

Caracterización clínica y microbiológica de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda sometidos a tratamiento antimicrobiano

Martínez-Sánchez, Lina M.¹ Velásquez-Cano, Juan P.¹
 Pamplona-Sierra, Ana P.² Arboleda-Rojas, Manuela¹
 Aranzázu-Ceballos, Andrés D.¹ Arango-Giraldo, Sebastián¹

Clinical and microbiological characterization of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing antimicrobial treatment

Fecha de aceptación: agosto 2025

Resumen

ANTECEDENTES. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una patología hematológica que se desarrolla en la médula ósea y afecta la línea linfóide, incluidas las células B, T y asesinas naturales. Ocurre principalmente en niños y se caracteriza porque presenta anomalías citogenéticas específicas de la diferenciación y proliferación de las células precursoras linfoides.

MATERIALES Y MÉTODOS. Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal realizado entre los años 2014 a 2019, que incluyó a pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA y que tuvieron aislamiento de alguna bacteria en sangre. Para el análisis de las variables cualitativas se utilizaron frecuencias relativas y absolutas; en cuanto a las cuantitativas, se analizaron mediante, mediana y desviación estándar, rangos intercuartílicos según su distribución.

RESULTADOS. Se incluyó a 28 niños con diagnóstico de LLA e infección, con una mediana de edad de 4.5 años (mínimo uno, máximo 10), con 50% (14) tanto para el género masculino como para el femenino. El 85.7% procedían del área urbana y 100% estaba afiliado al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS). El 89.3% (25) tenía diferenciado el tipo de quimioterapia, donde la etapa curativa fue la que estuvo más presente en el estudio con 78.6% (22/25); 50% (14) se encontraban en fase de quimioterapia en inducción, 35.7% (10) en consolidación y 10.7% (3) en mantenimiento. De acuerdo con el tipo de agente infeccioso, 90.3% (28) eran de origen bacteriano y 9.7% (3) eran de origen fúngico, *Escherichia coli* fue el más prevalente. Respecto del tratamiento antimicrobiano, 96.4% (27) recibieron algún agente antibacteriano y 3.6% (1) recibió antifúngico.

CONCLUSIONES. Este estudio destaca la alta frecuencia de infecciones en pacientes pediátricos con LLA, en especial de origen bacteriano, donde esto se encuentra asociado a la inmunosupresión que produce la quimioterapia.

Palabras clave: neoplasias hematológicas, leucemia linfóide aguda, microbiología, quimioterapia adyuvante.

Abstract

BACKGROUND. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a hemato-oncologic pathology that develops in the bone marrow and affects the lymphoid lineage including B, T and natural killer cells. This disease occurs mainly in children and is characterized by specific cytogenetic abnormalities of differentiation and proliferation of lymphoid precursor cells.

MATERIALS AND METHODS. Retrospective, cross-sectional, descriptive study conducted from 2014 to 2019, which included pediatric patients with a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia and bacterial blood isolation. For the analysis of qualitative variables, relative and absolute frequencies were used, while quantitative variables were analyzed using median, median, and standard deviation, interquartile ranges according to their distribution.

RESULTS. Twenty-eight children with a diagnosis of ALL and infection were included, with a median age of 4.5 years (min 1-max 10), with 50% (14) for both male and female gender. The 85.7% were from the urban area and 100% were affiliated to the General System of Social Security in Health (SGSSS). The type of chemotherapy was differentiated in 89.3% (25), where the curative stage was the most present in the study in 78.6% (22/25). In addition, 50% (14) were in the induction phase of chemotherapy, 35.7% (10) in consolidation, and 10.7% (3) in maintenance. According to the type of infectious agent, 90.3% (28) were of bacterial origin and 9.7% (3) were of fungal origin, *Escherichia coli* being the most prevalent. Regarding antimicrobial treatment 96.4% (27) received some antibacterial agent and 3.6% (1) received antifungal.

CONCLUSIONS. This study highlights the high frequency of infections in pediatric patients with ALL, especially of bacterial origin, where this is associated with immunosuppression that is generated by chemotherapy.

Keywords: hematologic neoplasm, acute lymphoid leukemia, blood disease.

¹ Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina

² Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina

Correspondencia: Dr. Juan Pablo Velásquez Cano

Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina

Laureles, circular 1 núm. 70-01, Medellín, Antioquia, Colombia
 Correo electrónico: juanp.velasquezc@upb.edu.co

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una patología hematológica que se desarrolla en la médula ósea y afecta la línea linfocítica, incluyendo las células B, T y asesinas naturales. Se caracteriza por anomalías citogenéticas específicas de la diferenciación y proliferación de las células precursoras linfocíticas.¹⁻³ La línea B es el subtipo afectado con mayor frecuencia, aproximadamente en 70% de los casos.⁴ Esta enfermedad ocurre sobre todo en niños, con una incidencia de tres a siete por 100 mil menores de 14 años, y la tasa de supervivencia a cinco años es de alrededor de 90%.³ Los factores de riesgo para desarrollar LLA incluyen la exposición a radiación ionizante, sustancias químicas, consumo de alcohol e infecciones virales.⁵ Del mismo modo, la tasa de incidencia anual corresponde a tres por 100 mil personas.⁶

Las infecciones son algunas de las principales complicaciones que tienen los pacientes pediátricos con LLA debido a la inmunosupresión causada principalmente por la enfermedad, así como por el tratamiento intensivo de quimioterapia.⁷ En la literatura internacional los estudios reportan que los agentes etiológicos más comunes que afectan a esta población son bacterias gram negativas, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. También se ha encontrado que microorganismos como los hongos afectan a los pacientes con este diagnóstico, como *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. En países como Colombia y Ecuador se ha evidenciado la misma información de infecciones bacterianas.⁸ Es importante comenzar rápido el tratamiento antimicrobiano. Para hacer la selección del antibiótico hay que tener en cuenta la susceptibilidad microbiológica y la presencia de mecanismos de resistencia, como las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o ampc, que ha llevado al uso de carbapenémicos, cefalosporinas de cuarta generación, y cuando hay presencia de infecciones fúngicas, se usan medicamentos como anfotericina B o voriconazol.^{7,8}

El tratamiento de la LLA tiene una duración de dos a tres años, donde inicialmente son nueve meses de quimioterapia intensiva, seguida de una terapia prolongada de mantenimiento de baja intensidad, por último, el paciente puede ser inducido a una terapia de mantenimiento con quimioterapia oral de 6-mercaptopurina, 6-tioguanina y metotrexato.⁸ Esta terapia genera complicaciones como tromboembolismo venoso, alteraciones neurológicas, convulsiones, encefalopatía, náuseas, vómito y problemas psicológicos.⁹

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) se ha recomendado como parte del tratamiento, sin embargo, este procedimiento tiene una mortalidad de 5 a 24% asociado principalmente a la presencia de infecciones graves o enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) que ocurren después de la realización del TCMH.¹⁰

El objetivo del presente estudio fue caracterizar clínica y microbiológicamente a pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda sometidos a tratamiento antimicrobiano en una institución de alta complejidad de la ciudad de Medellín.

Material y métodos

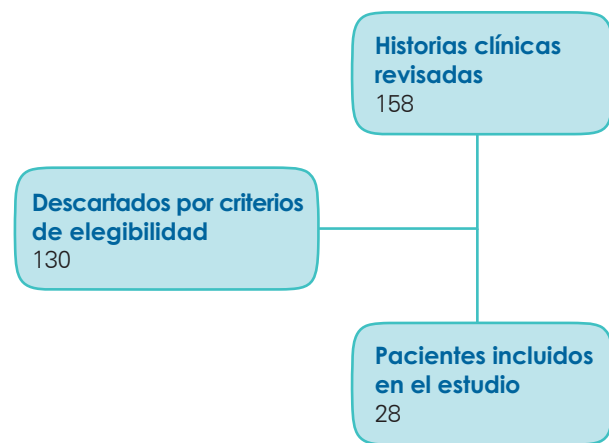
Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal que incluyó a pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de una institución de alta complejidad en Medellín, Colombia, entre los años 2014 a 2019. Estos pacientes debían cumplir con una edad menor a 15 años, haber sido diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en algún momento de su vida, ser atendidos en el Hospital Pablo Tobón Uribe entre los años 2014 a 2019, contar con un aislamiento microbiológico y un posterior antibiograma para ser incluidos en este estudio. Se hizo un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

La fuente de información fue secundaria, por medio de las historias clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que cumplían los criterios de elegibilidad. Se diseñó un formulario que incluyó variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio necesarias para cumplir con los objetivos planteados. Los datos se analizaron a través del programa Jamovi en su última versión, se empleó un análisis univariado; las variables cuantitativas con distribución normal se analizaron con promedio y desviación estándar (DE), y a las que tuvieron distribución no normal se les calculó mediana y rangos intercuartílicos (RIC); las variables cualitativas se evaluaron por medio de frecuencias absolutas y relativas.

Este proyecto fue aprobado por el comité de ética de la institución participante y se clasificó como una investigación sin riesgo, según la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia.

Se incluyó a 28 niños con diagnóstico de LLA e infección, con una mediana de edad de 4.5 años (mínimo uno, máximo 10) y relación de género masculino:femenino de 1:1.

Figura 1.
Selección de pacientes



El 85.7% (24) procedían del área urbana, el porcentaje restante 14.3 (4) eran del área rural. De acuerdo con el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) de Colombia, 67.9% (19) pertenecía al régimen contributivo, mientras que 21.4% (6) y 10.7% (3) a los regímenes subsidiado y especial, respectivamente.¹⁰

En relación con el peso, se obtuvo una media de 20 kg, con una desviación estándar (DE) de 9.2.

Respecto del tratamiento que recibieron los pacientes, 89.3% (25) tenía una diferenciación en el tipo de quimioterapia, 10.7% (3) no tenía registro de esta información en la historia clínica (cuadro 1).

Cuadro 1.
Tipo de quimioterapia

Tipo de quimioterapia	% (n/N)
Curativa	78.6 (22/25)
Mantenimiento	7.1 (2/25)
Paliativa	3.6 (1/25)

De acuerdo con la fase de quimioterapia, 50% (14) estaba en fase de inducción, 35.7% (10) en consolidación y 10.7% (3) en mantenimiento. Cabe mencionar que 3.6% (1) no tenía esta información registrada.

Según el tipo de agente infeccioso, 89.3% (25) era de origen bacteriano y 9.7% (3) era de origen fúngico (Cuadro 2). En un caso se obtuvo un resultado positivo para toxina B de *Clostridium difficile* correspondiente a 3.6%, y éste fue negativo para cepa hipervirulenta (biotipo 027-NAP1-BI).

Cuadro 2.
Agente infeccioso

Agente infeccioso*	% (n)
<i>Escherichia coli</i>	14.3 (4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	10.7 (3)
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	10.7 (3)
<i>Enterococcus faecalis</i>	7.1 (2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7.1 (2)
<i>Streptococcus viridans</i>	7.1 (2)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3.6 (1)
<i>Listeria monocitogenes</i>	3.6 (1)
<i>Proteus mirabilis</i>	3.6 (1)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	3.6 (1)
<i>Clostridium difficile</i>	3.6 (1)
<i>Staphylococcus hominis ssp.</i>	3.6 (1)
<i>Staphylococcus lentus</i>	3.6 (1)
<i>Candida guilliermondii</i>	3.6 (1)
<i>Candida famata</i>	3.6 (1)
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	3.6 (1)
<i>Serratia marcescens</i>	3.6 (1)
<i>Staphylococcus capitis</i>	3.6 (1)
<i>Proteus vulgaris</i>	3.6 (1)
<i>Salmonella spp.</i>	3.6 (1)
<i>Salmonella group</i>	3.6 (1)

* No excluyentes.

Cuadro 3.
Cuento absoluto de glóbulos blancos

Tipo de célula	Mediana (RIC)
Neutrófilos (células/mm ³)	1 213 (3 475.75)
Linfocitos (células/mm ³)	660 (1 328)
Monocitos (células/mm ³)	245 (700)

Cuadro 4.
Clasificación de la susceptibilidad

Grupo patológico y resistencia ^a	Agente específico, % (n/N)	% (n/N)
BGN* sensible	<i>Proteus mirabilis</i> , 3.5 (1/28) <i>Proteus vulgaris</i> , 3.5 (1/28) <i>Pseudomona aeruginosa</i> , 10.7 (3/28) <i>Escherichia coli</i> , 7.1 (2/28) <i>Serratia marcescens</i> , 3.6 (1/28) <i>Klebsiella pneumoniae</i> , 7.1 (2/28) <i>Salmonella spp.</i> , 7.1 (2/28)	42.8 (12/28)
Coco gram positivo sensible	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , 3.5 (1/28) <i>Staphylococcus aureus</i> , 7.1 (2/28) <i>Staphylococcus capitis</i> , 3.5 (1/28) <i>Enterococcus faecalis</i> , 3.5 (1/28)	17.8 (5/28)
Coco gram positivo resistente a betalactámicos	<i>Staphylococcus aureus</i> , 3.5 (1/28) <i>Staphylococcus hominis ssp.</i> , 3.5 (1/28) <i>Staphylococcus epidermidis</i> , 3.5 (1/28) <i>Staphylococcus lentus</i> , 3.5 (1/28)	14.2 (4/28)
BGN resistente a fluoroquinolona	<i>Escherichia coli</i> , 3.5 (1/28) <i>Moraxella catarrhalis</i> , 3.5 (1/28)	7.1 (2/28)
BGN BLEE**	<i>Escherichia coli</i> , 7.1 (2/28)	3.5 (1/28)
BGP*** resistente a fluoroquinolona	<i>Clostridium difficile</i> , 3.5 (1/28)	3.5 (1/28)
Diplococo gram negativo BLEE	<i>Enterococcus faecalis</i> , 3.6 (1/28)	3.5 (1/28)
Hongo sensible	<i>Candida guilliermondii</i> , 3.6 (1/28) <i>Candida famata</i> , 3.5 (1/28)	3.5 (1/28)
No aplica	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , 3.5 (1/28)	3.5 (1/28)

*No son excluyentes, *Bacilo gram negativo, **Betalactamasa de espectro extendido, ***Bacilo gram positivo

Respecto del tratamiento antimicrobiano, 96.4% (27) recibió algún agente antibacteriano y 3.6% (1) recibió antifúngico. Del mismo modo, en la duración del tratamiento se obtuvo una mediana de 10 días con RIC de 3.75.

En los paraclínicos de los pacientes, en el recuento de glóbulos rojos se obtuvo una mediana de 3 300 mil células/mm³, con RIC de 1 040 mil células/mm³. Asimismo, en los valores de hemoglobina se obtuvo una mediana de 10 g/dL con RIC de 2.17 g/dL. De los 28 pacientes ingresados, 60.7% (17) presentaba neutropenia, con una mediana de 1 213 células/mm³ con RIC de 3 475.75 células/mm³ (cuadro 3).

Después de los cultivos se realizaron pruebas de sensibilidad a varios grupos de antibióticos, diferenciando el agente infeccioso con su respectiva susceptibilidad (cuadro 4).

De estos pacientes, 53.6% (15) fue dado de alta con tratamiento en casa, 28.6% (8) tuvo una solución de la infección durante la estancia hospitalaria, y 17.9% (5) falleció. No obstante, 96.4% (27) de los pacientes necesitaron hospitalización y se obtuvo una mediana de 10 días con RIC de 14.75.

Discusión

En la LLA la infección se produce por efecto de los tumores y la quimioterapia, esto genera estados de inmunosupresión en los pacientes, por lo que aumenta la susceptibilidad de bacterias, hongos y virus.¹¹

Con respecto a las características sociodemográficas en el presente estudio, 50% de los pacientes se encontraban entre uno y cuatro años, mientras que en el estudio de Yin y colaboradores¹³ se observó que 87.1% se encontraba en edades entre uno y diez años. Por otro lado, en nuestra investigación los sexos masculino y femenino tuvieron la misma distribución; mientras que el equipo de Yin¹³ observó un predominio en el sexo masculino (58.6%).¹¹

En relación con los patógenos encontrados, en esta serie el patógeno más prevalente fue *Escherichia coli* con

14.3% (4/28), lo cual contrasta con el estudio de Jain y Kapoor,¹⁴ en el que se obtuvo una incidencia de *Aspergillus* de 9% (6/46).¹²

En nuestra investigación, 96.4% (27) de los pacientes necesitaron estancia hospitalaria corta, mientras que en el estudio de Yeh y colaboradores,¹⁵ 14.51% (9) estuvieron 105 días en la unidad de cuidados intensivos.

En 43.3% de nuestros pacientes, los agentes más prevalentes fueron BGN, semejante a lo reportado por Fuentes y colaboradores,¹⁵ 26.7% (27/100).

En cuanto a los desenlaces, la letalidad fue intermedia, 17.5% (5) de los pacientes fallecieron, lo cual concuerda con otros estudios.¹⁶

Conclusión

Este estudio evidencia la alta prevalencia de infecciones, principalmente bacterianas, en pacientes pediátricos con LLA, asociado a la inmunosupresión ocasionada por el tratamiento de quimioterapia. Por esto, ante la sospecha siempre se debe realizar toma de cultivos, contar con un manejo antimicrobiano oportuno, hacer seguimiento con vigilancia epidemiológica y microbiológica, dar acompañamiento y seguimiento profesional con el fin de reducir complicaciones y morbilidades agregadas, para así obtener mejores resultados clínicos. La letalidad continúa siendo un reto.

Limitaciones del estudio

Esta investigación presenta las siguientes limitaciones, debido a que es un estudio retrospectivo, se evidenció mala calidad y deficiencia en los registros de la información disponible a través de las historias clínicas, esto dio como resultado una reducción del tamaño de la muestra final. No fue posible controlar la calidad ni la uniformidad de los registros médicos, lo que introdujo sesgos de información o clasificación de variables clínicas y microbiológicas.

Referencias

1. Yadav, V., Ganesan, P., Veeramani, R. y Kumar, V.D.m "Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: a systematic review", *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21 (1): e57-e65. doi: 10.1016/j.clml.2020.08.011.
2. García Rico, O.L., Sánchez Medina, J.G., Sánchez Becerra, E., Cepeda Brav, J.A., Tejeda Nava, F.J., Rocha Viggiano, A.K. *et al.*, "Impacto de la leucemia linfoblástica aguda en el microbioma y lesiones bucales: revisión de alcance", *Rev Cient Odontol* (Lima), 2023, 10 (4): e131. doi: 10.21142/2523-2754-1004-2022-131.
3. Zhang, Y., Zhang, G., Wang, Y., Ye, L., Peng, L., Shi, R. *et al.*, "Current treatment strategies targeting histone deacetylase inhibitors in acute lymphocytic leukemia: a systematic review", *Front Oncol*, 2024, 14: 1324859. doi: 10.3389/fonc.2024.1324859.
4. Zhai, Y., Hong, J., Wang, J., Jiang, Y., Wu, W., Lv, Y., Guo, J. *et al.*, "Comparison of blinatumomab and CAR T-cell therapy in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis", *Expert Rev Hematol*, 2024, 17 (1-3): 67-76. doi: 10.1080/17474086.2023.2298732.
5. Nabizadeh, F., Momtaz, S., Ghanbari-Movahed, M., Qalekhani, F., Mohsenpour, H., Aneva, I.Y. *et al.*, "Pediatric acute lymphoblastic leukemia management using multitargeting bioactive natural compounds: a systematic and critical review", *Pharmacol Res*, 2022, 177: 106116. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106116.
6. Aamir, S., Anwar, M.Y., Khalid, F., Khan, S.I., Ali, M.A. y Khattak, Z.E., "Systematic review and meta-analysis of CD19-specific CAR-T cell therapy in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the pediatric and young adult population: safety and efficacy outcomes", *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21 (4): e334-e347. doi: 10.1016/j.clml.2020.12.010.
7. Jain, S. y Kapoor, G., "Invasive aspergillosis in children with acute leukemia at a resource-limited oncology center", *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 37 (1): e1-e5. doi: 10.1097/mp.000000000000159.
8. Yeh, T.C., Liu, H.C., Hou, J.Y., Chen, K.H., Huang, T.H. *et al.*, "Severe infections in children with acute leukemia

- undergoing intensive chemotherapy can successfully be prevented by ciprofloxacin, voriconazole, or micafungin prophylaxis", *Cancer*, 2014, 120 (8): 1255-1262. DOI: 10.1002/cncr.28524.
9. Zeng, X.L., Heneghan, M.B. y Badawy, S.M., "Adherence to oral chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy in children, adolescents, and young adults: a systematic review", *Curr Oncol*, 2023, 30 (1): 720-748. DOI: 10.3390/curroncol30010056.
 10. Fardell, J.E., Vetsch, J., Trahair, T., Mateos, M.K., Grootenhuis, M.A., Touyz, L.M. *et al.*, "Health-related quality of life of children on treatment for acute lymphoblastic leukemia: a systematic review", *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 64 (9). DOI: 10.1002/pbc.26489.
 11. Zajac-Spychala, O., Kampmeier, S., Lehrnbecher, T. y Groll, A.H., "Infectious complications in paediatric haematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: current status", *Front Pediatr*, 2022, 9: 782530. DOI: 10.3389/fped.2021.782530.
 12. Ministerio de Salud y Protección Social, "Aseguramiento al Sistema General de Salud", Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Consultado el 27 de noviembre de 2024. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/protecc/Regimensubsubdiado/Paginas/asegura-al-sistema-general-salud.asp>.
 13. Yin, T., Han, J., Hao, J., Yu, H., Qiu, Y., Xu, J. *et al.*, "Clinical characteristics and risk factors of acute lymphoblastic leukemia in children with severe infection during maintenance treatment", *Cancer Med*, 2023, 12 (19): 19372-19382. DOI: 10.1002/cam4.6495.
 14. Jain, S. y Kapoor, G., "Invasive aspergillosis in children with acute leukemia at a resource-limited oncology center", *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2015, 37 (1), e1-e5. DOI: 10.1097/mpH.000000000000159.
 15. Yeh, T.C., Liu, H.C., Hou, J.Y., Chen, K.H., Huang, T.H., Chang, C.Y. *et al.*, "Severe infections in children with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy can successfully be prevented by ciprofloxacin, voriconazole, or micafungin prophylaxis", *Cancer*, 2014, 120 (8): 1255-1262. DOI: 10.1002/cncr.28524.
 16. Fuentes, L. *et al.*, "Características de la leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril en niños y adolescentes atendidos en un hospital de Guayaquil, Ecuador", *Rev Perú Med Exp Salud Pública*, 2018, 35: 272-278.
 17. Atienza, A. y Lassaletta, A., "Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda", *Pediatría Integral*, 2016, 20 (6): 380-389.