

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"COMPLICACIONES MAS FRECUENTES EN NIÑOS
MENORES DE 12 AÑOS CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA
LINFOCITICA AGUDA INGRESADOS AL DEPARTAMENTO
DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL
SAN JUAN DE DIOS"

(Estudio Retrospectivo-Descriptivo realizado en la sala
de Hematología del Hospital General San Juan de Dios,
en el período de enero de 1988 a enero de 1993)

TESIS

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la
Facultad de Ciencias Médicas
de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

POR

HELGA LOURDES VILLATE VILLATORO

en el acto de su investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, agosto de 1993

DZ
OS
I (7134)

HOSPITAL GENERAL "SAN JUAN DE DIOS"
SUBDIRECCION MEDICA
DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACION

Oficio No. CI-112-93

Guatemala, 12 de agosto de 1993

Bachiller
Helga Lourdes Villate Villatoro
Presente.


Estimada Señorita Villate:

El Comité de Investigación le informa que su Informe Final ha sido autorizado para la divulgación de su trabajo de Tesis titulado:

"COMPLICACIONES MAS FRECUENTES EN NIÑOS MENORES DE 12 AÑOS CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA INGRESADOS AL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL "SAN JUAN DE DIOS"


Sin otro particular quedo de usted.

Atentamente,


Enf. Elsa Maribel Hernández Arqueta
~~COORDINADORA~~
COMITE DE INVESTIGACION



Vo.Bo.


Dr. César Augusto Reyes Martínez
JEFE DEPARTAMENTO DOCENCIA E INVESTIGACION



EMHA/ided.

c.c. archivo:



FORMA C

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

GUATEMALA, CENTRO AMERICA

Guatemala, 17 de agosto
DIF-160-93

de 1993

Director Unidad de Tesis
Centro de Investigaciones de las Ciencias
de la Salud - Unidad de Tesis


Se informa que el: MAESTRA DE EDUCACION PRIMARIA URBANA HELGA
Título o diploma de diversificado, Nombres y apellidos
LOURDES VILLATE VILLATORO Carnet No. 87-12831
completos


Ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:

"COMPLICACIONES MAS FRECUENTES EN NIÑOS MENORES DE 12 AÑOS CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA

LINFOCITICA AGUDA INGRESADOS AL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN
DE DIOS"

y cuyo autor, asesor(es) y revisor nos responsabilizamos de los conceptos metodología, confiabilidad y validez de los resultados, pertinencia de las conclusiones y recomendaciones, así como la calidad técnica y científica del mismo, por lo que firmamos conformes:


Firma del estudiante


Asesor
Firma y sello personal

ERWIN RAUL CASTAÑEDA FENEDA
Médico y Cirujano

Colegiado No. 3097

CO. Centro de la

Revisor

Firma y sello

Registro Personal 12189

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FORMA D

H A C E C O N S T A R Q U E :

El Bachiller: HELGA LOURDES VILLATE VILLATORO

Carnet Universitario No. 87-12831

Previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en su Examen General
Público, ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:

"COMPLICACIONES MAS FRECUENTES EN NIÑOS MENORES DE 12 AÑOS CON DIAGNOSTICO DE
LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA INGRESADOS AL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DEL HOSPI-
TAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS"

Avalado por asesor(es) y revisor, por lo que se emite la presente
O R D E N D E I M P R E S I O N :

Guatemala, 17 de agosto de 1993


Dr. Edgar R. De León Barrios
Por Unidad de Tesis




Dr. Raúl A. Castillo Rodas
Director del Centro de Investigaciones
de las Ciencias de la Salud

I M P R I M A S E :



Dr. 
Ernesto Cabrera Franco
D E C A N O

INDICE

	Página
I. INTRODUCCION	1
II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
III. JUSTIFICACION	5
IV. OBJETIVOS	7
V. REVISION BIBLIOGRAFICA	9
VI. METODOLOGIA	21
VII. EJECUCION DE LA INVESTIGACION	23
VIII. PRESENTACION DE RESULTADOS	25
IX. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	35
X. CONCLUSIONES	37
XI. RECOMENDACIONES	39
XII. RESUMEN	41
XIII. BIBLIOGRAFIA	43

I. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica es una enfermedad de etiología incierta que se caracteriza por proliferación anormal del tejido hematopoyético. Constituye el 80% a 85% de las leucemias que se presentan en niños, actualmente tiene mejor pronóstico debido a un diagnóstico temprano, asistencia de sostén adecuado, uso de combinaciones medicamentosas, empleo de tratamiento agresivo a infecciones bacterianas y oportunistas y al uso de transfusiones plaquetarias y leucocitos.

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo en el Departamento de Hematología pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, en niños menores de 12 años ingresado con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda de enero de 1988 a enero 1993, con el objeto de determinar la complicación más frecuente, sistema orgánico más afectado, germen más frecuentemente aislado y evaluar los factores de riesgo en relación a los días de hospitalización sexo y edad. Para el efecto se revisaron historias clínicas de pacientes diagnosticados con leucemia linfocítica en el período ya mencionado.

Al finalizar el estudio, se observa que las complicaciones de tipo infeccioso son las más frecuentes, afectando principalmente el sistema respiratorio. No se encontraron diferencias significativas en lo que respecta a sexo el intervalo de edad de 4 a 8 años es el más afectado.

II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La leucemia es una enfermedad caracterizada por la proliferación neoplásica de una de las células hemapotoyélicas; se clasifican en agudas y crónicas, por el tipo de células que afecta y dependiendo de la duración de la enfermedad. En la población pediátrica la leucemia es la enfermedad neoplásica más común, su forma aguda, constituye el proceso proliferativo maligno que con mayor frecuencia se encuentra en la niñez. De este tipo de leucemia, la leucemia linfocítica aguda (LLA) es la más frecuente y se observa en un 80 a 85% de los casos, mientras que la leucemia no linfocítica aguda le corresponde el 15 a 20% restante. (16,17,18).

Por consiguiente, la leucemia linfocítica aguda (LLA) tiene especial importancia en el grupo de procesos proliferativos malignos de la niñez. Con el advenimiento del tratamiento eficaz con uso de quimioterapia y radioterapia, se ha logrado alcanzar remisión completa y prolongar la sobrevivencia. Por lo que, al mejorar, se ha observado que las complicaciones infecciosas se han incrementado, comprometiendo el estado físico del paciente, y su pronóstico. (4,10).

El conocimiento de estas complicaciones nos da un mejor perfil del estado físico del paciente, lo que nos conducirá a generar pautas de tratamiento en el manejo de las mismas. así como su prevención.

III. JUSTIFICACIÓN

La leucemia linfocítica aguda es un proceso linfoproliferativo maligno que afecta con más frecuencia a la población pediátrica; ocupa el segundo lugar como causa de muerte en niños menores de 15 años, es más frecuente en el grupo de 2 a 6 años de edad, en el sexo masculino y raza blanca; se desconoce su etiología. (15,16,17).

Actualmente la mejoría del pronóstico en LLA, se atribuye a un mejor diagnóstico, mejor asistencia de sostén, uso de combinaciones medicamentosas para lograr y conservar remisión y empleo de tratamiento profiláctico para impedir leucemia a nivel del sistema nervioso central. (2,8,11,18).

En vista de la acusada mejoría conseguida en el pronóstico, las complicaciones infecciosas en los niños afectos de LLA son particularmente importantes, pues continúan siendo causa frecuente de mortalidad. (8,9,10,11,12,13).

En nuestro medio no existen estudios realizados acerca de complicaciones infecciosas, por lo tanto nuestro interés es conocerlas para crear en un futuro protocolos de manejo.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar las complicaciones más frecuentes en niños con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda ingresados al Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Identificar las complicaciones infecciosas y sistema orgánico más afectado en pacientes con diagnóstico de LLA.
2. Identificar gérmenes patógenos más frecuentes en complicaciones infecciosas.

V. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

INTRODUCCIÓN:

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es un proceso linfoproliferativo maligno, el más frecuente en oncología pediátrica, es la segunda causa de mortalidad de cáncer en menores de 15 años y constituye el 35% de las muertes por enfermedades malignas. De las leucemias, le corresponde el 80 a 85%, existe una mayor incidencia entre las edades de 2 a 6 años afectando más al sexo masculino. (15,17) En la actualidad se desconoce la causa que provoca esta enfermedad, pero se han asociado a factores hereditarios, ambientales, virus y tóxicos. Con el tratamiento actual, 65 a 70% de los niños están en remisión completa continua después de 5 años del diagnóstico. Se consideran curados los niños que sobreviven 3 a 5 años sin presentar recidiva en la médula ósea o extramedular. A pesar que se ha mejorado el pronóstico, las complicaciones infecciosas continúan teniendo un papel determinante en la morbilidad y mortalidad, afectando la sobrevivencia de los pacientes. (5,17,18).

A. CLASIFICACIÓN DE LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA:

La actual clasificación de las leucemias agudas propuesta por el grupo cooperativo Franco-Americano-Británico se basa en el aspecto morfológico y el comportamiento citoquímico de células blásticas. De acuerdo a esta clasificación se reconocen dos grupos de leucemias agudas: linfocítica y mieloide. En la leucemia linfocítica aguda se describen tres tipos: L1, L2, L3.

L1: Leucemia linfocítica infantil que corresponde un 84% de los casos, L2, leucemia linfocítica del adulto 45%; y la de Burkitt que la L3 corresponde 3% (2,3,8,11,14)

B. ETIOLOGIA:

La evidencia obtenida en estudios epidemiológicos apoyan el papel que tiene tanto el ambiente como factores genéticos en la causa de leucemia. Las causas probables de leucemia se describen a continuación:

1. FACTORES HEREDITARIOS:

La incidencia de leucemia en algunos grupos familiares normales o portadores de enfermedades hereditarias específicas han hecho presumir que la herencia puede jugar algún papel en la etiología de la leucemia. Cuando un paciente leucémico tiene un hermano gemelo idéntico se ha encontrado que el 20% de los gemelos sanos desarrollan un cuadro similar al gemelo hermano enfermo.

Enfermedades hereditarias asociadas a alteraciones cromosómicas, como la trisomía del cromosoma 21 en la que el riesgo de padecer la neoplasia hematológica es 15 veces mayor que en la población general el Síndrome de Bloom y la anemia de Fanconi, dos trastornos de fragilidad cromosómica transmitidos con carácter recesivo se asocian a una mayor incidencia de leucemia.

2. FACTORES AMBIENTALES:

El potencial leucemógeno de las radiaciones ionizantes es bien conocido, se ha informado el aumento de frecuencia de leucemia en individuos expuestos profesionalmente a radiación. El riesgo de leucemia fue mayor para los individuos de Hisoshima y Nagasaki, algunas personas expuestas a radioterapia presentan mayor probabilidad de sufrir leucemia aguda que la población en general, se ha sugerido que un efecto leucemógeno significativo en niños expuestos in útero a dosis de 0.8 rads. (15,16,18)

3. VIRUS:

En los últimos años se ha logrado identificar un virus relacionado con leucemia

y linfoma de los humanos. Se trata de un retrovirus tipo C que se conoce como virus humano de leucemia/linfoma a células T (HTLV). (5,15,16)

4. SUSTANCIAS QUÍMICAS:

La exposición a sustancias químicas se ha asociado con el desarrollo posterior de leucemia, aunque por lo general se trata de individuos crónicamente expuestos, entre estas se señala el benceno, arsénico, cloranfenicol, fenitoína. También se han asociado insecticidas como el hexaclorodietano y el DDT. (2,4,18) C.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

La LLA se caracteriza por un incontrolable crecimiento y proliferación de células linfoides inmaduras, la presencia de signos y síntomas de un niño con LLA reflejan el grado de infiltración de la médula ósea, y la extensión extramedular. El inicio de la enfermedad puede ser abrupto, pero la mayoría de veces es de carácter insidioso, frecuentemente difícil precisar su inicio.

Los síntomas y signos presentados son variables y están relacionados muchas veces con la edad, ritmo de crecimiento de las células leucémicas, tiempo transcurrido hasta el diagnóstico y las infecciones corrientes.

Las manifestaciones más comunes: anemia, trombocitopenia, neutropenia, son resultados del fallo en la normal hematopoesis, palidez, fatiga, petequias, hemorragia y fiebre se presentan frecuentemente. La linfadenopatía, hepatomegalia y esplenomegalia son formas extramedulares de extensión. La duración de los síntomas presentados con LLA pueden variar de días a semanas, en algunos casos meses. La anorexia, el dolor óseo, también es común, algunos pacientes pueden presentar cojera o impotencia funcional, artralgias secundarias a infiltración leucémica de la articulación. Con menor frecuencia la manifestación inicial puede ser una masa

mediastínica, pericarditis o tumor óseo. En relación al recién nacido y al lactante, la distensión abdominal es el signo más frecuente. (2,5,11,17)

D. DATOS DE LABORATORIO:

Un poco más de la mitad de los pacientes presentan leucocitosis al llegar por primera vez a consulta. Pero se ha informado una cifra normal o disminuida de leucocitos; en el 40% de los pacientes, la neutropenia es un hallazgo frecuente y ha sido observada en el 60% de los casos. En médula ósea se demuestra la infiltración de células leucémicas y en 2/3 de los casos la celularidad esta aumentada. Más del 50% de blastos en médula ósea se ha considerado como la cifra que permite establecer el diagnóstico de leucemia. Pero entre el 20 y 35%, el diagnóstico es muy probable. Radiológicamente pueden demostrarse zonas de radiolucencia de los huesos largos, lesiones osteolíticas, desprendimiento del periostio y osteoporosis. La observación de frotis de sangre periférica en médula ósea teñido con Wright o Giemsa tienen limitaciones importantes y no permiten la clasificación precisa de algunas células, ya sean normales o neoplásicas. La Microscopía electrónica y la citoquímica pueden en algunos casos ser útiles para aclarar a que línea celular pertenecen las células que ocasionan la enfermedad.

Otro recurso para valorar un paciente con problema diagnóstico lo constituyen los estudios de anomalías citogenéticas, en el futuro seguramente, se emplearán más en clínicas la determinación de marcadores de superficie de la membrana, estudio de la velocidad de crecimiento celular, de su potencial de infiltración, de la pérdida o ganancia de antígenos, de la respuesta a hormonas o drogas y de sus características metabólicas. (2,5,11,17)

E. FACTORES PRONÓSTICOS:

Seis factores valorados al ingreso de los pacientes contribuyen al 97% de la predicción del pronóstico, los cuales incluyen cuenta inicial de leucocitos, crecimientos ganglionares, edad, hemoglobina, sexo y cuenta de plaquetas. Se considera favorable una cuenta de leucocitos de menos de 10,000/microlitro y desfavorable una cuenta de más de 50,000/ microlitro. Es favorable una edad entre 3 y 7 años. Es desfavorable menos de 2 y más de 10 años. Tienen mejor pronóstico los enfermos que ingresan con menos de 7 gr. de hemoglobina/dl., de sexo femenino, es favorable el recuento plaquetario mayor de 100,000/microlitro y desfavorable menos de 100,000/microlitro.

Aproximadamente 5% de los pacientes tienen enfermedad en el sistema nervioso central en el momento del diagnóstico, por lo cual, todos los pacientes con leucemia linfocítica aguda requieren una punción lumbar diagnóstica al iniciar su tratamiento, y en caso de mostrar blastos en líquidos cefalorraquideos es conveniente iniciar metrotexate intratecal. (2,5,8,11,17)

F. TRATAMIENTO:

Una terapéutica adecuada que permita que la mayoría de los niños con leucemia linfocítica aguda sobrevivan en remisión continua completa, incorpora preceptos claves; obtener sin tardanza remisión completa (tratamiento de inducción), con el uso de combinaciones farmacológicas; empleo temprano de profilaxis del sistema nervioso central, mantener la remisión continua completa con quimioterapia de combinación; asistencia auxiliar intensiva durante el tratamiento de inducción sostén, y reconocer la heterogeneidad de la LLA y modificar el tratamiento en cuanto a los factores pronóstico. (18)

1. TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN:

La finalidad del tratamiento de inducción es destruir el mayor número de

células leucémicas tan rápidamente como sea posible, conservar las células hematopoyéticas normales y restablecer rápidamente la hemopoyésis. En aproximadamente 95% de los niños con LLA se logra remisión inicial completa con regímenes farmacológicos múltiples en que se emplean combinaciones de Vincristina, prednisona, ciclofoslamida, Lasparaginasa y una antraciclina daunorrubicina.

Una pronta respuesta al tratamiento con remisión a la segunda o tercera semana se considera como un signo de pronóstico favorable.

Pacientes que no alcanzan remisión tras cuatro semanas de tratamiento con un régimen de tres fármacos deben considerarse pertenecientes a un grupo de alto riesgo en el que está justificado ensayar teniposido (VM-26) y citarabina. (2,8,18).

2. TRATAMIENTO PREVENTIVO SOBRE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

El objetivo es prevenir el desarrollo de la infiltración leucémica a este sitio anatómico. La barrera hematoencefálica no permite que muchos agentes utilizados en la leucemia linfocítica actúen a nivel del SNC. Permitiendo así la proliferación de células leucémicas, resultando bajas concentraciones de las drogas en LCR, y por último metástasis en la médula ósea y otros sitios periféricos los que causan recidiva.

3. TERAPIA DE MANTENIMIENTO:

Su finalidad es combinar múltiples drogas para el control de la enfermedad disminuyendo el riesgo que aparezcan clones farmacorresistentes o impedir recidivas de médula ósea y extramedular sin provocar inhibición grave de la médula ósea ni del sistema inmunitario.

4. CESE DE LA QUIMIOTERAPIA:

En los pacientes que evolucionan sin recaídas la duración de la quimioterapia ha sido variable, los problemas concernientes a la duración óptima del tratamiento se

han considerado en relación con los riesgos de recaída. (8,18)

G. TRASPLANTES DE MÉDULA OSEA:

Los trasplantes de médula ósea ofrecen actualmente una alternativa terapéutica en los casos de leucemia aguda de mal pronóstico. Son condiciones requeridas para alcanzar resultados favorables la existencia de un donante histocompatible y que el trasplante se realice precozmente y con el paciente en situación de remisión inducida por la quimioterapia. En LLA se indica tras alcanzar remisión después de la primera recaída medular.

Deben tenerse presente dos grandes problemas: por un lado la enfermedad del injerto contra el huésped, que afecta de modo grave a la mitad de los pacientes y, por otro lado, la alta tasa de recaída de la leucemia. Puede afirmarse que el trasplante de médula ósea debe considerarse como una alternativa válida de tratamiento en los casos de leucemia en los que es previsible una mala evolución y siempre que existan un donante histocompatible. (8,18)

H. COMPLICACIONES DE LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA:

El manejo efectivo de los pacientes con diagnóstico de LLA requiere, que el médico esté alerta para los posibles problemas que puedan surgir y estar preparado para evaluarlos en el contexto del proceso de la enfermedad.

Las manifestaciones oculares en la LLA usualmente toman severa forma. El hallazgo más frecuente son las hemorragias retinianas, debido usualmente a trombocitopenia, las infiltraciones de la pared de los vasos capilares con subsecuente ruptura y hemorragia, puede también ocurrir especialmente en pacientes con gran cantidad de blastos circulantes. Hemorragias retinianas por trombocitopenia, es una indicación para el uso de transfusiones de plaquetas, para prevenir posibles

hemorragias en los ojos y en el cerebro. Las parálisis oculomotoras y el papiledema son frecuentemente indicaciones de leucemia meníngea.

Infiltrados leucémicos en la piel son poco frecuentes en la LLA, las lesiones no específicas son más frecuentes, estas toman la forma de rashes, dermatitis exfoliativa, creando serios problemas. Las lesiones orales en la LLA son específicas, aunque ellas pueden presentar serios problemas en su manejo. Las lesiones ocultas son una frecuente queja, las ulceraciones bucales son asociadas con granulocitopenia o toxicidad de las drogas.

La manifestación hemorrágica del tracto gastrointestinal más frecuentes, son las evacuaciones sanguinolentas, esto generalmente se adjudica a trombocitopenia o efectos tóxicos de la quimioterapia, pero puede ocurrir, infiltraciones leucémicas con la consiguiente ulceración de la mucosa y ocurrir hemorragia; la infiltración leucémica en el fleon terminal está bien documentada, como causa de intususpección. En algunos niños puede ocurrir infiltración del fleon y el cólon, ocasionándoles diarrea intratable.

Frecuentemente, la infiltración leucémica en el intestino es asintomática, y se presenta como hallazgo en la necropsia.

La infiltración leucémica en las gónadas ocurre con marcada frecuencia y puede presentarse en la etapa de remisión, usualmente la infiltración ocurre durante el transcurso de la enfermedad o durante la remisión, manifestando dolor que puede ser unilateral o bilateral.

Muchos investigadores han involucrado la existencia de una barrera hemática testicular similar a la barrera hematoencefálica como mecanismo de persistencia de enfermedad en dicho sitio, el tratamiento de elección es la irradiación local.

Infiltración en las mamas está reportada en las adolescentes, ésta responde con

terapia esteroidea. Se ha reportado la infiltración ovárica, las anomalías menstruales observadas en recaída, pueden reflejar implicación de los ovarios.

Con leucemia aguda, pueden presentarse signos y síntomas característicos de abdomen agudo, la presentación clínica puede deberse a causas numerosas: infiltración de células leucémicas en las paredes del tracto gastrointestinal, obstrucción o perforación, hemorragia especialmente con trombocitopenia en las paredes del intestino con perforación o hematoma intramural. Puede haber infiltrados renales, se asocian con hipertensión, oliguria o síntomas relacionados a masa.

Con el incremento de la supervivencia de los pacientes con LLA la frecuencia de leucemia neuromeningea se ha incrementado; debiéndose principalmente por la persistencia de focos leucémicos residuales meníngeos en los pacientes con remisión clínica. (14,17,18).

I. COMPLICACIONES INFECCIOSAS:

La infección es la causa principal de muerte en los niños con LLA, se ha observado que los pacientes con leucemia aguda tienen alta incidencia de complicaciones infecciosas en comparación con pacientes con otras enfermedades malignas.

Alteraciones en los mecanismos de la inmunidad del huésped incrementan el riesgo para infecciones bacterianas, virus, hongos y protozoos, defectos específicos en la inmunidad del huésped, pueden incrementar la susceptibilidad para tipos particulares de organismos, debido a las deficiencias múltiples de componentes de la inmunidad, esto se traduce a riesgo extenso de complicaciones infecciosas. (9,10,11,15)

La neutropenia se debe a que los elementos mieloides son reemplazados por blastos inmaduros, traduciéndose en reducción en la circulación de los granulocitos,

predisponiendo a infección. A niveles menores de 500mm³ leucocitos, se observa un incremento de las enfermedades infecciosas en un 50% de los pacientes. La presencia de fiebres sin infección se ha observado en los niños con LLA cuando hay neutropenia.

Los agentes terapéuticos como prednisona, vincristina, asparaginasa, metotrexate, se han reportado que disminuye la capacidad de fagocitosis y la capacidad citotóxica de los leucocitos, los corticosteroides afectan severamente los mecanismos de defensa del huésped, hay disminución de la fagocitosis, quimiotaxis para los sitios de infección, enmascarando los signos y síntomas de inflamación, la irradiación cráneo espinal también influye en el incremento de riesgo de infección. (9,10)

Anatómicamente las anomalías resultan del daño de la integridad de la piel y de la mucosa gastrointestinal, obstrucciones mecánicas, que conducen a la rápida multiplicación de los patógenos potenciales. La superficie de la mucosa puede perder su integridad por los regímenes de quimioterapia, adquiriéndose flora normal o del hospital, provocándose que tenga acceso al torrente sanguíneo.

La mayoría de organismos infectantes que comprometen a niños con malignidades, surgen de la flora endógena del tracto respiratorio y del tracto gastrointestinal o de la piel. Con las repetidas hospitalizaciones y tratamientos, esto provoca un cambio en la flora endógena, manifestándose colonizaciones de gram negativos y en algunas instituciones bacterias resistentes, durante la terapia de inducción bacteremia y neumonía son comunes. (9,10,12,17,18,19)

En los años 80s la frecuencia de *P. aeruginosa* declinó, los organismos gram-positivo incluyendo *Staphylococcus* (coagulasa positivo o negativo), *Streptococo* hemolítico, y enterococo, predominan en la mayoría de centros médicos. (10) Tales cambios han tenido impacto en el manejo de pacientes con neutropenia, los anaerobios

se han asociado a bacteremia, están bien asociados a absceso abdominales, peritonitis, inflamación de la mucosa, abscesos perianales.

Las infecciones virales se observan en el mantenimiento de la remisión, puede ser infección primaria o secundaria, los virus frecuentemente implicados son los de citomegalovirus, varicela, Herpes Zoster.

Las infecciones micóticas se incrementan en pacientes con recaídas, ocurren frecuentemente como infección secundaria durante los períodos de prolongada neutropenia, la mayoría de infecciones son causadas por *Cándida* spp. y *Aspergillus* spp. Durante los períodos de mantenimiento de remisión en niños con LLA las infecciones son causadas por *P. carinii*. (9,12,17)

VI. METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDIO:

Se realizará un estudio retrospectivo-descriptivo en el cual se identificarán las complicaciones infecciosas de pacientes que fueron diagnosticados con LLA a partir de enero de 1988 a enero de 1993, germen más frecuente y sistema más afectado, edad y sexo relacionados con días de hospitalización como factores de riesgo relativo para la presencia de complicaciones infecciosas.

SUJETO DE ESTUDIO:

Se revisarán las fichas clínicas de pacientes de ambos sexos, menores de 12 años con diagnóstico de LLA ingresados a la sala de Hematología del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios en el período entre 1988 a enero 1993.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Todos los pacientes menores de 12 años que ingresaron a la sala de Hematología del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios con diagnóstico de LLA, y que desarrollaron una complicación de tipo infeccioso, durante el período ya establecido.

VARIABLES:

DEPENDIENTE:

- A. Complicaciones del paciente con diagnóstico de LLA, ingresados al Departamento de Hematología en el período establecido.

INDEPENDIENTE:

EDAD: Niños menores de 12 años.

SEXO: paciente de ambos sexos.

RECURSOS:

1. FÍSICOS:

- a. Departamento de Hematología pediátrica.
- b. Oficina de registro y estadística.
- c. Papeletas de registro médico.
- d. Boleta de recolección de datos.
- e. Equipo de escritorio: Computadora, Máquina de escribir, papel, lápiz.
- f. Biblioteca.

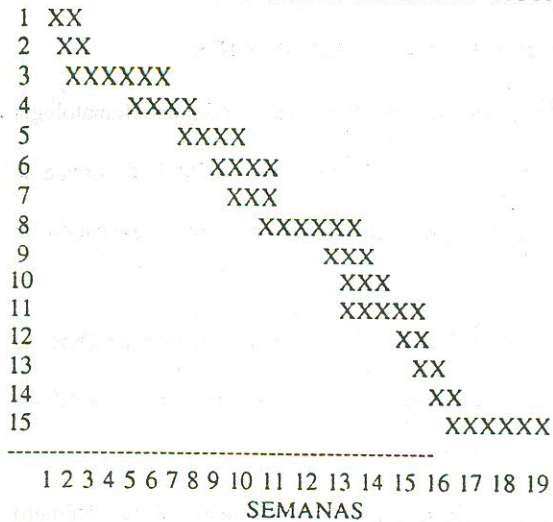
2. HUMANOS:

- a. Estudiante de medicina que participó como investigador.
- b. Asesor, revisor.

VII. EJECUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

1. Se revisará en el libro de egreso de pacientes de la sala de Hematología Pediátrica, en el período entre enero de 1988 a enero de 1993, de donde se obtendrán el número de registro clínico de los pacientes con diagnóstico de LLA.
2. Se consultará en el archivo general del hospital General San Juan de Dios, se anotarán los datos requeridos para el estudio obtenidos de la historia clínica consultada.
3. En la boleta de recolección de datos se anotarán los siguientes datos: Número de historia clínica, edad, sexo, fecha de diagnóstico, complicaciones infecciosas, sistema orgánico afectado, gérmenes cultivados, días de hospitalización, gérmenes cultivados, etapa del tratamiento en la cual apareció la complicación.
4. Presentación de resultados, se tabularán los datos, se emplearán porcentajes y promedios de edad.

GRÁFICA DE GANTT ACTIVIDADES:



ACTIVIDADES:

1. Selección del tema del proyecto de investigación.
2. Elección del Asesor y Revisor.
3. Recopilación del material Bibliográfico.
4. Elaboración del proyecto conjuntamente con Asesor y Revisor.
5. Aprobación del Proyecto por el Comité de Investigación del Hospital en donde se efectuará el estudio.
6. Aprobación del Proyecto por la Coordinadora de Tesis.
7. Diseños de los instrumentos que se utilizarán para la recopilación de la investigación.
8. Ejecución del trabajo de recopilación de información.
9. Procesamiento de los datos, elaboración de tablas y gráficas.
10. Análisis y discusión de resultados.
11. Elaboración de conclusiones, recomendaciones y resumen.
12. Presentación del informe final para correcciones.
13. Aprobación del Informe final.
14. Impresión del Informe final y trámites administrativos.
15. Examen público de defensa de la tesis.

VIII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

De un total de 184 historias clínicas se revisaron 97 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda, menores de 12 años ingresados al Departamento de Hematología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, en el período de 1 de enero de 1988 a 31 de enero de 1993.

De los 97 casos estudiados el intervalo de edad estuvo comprendido en 1-12 años de edad, el promedio de edad de 5 años, la mediana de 5 años. En relación al sexo femenino se afectó (52.5%), el masculino (47.4%). Las complicaciones no infecciosas se presentaron (28%) y las infecciones (72%). Con respecto al lugar de procedencia, del hogar de los pacientes procedía (59%), y del hospital (41%), el promedio de días de hospitalización en que se presente infección es de 9 días. El tipo de infección más frecuente es la bronconeumonía (26.7%) el sistema más afectado es el respiratorio (40%), de todos los cultivos revisados el germen aislado con más frecuencia fue E. Coli (41.7%).

De las etapas de tratamiento de LLA la etapa de inducción a la remisión es la que se presenta más infecciones (56%).

CUADRO No.1

DISTRIBUCION DE LA POBLACION GENERAL
SEGUN EDAD Y SEXO

MESES	MASCULINO		FEMENINO		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
12-48	14	14.4	24	24.7	38	39.1
49-96	26	26.8	14	14.4	40	41.2
97-144	6	6.2	13	13.4	19	19.6
TOTAL	46	47.4	51	52.5	97	100

FUENTE:

Fichas clínicas de pacientes diagnosticados con LLA,*
Departamento de Hematología del Hospital General
San Juan de Dios, de enero de 1988 a enero de 1993.

* Leucemia Linfocítica Aguda.

CUADRO No.2

TIPO DE INFECCIONES PRESENTADAS EN PACIENTES CON LLA

TIPO	No.	%
BRONCONEUMONIA	70	26.72
ENFERMEDAD DIARREICA	45	17.17
HERPES ORAL	25	9.54
OTITIS MEDIA	23	8.77
CANDIDIASIS ORAL	20	7.63
INF. TRACTO URINARIO	18	6.87
OTRAS	61	23.28
TOTAL:	262	100.00

FUENTE:

Fichas clínicas de pacientes diagnosticados con LLA,*
Departamento de Hematología del Hospital General
San Juan de Dios, de enero de 1988 a enero de 1993.

* Leucemia Linfocítica Aguda.

CUADRO No.3

**SISTEMA ORGANICO AFECTADO POR
COMPLICACIONES INFECCIOSAS.**

SISTEMA	No.	%
<i>RESPIRATORIO</i>	104	40
<i>SIST. GASTROINTESTINAL</i>	98	37
<i>GENITOURINARIO</i>	18	7
<i>OTROS</i>	42	16
TOTAL	262	100

FUENTE:

Fichas clínicas de pacientes diagnosticados con LLA.*

Departamento de Hematología del Hospital General
San Juan de Dios, de enero de 1988 a enero de 1993.

* Leucemia Linfocítica Aguda.

CUADRO No.4

GERMENES AISLADOS EN PACIENTES CON CON LLA CON COMPLICACIONES INFECCIOSAS

<i>GERMEN</i>	<i>No.</i>	<i>%</i>
<i>E. COLI</i>	<i>5</i>	<i>41.7</i>
<i>SHIGELLA SP.</i>	<i>3</i>	<i>25.0</i>
<i>ESTREPTOCOCCO BETA HEMOLITICO</i>	<i>2</i>	<i>16.6</i>
<i>KLIEBSSELLA OZANAE</i>	<i>1</i>	<i>8.3</i>
<i>CANDIDA ALBICANS</i>	<i>1</i>	<i>8.3</i>
<i>TOTAL</i>	<i>12</i>	<i>100</i>

FUENTE:

Fichas clínicas de pacientes diagnosticados con LLA,*
Departamento de Hematología del Hospital General
San Juan de Dios, de enero de 1988 a enero de 1993.

* Leucemia Linfocítica Aguda.

CUADRO No.5

**INTERVALOS DE DIAS DE HOSPITALIZACION
DE PACIENTES CON LLA
CON COMPLICACION INFECCIOSA**

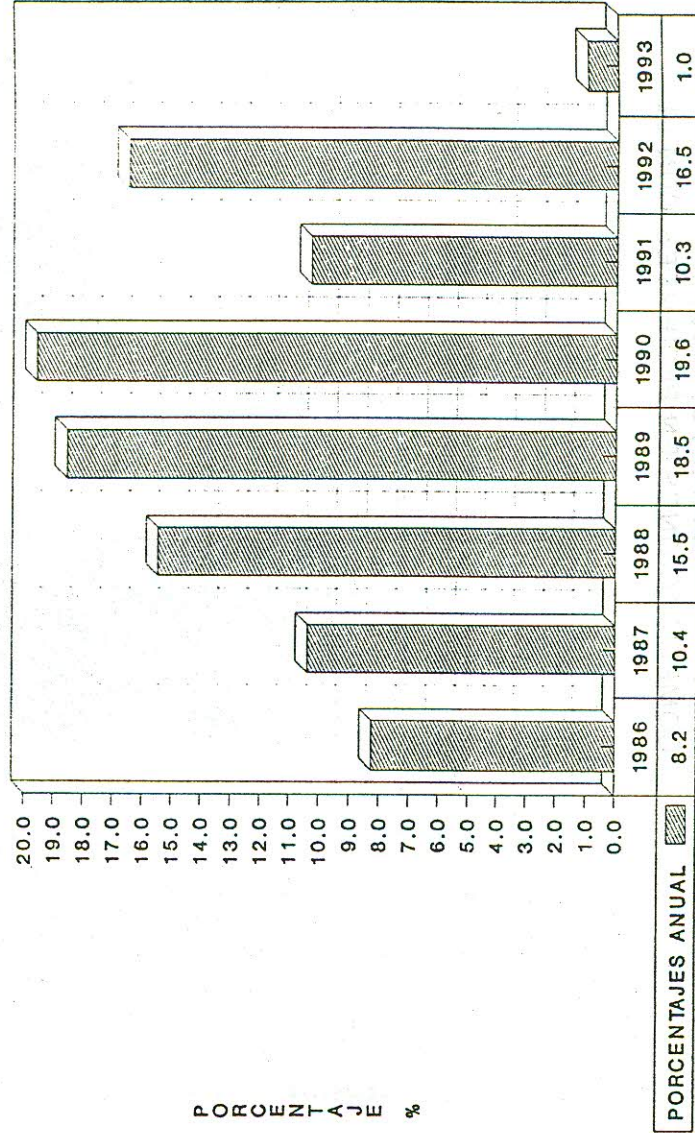
INTERVALO (DIAS)	No.CASOS	%
1 - 5	16	15
6 - 10	21	20
11 - 15	26	24
16 - 20	11	10
21 - 25	14	13
26 EN ADELANTE	19	18
TOTAL:	107	100.00

FUENTE:

Fichas clínicas de pacientes diagnosticados con LLA,*
Departamento de Hematología del Hospital General
San Juan de Dios, de enero de 1988 a enero de 1993.

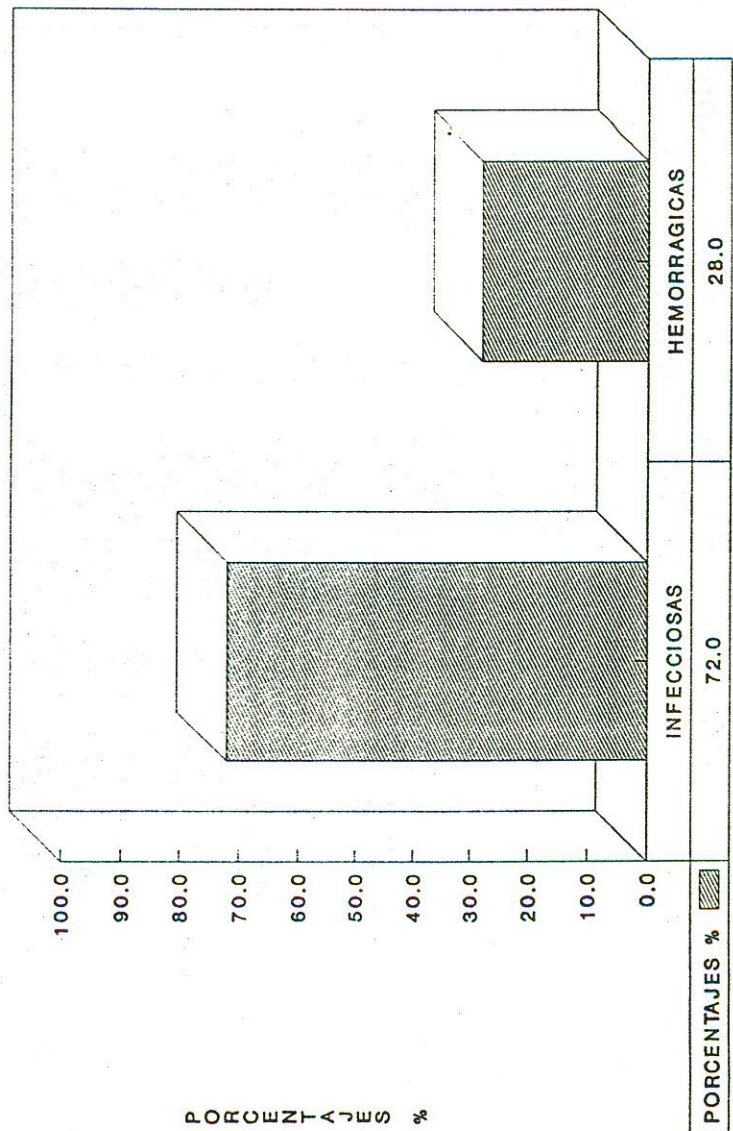
* Leucemia Linfocítica Aguda.

GRAFICA No.1
CASOS DE LLA DIAGNOSTICADOS POR AÑO
 (enero 1988 a enero 1993)



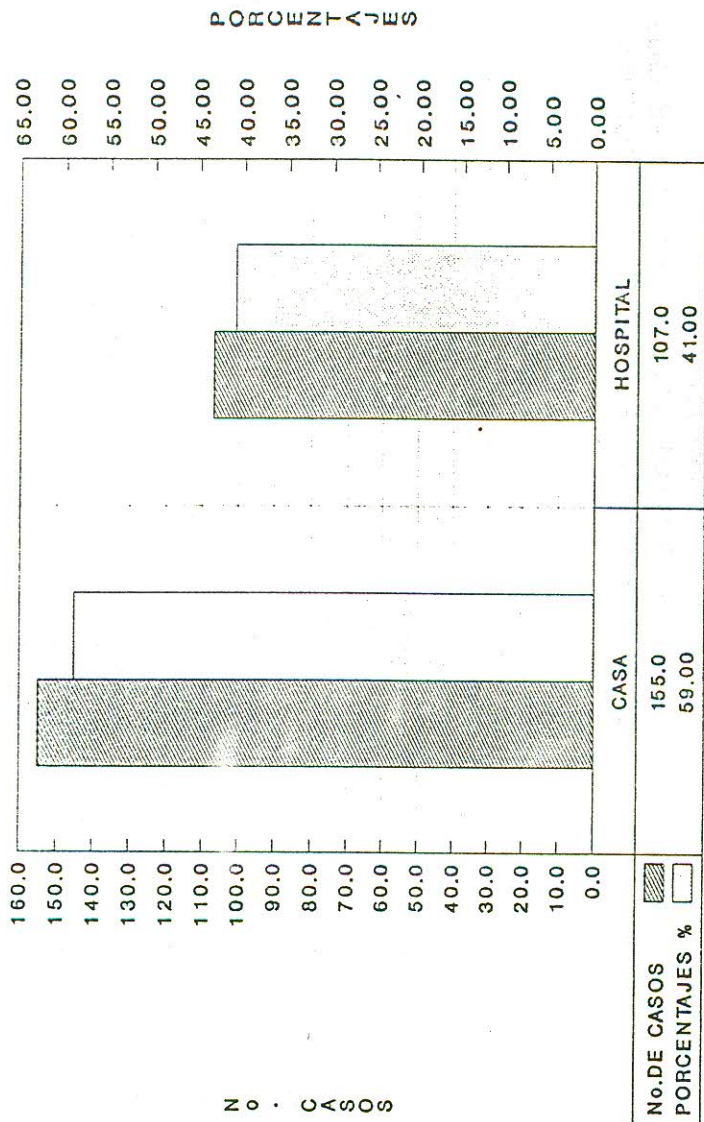
CUENTA CON EL APOYO TÉCNICO DE LOS SERVICIOS DE PATOLOGÍA DEL HOSPITAL GEN. S. JUAN DE BOSA.
 • CONSULTA LINGÜÍSTICA ESPECIAL.

GRAFICA No.2
COMPLICACIONES EN PACIENTES CON LLA



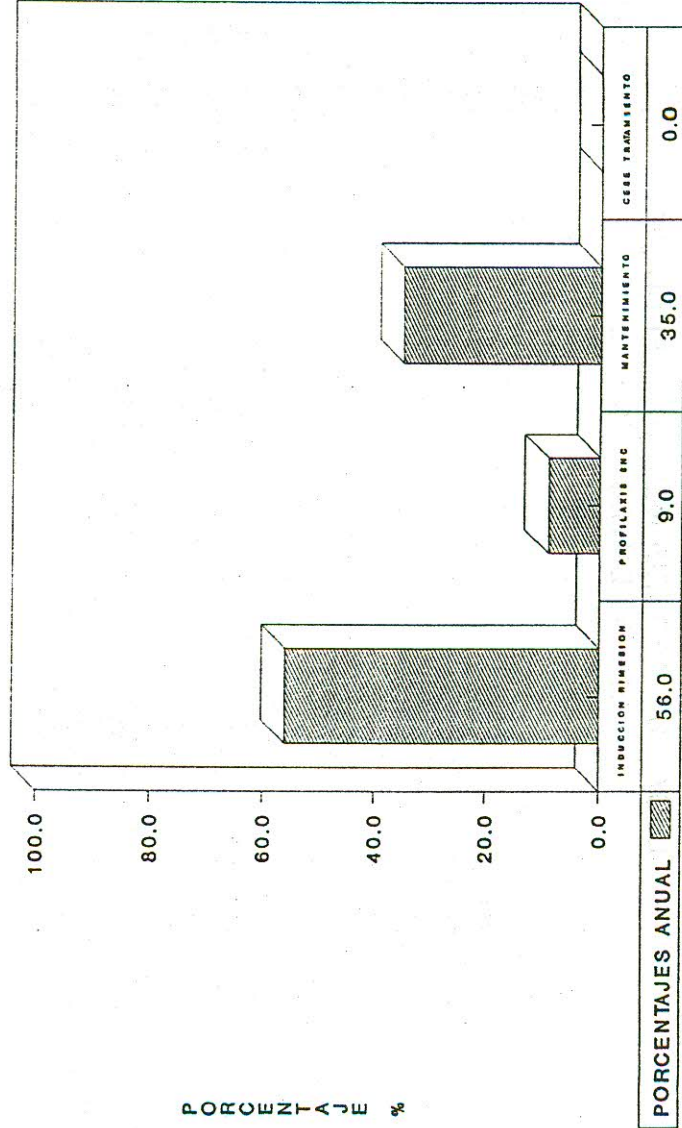
FUENTE: FUNDACIÓN COLOMBIANA DE NEFROLOGÍA Y
 HEMODIÁLISIS, NEFROLOGÍA Y HEMODIÁLISIS DE
 LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEFROLOGÍA.

GRAFICA No.3
LUGAR DE PROCEDENCIA DE INFECCIONES
EN PACIENTES CON LLA.



FUENTE: Planes de atención de pacientes con
 Hepatitis Aguda, Hospital General de
 * Laboratorio Análisis de sangre.

GRAFICA No.4
ETAPAS DE TRATAMIENTO DE LLA EN LAS QUE
SE PRESENTO COMPLICACION INFECCIOSA



FUENTE: Fichas clínicas de pacientes con LLA. Depto. Hematología pediátrica de Hospital Gral. S. Juan de Dios.
 * Los datos corresponden a los años.

IX. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se revisaron 97 historias clínicas de pacientes menores de 12 años ingresados al Departamento de Hematología del Hospital General San Juan de Dios en el período de enero de 1988 a enero de 1993.

Gráfica No. 1 se observa el número de pacientes por primera vez diagnosticados con LLA por año, en el caso de 1986 8.2%, 1987 10.4%. 1988 15.5%, 1989 18.5%, 1990 19.5% 1991 10.4%, 1992 16.5% y 1993 1%, la mayor incidencia de casos se presentó en 1989 18.5% y 1990 19.5%, en el año de 1993 se reporta un único caso que corresponde al mes de enero que finalizó la investigación.

Cuadro No. 1 la edad que afectó con más frecuencia en nuestra población ha estudio fue de 4-8 años 41.2%, según la literatura revisada es frecuente la LLA en las edades de 2 a 6 años, reportándose un pico alrededor de los 4 años de edad, el que ha variado en los distintos países en que se ha investigado esta enfermedad, (1, 2, 11)

Las complicaciones infecciosas se presentaron en 72%, las no infecciosas 28% (Ver gráfica No. 2), de las infecciones la más frecuente es la bronconeumonía 26.7, (Ver Cuadro No. 2), el sistema más afectado es el respiratorio en 40% de los casos (Ver Cuadro No. 3). En este estudio las complicaciones de tipo infeccioso se presentaron en mayor porcentaje, esto se explica probablemente por la prolongación de la sobrevida de los pacientes, el uso de quimioterapia inmunosupresiva, que los hace susceptibles a infecciones. En otros estudios se ha reportado bronconeumonía como causa principal de infección en pacientes con LLA. (12,17). Ver Cuadro No. 4 de los cultivos revisados el 41.7% corresponde a E. Coli de estos el 80% se aisló de urocultivos, el 20% restante de hemocultivos. De los 18 casos de infección del tracto urinario tratadas el 27% se aisló E. Coli como germen, esto se debe probablemente por

la afección de otro tipo de patógenos o la técnica inadecuada de toma de muestras de cultivo. *Shigella Sp.* se aisló en 25% los cultivos correspondiendo de estos el 100% a coprocultivos. *Estreptococo Beta Hemolítico* se aisló 16.6% de los cultivos de estos el 100% corresponde a orocultivos. *Kliebsella Ozanae* se aisló 8.3% de los cultivos el 100% corresponde a hemocultivos. *Candida Albicans* fue el único hongo que aisló 8.3% perteneciendo a cultivo de piel. Es importante observar que los gérmenes aislados en estos pacientes son similares a los aislados en pacientes sin compromiso inmunológico. La literatura ha reportado en este tipo de pacientes infecciones causadas por gérmenes oportunistas como *P. Carinii*, Gram negativos, algunos virus, hongos, lo que es explicable no hayan sido reportados en nuestro estudio ya que a los pacientes no realizaron cultivos para detectar este tipo de patógenos.

De un total de 262 infecciones diagnosticadas el 59% proceden del hogar de los pacientes y 41% del hospital (ver gráfica No. 3). De las infecciones que se diagnosticaron en el hospital, se determinó el día hospitalización en que se presentó la misma, observándose que el intervalo de 11-15 días se presentó más infecciones correspondiente 26% de la población estudiada, por lo que podríamos inferir que estas hayan sido adquiridas en el hospital (Ver Cuadro No. 5).

Gráfica No. 4.. La etapa de tratamiento en que más presentó infección es la etapa de Inducción a la remisión 56%, esto seguramente se deba a la quimioterapia de inmunosupresión y la neutropenia en sí de la enfermedad que predispone a estos pacientes a que se incremente en esta etapa las infecciones, (2,11)

X . CONCLUSIONES

1. La mayor incidencia en pacientes con diagnóstico de LLA se observó en el intervalo de edad de 49-96 meses.
2. No hubo diferencia significativa en la distribución de la población en lo que respecta a sexo.
3. Las complicaciones infecciosas son las más frecuentes en los pacientes estudiados en un 72%.
4. El 59% de complicaciones infecciosas proceden del hogar de los pacientes.
5. El intervalo de días de hospitalización para la presentación de complicación infecciosa de 11 a 15 días.
6. La complicación infecciosa más frecuente es la bronconeumonía, por lo tanto el sistema más afectado es el sistema respiratorio.
7. No se aisló germen en pacientes con bronconeumonía.
8. De los informes de cultivos revisados el germen aislado con más frecuencia fue E. Coli en 41%.
9. La etapa de tratamiento donde se presentó con más frecuencia complicación infecciosa fue la etapa de inducción a la remisión el 56%.

XL RECOMENDACIONES

1. Mejorar el sistema de control de historias clínicas en el Departamento de Archivo del Hospital General San Juan de Dios, para realizar con mayor eficacia este tipo de investigaciones.
2. Es necesario continuar impartiendo información completa a los padres de niños con LLA, sobre aspectos referentes a la enfermedad, tratamientos complicaciones, prevención de complicaciones infecciosas y valoración pronóstica.
3. La infección es un grave riesgo, debe extremarse las medidas de asepsia en el hospital, donde el paciente estará de preferencia en áreas de aislamiento.
4. Además de los cultivos para bacterias deben realizarse cultivos para virus y hongos para identificar a estos gérmenes como posibles causas de infección.

XII. RESUMEN

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es una enfermedad proliferativa maligna del tejido hematopoyético, afecta con más frecuencia a la población pediátrica; ocupa el segundo lugar como causa de muerte en niños menores de 15 años.

Se realizó un estudio Retrospectivo-Descriptivo, de un período de 5 años, de los niños menores de 12 años ingresados con diagnósticos de LLA, con el objetivo de determinar las complicaciones más frecuentes, el sistema orgánico más afectado, germen aislado con más frecuencia, los días de hospitalización con relación a sexo y edad como factores de riesgo para infección.

Se determinaron 97 casos de leucemia linfocítica aguda no hubo diferencia significativa en relación al sexo afectado, el grupo etáreo de 4-8 se afectó con más frecuencia, se estableció que las complicaciones infecciosas son las más frecuentes, de estas la bronconeumonía se presente en 26.7%, el sistema respiratorio por lo tanto es el más afectado en el germen aislado con más frecuencia de los cultivos revisados es E. Coli en 41.7%.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Albano, Edithe. Infectious Complications in childhood acute leukemia, *Pediatrics of Clinics of North America* vol. 35, No. 4, August 1988: 873-894.
2. Bello, Abel. *Hematología BÁSICA: Publicaciones del Hospital Infantil de México, México, 1987.*
3. Black, J. et. al. Preleukemia in Children. *Pediatrics* 1981: 98-4: 568-598.
4. Brow, Bárbara. *Hematology, Principles and procedures. U.S.A. 1980, Lea y Febiger 358 (248-250)*
5. Chessells, Judith M. Acute Leukemia in Children. *Medical Education (Internacional)* 1983: 1208-1210
6. Freireich, Emil et al. The Hematologic malignances: Leukemia, lymphoma and myeloma. *Cáncer* 1984: Dic. 54 2741-2750
7. Gootenberg, Joseph, Optimal Management of acute toxicities of therapy, *Pediatrics Clinics of North America.*
8. Harmon, J. et al. Adult acute leukemia. *Cáncer* 1983 Jun. 51 2460-2468
9. Kosmidis, H. V. Infections in leukemia children's. *Pediatrics* Vol. 1980 96-5 814-819.
10. Krugman, Saul. Infection of diseases children U.S.A. 1992 Mosby year book 191-209.
11. Miller Denis. Leucemia Linfoblástica aguda C. *Pediatrics* 1984 273-292.
12. Mandel-Douglas. *Principles and Practice of Infections Diseases Second Edition 1985 1655-1657.*
13. Michel, Charles. Management of infections in the neutropenic child with cáncer *Pediatrics Annal* 677-686.
14. Nechels, Thomas. *The Acute Leukemia. Atraction internonental medical Book Coporation.*
15. Poplack, David. Acute Lymphoblastic Leukaemia in Chilhood *pediatrics Clinic of North America* Vol. 32. No. 3 June 1985.
16. Pratt, Charles. Some Aspects of childhood cancer epidemiology. *Pediatrics Clinics of North America. Vol. 32 No. 3 June 1985.*

17. Ortega, JJ. Tratamiento de las leucemias agudas y enfermedades afines. A. Nestle 1983. 41-2 1-30.
18. Steinherz, Peter. Acute Lymphoblastic Leukemia of Childhood Hematology/Oncology Clinics on North America. Vol. 1 No.4, December 1987.
19. Siegel, S. et al. Pneumonia during therapy for childhood LLA. Am. J. Dis Child 1980 134/1 28-34: 28-34.

ANEXOS

ANEXO No. 2

CLASIFICACION CITOMORFOLOGICA DE LA LLA*(FAB)

RASGOS CITOLOGICOS	L1	L2	L3
TAMAÑO CELULAR	PREDOMINIO CELULAS PEQUEÑAS	GRANDE-HETEROGEO	GRANDE-HOMOGENEO
CROMATINA NUCLEAR	HOMOGENEO EN CADA CASO	VARIABLE, HEREROGENEO EN CADA CASO.	HOMOGENEO, FINAMENTE PUNTEADO
FORMA NUCLEAR	REGULAR, HENDIDURAS O INDENTACIONES OCACIONALES	IRREGULAR, FRECUENTES HENDIDURAS E INDENTACIONES	REGULAR, ORAL O REDONDO
NUCLEOLOS	NO VISIBLES O UNO PEQUEÑO	UNO O MAS A MENUDO GRANDES	UNO O MAS PREDOMINIO VESICUALES
CITOPLASMA	ESCASA	MODERADO A ABUNDANTE	MODERADO ABUNDANTE
BASOFILIA CITOPLASMA	LIGERA-MODERADA	VARIABLE, INTENSA EN ALGUN CASO.	MUY INTENSA
VACUOLAS CITOPLASMA	VARIABLES	VARIABLES	PROMINENTES A MENUDO.