



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**FACTORES DE RIESGO PARA COMPLICACIONES
INFECCIOSAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN TRATAMIENTO
DE INDUCCIÓN HOSPITAL NACIONAL ALBERTO
SABOGAL SOLOGUREN 2010-2017**

PRESENTADA POR
PILAR PAOLA GAGO CÁCERES

ASESOR
JOSE LUIS PACHECO DE LA CRUZ

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
HEMATOLOGÍA CLÍNICA

LIMA – PERÚ

2016



Reconocimiento - Sin obra derivada

CC BY-ND

El autor permite la redistribución, comercial y no comercial, siempre y cuando la obra no se modifique y se transmita en su totalidad, reconociendo su autoría.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

SECCIÓN DE POSGRADO

**FACTORES DE RIESGO PARA COMPLICACIONES
INFECCIOSAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN TRATAMIENTO DE
INDUCCIÓN HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL
SOLOGUREN 2010-2017**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
HEMATOLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTADO POR
PILAR PAOLA GAGO CÁCERES
ASESOR
Dr. JOSE LUIS PACHECO DE LA CRUZ**

LIMA, PERÚ

2016

ÍNDICE

	Pág.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
1.1 Descripción de la situación problemática	4
1.2 Formulación del problema	6
1.3 Objetivos	6
1.3.1 Objetivo general	6
1.3.2 Objetivos específicos	7
1.4 Justificación	7
1.4.1 Importancia	7
1.4.2 Viabilidad	8
1.5 Limitaciones	8
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	9
2.1 Antecedentes	9
2.2 Base teorías	14
2.3 Definición de términos básicos	24
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	25
3.1 Formulación de la hipótesis	25
3.2 Variables y su operacionalización	27

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	29
4.1 Diseño metodológico	29
4.2 Diseño muestral	29
4.3 Procedimientos y recolección de datos	32
4.4 Procesamiento y análisis de datos	33
4.5 Aspectos Éticos	34
CRONOGRAMA	36
FUENTES DE INFORMACIÓN	37

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

La leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos es el tipo de cáncer más común que se diagnostica en esta población y sus tasas de curación son prometedoras en países de altos ingresos, situación completamente diferente en países en vías de desarrollo en donde en muchas ocasiones el diagnóstico es tardío por lo que se complican las posibilidades de supervivencia.¹ En general, se dice que la leucemia en pacientes pediátricos constituye un problema de salud pública muy importante debido a las altas tasas de mortalidad a temprana edad y por el impacto social que provoca en los niños y en sus familias.²

En todo el mundo, la incidencia de esta enfermedad varía entre 30 a 40 casos por millón de habitantes, siendo la edad más frecuente de presentación entre los tres a cinco años.³ Por ejemplo, en España, la tasa de incidencia de leucemia linfoblástica aguda es de cuatro casos por cada 100000 menores de catorce años.⁴ En Estados Unidos, la tasa anual es de cuarenta y un casos por 1 millón de personas que tienen entre cero a catorce años y de diecisiete casos por 1 millón de personas que tienen entre quince a diecinueve años, lo que se traduce en 3100 nuevos casos diagnosticados en menores de veinte años.⁵

En Argentina, se registran 370 casos nuevos por año en menores de quince años, haciendo una incidencia de 30 casos por 1 millón de personas.⁶ En

Colombia, se presentan 497 casos anuales y representa el 42,5% de todos los tipos de cáncer en la niñez.² En Bolivia, se detectan más de 100 casos al año de leucemia linfoblástica aguda.⁷ En nuestro país se diagnostican 500 nuevos casos de leucemia aguda al año,⁸ representando así el 40,2% del todas las neoplasias malignas en niños con una incidencia de 62.2 por millón y siendo más frecuente en varones.⁹

El tratamiento de esta enfermedad comprende tres fases, de las cuales la primera se denomina fase de inducción o de inducción de la remisión, que tiene por objetivo alcanzar la remisión completa inicial de la enfermedad, para lo cual, se administran una serie de fármacos en un periodo de cuatro a seis semanas.¹⁰ Las complicaciones más habituales de la leucemia linfoblástica aguda durante esta fase, son las infecciones que se ponen en manifiesto generalmente a través de la fiebre, por lo que se ha propuesto que a fin de evitar tales complicaciones se debe de optar por un tratamiento más agresivo.¹¹ Estas complicaciones infecciosas no solo limitan o interrumpen en el tratamiento inicial de la enfermedad, sino también, pone en riesgo la vida del paciente. Las infecciones más frecuentes son las bacterianas, seguidas por las fúngicas, las parasitarias y las virales.¹

Pese a los avances alcanzados en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos, aún existen numerosos cuestionamientos biológicos y terapéuticos que quedan por responder,⁵ entre los que se encuentra la evitación y el manejo de las complicaciones infecciosas durante el inicio de la quimioterapia. En tal sentido, resulta de vital importancia el

estudio de los factores de riesgo para complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo comprendido entre el 2010-2017.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los factores de riesgo para complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, 2010-2017?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Determinar los factores de riesgo para complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, 2010-2017.

1.3.2 Objetivos específicos

- Detallar los factores epidemiológicos de riesgo para complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, 2010-2017.
- Delimitar los factores clínicos de riesgo para complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, 2010-2017.

1.4 Justificación de la investigación

1.4.1 Importancia

La leucemia linfoblástica aguda está considerada como una de las neoplasias que con mayor frecuencia se presentan durante la edad pediátrica, y aunque, se han realizado múltiples estudios acerca de las mejoras terapéuticas o del riesgo de muerte que implica que se manifieste una complicación infecciosa, no existe una amplia literatura acerca de los factores de riesgo para dichas complicaciones que, lamentablemente ponen en riesgo la vida del menor. Es así que, es importante destacar que el reconocimiento temprano de factores de riesgo podría orientar el tratamiento y constituiría así un pilar fundamental para el incremento de la supervivencia de los niños.

La utilidad teórica del presente estudio radica en la identificación de los factores de riesgo para complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, dichos datos constituirán una gran fuente de consulta para el desarrollo de otros estudios que tengan una línea de investigación similar. Del mismo modo, en la parte práctica, esta investigación pretende apoyar al médico en la toma de decisiones para que estas sean oportunas y basadas en la mejor evidencia científica, de modo que, el paciente goce de un buen tratamiento libre de complicaciones infecciosas y así, mejore su calidad de vida y se reduzca la morbilidad por esta causa. Asimismo, con la implementación de las recomendaciones que se propondrán, se mejorará la efectividad, la

seguridad y la calidad de la atención médica, de manera que se contribuirá con el bienestar de los pacientes pediátricos y sus familias.

1.4.2 Viabilidad

Es estudio es viable, ya que, para su elaboración, inicialmente se realizarán los trámites respectivos con la oficina de archivo del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, de manera que se pueda acceder a las historias clínicas de los pacientes que serán considerados, y de los cuales se registrara su información en una ficha de recolección de datos. Asimismo, se contará con un programa estadístico que servirá para el procesamiento de datos y la obtención de los resultados. Finalmente, se tendrá en cuenta un presupuesto económico de parte del investigador, para cubrir los gastos que se pudieran generar durante la elaboración del proyecto, como pagos por trámites necesarios, materiales de escritorio indispensables, entre otros.

1.5 Limitaciones

Una limitación del estudio es la frecuencia de casos de leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos que se presentan en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, por ello se plantea la recolección de información de ocho años: de 2010 al 2017; para que así se pueda contar con una muestra lo suficientemente consistente para la validez del estudio.

Por otro lado, los resultados que se obtengan del presente estudio solo evidenciarán la realidad del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, más no la realidad a nivel nacional. No obstante, el estudio representará un antecedente válido para el desarrollo de nuevas investigaciones.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Inaba H., *et al* En Estados Unidos en el 2017, publicaron “Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia”, cuyo objetivo fue evaluar las complicaciones infecciosas en niños con leucemia linfoblástica aguda. La muestra estuvo conformada por 409 niños, se observaron 1313 episodios de infección clínica o microbiológica. Entre los episodios de infección, el tracto respiratorio superior fue el sitio más común (n = 389), seguido de la oreja (n = 151), el torrente sanguíneo (n = 147) y las infecciones del tracto gastrointestinal (n = 145). Las infecciones se presentaron con mayor frecuencia durante las fases inducción y reinducción. La incidencia acumulada de tres años de muertes relacionadas con la infección fue baja ($1.0 \pm 0.9\%$, n = 4), incluyendo dos de bacteremia por *Bacillus cereus*. No hubo mortalidad relacionada con la infección fúngica. La edad de 1 a 9,9 años al momento del diagnóstico se asoció con neutropenia febril (P = 0.002) durante la inducción y neutropenia febril e infección documentada (ambos P <0.001) durante la continuación posterior. La raza blanca se asoció con infección documentada (P = 0.034) durante la inducción. Los autores concluyeron que los factores asociados a infecciones en niños con leucemia linfoblástica aguda fueron la edad, la raza blanca y la neutropenia febril.¹²

Maaz A., *et al.*, en Reino Unido en el 2016, llevaron a cabo un estudio “High infection related mortality in pakistani children with acute lymphoblastic leukemia during remission induction chemotherapy: Review of data from a single institution”, con la finalidad de evaluar las características de los pacientes que presentaron infecciones durante la terapia de inducción de la remisión. Ochenta y un niños fueron elegibles para el análisis. La edad media fue de cinco años (rango 2-16), el 72% eran hombres con una relación hombres/mujeres de 2.5 a 1. Setenta y cinco (92%) niños tenían leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras. Solo dos niños tuvieron leucemia del Sistema Nervioso Central (SNC). La mediana de conteo de glóbulos blancos (WBC) fue de 8.83 (rango: 1-446). Se observó desnutrición severa (peso menor que el percentil cinco para la edad) en el 42% de los niños. La duración media de los síntomas fue de seis (rango 1-30) semanas en el momento de la presentación. La mortalidad durante la fase de inducción fue del 25%. Veinte pacientes presentaron infecciones, más de la mitad (52%) ocurrieron como resultado de un brote de infección por *Acinetobacter*. Se concluyó que 25% presentaron infecciones durante la fase de inducción del tratamiento, por lo que, urge un control de las mismas para evitar la mortalidad en dichos pacientes.¹³

Li M., *et al.* en Taiwán en el 2017, elaboraron un estudio titulado “Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated with the Taiwan Pediatric Oncology Group protocol: A 16-year tertiary single-institution experience”, con el objetivo de determinar las características de la infección en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que son

sometidos a quimioterapia. La fiebre ocurrió en 219 pacientes (86.9%) con una media de 2.74 episodios por persona. Los eventos de fiebre comprendieron 64% de neutropenia febril, 39% de infecciones clínicamente documentadas y 44% de infecciones documentadas microbiológicamente. Las infecciones documentadas microbiológicamente se notaron principalmente durante la fase de inducción y aumentaron en pacientes de muy alto riesgo (89 frente a 24% y 46% en pacientes de riesgo estándar y de alto riesgo, respectivamente). La edad más joven y el mayor riesgo (grupos de alto riesgo y muy alto riesgo) fueron factores de riesgo para la fiebre y las infecciones microbiológicas y del torrente sanguíneo. El sexo femenino y la obesidad fueron factores de riesgo aditivos para la infección del tracto urinario (odds ratio = 3,52 y 3,24, $P < 0,001$ y $P = 0,004$, respectivamente). La conclusión fue que las infecciones son más frecuentes durante la fase de inducción, en donde la edad más joven y el régimen de tratamiento fueron factores de riesgo, asimismo, el sexo femenino y la obesidad fueron factores de riesgo adicionales para infección del tracto urinario. ¹⁴

Hakim H., *et al.*, en Egipto en el 2016, publicaron un estudio titulado “Acute Respiratory Infections in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia”, con el objetivo de evaluar la incidencia, el curso clínico y el impacto de las infecciones virales respiratorias en niños con leucemia linfoblástica aguda. De 223 niños, 95 (43%) desarrollaron 133 episodios de enfermedad respiratoria aguda (IRA) viral (incidencia, 1.1 por 1000 días-paciente). De ellos, 64 pacientes tuvieron un episodio, 24 pacientes tuvieron dos episodios y siete pacientes tuvieron tres episodios de IRA con etiología

viral. El virus de la influenza fue el virus más común (38%) seguido por el virus sincitial respiratorio (33%). De los 133 episodios de IRA viral, el 61% de los pacientes fueron hospitalizados, el 26% experimentaron un curso complicado, el 80% se retrasaron su quimioterapia y el 0,7% de los pacientes fallecieron. No se observaron asociaciones significativas entre la raza, el sexo, la edad o el grupo de riesgo de leucemia linfoblástica aguda y el desarrollo de IRA. Los niños que recibieron quimioterapia de inducción se encontraron en mayor riesgo de IRA viral (incidencia, 2.3 por 1000 días-paciente). La conclusión fué que la terapia de inducción puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones respiratorias agudas en niños y adolescente con leucemia linfoblástica aguda.¹⁵

Li S., *et al.* en China en el 2015, elaboraron un estudio titulado “Infections During Induction Therapy of Protocol CCLG-2008 in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-center Experience with 256 Cases in China”, para poder analizar las complicaciones infecciosas durante la revisión de 256 historias clínicas de niños con leucemia linfoblástica aguda. Hubo 65 complicaciones infecciosas en 50 pacientes durante la terapia de inducción con vincristina, daunorrubicina, L-asparaginasa y dexametasona, incluidas las infecciones microbiológicamente documentadas ($n= 12$; 18,5%), las infecciones clínicamente documentadas ($n= 23$; 35,3%) y la fiebre de origen desconocido ($n= 30$; 46,2%). La neutropenia estuvo presente en el 83,1% de los episodios infecciosos. En total, la mayoría de las infecciones se produjeron alrededor del día 15 de tratamiento de inducción ($n= 28$), y ningún paciente murió a causa de alguna complicación infecciosa asociada.

Según tipo de infección clínicamente diagnosticada, el 47,8% fue una infección del tracto respiratorio superior, 30,4% neumonía, el 8,7% apendicitis y el 13% diarrea. Dentro de las infecciones microbiológicamente documentadas, el 75% fueron bacteremias en su mayoría causadas por *Klebsiella pneumoniae*, el 8,3% fueron infecciones urinarias y el 8,3% infecciones fúngicas. De acuerdo con los factores asociados a la infección durante el tratamiento de inducción, hubo correlaciones significativas de los episodios de infección con el recuento de neutrófilos en el momento del diagnóstico ($r = -0.19$, $P = 0.03$), plaquetas en el momento del diagnóstico ($r = -0.28$, $P < 0.01$), edad ($r = -0.15$, $P = 0.05$), recuento de neutrófilos en d8 ($r = -0.28$, $P < 0.01$), d15 ($r = -0.22$, $P = 0.01$), d22 ($r = -0.20$, $P = 0.02$), d29 ($r = -0.25$, $P = 0.02$) y d33 ($r = -0.28$, $P < 0.01$), así como con la duración de la neutropenia ($r = 0.26$, $P = 0.03$). Los autores concluyeron que los factores asociados a infecciones durante el tratamiento de inducción fueron el recuento de neutrófilos en el momento del diagnóstico, plaquetas en el momento del diagnóstico, edad, recuento de neutrófilos en d8, d15, d22 y d33, y la duración de la neutropenia.¹⁶

Quino C., en Cuzco en el 2013, llevo a cabo una tesis titulada "Infecciones en pacientes con leucemia sometidos a quimioterapia, Hospital Lorena del Cuzco, 2010-2012". Esta investigación tuvo por objetivo determinar las características de las infecciones en pacientes con leucemia que son sometido a quimioterapia, para lo cual se efectuó un estudio descriptivo y se recolectaron datos de 40 historias clínicas. En el 90% de los casos, se trató de leucemia linfoblástica aguda. El 52% era de sexo masculino y el 48% de

sexo femenino. De acuerdo con la edad, el 30% tenía entre 1mes-4 años, el 30% entre 5-9 años, el 20% entre 10-14 años y el 20% entre 15-19 años. Según distribución de los procesos infecciosos, el 37,2% se ubicó en piel y mucosas, el 26% en el sistema respiratorio, el 16,7% en las vías urinaria, el 14,9% en el sistema digestivo, el 2,48% en el sistema nervioso. De acuerdo al tipo de bacteria, el 57% fueron bacterias gram (+) y el 43% bacterias gram (-). Según patógeno encontrado, en el hemocultivo se encontró *staphilococo sp.* en un 67%, en el urocultivo se encontró *staphilococo sp.* en el 71%. El 41% procesos infecciosos se presentaron en la fase I y el 59% en la fase II. Fallecieron 19 pacientes, de los cuales, el 69% falleció por una causa infecciosa. El autor concluyó que, los procesos infecciosos fueron más frecuentes en la población de un mes a nueve años de edad especialmente en los varones, asimismo, la mayor frecuencia de infecciones se presentó en la fase II del tratamiento.¹⁷

2.2 Base de teóricas

Leucemia Linfoblástica Aguda

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplásica que se dan con mayor frecuencia durante la infancia representando así el 80% de todos los tipos de leucemias agudas de la edad pediátrica. La supervivencia de los pacientes que padecen de esta enfermedad se ha incrementado ampliamente en los últimos años llegando a superar el 90% en los países desarrollados. ¹⁸ La leucemia linfoblástica aguda surge como consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que

goza de la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueada en un punto de diferenciación. ¹⁹

Fisiopatología de leucemia linfoblástica aguda

Debido a su naturaleza, esta neoplasia se manifiesta como consecuencia de diversos acontecimientos que se traducen en la transformación maligna de una célula, por tal motivo, se dice que su origen es multifactorial. En el caso particular de la leucemia linfoblástica aguda, esta serie de eventos se dan en el desarrollo de la estirpe linfoide. Los precursores linfoides tienen una gran tasa de proliferación y reordenamiento genéticos, por lo que, la aparición de mutaciones espontáneas y de otro tipo de alteraciones citogenéticas, se ven favorecida de modo que, favorecen la transformación maligna. ²⁰

Actualmente, gracias a los estudios realizados, se sabe que una cifra superior al 75% de los casos de leucemia linfoblástica aguda se debe a anomalías genéticas primarias, es así que se ha descrito que una enfermedad genética como el síndrome de Down tiene riesgo de desarrollar de diez a veinte veces leucemia linfoblástica aguda.. Por otro lado, también se habla de ciertos factores ambientales involucrados como la exposición a radiaciones ionizantes, la exposición a compuestos químicos como el benceno, haber recibido quimioterapia previamente, y la presencia de algunos agentes virales como el virus de Epstein-Barr. ¹⁹

Clasificación de leucemia linfoblástica aguda

- **Morfológica:** Es una clasificación realizada por el grupo FAB (Francés-Americano-Británico) que goza de una gran aceptación a nivel internacional y la clasifica en L1, L2 y L3, dicha clasificación ya casi no se utiliza debido a que no definen un subgrupo biológicamente relevante y tienen un limitado valor pronóstico ²⁰
- **Inmunobiológica:** Gracias a la aparición de los anticuerpos monocromales y las mejoras en las técnicas de citometría de flujo, se conseguido clasificar la leucemia linfoblástica aguda en distintos tipos, de acuerdo con estadio madurativo de sus linfoblastos ²⁰
 - LAL de células B
 - ✓ Pre-B temprana
 - ✓ Pre-B
 - ✓ Pre-B transicional
 - ✓ Linfocito B maduro
 - LAL de células T
 - ✓ Pre-T
 - ✓ Pro-T
 - ✓ T- tímico-cortical
 - ✓ T maduro
- **Citogenética:** Los avances en biología molecular admiten la identificación de casi el 100% de las anomalías citogenéticas de las

células leucémicas. De modo que, se puede reconocer el número total de cromosomas afectados o a su estructura, lo que permite establecer una clasificación acorde con el gen o genes afectados. ¹⁸

Cuadro clínico de leucemia linfoblástica aguda

Del grado de insuficiencia de la médula ósea dependerán las manifestaciones clínicas, estas generalmente son inespecíficas:

- Fatiga
- Disnea
- Artralgias
- Dolor óseo
- Anorexia
- Fiebre
- Palidez
- Hepatoesplenomegalia
- Linfadenopatía
- Aparición de equimosis o petequias
- Sagrado de mucosas
- Inflamación de encías ²¹

Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda

El diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda se confirma mediante diversas pruebas que incluyen exámenes de sangre, de médula ósea, entre otros.

- Es importante realizar un examen físico a fin de corroborar los signos de la enfermedad, presencia de masas u otro signo de alarma, asimismo, es importante tener en cuenta los antecedentes médicos de enfermedades y tratamientos previos.
- Los exámenes de sangre permitirán apreciar las modificaciones como el aumento en el recuento de leucocitos, la disminución de glóbulos rojos y del recuento de plaquetas. Asimismo, se puede llevar a cabo un frotis de sangre, un niño con leucemia linfoblástica aguda, generalmente tiene un gran número de linfoblastos en la sangre.
- Una biopsia de médula ósea que permitirá el estudio de microscópico de las muestras de médula ósea.
- Pruebas genéticas y bioquímicas con las que se podrá determinar el subtipo de LLA.
- Pruebas de imagen como la ecografía, resonancia magnética o tomografía para poder identificar la afectación de otros órganos. ²²

Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda

- **Terapia de inducción**

Constituye la fase inicial de la quimioterapia que dura entre cuatro a seis semanas. Los factores que influyen en el fármaco a utilizar, la dosis y el horario de administración son la edad del paciente, el tipo

de leucemia y estado general de salud del paciente. El objetivo de esta terapia inicial es alcanzar la remisión, lo que implica la eliminación de los blastos leucémicos que se encuentren visibles en la sangre y la médula ósea. Es importante tener en cuenta, que la remisión o es lo mismo que la curación, pero que, esta forma es relevante debido a que permite que las células normales de la médula ósea se desarrollen y que las células de la sangre se encuentren en sus niveles normales. Durante esta fase se pueden utilizar fármacos como los antibióticos tumorales, antimetabolitos, inhibidores de la enzima que repara el ADN, entre otros; cabe la posibilidad que los fármacos administrados sean sustituidos en pacientes con mayor riesgo.

- **Terapia posterior a la remisión (de consolidación y mantenimiento)** Posterior a la remisión aún quedan células leucémicas que son imposibles de identificar en los exámenes de sangre o en los estudios de médula ósea, por lo que, se requiere de un tratamiento adicional intensivo luego de la remisión. De igual manera que en la terapia de inducción, el tratamiento durante esta fase dependerá de la edad, la tolerancia a tratamientos intensivos, los hallazgos citogenéticos, la disponibilidad de un donante de células madre, entre otros. En la terapia de consolidación se suele administrar en ciclos de cuatro a seis meses, durante esta fase se busca la disminución del número de células leucémicas restantes, para lo cual, habitualmente se combinan diversos fármacos de

quimioterapia para evitar que las células malignas desarrollen resistencia a los fármacos. Durante la terapia de mantenimiento se administran durante dos años aproximadamente, estos fármacos pueden o no ser similares a los que se usan en la terapia de inducción por lo que se les denomina de reinducción o de intensificación retrasada.

- **Profilaxis del sistema nervioso central:** Generalmente, las células leucémicas pueden infiltrar el sistema nervioso central. Por tal motivo, resulta necesario brindar profilaxis y si ya estuviera infiltrado, brindar tratamiento específico en el sistema nervioso central, dicho tratamiento se maneja con dos drogas y cortocoides.²³

Infecciones en leucemia linfoblástica aguda

Pese a los avances en la atención de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, las complicaciones infecciosas siguen siendo una importante causa de morbimortalidad. Esto surge como producto del desarrollo de regímenes quimioterapéuticos de rescate más intensivos, la incorporación de anticuerpos monoclonales, el uso de estrategias de consolidación y mantenimiento que involucran un mayor uso de catéteres venosos permanentes que incrementan la susceptibilidad a infecciones. Asimismo, con el pasar de los años, han surgido organismos resistentes a múltiples fármacos incluso a los que eran considerados como inocuos, lo que ha provocado que las infecciones en los pacientes con leucemia sean consideradas como un desafío terapéutico. Las presentaciones clínicas de

las infecciones están determinadas por una interacción compleja entre el patógeno y su virulencia y los mecanismos de defensa del huésped y el grado en que esto se ve afectado. Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, tienen defectos en la inmunidad tanto humoral como celular como resultado de su malignidad subyacente, así como la supresión inmune relacionada con la terapia de agentes quimioterapéuticos como alquilantes, análogos de purinas y anticuerpos monoclonales. Los fármacos actuales han demostrado remisión completa y prolongada de leucemia linfoblástica aguda, sin embargo aumenta la predisposición a infecciones graves puede provocar una morbilidad significativa y se estima que el 80% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda tendrán una infección significativa durante el curso de su enfermedad, y hasta el 60% de las personas morirán por infección.²⁴

En la leucemia linfoblástica aguda, la hematopoyesis normal se reemplaza por una maduración anormal y una proliferación desregulada de leucocitos, junto con una importante infiltración de médula ósea, esto conduce a una disminución en la producción de granulocitos normales, lo que produce neutropenia y una función alterada de los granulocitos. Además, la presencia de un gran número de células mieloides inmaduras puede inhibir la respuesta de células T específicas del antígeno. Por lo tanto, los pacientes con leucemia recién diagnosticada a menudo presentan con infecciones concurrentes. El tratamiento con regímenes de inducción estándar produce una neutropenia prolongada que puede durar semanas, lo que hace que el huésped sea altamente susceptible a

infecciones bacterianas y fúngicas. Además, la función de los leucocitos polimorfonucleares puede verse afectada adversamente por varios medicamentos quimioterapéuticos, como altas dosis de glucocorticoides, vincristina, vinblastina, carmustina, ciclofosfamida y 6-mercaptopurina. El riesgo de infecciones graves no es uniforme entre estos pacientes y está relacionado con el grado y la duración de la neutropenia con el riesgo de desarrollar infecciones más graves que aumentan con la neutropenia prolongada, el uso de quimioterapia de rescate, y exposiciones previas a antibióticos. En pacientes con leucemia linfoblástica aguda, el riesgo de infección no disminuye por completo después de lograr la remisión ya que los pacientes pueden tener defectos prolongados en la inmunidad humoral. Este riesgo aumenta aún más con la recaída de la enfermedad. Además, la alteración de la mucosa inducida por la quimioterapia de la orofaringe y el tracto gastrointestinal permite a los comensales normales acceder al torrente sanguíneo y causar enfermedad invasiva. Del mismo modo, el uso de catéteres centrales contribuye a la mayor incidencia de la corriente sanguínea y las infecciones sistémicas con la flora de la piel. ²⁴

Factores de riesgo para infecciones

Se pueden citar algunos posibles factores de riesgo para complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda tales como. ²⁴

Predisposición genética

Considerando que estudios recientes, los genes de respuesta inmune podrían influir en la susceptibilidad o resultado de una complicación

infecciosa, especialmente en el inicio de las enfermedades fúngicas invasivas cuando las defensas inmunológicas fallan.

Hospitalización

Está bien establecido que las infecciones nosocomiales pueden ser causadas por bacterias, hongos y virus, y pueden darse en el torrente sanguíneo; urinario, tracto respiratorio y digestivo; así como en mucosas y piel.

Neutropenia

Es bien sabido que el papel de los neutrófilos es esencial en la iniciación y ejecución de la respuesta de inflamación aguda y en la posterior resolución de la infección. La gravedad de la infección en pacientes con neoplasias hematológicas se podría relacionar directamente con el grado y la duración de la neutropenia.

Comorbilidades

Las comorbilidades también pueden desempeñar un papel importante, por ejemplo, se ha informado que la hiperglucemia puede ser un predictor independiente de tratamiento relacionado a complicaciones infecciosas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda sin diabetes.

Uso de dispositivos

Los catéteres venosos centrales a largo plazo, a corto plazo líneas centrales y líneas centrales insertadas periféricamente se utilizan cada vez más en pacientes leucémicos para la administración de quimioterapia. Estos interrumpen la barrera de la piel y se colonizan en piel y flora nosocomial, facilitando el desarrollo de infecciones.

Subtipo y fase de leucemia y tratamientos relacionados

El riesgo de desarrollar una infección no es el mismo en todos los pacientes con leucemia linfoblástica aguda. De hecho, se dice que está correlacionado a las características biológicas de la enfermedad, a la fase de la enfermedad (por ejemplo, inducción, consolidación, salvamento) y al tipo de quimioterapia. ²⁵

2.3 Definición de términos básicos

Biopsia de médula ósea: Es procedimiento a través del cual se extrae una muestra de hueso con médula ósea. ²⁶

Complicaciones infecciosas: Efectos que se producen por la toxicidad de la quimioterapia y otros factores en suma con una infección viral, bacteriana o fúngica y pueden ser la principal causa de mortalidad. ²⁶

Leucemia linfoblástica aguda: Enfermedad neoplásica que se da como resultado de la proliferación clonal de linfoblastos que infiltran no solo la médula ósea, sino también, otros órganos y/p sistemas. ²⁷

Terapia de Inducción: Es la fase inicial de la quimioterapia que tiene por objetivo conseguir la remisión completa de la enfermedad, que se define como la presencia menor al 5% de blastos en la médula ósea junto con el restablecimiento de la hematopoyesis normal. ¹⁰

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Existen factores de riesgo para complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, 2010-2017.

3.2 Variables

Dependiente: Complicaciones infecciosas de la leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción.

- Infección en piel y/o mucosas
- Infección en el tracto gastrointestinal
- Infección del sistema respiratorio
- Infección del tracto urinario
- Infección del torrente sanguíneo

Independiente: Factores de riesgo.

- Edad
- Sexo
- Raza
- Índice de masa corporal
- Comorbilidades
- Inmunofenotipo
- Profilaxis antibiótica
- Fiebre

- Uso de catéter venoso central
- Hemoglobina
- Recuento de leucocitos
- Recuento de plaquetas en el momento diagnóstico
- Neutropenia al ingreso
- Día del tratamiento en el que ocurre el diagnóstico de infección

3.2 Variables y su Operacionalización

Variables		Definición	Tipo por la naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de verificación	
Variable dependiente Complicaciones infecciosas de la leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción		Complicaciones de tipo infecciosas que se producen una vez iniciado el tratamiento de inducción en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda	Cualitativa	Tipo de complicación infecciosa	Nominal	Infección en piel y/o mucosas Infección en el tracto gastrointestinal Infección del sistema respiratorio Infección del tracto urinario Infección del torrente sanguíneo Ninguno	-	Historia clínica	
Variable independiente	Factores epidemiológicos de riesgo	Edad	Tiempo de vida de los pacientes pediátricos	Cualitativa	Edad en años	Nominal	Años	<10 años 10-18 años	Historia clínica
		Sexo	Característica orgánica que diferencia mujeres de varones.	Cualitativa	Frecuencia de mujeres / varones	Nominal	Femenino Masculino	-	
		IMC	Estado nutricional en función a la talla y el peso del paciente.	Cualitativa	Puntuación obtenida en la tabla de IMC para la edad en niños y niñas según OMS	Ordinal	< - 3SD ≥ -3 a <-2 SD ≥ -2 a <+1 SD >1 a ≤+2 SD >+2 SD	Desnutrición severa Desnutrición moderada Normo peso Sobrepeso Obesidad	
		Comorbilidades	Patologías que coexisten en un mismo paciente.	Cualitativa	Tipo de comorbilidad	Nominal	Anemia Síndrome de Down Síndrome de Klinefelter Síndrome de Bloom Ataxia-telangiectasia Neurofibromatosis Ninguna	-	
	Factores clínicos de riesgo	Inmunofenotipo	Caracterización de las células según los marcadores inmunológicamente activos que hay en su superficie	Cualitativa	Tipo de linaje	Nominal	Linaje B Linaje T	-	

	Profilaxis antibiótica	Utilización de un fármaco para prevenir infecciones previo al diagnóstico definitivo del germen causante de la infección,	Cualitativa	Presencia de profilaxis antibiótica	Nominal	Si No	-
	Fiebre	Síndrome en el cual se evidencia un incremento de la temperatura corporal en rangos anormales.	Cualitativa	Aumento de temperatura corporal	Nominal	Si No	-
	Recuento de leucocitos	Conteo de glóbulos blancos en sangre	Cuantitativa	Número de leucocitos	Razón	mil/mm ³	-
	Hemoglobina	Proteína encargada del transporte de oxígeno	Cuantitativa	Nivel de hemoglobina	Razón	g/dL	-
	Recuento de plaquetas	Número de plaquetas, estas tienen la función es formar coágulos de sangre que ayuden a prevenir el sangrado.	Cualitativa	Número de plaquetas	Razón	mil/mm ³	-
	Neutropenia al ingreso	Disminución del recuento de neutrófilos cuando el paciente es hospitalizado	Cualitativa	Presencia de neutropenia	Nominal	Si No	-
	Día del tratamiento en el que ocurre el diagnóstico de infección	Día en el cual se da el diagnóstico de infección	Cualitativa	Momento en el que ocurre el diagnóstico de infección	Nominal	días	Antes del día 8 Entre el día 8-15 Luego del día 15

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

El tipo y diseño de estudio se detallan a continuación:

- Investigación de tipo observacional, debido a que no se manipulará deliberadamente las variables de estudio, por el contrario, únicamente se limitará a observar y analizar los datos.
- Estudio analítico, porque se pretende realizar el análisis de dos variables, en este caso entre los factores de riesgo y las complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.
- Estudio retrospectivo; ya que la planificación de la investigación es posterior a los hechos estudiados.
- Estudio de corte transversal, debido a que los datos recolectados corresponden a un momento específico en el tiempo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda con tratamiento de inducción, atendidos en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

Población de estudio

Pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción con complicaciones infecciosas atendidos en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2010-2017.

Tamaño de la población de estudio

Según reportes del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren aproximadamente al mes existen un total de cuatro casos de LLA se estima contar para un periodo planteado de ocho años una población total de 384 casos, de los que según las frecuencias reportadas en estudios previos (24,2%).

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizará la fórmula para comparar dos grupos (caso-control) la cuál sería la más indicada según el objetivo de estudio. Considerándose un nivel de confianza del 95%, una potencia del 90%.

Fórmula

$$n = \frac{[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{(c+1) \times p \times (1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{c \times p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{c \times (p_1 - p_2)^2}$$

$$OR = \frac{p_1(1-p_2)}{p_2(1-p_1)}$$

Se reemplazaron los valores de acuerdo a los siguientes parámetros.

$Z_{1-\alpha/2} = 1,960$: Nivel de confianza 95%.

$Z_{1-\beta/2} = 0,84$: Poder de la prueba 80%.

$p = (P_1 + P_2) / 2$: Prevalencia de leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos.

$OR = 2,4$: Riesgo del evento en los casos

$p_1 = 0,78$: Frecuencia de edad menor e igual a 10 años en pacientes pediátricos con complicaciones infecciosas.¹⁶

$c=1$: N° controles por cada caso
$p2 = 0.6$: Prevalencia de edad menor e igual a 10 años en pacientes pediátricos sin complicaciones infecciosas
$n1 = 102$: Tamaño de la muestra para los casos.
$n2 = 102$: Tamaño de la muestra para los controles.

Se establecerá una relación de 1 a 1, entre el grupo control y el grupo caso, por lo tanto el tamaño de muestra será de 102 pacientes pediátricos con complicaciones infecciosas (grupo caso) y 102 pacientes pediátricos sin complicaciones infecciosas (grupo control), resultando un total de 204 pacientes.

Tipo y técnica de muestreo

El tipo de muestreo será probabilístico y la técnica de muestreo será el muestreo aleatorio simple. Es decir se seleccionará de manera aleatoria a cada paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción con y sin complicaciones infecciosas, cumpliendo con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Grupo de estudio

- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes de 0 a 18 años de edad.

- Paciente con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción
- Pacientes con complicaciones infecciosas.

Grupo comparativo

- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes de 0 a 18 años de edad.
- Paciente con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción
- Pacientes sin complicaciones infecciosas.

Criterios de exclusión

- Paciente pediátrico con historia incompleta o inaccesible.

4.3 Procedimiento e instrumentos de recolección de datos

Técnica

La técnica de recolección de datos será la documentación, dado que se revisarán historias clínicas de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda con complicaciones infecciosas atendidos en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2010-2017.

Instrumento

El instrumento de recolección será la ficha de recolección, la misma que se elaborará en base a la revisión de la literatura, los antecedentes del estudio, los objetivos de la investigación y la operacionalización de variables.

El instrumento comprenderá 3 secciones:

1. En el primer ítem se registrará el tipo de infección
2. En el segundo ítem se registrarán los factores epidemiológicos de riesgo, ello comprende las siguientes variables: edad, sexo, IMC y comorbilidades.
3. En el tercer ítem se registrarán los factores clínicos de riesgo, ello comprende las siguientes variables: Inmunofenotipo, profilaxis antibiótica, recuento de leucocitos, hemoglobina, recuento de plaquetas, neutropenia al ingreso y día del tratamiento en el que ocurre el diagnóstico de infección.

Validez y confiabilidad

El instrumento que se utilizará será una ficha de recolección, esto permitirá que se recojan datos exactos de variables objetivas, en el presente estudio no se recabarán datos subjetivos, por lo tanto, no será preciso evaluar la validez ni confiabilidad de la ficha.

4.4 Procesamiento y análisis de la información

Procesamiento

Los datos recopilados serán ingresados a una base de datos en el programa SPSS Statistics versión 23 en español para su posterior análisis descriptivo en inferencial. Preliminarmente, se realizará un control de calidad de la base de datos a través de la consistenciación y depuración.

Análisis descriptivo

Se realizará el análisis descriptivo:

Variables cualitativas: se calcularán las frecuencias absolutas y relativas.

Variables cuantitativas: se estimarán las medidas de tendencia central (promedio: \bar{x}) y de dispersión (desviación estándar).

Análisis inferencial

Para alcanzar el objetivo de la investigación: determinar los factores de riesgo para complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción se realizará la prueba estadística Chi cuadrado de asociación. Se tendrá en cuenta un nivel de confianza del 95%, a un valor $p < 0,05$ se considerará significativo. Y para determinar los factores de riesgo se aplicará la medida Odds Ratio (OR), un valor superior a 1 será considerado como riesgo significativo.

4.5 Aspectos éticos

Dado el diseño retrospectivo del presente estudio, no será necesaria la manipulación de variables ni la participación directa del paciente, solo se limitará a la revisión de historias clínicas y a las consultas pertinentes a expertos en el tema. No se recopilarán datos personales de los pacientes pediátricos, solo se incluirán algunos datos generales. La recopilación de información se realizará mediante códigos de identificación, de esta manera, se cumplirá la ley de protección de datos personales incluida dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y la guía de

Buenas Prácticas Clínicas. Posteriormente, si el estudio llegara a ser publicado en por medios físicos o digitales no se revelará la identificación de los participantes, ya que nadie ajeno a la investigación tendrá acceso a la información.²⁸

CRONOGRAMA

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago
	Revisión bibliográfica	X				
Elaboración del proyecto	X					
Revisión del proyecto	X					
Presentación ante autoridades		X				
Revisión de instrumentos		X				
Reproducción de los instrumentos		X				
Preparación del material de trabajo		X				
Selección de la muestra		X				
Recolección de datos			X	X		
Control de calidad de datos					x	
Tabulación de datos					x	
Codificación y preparación de datos para análisis						x
Análisis e interpretación						x
Redacción informe final						x
Impresión del informe final						x

La presente investigación se prevé tendrá una duración total de 06 meses a partir de marzo hasta agosto de 2018, para lo cual, se iniciará con la revisión bibliográfica y elaboración del proyecto, seguido de la recolección de datos y culmina con el análisis de los datos y presentación del informe final.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Caniza M, Odio C, Mukkada S, Gonzales M, Ceppi F, Chaisavaneeyakorn S, et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated in low-middle-income countries. *informahealthcare*. 2015;: p. 1-19.
2. Vera A, Pardo C, Duarte M, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica*. 2012; 32(3): p. 355-364.
3. Dorantes E, Zapata M, Miranda A, Medina A, Reyes A, Peña H, et al. Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, con respecto al desenlace. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*. 2012; 69(3): p. 190-196.
4. García M, Badell I. Leucemia en la infancia: signos de alerta. *An Pediatr Contin*. 2012; 10(1): p. 1-7.
5. Instituto Nacional de Cáncer. Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil (PDQ®)–Versión para profesionales de salud. [Online].; 2016 [cited 2018 febrero 27]. Available from: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lla-infantil-pdq#link/_552_toc.
6. SAH. Leucemia linfoblástica aguda Argentina; 2012.
7. Amaru R, Torres G, Peñaloza R, Miguez H, Velarde J, Huarachi N, et al. Epidemiología de las leucemias en Bolivia: 1473 casos de enero 1999 a mayo de 2012. *Rev. Méd. La Paz*. 2012; 18(1): p. 9-20.
8. Polo A, León C, Yovera J, Barraza O, Torres V, Diaz C. Características clínico epidemiológicas de los pacientes con Leucemia Aguda del Servicio de

Hematología del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo. Horizonte Médico. 2014; 14(1): p. 18-23.

9. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de cáncer en Lima Metropolitana: Incidencia y mortalidad 2010-2012 Perú; 2013.
10. Aguilar M, Fernández G, Núñez N, Pérez R, Núñez J. Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017; 55(3): p. 286-291.
11. Zapata M, Klunder M, Cicero C, Rivera R, Ortega F, Cortés G, et al. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. Bol Med Hosp Infant Mex. 2012; 69(3): p. 218-225.
12. Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard S, Hayden R, Go M, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. Ann Oncol. 2017; 28(2): p. 386-392.
13. Maaz A, Badar F, Mehmood T, Nassir I. High infection related mortality in pakistani children with acute lymphoblastic leukemia during remission induction chemotherapy: Review of data from a single institution. Journal of cancer & allied specialities. 2016; 2(4): p. 1-7.
14. Li M, Chang H, Lang Y, Lu M, Shao P, Fu C, et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated with the Taiwan Pediatric Oncology Group protocol: A 16-year tertiary single-institution experience. Wiley Periodicals, Inc. 2017;; p. 1-9.
15. Hakim H, Dallas R, Zhou Y, Pei D, Cheng C, Flynn P, et al. Acute Respiratory Infections in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia.

- Cancer. 2016; 122(5): p. 798-805.
16. Li S, Chen Y, Wu R, Qin M, Zhou X, Jiang J, et al. Infections During Induction Therapy of Protocol CCLG-2008 in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-center Experience with 256 Cases in China. Chinese Medical Journal. 2015; 128(4): p. 472-476.
 17. Quino C. Infecciones en pacientes con leucemia sometidos a quimioterapia, Hospital Lorena del Cuzco, 2010-2012. Tesis de Grado. Perú: Universidad Nacional de San Antonio Abad; 2013.
 18. Lasaletta A. Leucemia: Leucemia linfoblástica aguda. Pediatr Integral. 2016; 20(6): p. 380-389.
 19. Margolin J, Steuber C, Poplack D. Acute Lymphoblastic Leukemia. Principles and practice of pediatric oncology. 6th ed. Wilkins W&, editor. Philadelphia; 2011.
 20. Tasian S, Loh M, Hunger S. Child hood acute lymphoblastic leukemia: Integrating genomics into therapy. Cancer. 2015; 121: p. 3577-3590.
 21. Seguro Popular. Protocolo de la atención para leucemia linfoblástica: Guía clínica y esquema de tratamiento. [Online]. [cited 2018 febrero 27. Available from:
<http://www.salud.gob.mx/unidades/dgpfs/micsitio/ptcia/recursos/LEUCEMIA.pdf>.
 22. AEAL. Leucemia linfoblástica aguda: Guía para pacientes y familiares España; 2017.
 23. AMGEN. Leucemia linfoblástica aguda Estados Unidos; 2014.
 24. Chandran R, Hakki M, Spurgeon S. Infections in Leukemia: INTECH; 2012.
 25. Pagano L, Caira M. Risks for infection in patients with myelodysplasia and

acute leukemia. Current Review. 2012; 25(6): p. 1-7.

26. Rodríguez P, Mendoza P. Leucemias en pediatría. Carta de la Salud. 2017; 248: p. 1-4.

27. Agriello E, Cazap N, Dourisboure R, Fernández I, Ferrari L, Fischman L, et al. Leucemias Agudas Argentina; 2017.

28. (AMM) AMM. Declaración de Helsinki - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64th ed. Brasil: Asamblea General, Fortaleza; 2013.

ANEXOS

Anexo 1. Matriz de consistencia

Título de la investigación	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
<p>FACTORES DE RIESGO PARA COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN. HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2010-2017</p>	<p>Problema principal ¿Cuáles son los factores de riesgo para complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, 2010-2017?</p> <p>Problemas secundarios ¿Cuáles son los factores epidemiológicos de riesgo para complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, 2010-2017? ¿Cuáles son los factores clínicos de riesgo para complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, 2010-2017?</p>	<p>Objetivo General Determinar los factores de riesgo para complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, 2010-2017.</p> <p>Objetivos específicos Determinar los factores epidemiológicos de riesgo para complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, 2010-2017. Determinar los factores clínicos de riesgo para complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, 2010-2017.</p>	<p>Hipótesis de investigación (Hi): Existen factores de riesgo para complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, 2010-2017.</p> <p>Hipótesis nula (Ho): No existen factores de riesgo para complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, 2010-2017.</p>	<p>Observacional, analítico, retrospectivo, transversal.</p>	<p>Población de estudio Pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción con complicaciones infecciosas atendidos en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2010-2017.</p> <p>Muestra: 102 pacientes pediátricos con complicaciones infecciosas (grupo caso) y 102 pacientes pediátricos sin complicaciones infecciosas (grupo control)</p> <p>Procesamiento: Los datos recopilados serán ingresados a una base de datos en el programa SPSS Statistics versión 23 en español para su posterior análisis descriptivo en inferencial. Preliminarmente, se realizará un control de calidad de la base de datos a través de la consistenciación y depuración</p>	<p>Ficha de recolección de datos.</p>

Anexo 3. Tablas de IMC para la edad en niños y niñas según OMS.

Edad (años:meses)	Desnutrición severa < -3 SD (IMC)	Desnutrición moderada ≥ -3 to < -2 SD (IMC)	Normal ≥ -2 to ≤ +1 SD (IMC)	Sobrepeso > +1 to ≤ +2 SD (IMC)	Obesidad > +2 SD (IMC)
5:1	menos de 11.8	11.8–12.6	12.7–16.9	17.0–18.9	19.0 o más
5:6	menos de 11.7	11.7–12.6	12.7–16.9	17.0–19.0	19.1 o más
6:0	menos de 11.7	11.7–12.6	12.7–17.0	17.1–19.2	19.3 o más
6:6	menos de 11.7	11.7–12.6	12.7–17.1	17.2–19.5	19.6 o más
7:0	menos de 11.8	11.8–12.6	12.7–17.3	17.4–19.8	19.9 o más
7:6	menos de 11.8	11.8–12.7	12.8–17.5	17.6–20.1	20.2 o más
8:0	menos de 11.9	11.9–12.8	12.9–17.7	17.8–20.6	20.7 o más
8:6	menos de 12.0	12.0–12.9	13.0–18.0	18.1–21.0	21.1 o más
9:0	menos de 12.1	12.1–13.0	13.1–18.3	18.4–21.5	21.6 o más
9:6	menos de 12.2	12.2–13.2	13.3–18.7	18.8–22.0	22.1 o más
10:0	menos de 12.4	12.4–13.4	13.5–19.0	19.1–22.6	22.7 o más
10:6	menos de 12.5	12.5–13.6	13.7–19.4	19.5–23.1	23.2 o más
11:0	menos de 12.7	12.7–13.8	13.9–19.9	20.0–23.7	23.8 o más
11:6	menos de 12.9	12.9–14.0	14.1–20.3	20.4–24.3	24.4 o más
12:0	menos de 13.2	13.2–14.3	14.4–20.8	20.9–25.0	25.1 o más
12:6	menos de 13.4	13.4–14.6	14.7–21.3	21.4–25.6	25.7 o más
13:0	menos de 13.6	13.6–14.8	14.9–21.8	21.9–26.2	26.3 o más
13:6	menos de 13.8	13.8–15.1	15.2–22.3	22.4–26.8	26.9 o más
14:0	menos de 14.0	14.0–15.3	15.4–22.7	22.8–27.3	27.4 o más
14:6	menos de 14.2	14.2–15.6	15.7–23.1	23.2–27.8	27.9 o más
15:0	menos de 14.4	14.4–15.8	15.9–23.5	23.6–28.2	28.3 o más
15:6	menos de 14.5	14.5–15.9	16.0–23.8	23.9–28.6	28.7 o más
16:0	menos de 14.6	14.6–16.1	16.2–24.1	24.2–28.9	29.0 o más
16:6	menos de 14.7	14.7–16.2	16.3–24.3	24.4–29.1	29.2 o más
17:0	menos de 14.7	14.7–16.3	16.4–24.5	24.6–29.3	29.4 o más
17:6	menos de 14.7	14.7–16.3	16.4–24.6	24.7–29.4	29.5 o más
18:0	menos de 14.7	14.7–16.3	16.4–24.8	24.9–29.5	29.6 o más

Edad (años:meses)	Desnutrición severa < -3 SD (IMC)	Desnutrición moderada ≥ -3 to < -2 SD (IMC)	Normal ≥ -2 to ≤ +1 SD (IMC)	Sobrepeso > +1 to ≤ +2 SD (IMC)	Obesidad > +2 SD (IMC)
5:1	menos de 12.1	12.1–12.9	13.0–16.6	16.7–18.3	18.4 o más
5:6	menos de 12.1	12.1–12.9	13.0–16.7	16.8–18.4	18.5 o más
6:0	menos de 12.1	12.1–12.9	13.0–16.8	16.9–18.5	18.6 o más
6:6	menos de 12.2	12.2–13.0	13.1–16.9	17.0–18.7	18.8 o más
7:0	menos de 12.3	12.3–13.0	13.1–17.0	17.1–19.0	19.1 o más
7:6	menos de 12.3	12.3–13.1	13.2–17.2	17.3–19.3	19.4 o más
8:0	menos de 12.4	12.4–13.2	13.3–17.4	17.5–19.7	19.8 o más
8:6	menos de 12.5	12.5–13.3	13.4–17.7	17.8–20.1	20.2 o más
9:0	menos de 12.6	12.6–13.4	13.5–17.9	18.0–20.5	20.6 o más
9:6	menos de 12.7	12.7–13.5	13.6–18.2	18.3–20.9	21.0 o más
10:0	menos de 12.8	12.8–13.6	13.7–18.5	18.6–21.4	21.5 o más
10:6	menos de 12.9	12.9–13.8	13.9–18.8	18.9–21.9	22.0 o más
11:0	menos de 13.1	13.1–14.0	14.1–19.2	19.3–22.5	22.6 o más
1:6	menos de 13.2	13.2–14.1	14.2–19.5	19.6–23.0	23.1 o más
12:0	menos de 13.4	13.4–14.4	14.5–19.9	20.0–23.6	23.7 o más
12:6	menos de 13.6	13.6–14.6	14.7–20.4	20.5–24.2	24.3 o más
13:0	menos de 13.8	13.8–14.8	14.9–20.8	20.9–24.8	24.9 o más
13:6	menos de 14.0	14.0–15.1	15.2–21.3	21.4–25.3	25.4 o más
14:0	menos de 14.3	14.3–15.4	15.5–21.8	21.9–25.9	26.0 o más
14:6	menos de 14.5	14.5–15.6	15.7–22.2	22.3–26.5	26.6 o más
15:0	menos de 14.7	14.7–15.9	16.0–22.7	22.8–27.0	27.1 o más
15:6	menos de 14.9	14.9–16.2	16.3–23.1	23.2–27.4	27.5 o más
16:0	menos de 15.1	15.1–16.4	16.5–23.5	23.6–27.9	28.0 o más
16:6	menos de 15.3	15.3–16.6	16.7–23.9	24.0–28.3	28.4 o más
17:0	menos de 15.4	15.4–16.8	16.9–24.3	24.4–28.6	28.7 o más
17:6	menos de 15.6	15.6–17.0	17.1–24.6	24.7–29.0	29.1 o más
18:0	menos de 15.7	15.7–17.2	17.3–24.9	25.0–29.2	29.3 o más