		t(3;21) (q27;q21)	
Linfoma anaplásico CD30		t(2;5) (p23;q25)	<i>NPM/ALK</i>
Linfoma tipo MALT		t(11;18) (q21;q21)	?

FAB: franco-americana-británica.

TABLA N. 2 Clasificación morfológica de la leucemia aguda linfoblástica*

<i>Característica</i>	<i>LAL₁</i>	<i>LAL₂</i>	<i>LAL₃</i>
Tamaño celular	Predominio de células pequeñas	Células grandes de tamaño heterogéneo	Células grandes y de tamaño homogéneo
Cromatina	Homogénea	Variable, heterogénea	Homogénea y en punteado fino
Forma del núcleo	Regular. En ocasiones hendido	Irregular	Regular. Oval o redondo
Nucléolos	No visibles o pequeños	Uno o más, a menudo visibles	Uno o más, muy visibles
Cantidad de citoplasma	Escasa	Variable, moderadamente	Moderadamente abundante
Basofilia citoplasmática	Ligera	Variable, a veces intensa	Muy intensa
Vacuolización	Variable	Variable	Intensa

*Según los criterios del grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB). LAL: leucemia aguda linfoblástica.

TABLA N. 3 Clasificación inmunológica de la leucemia aguda linfoblástica

	<i>TdT</i>	<i>HLA-DR</i>	<i>CD19</i>	<i>CD10</i>	<i>Clg</i>	<i>Slg</i>
<i>LAL de estirpe B</i>						
Pre-pre-B	+	+	+	-	-	-
Pre-B común	+	+	+	+	-	-
Pre-B	+	+	+	+	+	-
B	-	+	+	+/-	+/-	+
	<i>TdT</i>	<i>CD3c</i>	<i>CD7</i>	<i>CD2</i>	<i>CD1</i>	
<i>LAL de estirpe T</i>						
Pre-T	+	+	+	-	-	
Tímica cortical	+	+	+	+	-	
Tímica madura	+	+	+	+	+	

CD: *cluster of differentiation*; Clg: inmunoglobulinas intracitoplasmáticas; LAL: leucemia aguda linfoblástica; Slg: inmunoglobulinas de superficie; TdT: desoxinucleotidiltransferasa terminal.

TABLA N. 4

Clasificación genético-molecular de la leucemia aguda linfoblástica

<i>Alteración cromosómica</i>	<i>Frecuencia niños</i>	<i>Frecuencia adultos</i>	<i>Alteración molecular</i>	<i>Probabilidad SLE niños</i>	<i>Probabilidad SLE adultos</i>
<i>LAL de línea B</i>					
Hiperdiploidía >50 cromosomas o índice de DNA $\geq 1,16$	25%	6%	Desconocida	80-90%	30-50%
t(12;21)(p13;q22)*	20-25%	2%	Gen de fusión <i>TEL-AML1 (ETV6-CBFA2)</i>	85-90%	¿?
t(9;22)(q34;q11)	4%	25%	Gen de fusión <i>BCR/ABL</i>	20-40%	<10%
t(4;11)(q21;q23)**	6%	7%	Gen de fusión <i>MLL/AF4</i>	10-35%	10-20%
t(1;19)(q23;p13.3)	5%	3%	Gen de fusión <i>E2A/PBX1</i>	70-80%	20-40%
t(8;14)(q24;q32.3) o t(2;8) (q12;q24) o t(8;22)(q24;q11)	2%	5%	Desregulación gen MYC (IgH, Igκ o Igλ)	75-85%	50-55%
Hipodiploidía	1%	4%	Desconocida	25-40%	10%
<i>LAL de línea T</i>					
Reordenamiento 14q11 [t(10;14), t(11;14), del (14)]	4%	6%	Reordenamiento <i>TCRδ</i>	65-75%	50%
Reordenamiento 7q34 [t(7;9), t(1;7), t(7;19)]	3%	2%	Reordenamiento <i>TCRβ</i>	65-75%	50%

SLE: supervivencia libre de enfermedad.

*Difícil de demostrar mediante estudio citogenético convencional.

**Fenotipo frecuentemente mixto (linfoide B + mieloide).

TABLA N. 5 Factores pronósticos en la leucemia aguda linfoblástica*

	<i>Favorable</i>	<i>Desfavorable</i>
Edad	Niños 1-9 años	Niños <1 año o 10 años
	Adultos 16-30 años	Adultos >30 años
Sexo	Femenino (LAL infantil)	
Leucocitos	< 50 × 10 ⁹ /L (niños) < 25 × 10 ⁹ /L (adultos)	≥ 50 × 10 ⁹ /L (niños) ≥ 25 × 10 ⁹ /L (adultos)
Citogenética	Hiperdiploidía >50 cromosomas Índice DNA >1,15 t(12;21)	Hipodiploidía t(9;22), t(4;11)
Blastos médula ósea el día 14 del tratamiento	< 5%	>25%
Remisión completa en 4-5 semanas	Sí	No

*Según una reunión de consenso llevada a cabo en 1996, se considera a la LAL infantil de «bajo riesgo» cuando la edad se sitúa entre 1 y 9 años y la cifra de leucocitos es <50 × 10⁹/L. El resto de casos se consideran LAL de «alto riesgo».

TABLA N. 6 Hallazgos citogenéticos, genes implicados y tipo FAB

<i>Citogenética</i>	<i>Genes implicados (localización)</i>	<i>Variedad de la FAB</i>
inv(3) o t(3;3)	Riboforina 1 (3q21) / <i>EVII</i> (3q26)	M ₁ , M ₂ , M ₄ , M ₆ , M ₇
t(6;9)	<i>DEK</i> (6p23) / <i>CAN</i> (9q34)	M ₂ Ba
t(8;21)	<i>ETO</i> (8q22) / <i>AML1</i> (21q22)	M ₂
Alteraciones 11	<i>ALL1</i> o <i>MLL</i> (11q23) / múltiples	M ₄ , M ₅
t(15;17)	<i>PML</i> (15q22) / <i>RARα</i> (17q21)	M ₃ , M ₃ v
inv(16) o t(16;16)	<i>MYH11</i> (16p13) / <i>CBFB</i> (16q22)	M ₄ Eo
Cariotipo normal	<i>ALL1</i> o <i>MLL</i> (11q23)*	M ₁ , M ₂ , M ₄

*Gen implicado en el 11% de casos con cariotipo normal.

TABLA N. 7 Criterios para el diagnóstico de las leucemias agudas bifenotípicas

<i>Puntos</i>	<i>Mieloide</i>	<i>Línea B</i>	<i>Línea T</i>
2	MPO	CD79a	CD3 en citoplasma o membrana
	Lisozima	IgM en citoplasma CD22 en citoplasma	Anti-RCT $\alpha\beta$ Anti-RCT $\gamma\delta$
1	CD13	CD19	CD2
	CD33	CD10	CD5
	CDw65	CD20	CD8
	CD117		CD10
0,5	CD14	TdT	TdT
	CD15	CD24	CD7
	CD64		CD1a

Abreviaturas: MPO, mieloperoxidasa; RCT, receptor de células T.
Se trata de una LA bifenotípica si simultáneamente la puntuación es superior a 2 para línea mieloide y a 1 para línea linfóide.

Tabla 8. Factores predisponentes a complicaciones infecciosas.

- Neutropenia
- Disrupción de las barreras cutáneo-mucosas
 - punciones digitales
 - punciones venosas
 - aspirado de médula ósea
 - inserción de accesos venosos permanentes
- Esplenectomía y asplenia funcional
- Corticoides y otros fármacos linfotóxicos
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos
- Inmunodeficiencia asociada con la neoplasia primaria
- Enfermedad en etapa avanzada
- Neoplasia hematológica refractaria
- Malnutrición

Tabla 9. Pacientes de bajo riesgo de presentar bacteriemia

1. Edad mayor de 1 año.
2. Episodio extranosocomial.
3. Fiebre menor de 39 °C.
4. Monocitos mayor de 100 cel/mm³.
5. Neutrófilos mayor de 100 cel/mm³
6. Ausencia de foco clínico.
7. Ausencia de comorbilidad.
8. Enfermedad de base controlada.
9. Expectativa de neutropenia menor a 7 días.
10. Hemocultivos negativos.
11. PCR menor a 90 mg/dl.
12. Hallazgos normales en la Rx de tórax.
13. Función renal y hepáticas normales.
14. Resolución de la neutropenia esperada en menos de 10 días.
15. No infección en el sitio de catéter intravenoso.
16. Evidencia temprana de recuperación de medula osea.
17. No cambios neurológicos o mentales.
18. No dolor abdominal.
19. No complicaciones de comorbilidades.

Tabla 10. SINDROMES NEUTROPENICOS FEBRILES¹⁶

SINDROME	DEFINICION
Neutropenia Febril:	Temperatura oral no asociada con mucositis oral de 38.3°C observada una vez; o Temperatura oral sostenida de 38°C por al menos 1 hora; o Observada por 12 horas y que no esté asociada con causas no infecciosas de fiebre.
Primera Neutropenia Febril	El primer episodio febril durante un episodio de neutropenia.
Neutropenia Febril Persistente	Un episodio febril que falla a defervescer después de al menos 5 días de terapia antibacteriana de amplio espectro en pacientes neutropénicos de alto riesgo.
Neutropenia Febril Recrudescente	Un episodio de defiebre que ocurre siguiendo a la defervescencia inicial durante el curso de terapia empírica antibacteriana de amplio espectro para un episodio de neutropenia.
Neutropenia Febril Inexplicable.	Un episodio febril que no está asociado ni a un patógeno ni a un foco clínico sugestivo de infección.
Infección documentada Clínicamente	Neutropenia febril asociada con foco inflamatorio clínico definido consistente con infección.

¹⁶ Neutropenic Fever Syndromes in Patients Undergoing Cytotoxic Therapy for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes
E.J. Bow. Seminars in Hematology, Vol 46, No 3, July 2009, pp 259–268

**Infeccion documentada
microbiologicamente**

Neutropenia febril asociada con la identificación de un patógeno y un foco clínico de infección.

Sindrome de reconstitucion mieloide

Nueva aparicion o empeoramiento del foco clinica o radiologicamente consistente con un proceso inflamatorio y/o infeccioso en relacion temporal a la recuperacion de los neutrofilos despues de la aplasia.

Tabla 11. Características que permiten evaluar al paciente neutropénico como de alto o bajo Riesgo de adquirir una infección severa

ALTO RIESGO	BAJO RIESGO
Duración anticipada de la neutropenia severa > 7 días y con un conteo de neutrófilos < 100 células/mm³	Duración anticipada de la neutropenia < 7 días y con un conteo de neutrófilos > 100 células/mm ³
Estatus intrahospitalario en el momento del desarrollo de la neutropenia	Estatus extrahospitalario en el momento del desarrollo de la neutropenia febril
Febрил	
Comorbilidad significativa en el paciente o clínicamente inestable (condiciones concomitantes de significación, shock, neumonía, infección en órganos profundos, diarrea, vómitos)	Ausencia de comorbilidad significativa o clínicamente estable
Creatinina sérica > 2.0 mg/dL	Creatinina sérica < 2.0 mg/dl
Pruebas de función hepática superior a tres veces su valor normal	Pruebas de función hepática inferior a tres veces su valor normal
Enfermedad oncológica progresiva o incontrolada (está definida para cualquier caso de paciente leucémico que no se encuentra en remisión completa o pacientes no leucémicos con evidencia de progresión después de más de dos ciclos de quimioterapia)	Enfermedad maligna en proceso de remisión o controlada
Índice MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) de evaluación de riesgo con menos de 21 puntos	Índice MASCC con 21 puntos o más

Tabla 12. Índice -Score para la identificación de pacientes neutropénico febriles de bajo riesgo en el momento de presentación de la fiebre. MASCC¹⁷.

CARACTERISTICAS	PUNTUACION
Extensión de la injuria*	
No síntomas	5
Síntomas medianos	5
Síntomas moderados	3
No hipotensión.	5
No enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor solido o no infección fungica.	4
No deshidratación.	3
Paciente ambulatorio al inicio de la fiebre.	3
Edad menor a 60 años.	2

Nota: el puntaje teorico mas alto es 26. Un riesgo de índice-score mayor a 21 indica que el paciente es probable de ser de bajo riesgo para complicaciones y morbilidad.

* escoger solo 1 item.

¹⁷ IDSA. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer Walter T. Hughes, Donald Armstrong, Gerald P. Bodey, Eric J. Bow.

Tabla 13. Localización más frecuente de las infecciones

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

TABLA 14: CAUSAS BACTERIANAS DE EPISODIOS FEBRILES EN NEUTROPENICOS FEBRILES

Gram-positive cocci and bacilli
Staphylococcus speciesa
Coagulase-positive (Staphylococcus aureus)
Coagulase negative (Staphylococcus epidermidis and others)
Streptococcus speciesa
Streptococcus pneumonia
Streptococcus pyogenes
Viridans group
Enterococcus faecalis/faeciuma
Corynebacterium speciesa
Bacillus species
Listeria monocytogenes
Stomatococcus mucilaginosus
Lactobacillus rhammesus
Leuconostoc species
Gram-negative bacilli and cocci
Escherichia coli
Klebsiella species
Pseudomonas aeruginosaa
Enterobacter species
Proteus species

Salmonella species
Haemophilus influenzae
Acinetobacter species
Stenotrophomonas maltophilia
Citrobacter species, Flavobacterium species
Chromobacterium species
Pseudomonas species (other than P. aeruginosa)
Legionella, Neisseria, Moraxella species
Eikenella, Kingella, Gardnerella species
Shigella, Erwinia, Hafnias species.
Serratia marcescens, Flavimonas oryzihibitan
Achromobacter xylooxidans
Edwardsiella species
Providencia species
Morganella species
Yersinia enterocolitica
Capnocytophaga species
Alcaligenes xylooxidans
Vibrio parahaemolyticus
Chryseobacterium meningosepticum
Burkholderia cepacia
Fusobacterium nucleatum
Leptotrichia buccalis
Methylobacterium species
Anaerobic cocci and bacilli
Bacteroides species
Clostridium species
Fusobacterium species
Propionibacterium species
Peptococcus species
Veillonella species
Peptostreptococcus species

Tabla N.15 ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS.

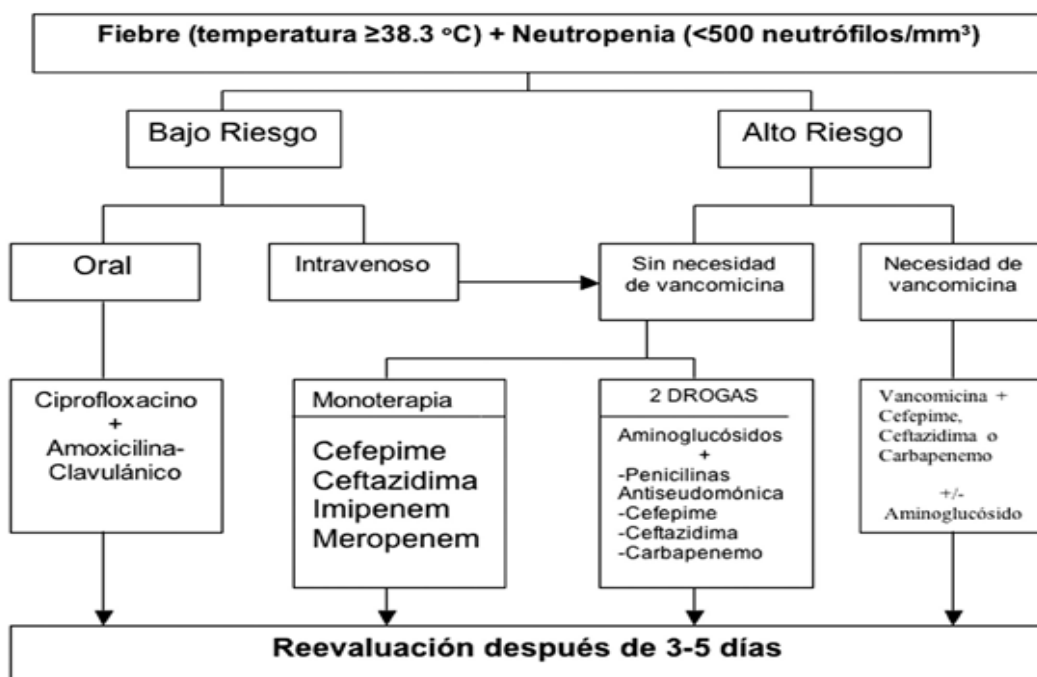
ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS	Indicados En La Evaluacion Inicial	Indicados En Situaciones Especiales/Seguimiento
LABORATORIO	Hemograma PCR, VSG. Procalcitonina. Función renal y hepática Ionograma.	Proteinograma.
MICROBIOLOGIA	Hemocultivos periféricos x 2. Retrocultivo cuantitativo. Urocultivo.	Cultivo de heces (clsotridium difficile) Cultivos de exudados o biopsias de lesiones cutáneas (según la clínica del caso) LCR.
IMAGEN	Rx de Tórax.	Ecografía AbdominoPelvica TAC de tórax. Rx de senos paranasales.

Tabla N. 16 ANTIMICROBIANOS MÁS EMPLEADOS EN EL MANEJO DE LA NEUTROPENIA EN EL PACIENTE CON LEUCEMIA AGUDA

Antimicrobianos	Dosis Adultos	Dosis Pediatria
Administración		
Ceftazidima	1-2 g/8-12 h	
Intravenoso		
Cefepime	2g/8 h	100mg/kg/3d
Intravenoso		
Piperacilina/Tazobactam	3-4g/500 mg/6 h	
Intravenoso		

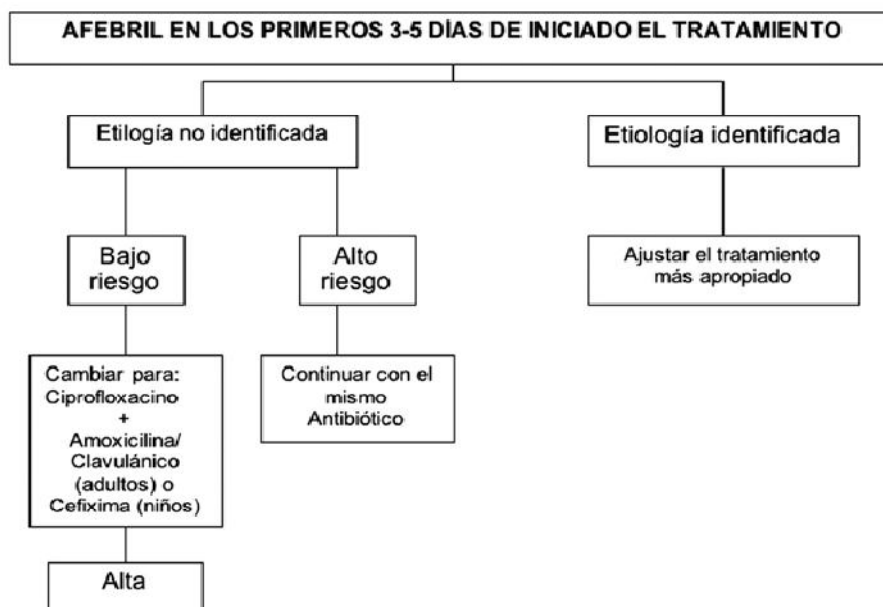
Meropenem o Imipenem Intravenoso	1g/8 h	60mg/kg/4d
Vancomicina Intravenoso	1g/12 h	60mg/kg/4d
Teicoplanina Intravenoso	400 mg/24 h	
Amikacina Intravenoso	15 mg/kg/24 h	15 mg/kg/24 h
Aztreonam Intravenoso	2g/6-8 h	
Ciprofloxacino Oral	750 mg/12 h	
Levofloxacino Oral	500 mg/24 h	
Ofloxacino Oral	200-400 mg/ 12 h	
Amoxicilina/Ac.Clavulánico Oral	875 mg/175mg/8 h	
Anfotericina B Intravenoso	0.7-1 mg/Kg/24 h	0.7-1 mg/Kg/24 h
Anfotericina B Liposomal Intravenoso	1-3 mg/kg/24 h	1-3 mg/kg/24 h
Anfotericina B Complejo Lipídico Intravenoso	2.5-5 mg/Kg/24 h	2.5-5 mg/Kg/24 h
Anfotericina B Complejo Sulfato Sódico de Colesterilo Intravenoso	3-4 mg/Kg/24h	3-4 mg/Kg/2

Algoritmo N.1 para el manejo inicial de los pacientes neutropénico febriles



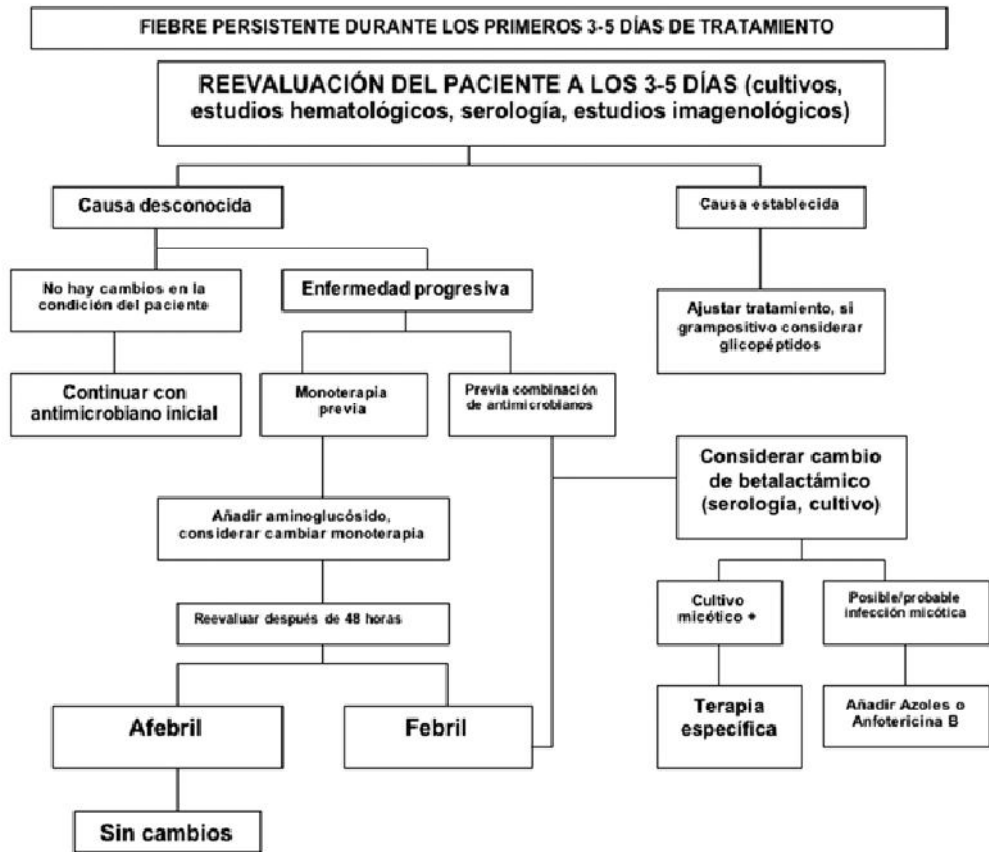
Tomado de Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical Infectious Disease* 2002; 34:730-51).

Algoritmo N.2. Para el manejo de los pacientes afebriles en los primeros 3-5 días del tratamiento antimicrobiano inicial.



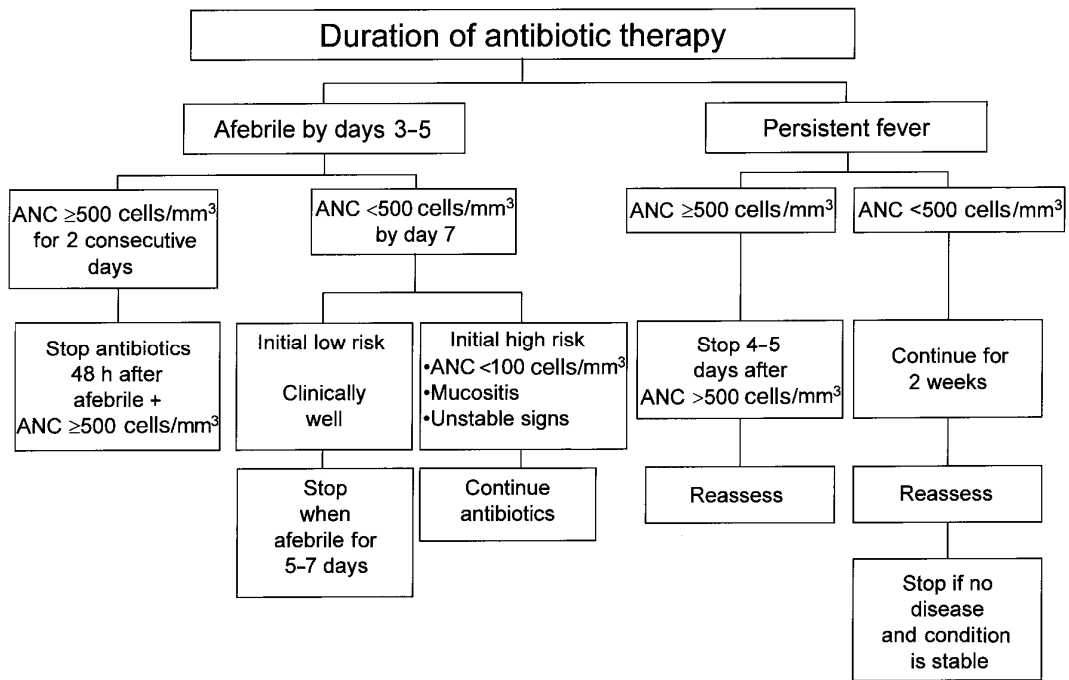
(Tomado de Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clinical Infectious Disease 2002; 34:730-51).

Algoritmo N.3. Para la fiebre persistente después de los 3-5 días de iniciado el tratamiento fiebre persistente después de los 3-5 días de iniciado el tratamiento.



(Tomado de Masaoka T. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan. Clin Infect Dis 2004; 39:s49-52)

Algoritmo N.4. Duración de la terapia antimicrobiana.



HOSPITAL ONCOLOGICO SOLCA MANABI.

FICHA DEL NEUTROPENICO FEBRIL (NF) ATENDIDO EN EL AREA DE EMERGENCIA.

A: HISTORIA CLINICA NOMBRES EDAD SEXO DIAGNOSTICO (DG) TIPO DE QUIMIOTERAPIA (QMT): IV IM SC INTRATECAL ESQUEMA DE QMT: FECHA DE INICIO DE LA ULTIMA QMT: DIAS DE DURACION: TIEMPO DE NEUTROPENIA AFEBRIL:				
B: CATETER VENOSO CENTRAL: SI: NO: TIPO: ANTECEDENTE DE NF: SI: FECHA: NO:				
C: ANTIBIOTICOTERAPIA PREVIA: TIEMPO (DIAS):				
D: FOCO INFECCIOSO: SI NO PULMONAR: PARTES BLANDAS: SNC: VIAS DE ACCESO: DIGESTIVO: MUCOSAS: URINARIO: OTROS: ESQUEMA ATB: EMPIRICO: DIRIGIDO:				

GLOSARIO

Neutropenia:Conteo absoluto de neutrófilos menor de 500/ μ L, o recuento de neutrófilos < 1000/ μ L si se espera un descenso menor o igual de 500/ μ L en las próximas 48 horas.

Fiebre:Temperatura oral aislada mayor que 38,3°C, o 38,0°C mantenida al menos durante una hora. La temperatura axilar es una media de 0,6°C menor que la temperatura oral.

Infecciones documentadas microbiológicamente: Incluyen a dos categorías amplias como son la bacteriemia o funguemia y la infección focal microbiológicamente documentada sin hemocultivos positivos.

Infecciones documentadas clínicamente: Las que cursan con focalidad clínica o radiológica pero en las que no se puede demostrar la etiología.

Fiebre sin focalización: Toda fiebre que no se acompaña de focalidad clínica ni radiológica ni de cultivos positivos.