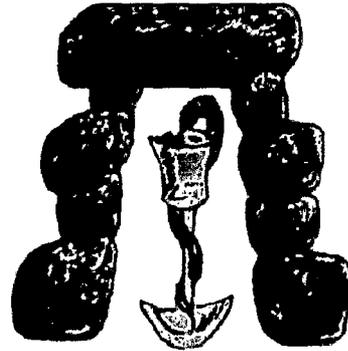


**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD
DEL CUSCO**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**“INFECCIONES EN PACIENTES CON LEUCEMIA SOMETIDOS A
QUIMIOTERAPIA, HOSPITAL ANTONIO LORENA DEL CUSCO,
2010-2012”**

Tesis para optar al Título de Médico Cirujano

Autora: Cinthya Julia Quino Ponce.

Asesor: Dr. Oscar F. Niño de Guzmán Velarde.

Coasesor: Dr. Javier Acurio Zarate.

Cusco-Perú

2013

*Dedicado a mi Madre,
Por su infinito amor y gran ejemplo.*

Agradezco a Dios por todas sus bendiciones.

A mis padres Julia y Francisco por su amor y apoyo incondicional, por ser mi inspiración para salir adelante y confiar en mí.

A mis abuelos Alvino y Yola por todo su amor y apoyo, a Fidesia y Aniceto que desde el cielo velan por mí.

A mis hermanos Bryan y Flor por su amor, carisma y apoyo en cada momento.

A mis tíos y primos que me brindaron su apoyo y aliento.

A mis amigos por su aprecio y compañía.

A mis asesores Dr. Oscar Niño de Guzmán, Dr. Javier Acurio por sus consejos y enseñanzas.

A la Dra. Betty Caro, Dr. Luis Miranda, Dr. Pablo Grajeda por sus enseñanzas y tiempo brindado.

A la Sra. Margarita Barrientos por su amistad y apoyo incondicional.

Al personal del Hospital Antonio Lorena y a los pacientes por su apoyo en la realización de esta tesis.

CONTENIDO

Página

INTRODUCCIÓN	
CAPITULO I. PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN.....	1
1.1 Descripción de la realidad problemática.....	1
1.2 Formulación del problema.....	3
1.3 Justificación del estudio del problema.....	3
1.4 Limitaciones y viabilidad del estudio.....	4
CAPITULO II OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	5
2.1 Objetivo general.....	5
2.2 Objetivos específicos.....	5
CAPITULO III. MARCO TEORICO.....	6
3.1 Bases teóricas y definiciones conceptuales.....	6
3.2 Antecedentes de la investigación.....	24
CAPITULO IV .FORMULACION DE HIPOTESIS.....	27
CAPITULO V. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	27
5.1 Diseño y metodología.....	27
5.2 Población y muestra.....	28
5.3 Operacionalización de variables.....	29
5.4 Técnicas e Instrumentos de recolección de datos.....	34
5.5 Aspectos Éticos.....	35
CAPITULO VI ASPECTOS ADMINISTRATIVOS DE LA INVESTIGACION.....	36
6.1 Cronograma.....	36
CAPITULO VI RESULTADOS.....	37
CAPITULO VII DISCUSIONES Y COMENTARIOS.....	61
CAPITULO VIII CONCLUSIONES.....	66
CAPITULO IX SUGERENCIAS.....	67
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
ANEXOS.....	71

LISTA DE CUADROS Y GRÁFICOS

Gráfico N° 1:	41
Distribución porcentual de pacientes con algún proceso infeccioso según tipo de Leucemia aguda sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Gráfico N° 2:	42
Distribución porcentual según edad, de pacientes con Leucemia aguda que presentaron algún proceso infeccioso, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Gráfico N° 3:	43
Distribución porcentual según sexo de pacientes con leucemia aguda que presentaron algún proceso infeccioso, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Gráfico N° 4:	44
Distribución porcentual según edad y sexo de pacientes con Leucemia Aguda que presentaron algún proceso infeccioso, sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Gráfico N° 5:	45
Distribución porcentual de procesos infecciosos en pacientes con LLA según sistema afectado, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Gráfico N° 6:	46
Distribución porcentual de procesos infecciosos en pacientes con LLA según sistema afectado y fase de tratamiento, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Gráfico N° 7:	47
Distribución porcentual de procesos infecciosos en piel y mucosas, en pacientes con leucemia Linfoblástica aguda, sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Gráfico N° 8:	48
Distribución porcentual de procesos infecciosos respiratorios, en pacientes con leucemia Linfoblástica aguda, sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Gráfico N° 9:	49
Distribución porcentual de procesos infecciosos parasitarios, en pacientes con leucemia Linfoblástica aguda, sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	

Gráfico N° 10:.....	50
Distribución porcentual de procesos infecciosos en pacientes con LMA según sistema afectado, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Gráfico N° 11:.....	51
Distribución porcentual de procesos infecciosos en pacientes con LMA según sistema afectado y fase de tratamiento, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Cuadro N° 1:.....	52
Distribución porcentual de cultivos bacterianos, en pacientes con Leucemia aguda sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Gráfico N° 12:.....	53
Distribución porcentual de resultados de cultivos bacterianos, en pacientes con Leucemia aguda sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Gráfico N° 13:.....	54
Distribución porcentual de resultados de cultivos bacterianos positivos, en pacientes con Leucemia aguda sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Gráfico N° 14:.....	55
Distribución porcentual de patógenos encontrados en hemocultivos bacterianos positivos, en pacientes con Leucemia aguda sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Gráfico N° 15:.....	56
Distribución porcentual de patógenos encontrados en urocultivos positivos, en pacientes con Leucemia aguda sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Cuadro N°2.....	57
Número de pacientes con Leucemia aguda según fase de tratamiento quimioterápico, que presentaron algún proceso infeccioso, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Gráfico N° 16:.....	58
Distribución porcentual de procesos infecciosos según fase de tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes que recibieron las 3 fases de tratamiento quimioterápico, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Gráfico N° 17:.....	59
Distribución porcentual de procesos infecciosos según fase de tratamiento de Leucemia mieloide aguda en pacientes que recibieron las 2 fases de tratamiento quimioterápico, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	

Cuadro N° 3:.....	60
Distribución de procesos infecciosos relacionados a fiebre y neutropenia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Gráfico N° 18:.....	61
Distribución de procesos infecciosos relacionados a nivel de neutropenia, en pacientes sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Cuadro N° 4:.....	62
Distribución porcentual de pacientes con Leucemia aguda, fallecidos según sexo y edad, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Gráfico N° 19:.....	63
Distribución porcentual de pacientes con Leucemia aguda, fallecidos según causa de muerte, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	
Cuadro N° 5:.....	64
Distribución porcentual de pacientes fallecidos por algún proceso infeccioso según tipo de Leucemia aguda y fase de tratamiento quimioterápico, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.	

LISTA DE CUADROS Y FIGURAS DE ANEXOS

Cuadro N°1.....	72
Neoplasias Malignas más frecuentes en varones de 0 – 14 años.	
Cuadro N°2.....	72
Neoplasias Malignas más frecuentes en mujeres de 0 - 14 años.	
Cuadro N°3.....	73
Neoplasias Malignas más frecuentes en varones de 15 - 19 años.	
Cuadro N°4.....	73
Neoplasias Malignas más frecuentes en mujeres de 15 - 19 años.	
Cuadro N°5.....	74
Trastornos congénitos asociados con un mayor riesgo de leucemia	
Figura N°1.....	74
Modelo de diferenciación linfocitaria basado en los estados de maduración y desarrollo.	
Cuadro N°6.....	75
Translocaciones cromosómicas más frecuentes en LLA	

Cuadro N° 7.....	75
Características analíticas en 500 niños con LLA.	
Cuadro N°8.....	76
Características citogenéticas e inmunofenotipo de LMA.	
Cuadro N°9.....	76
Clasificación de la LMA según el Grupo Franco-Americano-Británico.	
Cuadro N°10.....	77
Pautas de quimioterapia para la LMA.	
Cuadro N°11.....	78
Agentes quimioterápicos.	
Ficha de recolección de datos.....	79
Autorización de la investigación.....	81

RESUMEN

Durante los últimos años se ha incrementado considerablemente la incidencia global de leucemias.

Objetivo: Determinar las características de las infecciones en pacientes con leucemia sometidos a quimioterapia en el Hospital Antonio Lorena del Cusco 2010 - 2012.

Metodología: Estudio descriptivo y retrospectivo para lo cual se utilizó fichas de recolección de datos de 40 historias clínicas.

Resultados: Se registraron 230 procesos infecciosos, el sexo masculino constituye el mayor porcentaje de la población con leucemia aguda que presentó alguna infección, y el rango de edad más frecuente de 1 mes – 9 años. El sistema más afectado es el de piel y mucosas siendo un 37,20% de las infecciones, el 100% de pacientes presentó alguna infección en la fase I de tratamiento.

Conclusiones: Las infecciones son la primera causa de muerte en estos pacientes.

Palabras clave: Leucemia linfóide aguda, leucemia mieloide aguda, quimioterapia, infecciones.

ABSTRACT

During the last years, the overall incidence of acute leukemia has increased.

Objective: To determine the characteristics of infections in leukemia patients undergoing chemotherapy, Antonio Lorena Hospital, Cusco 2010-2012.

Methodology: A retrospective study was descriptive for which was used 40 medical records.

Results: There were 230 infections; males constitute the largest percentage of the population with acute leukemia who had some infectious process, and the most common age range of 1 month - 9 years. The most affected with infections is the skin and mucous represented by 37.20% of infectious, 100% of patients had some infection in treatment phase I.

Conclusions: Infectious complications are the leading cause of death in these patients.

Keywords: acute lymphocytic leukemia, acute myeloid leukemia, chemotherapy, infections.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años el cáncer se ha convertido en una de las principales causas de muerte, es una de las enfermedades que más preocupa a la sociedad, constituyendo un problema de salud pública a escala mundial y del cual se tiene muy poca, y en algunas ocasiones errónea información. En Latinoamérica el cáncer ocupa el tercer lugar de las causas de muerte y en nuestro país, el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, ha publicado tasas de incidencia y mortalidad por cáncer globales de 150.7 y 78.3 por cien mil habitantes de la ciudad capital. Según el Ministerio de Salud de nuestro país para el año 2010 la primera causa de mortalidad en el departamento de Lima fueron las neoplasias malignas con 7 498 muertes para dicho año y en el departamento del Cusco fue la tercera causa de mortalidad con un total de 461 muertes y según el Instituto de Enfermedades Neoplásicas en sus datos epidemiológicos actuales demuestra que la leucemia linfocítica es la neoplasia maligna más frecuente en varones y mujeres de 0 a 14 años y de 15 a 19 años de nuestro país y la leucemia mieloide es la quinta en la población antes mencionada.

Debido al incremento significativo de las tasas de morbimortalidad por esta patología se ha utilizado diferentes medidas terapéuticas entre las que cabe destacar: la administración de quimioterapias más intensivas, el trasplante de médula autóloga y alogénica, las transfusiones de plaquetas, la utilización de factores estimuladores de colonias de granulocitos, la disponibilidad de catéteres intravasculares de larga duración, el progreso de las técnicas de diagnóstico por imagen y el desarrollo de nuevos antimicrobianos en su utilización terapéutica o preventiva; muchas de estas medidas finalmente son utilizadas para justificar riesgos terapéuticos mayores con el consiguiente incremento de complicaciones hemorrágicas, disrupción de mucosas, fallos multiorgánicos asimismo favoreciendo el incremento de la supervivencia durante períodos de profunda inmunosupresión haciendo de las infecciones una de las complicaciones más frecuentes y devastadoras en estos pacientes, durante este periodo.

La Unidad de Tratamiento de Leucemia del Hospital Antonio Lorena, siendo una entidad especializada de reciente creación, para el tratamiento de esta patología, en la ciudad del Cusco, y centro de referencia en nuestra región, no es ajena a la presentación de complicaciones antes mencionadas, por lo cual la realización de esta investigación nos permitirá determinar cuales son las características de las complicaciones infecciosas en los pacientes con leucemia que se encuentran sometidos a quimioterapia en esta Unidad.



CAPITULO I

EL PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN.

1.1. DESCRIPCION DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA:

En el mundo, la incidencia global de las leucemias agudas es de 4/100,000 habitantes/año; en Latinoamérica el cáncer ocupa el tercer lugar de las causas de muerte, en nuestro país Según el Ministerio de Salud para el año 2010 la primera causa de mortalidad en el departamento de Lima fueron las neoplasias malignas con 7 498 muertes para dicho año y en el departamento del Cusco fue la tercera causa de mortalidad con un total de 461 muertes y según el Instituto de Enfermedades Neoplásicas en sus datos epidemiológicos actuales demuestra que la leucemia linfocítica es la neoplasia maligna más frecuente en varones y mujeres de 0 a 14 años y de 15 a 19 años de nuestro país y la leucemia mieloide es la quinta en la población antes mencionada.

En los últimos años han sido muchos los avances en el diagnóstico y el tratamiento del paciente con leucemia. La utilización de pautas de quimioterapia más potentes, los nuevos tratamientos y el mayor número de pacientes sometidos a las distintas modalidades de trasplante de progenitores hematopoyéticos, así como la utilización de inmunosupresores, condicionan la aparición de complicaciones infecciosas que requieren una valoración específica en cada caso particular; estas complicaciones son comunes y serias, condicionan la morbimortalidad del paciente, se relacionan directamente con el aumento de costos (hospitalización, exámenes, antibióticos), asimismo cambios en los plazos de quimioterapia contemplados.(1)

La diversidad de patógenos, situaciones de inmunosupresión, pruebas diagnósticas, estrategias de prevención y antimicrobianos disponibles está en constante aumento. La susceptibilidad del paciente a los procesos infecciosos es escasa en sanos y muy alta en los inmuno deprimidos. Los pacientes oncológicos presentan distintos tipos de inmunodepresión dependiendo de la enfermedad que padecen, del momento evolutivo y del tratamiento que hayan recibido. Cada tipo de inmunodepresión genera un riesgo de infección distinto y predispone a tipos relativamente seleccionados de agentes etiológicos. Según el tipo de leucemia que padezca el paciente infectado, el cuadro clínico que presente y el tipo de tratamiento antitumoral recibido, el médico puede



sospechar del microorganismo responsable, determinar las exploraciones diagnósticas a realizar y eventualmente iniciar tratamiento empírico o anticipado, que en muchos casos puede ser vital.(1)(2)(3)

Las complicaciones infecciosas constituyen la primera causa de mortalidad en los pacientes oncohematológicos en la terapia de inducción constituyendo el 60.7% de todas las complicaciones, seguido de 15.7% de las complicaciones hemorrágicas; Al menos 2 tercios de los pacientes cursaran con evento infeccioso durante el periodo de neutropenia (3).El 50-75% de los pacientes oncohematológicos sometidos a quimioterapia experimentan fiebre en relación con infecciones, el 25- 40% documentada microbiológicamente, generalmente bacteriemias; el 25-30% documentadas clínicamente (mucosas, vías respiratorias, piel y catéteres, etc.) y el 45-50% como fiebre de origen desconocido (2)(4).

Es por esto que la adecuada prevención y manejo de las complicaciones infecciosas de los pacientes con leucemia es un aspecto fundamental en su tratamiento de soporte, en la continuidad o no de la quimioterapia, el pronóstico, calidad de vida y la morbimortalidad de dichos pacientes. Debido a la importancia de determinar este tipo de complicaciones infecciosas y a que no tenemos estudios que determinen cuales son éstas en nuestra población, la presente investigación nos permitirá determinar cuales son las características infecciones en los pacientes que se encuentran sometidos a quimioterapia en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, tanto en pacientes con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda tratados desde la creación de dicha unidad.



1.2 FORMULACION DEL PROBLEMA:

¿Cuáles son las características de las infecciones en pacientes con leucemia sometidos a quimioterapia en el Hospital Antonio Lorena del Cusco 2010 - 2012?

1.3 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO DEL PROBLEMA.

1. **Viabilidad:** Esta investigación cuenta con la autorización del Hospital Antonio Lorena y de la jefatura de la Unidad de Tratamiento de Leucemia
2. **Factibilidad:** Esta investigación cuenta con los recursos financieros, humanos y materiales necesarios para su realización completa.
3. **Finalidad:** La finalidad de está investigación es identificar las características de las infecciones en pacientes con leucemia sometidos a quimioterapia en el Hospital Antonio Lorena del Cusco 2010 - 2012.
4. **Originalidad:** No existen antecedentes locales de este estudio debido a que la Leucemia no era tratada en nuestra región hasta antes de creada esta Unidad de Tratamiento.
5. **Trascendencia:** Debido al incremento de los casos de Leucemia diagnosticados en nuestra población, desde hace 3 años se creó la Unidad de Tratamiento de Leucemia del Hospital Antonio Lorena siendo el único lugar donde se trata esta patología en nuestra región, aquí se evidencia que las infecciones constituyen una de las complicaciones más importantes en relación a la morbimortalidad por esta patología, lo cual nos impulsa a realizar la presente investigación con la finalidad de contribuir con el manejo adecuado de estos pacientes.
6. **Ciencia:** La ciencia es producto de acciones razonadas y sistemáticas que permiten descubrir nuevos elementos esclarecedores y significativos en la realidad, teniendo en cuenta ello, el presente estudio utiliza el rigor científico para poder dar a conocer una información sistematizada de un problema de la realidad como son las infecciones en pacientes sometidos a quimioterapia en el Hospital Antonio Lorena del Cusco y orientar la posterior intervención y cuidado sobre ella.
7. **Aporte:** No existen estudios en nuestro medio sobre las infecciones en pacientes sometidos a quimioterapia en pacientes con Leucemia en el Cusco debido a que dicho tratamiento no se administraba en nuestra región hasta la creación de esta Unidad de Tratamiento. Los resultados de este estudio se podrán comparar con otras poblaciones y a lo que esta descrito en la literatura.



8. Comunidad: Con este estudio se realizará una sistematización de información la cuál será de mucha utilidad para la Unidad de Tratamiento de Leucemia del Hospital Antonio Lorena del Cusco y beneficiará a los pacientes de dicha Unidad que en los últimos años se está incrementando.

1.4 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. Las principales limitaciones que se observaron al llevar a cabo el presente estudio son el tipo de estudio que por ser descriptivo impide formular relaciones de causalidad, por ende en forma específica no poder determinar el factor de riesgo específico que condiciona el proceso infeccioso , ya sea, duración e intensidad de la neutropenia, estado de la enfermedad de base en el momento de la evaluación, el tipo de quimioterapia utilizado, enfermedades concomitantes, antecedentes personales y familiares de determinadas infecciones, alteración de la integridad de las barreras mucocutáneas, presencia de cuerpos extraños o defectos en la inmunidad del paciente.



CAPITULO II

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.

2.1. OBJETIVO GENERAL.

1. Determinar las características de las infecciones en pacientes con leucemia sometidos a quimioterapia en el Hospital Antonio Lorena del Cusco 2010 - 2012.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Determinar la frecuencia de infecciones, que se presentan en cada tipo de leucemia aguda.
2. Determinar el género y el grupo étnico predominantes de las infecciones.
3. Identificar los sistemas mas afectados en pacientes con Leucemia aguda sometidos a quimioterapia.
4. Identificar en que fase del tratamiento se producen cuadros infecciosos en pacientes con Leucemia aguda.
5. Determinar la presencia de neutropenia febril y nivel de neutropenia en pacientes con Leucemia aguda.
6. Determinar la mortalidad y sobrevida entre los pacientes que presentaron leucemia aguda.



CAPITULO III

MARCO TEORICO

3.1 BASES TEORICAS

DEFINICIÓN E HISTORIA

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Son enfermedades neoplásicas que se deben a mutación somática de la célula progenitora, según su estirpe celular afectada, ya sea la línea mieloide o la linfoide, su evolución varía desde las que conducen rápidamente a la muerte hasta las que evolucionan con lentitud, y se les conoce como agudas o crónicas, respectivamente.

El primer informe de leucemia se atribuye a Velpeau, escrito en 1827. En 1847 Virchow acuñó el término leucemia y lo definió como dos afecciones: una esplénica y otra linfática, y considera antecedente la afección de dichos órganos. En 1913 las leucemias se clasificaron en agudas y crónicas, además de en mieloides y linfoides, y en 1917 se reconoció el aumento de su prevalencia entre niños de uno a cinco años de edad. En 1949 se sintetizaron antimetabolitos que intervienen con la síntesis de la purina y pirimidina. En 1962 se sugirió el "tratamiento total", que consiste en cuatro fases: inducción de la remisión; consolidación o intensificación; tratamiento intratecal o meníngeo preventivo y mantenimiento o tratamiento prolongado.(18)

EPIDEMIOLOGIA

La leucemia es la forma de cáncer más frecuente en la infancia. En los Estados Unidos afecta cada año a unos 2.500 niños. Constituyendo casi la tercera parte de todas las enfermedades malignas de los niños. El 80% de todas las leucemias son las leucemias linfoides agudas (LLA) y el resto corresponde a leucemias mieloides (no linfoides) agudas (LMA). En la actualidad se calcula que el 70% de los niños con LLA se encontrarán en remisión completa a los 5 años del diagnóstico y que la mayoría de ellos se curarán. Sin embargo el progreso de la lucha contra la LMA ha sido más lento,



e incluso con quimioterapia intensiva y trasplante de médula ósea, solo del 30 al 40% de los niños afectados logran alcanzar una remisión a largo plazo. (18)(19)

En Latinoamérica el cáncer ocupa el tercer lugar de las causas de muerte y en el Perú, el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, ha publicado tasas de incidencia y mortalidad por cáncer globales de 150.7 y 78.3 por cien mil habitantes de nuestra ciudad capital. El Instituto de Enfermedades Neoplásicas en sus datos epidemiológicos demuestra que la leucemia es la neoplasia maligna más frecuente en varones y mujeres de 0 a 14 años y de 15 a 19 años de nuestro país como se evidencia en los cuadros 1,2,3 y4.(20)(Ver anexos).

Según el Ministerio de Salud de nuestro país para el año 2010 la primera causa de mortalidad en el departamento de Lima fueron las neoplasias malignas con 7 498 muertes para dicho año y en el departamento del Cusco fue la tercera causa de mortalidad con un total de 461 muertes.(21)

CLASIFICACIÓN

Para comprender la fisiopatología de las leucemias y desarrollar métodos terapéuticos más específicos, es indispensable disponer de una clasificación precisa. En sentido amplio, las leucemias pueden clasificarse en: Agudas, crónicas y congénitas.

Los términos agudos y crónicos se referían originariamente a la duración de la supervivencia, pero con la aparición de tratamientos eficaces han adquirido otros significados. En la actualidad, la leucemia aguda implica la proliferación maligna de células inmaduras (blastos) y la leucemia crónica, la proliferación de tipos celulares predominantemente más maduros (células más diferenciadas). A diferencia de las leucemias del adulto, las infantiles son casi siempre agudas. La leucemia mieloide crónica (LMC) solo constituye el 2% de las leucemias infantiles y la leucemia linfoide crónica solo se ha descrito en unos pocos casos. Las leucemias congénitas o neonatales son las que se diagnostican durante las primeras cuatro semanas de la vida.

Las leucemias agudas así como las crónicas se clasifican en:

- Linfoide ó linfoblástica.
- Mieloide ó mieloblástica.



LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA

FISIOPATOLOGÍA

La LLA es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación. La secuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula es multifactorial. En el caso de la LLA, estos eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfoide. Estos precursores linfoides presentan una alta tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos; características que favorecen la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna.

ETIOLOGIA

Se han identificado varios factores predisponentes o que contribuyen al desarrollo de las leucemias, pero su causa sigue siendo desconocida, en 5% se relaciona con aparición de síndromes genéticos, como el de Down, con mayor riesgo de manifestar leucemia linfoblástica aguda, inmunodeficiencia hereditaria o adquirida, como deficiencia de inmunoglobulina A; agammaglobulinemia, y síndrome de Wiskott-Aldrich, otra enfermedad con alto riesgo de padecer LLA. (cuadro N°5). Hay varios factores de riesgo para padecer leucemia linfoblástica:

1. El factor hereditario: O antecedentes familiares de la enfermedad son raros, sólo juega un papel pequeño sobre el origen de este padecimiento. Incluso se observó que el riesgo de padecer leucemia a temprana edad en gemelos es cuatro veces más alto, es decir, si un gemelo padece leucemia, hay 20% de probabilidades de que el otro la manifieste.
2. Factores ambientales: Como la exposición del feto a rayos X en útero, o a reacciones nucleares, como las ocurridas en Hiroshima y Nagasaki. Las LLA fueron más frecuentes en los que estuvieron expuestos durante la infancia, mientras que cuando la exposición tuvo lugar durante la edad adulta, las más comunes fueron las LMA. Se observó una correlación lineal entre la dosis de radiación y la incidencia de leucemias en las personas expuestas a más de 100 Centígray (cGy). Se ha calculado que la exposición a las radiografías diagnósticas explicaría un 1% de las leucemias del adulto, pero no se cuenta con datos similares en relación con las leucemias de los niños. Tampoco son



concluyentes los datos que relacionan la leucemia con los ultrasonidos o la radiación ultravioleta o con la exposición a campos eléctricos o magnéticos.

3. Factores ocupacionales: Como en tareas agrícolas, de soldadura, en la industria maderera, cosmetología; por el uso de pesticidas, plaguicidas, tintes de cabello y solventes.
4. Entre otros factores: La quimioterapia y radioterapia previas, el consumo de algunos fármacos como la fenitoína, el tabaquismo y alcoholismo antes y durante el embarazo, la dieta rica en nitratos y algunos agentes infecciosos, sobre todo virales.
5. Factor genético: Una mutación, o lo que es más probable, mutaciones escalonadas que afecten de manera espontánea a genes reguladores claves en una población celular sometida a una tensión proliferativa podrían ser lo suficientemente frecuentes como para justificar la mayor parte de los casos de LLA en la infancia.(6)(22)(24)

CLASIFICACIÓN

CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA

En 1976, el grupo cooperativo franco-americano-británico (FAB) diseñó un esquema de clasificación basado en las Características morfológicas y en las propiedades de tinción citoquímicas de las células blásticas de la médula ósea. Las leucemias linfoides se clasifican como: 1) LLA típica o LLA-L1: Casi todas las LLA infantiles son L1, en 75% de los casos con células B y anomalías citogenéticas t (9:22), t (4:11) y t (1:19). 2) LLA atípica o LLA-L2: En 20%, y puede estar representada por células T y anomalías citogenéticas 14q11 o 7q34. 3) LLA parecida al linfoma de Burkitt o LLA-L3: La morfología L3 es claramente peculiar y se asocia a LLA de células B en 95%, que expresan inmunoglobulinas en la superficie celular y células similares al linfoma de Burkitt que tiene t (8:14), t (8:22), t (2:8). Además clasifica a las de estirpe mieloide desde M0 hasta M7. Sin embargo, al parecer no hay correlación entre los subtipos L1 y L2 y los marcadores inmunológicos de superficie.(5)(6)(22)

CLASIFICACION INMUNOBIOLOGICA

La aparición de los anticuerpos monoclonales y las mejoras en las técnicas de citometría de flujo y de reacción en cadena de la polimerasa han permitido clasificar las LLA en distintos tipos según el estadio madurativo de sus linfoblastos como se puede apreciar en la figura N°1(Ver anexos). Esta clasificación es la más utilizada en la actualidad y tiene implicaciones para el tratamiento y el pronóstico. La leucemia



linfoblástica tiene dos variantes determinadas por la línea celular que predomina: la primera es la más frecuente y en 76% se debe a las células linfocíticas tipo B; la segunda se encuentra en 20% de todas las LLA y se debe a las células tipo T. Como la leucemia linfoblástica aguda carece de hallazgos morfológicos y citoquímicos específicos, para la evaluación diagnóstica es esencial llevar a cabo el inmunofenotipo. Mediante los métodos inmunológicos es posible reconocer antígenos en la membrana celular o en su citoplasma, y algunos son específicos para diferentes poblaciones celulares. Los anticuerpos que distinguen los conjuntos de diferenciación, mejor conocidos como CD (clusters of differentiation), reconocen al mismo antígeno celular. La mayor parte de los antígenos leucocitarios carece de especificidad, por tanto se requiere panel de anticuerpos para establecer el diagnóstico y distinguir entre las diferentes subclases inmunológicas de las células leucémicas.

El panel que se recomienda, incluye marcador sensible para CD19: linaje de células B; CD7: linaje de células T; CD13 y CD33: células mieloides, y marcador citoplasmático específico para CD79: linaje de células B; CD3: células T, y mieloperoxidasa para células mieloides. Mediante este método se puede confirmar el diagnóstico en 99% de los casos. Alrededor de 80% de las leucemias linfoblásticas procede de las células B, así como 90% de los linfomas no Hodgkin. La mayor parte de las LLA son pre-B que expresan CD19 y CD10, y 50% expresa CD20. Entre 20 y 30% de las LLA de adultos expresan antígenos mieloides CD13 y CD33, que se relacionan con peor pronóstico. La frecuencia de las LLA con células B es muy alta y la de células T es menor. La línea celular determinada por las células T expresará antígenos CD7 y CD2 que la definirán. La LLA de células T se considera muy agresiva y suele expresar CD2, CD5 y CD7, y cuando aparecen CD4- y CD8- tienen mal pronóstico.(5)(6)(22)(24)

CLASIFICACION CITOGENÉTICA

Los avances de las técnicas y conocimientos de la biología molecular de los últimos años han permitido identificar casi el 100% de las anomalías citogenéticas de las células leucémicas. Éstas pueden afectar al número total de cromosomas o a su estructura. Se estima que 60% de pacientes adultos y 70% de niños pueden ser clasificados en subgrupos terapéuticos según el cromosoma dañado. La aparición de hiperdiploidías e hipodiploidías tiene relevancia clínica. Las primeras ocurren en 25% de los casos de niños y 6 a 7% de los de adultos, esto puede llevar a un pronóstico favorable. Lo anterior se refleja en el aumento de la acumulación celular de metotrexato, que aumenta la sensibilidad de los metabolitos y favorece la apoptosis de estas células. Las translocaciones son los cambios de cariotipo de la LLA más



significativos clínica y biológicamente como se puede observar en el cuadro N°6 (Ver anexos). Una alteración frecuente en las LLA es el cromosoma Filadelfia que produce también el gen quimérico llamado BCR/ABL (breakpointclusterregion/Abelson), que codifica la síntesis de las proteínas p190, característica de leucemia linfoblástica, y p210, de leucemia mieloide crónica.(5)(6)

CLINICA

La presentación clínica de los pacientes con LLA refleja infiltración de la médula ósea por parte de los blastos y la extensión extramedular de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la insuficiencia medular: anemia (palidez, astenia), trombocitopenia que puede llevar a sangrados como también hemorragias en las mucosas (equimosis, petequias) y neutropenia (fiebre). El 65% de los pacientes con LLA presentan algún grado de hepatoesplenomegalia, que suele ser asintomática, en 15% linfadenopatía. La duración de los síntomas en pacientes con LLA puede durar días, e incluso meses. La anorexia es frecuente, pero no la pérdida de peso significativa. A veces, como consecuencia de la infiltración de la MO, estos pacientes presentan dolores en huesos largos en un 25%, e incluso artralgias que pueden confundirnos con enfermedades reumatológicas. Que se puede observar en el cuadro N°7 (Ver anexos).

Otras manifestaciones clínicas frecuentes son astenia y adinamia debidas a anemia. Del 33 al 43% tiene sangrado por trombocitopenia y los síntomas menos comunes son cefalea, vómito, alteraciones de las funciones mentales, oliguria y anuria. Los signos que se observan en la piel y las mucosas son petequias y equimosis. La presentación clínica de las LLA de estirpe T (un 15% del total de LLA) posee unos rasgos característicos. Los pacientes son generalmente de mayor edad y presentan recuentos leucocitarios mayores al diagnóstico. No es raro que estos niños debuten con una masa mediastínica que se localiza en el mediastino anterior como resultado de infiltración del timo. Esta masa puede llegar a comprimir los grandes vasos y la tráquea e incluso ocasionar síndrome de vena cava superior, o síndrome mediastínico superior, que se manifiesta con tos, disnea, ortopnea, disfagia, estridor, cianosis, edema facial, aumento de la tensión intracraneal y en ocasiones síncope.

El engrosamiento escrotal que puede ser signo de leucemia testicular o hidrocele secundaria a obstrucción linfática. Afecciones oculares, como infiltración leucémica de la órbita, retina, córnea, nervio óptico o conjuntiva. Nódulos subcutáneos (leucemia cutis). Engrosamiento de las glándulas salivales (síndrome de Mikulicz). Parálisis de



los pares craneales. Priapismo, debido a la leucoestasis del cuerpo cavernoso y las venas dorsales, o afección del nervio sacro. La aparición de la cuenta leucocitaria con leucocitosis ocurre en 10 a 16% de los casos, mientras que la neutropenia o leucopenia se encuentran en 20 a 40% con alto riesgo de infección. En esta enfermedad hay infiltración pulmonar, cardiomegalia e insuficiencia cardiaca congestiva. A menudo la trombocitopenia desencadena sangrados graves con cuentas plaquetarias por debajo de 20,000/L. En 3 a 5% se encuentran coagulopatías, sobre todo en quienes manifiestan leucemia linfoblástica aguda de células T, que se relacionan con sangrados. Se informan otras complicaciones clínicas entre las que se encuentra insuficiencia renal aguda secundaria a infiltración leucémica, sobre todo en leucemia linfoblástica aguda de células T. La insuficiencia hepática por infiltración leucémica ocurre en 10 a 20% de los casos, lo que modifica el pronóstico.(22)(24)(25)

DIAGNÓSTICO

Por su comportamiento es indispensable valorar los estudios de laboratorio, deberán solicitarse biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos y pruebas de la función hepática. En estos estudios se informan la deshidrogenasa láctica (DHL) y el ácido úrico, importantes para la valoración del paciente con leucemia. Las concentraciones séricas de DHL son elevadas en la mayoría de los pacientes, se relacionan con el grado de infiltración leucémica y son marcador determinante para el pronóstico de la enfermedad. El aumento de las concentraciones séricas de ácido úrico es común cuando hay gran carga leucémica, pues refleja aumento del catabolismo de las purinas. La hipercalcemia es rara, pero cuando aparece se debe a una proteína similar a la hormona paratiroidea que proviene de la infiltración leucémica del hueso. Entre los estudios de gabinete son importantes: La radiografía de tórax, necesaria para detectar crecimiento del timo, de ganglios y masas en el mediastino o derrame pleural. La mitad de los pacientes puede manifestar anomalías óseas, como osteólisis y osteopenia. La ultrasonografía, útil para valorar la manifestación de hepatoesplenomegalia, que no se detecta en clínica, o edema testicular. La tomografía, principalmente para localizar ganglios retroperitoneales.(5)(6)

La punción lumbar es una prueba importante que debe practicarse a todo paciente con leucemia linfoblástica, en especial la que se origina en estirpe B; el procedimiento se lleva a cabo para estudiar el líquido cefalorraquídeo en búsqueda de células blásticas, que se identifican en más de la tercera parte de los pacientes con síntomas neurológicos. Aunque hay estudios que informan que si se encuentra cualquier célula blástica en líquido cefalorraquídeo se indica tratamiento intratecal.¹² El diagnóstico



definitivo de una leucemia aguda siempre se debe realizar mediante el análisis morfológico, molecular y citogenético del aspirado de la médula ósea. Nunca deberemos iniciar un tratamiento sin haber obtenido una muestra de médula ósea (MO). La presencia de al menos un 25% de blastos en la MO confirmará el diagnóstico.(8)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la LLA debe incluir enfermedades no neoplásicas, como: la artritis crónica juvenil, la mononucleosis infecciosa (presencia de linfocitos activados), la púrpura trombocitopénica idiopática (presencia de trombopenia aislada de origen autoinmune, asociada a petequias, equimosis y hemorragia), anemia aplásica (se debe realizar biopsia de MO), linfocitosis secundaria a una infección aguda viral (la detección de linfocitos o prueba serológica de virus Epstein-Barr ayuda a establecer el diagnóstico), síndrome hipereosinofílico, etc. También, otros tumores de la edad pediátrica pueden confundirnos en nuestro diagnóstico. Es el caso del neuroblastoma, del retinoblastoma o del rhabdomioma, que por sus localizaciones podrían sugerir infiltración leucémica en esas localizaciones. La infección por Bordetella pertussis manifiesta linfocitosis significativa. Los mismos síntomas de la LLA pueden aparecer en las colagenopatías. Algunos pacientes en los que se sospecha un lupus eritematoso sistémico tienen en realidad LLA.(5)(6)(8)

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO MÉDICO

El manejo óptimo de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda requiere la minuciosa atención de puntos importantes en el cuidado de soporte, prevención de complicaciones metabólicas o infecciosas, así como administración de derivados de productos sanguíneos, el uso de catéteres, disminución de la náusea y el vómito, control del dolor y soporte psicológico para el paciente y su familia. A menudo hay complicaciones metabólicas como hiperuricemia e hiperfosfatemia con hipocalcemia secundaria que se encuentran al momento del diagnóstico e incluso antes de iniciarse la quimioterapia, sobre todo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B o T. Otro punto importante a tratar en la leucemia es la aparición de infecciones muy frecuentes con fiebre, sobre todo cuando hay neutropenia, por lo que deben manejarse con antibióticos de amplio espectro. El tratamiento que induce la remisión aumenta la susceptibilidad de infección, lo que exacerba la mielosupresión. Más de 50% de los



pacientes en esta fase del tratamiento manifiesta procesos infecciosos, durante dicho periodo para prevenirlos y disminuir su riesgo mediante aislamiento inverso, filtración del aire, eliminación del contacto con personas infectadas. El soporte hematológico debe ser intensivo, ya que la aparición de hemorragias es frecuente y poner en riesgo la vida. En caso de hemorragia deberán transfundirse plaquetas cuando las concentraciones plaquetarias en sangre sean menores de 20,000/dL.(5)(6)(22)(23)(24)

TRATAMIENTO QUIMIOTERAPÉUTICO

INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN: En esta fase se pretende destruir la mayor parte de las células leucémicas y recuperar la hematopoyesis normal. Decimos que un paciente está en remisión completa cuando no existe evidencia de leucemia ni en su exploración física ni en el examen de sangre periférica ni de médula ósea. Los valores en sangre periférica deben ajustarse a los normales para la edad del paciente y la médula ósea debe tener una celularidad normal, con menos del 25% de blastos. La remisión completa incluye también la ausencia de afectación del SNC o de afectación extramedular. Se prescriben medicamentos sin efectos mayores a la síntesis de ADN, como vincristina, prednisona y L-asparginasa, sobre todo en niños, o antracíclicos como la daunorrubicina. Con tratamiento adecuado y cuidado de soporte efectivo, el grado de remisión actual es de 70 a 90%. El esquema de inducción con índice de remisión más alto es el mencionado por Kantarjian, que incluye vincristina, dexametasona, daunorrubicina y ciclofosfamida con remisión del 91%.(6)(23)(26)

TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN O POSTREMISIÓN: Con la recuperación de la hematopoyesis se inicia el tratamiento de consolidación, que debe iniciarse pronto, después de la fase previa. En esta fase el objetivo es destruir las células residuales que han superado la etapa previa; se pueden emplear medicamentos que afectan la síntesis de ADN y que pueden destruir las células en reposo o fuera del ciclo G0 del ciclo celular. Aquí se administran altas dosis de metotrexato, con o sin 6-mercaptopurina, L-asparginasa y citarabina, o bien combinación de dexametasona, vincristina, L-asparginasa, doxorrubicina y tioguanina, con o sin ciclofosfamida.(6)(23)(26)(27)

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO: Conocido como mantenimiento o continuación de la remisión, tiene como objetivo destruir las últimas células residuales leucémicas. Con la administración de medicamentos que intervienen en la síntesis de ADN, como mercaptopurina y metotrexato, se genera la mielosupresión. Estos fármacos son tolerados adecuadamente y se administran durante dos o tres años. La recaída de la



médula ósea, con o sin afección extramedular, se interpreta como mal pronóstico para los pacientes. Otros factores que indican mal pronóstico son recaída al tratamiento, remisión inicial parcial, inmunofenotipo de células T, cromosoma Filadelfia en la citogenética, aparición de células blásticas circulantes y recaída con leucocitosis, leucocitos iniciales mayores de 30,000/dL, citogenética con t (9:22), t (4:11), trisomía 8 e inducción de la remisión de más de cuatro semanas. (6)(23)(26)(27)

TRATAMIENTO DEL SNC: El SNC actúa como “santuario” para las células leucémicas, porque son protegidas por la barrera hemato-encefálica, que no permite a los agentes quimioterápicos alcanzar concentraciones adecuadas. Para la profilaxis del SNC, utilizamos desde el principio del tratamiento punciones lumbares repetidas y frecuentes con quimioterapia intratecal.

TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO: Como ya hemos visto, con la quimioterapia convencional se obtienen unos resultados excelentes en el tratamiento de los pacientes con LLA. Actualmente las indicaciones de TPH en la LLA se resumen en: LLA con t(9:22), pacientes que no alcanzan la remisión completa tras el tratamiento de inducción y pacientes con recaída (sobre todo si la recaída es precoz).(23)

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

También se conoce como leucemia aguda no linfocítica, es una neoplasia de células mieloides que se produce por transformación y proliferación clonal de progenitores inmaduros que desplazan e inhiben el crecimiento de la hematopoyesis normal. La LMA afecta a personas mayores, con una edad media de diagnóstico de 65 años. El origen de la LMA es en parte desconocida, pero hay factores como exposición a radiaciones, la exposición a benceno o derivados, tabaco, algunas etiologías víricas, la herencia y algunos fármacos como fenilbutazona, cloranfenicol, hidroxurea, etopósido y agentes alquilantes.(5)(6)(22)

La fisiopatología de la LMA es por transformación de una célula hematopoyética mieloide en maligna y la consiguiente expansión clonal con supresión de la hematopoyesis normal. La investigación de anomalías en los cromosomas clónicos ha ayudado a entender las bases genéticas de la leucemia. En un 65% de las leucemias agudas (LA) se han identificado inversiones o translocaciones cromosómicas adquiridas.

Características clínicas y pronóstico: la LMA se manifiesta con signos y síntomas relacionados con la ineficacia de la hematopoyesis, los signos y síntomas corrientes en las LA (ya sea mieloide o linfoblástica ya mencionadas anteriormente).^{24, 25}Una



característica clínica que se presenta en la piel son los cloromas por infiltración de los mieloblastos en la leucemia granulocítica aguda. En la LMA en los datos de laboratorio se presentan anemia, trombocitopenia, leucocitosis o neutropenia. Una coagulopatía parecida a la intravascular diseminada, que se manifiesta con bajo fibrinógeno y elevación del tiempo de tromboplastina parcial activado. En el examen de sangre periférica se observan mieloblastos con bastones de Auer, que son piezas alargadas de cromatina. Un aspirado de medula ósea con más de un 25% de células blásticas se diagnostica como leucemia aguda.

Las características inmunofenotípicas y anomalías citogenéticas para las LA están representadas en el cuadro N°8 (Ver anexos). El análisis citogenético nos permite examinar los cromosomas de las células leucémicas para las anomalías genéticas. Las lesiones genéticas responsables de la forma de crecimiento aberrante del clon leucémico incluyen pérdidas o ganancias cromosómicas, dando lugar a un hiperdiploide o Hipodiploide.

Clasificación se basa en el sistema Franco-Americano-Británico (FAB). Esta clasificación se utiliza para señalar subtipos morfológicos, para realizar estudios clínicos y para determinar el pronóstico. La clasificación FAB de las LA se muestra en el cuadro N°9 (Ver anexos).

El pronóstico de la LMA es pobre, con una supervivencia media de 12 meses, y que a los 3 años sólo viven un 15% de pacientes. Los factores pronóstico que producen pobre respuesta a la quimioterapia y un alto riesgo de recaída son, edad superior a 60 años y anomalías citogenéticas desfavorables, LMA secundaria a otros procesos patológicos previos a la quimioterapia, resistencia a varios citostáticos, recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico superior a 20.000 cel/mm^3 , una baja remisión completa (RC), y que la tolerancia a la quimioterapia de los pacientes de más de 60 años sea peor. Los cariotipos que se asocian a un diagnóstico favorable incluyen el t (8; 21), el t (15; 17) y la inversión del 16, la citogenética normal predice una patología con un riesgo intermedio. Las anomalías citogenéticas que se asocian a un pobre pronóstico incluyen alteraciones de los cromosomas 5, 7 o 9, inversión del 3, o el t (11q23). (5)(6)(22)

Tratamiento: Se divide en dos fases: inducción a la remisión, seguido por el de post-remisión (consolidación) como se aprecia en el cuadro N°10 (Ver anexos). 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% de mieloblastos.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

La adecuada prevención y manejo de las complicaciones infecciosas de los pacientes oncohematológicos es un aspecto fundamental de su tratamiento de soporte. La diversidad de patógenos, situaciones de inmunosupresión, pruebas diagnósticas, estrategias de prevención y antimicrobianos disponibles está en constante aumento.

Para que se produzca una infección es necesario que un microorganismo penetre en los tejidos de un paciente susceptible. La susceptibilidad del paciente es escasa en sanos y muy alta en los inmunodeprimidos. Los pacientes hematológicos presentan distintos tipos de inmunodepresión dependiendo de la enfermedad que padecen, del momento evolutivo y del tratamiento que hayan recibido. Cada tipo de inmunodepresión genera un riesgo de infección distinto y predispone a tipos relativamente seleccionados de agentes etiológicos. Los gérmenes responsables son habitualmente ubicuos y no suelen producir infección en sanos, por lo que se conocen como gérmenes oportunistas.(1)

Según la enfermedad hematológica que padezca el paciente infectado, el cuadro clínico que presente y el tipo de tratamiento antitumoral recibido, el médico puede sospechar el microorganismo responsable, determinar las exploraciones diagnósticas a realizar y eventualmente iniciar tratamiento empírico o anticipado, que en muchos casos puede ser vital. Existen tres tipos básicos de déficit inmune: neutropenia, déficit de inmunidad celular y déficit de inmunidad humoral. Existe una correlación entre el tipo de déficit inmunitario, la enfermedad hematológica y la etiología de la infección. No obstante en las enfermedades hematológicas suelen coexistir diferentes tipos de inmunodeficiencia.

NEUTROPENIA FEBRIL

La neutropenia ha sido reconocida por muchas décadas como el factor más importante determinante de riesgo de infección en el paciente con cáncer. Es definida como una disminución del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) que incluye los neutrófilos segmentados circulantes más las bandas. Usualmente el RAN es $> 1,5 \times 10^9/l$. Se clasifica la neutropenia en: leve ($1-1,5 \times 10^9/l$), moderada ($0,5-1 \times 10^9/l$) y severa ($< 0,5 \times 10^9/l$). (28)(29)(30)(31)



La mayor posibilidad de infección se presenta en aquellos pacientes con neutropenia severa o profunda. La rapidez con que descienden los neutrófilos y la duración de la neutropenia son también factores críticos. Comúnmente el primer y único síntoma de infección es la fiebre. Esta entidad frecuente en oncología se denomina “neutropenia febril”. Se define fiebre como una temperatura oral aislada mayor que 38,3°C, o 38,0°C mantenida al menos durante una hora. La temperatura axilar es una media de 0,6°C menor que la temperatura oral. Aproximadamente 30% a 60% de los pacientes neutropénicos que presentan fiebre se les detecta una infección establecida u oculta. Así, la fiebre es la principal y, algunas veces, la única manifestación de infecciones severas en estos pacientes.

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

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

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

No todos los pacientes con fiebre y neutropenia tienen el mismo riesgo de morbilidad y mortalidad por infección. La identificación de grupos de riesgo puede permitir modificaciones del tratamiento con el objetivo de disminuir toxicidad, mejorar la calidad de vida y bajar los costos del tratamiento. (29)(30)(31)

INFECCIONES RELACIONADAS CON LA NEUTROPENIA

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 quimioterápicos utilizados en el paciente oncológico; el cuadro N°11(ver anexos) recoge las características de éstos y su efecto mielo-supresivo. Se puede asumir que el 100% de los pacientes que presentan un recuento de neutrófilos inferior



a $500/\text{mm}^3$ durante más de 10 días desarrollarán fiebre y si el recuento es inferior a $100/\text{mm}^3$ dicha complicación puede poner en riesgo su vida (1)(2)(5)(6)

El inicio precoz de antibioterapia en esta situación es fundamental, además deben ser administrados en la primera hora de la aparición de la fiebre. Aunque es obligada la obtención de hemocultivos de forma sistemática en todo proceso de neutropenia febril, en sólo el 30% de éstas se documentará bacteriemia.

BACTERIAS Y NEUTROPENIA:

Hasta los años 80 la mayoría de las series en pacientes neutropénicos informaban del protagonismo de los bacilos gram-negativos. En la actualidad, aunque las mortalidades más altas se mantienen asociadas a las infecciones por enterobacterias (*E. coli*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*) y *Pseudomonas aeruginosa*, la frecuencia de las infecciones por gram-positivos supera claramente a las anteriores. La pronta utilización de antibióticos eficaces frente a gram-negativos, la utilización profiláctica de quinolonas y la consiguiente selección de estreptococos, y las infecciones por estafilococos coagulasa-negativos asociada a catéteres explican en gran parte este fenómeno. Los anaerobios justifican menos del 1% de las bacteriemias en las neutropenias febriles. (1)(2)(5)

HONGOS Y NEUTROPENIA:

Las infecciones fúngicas están presentes en el 40% de las necropsias de los pacientes con neoplasias hematológicas. La utilización previa de antibióticos, los corticoides, los catéteres venosos centrales, la nutrición parenteral y la inmunosupresión celular son factores de riesgo de infección fúngica. Los neutrófilos juegan un papel crucial en el control de estas infecciones.

Si existe una infección fúngica en las fases precoces de una neutropenia, habitualmente son secundarias a colonizaciones de catéteres venosos o sinusitis. Las infecciones fúngicas profundas, al igual que las producidas por bacterias resistentes o poco frecuentes, suelen ocurrir en periodos tardíos de neutropenias prolongadas.

Las infecciones por *Cándida spp* pueden producir infecciones superficiales limitadas a orofaringe y esófago o producir infecciones profundas. La esofagitis en estos pacientes suele producir disfagia y dolor retroesternal. La endoscopia pone en evidencia exudados blanquecinos, aunque a veces pueden ser confundidos por úlceras más frecuentemente producidas por virus herpes o citomegalovirus. Por ello es necesario un cultivo o incluso un estudio histológico para visualizar la presencia de pseudohifas.



La candidemia suele presentarse como fiebre, con repercusión general en presencia de antibioterapia prolongada. Si existen lesiones cutáneas estas suelen ser pequeños nódulos rosados con o sin presencia de un área central necrótica.

Otros hongos como *Trichosporon beigeli*, *Blastoschizomices capitatus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Rhodotorula* spp y *Malassezia furfur* se han identificado también como agentes causantes de funguemia por agentes levaduriformes, siendo la cauterización vascular y peritoneal los principales riesgos para su desarrollo. *Fusarium* es el único hongo filamentoso que suele producir funguemia, habitualmente junto a lesiones cutáneas necróticas en pacientes con neutropenias muy severas. *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides* y *Penicillium mameffeji*, los llamados hongos regionales, pueden producir también funguemia, pero no específicamente en pacientes neutropénicos.

Pseudallescheria spp, *Fusarium* spp y *Alternaria* spp, son hongos filamentosos hialinos que pueden producir infecciones indistinguibles de las producidas por *Aspergillus* spp. *Mucormicosis* suele producir infiltración vascular y rápida producción de necrosis, aunque esto es extensible a todos los hongos filamentosos. Además de afectación pulmonar y más rara abdominal, es característica en pacientes neutropénicos al igual que en pacientes con cetoacidosis diabética las formas rinocerebrales, con edema facial unilateral doloroso, oftalmoplejía y descarga nasal serosanguinolenta (1)(2)(12)(22)

Las infecciones virales predominantes en los pacientes oncológicos son producidas por Herpes simplex, Herpes zoster y Citomegalovirus. Es muy elevada la frecuencia de estomatitis herpética tras mucositis en pacientes que reciben quimioterapia, con presencia de úlceras dolorosas en mucosa oral, incluido encías. No es infrecuente la extensión a esófago, simulando las infecciones candidiásicas. La afectación perineal en solitario es rara. La diseminación a hígado, bazo, pulmones y riñones puede ocurrir pero es infrecuente (1)(2)(12)(22).

La reactivación de Herpes zoster es frecuente en estos pacientes. Habitualmente afecta a una dermatómera pero con posibilidad de afectación multimetamérica o visceral, incluyendo hígado y cerebro. La neumonía por Varicela zoster u otras formas graves se puede ver en niños con leucemia linfática aguda o linfoma.

Las infecciones por virus B o C son raras en la actualidad dado el control adecuado de los hemoderivados. Las infecciones por Citomegalovirus suelen ser reactivaciones asociadas a inmunosupresión intensa o primoinfecciones tras hemoderivados o



trasplantes. Aunque pueden cursar con síndrome viral, no son raras las manifestaciones gastrointestinales, como hepatitis o ulceraciones esofágicas o intestinales.

También son prevalentes en estos enfermos las infecciones por virus respiratorios, como virus respiratorio sincitial, influenza, parainfluenza, adenovirus y picornavirus³⁷.

La inmunosupresión celular predispone a infecciones por parásitos y protozoos pero su incidencia es extremadamente baja en pacientes oncohematológicos. No obstante, es preciso tener en cuenta aspectos epidemiológicos como historia de viajes o enfermedades previas en este tipo de pacientes ante cuadros febriles no explicados. La reactivación de *Toxoplasma gondii* puede producir abscesos cerebrales. Se han descrito enterocolitis por *Cryptosporidium*. *Strongiloides stercoralis* puede también producir diarrea y cuadros graves de hiperinfestación. En pacientes residentes en zonas endémicas de *Strongiloides stercoralis* es recomendable un análisis de heces para descartar estados de portador asintomático antes de ser sometido a inmunosupresión.(12)(22).

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL:

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) en sus últimas guías terapéuticas recoge una clasificación de riesgo de infección en los pacientes con neutropenia y unas pautas de actuación con relación a estos grupos de riesgo

En el pasado la mayoría de las recomendaciones hacían hincapié en la utilización de combinaciones antibióticas en esta indicación. Sin embargo, en los últimos años ha habido diferentes estudios que han mostrado la eficacia de las pautas antibióticas en monoterapia. Un reciente meta-análisis ha ratificado esta tendencia (Paul M y col). En este estudio se recogen 7.800 pacientes en 47 ensayos clínicos aleatorizados realizados. Se comparan pautas en monoterapia (piperacilina/tazobactam, carbapenem, ceftacidima, cefepima) con pautas en combinación (ureidopenicilina o cefalosporinas de tercera generación + aminoglucósido). La mortalidad global fue del 6,2%, no observándose diferencias significativas entre las diferentes pautas (RR:0,85; CI95%:0,72-1,02). Tampoco se observaron diferencias en relación con el riesgo de colonización o sobreinfección.

No se recomienda la utilización inicial de vancomicina en estos pacientes salvo que concurra alguna de las siguientes circunstancias:

a) Sospecha clínica de infección de catéter.



b) Colonización conocida por *S. pneumoniae* resistente a penicilina o por *S. aureus* resistente a metilicina.

c) Presencia de mucositis severa.

d) Pacientes que hayan recibido profilaxis con fluoquinolonas.

La utilización de antifúngicos en estos pacientes, el tipo y el momento de utilización, han sido también motivo de constante debate. Recientemente la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas (SEIMC), la Sociedad Española de Hematología (AEHH) y la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), han elaborado un consenso que recoge las recomendaciones para el uso de antifúngicos en estos pacientes. Se mantiene la indicación de introducirlos de forma tardía, tras cuadros febriles superiores a 96 h, refractarios a antibioterapia. Para su utilización se recomienda una correcta evaluación clínica del paciente, que incluye la realización de TC de alta resolución, la determinación (opcional) de galactomanano (antigenemia de *Aspergillus*) en suero, el conocimiento de la profilaxis antifúngica utilizada por el paciente (si la hubiere) y la utilización de ambientes protegidos (aislamiento en habitación con filtros HEPA de alta eficacia). Si el paciente no ha recibido profilaxis antifúngica y ha permanecido en habitación con filtros HEPA se puede utilizar fluconazol, a no ser que la TC y/o un test de galactomanano positivo indiquen una posible aspergilosis. Si el paciente ha recibido profilaxis con azoles o presenta riesgo alto de aspergilosis se recomienda la utilización de anfotericina B o caspofungina. La anfotericina B deoxicolato mantiene su uso en algunos centros. Entre las anfotericinas lipídicas el grupo recomienda el uso de anfotericina liposomal (3 mg/kg/día).(1)(2)(5)(6)

3.1.1 DEFINICIONES CONCEPTUALES

- a) LEUCEMIA: Enfermedad maligna y progresiva de los tejidos formadores de sangre caracterizada por la proliferación incontrolada de leucocitos inmaduros y de sus precursores, particularmente en la médula ósea, en el bazo y en los ganglios linfáticos. Su comienzo tiene un pico entre los 2 y los 5 años de edad. La LLA es una enfermedad que afecta predominantemente a la infancia, mientras que la LMA aparece en todos los grupos de edad. Se desconoce la causa exacta de la enfermedad, si bien participan varios factores, entre ellos defectos genéticos, inmunodeficiencias, infecciones víricas y factores ambientales carcinogénicos, principalmente las radiaciones ionizantes.(5)



- b) **LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA:** La LLA es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación.(5)
- c) **LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA:** La LMA también se conoce como leucemia aguda no linfocítica, es una neoplasia de células mieloides que se produce por transformación y proliferación clonal de progenitores inmaduros que desplazan e inhiben el crecimiento de la hematopoyesis normal.(5)
- d) **DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA:** El diagnóstico de una leucemia aguda sea LLA ó LMA se basa en los resultados del medulograma y la biopsia de médula ósea que generalmente son hipercelular, con la presencia de 25% o más de células blásticas y para hacer una diferencia entre LLA y LMA se realiza un estudio citomorfológico de la médula ósea.(5)
- e) **QUIMIOTERAPIA:** La quimioterapia antineoplásica actual consiste en el uso de fármacos (citostáticos) capaces de afectar las células cancerosas, evitando su proliferación y/o aniquilándolas, aprovechando la mayor velocidad del ciclo en este tipo de células. Después de la fase de tratamiento se produce una fase de necrosis celular la que sigue una tercera fase de recuperación celular. La problemática de este tipo de tratamiento es la falta de selectividad de la mayoría de los fármacos hacia las células neoplásicas, puesto que también afectan a células normales con un ciclo de reproducción muy acelerada. Hoy se sabe que los agentes quimioterápicos provocan la muerte celular a través de la apoptosis.(6)
- f) **INFECCION:** Es la contaminación, con respuesta inmunológica y daño estructural de un hospedero, causada por un microorganismo patógeno, es decir, que existe invasión con lesión tisular por esos mismos gérmenes (hongos, bacterias, protozoos, virus, priones), sus productos (toxinas) o ambos a la vez. Esta infección puede ser local o sistémica.(7)
- g) **NEUTROPENIA:** Se define como el recuento absoluto de neutrófilos en sangre más de dos desviaciones estándar por debajo de la media esperable para una persona en función de su edad, estado fisiológico y origen étnico; en general, menos de $1,5 \times 10^9$ /l neutrófilos.(8)



3.2 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.

1. Conte G, Figueroa G, González N, Araos D, Allendes V. (Chile 2011) en un estudio realizado sobre Complicaciones Infecciosas en Pacientes con Leucemia Mieloide Aguda. Características Clínicas y Microbiológicas en 100 pacientes en la Unidad de Hematología Oncológica y Sección de Medicina Interna. Hospital Clínico Universidad de Chile. Se observó que en el periodo de Inducción, 61 pacientes (61%) presentaron una o más infecciones (bacteremia + clínicamente documentadas). Se registraron 47 episodios de bacteremia, 25 por bacterias gram negativas (53%) y 22 por gram positivas (47%). Otras infecciones fueron: infección fúngica invasora (IFI, n=14), neumonía (n=9), colitis neutropénica (n=5). Nueve pacientes fallecieron durante la inducción, 7 por causa infecciosa (5 bacterianas, 2 IFI). Se analizan factores asociados a infección en el periodo de Inducción y se identifican: edad y toxicidad gastrointestinal (mucositis \geq grado 2). La frecuencia de infecciones fue superior en pacientes de mayor edad (<40 años: 46%, 40-59 años: 61%, \geq 60 años: 70%). La mucositis se asoció a una mayor frecuencia de bacteremias (62 % vs 20%). En la consolidación (n=58 pacientes, mediana 2 ciclos QMT), 35 pacientes (60%) presentaron alguna infección. Se registraron 67 episodios de bacteremia, 26 por bacterias gram negativas (39%) y 41 por gram positivas (61%). Otras infecciones: IFI (n=6), neumonía (n=6).(9)
2. Gaytan-Martinez J., Avila-Moran M. (México 2011) realizaron un estudio sobre Patrones de susceptibilidad bacteriana en infecciones en pacientes adultos con neoplasias hematológicas, fiebre y neutropenia en el Hospital de Infectología y Servicio de Hematología, Centro Medico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. Donde se incluyeron 85 pacientes. La bacteriemia primaria fue la causa de fiebre más frecuente (52%). Los microorganismos más aislados fueron Staphylococcus epidermidis (54.2%), Escherichia coli (12.5%) y Staphylococcus aureus (8.3%). En las pruebas de susceptibilidad, 88.5% de las cepas de S. epidermidis fueron resistentes a oxacilina (concentración inhibitoria mínima [CIM] $> 8 \mu\text{ml}$); E. coli fue resistente a ceftazidima (50%) y a trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX) (83%). Concluyendo que los gérmenes grampositivos son predominantes en pacientes con fiebre y neutropenia seguidos de los gramnegativos como E. coli. El predominio de los gérmenes grampositivos nos obliga a reconsiderar nuestros regímenes profilácticos y terapéuticos actuales para emplear en estos pacientes.(10)



3. Veracierta D. y Col. (España - 2008) en su estudio titulado, "Manifestaciones bucales por quimioterapia en niños". Se realizó un estudio descriptivo transversal, la muestra estuvo constituida por 20 pacientes que asisten al hospital de niños Rafael Tabias Guevara. El 80% presentaron manifestaciones en la cavidad bucal, las principales manifestaciones secundarias presentes en la cavidad bucal debido al tratamiento fue la infección por *Candida* en un 81.3%, mucositis en un 68.3%, disminución del flujo salival 95% y ardor en la cavidad bucal en un 25.0%, concluyendo que un elevado porcentaje de los que reciben quimioterapia presentan lesiones bucales.(11)

4. Fariñas H. Ubieta, Fú Carrasco L (Honduras 2007) realizaron un estudio en el Hospital Escuela servicio materno-infantil, sobre complicaciones infecciosas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase mantenimiento donde se estudiaron un total de 129 pacientes con 257 episodios infecciosos, la media de edad fue de 6.9 años, (rango 2 a 18 años). El 58% (75) fueron de sexo masculino, la neutropenia severa (< 100 neutrófilos totales) ocurrió en 1.8% (20) casos de estos 13 cursaron con sepsis grave, el foco clínico de infección más frecuente fue respiratorio, piel y mucosas, la neumonía fue la primera causa de hospitalización, los cultivos realizados resultaron positivos en la mayoría de los casos por bacterias gram negativas, el 8.5% (18) de los niños requirió cambio en el tratamiento empírico, todos los niños con fallo de tratamiento antibiótico ambulatorio fueron hospitalizados.(12)

5. Fraquelli L, Latella A, Palladino M (Argentina 2007) estudiaron la Morbi mortalidad por infecciones en pacientes con leucemia linfoblástica aguda: recaída en inducción en el Hospital de Pediatría Garrahan; De los 96 pacientes evaluables el 73 eran varones y la edad media fue de 110.5 meses, 28 eran mayores de 12 años. El 64 tenían catéter implantable, el 77 eran eutróficos y el 21 obesos. Presentaron Neutropenia 86 pacientes. El 29 tuvo sepsis. El 52 de los niños tuvo bacteriemia, donde prevalecieron los cocos Gram positivos seguido de bacilos Gram negativos. Ochenta y cinco por ciento de los episodios presentaron foco clínico de infección y prevalecieron el foco pulmonar (33.3) y la mucositis oral (32.3). Fallecieron 9 pacientes (9.4). Todas las muertes fueron debidas a sepsis no controlada. La edad mayor a 12 años fue la única variable estadísticamente significativa relacionada con la mortalidad (OR 6.3, IC 95% 1.4-27.3; p<0.01). La presencia de foco perianal, enteral y el infiltrado pulmonar se asociaron con la



presencia de sepsis. En este grupo de pacientes es necesario extremar los cuidados posteriores a la quimioterapia. (13)

6. Ramos Ynestroza M., Bú. Figueroa E. (Honduras 2006) estudiaron las Infecciones en pacientes neutropénicos post-quimioterapia manejados en el departamento de medicina interna del hospital Escuela. Se estudiaron en forma prospectiva 57 pacientes que ingresaron al Hospital Escuela con neutropenia post quimioterapia con complicación infecciosa; donde el rango de edad mayormente afectado fue el grupo de 15-25 años, la media de edad fue de 31.6. El diagnóstico mas frecuente fue la leucemia linfoblástica aguda. Menos del 50% de los pacientes (24 pacientes) presentaron conteos de neutròfilos menores de 500 células por milímetro cúbico. El germen mas frecuentemente encontrado en los hemocultivos fue *S. coagulasa negativo* (5.71%) sensible a vancomicina, y en el urocultivo el germen que predominó fue *E. coli* (12.9%) sensible a aminoglucosidos y quinolonas. La puerta de entrada mas frecuente fue piel, siendo el micro organismo aislado más frecuente *S. aureus* sensible a vancomicina, oxacilina y clindamicina; seguido del tracto urinario. (15)
7. Torres Ramos G, Anticona Huaynate C, Gálvez Calla H, y Florián S (Perú 2006) realizaron un estudio en el Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima, sobre Bacterias orales en pacientes con leucemia linfocítica aguda Los microorganismos mas frecuentes en 106 pacientes con LLA fueron el *Streptococcus* alfa hemolítico, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Cándida albicans* y el *Staphylococcus aureus*; considerados como patógenos residentes. Los microorganismos oportunistas mas frecuentes fueron la *Moraxella* spp, *Klebsiella* spp, *Pseudomona* spp, *Enterobacter* spp, *Acinetobacter* spp y *E. coli*. (16)
8. El presente trabajo no cuenta con antecedentes locales debido que no había hasta hace 3 años una institución en donde se trate la Leucemia en nuestra región, siendo este el primer estudio de las infecciones en pacientes con leucemia sometidos a quimioterapia en el Hospital Antonio Lorena del Cusco.



CAPITULO IV

FORMULACION DE HIPÓTESIS

Por tratarse de un estudio descriptivo no requiere hipótesis.

CAPITULO V

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

5.1 DISEÑO Y METODOLOGÍA.

1. Diseño de estudio: La presente investigación es de diseño no experimental.
2. Tipo de estudio: Según los objetivos de la investigación es un estudio descriptivo por que nos permite describir la frecuencia, porcentaje, manifestaciones y componentes de las variables. Según el periodo que se capta la información es retrospectivo. Según la evolución del fenómeno estudiado es de corte transversal porque nos permite medir un parámetro de una población en un tiempo determinado.
3. Localidad de estudio: Unidad de Tratamiento de Leucemia del Hospital Antonio Lorena del Cusco.
4. Periodo de estudio: La presente investigación se realizara durante los años 2010 al 2012.

5.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.

POBLACIÓN: La población estará conformada por los pacientes de 0 a 19 años de la Unidad de Tratamiento de Leucemia del Hospital Antonio Lorena del Cusco durante los años 2010 al 2012, siendo un total de 40 pacientes.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes de 0 a 19 años que fueron hospitalizados en la Unidad de Tratamiento de Leucemia del Hospital Antonio Lorena del Cusco, durante los años 2010 al 2012.



2. Pacientes con el diagnóstico de leucemia linfocitaria aguda o leucemia mieloide aguda.
3. Pacientes de 0 a 19 años hospitalizados en dicha unidad sometidos a quimioterapia.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con diagnósticos diferentes a los mencionados en los criterios de inclusión.
2. Pacientes que no cuenten con historia clínica.

MUESTRA

1. **Tamaño de muestra:** Serán incorporados todos los pacientes de la Unidad de Tratamiento de Leucemia Aguda del Hospital Antonio Lorena durante los años 2010 al 2012.
3. **Unidad de observación:** Pacientes con leucemia aguda que recibieron quimioterapia de la Unidad de Tratamiento de Leucemia del hospital Antonio Lorena del Cusco durante los años 2010 al 2012.
4. **Unidad de análisis:** Pacientes con leucemia aguda que presentaron infecciones de algún tipo en la Unidad de Tratamiento de Leucemia del hospital Antonio Lorena del Cusco durante los años 2010 al 2012.
5. **Unidad de medición:** Estará constituida por las diferentes manifestaciones infecciosas en los pacientes con leucemia aguda sometidos a quimioterapia en la Unidad de Tratamiento de Leucemia del hospital Antonio Lorena del Cusco durante los años 2010 al 2012.
6. **Unidad de información:** Historia clínica de los pacientes con leucemia aguda que fueron sometidos a quimioterapia en la Unidad de Tratamiento de Leucemia del Hospital Antonio Lorena del Cusco durante los años 2010 al 2012.
7. **Tipo de muestra:** El tipo de muestra fue de tipo no probabilístico por conveniencia o intencionalidad.



5.3 VARIABLES DEL ESTUDIO

Leucemia Linfoblástica Aguda.

Leucemia Mieloide Aguda.

Quimioterapia.

Infecciones

Neutropenia

Fiebre.

Sexo.

Edad.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.



VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	NATURALEZA	FORMA DE MEDICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN	EXPRESIÓN FINAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL.
Leucemia linfocitaria aguda (LLA).	La leucemia linfocitaria aguda es una enfermedad que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas linfoides del sistema hematopoyético.	Cualitativa	Directa.	Nominal.	Diagnostico dado por más del 25% de blastos en medula ósea y diferenciación citomorfológica realizada en la UTL del hospital Antonio Lorena del cusco indicada en la historia clínica.	Verificación en la historia clínica del diagnostico de leucemia linfocitaria aguda.	Se expresara como: Presente: Cuando el paciente tenga el diagnostico de LLA. Ausente: Cuando el paciente no tenga el diagnostico de LLA.	La variable leucemia linfocitaria aguda se de naturaleza cualitativa se expreso como: presente: cuando el paciente tenga el diagnostico de LLA y ausente cuando el paciente no tenga el diagnostico, la medición se realizo mediante la verificación de la historia clínica en la recolección de datos.
Leucemia mieloide aguda (LMA).	La leucemia mieloide aguda es una enfermedad que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas mieloides del sistema hematopoyético.	Cualitativa	Directa.	Nominal.	Diagnostico dado por más del 25% de blastos en medula ósea y diferenciación citomorfológica realizada en la UTL del hospital Antonio Lorena del cusco indicada en la historia clínica.	Verificación en la historia clínica del diagnostico de leucemia mieloide aguda.	Se expresara como: Presente: Cuando el paciente tenga el diagnostico de LMA. Ausente: Cuando el paciente no tenga el diagnostico de LMA.	La variable leucemia mieloide aguda se de naturaleza cualitativa se expreso como: presente: cuando el paciente tenga el diagnostico de LMA y ausente cuando el paciente no tenga el diagnostico, la medición se realizo mediante la verificación de la historia clínica en la recolección de datos



VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	NATURALEZA	FORMA DE MEDICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN	EXPRESIÓN FINAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL.
Quimioterapia.	La quimioterapia antineoplásica actual consiste en el uso de fármacos capaces de afectar las células cancerosas, evitando su proliferación y/o aniquilándolas.	Cualitativa.	Directa.	Ordinal.	Tratamiento recibido, comprende las fases de inducción, intensificación y mantenimiento, indicada en la historia clínica.	Verificación en la historia clínica indicando las fases del tratamiento en que se encuentra el paciente.	Se expresara como: Fase I: Inducción Fase II: Consolidación Fase III: Mantenimiento	La quimioterapia de naturaleza cualitativa se expreso de acuerdo a la fase de tratamiento: Fase I: Inducción, Fase II: Consolidación, Fase III: Mantenimiento, la medición se realizo mediante la verificación en la historia clínica.
Infecciones	Es la contaminación, con respuesta inmunológica y daño estructural de un hospedero, causada por un microorganismo patógeno, es decir, que existe invasión con lesión tisular por esos mismos gérmenes (hongos, bacterias, protozoos, virus, priones), sus productos (toxinas) o ambos a la vez. Esta infección puede ser local o sistémica.	Cualitativa	Directa	Nominal	Presencia o ausencia infecciones	Se anotará en la ficha de recolección los datos demográficos, epidemiológicos, clínicos y de laboratorio (hemogramas, cultivos).	Infecciones de boca y faringe, infecciones del tracto respiratorio, infecciones de la piel, infecciones de tejidos blandos, , infecciones del tracto urinario, , infecciones del tracto gastrointestinal, otras infecciones.	Infecciones de naturaleza cualitativa se expreso de acuerdo a presencia o ausencia del proceso infeccioso y el sistema afectado: Infecciones de boca y faringe, infecciones del tracto respiratorio, infecciones de la piel, infecciones de tejidos blandos, infecciones del tracto urinario, , infecciones del tracto gastrointestinal, otras infecciones. consiganados de acuerdo a la unidad clínica como diagnostico en la Historia Clínica.



VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	NATURALEZA	FORMA DE MEDICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN	EXPRESIÓN FINAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Sexo	Genero determinado fenotípicamente en el paciente de acuerdo a las características que se diferencian entre varón y mujer.	Cualitativa.	Directa	Nominal	Características físicas.	Verificación en la historia clínica, en la parte de la anamnesis el sexo del paciente y anotar en ficha de recolección de datos.	Se expresa como: <ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino. 	La variable sexo de naturaleza cualitativa se expreso como: Masculino, femenino Utilizando como indicador las características físicas obtenida por medio de la instrumento de recolección de datos.
Edad	Son los años cronológicos de vida que tienen los pacientes hasta el momento del examen clínico, paciente pediátrico de 1 mes a 14 años y no pediátrico (adulto joven) de 15 a 19 años.	Cuantitativa.	Directa	Intervalo	Número de años cumplidos.	Verificación en la historia clínica, en la parte de la anamnesis la edad del paciente y anotar en ficha de recolección de datos.	Se expresa como: <ul style="list-style-type: none"> • 1 mes - 4años. • 5 - 9 años. • 10- 14 años. • 15 - 19 años. 	La variable edad de naturaleza cuantitativa se expresa: intervalo de años, utilizando como indicador el número de años cumplidos que fue obtenida por el instrumento de recolección de datos.



VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	NATURALEZA	FORMA DE MEDICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN	EXPRESIÓN FINAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL.
Neutropenia	Se define como una disminución del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) que incluye los neutrófilos segmentados circulantes más las bandas.	Cuantitativa.	Directa	Intervalo	Cantidad de neutrofilos	Verificación en la historia clínica, en la parte de exámenes auxiliares y anotar en ficha de recolección de datos.	Se expresa como: leve (1-1,5 · 10 ⁹ /l). moderada (0,5-1 · 10 ⁹ /l) severa (< 0,5 · 10 ⁹ /l).	La variable neutropenia de naturaleza cuantitativa se expresa, utilizando como indicador el número de neutrofilos que fue obtenida por el instrumento de recolección de datos.
Fiebre	Temperatura oral aislada mayor que 38,3°C, o 38,0°C mantenida al menos durante una hora.	Cualitativa	Directa	Nominal	Presencia o ausencia de fiebre	Verificación en la historia clínica y anotar en la ficha de recolección de datos	Se expresara como Presente cuando el paciente tenga una Temperatura oral aislada mayor que 38,3°C, o 38,0°C mantenida al menos durante una hora, caso contrario será ausente.	La variable fiebre de naturaleza cualitativa: se expresara como presente o ausente, obteniendo esta información por el instrumento de recolección de datos.



5.4 PROCEDIMIENTO Y RECOLECCIÓN DE DATOS

1. **Autorización y coordinación:** Realización de tramites respectivos en oficina de capacitación del hospital Antonio Lorena del Cusco, coordinación con el médico director del Hospital Antonio Lorena del Cusco, con el jefe de la Unidad de Tratamiento de Leucemia ,información completa clara sobre el estudio y procedimiento a realizar , coordinación con los trabajadores del hospital (médicos, enfermeras y auxiliares) para poner en conocimiento la realización del proyecto de investigación , asimismo solicitar el apoyo respectivo.
2. **Registro de datos demográficos, epidemiológicos, clínicos y de laboratorio** (hemogramas, cultivos), de los pacientes hospitalizados con leucemia aguda sometidos a quimioterapia en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante los años 2010 al 2012.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS.

Se utilizó los siguientes instrumentos:

1. **Historias clínicas:** Proporcionadas por la unidad de tratamiento leucemia del hospital Antonio Lorena del Cusco.
2. **Instrumento para la recolección de datos:** Mediante fichas de recolección de datos, correspondientes a los ítems de la totalidad de variables a medir.

Procesamiento de resultados

1. Se procedió a la revisión y análisis de las fichas estructuradas de recolección de datos.
2. **Elaboración de la base de datos:** transferencia a una base de datos electrónica con campos de ingreso controlados. Para lo cual se utilizará una computadora COREL DUO, para el procesamiento de la información. Todos los registros de evaluación serán archivados en folders apropiados.

Análisis de resultados

1. Para el análisis y procesamiento de los datos que se obtengan, se utilizará el programa IBM SPSS Statistics 20.0 (2011)
2. Se aplicará métodos y procedimientos basados en:
 - a. Elaboración de la base de datos.
 - b. Tabulación.
 - c. Presentación grafica.



5.5 ASPECTOS ÉTICOS.

1. En el trabajo de investigación se respetó las normas de ética establecidas internacionalmente de acuerdo a la declaración de Helsinki en 1964.
2. Se respetó el derecho de los participantes en la investigación protegiendo su integridad, resguardando su intimidad y confidencialidad.
3. Este estudio se realizó con la autorización del director ejecutivo del hospital Antonio Lorena del Cusco y de la jefatura de la Unidad de Tratamiento de Leucemia de dicho hospital.
4. Con el presente estudio no se transgredió ninguna norma legal ni moral, manteniéndose el anonimato de los pacientes.



CAPITULO VI

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

6.1 CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	DICIEMBRE 2011	ENERO 2012	FEBRERO 2012	MARZO 2012
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	X			
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	X			
REDACCIÓN DEL TRABAJO	X	X		
APLICACIÓN DEL MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL		X	X	
PRESENTACIÓN DEL INFORME PRELIMINAR AL 50%				X
REVISIÓN Y CORRECCIÓN DEL TRABAJO				X
TOMA DE MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO				X
PRESENTACIÓN DEL INFORME AL 100%				X
REVISIÓN Y CORRECCIÓN DEL TRABAJO				X
PRESENTACIÓN DEL INFORME FINAL				X



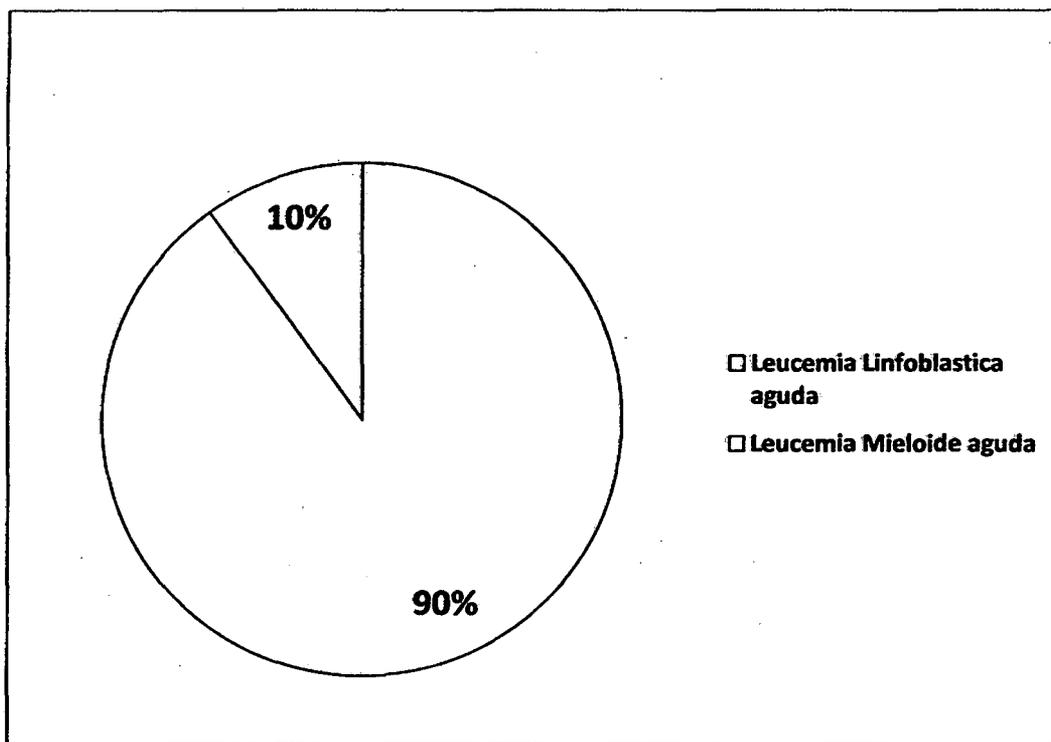
CAPITULO VI

RESULTADOS

Durante la presente investigación se estudiaron 40 pacientes, se registraron 230 procesos infecciosos, obteniéndose los siguientes resultados:

Gráfico N° 1:

Distribución porcentual de pacientes con algún proceso infeccioso según tipo de Leucemia aguda sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.



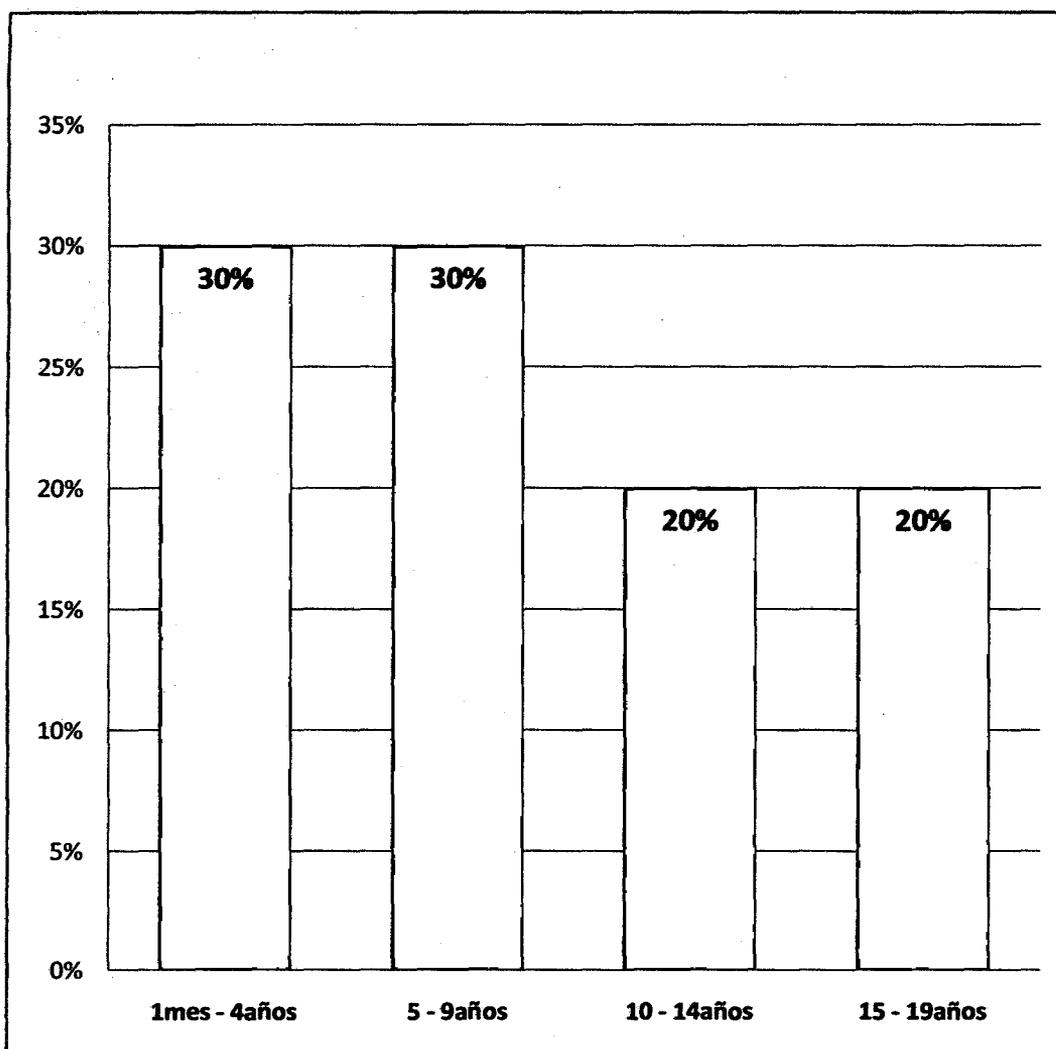
FUENTE: Ficha de recolección de datos.

El presente gráfico muestra el porcentaje de pacientes con leucemia que tuvieron algún proceso infeccioso, observándose que el 90% (n=36) son pacientes con Leucemia linfoblástica aguda que presentaron algún proceso infeccioso, el 10%(n=4) son pacientes con leucemia mieloide aguda que presentaron algún proceso infeccioso.



Gráfico N° 2:

Distribución porcentual según edad, de pacientes con Leucemia aguda que presentaron algún proceso infeccioso, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.

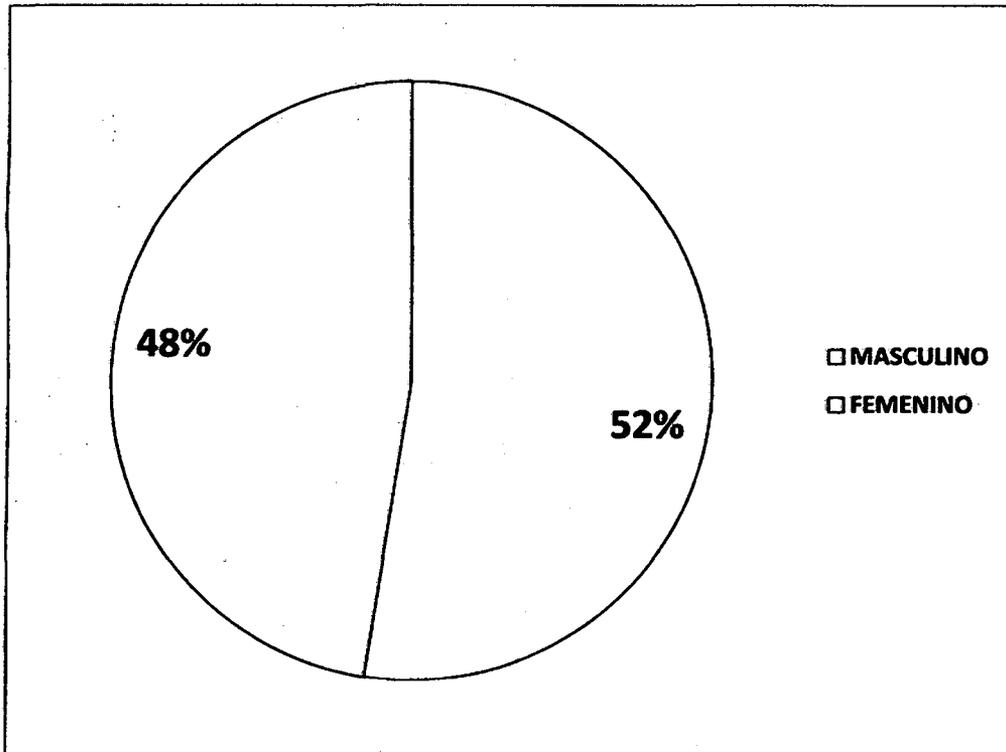


FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Este gráfico nos indica que la población comprendida entre las edades de 1 mes – 4 años con un porcentaje de 30% (n=12) y de 5 – 9 años con un porcentaje similar representan los grupos etáreos de mayor compromiso de leucemia aguda y presencia de algún proceso infeccioso.

**Gráfico N° 3:**

Distribución porcentual según sexo de pacientes con leucemia aguda que presentaron algún proceso infeccioso, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.

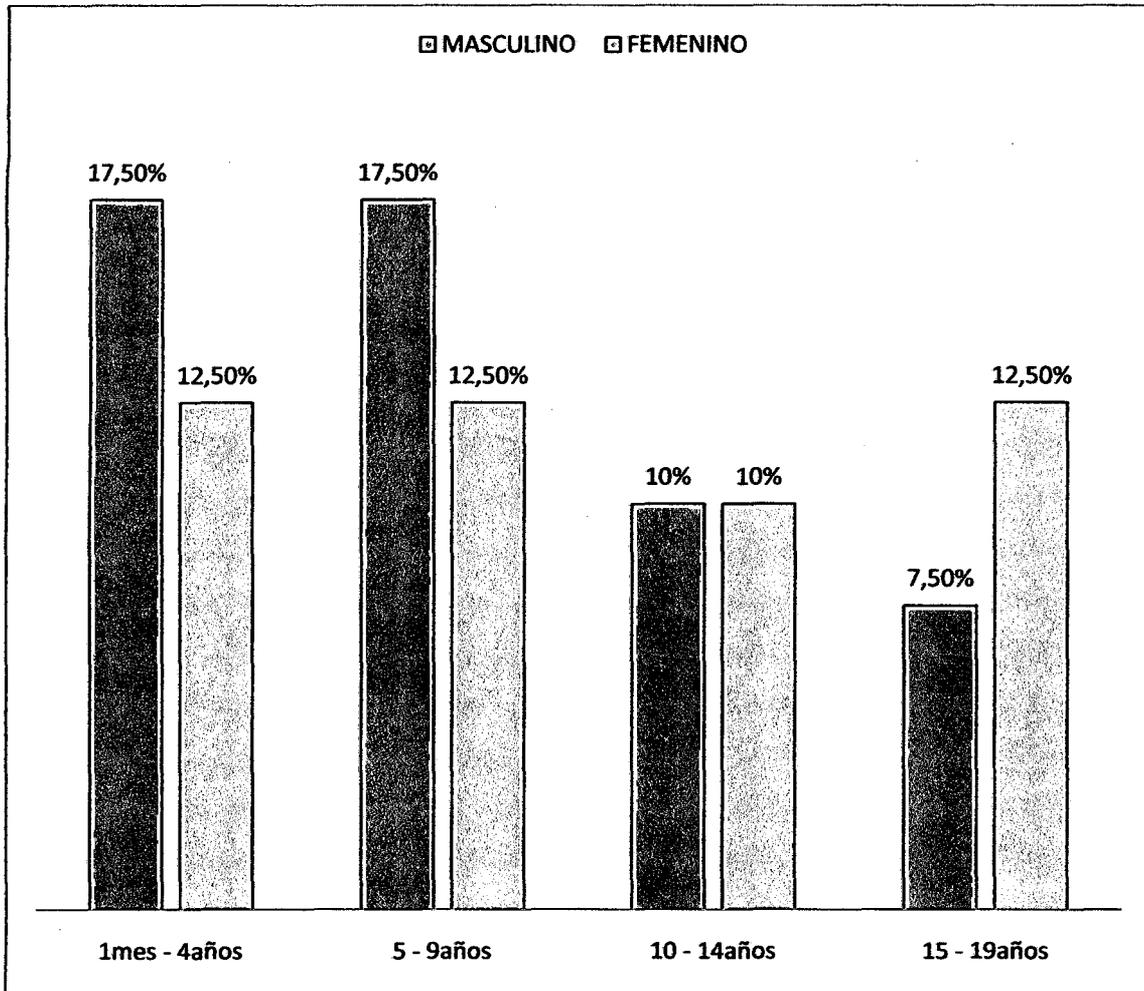


FUENTE: Ficha de recolección de datos.

La población total está constituida por un número de 40 pacientes con leucemia aguda que presentaron algún proceso infeccioso durante la quimioterapia, de los cuales 21 pacientes son de sexo masculino que representa el 52% y 19 pacientes de sexo femenino que representa el 48 % de la población.

**Gráfico N° 4:**

Distribución porcentual según edad y sexo de pacientes con Leucemia Aguda que presentaron algún proceso infeccioso, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.

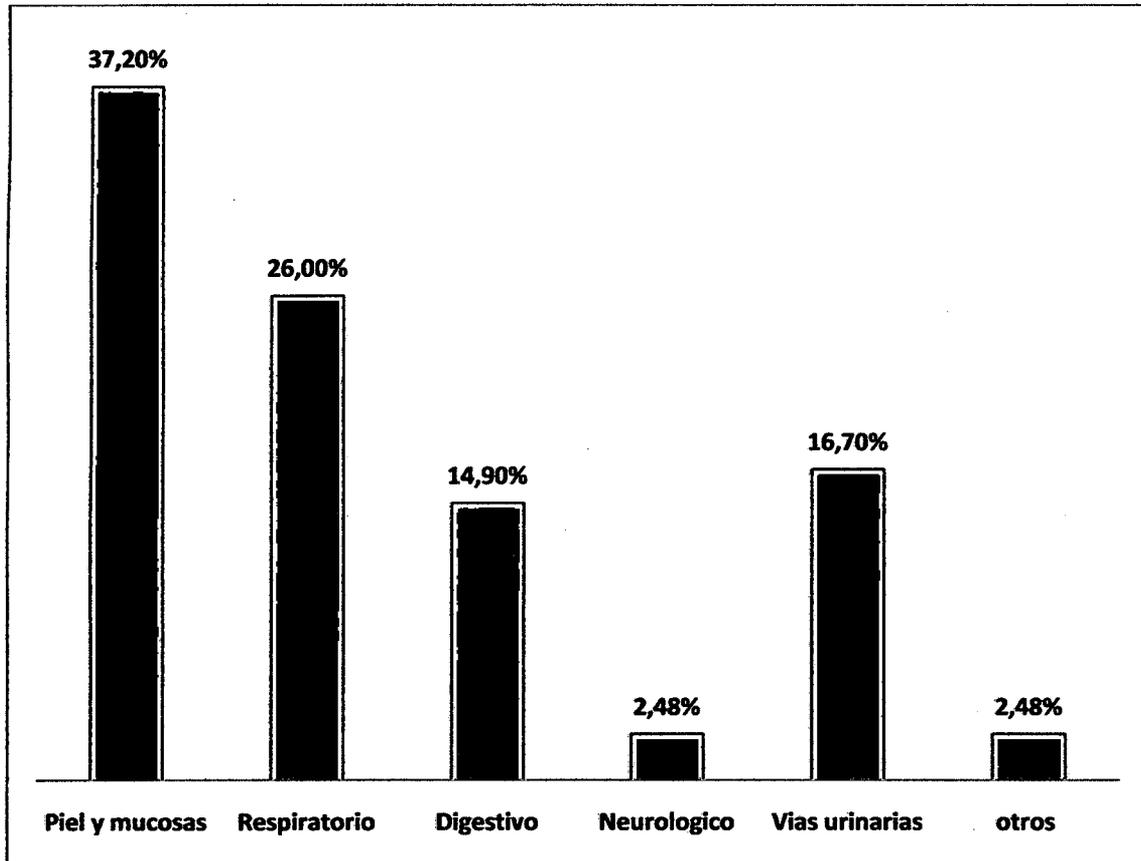


FUENTE: Ficha de recolección de datos.

El presente gráfico nos indica que la población de sexo masculino constituye el mayor porcentaje de la población con leucemia aguda que presentó algún proceso infeccioso. Siendo los rangos de edad más frecuentes de 1mes – 4 años y de 5 – 9 años.

**Gráfico N° 5:**

Distribución porcentual de procesos infecciosos en pacientes con LLA según sistema afectado, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.



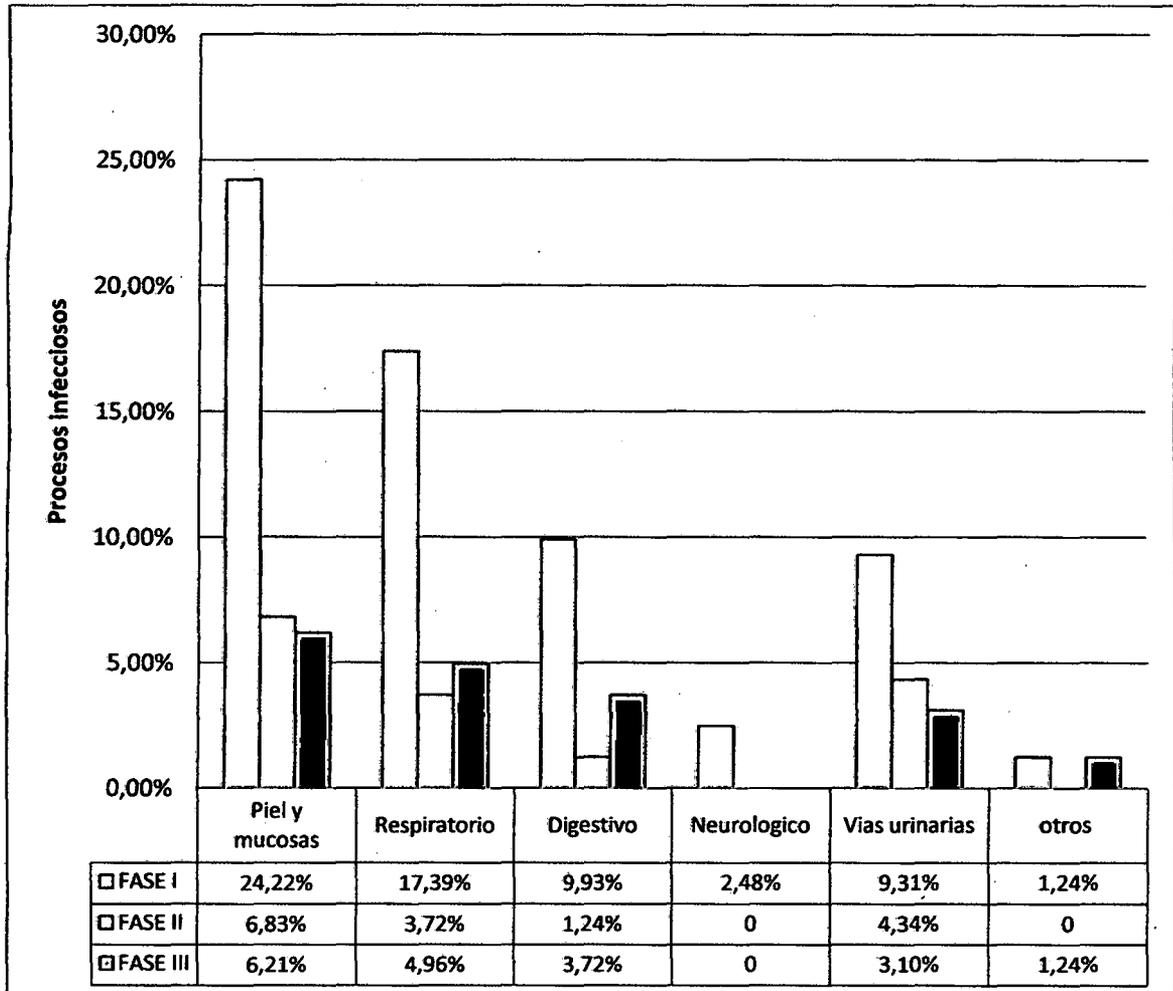
FUENTE: Ficha de recolección de datos.

El presente gráfico nos demuestra que el sistema más afectado con las infecciones es el de piel y mucosas representado por un 37,20% (n=60) de procesos infecciosos observados en el grupo de pacientes con Leucemia linfoblástica aguda, seguido en frecuencia del sistema respiratorio con un 26% (n=42) de procesos infecciosos y ocupando un tercer lugar en frecuencia por el sistema urinario con un 16,70% (n=27).



Gráfico N° 6:

Distribución porcentual de procesos infecciosos en pacientes con LLA según sistema afectado y fase de tratamiento, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.

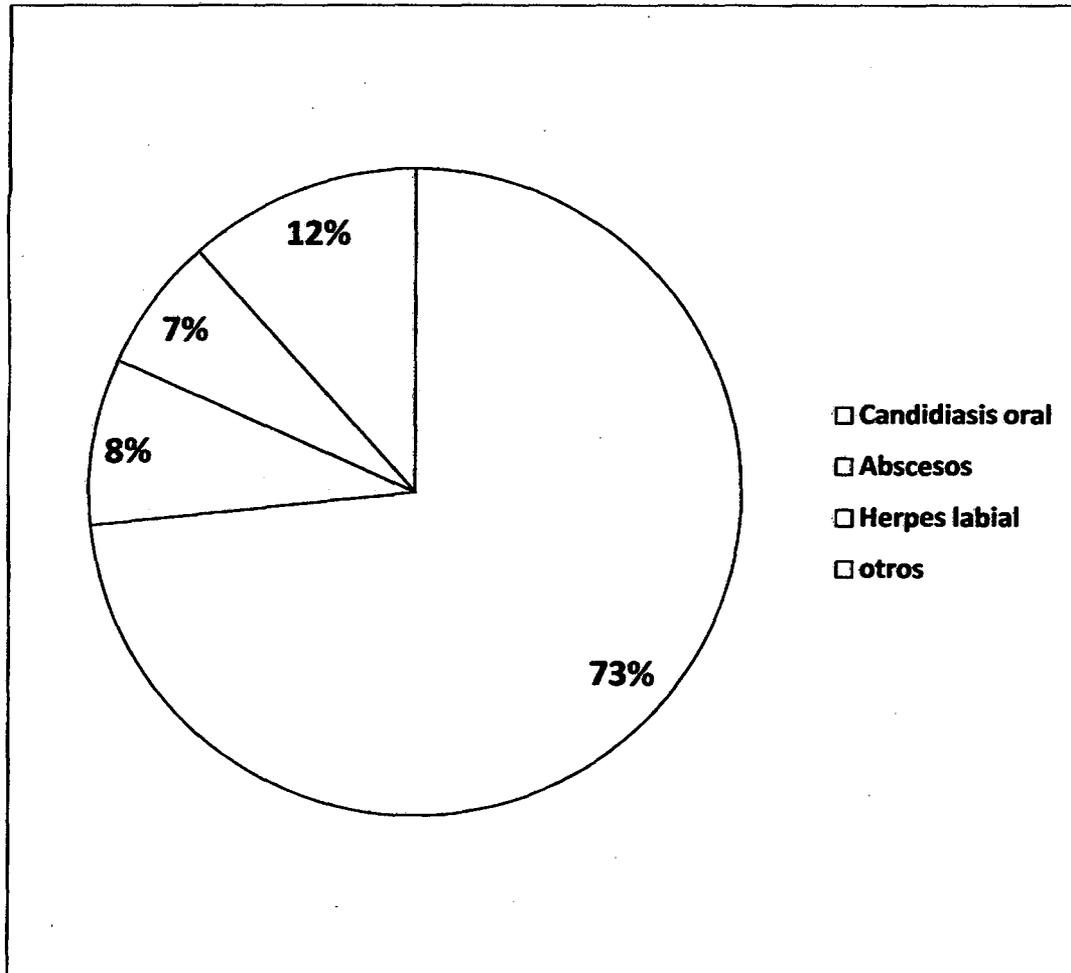


FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Se observa que el sistema más afectado con los procesos infecciosos constituye el de piel y mucosas representado por 24,22% (n=39) durante la fase I de tratamiento, el 6,83% (n=11) durante la fase II y un 6,21% (n=10) durante la fase III de tratamiento quimioterápico. El segundo sistema afectado lo constituye el sistema respiratorio con un 17,39% (n=28) en fase I de tratamiento y un 4,96% (n=8) en la fase III de tratamiento, se observa también que el sistema digestivo constituye el tercer órgano más afectado con un 9,93% (n=16) en fase I de tratamiento, y con un 3,72% (n=6) en fase III de tratamiento.

**Gráfico N° 7:**

Distribución porcentual de procesos infecciosos en piel y mucosas, en pacientes con leucemia Linfoblástica aguda, sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.

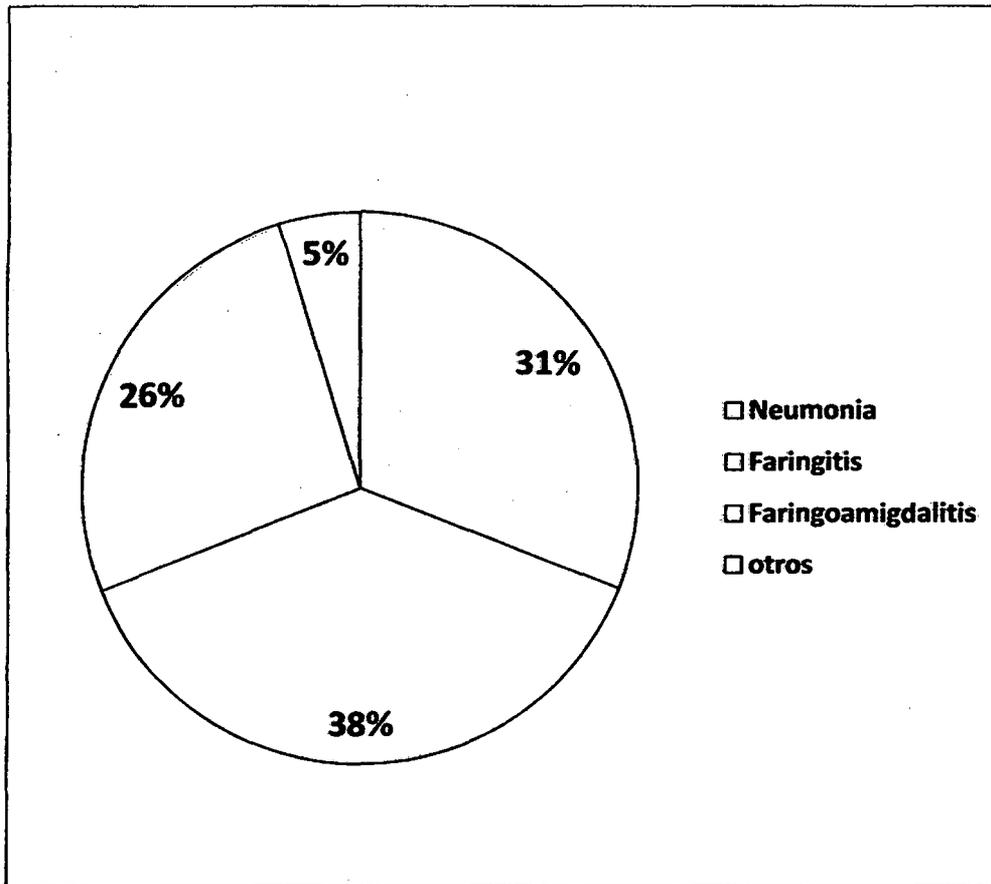


FUENTE: Ficha de recolección de datos.

En el gráfico observamos que dentro de las infecciones de piel y mucosas, la candidiasis oral constituye el primer lugar con un 73% (n=44), seguido en segundo lugar por la presencia de abscesos en un 8% (n=5), un tercer lugar con un 12% representado por otras patologías.

**Gráfico N° 8:**

Distribución porcentual de procesos infecciosos respiratorios, en pacientes con leucemia Linfoblástica aguda, sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.



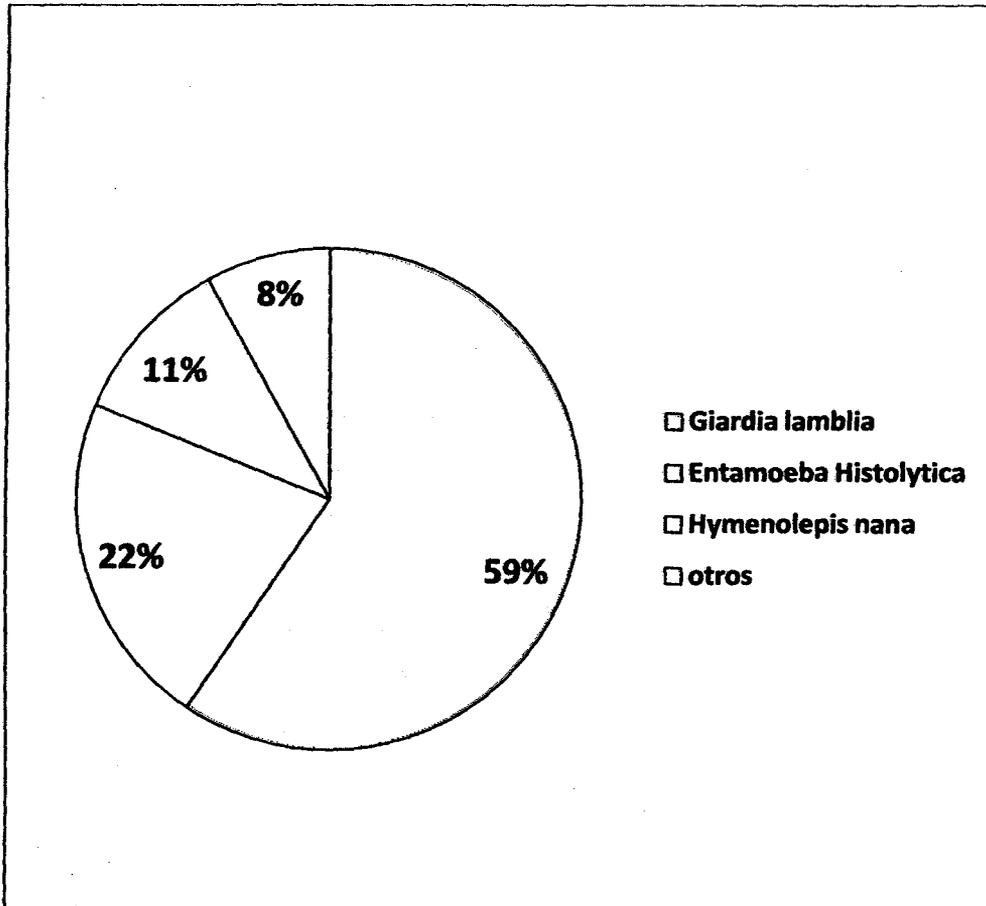
FUENTE: Ficha de recolección de datos.

El presente gráfico muestra que dentro de los procesos infecciosos que afectan al sistema respiratorio se encuentra en primer lugar las faringitis en un 38% (n=16), seguido de las neumonías con un 31% (n=13), y un tercer lugar ocupado por las faringoamigdalitis con un 26% (n=11).



Gráfico N° 9:

Distribución porcentual de procesos infecciosos parasitarios, en pacientes con leucemia Linfoblástica aguda, sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.



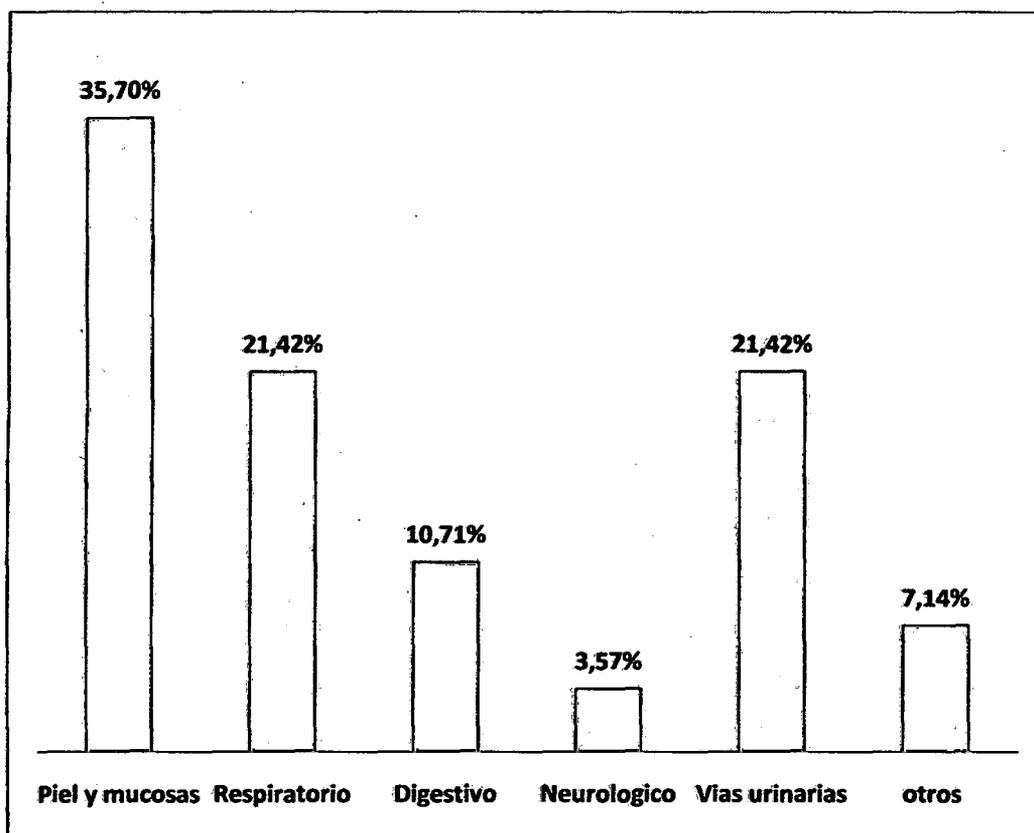
FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Se observa que dentro de los procesos infecciosos parasitarios el 59% (n=22) está representado por las infecciones por Giardia Lamblia, seguido del 22% (n=8) por las infecciones por Entamoeba Hystolitica, el tercer lugar ocupado por las infecciones por Hymenolepis Nana con un 11% (n=4).



Gráfico N° 10:

Distribución porcentual de procesos infecciosos en pacientes con LMA según sistema afectado, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.



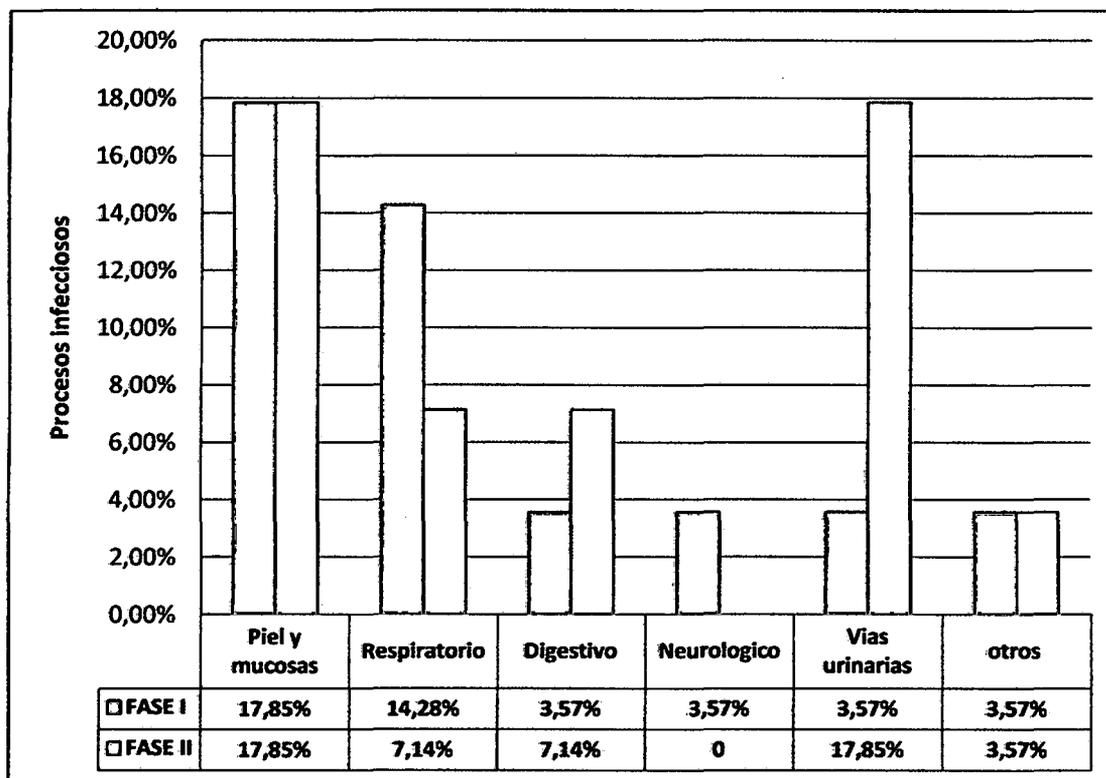
FUENTE: Ficha de recolección de datos.

En el gráfico se observa que el sistema más comprometido con las infecciones en pacientes con Leucemia mieloide aguda es el de piel y mucosas constituyendo el 35,70% (n=10) de los procesos infecciosos, seguido por los sistemas respiratorio y urinario, ambos con un 21,42% (n=6) de los procesos infecciosos.



Gráfico N° 11:

Distribución porcentual de procesos infecciosos en pacientes con LMA según sistema afectado y fase de tratamiento, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.



FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Observamos en el presente gráfico que el sistema más afectado en relación a la fase de tratamiento lo constituye el de piel y mucosas con 17,85% ($n=5$) tanto en fase I como en fase II de tratamiento quimioterápico, seguido del sistema urinario con un 17,85% ($n=5$) en fase I, en tercer lugar constituido por el sistema respiratorio con un 14,28% ($n=4$).



Cuadro N° 1:

Distribución porcentual de cultivos bacterianos, en pacientes con Leucemia aguda sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.

MUESTRA	CULTIVO			
	Positivos		Negativos	
	N	%	N	%
Sangre	9	13,23%	14	20,58%
Orina	7	10,29%	21	30,88%
LCR	4	5,88%	10	14,70%
otros	1	1,47%	2	2,94%
TOTAL	21	30,88%	47	69,10%

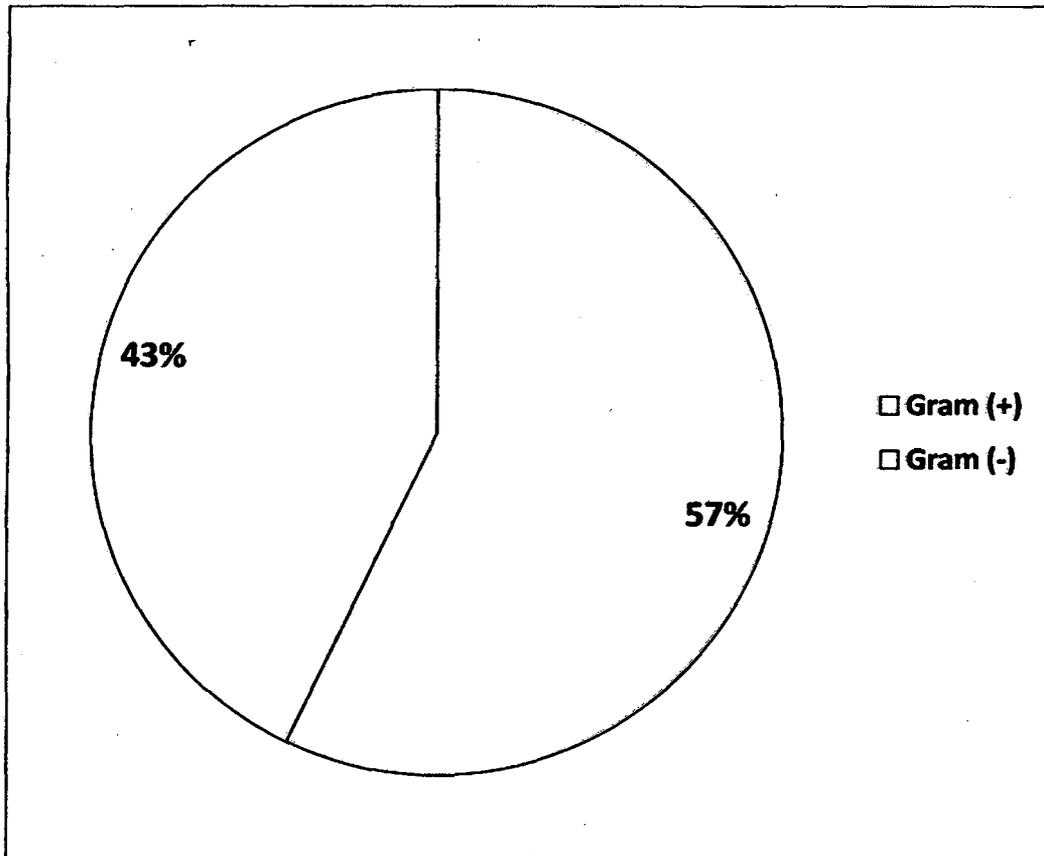
FUENTE: Ficha de recolección de datos.

En el presente estudio se realizaron 68 cultivos, dentro de estos hemocultivos, urocultivos, cultivos de líquido céfalorraquídeo, y cultivo de otras secreciones; de los cuales resultaron positivos el 30,88% (n=21), y negativos el 69,10% (n=47). Dentro de los cultivos positivos, los hemocultivos positivos representan el 13,23% (n=9), los urocultivos positivos el 10,29% (n=7), los cultivos de LCR positivos el 5,88% (n=4), y otros cultivos positivos el 1,47% (n=1).



Gráfico N° 12:

Distribución porcentual de resultados de cultivos bacterianos, en pacientes con Leucemia aguda sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.



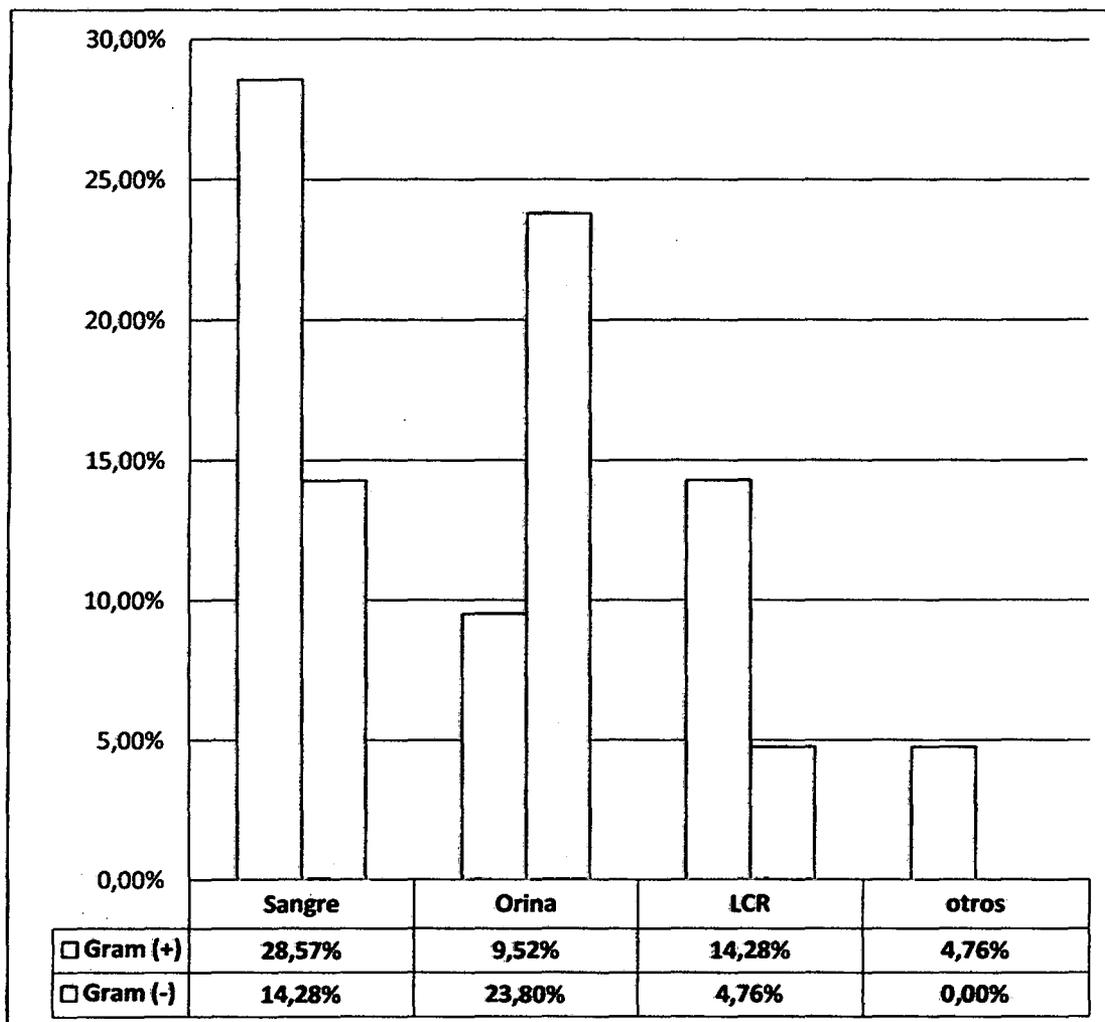
FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Del total de cultivos bacterianos positivos ($n=21$), se evidencia que el 57% ($n=12$) lo constituyen gérmenes gram positivos, y el 43% ($n=9$) lo constituyen gérmenes gram negativos.



Gráfico N° 13:

Distribución porcentual de resultados de cultivos bacterianos positivos, en pacientes con Leucemia aguda sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.

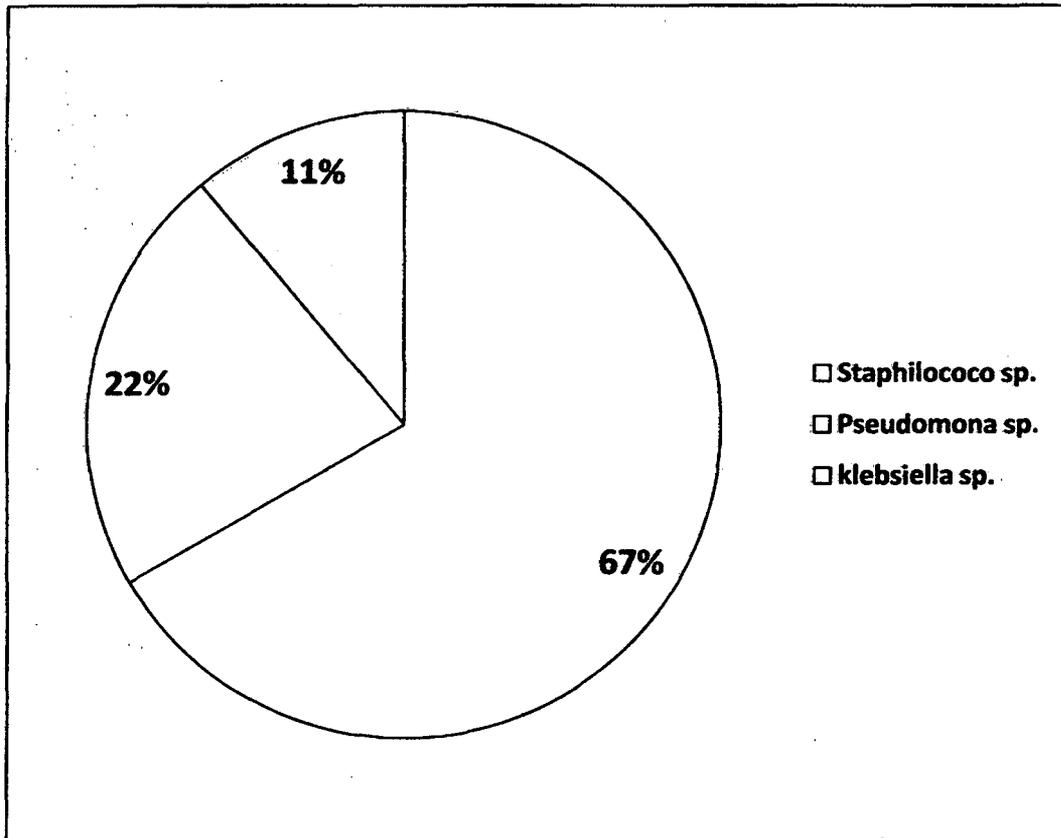


FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Del gráfico evidenciamos que los gérmenes gram positivos predominan en un 28,57% (n=6) en los hemocultivos positivos, que los gérmenes gram negativos predominan en los urocultivos en un 23,80% (n=5), y que en los cultivos de líquido cefalorraquídeo predominan los gérmenes gram positivos en un 14,28% (n=3).

**Gráfico N° 14:**

Distribución porcentual de patógenos encontrados en hemocultivos bacterianos positivos, en pacientes con Leucemia sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.



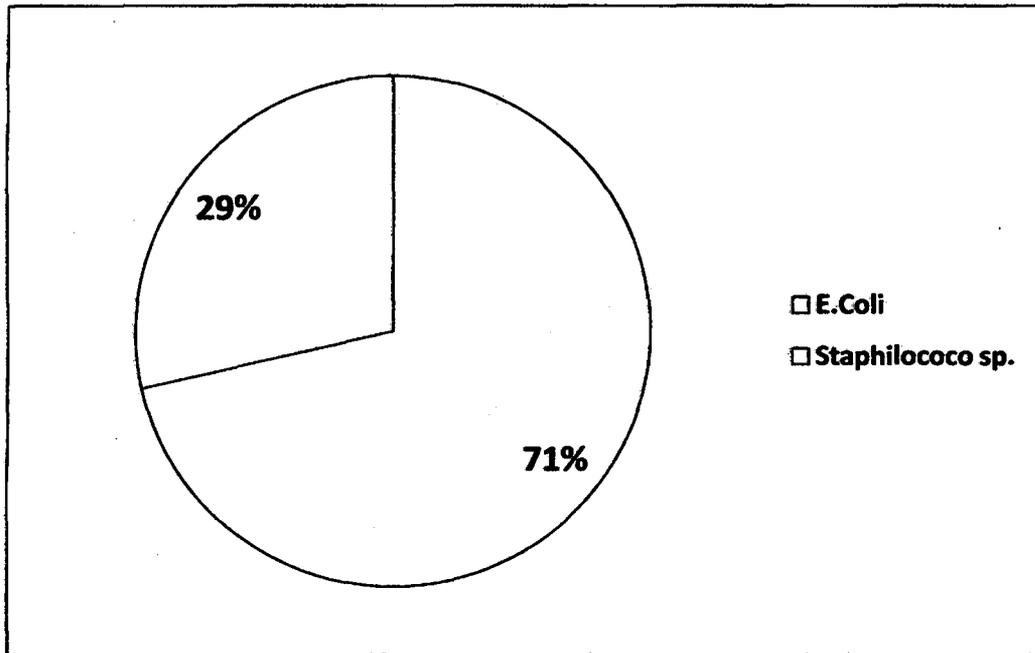
FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Del total de hemocultivos bacterianos positivos se observa que el 67% (n=6) lo constituye el Staphilococo sp., seguido en frecuencia con un 22% (n=2) por Pseudomona sp, y Klebsiella sp con un 11% (n=1), del total de microorganismos encontrados en dichos cultivos.



Gráfico N° 15:

Distribución porcentual de patógenos encontrados en urocultivos positivos, en pacientes con Leucemia aguda sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.



FUENTE: Ficha de recolección de datos.

En los urocultivos positivos se encontraron 2 tipos de gérmenes, de estos el más frecuente E.coli representado por el 71% (n=5), Staphilococo sp. fué el otro germen encontrado con un 29% (n=2) de frecuencia en dichos cultivos.



Cuadro N°2

Número de pacientes con Leucemia aguda según fase de tratamiento quimioterápico, que presentaron algún proceso infeccioso, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.

Fase de tratamiento	Leucemia linfoblástica aguda		Leucemia mieloide aguda	
	n	%	n	%
FASE I	36	100%	4	100%
FASE II	16	44,4%	3	75%
FASE III	16	44,4%	--	--

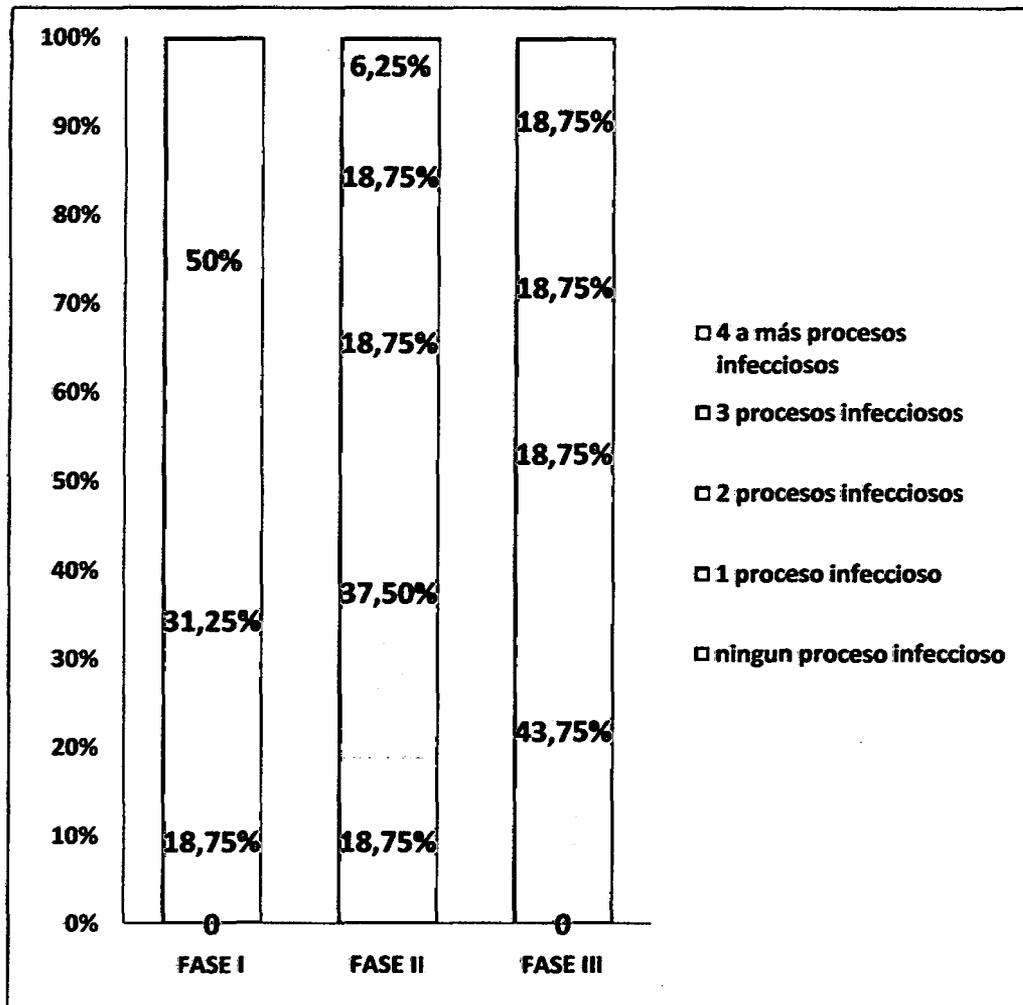
FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Del total de pacientes (n=36) que recibieron tratamiento quimioterápico para Leucemia linfoblástica aguda y que presentaron algún proceso infeccioso durante esta etapa, el 100% presentaron algún proceso infeccioso durante la fase I de tratamiento, el 44,4% (n=16) presentaron algún proceso infeccioso en la fase II de tratamiento y el mismo porcentaje es decir de 44,4% presentaron algún proceso infeccioso durante la fase III de tratamiento. De los pacientes con Leucemia mieloide aguda el 100% (n=4) presentaron algún proceso infeccioso durante la fase I de tratamiento y el 75% (n=3), presentaron algún proceso infeccioso durante la fase II de tratamiento.



Gráfico N° 16:

Distribución porcentual de procesos infecciosos según fase de tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes que recibieron las 3 fases de tratamiento quimioterápico, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.



FUENTE: Ficha de recolección de datos.

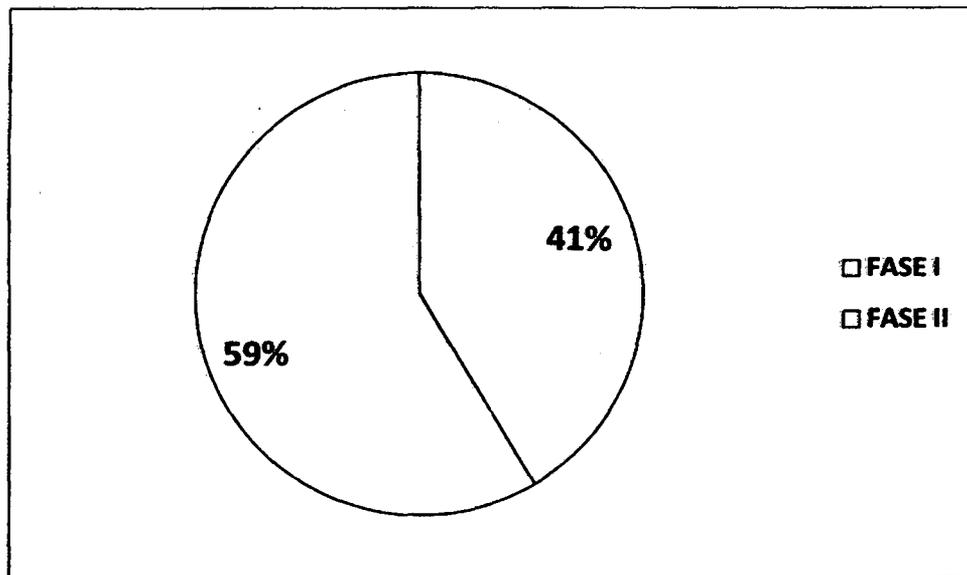
16 pacientes completaron las 3 fases de tratamiento quimioterápico, durante este periodo se registraron 117 procesos infecciosos; en la fase I de tratamiento el 18,75% (n=3) de pacientes presentaron 2 procesos infecciosos, el 31,25% (n=5) presentaron 3 procesos infecciosos, el 50% (n=8) presentaron mas de 4 procesos infecciosos. En la fase II de tratamiento el 18,75% (n=3) de pacientes no presentaron algún proceso infeccioso, el 37,50% (n=6) presentaron 1 proceso infeccioso, el 18,75% (n=3) con 2 procesos infecciosos, igual porcentaje que el anterior con 3 procesos infecciosos, y el 6,25% (n=1) con 4 a más procesos infecciosos. En la fase III el 43,75% (n=7) de los



pacientes presentó 1 proceso infeccioso, mientras que los que presentaron 2,3, 4 a más procesos infecciosos fueron igual porcentaje de pacientes, 18,75% (n=3). Se evidencia que el mayor porcentaje de procesos infecciosos se registró en la fase I de tratamiento.

Gráfico N° 17:

Distribución porcentual de procesos infecciosos según fase de tratamiento de LMA en pacientes que recibieron las 2 fases de tratamiento quimioterápico, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.



FUENTE: Ficha de recolección de datos.

3 pacientes completaron las 2 fases de tratamiento quimioterápico para leucemia mieloide aguda, durante este periodo se evidenciaron 29 procesos infecciosos de los cuales el 59 % (n=17) se registró durante la fase II y el 41% (n=12) durante la fase I de dicho tratamiento.

**Cuadro N° 3:**

Distribución de procesos infecciosos relacionados a fiebre y neutropenia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.

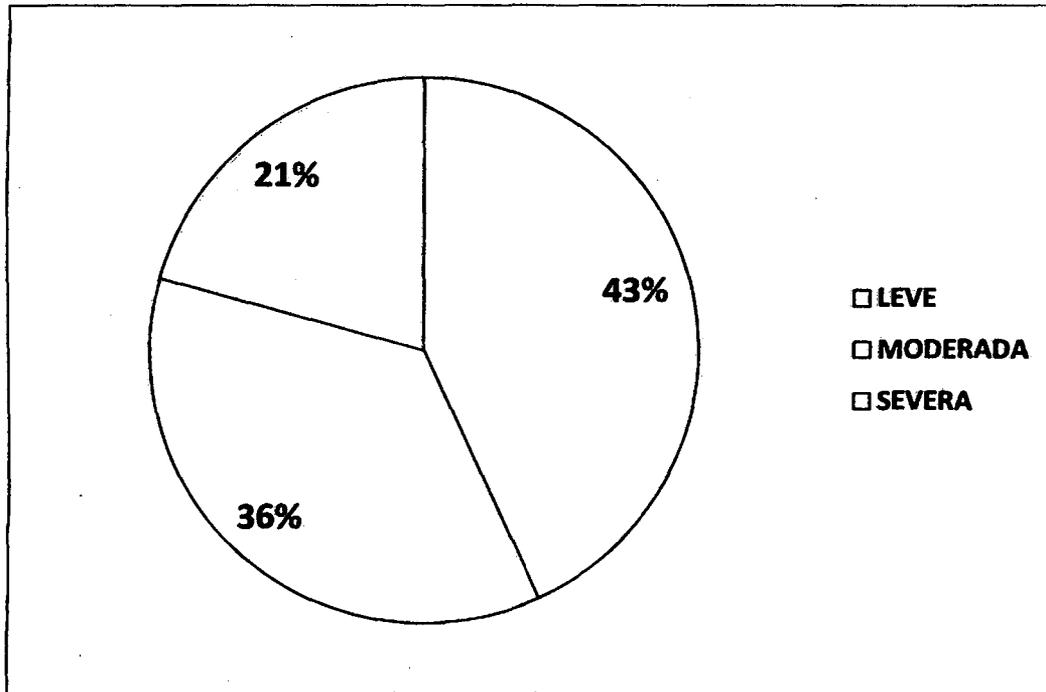
	PRESENCIA DE FIEBRE	AUSENCIA DE FIEBRE	TOTAL
PRESENCIA DE NEUTROPENIA	89	27	116
AUSENCIA DE NEUTROPENIA	7	107	114
TOTAL	96	134	230

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

De los 230 procesos infecciosos registrados en esta investigación, 96 se relacionaron con la presencia de fiebre, se evidenciaron 116 procesos infecciosos con presencia de neutropenia y 89 procesos infecciosos relacionados con neutropenia y fiebre.

**Gráfico N° 18:**

Distribución de procesos infecciosos relacionados a nivel de neutropenia, en pacientes sometidos a quimioterapia, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.



FUENTE: Ficha de recolección de datos.

De los 116 casos de neutropenia relacionados con procesos infecciosos, el 43% (n=50) se registro con un nivel leve de neutropenia, el 36% (n=42) con un nivel moderado de neutropenia, y el 21% (n=24) de procesos infecciosos relacionado con un nivel severo de neutropenia.



Cuadro N° 4:

Distribución porcentual de pacientes con Leucemia aguda, fallecidos según sexo y edad, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.

	PACIENTES TRATADOS			PACIENTES FALLECIDOS			
	Masculino	Femenino	TOTAL	Masculino	Femenino	TOTAL	%pacientes fallecidos con respecto a pacientes tratados
1mes- 4 años	7	5	12	4	6	10	83,33%
5-9años	7	5	12	1	2	3	25,00%
10-14años	4	4	8	0	1	1	12,50%
15-19años	3	5	8	2	3	5	62,50%
TOTAL	21	19	40	7	12	19	47,50%

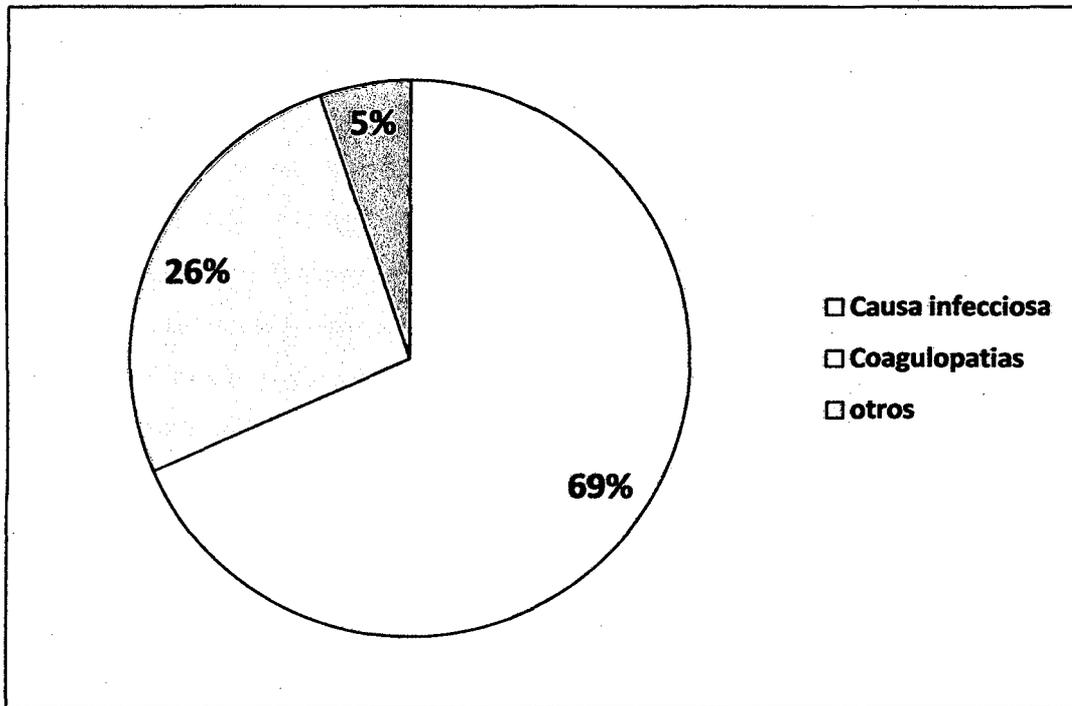
FUENTE: Ficha de recolección de datos.

De los 40 pacientes con Leucemia aguda en tratamiento quimioterápico el 47,50% (n=19) fallecieron; según grupo etéreo se muestra que el mayor porcentaje de fallecidos se encuentra en el rango de edad comprendido entre 1mes- 4años con un 83,33% (n=10), el grupo con menor porcentaje de fallecidos se encuentra entre el rango de edad de 10- 14 años con un 12,50% (n=1).



Gráfico N° 19:

Distribución porcentual de pacientes con Leucemia aguda, fallecidos según causa de muerte, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.



FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Del total de 19 pacientes fallecidos, el 69% (n=13) de pacientes, fallecieron por una causa infecciosa, constituyendo la primera causa de muerte; el 26% (n=5) de los pacientes falleció por una coagulopatía, y el 5% (n=1) por otra causa.



Cuadro N° 5:

Distribución porcentual de pacientes fallecidos por algún proceso infeccioso según tipo de Leucemia aguda y fase de tratamiento quimioterápico, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2010-2012.

FASE DE TRATAMIENTO	PACIENTES FALLECIDOS			
	LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA		LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	
	N	%	N	%
FASE I	9	69,23%	1	7,69%
FASE II	0	0	1	7,69%
FASE III	2	15,38%	--	--

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Del total de pacientes fallecidos por causa infecciosa (n=13), el mayor porcentaje de 62,23% (n=9) fallecieron en la fase I de tratamiento para Leucemia linfoblástica aguda.



CAPITULO VII

DISCUSIONES Y COMENTARIOS

Actualmente se han evidenciado muchas publicaciones y valiosa información sobre los diferentes aspectos de las Leucemias Agudas, y más aun sobre aspectos de su tratamiento y complicaciones, ya que se han hecho nuevas revisiones acerca de este tema y sus respectivas actualizaciones publicadas eventualmente. Los hallazgos de esta investigación son de interés invaluable que nos van a permitir realizar un mejor manejo y tratamiento en los pacientes diagnosticados con esta patología.

Según el INEN, La leucemia aguda mas frecuente en el Perú es la leucemia linfoblástica aguda tanto en el grupo de edad de 0 a 14 años (76.27%) como de 15 a 19 años (86.69%).El presente estudio coincide con la bibliografía en cuanto a frecuencia de la leucemia linfoblástica aguda observando que un 90% (n=36) de nuestra población a estudiar presentó este diagnostico, siendo la población de mayor frecuencia la comprendida entre 1 mes- 9 años y de sexo masculino; se observó además que el 100% de pacientes que estuvieron en quimioterapia presentaron algún proceso infeccioso durante este periodo, lo que corroboramos con la bibliografía que nos indica que las infecciones constituyen una complicación común y frecuente en este tipo de pacientes, y de mayor frecuencia en el grupo etáreo y sexo antes mencionado.(2)(4)

Según la bibliografía la mayoría de infecciones se presentan en piel y mucosas, seguidas del sistema respiratorio. Según Fariñas H. Ubieta, Fú Carrasco L en su estudio sobre complicaciones infecciosas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase de mantenimiento, observaron que los sistemas de mayor compromiso infeccioso fueron el respiratorio, piel y mucosas.(12). Fraquelli L, Latella A, Palladino M en su estudio sobre Morbimortalidad por infecciones en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, describen que el sistema mayormente afectado fue el respiratorio seguido de la mucosa oral, con un 33,3 y 32,3 % respectivamente de su población estudiada.(13). Esta investigación coincide con la bibliografía y los antecedentes comparados ya que se observó que el sistema más afectado con las infecciones es el de piel y mucosas representado por un 37,20% (n=60) de procesos infecciosos observados en el grupo de pacientes con Leucemia linfoblástica aguda, seguido en frecuencia del sistema respiratorio con un 26% (n=42) de procesos infeccioso y ocupando un tercer lugar en frecuencia por el sistema urinario con un 16,70% (n=27).



Veracierta D. y Col en su estudio sobre manifestaciones bucales por quimioterapia en niños, demostraron que las principales manifestaciones secundarias presentes en la cavidad bucal debido al tratamiento quimioterápico fue la infección por *Cándida* en un 81.3%.(11). La bibliografía menciona que las infecciones por *Cándida* constituyen un elevado porcentaje de infecciones en piel y mucosas. (1)(2)(22). El presente estudio demostró que del total de infecciones en piel y mucosas el 73% es por candidiasis oral diagnosticada clínicamente, y la segunda causa de infección en piel y mucosas se debió a la presencia de abscesos representado por un 12%.

Según la bibliografía, las neumonías constituyen la primera causa de infecciones respiratorias en este grupo de pacientes. Fraquelli L, Latella A, Palladino M en su investigación sobre infecciones en pacientes con leucemia linfoblástica aguda demostraron que el 85% de los episodios infecciosos presentaron foco clínico de infección y prevalecieron el foco pulmonar. Fariñas H. Ubieta, Fú Carrasco L en su estudio, sobre complicaciones infecciosas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase mantenimiento, donde se estudiaron un total de 129 pacientes con 257 episodios infecciosos, demostraron que la neumonía fue la primera causa de hospitalización.

En ésta investigación se evidenció que la primera causa de infecciones respiratorias se debe a faringitis con un 38%, y la segunda causa se debe a neumonías con un 31% de todas las infecciones respiratorias registradas, no coincidiendo exactamente con la bibliografía y antecedentes de la investigación, pero representa un porcentaje importante de infecciones respiratorias. (12)(13)

En el presente estudio se evidenció que dentro de los procesos infecciosos parasitarios el 59% (n=22) esta representado por las infecciones por *Giardia Lamblia*, seguido del 22% (n=8) por las infecciones por *Entamoeba Hystolitica*, el tercer lugar ocupado por las infecciones por *Hymenolepis Nana* con un 11% (n=4), demostrando de esta manera que las parasitosis constituyen una importante causa de morbilidad en este tipo de pacientes y la infección por *Giardia Lamblia* es la primera causa de parasitosis.

Según la bibliografía en aproximadamente 20 a 30% se podrá documentar un agente etiológico, en el presente estudio del total de cultivos bacterianos realizados, el 30,88% resultó positivo para determinado germen. Conte G, Figueroa G, González N, Araos D, Allendes V. en su estudio realizado sobre complicaciones infecciosas en pacientes con Leucemia mieloide aguda, observaron que en el periodo de inducción se



registraron 47 episodios de bacteremia, 25 por bacterias gram negativas (53%) y 22 por gram positivas (47%). En la consolidación se registraros 67 episodios de bacteremia, 26 por bacterias gram negativas (39%) y 41 por gram positivas (61%). (9). Gaytan-Martinez J., Avila-Moran M. realizaron un estudio sobre patrones de susceptibilidad bacteriana en infecciones en pacientes adultos con neoplasias hematológicas, fiebre y neutropenia, los microorganismos mas aislados fueron *Staphylococcus epidermidis* (54.2%), *Escherichia coli* (12.5%) y *Staphylococcus aureus* (8.3%). Concluyendo que los gémenes grampositivos son predominantes en pacientes con fiebre y neutropenia seguidos de los gramnegativos como *E. coli* (10).

Fraquelli L, Latella A, Palladino M estudiaron la morbi mortalidad por infecciones en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, de los 96 pacientes evaluables, 52 de los niños tuvo bacteriemia, donde prevalecieron los cocos Gram positivos seguido de bacilos Gram negativos. (13) Ramos Ynestroza M., Bú. Figueroa E. estudiaron las Infecciones en pacientes neutropénicos post-quimioterapia El germen mas frecuentemente encontrado en los hemocultivos fue *S. coagulasa negativo* (5.71%) y en el urocultivo el germen que predominó fue *E. coli* (12.9%) La puerta de entrada mas frecuente fue piel, siendo el micro organismo aislado más frecuente *S. aureus* (15). Torres Ramos G, Anticona Huaynate C, Gálvez Calla H, y Florián S realizaron un estudio sobre Bacterias orales en pacientes con leucemia linfocítica aguda Los microorganismos mas frecuentes en 106 pacientes con LLA fueron el *Streptococcus alfa hemolítico*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Cándida albicans* y el *Staphylococcus aureus*; considerados como patógenos residentes. Los microorganismos oportunistas mas frecuentes fueron la *Moraxella spp*, *Klebsiella spp*, *Pseudomona spp*, *Enterobacter spp*, *Acinetobacter spp* y *E.coli*. (16).

En el presente estudio al igual que los antecedentes de la investigación se demostró que los gémenes gram positivos constituyen el mayor porcentaje de gémenes encontrados en todos los cultivos estudiados, dentro de los hemocultivos los gémenes gram positivos constituyen el mayor porcentaje, dentro de estos el germen de mayor frecuencia es el *Staphilococo sp* con un 67%, seguido de *Pseudomona* con un 22% y *Klebsiella* con un 11% de frecuencia; dentro de los urocultivos los gémenes de mayor frecuencia lo constituyen los gram negativos, siendo identificado *E.coli* como el germen de mayor frecuencia con 71%, seguido de *Staphilococo sp* con un 29% de frecuencia

Conte G, Figueroa G, González N, Araos D, Allendes V. en su estudio sobre complicaciones infecciosas en pacientes con Leucemia, observaron que en el periodo



de Inducción, 61 pacientes (61%) presentaron una o más infecciones, en el periodo de consolidación, 35 pacientes (60%) presentaron alguna infección.(9). En el presente estudio el 100% de pacientes presentaron algún tipo de infección durante la fase I de tratamiento, el 44,4% de pacientes presentaron algún tipo de infección durante la fase II de tratamiento, en igual porcentaje de pacientes presentaron algún proceso infeccioso durante la fase III de tratamiento. Asimismo 16 pacientes completaron las 3 fases de tratamiento quimioterápico, durante este periodo se registraron 117 procesos infecciosos; en la fase I de tratamiento el 18,75% de pacientes presentaron 2 procesos infecciosos, el 31,25% presentaron 3 procesos infecciosos, el 50% presentaron mas de 4 procesos infecciosos. En la fase II de tratamiento el 37,50% presentaron 1 proceso infeccioso, el 18,75% con 2 procesos infecciosos, igual porcentaje que el anterior con 3 procesos infecciosos, y el 6,25% con 4 a más procesos infecciosos. En la fase III el 43,75% de los pacientes presentó 1 proceso infeccioso, mientras que los que presentaron 2,3, 4 a más procesos infecciosos fueron igual porcentaje de pacientes, 18,75%. Se evidencia que el mayor porcentaje de procesos infecciosos se registró en la fase I de tratamiento, coincidiendo con los antecedentes ya mencionados.

Según la bibliografía la neutropenia y la presencia de fiebre constituyen una emergencia en este tipo de pacientes. Fraquelli L, Latella A, Palladino M en su estudio sobre la morbilidad por infecciones en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de los 96 pacientes evaluables, presentaron Neutropenia 86 pacientes.(13). Ramos Ynestroza M., Bú. Figueroa E. estudiaron las Infecciones en pacientes neutropénicos post-quimioterapia Se estudiaron en forma prospectiva 57 pacientes, menos del 50% de los pacientes (24 pacientes) presentaron conteos de neutrófilos menores de 500 células por milímetro cúbico (15). En el presente estudio, de los 230 procesos infecciosos registrados, 96 se relacionaron con la presencia de fiebre, se evidenciaron 116 procesos infecciosos con presencia de neutropenia y 89 procesos infecciosos relacionados con neutropenia y fiebre. De los 116 casos de neutropenia relacionados con procesos infecciosos, el 43% se registró con un nivel leve de neutropenia, el 36% con un nivel moderado de neutropenia, y el 21% de procesos infecciosos relacionados con un nivel severo de neutropenia, observamos que el mayor porcentaje de infecciones se presentó con un nivel leve de neutropenia.

Conte G, Figueroa G, González N, Araos D, Allendes V. en un estudio realizado sobre complicaciones infecciosas en pacientes con Leucemia en 100 pacientes, se observó que 9 pacientes fallecieron durante la inducción, 7 por causa infecciosa (5 bacterianas, 2 IFI).(9). Según la bibliografía las complicaciones infecciosas constituyen la primera



causa de morbimortalidad en los pacientes con Leucemia aguda sometidos a quimioterapia en el presente estudio se demostró que de los 40 pacientes con Leucemia aguda en tratamiento quimioterápico el 47,50% fallecieron; según grupo etáreo se demostró que el mayor porcentaje de fallecidos se encuentra en el rango de edad comprendido entre 1mes- 4años con un 83,33% ,el grupo con menor porcentaje de fallecidos se encuentra entre el rango de edad de 10- 14 años con un 12,50%.Y que del total de 19 pacientes fallecidos, el 69% de pacientes, fallecieron por una causa infecciosa, constituyendo la primera causa de muerte y dentro de este grupo del total de pacientes fallecidos por causa infecciosa, el mayor porcentaje de 62,23% fallecieron en la fase I de tratamiento para Leucemia linfoblástica aguda. Entonces coincidimos con la bibliografía de que las complicaciones infecciosas constituyen la primera causa de mortalidad en este grupo de pacientes.



CAPITULO VIII

CONCLUSIONES

1. Los procesos infecciosos registrados se presentaron en mayor frecuencia en la Leucemia linfoblástica aguda, siendo este tipo de leucemia el que se presenta en mayor porcentaje a nivel de la población en estudio respecto a la leucemia mieloide aguda.
2. Los procesos infecciosos en pacientes con leucemia aguda se registraron en mayor frecuencia en la población comprendida entre 1mes-9 años de edad y el género predominante fue el masculino.
3. Los sistemas mas afectados con los procesos infecciosos son el de piel y mucosas y el sistema respiratorio.
4. La mayor frecuencia de infecciones se registro en la fase I. de tratamiento de leucemia aguda.
5. El mayor porcentaje de procesos infecciosos no se asocio a neutropenia febril.
6. Las infecciones constituyen la primera causa de muerte en pacientes con leucemia aguda.



CAPITULO IX

SUGERENCIAS

1. Se sugiere al Hospital Antonio Lorena mejorar los servicios de laboratorio y análisis de cultivos para así llegar a un diagnóstico más preciso y manejar adecuadamente a este tipo de pacientes.
2. Se sugiere a la jefatura de la Unidad de Tratamiento de Leucemia, realizar estudios microbiológicos de manera sistematizada en todos los pacientes tratados en dicha unidad.
3. Se sugiere la realización de investigaciones prospectivas, con mayor población a fin de determinar los factores relacionados a la presencia de infecciones en este tipo de pacientes, para así disminuir este tipo de complicaciones.
4. Se sugiere a los estudiantes de la carrera profesional de Medicina Humana de la UNSSAC incentivar y realizar más estudios relacionados al tema ya que afortunadamente contamos con un centro donde se administra el tratamiento para esta neoplasia.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Freifeld A., Eric J., Michael J., Alison G., Kent A., Sepkowitz .et al. Guía de Práctica Clínica para el Uso de Agentes antimicrobianos en pacientes neutropénicos con cáncer. Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos. CID 2011:52.
2. M.C. Mateos, J.M. Arguiñano, M.A. Ardaiz, F.J. Oyarzábal. "Infecciones en pacientes oncohematológicos no trasplantados". An. Sist. Sanit. Navar. 2005, Vol. 28, Nº 1, enero-abril.
3. Alvarado M, Peña A, Beckerat R. Complicaciones en la terapia de inducción a remisión en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hematooncología pediátrica Del hospital materno infantil. Rev Honduras Pediátrica -Volumen 24 Número 2 Mayo, Junio, Julio, Agosto 2004
4. Martínez G., Avila M., Mata J., Mateos, J. Fuentes J., Vela, et al. "Patrones de susceptibilidad bacteriana en infecciones en pacientes adultos con neoplasias hematológicas, fiebre y neutropenia". Gaceta Médica de México. 2011;147:325-32.
5. Charles RJ Singer, Drew Provan, Manual Oxford de Hematología 3ª Ed Aula Medica 2010.
6. Sanchez de Toledo Codina J., Manual practico de hematología y oncología pediátricas, Ergon 2010.
7. Raphael Dolin, John E. Bennett, Gerald L. Mandell, Enfermedades infecciosas, Principios y practicas 7ª Ed , El sevier España, 2011.
8. M.E. Sánchez-Valle y F. Hernández Navarro Protocolo diagnóstico de la neutropenia Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid 2007.
9. Conte G, Figueroa G, González N, Araos D, Allendes V. Complicaciones Infecciosas en Pacientes con Leucemia Mieloide Aguda. Características Clínicas y Microbiológicas en 100 pacientes. Unidad de Hematología Oncológica y Sección de Medicina Interna. Hospital Clínico Universidad de Chile.
10. Gaytan-Martinez J., Avila-Moran M. Patrones de susceptibilidad bacteriana en infecciones en pacientes adultos con neoplasias hematológicas, fiebre y neutropenia en el Hospital de Infectología y Servicio de Hematología, Centro Medico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social Mexico 2011.
11. Veracierta D. y Col. "Manifestaciones bucales por quimioterapia en niños". Hospital de niños Rafael Tabias Guevara 2008.



12. Fariñas H. Ubieta, Fú Carrasco L, Complicaciones infecciosas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase mantenimiento Hospital Escuela servicio materno-infantil, Honduras 2007.
13. Fraquelli L, Latella A, Palladino. Morbimortalidad por infecciones en pacientes con leucemia linfoblástica aguda: recaída en inducción en el Hospital de Pediatría Garrahan Argentina 2007.
14. Täger M, Zolezzi P., Folatre I. Infecciones por virus respiratorios en niños con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril en el Hospital Clínico Regional Valdivia Servicio de Pediatría, Unidad de Hemato-Oncología Chile 2006.
15. Ramos Ynestroza M., Bú. Figueroa E. Infecciones en pacientes neutropénicos post-quimioterapia manejados en el departamento de medicina interna del hospital Escuela. Honduras 2006.
16. Torres Ramos G, Anticona Huaynate C, Gálvez Calla H, y Florián S Bacterias orales en pacientes con leucemia linfocítica aguda Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima 2006.
17. Frías M., Herrera S. y Alvarado B. Mucositis y su relación con la quimioterapia, radioterapia y la inmunosupresión en pacientes neutropénicos Servicio de Adolescentes del INEN Perú 2006.
18. Ortega S., Osnaya O., Rosas B.: "Leucemia Linfoblástica Aguda Artículo de revisión de Medicina Interna"- Vol. 23 N°. 1 México enero-febrero 2007.
19. Consejo de Salubridad General: "Guía de Practica Clínica Diagnóstico Temprano y Oportuno de Leucemia Aguda en la Infancia y Adolescencia en el Primer Nivel de Atención" SSA-061-08 México 2008
20. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Unidad de Epidemiología bol.2009 Ministerio de Salud.
21. Ministerio de Salud 2012 "Información Estadística por Departamento y Distrito" Perú 2012.
22. Robert S. Hillman Hematología en la practica Clínica Mcgraw-Hill Interamericana 2006
23. Herrera, A. "Manual de Oncología Procedimientos Medico Quirúrgicos" 3º Edición Editorial MC Graw Hill Interamericana. 2007.
24. Ministerio de Salud del Gobierno de Chile, " Guía Clínica de Leucemia en personas de 15 años y más MINSAL" Chile 2010, p. 4 -34.
25. Consejo de Salubridad General: "Guía de Practica Clínica Diagnóstico Temprano y Oportuno de Leucemia Aguda en la Infancia y Adolescencia en el Primer Nivel de Atención" SSA-061-08 México 2008.



26. J. Ferreiro, J.L. García, R. Barceló, I. Rubio. Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces. Osakidetza. Barakaldo. "Quimioterapia: Efectos Secundarios". España 2003.
27. B. Chabner, T.J. Lynch y D. Longo: "Harrison's Manual Of Oncology" McGraw Hill Medical U.S.A. 2008.
28. Kellerman B., Conn's Current Therapy, El Sevier 2012
29. Prieto J.M, Yuste J.R. Balcells, La clínica y el laboratorio, interpretación de análisis y pruebas funcionales, exploración de los síndromes, cuadro biológico de las enfermedades, 21 a. edición 2010.
30. Schiffman F., Mega A., Hematology/oncology clinics of North America, Volume 26, number 2, April 2012.
31. Hastings C., Torkildson J., Agrawal A., Handbook of Pediatric Hematology and Oncology, Children's Hospital & Research Center Oakland, Second edition, 2012.
32. C. Díaz de Heredia Y P. Bastida, "Interpretación del hemograma pediátrico", Servicio de Hematología y Oncología. Hospital Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. España. 2012.
33. G. Dufort y Alvarez. Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril. Uruguay 2009
34. R. Hernández S., C. Fernández C. y P. Baptista L.: "Metodología de la Investigación" 3° ed. México 2003.
35. M. Quintero., Clínica de Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Instituto Nacional de Cancerología: "Revista Colombiana Imágenes en Oncología: Diagnóstico Práctico de las Leucemias Mieloides Agudas" Colombia 2006.
36. E. Behrman, M. Kliegman, B. Jenson: "Nelson Tratado de Pediatría" 17° ed. Elsvier, España 2004.
37. J. Borrero R., O. Montero G.: "Fundamentos de Medicina Nefrología" 4° ed. Colombia 2003.
38. L. Iglesias D., A. Guerra T. y P. Ortiz R.: "Tratado de Dermatología" España 2007.



ANEXOS

**Cuadro N°1 Neoplasias Malignas más frecuentes en varones de 0 – 14 años.**

Localización	2000	2001	2002	2003	2004
Leucemia Linfoide	74	95	85	77	78
Ojo y Anexos	15	26	31	25	26
Encéfalo	22	20	23	26	32
Enfermedad de Hodgkin	29	17	14	13	24
Leucemia Mieloide	14	18	18	17	23
Hígado	8	15	12	9	15
Riñón, Otros órganos urinarios	9	13	14	7	14
Huesos	13	9	15	8	11
Total de casos varones [0-14años]	237	262	274	222	288

Fuente: Instituto nacional de enfermedades neoplásicas oficina de informática.

Cuadro N°2 Neoplasias Malignas más frecuentes en mujeres de 0 - 14 años.

Localización	2000	2001	2002	2003	2004
Leucemia Linfoide	66	73	59	67	66
Meninges, Encéfalo	18	22	24	20	24
Ojo y Anexos	17	23	28	8	24
Leucemia Mieloide	20	18	16	20	13
Riñón, Otros órganos. urinarios	16	16	14	17	8
Huesos	8	11	14	11	8
Ovario	10	6	9	9	8
Hígado	10	2	5	7	11
Total de casos mujeres [0-14años]	204	223	209	211	208

Fuente: Instituto nacional de enfermedades neoplásicas oficina de informática.

**Cuadro N°3 Neoplasias Malignas más frecuentes en varones de 15 - 19 años.**

Localización	2000	2001	2002	2003	2004
Leucemia Linfoide	12	18	24	20	17
Huesos	13	13	9	15	16
Testículo	12	7	13	14	12
Hígado	9	10	13	5	6
Leucemia Mieloide	8	8	6	8	12
Encéfalo	6	4	8	10	5
Otros Tejidos Conjuntivos y Tejidos Blandos	1	3	8	7	3
Linfoma No Hodgkin difuso	4	4	5	4	0
Total de casos varones [15-19años]	87	86	106	104	95

Fuente: Instituto nacional de enfermedades neoplásicas oficina de informática.

Cuadro N°4 Neoplasias Malignas más frecuentes en mujeres de 15 - 19 años.

Localización	2000	2001	2002	2003	2004
Leucemia Linfoide	17	9	13	19	17
Huesos	12	9	6	8	4
Glándula Tiroides	3	3	6	4	10
Ovario	5	5	5	2	8
Leucemia Mieloide	4	3	5	3	9
Otros Tejidos Conjuntivos y Blandos.	3	5	4	5	6
Meninges, Encéfalo	4	1	1	5	5
Total de casos mujeres [15-19 años]	74	53	66	83	81

Fuente: Instituto nacional de enfermedades neoplásicas oficina de informática.

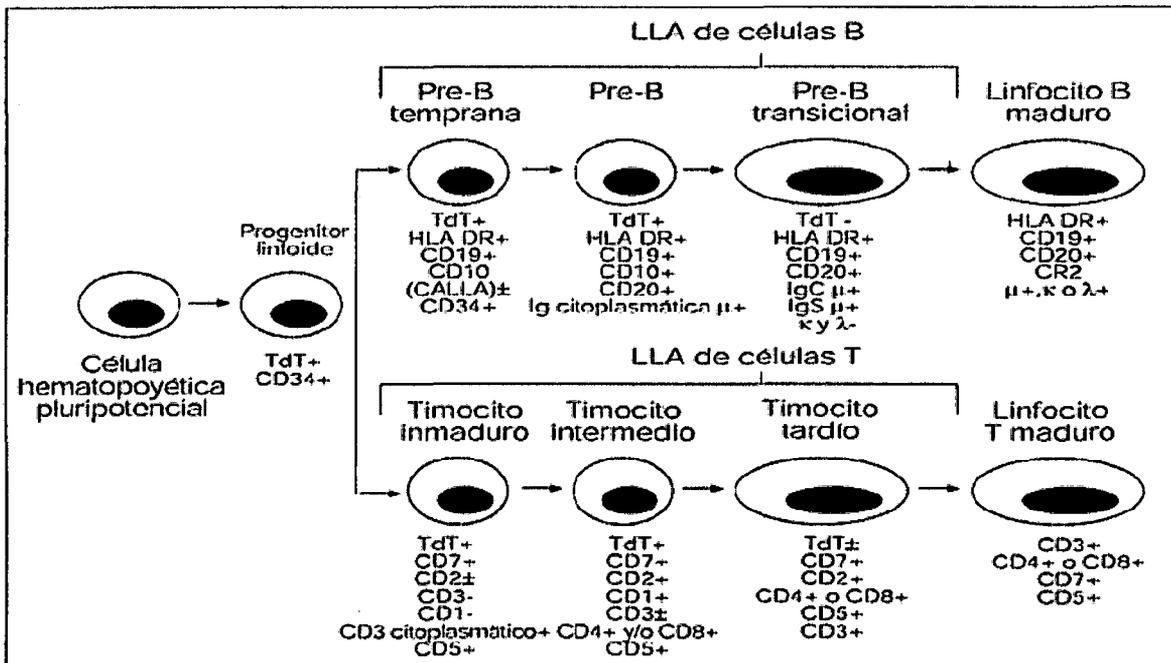


Cuadro N°5 trastornos congénitos asociados con un mayor riesgo de leucemia.

TRASTORNO CONGÉNITO	LEUCEMIA ASOCIADA
Síndrome de Down	LLA, LMA
Anemia de Fanconi	LMA
Ataxia- telangiectasia	LLA
Síndrome de Bloom	LLA, LMA
Neurofibromatosis de Von Recklinghausen	LMA, LMC juvenil
Síndrome de Wiskott-Aldrich	LMA
Agammaglobulinemia Congénita ligada a X	LLA
Deficiencia de Inmunoglobulina A	LLA
Agranulocitosis Infantil de Kostmann	LMA
Inmunodeficiencia Variable	LLA, LMA
Síndrome de Shwachman-Diamond	LLA, LMA

Fuente: Manual de la American Cancer Society: Oncología Clínica.

Figura N°1. Modelo de diferenciación linfocitaria basado en los estados de maduración y desarrollo, por la presencia de antígenos en la superficie celular identificados por anticuerpos monoclonales y por la expresión de inmunoglobulinas en el citoplasma o en la superficie.



Fuente: A. Lassaletta A.: "Pediatría Integral: Leucemias. Leucemia Linfoblástica Aguda.

**Cuadro N°6 Translocaciones cromosómicas más frecuentes en LLA**

Translocación	Frecuencia	Genes afectados	Características
t(1:19) (q23; p13)	5-6%	E2A-PBX1	Fenotipo pre-B, Hiperleucocitosis Pronóstico pobre, Necesario tratamiento intensivo
t(9:22) (q34;p11)	3-5%	BCR-ABL	Cromosoma Philadelphia, Mal pronóstico, Hiperleucocitosis.
t(4:11) (q21;p23)	2%	MLL-AF4	Estirpe B, Asociada a LLA lactante, Hiperleucocitosis, Pronóstico pobre
t(12:21) (p13;q22)	25% de las LLA B Pre.	TEL-AML	Fenotipo B, Buen pronóstico, Marcada sensibilidad a la asparraginas.

Fuente: A. Lassaletta A.: "Pediatría Integral: Leucemias. Leucemia Linfoblástica Aguda.

Cuadro N° 7 Características analíticas en 500 niños con LLA.

Característica analítica	% del total.	Característica analítica	% de total
Recuento leucocitario 10 ⁹ /L.	%	Inmunofenotipo	%
Menos de 25	65	Pre B precoz	57
35 - 49	9	Pre B	25
50 - 100	9	Pre B transicional	1
Más de 100	17	B	2
Recuento plaquetario 10 ⁹ /L.	%	T	15
Menos de 10	15	Cariotipo	%
10 - 49	34	Hipodiploide	7
50 - 100	21	Seudodiploide	42
Más de 100	30	Hiperdiploide 47 - 50	15
Característica analítica	% de total	Hiperdiploide más de 50	27
Hemoglobina g/dl.	%	Casi triploide/tetraploide	1
Menos de 8	50	Normal	8
8 - 10	18		
Más de 10	32		

Fuente: Manual de la American Cancer Society: Oncología Clínica.

**Cuadro N°8: Características citogenéticas e inmunofenotipo de LMA.**

	Tinciones Citoquímicas	Inmunofenotipos	Anomalías Citogenéticas
LMA	MPX (+) Negro Sudan (+) PAS (-) Estearasa (+) Tdt (-)	CD 33 (+) CD 13 (+) CD 117 (+)	T (15;17) T (8;21) Inv (16) Citogenética normal 5q- 7q- 11q23
<p>MPX = Mieloperóxidasa PAS = Ácido Periódico de Shiff. Tdt = deoxinucleotidiltransferasa terminal. Antígeno; (+) = presente; (-) = ausente</p>			

Fuente: M.L. Sala, B. Blanco, M. Pérez, M. Pérez: "Hematología clínica".

Cuadro N°9: Clasificación de la LMA según el Grupo Franco-Americano-Británico.

LMA	CATEGORIA	PRONOSTICO
M0	LMA no diferenciada	Pobre pronóstico
M1	LMA con diferenciación mínima	Bastones de Auer en blastos
M2	LMA con maduración	Pronóstico favorable en jóvenes
M3	Leucemia promielocítica	Blastos granulados; coagulopatías
M4	Leucemia mielomonocítica	Diferenciación mioide/monocítica
M4eo	Leucemia mielomonocítica con eosinofilia	Relativo buen pronóstico
M5a		Enfermedad extramedular
M5b	Leucemia monocítica, poco diferenciada	Igual que la M5a
M6	Leucemia monocítica, bien diferenciada	pronóstico pobre
M7	Leucemia eritroide Rara; Leucemia megacariocítica	Rara; médula ósea fibrótica; pronóstico pobre

Fuente: M.L. Sala, B. Blanco, M. Pérez, M. Pérez: "Hematología clínica".



Cuadro N°10: Pautas de quimioterapia para LMA.

INDUCCIÓN	ALTERNATIVAS DE QUIOTERAPIA
7 + 3	<p>Citarabina 100-200 mg/m²/día en infusión intravenosa continua, días 1 a 7; Daunorubicina 45-60 mg/m²/día, intravenosa, días 1 a 3;</p> <p align="center">o</p> <p>Idarubicina 12 mg/m²/día, intravenoso, días 1 a 3;</p> <p align="center">o</p> <p>Mitoxantrone 12 mg/m²/día, intravenoso, días 1 a 3.</p>
5+2	<p>Citarabina 100-200 mg/m²/día en infusión intravenosa continua, días 1 a 5; Daunorubicina 45-60 mg/m²/día, intravenosa, días 1 a 2.</p>
7+3+3	<p>Citarabina 100-200 mg/m²/día en infusión intravenosa continua, días 1 a 7; Daunorubicina 45-60 mg/m²/día vía intravenosa, días 1 a 3; Citarabina 2-3 g/m² intravenoso cada 12 horas, días 8 a 10.</p>
7+3+6TG	<p>Citarabina 100 mg/m² intravenoso cada 12 horas, días 1 a 7; 6-tioguanina 100 mg/m² oral cada 12 horas durante 7 días Daunorubicina 60 mg/m² intravenoso cada día, días 5, 6 y 7.</p>
7+3+7	<p>Citarabina 100 mg/m²/día, intravenoso en infusión continua, días 1 a 7 Daunorubicina 50 mg/ m²/día, intravenosa, días 1 a 3 Etopósido 75 mg/m²/día, intravenosa, días 1 a 7.</p>
CONSOLIDACIÓN	ALTERNATIVAS DE QUIOTERAPIA
5+2	<p>Citarabina 100-200 mg/m²/día, en infusión continua, días 1 a 5 Daunorubicina 45-60 mg/m²/día, intravenosa, días 1 a 2.</p>
Dosis altas	<p>Citarabina 1-3 g/m²/12 horas, intravenoso, 8-12 dosis, durante 2-4 ciclos con o sin Etopósido 400 mg/m², intravenoso, los días 1, 3.</p>

Fuente: M.L. Sala, B. Blanco, M. Pérez, M. Pérez: "Hematología clínica".

**Cuadro N°11: Agentes quimioterápicos**

Agentes alquilantes: inhibición de la síntesis de DNA formando enlaces covalentes con los ácidos nucleicos.

- Mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, clorambucil, tiotepa, busulfan.
- Nitrosureas: carmustina y lomustina.
- Compuestos de platino: cisplatino, carboplatino.

Antimetabolitos: Inducen citotoxicidad al servir de sustratos falsos en las rutas bioquímicas. Muchos son análogos de los nucleósidos.

- Antagonistas del ácido fólico. Metotrexate.
- Antimetabolitos análogos de la pirimidina: 5-FU, citarabina.
- Antimetabolitos análogos de la purina: fludarabina, pentostatina, claridinan.

Antibióticos tumorales:

- Antraciclina: doxorubicina, daunorrubicina, idaurubicina. Interacción de la topoisomerasa II, rompiendo doble hélice. Muy mielosupresoras.
- Mitomicina C.
- Bleomicina.
- Dactinomicina.

Alcaloides de plantas:

- Alcaloides de la vinca: vincristina y vinblastina. Inhiben ensamblaje de los túbulos.
 - Taxanos: paclitaxel estabiliza los microtúbulos y evita el desmontaje.
 - Epipodofilotoxinas: etopósido y tenipósido inhiben topoisomerasa I.I Reparadora del DNA.
-

Fuente: Anales Sis San Navarra v.27 supl.3 Pampiona 2004



FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE:

N° de historia clínica:.....

Edad: a) de 1 mes a 4 años.

Sexo: a) Masculino. b) Femenino.

b) de 5 a 9 años.

c) de 10 a 14 años.

d) de 15 a 19 años.

2. DIAGNOSTICO: (LLA)(LMA)

3. DIAGNÓSTICO CONFIRMADO POR MIELOGRAMA: (SI) (NO).

4. INFECCION(ES) POR ORGANOS Y SISTEMAS:

SISTEMAS AFECTADOS	FASE DE TRATAMIENTO		
	I	II	III
PIEL Y MUCOSAS	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....
	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....
RESPIRATORIO	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....
	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....
DIGESTIVO	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....
	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....



NEUROLOGICO	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....
	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....
VIAS URINARIAS	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....
	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....
OTROS	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....
	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....	Patología:..... Neutropenia: (L) (M) (S). Fiebre: (si) (no) Cultivo.....

5. OBSERVACIONES:.....



"AÑO DE LA INTEGRACIÓN NACIONAL Y EL RECONOCIMIENTO DE NUESTRA DIVERSIDAD"

CUSCO ABRIL 2012

Sr. Dr. MANUEL JESUS ARANIBAR CORRALES.

DIRECTOR EJECUTIVO DEL HOSPITAL ANTONIO LORENA DEL CUSCO.

ASUNTO: SOLICITA AUTORIZACION PARA REALIZAR ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN Y CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD DE TEMA DE INVESTIGACIÓN.

Yo, Cinthya Julia Quino Ponce identificada con DNI N° 43064544 con domicilio en el Conjunto Habitacional Pachacutec K-301 del distrito de Wanchaq - Cusco; actual estudiante de la carrera profesional de Medicina Humana del séptimo año (internado clínico) con código de matrícula 050720 I.

Me presento ante su despacho para solicitar tenga bien aprobar el tema de tesis: "INFECCIONES EN PACIENTES CON LEUCEMIA SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA EN LA UNIDAD DE LEUCEMIA HOSPITAL ANTONIO LORENA 2012."

Siendo motivada a realizar esta investigación debido a la reciente creación de esta unidad y a la falta de estudio de las diversas patologías infecciosas que se presentan en este grupo de pacientes.

Atentamente:

Cinthya Julia Quino Ponce.

Hospital Antonio Lorena - Cusco

Para: *Capacitación*
Ejecutivo () 5
Toma de muestra () 6 A
Su Comprobante () 7
Código () 8 *no devolver*

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Antonio Lorena
Dr. Javier Acuña Zapate
PATOLOGÍA
CUI. 73455 RUC-5296

7/05/12.

FECHA 8 - 11-2012 FIRMA

1648

Mlac
Jhu
15-02-2013
J. ESTADÍSTICA