

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

HOSPITAL INFANTIL MANUEL DE JESÚS RIVERA “LA MASCOTA”



Tesis para optar al título de Especialista en Pediatría

“Complicaciones infecciosas más frecuentes en niños con
Leucemia Mieloide Aguda durante la primera fase de inducción,
atendidos en el Servicio de Hemato – Oncología del Hospital
Infantil Manuel de Jesús Rivera, La Mascota.
Enero 2015 a diciembre 2017.”

Autor

Dr. Roberto José Martínez Montes.
Médico Residente de III año de Pediatría.

Tutora

Dra. Andrónica Flores
Especialista en Pediatría ^{MSSR}.
Subespecialista en Hematología Pediátrica

Managua 2018.

CD409^M385^2019

DEDICATORIA

A todos y cada uno de los pacientes que durante estos tres años de formación me enseñaron lo que es el amor y la fe, a luchar incansablemente sin perder la esperanza, ni la sonrisa en mi rostro. En especial, a los pacientes de este estudio, los que todavía nos acompañan y los que fueron llamados por el Señor para ser parte de su ejército de ángeles.

AGRADECIMIENTOS

- A Dios nuestro Señor padre y creador por permitirme cumplir este sueño y hacerme instrumento de su paz y su amor.
- A mis padres Guillermo Eloy y Anita Rosario por ser ejemplo de superación y lucha incansable para conseguir las metas propuestas.
- A mi amada esposa Karina Patricia por ser mi motor, mi amiga y mi compañera de mil batallas, sin duda sin tu apoyo esto no hubiera sido posible.
- A mi tutora la Dra. Andrónica Flores por su disposición, paciencia y por enseñarme a dar lo mejor de mí siempre en beneficio de nuestros pacientes para ayudarlos a salir adelante, sin duda una gran profesional y una excelente persona.

OPINION DEL TUTOR

Las Leucemias en Pediatría son la primera causa de Cáncer Infantil a nivel mundial y en Nicaragua también. El grupo de Leucemias incluye la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), Leucemias Mieloides Agudas (LAM) y Leucemias Mieloide Crónicas (LMC).

Las LAM constituyen el segundo lugar de todas estas entidades aproximadamente entre un 15 y 20%. Sin embargo, son las más altas en mortalidad y con una tasa de curación del 60 % en países desarrollados y en nuestro medio cerca del 30%.

El manejo es complejo y multidisciplinario, constituyendo un reto para todo el equipo. Este manejo incluye además del tratamiento quimioterapéutico y el manejo de las infecciones, el cual es fundamental, sobre todo porque cuando son diagnosticados la gran mayoría de los pacientes ya tienen alguna infección que aumenta más la probabilidad de fallecer en los primeros días y en la primera fase de tratamiento (Inducción).

Considero que conocer los tipos de infecciones y tratar de identificar los diferentes gérmenes nos permitirá aumentar el porcentaje de pacientes en remisión en esta primera fase de tratamiento.

Espero que la nueva información de mucha ayuda para capacitar al personal (que sea el primer contacto) en la terapia antimicrobiana para un uso adecuado cuyo resultado final será mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Dra. Andrónica Flores
Especialista en Pediatría
Subespecialista en Hematología Pediátrica
Máster en Salud Sexual y Reproductiva

Contenido

Resumen.....	<i>i</i>
RESUMEN.....	11
1. INTRODUCCIÓN	12
2. ANTECEDENTES	15
3. JUSTIFICACIÓN	18
4. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA	20
5. OBJETIVOS.....	21
Objetivo General.....	21
Objetivos Específicos.	21
6. MARCO TEÓRICO	22
Definición	22
Signos y síntomas de la LMA.....	23
Pruebas Diagnósticas	27
Clasificación de los subtipos de la LMA	27
Tratamiento	30
Factores del pronóstico de la LMA	34
Factores de riesgo	43
7. DISEÑO METODOLÓGICO.....	45
8. RESULTADOS	58
9. DISCUSION	62
10. CONCLUSIONES.....	67
11. RECOMENDACIONES.....	69
12. BIBLIOGRAFÍA.....	70
13. ANEXOS	73
Anexo 1. Instrumento de recolección de la información	
Anexos 2. Tabla de resultados.	
Anexos 3. Gráficos de resultados	

RESUMEN

La Leucemia es la primer causa de cáncer infantil a nivel nacional e internacional, en el Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” desde el año 2015 hasta diciembre del año 2017 se ha diagnosticado un 37 Leucemias Mieloides Agudas..

Con el objetivo determinar las complicaciones infecciosas más frecuentes en niños con leucemia mieloide aguda durante la primera fase de inducción, atendidos en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el periodo de enero 2015 a diciembre 2017. Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal incluyendo de 37 niños de los cuales se encontró registro de 29 de ellos.

Se obtuvieron los siguientes resultados la edad más frecuente de aparición fue de 1 a 5 años 41.4%, afectando al sexo masculino en una relación de 1.2:1, un 24.1% eran originarios de Managua, 75.9% poseían un estado nutricional normal. El subtipo más frecuente encontrado fue el M2 27.6%, 89.6.1% recibieron el esquema completo de quimioterapia. Con respecto al profilaxis antibiótica 72.4% no recibieron Trimetropin Sulfametoxazol, 51.7% recibieron profilaxis con Ciprofloxacina, Vancomicina y Fluconazol, la manifestación clínica más frecuente fue la fiebre acompañada de tos y diarrea 48.2%, el diagnostico infeccioso más frecuente fue Síndrome Diarreico Agudo 17.2%, los síntomas aparecieron durante los primeros 7 días de la inducción, en cuanto a la terapéutica antimicrobiana aplicada el esquema más frecuente fue Imipenem, Vancomicina y Fluconazol, 79.3% de los pacientes terminaron la primera fase de inducción y el 20.7% falleció durante la misma.

Conclusiones: Las complicaciones infecciosas y el abordaje adecuado y de manera temprana de las mismas inciden de manera importante en la evolución, supervivencia y mortalidad de estos pacientes.

1. INTRODUCCIÓN

La leucemia es un cáncer del sistema hematopoyético que involucra la transformación maligna de células progenitoras, iniciando en la médula ósea, invadiendo la sangre y extendiéndose a otras partes del cuerpo. De acuerdo a su manifestación clínica se clasifican en tipo agudo y crónico. (Peña y col., 2014)

La leucemia aguda es un grupo de enfermedades malignas de la médula ósea de mayor frecuencia en la niñez, ya que aunque puede manifestarse a cualquier edad, es más habitual en los niños entre los 2 a 6 años de edad, presentándose con una frecuencia ligeramente mayor en los varones que en las mujeres. Esta enfermedad provoca una proliferación clonal incontrolable de los leucocitos inmaduros o blastos, que suelen pasar a la sangre periférica e invadir ganglios, hígado, bazo y otros tejidos.

Las leucemias agudas según su manifestación clínica se clasifican en tipo agudo y crónico. Las de tipo agudo son clasificadas en Leucemia Linfóide Aguda (LLA) y en Leucemia Mieloide Aguda (LMA). (Peña y col., 2014)

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es una enfermedad de la médula ósea originada por la proliferación maligna de blastos hematopoyéticos con diferenciación mieloide. A diferencia de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), no tiene características propias de la edad pediátrica, sino las mismas del adulto, caracterizándose por una peor tasa de supervivencia. No obstante, en los últimos años los resultados del tratamiento han mejorado sustancialmente, obteniéndose tasas de curación de alrededor del 50 al 60%.

La incidencia de LMA en niños es alrededor de 0.76 por 100,000 niños y representa alrededor del 20% de la leucemia aguda en este grupo de edad y alrededor del 5% del total del cáncer infantil. La incidencia permanece relativamente baja durante la infancia (0.5/100,000) y comienza a incrementarse durante la adolescencia y el periodo de adulto joven (0.9/100,000). La LMA presenta una distribución similar con el sexo y con la raza. (Vera y col, 2012).

Según los datos estadísticos del Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” desde el año 2012 hasta diciembre del año 2017 se han diagnosticado un total de 599 casos de Leucemias, de las cuales 484 corresponden a Leucemias Linfoblásticas Agudas (80.8%), 72 a Leucemias Mieloides Agudas (12%), 29 a Leucemias Promielocíticas Agudas (4.8%) y 14 a las Leucemias Mieloides Crónicas (2.4%).

En general, las leucemias son la principal causa de cáncer pediátrico, seguidas de los tumores malignos del sistema nervioso central y los linfomas; La LMA es el cáncer secundario más frecuente en pacientes pediátricos que han recibido tratamiento previo por una LLA, linfomas o tumores sólidos, relacionados con la exposición a quimioterapia intensiva con alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa. La mortalidad producto de las complicaciones por leucemia aguda pediátrica es un indicador trazador del acceso y efectividad de la atención en salud; su análisis permite identificar los factores involucrados en el proceso de la enfermedad que pueden influir en la condición final de los niños. (Vera y col, 2012)

En los países desarrollados, la mortalidad por leucemia infantil ha disminuido de manera importante en los últimos 30 años, mientras que la incidencia ha permanecido sin cambios. En los países en desarrollo, la incidencia se mantiene, pero las tasas de mortalidad por leucemia pediátrica continúan siendo altas. (Vera y col, 2012).

La mejoría en la supervivencia es la consecuencia de la intensificación progresiva de la terapia administrando 4 o 5 ciclos de quimioterapia durante 3-6 meses y de la utilización del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en algunos casos. (López, 2015)

No obstante, actualmente la toxicidad relacionada con el tratamiento sigue siendo una causa importante de mortalidad, y por ello, es necesario que los tratamientos de soporte sean los adecuados y que probablemente, el tratamiento de estos niños debería ser centralizado en centros de oncología pediátrica muy especializados. (López, 2015)

El Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” (HIMJR) es el hospital de referencia nacional para pacientes hemato-oncológicos, atiende en su mayoría a pacientes en estado inmunocomprometido, por lo que es común encontrar en ellos infecciones graves causadas por microorganismos, que en algunos casos, pueden llegar a presentar resistencia a uno o a varios antibióticos, asociado esto también a su deficiente estado nutricional y su estancia previa en otras unidades de salud donde pudieron haber desarrollado procesos infecciosos. En el año 2014 se observó una tasa de infecciones asociadas a la atención sanitaria del 3% en el Departamento de Hemato-Oncología, siendo la piel y mucosas el principal sitio de infección. (Molina y Calderón, 2015).

2. ANTECEDENTES

Peña, Pantoja, Acosta y colaboradores (2014), determinaron las complicaciones y porcentaje de supervivencia de niños con leucemia linfocítica y mieloide aguda tratados con el protocolo Berlín-Frankfurt-Münster 95 (BFM-95) de enero de 2008 a diciembre de 2010 en el Hospital Infantil “Los Ángeles” San Martín Colombia con título de Complicaciones asociadas y análisis de supervivencia de niños con leucemias agudas tratados con el protocolo BFM-95 publicado en la. Rev Univ. salud. vol.16 no.1 Enero./Junio 2014.

El diseño del estudio fue de una cohorte retrospectiva fue diseñada para evaluar a niños tratados con el protocolo BFM-95 durante tres años. Los datos fueron recolectados de las historias médicas y los reportes de fallecimiento del hospital. Las variables nominales fueron presentadas como proporciones y las variables continuas fueron expresadas como medias y desviaciones estándares. Los datos fueron analizados usando el programa Statistical Package for Social Sciences, version 17,0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Los resultados demuestran que cincuenta y dos niños fueron incluidos en este estudio. De todo el grupo, 47 (90,4%) tuvieron leucemia linfocítica aguda y 5 (9,6%) leucemia mieloide aguda. Treinta y cinco (67,3%) presentaron complicaciones. Veintitrés niños (65,7%) mostraron complicaciones infecciosas siendo las más frecuentes.

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostró que los pacientes con complicaciones tuvieron un tiempo más corto de supervivencia comparado a los pacientes sin complicaciones. Las leucemias pediátricas se presentaron en edades de 7 a 15 años con 28 (53,8%) con un 15,4% y 9,6% respectivamente. de LLA se presentó a los 5 años con 8 pacientes (17,0%), seguido de 5 (10,6%) casos a los 8 años principalmente y en la LMA se observó 1 caso (20%) a los 2, 6, 9, 13, y 15 años. La razón hombre: mujer para LLA fue 1,35:1 y para las LMA fue mayor en las mujeres que los hombres con 1,5:1. Estas alteraciones fueron más frecuentes en estrato 1 y 2 en

96.0%. La LMA, fueron observados en el año 2010 que correspondió a una tasa de incidencia de 0.68/100.000 habitantes. La incidencia de complicación de 35 casos (67,3%). Las principales fueron infecciones con 23 casos (65,7%). (Peña y col, 2014)

Lemus Mejías, diseñó un estudio de corte transversal (casos y controles) analítico observacional con el objetivo de Identificar los factores de riesgo asociados para el desarrollo de infección fúngica invasora en pacientes con leucemias linfoblástica y mieloide agudas en el año 2014, en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, Guatemala con título Factores de riesgo asociados para el desarrollo de infecciones Fúngicas invasiva en paciente con LLA Y LMA donde se revisaron 239 expedientes clínicos, para realizar la caracterización de las variables analizadas. Posteriormente se calcularon intervalos de confianza (95%) para las variables y se evaluó su asociación (Valor $P \leq 0.05$) con las características de los pacientes, utilizando Chi cuadrado. Identificando su relación y el Odds Ratio (OR).

Los resultados obtenidos demuestran una prevalencia de IFI de 17.15%. El agente infeccioso que se presentó con más frecuencia en IFI probada fue *Candida sp.* (3.8%) y en IFI probable fue *Aspergillus sp.* (2.1%). Los factores de riesgo asociados que se presentaron con más probabilidad de veces para desarrollar IFI fueron: radioterapia en el último mes 42.8, al menos un antibiótico en el último mes 42.8, terapia prolongada con corticoides 13.9 y neutropenia severa 8.6. Respectivamente. (Lemus Mejias , 2014).

Molina y Calderón, realizaron un estudio descriptivo durante el año 2014, en el Hospital Infantil Manuel De Jesús Rivera, “La Mascota” de Managua con título Características clínicas y microbiológicas en pacientes Hemato-oncológicos ingresados en el Hospital Infantil de Nicaragua con el objetivo de identificar los microorganismos más frecuentemente aislados en pacientes oncológicos ingresados en el Departamento de Hemato – Oncología en el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre del año 2014.

Los pacientes con mayor aislamiento presentaron como patología oncológica de base leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda, siendo piel y mucosas la principal puerta de entrada. Predominaron los gérmenes gram negativos, *E. coli* y *Klebsiella spp.*, susceptibles la mayoría a quinolonas y carbapenémicos; con resistencia a penicilinas y aminoglucósidos. El foco infeccioso encontrado al ingreso se observa piel y mucosas 39.5%(30), respiratorio inferior 23.7%(18), tracto gastrointestinal 15.8%(12), sin foco infeccioso aparente 7.9%(6), infecciones asociada a CVC 5.3% (4) tracto respiratorio superior 3.9% (3) y SNC 1.3% (1), sistema osteomuscular y renal 1.3% (1) respectivamente.

La presencia de neutropenia se observa en el 75% (57) de los pacientes. Las complicaciones infecciosas, sepsis y shock séptico, predominan como principal causa de morbilidad y mortalidad. Los eventos infecciosos se dividieron en nosocomiales intrahospitalarias 30.2%(23), nosocomiales extrahospitalarias 10.5%(8) y no nosocomiales 59.3%(45). (Molina & Calderon, 2015)

Son pocos los antecedentes a nivel nacional que tratan sobre este tema. Se indagó a nivel del Departamento de Hemato – Oncología del Hospital Infantil, que es el único que trata estos casos y no se encontró resultados similares a lo que se pretende investigar.

3. JUSTIFICACIÓN

El principal tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda es la quimioterapia, que se define como la utilización de fármacos o sustancias químicas a menudo combinadas para destruir o dañar las células cancerosas en el organismo (The Leukemia & Lymphoma Society, 2003), este tratamiento se ha considerado incluso más doloroso que la propia enfermedad, pero al no ser un tratamiento selectivo sobre las células cancerígenas, trae consigo efectos citotóxicos, que en conjunto con la patología genera alteraciones y efectos secundarios que comprometen seriamente su calidad de vida. (Montoya, Villota, & Rodríguez, 2013).

En el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, de referencia nacional, se atienden todos los casos de LMA del país, se ha observado que el número de fallecidos por esta causa es mayor en relación a la LLA a pesar de que esta tiene mayor prevalencia; ocurre asociado a las complicaciones infecciosas, el estado nutricional de los pacientes y a la exposición a la quimioterapia que ocasiona un estado neutropénico y mayor susceptibilidad a presentar infecciones por cualquier agente etiológico.

En el Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota se estableció mediante consenso de la Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centroamérica (AHOPCA) que el manejo de estos pacientes se realizara acorde a lo establecido en el Protocolo AHOPCA-LMA 2007, orientado como un protocolo de tratamiento para niños con Leucemia Aguda no Promielocítica no tratada previamente basado en el régimen AML-NOPHO 93 (modificado para AHOPCA 2007).

Las complicaciones infecciosas son causa importante de muerte en los pacientes con leucemia mieloide durante la primera fase de quimioterapia, debido a la intensidad de la misma por lo que el manejo de estas es indispensable para disminuir la mortalidad de estos pacientes.

Con este estudio se pretende conocer el comportamiento de la LMA en la población de infantil en Nicaragua así como la oportunidad terapéutica que han tenido, identificar los factores que han contribuido a las complicaciones infecciosas y su fallecimiento, además este estudio permitirá orientar estrategias, superando debilidades que se han presentado, siendo el fin mejorar la calidad de vida de los niños que cursan con esta enfermedad.

4. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

La incidencia de LMA es aproximadamente el 15 al 20 por ciento de los casos de leucemia aguda infantil. (Karp, 2011). También representa el segundo tipo más frecuente de leucemia en la niñez. Si bien no afecta un gran número de pacientes, la letalidad de esta enfermedad es mucho más elevada que la reportada para la leucemia Linfoblástica aguda, que es el tipo de leucemia más común. (Mejia, y otros, 2016).

En el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, “La mascota” de 37 casos que se han presentado desde Enero del 2015 hasta diciembre del 2017 han fallecido 20 niños lo que representa 54.05% en relación al total, cifras que están por encima de la media de sobrevivencia a los 5 años de su aparición, lo que se ha identificado que más de 50.0% vive de 2 a 3 años y la principal causa es por infecciones oportunistas que se presentan durante la quimioterapia, esto hasta el momento se presume como el principal factor porque es necesario estudiar el comportamiento de la enfermedad y los factores que pueden ser de riesgo para que el niño se infecte.

Ante esto es necesario preguntarse.

¿Cuáles son las complicaciones infecciosas más frecuentes en niños con Leucemia Mieloide Aguda durante la primera fase de inducción atendidos en el servicio de Hemato - Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” de Enero 2015 a Diciembre 2017?

5. OBJETIVOS

Objetivo General.

Determinar las complicaciones infecciosas más frecuentes en niños con leucemia mieloide aguda durante la primera fase de inducción, atendidos en el servicio de Hemato - Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el periodo de enero 2015 a diciembre 2017.

Objetivos Específicos.

1. Caracterizar a los pacientes con LMA con complicaciones infecciosas.
2. Conocer la condición de los pacientes diagnosticados con LMA durante la primera fase de inducción.
3. Identificar las características del proceso infeccioso y la terapéutica antimicrobiana aplicada a los pacientes durante la primera fase de inducción.
4. Describir la condición de egreso del paciente durante la primera fase de inducción.

6. MARCO TEÓRICO

Definición

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una enfermedad neoplásica que resulta de una proliferación clonal no controlada de células precursoras anormales de linaje mieloide, eritroide, monocítico, megacarioblástico y en menor frecuencia mastocítico, basofílico y dendrítico. Infiltra la médula ósea, produce un grado variable de citopenias, compromete diferentes órganos y/o sistemas y causa la muerte por hemorragia y/o infección. (Sociedad Argentina de Hematología , 2012).

La incidencia de LMA en niños es alrededor de 0.76 por 100,000 niños y representa alrededor del 20% de la leucemia aguda en este grupo de edad y alrededor del 5% del total del cáncer infantil. La incidencia permanece relativamente baja durante la infancia (0.5/100,000) y comienza a incrementarse durante la adolescencia y el periodo de adulto joven (0.9/100,000). La LMA presenta una distribución similar con el sexo y con la raza. (Ponce, 2013)

A pesar de tratarse de una enfermedad heterogénea, se conoce como los diferentes subtipos de LMA comparten un modelo común de desarrollo leucémico. Existe de manera característica una alteración clonal en la célula precursora hematopoyética, transformándola en una célula madre leucémica con capacidad de renovarse, proliferar y alterar la diferenciación y maduración de su progenie. Para que este proceso ocurra se describe un modelo de leucemogénesis donde es necesaria la presencia simultánea de dos alteraciones genéticas:

- Mutaciones Tipo I: permiten a la célula autorrenovada renovarse y proliferar
- Mutaciones Tipo II: Son fundamentalmente mutaciones en factores de transcripción como el complejo del core binding protein (CBP).

Según este modelo son necesarias las dos alteraciones para que se origine la LMA, considerando la presencia de una única alteración como un evento pre leucémico. Este

modelo molecular de leucemogénesis es trascendental, ya que está permitiendo el desarrollo de fármacos diana frente a las diferentes alteraciones moleculares en las vías de señalización implicadas y de transducción. Sin embargo, existen limitaciones entre ellas la ausencia de alteraciones citogenéticas y moleculares encontradas en un importante grupo de pacientes con LMA, y donde juegan un papel fundamental otras alteraciones no genéticas como los fenómenos epigenéticos, los trastornos del microambiente medular y las disfunciones inmunológicas. (López, 2015)

Como estas células no maduran ni mueren como las células normales, se acumulan y empiezan a interferir con funciones de los órganos vitales. Eventualmente, sobrepasan la producción de células normales. Las células afectadas son las células sanguíneas inmaduras o blastos. Éstas no pueden ejercer su trabajo normal, se multiplican rápido y la enfermedad empeora en un corto tiempo. Las leucemias agudas requieren tratamiento rápido y agresivo. (Morales y col, 2010).

Signos y síntomas de la LMA

La LMA en edad pediátrica puede debutar de forma similar a la LLA, aunque los niños con LMA suelen tener mayor edad (7-10 años). Con frecuencia el debut es brusco en forma de un síndrome febril grave o un síndrome hemorrágico también grave.

La sintomatología traduce el trastorno de la función de la médula ósea (MO) cuya capacidad de producir las series sanguíneas normales se encuentra gravemente alterada. En muchas ocasiones se produce pancitopenia (disminución de glóbulos rojos, leucocitos normales y plaquetas).

Se pueden presentar numerosos síntomas y signos que se pueden agrupar en los siguientes síndromes que generalmente se combinan:

- Síndrome Anémico

Aparece palidez de piel y mucosas (notoria en conjuntivas, en las palmas de las manos, lecho subungueal). La palidez es progresiva, a veces los padres la confunden con ictericia. En el examen físico se pueden comprobar los signos de adaptación como taquicardia y si el diagnóstico no se plantea y la anemia se profundiza y aparece, fatigabilidad, disnea de esfuerzo, soplo sistólico de tipo funcional. Rara vez se llega a la insuficiencia cardíaca. (Vargas, 2015)

- Síndrome Hemorrágico

Causado por la trombocitopenia, Hemorragias mucocutáneas: epistaxis, gingivorragias, equimosis, hematomas, púrpura petequiral. En la leucemia promielocítica el síndrome hemorrágico es muy característico y frecuente especialmente sangrados importantes que pueden ocasionarse por un síndrome de coagulación intravascular diseminada con o sin fibrinólisis y /o hipofibrinogenemia.

- Síndrome Febril

La infiltración leucémica de la M.O produce neutropenia periférica que suele ser < 1000 y/o $500 \mu/L$ lo que predispone a una infección que en la mayoría de los casos es producto de una infección sobre agregada y muchas veces por flora endógena. A veces se asocia a odinofagia, dolor abdominal lo que motiva a los padres a consultar. (López, 2015)

- Síndrome infiltrativo tumoral

La causa es la infiltración de los diferentes órganos por los blastos. Se puede encontrar hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías todos los cuales muestran una consistencia dura, firme y no son dolorosos. La magnitud de la visceromegalia es variable y muchas veces se asocia a una hiperleucocitosis $> 100000 \mu/L$. La invasión de otros tejidos puede provocar otros síntomas.

- Compromiso ósteoarticular

Se lo encuentra en el 30-40% de los casos. Los niños se quejan de dolor especialmente extremidades inferiores, a veces es migrante y muy intenso y puede dar impotencia funcional de la extremidad afectada. El dolor se explica por infiltración del periostio, infarto óseo o simplemente por aumento de la presión intramedular por la infiltración. En la radiografía aparecen varias alteraciones: infiltración periostial, bandas transversales metafisiarias radiolúcidas que son muy características. El dolor ósteoarticular puede hacer confundir con una afección reumatológica o incluso si hay fiebre confundirse con una artritis séptica. (López, 2015)

- Compromiso del SNC.

Es más bien raro, sólo el 5% presenta infiltración meníngea al comienzo y es más bien un hallazgo al realizar de rutina el examen citológico del LCR en el momento del diagnóstico. Es un signo de mal pronóstico. Antes de la introducción de la profilaxis del SNC en los esquemas terapéuticos de la leucemia el compromiso del SNC alcanzaba a un 50%, puesto que la QT no atraviesa la barrera hematoencefálica. Es más frecuente en lactantes, en FAB M4/M5. (Vargas, 2015)

- Compromiso Génito urinario.

El compromiso del testículo por infiltración leucémica se manifiesta en aumento de volumen uní o bilateral no doloroso. Es rara su presentación al inicio. A veces es un sitio de recaída.

- Compromiso cutáneo.

La infiltración del subcutáneo de la piel puede verse en lactantes y se caracteriza por maculo pápulas de color rojo vinoso que desaparecen con la vitropresión. Se las denomina leucemides. (Vargas, 2015)

- Sarcoma Mieloide.

Muy rara vez, se forma un cúmulo de células llamado “sarcoma mieloide” fuera de la médula ósea. Puede presentarse en casi cualquier parte del cuerpo. Es posible que otros signos de la LMA no aparezcan ni en la sangre ni en la médula ósea hasta semanas o meses después del diagnóstico inicial de sarcoma mieloide. Un diagnóstico de sarcoma mieloide es equivalente a un diagnóstico de LMA, y se trata con quimioterapia en lugar de terapia local. Otros nombres para el sarcoma mieloide son “cloroma”, “sarcoma granulocítico” y “mieloblastoma” o “monocitoma”.

Se debe hacer énfasis en algunas consideraciones particulares intrínsecas a la enfermedad o al paciente como las siguientes:

- Relacionadas a la enfermedad

Factores genéticos: Síndrome de Down y otros desórdenes genéticos asociados a mayor riesgo de leucemias no linfoblásticas.

Factores de riesgo no genéticos: exposición a radiaciones ionizantes, agentes alquilantes e inhibidores de topoisomerasa II en pacientes y con antecedentes de enfermedad oncohematológica (AEH) u otras neoplasias; indagar antecedentes de SMD. (Sociedad Argentina de Hematología , 2012).

- Relacionadas al paciente

Evaluación de comorbilidades y del performance status (PS) que pueden afectar la capacidad de tolerar la quimiotoxicidad e impactar adversamente en la probabilidad de muerte temprana (MT), de mortalidad relacionada al tratamiento (MRT) y de supervivencia global (SG).

Pruebas Diagnósticas

Las alteraciones de los recuentos sanguíneos están casi siempre presentes, el recuento medio de leucocitos en el diagnóstico es aproximadamente de $20 \times 10^9/L$. Aproximadamente un 20% de los pacientes tienen un recuento medio de leucocitos por encima de $100 \times 10^9/L$, la media inicial para el recuento de plaquetas es de $70 \times 10^9/L$ con un 15% de niños presentando un recuento de plaquetas por debajo de $10 \times 10^9/L$.

La extensión en sangre periférica muestra blastos en la gran mayoría de los casos; sin embargo, en el 10% de los enfermos, en particular aquellos con cloromas, los blastos periféricos son difíciles de detectar.

La confirmación diagnóstica se obtiene al identificar más de un 20% de células en medula ósea, con las características morfológicas, citoquímicas e inmunofenotípicas descritas para estas células leucémicas.

El diagnóstico también se establece mediante la evidencia extramedular de blastos leucémicos proliferantes en tejidos blandos con confirmación histológica de diferenciación mieloide (cloromas). (Antillón y col, 2007).

En el 80-90% de los casos el linaje mieloide se puede diagnosticar por los estudios morfológicos y citoquímicas. En el resto de los casos, en particular, si la medula ósea tiene escasos blastos, son necesarias otras técnicas para determinar el linaje. El análisis del inmunofenotipo puede ser de gran ayuda en los casos de FAB M0 o M7. Los estudios cito genéticos o moleculares son fundamentales para confirmar el diagnóstico y aportar una importante información sobre el pronóstico. (Acosta, Julio, 2007)

Clasificación de los subtipos de la LMA

La mayoría de las personas con un diagnóstico de LMA tiene uno de los ocho subtipos. Está basada en el sistema de clasificación francés, estadounidense y británico (FAB, por sus siglas en inglés) que usan muchos médicos. El tratamiento es similar para la

mayoría de estos subtipos, con la excepción de M3: leucemia promielocítica aguda (LPA). El tratamiento para la LPA es diferente. (Karp, 2011). Otra clasificación utilizada es la Organización Mundial de la Salud.

Clasificación Francesa-Americana-Británica (FAB) de la leucemia mieloide aguda (LMA)

En 1976 un grupo de expertos franceses, estadounidenses y británicos decidió dividir las leucemias mieloides agudas en subtipos, del M0 al M7, según en el tipo de célula del cual la leucemia se ha desarrollado y cuán maduras son las células. Esto se basó principalmente en criterios citomorfológicos y citoquímicos de las células leucémicas, se revisó en 1985 y se inició a aplicar la inmunofenotipificación para algunos casos difíciles (marcada indiferenciación, infidelidad lineal con expresión de fenotipos aberrantes).

En 1997, la Organización Mundial de la Salud (OMS) revisó la clasificación FAB incluyendo los criterios morfológicos y del inmunofenotipo y rebajó el porcentaje de blastos mieloides al 20% para el diagnóstico de LMA. En 2001, nuevamente la OMS revisó la clasificación e incluyó además de los datos morfológicos, citoquímicos e inmunofenotípicos, algunos de los hallazgos genéticos.

Las características del inmunofenotipo de LMA no están incluidas en la clasificación FAB, ni tampoco en OMS, aunque es evidente que es imprescindible para el diagnóstico inicial, así como para el seguimiento, incluyendo la enfermedad mínima residual (EMR). Además, en la actualidad, conocemos que determinados inmunofenotipos se asocian con algunas aberraciones cromosómicas y por tanto, se pueden correlacionar con el pronóstico. (López, 2015)

Subtipo de FAB	Nombre
M0	Leucemia mieloblástica aguda indiferenciada
M1	Leucemia mieloblástica aguda con maduración mínima
M2	Leucemia mieloblástica aguda con maduración

M3	Leucemia promielocítica aguda (APL)
M4	Leucemia mielomonocítica aguda
M4 eos	Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia
M5	Leucemia monocítica aguda
M6	Leucemia eritroide aguda
M7	Leucemia megacarioblástica aguda

Los subtipos M0 al M5 comienzan todos en formas inmaduras de leucocitos. La LMA M6 comienza en formas inmaduras de eritrocitos, mientras que la LMA M7 se inicia en formas inmaduras de megacariocitos. (Acosta, Julio, 2007)

Clasificación de la LMA de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

El sistema de clasificación FAB es útil y se sigue usando comúnmente para agrupar la LMA en subtipos. Sin embargo, este sistema no toma en consideración muchos de los factores que hoy día se sabe afectan el pronóstico. La OMS ha desarrollado un sistema más nuevo que incluye algunos de estos factores para tratar de clasificar mejor la LMA.

El sistema de OMS divide la LMA en varios grupos:

- LMA con ciertas anomalías genéticas
- LMA con una translocación entre los cromosomas 8 y 21
- LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 16
- LMA con una translocación entre los cromosomas 9 y 11
- APL (M3) con una translocación entre los cromosomas 15 y 17
- LMA con una translocación entre los cromosomas 6 y 9
- LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 3
- LMA (megacarioblástica) con una translocación entre los cromosomas 1 y 22
- LMA con cambios relacionados con mielodisplasia
- LMA relacionado con administración previa de quimioterapia o radiación
- LMA no especificada de otra manera (esto incluye casos de LMA que no corresponde a uno de los grupos anteriores, y es similar a la clasificación FAB.)

- LMA con maduración mínima (M1)
- LMA con maduración (M2)
- LMA con maduración (M2)
- Leucemia mielomonocítica aguda (M4)
- Leucemia monocítica aguda (M5)
- Leucemia eritroide aguda (M6)
- Leucemia megacarioblástica aguda (M7)
- Leucemia basófila-aguda
- Panmielosis con fibrosis aguda
- Sarcoma mieloide (también conocido como cloromas o sarcoma granulocítico).
(Karp, 2011)

Tratamiento

Un diagnóstico de LMA se asocia con una amplia gama de resultados y planificación del tratamiento. Hay varios factores que afectan la selección y el resultado del tratamiento, incluyendo;

- El subtipo de LMA que tiene el paciente.
- Los resultados del análisis citogenético.
- Si ha recibido quimioterapia en el pasado para tratar otro tipo de cáncer.
- Si ha tenido un síndrome mielodisplásico (MDS, por sus siglas en inglés) u otro tipo de neoplasia.
- Si la LMA se encuentra en su sistema nervioso central.
- Si la enfermedad no ha respondido al tratamiento, o si ha sufrido una recaída de la LMA.
- La presencia de una infección sistémica en el momento del diagnóstico.
- Su edad y su estado de salud en general.

Entre el 80% y el 90% de los niños con LMA pueden alcanzar RC y cerca del 50% de ellos permanecen libres de enfermedad cinco años después de haber sido diagnosticados -y son probablemente curados- cuando son tratados con un régimen adecuado de quimioterapia. (Antillón y col, 2007)

El tratamiento estándar para la LMA es la poliquimioterapia inmediatamente después del diagnóstico. El tratamiento se divide en dos fases: inducción a la remisión, seguido por el de post-remisión (consolidación). El objetivo del tratamiento es erradicar el clon leucémico y así alcanzar la RC, que se manifiesta por el recuento normal de sangre periférica y por la celularidad normal de la médula ósea, con menos de un 5.0% de mieloblastos.

Esto no demuestra que haya leucemia en sangre y el estadio de remisión debe mantenerse durante 4 semanas. La remisión con quimioterapia de inducción, en las LMA, es del 60-70%. A pesar del estado de remisión aparente, pueden encontrarse células leucémicas indetectables, que forman lo que se denomina enfermedad residual mínima, que necesitará ciclos posteriores de consolidación para alcanzar la curación. (Sala y col, 2007).

El tratamiento de quimioterapia consta de tres fases. Fase de Inducción: es el término para el inicio del tratamiento con quimioterapia, suele durar de 4 a 5 semanas. Fase de Consolidación: es la administración de un tratamiento intensivo, inmediatamente tras finalizar la inducción. Fase de Mantenimiento: se incluye hasta 3 años después de haber completado los ciclos de tratamiento. (Montoya, Villota, & Rodríguez, 2013).

De igual manera la terapia de mantenimiento no ha sido utilizada de manera rutinaria en muchos protocolos, hay estudios que sugieren que esta terapia puede omitirse si se da un tratamiento suficientemente intenso en el período inmediato posterior a la remisión.

Dos estudios randomizados con o sin terapia de mantenimiento -CCG 213 11 y LAME 91 13- demostraron la falta de beneficio de la terapia de mantenimiento, e incluso

sugiriendo disminución de la sobrevida global con esta terapia, probablemente debido a que la exposición a bajas dosis de quimioterapia puede contribuir a desarrollar resistencia clínica y fallo en la terapia en pacientes que recaen.

El tratamiento óptimo de la LMA requiere del control de la enfermedad ya sea en la medula ósea, o el cualquier otro sitio del organismo; de tal manera que además de la quimioterapia sistémica, el tratamiento del SNC constituye un componente integrado en muchos protocolos; este tratamiento es generalmente con quimioterapia intratecal y sin radioterapia craneal , ya que no ha sido adecuadamente demostrada la verdadera eficacia de esta última modalidad en el mejoramiento de la sobrevida en LMA pediátrica. (Antillón y col, 2007)

Primera Fase de Inducción-AD1

El objetivo principal en el tratamiento de LMA es obtener una remisión prolongada. Para obtener mejores resultados en la terapia de inducción a la remisión deben combinarse medicamentos con una secuencia que induzca una rápida hipoplasia medular. La combinación de un medicamento ciclo-celular-específico citarabina y uno no-ciclo-celular-específico daunorubicina continúa siendo la base de la terapia de inducción a la remisión. (Antillón y col, 2007)

Todos los pacientes incluidos en este protocolo iniciarán quimioterapia tan pronto se haya conseguido estabilización metabólica y/o hematológica y/o coagulación, sin retrasar el inicio de la inducción por más de 72 horas.

La mayoría de los regímenes de inducción a la remisión comprenden tres días de antraciclinas más siete días de citarabina obteniéndose la remisión en cerca del 80% de los pacientes pediátricos. Con el propósito de intensificar la terapia, una tercera droga, etoposido ó 6-thioguanina usualmente ha sido agregada a esta combinación; un estudio randomizado demostró que no hubo diferencia en el porcentaje de RC o en la sobrevida global entre los pacientes pediátricos con LMA que recibieron 6-thioguanina y aquellos que recibieron etoposido.

Con dos cursos de inducción de esta combinación de tres drogas y una adecuada terapia de soporte, más del 90% de los niños van a obtener RC; el porcentaje de enfermedad resistente al final de la inducción en niños nuevos con LMA es de aproximadamente 5%, y la mortalidad temprana no debería de exceder 2%. (Antillón y col, 2007)

Con el propósito principal de mejorar la sobrevida a largo plazo, más que el de incrementar las tasas de RC, se han utilizado varias estrategias para intensificar la terapia de inducción; en estas estrategias generalmente se ha substituido daunorrubicina por idarrubicina o mitoxantrone, también se ha incrementado las dosis de citarabina, o reducido el intervalo entre los ciclos iniciales de quimioterapia (“intensive timing”). Los porcentajes de CR obtenidos utilizando estos modelos han sido similares, o en algunos casos menores (debido a la toxicidad) que aquellos obtenidos con citarabina y daunorrubicina más 6-thioguanina o etoposido.

Se ha reportado una mejor reducción de blastos en médula ósea cuando se utiliza idarrubicina en sustitución de daunorrubicina, principalmente en los pacientes de alto riesgo; aunque se obtienen similares tasas CR. Por otra parte, la toxicidad de la inducción se ve disminuida en regímenes que utilizan daunorrubicina en lugar de doxorubicina, por lo menos en lo que respecta a la disminución de la incidencia de tiflitis. (Antillón y col, 2007)

El objetivo de la terapia de inducción es eliminar los blastos leucémicos que estén visibles en la sangre y la médula ósea. En general, si las células blásticas siguen siendo evidentes luego del primer ciclo de quimioterapia de inducción, se administra un segundo ciclo de la misma quimioterapia.

Todos los pacientes incluidos en este protocolo iniciarán quimioterapia tan pronto se haya conseguido estabilización metabólica y/o hematológica y/o coagulación, sin retrasar el inicio de la inducción por más de 72 horas.

- Ara-C 100 mg/m²/día IV. Infusión continua por 48 horas (días 1-2), seguido de: Ara-C 100 mg/m²/dosis, IV. Infusión de 30 minutos cada doce horas, los días 3-8 (12 dosis en total)
- Daunorrubicina 30 mg/m²/día IV. Infusión de 4 horas, administrada previa a la administración de las dosis 1, 3 y 5 de Ara-C (días 3, 4 y 5).
- Metrotexate-Hidrocortisona-Ara-C intratecal en dosis de acuerdo a la edad, en el día 1 de la inducción. En los casos de hiperleucocitosis (GB>200,000/mm³.) y blastos en la sangre periférica debe diferirse la primera punción lumbar (PL) hasta que haya reducción en los blastos periféricos preferiblemente hasta <100,000/mm³. (Antillón, y otros, 2007)

Factores del pronóstico de la LMA

En los últimos años, las investigaciones se han concentrado en determinar por qué algunos pacientes tienen una mejor probabilidad de curación que otros. Las diferencias entre pacientes (o sus leucemias) que afectan la respuesta al tratamiento se llaman factores pronósticos. Los factores pronósticos ayudan a los médicos a decidir si las personas con cierto tipo de LMA deben recibir más o menos tratamiento. Algunas de éstas incluyen: (Moreno, 2016)

- Factores derivados del huésped

En la actualidad se sabe que la edad no tiene valor pronóstico, aunque existían estudios en los que niños con leucemia monoblástica menores de 1 año parecían tener peor pronóstico que los mayores de 1 año. Por el contrario, la raza parece tener un cierto significado pronóstico, dado que algunos estudios demostraron que la supervivencia de los niños afroamericanos e hispanos era peor que la de los pacientes de raza blanca (35% vs 45%).

El estado nutricional en el momento del diagnóstico también tiene un impacto pronóstico en la supervivencia, se ha comprobado que los enfermos con un percentil inferior al 10 o superior al 95, tienen una supervivencia global inferior a la de los pacientes de percentiles intermedios. Esta diferencia es consecuencia de la mayor toxicidad de tratamiento en los grupos extremos. (López, 2015)

- Factores derivados de la respuesta a la terapia

No es sorprendente que lo bien que responda (y con qué rapidez) la leucemia al tratamiento también afecta al pronóstico a largo plazo. Las mejores respuestas se han relacionado con mejores resultados a largo plazo.

Una remisión (remisión completa) generalmente se define como ausencia de evidencia de la enfermedad después del tratamiento. Esto significa que la médula ósea tiene menos de un 5% de células blásticas, las cuentas de células sanguíneas están dentro del rango normal, y no hay otros signos o síntomas de la enfermedad. Una remisión molecular completa significa que no hay evidencia de células leucémicas en la médula ósea aun cuando se usan pruebas muy sensibles como la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Enfermedad residual mínima es un término que se usa después del tratamiento cuando no se pueden encontrar células leucémicas en la médula ósea con pruebas convencionales (como la observación de las células con un microscopio, pero pruebas más sensibles (como citometría de flujo o reacción en cadena de la polimerasa) detectan evidencia de que aún hay células leucémicas en la médula ósea.

Enfermedad activa significa que, o hay evidencia de que la leucemia aún está presente durante el tratamiento, o que la enfermedad ha regresado (recaída) después del tratamiento. Se considera que un paciente tiene recurrencia de la enfermedad si existen más de 5% de células blásticas en la médula ósea. (Sociedad Argentina de Hematología , 2012).

- Factores pronósticos dependientes de las características de la enfermedad

Anomalías de los cromosomas

Las células de LMA pueden tener muchos tipos de cambios cromosómicos, algunos de los cuales pueden afectar el pronóstico de una persona. Las que se presentan a continuación son algunas de las más frecuentes, pero hay muchas otras. No todos los pacientes tienen estas anomalías. Los pacientes sin ninguna de estas anomalías usualmente tienen un pronóstico de entre favorable y no favorable.

Anomalías favorables:

- Translocación entre los cromosomas 8 y 21 (visto con más frecuencia en pacientes con M2).
- Inversión de cromosoma 16 (visto en con más frecuencia en pacientes con M4 eos) o una translocación entre el cromosoma 16 y así mismo.
- Translocación entre los cromosomas 15 y 17 (visto con más frecuencia en pacientes con M3). (López, 2015)

Anomalías desfavorables:

- Eliminación (pérdida) de parte de cromosoma 5 o 7 (no tipo específico de LMA).
- Translocación o inversión del cromosoma 3.
- Translocación entre los cromosomas 6 y 9.
- Translocación entre los cromosomas 9 y 22.
- Anomalías del cromosoma 11 (en el lugar q23).
- Cambios complejos que afectan varios cromosomas (ningún tipo específico de LMA). (López, 2015)

Mutaciones genéticas

Las personas cuyas células leucémicas presentan ciertas mutaciones genéticas podrían tener un mejor o peor pronóstico. Por ejemplo, aproximadamente un paciente de cada tres con LMA tienen una mutación en el gen FLT3. Estas personas tienden a tener un peor pronóstico, pero los medicamentos nuevos que atacan a este gen anormal están bajo estudio actualmente, lo que puede conducir a mejores resultados. Por otro lado, las personas con cambios en el gen NPM1 (y no otras anomalías) parecen tener un mejor pronóstico que las personas sin este cambio. Los cambios en el gen CEBPA también están asociados con un mejor pronóstico. (Mejia, y otros, 2016)

Marcadores en las células leucémicas

Si las células leucémicas tienen la proteína CD34 y/o P-glicoproteína (producto de gen MDR1) en la superficie, se asocia con un peor pronóstico.

- Recuento de glóbulos blancos
- Un recuento alto de glóbulos blancos (>100,000) al momento del diagnóstico está asociado a un peor pronóstico.
- Trastorno sanguíneo previo que conduce a la LMA.
- Tener un trastorno sanguíneo previo, tal como síndrome mielodisplásico, está asociado con un peor pronóstico.
- LMA relacionada con el tratamiento.
- La LMA que se desarrolla después del tratamiento para otro cáncer suele estar asociada a un peor pronóstico. (Peña y col, 2014)

Infección

Si al momento del diagnóstico existe una infección sistémica activa (sangre), esto causa que haya más probabilidad de que el pronóstico sea desfavorable.

Durante el tratamiento para la LMA, la deficiencia de neutrófilos y monocitos (tipos de glóbulos blancos) puede provocar una infección causada por bacterias y hongos que suelen estar presentes en el ambiente, que afecta la piel y la nariz, la boca o el colon. El riesgo de infección puede aumentar porque la quimioterapia daña las mucosas de la boca y de los intestinos, facilitando que las bacterias entren en la sangre. Cuando el conteo de glóbulos blancos es bajo y el riesgo de infección aumenta, se administran antibióticos para prevenir o tratar la infección. (T. Lehrnbecher, 2004)

Puede que el único signo de infección en un paciente con un conteo muy bajo de glóbulos blancos sea un aumento de la temperatura a 101° F (38. 3° C) o más, o la aparición de escalofríos. Otros signos de infección pueden incluir: tos persistente; sensibilidad en un sitio propenso a infecciones, como por ejemplo la zona en torno al ano o los senos paranasales; dolor de garganta; dolor al orinar; o heces blandas frecuentes.

Células leucémicas en el sistema nervioso central

La leucemia que se ha propagado al área que circunda el cerebro y la médula espinal puede ser difícil de tratar, ya que la mayoría de los medicamentos de quimioterapia no pueden alcanzar esa área. (Karp, 2011)

Prevención de la infección

- Prevención de la infección con *Pneumocystis jirovecii*:

Todos los pacientes recibirán trimetoprim/sulfametoxazol 150/750 mg/m²/día. V.O. dividida en dos dosis diarias durante tres días consecutivos por semana, durante todo el tratamiento, iniciando después de finalizada la primera inducción.

- Prevención de infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en los pacientes neutropénicos, usualmente las bacterias surgen de la flora endógena del paciente.

Debido a la asociación frecuente entre las infecciones con *Streptococcus viridans* y *Streptococcus mitis* y las mucositis secundarias a altas dosis de Ara-C, es recomendable realizar profilaxis con Vancomicina + Ciprofloxacina oral, iniciando desde el final de cada bloque de HD Ara-C hasta que la cuenta de neutrófilos absolutos sea $>500/\text{mm}^3$ y en ascenso. (Antillón y col, 2007)

- Prevención de infecciones por hongos

Durante los bloques de inducción y al final de cada bloque de HD ARA-C, es recomendable realizar profilaxis con Fluconazol (voriconazole) una dosis diaria, hasta que la cuenta de neutrófilos absolutos sea $>500/\text{mm}^3$ y en ascenso.

No se ha estudiado la función de la profilaxis antifúngica en los niños con LMA mediante ensayos aleatorizados prospectivos. No obstante, en dos informes de metaanálisis, se indicó que la profilaxis antifúngica en los niños con LMA, durante la neutropenia inducida por el tratamiento o durante el trasplante de médula ósea, no reduce la frecuencia de infecciones fúngicas invasivas y, en algunos casos, la mortalidad sin recaída. Sin embargo, en otro estudio en el que se analizó a 1.024 pacientes con LMA tratados en el ensayo clínico COG-AAML0531 (NCT00372593), no se notificó ningún beneficio de la profilaxis antifúngica en las infecciones fúngicas ni en la mortalidad sin recaída. (Antillón y col, 2007)

No obstante, en varios ensayos aleatorizados de adultos con LMA, se notificó un beneficio importante en la reducción de las infecciones fúngicas invasivas con la administración de profilaxis antifúngica. En dichos estudios, también se compararon los efectos adversos en función del costo; cuando la eficacia de reducir las

infecciones fúngicas invasivas se equilibra con estos otros factores, posaconazol, voriconazole, caspofungina y micafungina se consideran opciones razonables.

Fiebre y neutropenia

Definiremos como fiebre, cualquier temperatura oral (o su equivalente) $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o cualquier temperatura oral (o su equivalente) $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ sostenida por más de una hora. Definiremos como neutropenia severa la cuenta de neutrófilos absolutos $<500/\text{mm}^3$. (Lillian Sung, 2007)

En caso de fiebre y neutropenia

- El paciente debe ser ingresado para recibir tratamiento intrahospitalario.
- Debe suspenderse la quimioterapia.
- Efectuar inmediatamente cultivos y examen radiográfico del tórax.
- Iniciar inmediatamente una terapia antibiótica sistémica de amplio espectro, se sugiere aminoglucósido + cefalosporina tercera generación.
- Considerar las indicaciones de vancomicina, particularmente recordar la asociación entre *Streptococcus viridans* y HD Ara-C.
- Si hay bacteria cultivada y persiste la fiebre: modificar el tratamiento en base al resultado del antibiograma.
- Todo paciente que persiste febril y neutropénico después de 5 días de antibióticos debe iniciar Anfotericina B.
- El tratamiento antibiótico no deberá ser discontinuado antes de 7 días (deberá continuarse hasta 4º-5º día afebril).
- Los pacientes que inicien terapia antifúngica deberán continuarla al menos durante dos semanas si no se demuestra infección por hongos; y por 4-6 semanas si hay infección por hongos evidente y grave.

En un estudio aleatorizado de niños con LMA en el que se evaluó el factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) administrado después de la quimioterapia de inducción, se mostró una reducción en la duración de la neutropenia, pero ninguna

diferencia en cuanto a complicaciones infecciosas o mortalidad. Se notificó una tasa de recidiva más alta en niños con LMA, expresando la isoforma IV receptora del G-CSF con defecto de diferenciación. Por tanto, el uso profiláctico sistemático de factores de crecimiento hematopoyético no es recomendable en niños con LMA.

Infección bacteriana documentada

En caso de infección documentada, el tratamiento empírico debe ser ajustado inmediatamente cuando se identifique el agente etiológico

Infección fúngica localizada

- En el caso de sospecha de infección fúngica localizada (disfagia, estomatitis, diarrea de origen desconocido) está indicado el tratamiento local con Nistatina.
- En aquellos casos que se demuestre como una infección fúngica localizada difícil de tratar Fluconazol 6 mg./Kg/día V.O. dividido en una o dos dosis o Ketoconazole 10 mg./Kg/día V.O. dividido en una o dos dosis diarias (no usar concomitantemente fármacos que alteren el pH gástrico como antiácidos o bloqueadores receptores H1).
- Infección fúngica sistémica o grave
- En el caso de sospecha o demostrada infección micótica sistémica o grave (Fungemia, absceso pulmonar, hepático o esplénico) se debe iniciar inmediatamente tratamiento con Anfotericina B. (Antillón y col, 2007)

La dosis inicial de Anfotericina B 0.25 mg/Kg /día IV.

La infusión IV. Debe ser en 4-6 horas.

La dosis final (terapéutica) será alcanzada en 4 días:

1er día = 0.25 mg/Kg/día

2º día = 0.50 mg./Kg/día

3er día = 0.75 mg./Kg/día

4º día = 1 mg./Kg/día

- Debido a que el efecto colateral más importante de la Anfotericina B es la tubulopatía renal con grave pérdida de electrolitos principalmente K^+ , se debe dar una hidratación vigorosa en conjunto con suplemento IV de K^+ con el propósito de mantener los valores plasmáticos de $K^+ > 3 \text{ mEq/L}$. También es necesario realizar controles periódicos de la función renal.
- El voriconazole puede ser también indicado, habitualmente la dosis es cada 12 horas y es de acuerdo con el peso del niño:

Para la terapia oral: $> 40 \text{ kg}$, 200 mg; si el peso es 25 – 40 Kg, 150 mg; si 15-25 Kg, 100 mg, si $< 15 \text{ Kg}$ debe ser consultado con el infectólogo.

Para la terapia intravenosa la dosis de carga es de 6 mg/kg x 2; luego 4 mg/kg cada 12 horas, máximo 400 mg diario. Dosis de 8-12 mg/kg/día en infecciones graves. (Jesús Fortún, 2011)

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento antibiótico depende de cada paciente en particular; los determinantes críticos incluyen el estado general, la aparición de foco clínico, el rescate microbiológico, la recuperación de neutrófilos y la curva térmica, sobre cuya base se adecuará su duración.

En principio, todos los pacientes deben recibir el tratamiento empírico en forma parenteral, posteriormente se modificará según los factores antes mencionados. En aquellos pacientes con documentación de foco o aislamiento microbiológico se completará el tratamiento según el organismo aislado. (López, Aurenty, & Rosales, 2015)

En los últimos años se produjeron avances significativos en el tratamiento ambulatorio de estos pacientes. La posibilidad del alta en forma temprana es beneficiosa, ya que evita el hospitalismo y el riesgo de infección intrahospitalaria. En la actualidad, los pacientes clasificados como de bajo riesgo pueden realizar tratamiento por vía oral

luego de un curso corto de tratamiento parenteral. En general se considera entre 7 a 10 días de tratamiento según la clasificación del paciente. (Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría, 2008).

Factores de riesgo

Las infecciones fúngicas están presentes en el 40% de las necropsias de los pacientes con neoplasias hematológicas; jugando los neutrófilos un papel crucial en el control de estas infecciones. En estos enfermos concurren contemporáneamente muchos factores de riesgo: la neutropenia prolongada (quimioterapia o invasión de médula ósea por células neoplásicas), el déficit de función fagocítica (quimioterapia), el déficit de inmunidad celular (uso de esteroides o análogos de purinas e irradiación corporal total), rotura de barreras cutáneo mucosas (catéteres y mucositis), utilización previa de antibióticos de amplio espectro o de profilaxis antifúngica y la nutrición parenteral son algunos de ellos. (López, Aurenty, & Rosales, 2015)

Recientemente este grupo de pacientes ha sido estratificado, atendiendo a distintos factores de riesgo para así llevar a cabo estrategias de profilaxis y tratamiento más dirigidas. Los factores más importantes en el desarrollo de infección fúngica invasora son: el nivel de depresión del estado inmune celular y, en particular, la intensidad y la duración de la neutropenia.

De acuerdo con estos dos parámetros, los pacientes se pueden clasificar en tres principales grupos de riesgo:

- a) **Riesgo Alto:** En presencia de neutropenia profunda (recuento de neutrófilos 14 días) o una deficiencia importante de la inmunidad celular como consecuencia de quimioterapia, radioterapia, citomegalovirus (CMV), enfermedad de injerto contra huésped o tratamiento con corticoides, agentes anti-TNF- α o alemtuzumab. Este grupo incluye trasplante de células madre alogénicas, leucemias agudas (mieloide o linfoide) y síndrome mielodisplásico durante la inducción, reinducción o terapia de rescate.

En los niños con LMA de riesgo alto, la incidencia calculada de infecciones bacterianas graves es de 50 a 60 % y la incidencia calculada de infecciones fúngicas invasivas es de 7,0 a 12,5 %. Se han analizado varios abordajes en términos de reducción de la morbilidad y la mortalidad por infecciones en niños con LMA.

- b) Riesgo Intermedio: La duración de la neutropenia suele ser de 7 -14 días, y este grupo incluye compatibilidad del antígeno leucocitario humano en trasplante de células madre alogénicas, leucemias agudas y síndromes mielodisplásico durante consolidación o intensificación de la quimioterapia.
- c) Riesgo bajo: se caracteriza por neutropenia menor de 7 días. La neutropenia es el factor de riesgo de desarrollo de infección más importante en el paciente oncológico. Aunque se puede presentar de forma espontánea en el contexto de la enfermedad de base, en la gran mayoría de ocasiones tiene lugar como consecuencia de la quimioterapia antitumoral. Son numerosos los agentes quimioterapéuticos utilizados en el paciente oncológico. (Lemus Mejias , 2014)

7. DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio

El presente estudio es de tipo, descriptivo, retrospectivo de corte transversal.

Área de estudio

El estudio se realizó en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” de Managua, ubicado en el Barrio Ariel Darce, es un hospital de referencia nacional que cuenta con la atención especializada para la atención al cáncer.

Periodo de estudio

El estudio fue realizado en el periodo comprendido entre enero 2015 a diciembre 2017.

Población de estudio

El Universo estuvo constituido por todos los pacientes pediátricos que ingresaron con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e iniciaron la primera fase de inducción en el servicio de Hemato-Oncología. Este universo es de 37 niños registrados durante los tres últimos años, que constituyen el periodo de estudio. (Hospital Infantil Manuel de Jesus Rivera "La Mascota", 2015 - 2017)

Muestra

La muestra estimada para el presente estudio fue de la totalidad del universo (37), pero en base a lo establecido en los criterios de inclusión, la muestra productora de datos fue de 29 debido a que ocho expedientes no se encontraban disponibles o no cumplían con los criterios de elegibilidad.

Tipo de muestreo

El tipo de muestreo para el presente estudio se estableció a través de un muestreo no probabilístico de tipo intencional.

Unidad de análisis

La unidad de análisis fueron los 29 expedientes de niños con LMA que constituyeron parte de la muestra productora de datos.

Criterio de inclusión

1. Pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda que iniciaron la primera fase de inducción cuyos expedientes estuvieran completos.
2. Pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda que iniciaron la primera fase de inducción cuyos expedientes la escritura fuera legible y no tuvieran enmendaduras.
3. Pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda que iniciaron la primera fase de inducción cuyos expedientes estuvieran disponibles en el área de estadística. .

Criterio de exclusión

1. Pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda que iniciaron la primera fase de inducción cuyos expedientes se encontraban incompletos.
2. Pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda que iniciaron la primera fase de inducción cuyos expedientes no estaban disponibles en el área de archivo.

3. Pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda que iniciaron la primera fase de inducción cuyos expedientes presentaban enmendaduras, daños e ilegibilidad de la lectura de los datos y dificultaron la recolección de información.

Elaboración y validación del instrumento y proceso de aplicación para la recolección de la información

a) Elaboración del instrumento

El proceso para la elaboración del instrumento se basó en los objetivos del estudio y o referenciado en el marco teórico, origen de la delimitación de las variables, de su definición y operativización, proceso que permitió la elaboración de los acápites o preguntas que fueron parte del cuestionario, el cual fue revisado inicialmente por expertos en la temática (prueba de jueces).

Instrumento de recolección de la información: Para cumplir con los objetivos del estudio se elaboró en primera instancia un cuestionario, que incluye datos generales de los pacientes con LMA, datos del tipo de leucemia identificada y la terapéutica de fase inicial de inducción aplicada así como información sobre los antimicrobianos utilizados como profilaxis, los procesos infecciosos identificados, la terapia aplicada para estos procesos y la evolución del paciente.

Previo a la elaboración del instrumento para la obtención de los datos se revisaron algunos expedientes con el fin de valorar la información contenida en los mismos, permitiendo realizar adecuaciones antes de su aplicación definitiva.

b) Recolección de la información

Fuentes de Información: Para la obtención de la información se utilizaron fuentes secundarias (recopilación documental), como la revisión del expediente clínico de los 29 niños que fueron parte de la muestra de estudio y obtenidos de los archivos del hospital, según datos de registro del servicio de Hemato-Oncología.

c) Técnica de recolección de la información

La información fue recolectada por el mismo investigador, posterior a la solicitud de permiso a la dirección del hospital, para la realización del estudio y obtención del mismo. Se solicitaron 5 expedientes por día hasta que se concluyó la recolección llenando los cuestionarios con la información obtenida de estos expedientes. Posteriormente se introdujo la información recolectada en una base de datos computarizada.

Registro y análisis de los datos

Previo al registro y análisis de los datos se realizó una revisión de los cuestionarios o registros de los datos obtenidos de las fuentes secundarias, con el fin de analizarlos e identificar posibles incongruencias, omisiones o errores, con la posibilidad de corregirlos. Esta actividad se realizó con el fin de garantizar la calidad de la información.

Para el análisis de los datos se elaboró una base de datos en el programa estadístico SPSS versión 21.0 para Windows. Luego se realizó un análisis univariado de tipo descriptivo utilizando los estadísticos siguientes: frecuencia absoluta y frecuencia relativa (porcentajes). Para el análisis bivariado se utilizarán la frecuencia absoluta y frecuencia relativa.

Se elaboraron cuadros de frecuencia a partir del programa estadístico que permitió identificar datos de interés para establecer el análisis bivariado que dieran respuesta a los objetivos específicos. La presentación de los resultados se hizo en cuadros y gráficos contruidos en Word y Power Point respectivamente.

Control de calidad de los datos

Con el fin de garantizar la confiabilidad y validez de la información recabada se elaboraron los instrumentos hasta que las variables estuvieron claramente definidas y especificadas. También se recurrió a personas expertas (prueba de jueces) para que

revisaran el instrumento de recolección de la información con el fin de conocer si cumple con la finalidad establecida. Así mismo toda la información fue recabada por el autor del presente trabajo con el fin de disminuir errores en el llenado del cuestionario.

Aspectos éticos de la investigación

El uso de la información recopilada será de estricta confidencialidad y utilizada solo con fines de las investigaciones realizadas por lo que se utilizó solo la información que es de utilidad para el estudio, sin modificación, o alteración de los datos ni los diagnósticos o cualquier contenido del mismo, la información se mantiene en anonimato y confidencialidad sobre los nombres de los pacientes y personal médico tratante. La información se dará a conocer en la institución para que médico y el personal gerencial, conozcan el comportamiento de esta patología.

Variables de estudio

Enunciado de variables según objetivos

1. Caracterizar a los pacientes con LMA con complicaciones infecciosas
 - Edad
 - Sexo
 - Procedencia
 - Estado nutricional

2. Conocer la condición de los pacientes diagnosticados con LMA durante la primera fase de inducción
 - Manifestaciones clínicas de ingreso
 - Sub tipo de LMA diagnosticada
 - Quimioterapia aplicada
 - Profilaxis antimicrobiana

3. Identificar las características del proceso infeccioso y la terapéutica antimicrobiana aplicada a los pacientes durante la primera fase de inducción.

- Tipo de proceso infeccioso diagnosticado
- Días de la fase de inducción en que se presentó el proceso infeccioso
- Órgano o sistema afectado en proceso infeccioso
- Resultados de pruebas diagnósticas durante la fase de inducción
- Terapéutica antimicrobiana instaurada ante el proceso infeccioso
- Tratamiento según Patrón de susceptibilidad por cultivo
- Terapéutica de cambio

4. Determinar la condición de egreso del paciente durante la primera fase de inducción.

- Condición de egreso de los pacientes en estudio

8. RESULTADOS

Se encontró que entre la edad de 1 a 5 años fueron 41.3%(12), 34.4%(10) del grupo de edad 11 a 14 años, 17.2% (5) entre las edades de 6 a 10 años y 6.8%(2) los niños menores de un año. La media de edad en este estudio fue de 7 años con una desviación estándar de 5.01. El sexo Masculino el 55.1%(16) con una relación de 1.2 varones por 1 mujer que representaron el 44.8%(13).

Según la procedencia el 24.1%(7) eran de Managua, seguido del 17.2%(5) que procedían de Masaya, 13.7%(4) Matagalpa, 6.8% (2) aportaron Estelí, Granada, Ocotal y la RACCN cada uno; 3.4%(1) Boaco, Chontales, Honduras, Nueva Guinea y Somoto respectivamente. El 75.9%(22) de los niños incluidos en el estudio tenía un estado nutricional normal comparada con el 17.2% (5) que poseían desnutrición y un 6.9%(2) que cursaban con sobrepeso. (Ver tabla 1).

El subtipo de LMA M2 el 27.5%(8) fue más frecuente seguido del M4 24.1%(7), el M1 20.7%(6), M0 17.2%(5), M5 6.9%(2) y el M7 3.4%(1). Con respecto a la quimioterapia aplicada en estos niños el 89.6%(26) recibieron el esquema completo, 10.4%(3) no recibieron el esquema completo.

La Terapia antimicrobiana profiláctica contra neumonías por *Pneumocystis Jirovecii* con Trimetoprim/sulfametoxazol no se recibió en un 72.4%(21), solo fue realizada en el 27.5%(8). El uso de Vancomicina y Ciprofloxacina para prevención de infección bacterianas fue en el 51.7%(15) al igual que la prevención de infecciones fúngicas con Fluconazol 51.7%.(15), en contra de un 48.2%(14) que no la recibieron (Ver tabla 2).

La manifestación clínica más común de infección durante la inducción en pacientes que no cursaban con IPI fue diarrea/fiebre y tos/fiebre con 17.2%(5), 13.8%(4) ampollas en la boca/fiebre, 6.9%(2) dolor y ningún síntoma y con 3.4%(1) odinofagia, ampollas en la piel, eritema y tumefacción en el tórax cada uno. El diagnóstico de infección adquirida durante la fase de inducción en pacientes sin IPI fue Síndrome

Diarreico agudo 17.2%(5), Neumonía y Mucositis 10.3%(3) cada uno y 10.3%(3) Amigdalitis, Sepsis dental, Flebitis, Rinofaringitis, Celulitis en ambos miembros, Varicela, Absceso en tórax, Sinusitis, Sepsis y Ningún síntoma respectivamente.

La aparición y desarrollo los síntomas de infección durante la inducción en pacientes sin IPI 41.4%(12) entre el día 1 y el día 7, 24.1%(7) entre el día 8 y el día 15 y un 3.4%(1) después de 15 días de la fase de inducción y no desarrollaron ningún síntoma infeccioso durante la primera fase de inducción cada uno respectivamente. Los focos infecciosos afectados durante el periodo de inducción por infección en pacientes sin IPI fueron 31%(9) sistema Gastrointestinal, 20.7%(6) Sistema Respiratorio, 13.8%(4) Piel y tejidos blandos y 3.4%(1) Multisistémico y ninguno. (Ver tabla 3).

Los pacientes con IPI que iniciaron la primera fase de inducción representaron un 27.6%(8), de los cuales 17.2%(5) se re infectaron, 6.9%(2) pacientes no se re infectaron, 3.4%(1) falleció al segundo día de la fase de inducción. Los síntomas de reinfección 6.9%(2) fueron diarrea/fiebre y tos/ fiebre cada uno respectivamente y 3.4%(1) fue dificultad respiratoria. Los focos infecciosos de reinfección 10.3%(3) fueron Sistema Respiratorio y 3.4%(1) hubo afectación Gastrointestinal y de ambos sistemas respectivamente. Los síntomas de reinfección se presentaron 10.3%(3) entre el día 8 y el día 14 y 6.9%(2) entre el día 1 y el día 7 y no presentaron síntomas de reinfección cada uno respectivamente. (Ver tabla 4)

Dentro de los resultados de exámenes de laboratorio encontrados el conteo de leucocitos al diagnóstico 44.8%(10) estaban entre 10 000 y 50 000 cel x mm³, 37.9%(11) eran menores a 10, 000cel x mm³ y 17.2%(5) tenían un conteo mayor a 50 000 cel x mm³. Con respecto al recuento de neutrófilos al inicio de la inducción 58.6%(17) eran 500 cel x mm³, 34.6%(10) tenían un conteo mayor a 1500 cel x mm³ y 6.9%(2) estaban entre 501 y 1500 cel x mm³. El recuento de neutrófilos al momento de la infección 58.6%(17) era menor a 500 cel/mm³, 17.2%(5) entre 501 y 1500 cel/mm³, y 10.3%(3) >1500 cel/mm³ y no se re infectaron cada uno respectivamente.

La cantidad de plaquetas al inicio de la inducción 51.6%(15) tenían un conteo mayor a 50 000 cel/mm³, 37.9% (11) tenían un conteo entre 20 000 y 50 000 cel x mm³ y un 6.8%(2) tenían un conteo inferior a 20 000 cel x mm³. Al 100% de los niños se les realizó hemocultivo sin identificar ningún aislamiento. Con respecto a los marcadores de fase aguda 96.6%(28) no se les realizó medición sérica de PCT contra un 3,4% que si se realizó. 79.3%(23) no se les realizó PCR contra un 20.7%(6) que si se les realizó. A un 69%(20) no se les realizó IFI contra un 31%(9) que si se les realizó. (Ver tabla 5).

En cuanto a los hallazgos de Ultrasonidos Abdominales al diagnóstico en un 58.6% (17) fue en parámetros normales y 20.7%(6) reportaron Hepatoesplenomegalia como dato de infiltración en órganos abdominales, 6.8%(2) Adenopatías y Hepatomegalia cada uno, Esplenomegalia y Trastornos de la mecánica intestinal 3.4%(1) cada uno respectivamente.

La Radiografía de tórax realizada durante la inducción 79.3%(23) fue normal, en un 10.3%(3) no se realizó, 6.8%(2) reflejaban infiltrado neumónico y 3.4% (1) cursaba con derrame pleural bilateral. (Ver tabla 6).

El esquema de tratamiento antimicrobiano utilizado al diagnóstico de infección durante la inducción 18.2%(6) Imipenem, Vancomicina y Fluconazol; 15.1%(5) Imipenem, Vancomicina, Metronidazol, Anfotericina; Ciprofloxacina, Vancomicina y Fluconazol cada uno respectivamente; 12.1%(4) Imipenem, Vancomicina, Metronidazol y Fluconazol; Imipenem, Vancomicina y Anfotericina cada uno respectivamente; 9.1%(3) Meropenem, Vancomicina y Anfotericina; 6.1%(2) Ciprofloxacina, Vancomicina, Fluconazol y Metronidazol; Meropenem, Vancomicina y Fluconazol cada uno respectivamente y 3.4%(1) Meropenem, Caspofungina, Ampicilina/Sulbactam, Colistin y Valganciclovir; Ceftazidima, Vancomicina y Fluconazol cada uno respectivamente. (Ver tabla 7).

Con respecto a la evolución de los pacientes 79.3%(23) fue egresado vivo y 20.6%(6) fallecieron durante la primera fase de inducción. En cuanto a la edad dentro del grupo que se dio de alta 37.9%(11) tenían de 1 a 5 años, 31%(9) de 11 a 14 años y 10.3%(3) entre 6 y 10 años. De los fallecidos 6.8%(2) tenía entre 6 y 10 años de edad y menores de 1 año cada uno respectivamente; 3.4%(1) de 1 a 5 años y de 11 a 14 años respectivamente. Con respecto al sexo dentro del grupo que se dio de alta 41.3%(12) eran del sexo femenino y 37.9%(11) del sexo masculino. De los fallecidos 17.2%(5) eran del sexo masculino y 3.4%(1) del sexo femenino. Con respecto al estado nutricional del grupo que se egresó 65.5%(19) era adecuado para la edad, 10.3%(3) desnutridos y 3.4%(1) con sobrepeso. De los fallecidos 10.3%(3) eran adecuados para la edad, 6.9%(2) desnutridos y un 3.4%(1) en sobrepeso.

Con respecto a los diagnósticos de egreso del grupo que se dio de alta 17.9%(5) fueron Síndrome diarreico agudo, 10.3%(3) Mucositis, 6.9%(2) Rinofaringitis, 3.4%(1) Amigdalitis, Sepsis Dental, Flebitis, Celulitis en ambos miembros, Neumonía, Abceso en tórax, Sinusitis, Varicela, Infección de herida quirúrgica, Abceso Retrofaringeo, Celulitis orbitaria, Influenza/SDA y LMA cada uno respectivamente. Del grupo de los fallecidos los diagnósticos de egreso fueron 23.8%(4) Neumonía y 3.4%(1) Síndrome diarreico agudo y Sepsis cada uno respectivamente.

En cuanto a los días de estancia hospitalaria dentro del grupo de los pacientes que egresaron 55.2%(16) tuvo una estancia mayor a 29 días, 24.1%(7) tuvieron una estancia de 22 a 28 días. Dentro del grupo de los fallecidos 6.9%(2) tuvieron una estancia hospitalaria de 1 a 7 días y de 15 a 21 días cada uno respectivamente, 3.4%(1) de 8 a 14 días y de 22 a 28 días cada uno respectivamente. Con respecto a los días de la fase de inducción en los que fallecieron los pacientes 10.3%(3) fallecieron posterior al día 15, 6.8%(2) fallecieron entre el día 1 y el día 7 y 3.4%(1) entre el día 8 y el día 14. (Ver tabla 7).

9. DISCUSION

El comportamiento de la leucemia encontrada cumple con lo que se conoce a nivel mundial sobre los canceres en niños donde se menciona que la incidencia es mayor en menores de 5 años representando, disminuye un poco en el grupo de 5 a 9 años y aumenta nuevamente en el grupo de 10 a 14 años. (López, Aurenty, & Rosales, 2015). Sin embargo (López L. M., 2015) refería que la edad más afectada era el grupo entre 7 y 10 años. El sexo Masculino fue el predominante con una relación de 1.2 varones por 1 mujer difiriendo lo encontrado por (Peña y col, 2014) donde se establecía una relación de 1.5 mujeres a 1 varón.

De acuerdo con la procedencia el 24.1% eran de Managua seguido del 17.2% que procedían de Masaya, Matagalpa 13.7%, esto se debe al mayor acceso a los servicios de salud en la capital así como también a la mayor densidad poblacional de esta y del resto de ciudades, otro factor que contribuye a esto es que el Hospital La Mascota es el centro de referencia nacional donde se atienden todos los pacientes con problemas Hemato-Oncológicos. En relación al estado nutricional se encontró 75.9% de los niños tenían un estado nutricional normal a diferencia de lo establecido en la literatura que debido al curso de la enfermedad se observa más frecuente en pacientes con inadecuado estado nutricional. (Hospital Infantil Manuel de Jesus Rivera "La Mascota", 2015 - 2017)

El subtipo de leucemia identificado con mayor frecuencia en este estudio fue M2, los datos encontrados fueron similares a la literatura aislando el M2 en 27.5%, M4 24.1% y el M1 20.7%, la literatura describe que el orden de frecuencia de estos subtipos es el M4 predominantemente seguido de M2 y de M1. (González-Salas, 2012)

El tratamiento estándar para la LMA es la poliquimioterapia inmediatamente después del diagnóstico. El tratamiento se divide en dos fases inducción a la remisión, seguida por el de postremisión o consolidación (Antillón, y otros, 2007). Debido a que nuestro estudio se centra en la primera fase de inducción se analizaron solo los hechos durante

esta fase el 89.6% recibieron el esquema completo, 10.4% no recibieron el esquema completo, debido a que estos pacientes fallecieron durante los días 1 y 7 de la fase de inducción.

El objetivo de la profilaxis antimicrobiana y antifúngica es disminuir la incidencia de infecciones fúngicas invasoras y de las infecciones por *Streptococcus Viridans* y *Streptococcus mitis*. (Antillón, y otros, 2007) En el presente estudio se documentó un cumplimiento de la profilaxis antimicrobiana y antifúngica de un 51.7%, esto se relaciona a que 27.6% tenían IPI y que 20.7% de los pacientes falleció durante la fase de inducción ocasionando que se indicaran tratamientos específicos para dichas patologías. Se evidencio un cumplimiento de apenas 27.6% de la profilaxis para neumonías por *Pneumocystis jirovecii*, esto directamente relacionado a que uno de los principales diagnósticos infecciosos fue la afectación pulmonar así como de los principales diagnósticos en pacientes fallecidos. (T. Lehrnbecher, 2004)

La manifestación clínica más común de infección al diagnóstico fue fiebre/diarrea y fiebre/tos 17.2% cada una respectivamente, datos que son compatibles con lo observado a nivel mundial donde se destaca dentro de los principales afectaciones el aparato gastrointestinal y respiratorio tanto vías aéreas inferiores como superiores, así como a la aparición de los síndromes característicos descritos como síndrome febril. (López, Aurenty, & Rosales, 2015). Con respecto a los sistemas afectados hay una pequeña variación con respecto al orden de frecuencia establecido, lo observado en la literatura muestra un orden de frecuencia de afectación de aparatos destacando la afectación respiratoria, gastrointestinal y partes blandas observándose en este estudio predominio de afectación gastrointestinal, respiratorio y partes blandas. (Molina & Calderon, 2015). Con respecto a la aparición de los síntomas 41.7% desarrollaron los síntomas en los primeros 7 días de la fase de inducción, esto se corresponde con lo observado en la literatura mundial donde se esperan 3 semanas de neutropenia posterior a la aplicación de la quimioterapia. (Riley et al, 1999)

Los eventos infecciosos pueden ser agrupados como nosocomiales intrahospitalarios 30.2%, nosocomiales extrahospitalarios 10.5% y no nosocomiales 59.3%, adecuando esto a los datos encontrados en nuestro estudio se documentó que la aparición y desarrollo los síntomas de infección fue durante los primeros 7 días de la fase de inducción 34.1% que guarda relación con los eventos nosocomiales intrahospitalarios, un 24.1% presento los síntomas al ingreso esto relacionado en su mayoría a que los pacientes vienen referidos de todas las unidades del país considerándose eventos nosocomiales extrahospitalarios y un 17.2% los presentaron entre el día 8 al 14 día y un 3.4% desarrollo síntomas después de 15 días de la fase de inducción, elevando los eventos infecciosos nosocomiales intrahospitalarios hasta un 44.7%, esto se corresponde también por la neutropenia inducida secundaria al tratamiento que permite que patógenos se aprovechen de esta condición. (Molina & Calderon, 2015).

La literatura nos reporta que a nivel mundial que dentro de los hallazgos de laboratorio se observa una disminución de las 3 líneas celulares debido a la falta de proliferación exagerada de formas inmaduras no permitiendo la diferenciación de las todas la series, produciendo citopenias. (López L. M., 2015) Acorde a los datos encontrados en este estudio el conteo de leucocitos al diagnóstico 44.8% era entre 10, 000 y 50 000cel x mm³. En cuanto a la presencia de neutropenia ellos observaron que estaba presente en el 75% de los pacientes, sin embargo, en nuestra experiencia 58.6% de los pacientes tenían menos de 500 neutros al inicio de la fase de inducción y al diagnóstico de infección, sin embargo 17.2% de los pacientes tenían un conteo entre 501 y 1500 neutros lo que nos lleva a la conclusión que muchos de estos pacientes presentaron subsecuentemente neutropenia inducida por la quimioterapia predisponiéndolo a su vez a los procesos infecciosos. (Antillón, y otros, 2007).

Se realizó hemocultivo a 100% de los pacientes no encontrándose ningún aislamiento durante la inducción, sin embargo, al ingreso se reportó un crecimiento de Candida Famata sensible a Fluconazol, la cual resolvió sin complicaciones, comportamiento el cual difirió al observado por (Lemus Mejias , 2014) donde se evidencio la presencia de Infección fúngica invasora en 17.15%, sin embargo el aislamiento reportaba con mayor

frecuencia el de *Candida sp* en un 3.8%, dato que coincide con el porcentaje de aislamiento. (Jesús Fortún, 2011). En cuanto al aislamiento viral mediante IFI se aisló el virus de la influenza, ocasionado en su mayoría a la alta prevalencia de afectación respiratoria difiriendo lo encontrado por (Lillian Sung, 2007) que reportaban infecciones graves con aislamiento viral de Citomegalovirus.

La utilidad de la Ecografía en esta patología nos permitió valorar la infiltración a otros órganos abdominales o linfáticos acorde a lo descrito como curso de la enfermedad dentro del llamado Síndrome infiltrativo encontrándose en nuestro estudio los siguientes hallazgos de Ultrasonidos Abdominales al diagnóstico 58.6% fue en parámetros normales, 20.7% reportaron Hepatoesplenomegalia y 6.8% Adenopatías y Hepatomegalia. (López L. M., 2015) Acorde a las radiografías de tórax 6.8% reflejaban infiltrado neumónico que se correspondió con el diagnóstico de neumonía el cual se presentó en 13.7% de los pacientes, como menciona la literatura de la afectación respiratoria como foco frecuente de infección. (Lillian Sung, 2007)

Acorde con lo descrito en el Protocolo de Tratamiento para niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica cuando hay datos de infección confirmada o datos subjetivos se modifica la profilaxis a terapéutica antimicrobiana en este estudio encontrándose que el esquema terapéutico más usado fue Imipenem, Vancomicina y Fluconazol; seguido de Imipenem, Vancomicina, Metronidazol y Anfotericina; y Ciprofloxacina, Vancomicina y Fluconazol. (Antillón, y otros, 2007) La terapéutica fue empírica dado que no se reportaron aislamientos en los hemocultivos, se realizaron cambios acorde a las características de los procesos infecciosos y a la evolución de los pacientes.

Con respecto a las condiciones de egreso se observó que la literatura describe que la mortalidad temprana no debe pasar el 3% sin embargo se observó que la mortalidad durante la primeras dos semanas de tratamiento fue del 10.3% (López, Aurenty, & Rosales, 2015). La edad más afectada con respecto a la mortalidad fue el grupo de pacientes menores de 1 año el cual fallecieron 100% de los pacientes de este grupo de

edad, difiriendo un poco a lo referido por (López L. M., 2015) quien reportaba que no había un peor pronóstico asociado al diagnóstico a corta edad. En cuanto al sexo la mortalidad estuvo predominantemente en el sexo masculino difiriendo lo encontrado por (Riley et al, 1999) quien encontró que la mortalidad se asociaba al sexo femenino mayormente. Acorde al estado nutricional la mortalidad estuvo más presente en los estados nutricionales inadecuados tanto como en el sobrepeso donde el 50% de los pacientes portadores de esta condición fallecieron, como en la Desnutricion donde un 66.6% de los pacientes portadores de esta condición fallecieron lo que se corresponde a lo encontrado por (López L. M., 2015) quien concluyo que ambos estados representaban un pronóstico desfavorable para esta enfermedad.

Con respecto a los diagnósticos de egreso específicamente de los fallecidos podemos observar que en todos se observó presencia de una o más infecciones lo que se corresponde con la literatura y el comportamiento de la enfermedad, (Riley et al, 1999) quienes evidenciaron la asociación mayor al 40% de las muertes ocasionados por infección bacteriana clínicamente documentada.

10. CONCLUSIONES

1. La edad más frecuente encontrada fue el grupo de 1 a 5 años de edad, del sexo masculino, originarios de Managua y con un estado nutricional adecuado para la edad.
2. El subtipo de leucemia más frecuente identificado fue el M2, la mayoría de los pacientes recibieron la quimioterapia completa, más de la mitad de los pacientes recibieron profilaxis antimicrobiana y antifúngica, la mayoría de los pacientes no recibió profilaxis para neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, el síntoma relacionado a infección en pacientes sin IPI más frecuente fue diarrea/fiebre y tos/fiebre.
3. El diagnóstico de infección en pacientes sin IPI más frecuente fue el Síndrome diarreico agudo, los síntomas aparecieron predominantemente entre el día 1 y el día 7 de la inducción, el sistema más afectado por procesos infecciosos durante la inducción fue el Sistema Gastrointestinal. El conteo de leucocitos al diagnóstico estaba entre 10 001 y 50 000 cel/mm³, el conteo de neutrófilos al inicio de la fase de inducción predominante fue menor de 500 cel/mm³, el recuento de neutrófilos al momento de infección mayormente fue menor a 500 cel/mm³, el conteo de plaquetas al inicio de la inducción fue mayor de 50 000 cel/mm³, la mayoría de los pacientes no se envió PCR, todos los hemocultivos fueron negativos, la mayoría de los pacientes no contaban con PCT, la mayoría de los pacientes con problemas respiratorios se envió IFI. Los hallazgos de US abdominal en su mayoría fueron normales, la mayoría de las radiografías de tórax fueron normales. La terapéutica antimicrobiana más utilizada al diagnóstico de inducción fue Imipenem, Vancomicina y Fluconazol.
4. La mayoría de los pacientes fue egresado con seguimiento ambulatorio, la mayoría de pacientes egresados con seguimiento fue el grupo de edad entre 1 a 5 años, la mayoría de los fallecidos tenían menos de 1 año y entre 6 a 10 años, la mayoría de los egresos con seguimiento eran de sexo femenino, el

sexo masculino fue el predominante de los fallecidos. La mayoría de los pacientes egresados tenía un estado nutricional normal así como los fallecidos predominantemente fueron con adecuado estado nutricional. El diagnóstico de egreso más frecuente fue el Síndrome diarreico agudo, el diagnóstico más frecuente en el grupo de los fallecidos fue Neumonía. En el grupo de los egresados la mayoría tuvo una estancia mayor a 29 días, en el grupo de los fallecidos la estancia predominante fue de 1 a 7 días y de 15 a 21 días. La mayoría de los pacientes fallecieron posterior al día 15 de inducción .

11. RECOMENDACIONES

A nivel del Hospital

1. Realizar estrategias de evaluación y supervisión acerca de la correcta toma de muestra de hemocultivos, así como continuar con la capacitación continua al personal sobre la misma para tener una mayor captación de gérmenes, se recomienda revisar el protocolo de la toma óptima de hemocultivos.
2. Verificar el correcto abordaje de exámenes de laboratorio complementarios, específicamente los reactantes de fase aguda para realizar una mejor evaluación del paciente hemato-oncológico que se sospecha de LMA y con probables complicaciones infecciosas.

A nivel del Departamento de Hemato- Oncología

3. Actualizar el protocolo de profilaxis antimicrobiana para los pacientes con LMA que están recibiendo quimioterapia en todas sus fases..
4. Realizar estudios comparativos de complicaciones infecciosas en las diferentes fases de quimioterapia de pacientes con LMA que se atienden en el servicio.
5. Promover a través de los diferentes Silais capacitaciones al personal de atención primaria y secundaria, para la identificación oportuna y referencia de estos casos, así como el manejo antibiótico adecuado.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta, E. M. (Julio, 2007). Protocolo de Tratamiento con el esquema NOPHO-AML93 modificado en pacientes pediátricos del HIFMFG con Leucemia Mieloide Aguda. *Hospital Infantil Manuel Fedérico Gómez*.
2. Antillón, F., Patricia, V., Jaime, J., Fuentes Alabí, S., Vasquez, F., Peña, A., . . . Rodriguez, H. (2007). *Protocolo de Tratamiento para niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica no tratada previamente basada en el regimen AML-NOPHO 93 (Modificado para AHOPCA 2007)*. AHOPCA. El Salvador: Asociacion de Hemato Oncologia Pediatrica de Centro America.
3. Comité de la Academia Nacional de Medicina. UNAM. (2014). *El hombre y la mujer enferman en forma diferente*. Clínica Terapéutica de la ANMM.
4. Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría. (2008). *Riesgo de infección en el paciente oncológico*. Buenos Aires: Arch.argent.pediatr .
5. Dr. Federico Antillón, D. P. (s.f.).
6. González-Salas, W. M. (2012). *Frecuencia de leucemias agudas en un hospital de referencia*. Hospital General de México, Departamento de Hematología. Distrito Federal, México: Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2012; 50 (2): .
7. Hospital Infantil Manuel de Jesus Rivera "La Mascota". (2015 - 2017). *Registro de seguimiento de pacientes con Leucemia Mieloides*. Managua: MINSA.
8. Jesús Fortún, J. C. (2011). Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 435-454.
9. Karp, J. (2011). *Leucemia mieloide aguda*. NY: Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma.
10. Lemus Mejias , P. M. (2014). *factores de riesgo asociados para el desarrollo de infecciones Fungicas invasiva en paciente con LLA Y LMA* . Guatemala : Unidad Nacional de Oncologia Pediatrica .
11. Lillian Sung, B. J. (2007). Microbiologically documented infections and infection - related mortality in children with acute myeloid leukemia. *Blood*, 3532-3539.

12. López, D., Aurenty, L., & Rosales, T. (2015). Infecciones Asociados a Cuidados de la Salud en Pacientes Pediátricos con Cáncer. *Revista Venezolana de Oncología*, 156-166.
13. López, L. M. (2015). *Hematología y Oncología Pediatricas 3era Edicion*. Madrid: Ergon.
14. Mejia, J. M., Nuñez, J. C., Fajardo, A., Rodriguez, M. d., Martin, J. A., Duarte, D. A., . . . Flores, J. (2016). *Epidemiología descriptiva de la leucemia mieloide aguda (LMA) en niños residentes de la Ciudad de México: reporte del Grupo Mexicano Interinstitucional para la Identificación de las Causas de la Leucemia en Niños*. Mexico D,F: Gac Med Mex.
15. Molina, T., & Calderon, P. (2015). *Características clínicas y microbiológicas en pacientes hemato- oncológicos ingresados en el Hospital Infantil de Nicaragua*. Mangua: UNAN - Managua.
16. Montoya, M. M., Villota, M. J., & Rodríguez, S. (2013). *Experiencia de niños con Leucemia perteneciente a la fundación "Niños Leucemicos" de la ciudad de Popayan*. Popayan.
17. Morales , C., Torres Cardenas , V., Valencia , J. E., Ribón, G., & Dario Manrique , R. (2010). Leucemia mieloide crónica: diagnóstico y tratamiento. . *Rev CES Med* , 97 - 108.
18. Moreno, L. E. (Febrero de 2016). Mortalidad del paciente oncológico pediátrico. Experiencia de seis años en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. *Para Obtener Grado de Especialista en Pediatría*. Agusalientes, México.
19. Palacios Barahona , A. U. (2012). *Incidencia y Mortalidad de las Leucemia aguada pediátrica en en Antioquia durante el periodo 2005 a 2010*. Medellin: Secreteria de la seccional de salud y protección social de Antioquia.
20. Peña y col, 2. (2014). Complicaciones asociadas y análisis de supervivencia de niños con leucemias agudas tratados con el protocolo BFM-95. *Rev. Universitaria de la salud*, 9 - 21.
21. Pértegas Díaz, S., & Pita Fernández, S. (2002). *Cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles*. A Coruña: Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

22. Ponce, C. J. (Arbil de 2013). Infecciones en pacientes con Leucemia sometidos a Quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010 - 2012. *Tesis para optar al título de Médico Cirujano*. Cuso, Perú.
23. Riley et al, 1. (1999). *Treatment-related deaths during induction and first remission of acute myeloid leukaemia in children treated on the Tenth Medical Research Council Acute Myeloid Leukaemia Trial (MRC AML10)*. MRC Childhood Leukaemia Working Party, Department of Paediatrics, Middlesex Hospital, London, Department of Haematology, Great Ormond Street Children's Hospital, London, Clinical Trial Service Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford, and Royal Manchester Children's Hospital, Manchester. London: British Journal of Haematology 106: .
24. Sala, M. L., Blanco, B., Pérez, M., & Pérez, M. (2007). Hematología clínica . En M. L. Sala, B. Blanco, M. Pérez, & M. Pérez, *Farmacia Hospitalaria* (págs. 1031 - 1037).
25. Sociedad Argentina de Hematología . (2012). *Leucemia Mieloblástica Aguda*. Obtenido de http://sah.org.ar/docs/117-148.2B.SAH_GUIA2012_LeucMieloblasticaAg.pdf.
26. T. Lehrnbecher. (2004). Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi - institucional clinical trial AML . BFM 93. *Leukemia*, 72-77.
27. Vargas, L. (2015). *CUADERNOS DE HEMATOLOGIA-ONCOLOGIA*. Santiago: Electronica.
28. Vera, A. M., Pardo, C., Duarte, M. C., & Suárez, A. (2012). *Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología*. Bogota D.C: Grupo de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E.

13. ANEXOS