

11237

120
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Hospital Central Sur de Concentración
Nacional de Petróleos Mexicanos

" COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN EL PACIENTE
PEDIATRICO CON CANCER "

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S
Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA PEDIATRA
p r e s e n t a
DRA. PAULA CECILIA MIRANDA GARCIA



Mexico, D. F. 1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	PAG
I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	4
1. Hallazgos biológicos y fisiopatológicos del huésped con cáncer	5
2. Agentes infecciosos	11
3. Evaluación inicial de el paciente con cáncer con fiebre o infección	20
4. Terapia antimicrobiana inicial	22
5. Duración de la terapia antimicrobiana	27
6. Terapia antimicótica empírica	29
7. Antibióticos profilácticos en pacientes neutropénicos no febriles	30
III. DEFINICION DEL PROBLEMA	31
IV. JUSTIFICACION	32
V. OBJETIVOS	33
VI. METODOLOGIA	34
1. Diseño	34
2. Definición de la entidad nosológica	34
3. Definición de la población objetivo	36
4. Procedimientos de recolección de datos	37
5. Definición de variables y escalas de medición	39
VII. RESULTADOS	40
VIII. DISCUSION	44
IX. CONCLUSIONES	47
X. BIBLIOGRAFIA	49
ANEXOS	52

	PAG
ANEXO 1	53
ANEXO 2	54
ANEXO 3	55
GRAFICO 1	56
GRAFICO 2	57
GRAFICO 3	58
GRAFICO 4	59
GRAFICO 5	60
GRAFICO 7	61
GRAFICO 6	62
CUADRO 1	63
CUADRO 2	64
CUADRO 3	65
CUADRO 4	66
GRAFICO 8	67

I. I N T R O D U C C I O N

La capacidad de respuesta inmunológica del niño con cáncer se encuentra alterada, ya sea por el proceso neoplásico en sí, por el tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia o por ambas situaciones, esto lo hace mas susceptible a procesos infecciosos elevando la morbimortalidad en éstos pacientes. (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10) ANEXO 1

En un 86% las infecciones que ocurren en los pacientes pediátricos con cáncer son debidas a la flora endógena, siendo adquiridas durante la hospitalización hasta en un 47%. (1,2,3,4)

Dichos porcentajes varían dependiendo del tipo de cáncer de que se trate ya sea de una neoplasia sólida o de un proceso mieloproliferativo (2,3,4,5,6) así mismo existe diferencia en lo que se refiere a el sitio de infección y el agente causal. (1,2,3,4,5,6)

Los procesos infecciosos se ven favorecidos por la neutropenia con la que cursan éstos pacientes. (1,2,3,4,5,6,7,8,9,-10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23) Los que cursan con procesos mieloproliferativos tienen una frecuencia de morbilidad hasta de un 57% (1,2,3) en comparación con los pacientes con tumores sólidos que varía del 13 al 50%. (1,2,3)

El sitio de infección varía dependiendo del tipo de cáncer, encontrándose así que para los procesos mieloproliferativos la septicemia representa el 58.3%, la infección pulmonar 25 %, piel y mucosas 20.8%. (1,2) Mientras tanto los pacientes con tumores sólidos presentan con mayor frecuencia infecciones a nivel pulmonar 42.9%, seguidas por la septicemia 35.7 % y en piel y mucosas 21.4% (1,2)

La etiología también varía dependiendo del tipo de neoplasia siendo los gérmenes más frecuentes en los mieloproliferativos la E. coli con un 33%, S. aureus 30.6%, P. aeruginosa 13.7%, S. beta hemolítico 8.7%, (1,2) mientras que en los pacientes con tumores sólidos los gram positivos ocupan el 78%, de éstos el S. aureus 33% y S. pneumoniae 33%. (1,2) Existen factores además de la neutropenia que incrementan el riesgo de infección como son la utilización de catéteres, sondas y productos sanguíneos. (1,2,3,4,5,6,7,8,9)

El desarrollo de sobreinfecciones se encuentran predispuestas por la utilización de antibióticos de amplio espectro por periodos prolongados y generalmente son producidas por hongos (candida y aspergillus). (6,7,8,9,10,11)

Cuando las infecciones son adquiridas durante la hospitalización del paciente, la flora varía de un hospital a otro, (1,2,3,4,5) siendo importante la identificación para iniciar un manejo temprano orientado. (1,2,3,4,5)

Siendo los pacientes pediátricos con cáncer la segunda causa

de hospitalización en el Hospital Central Sur de Concentración Nacional (H.C.S.C.N.); es importante determinar la frecuencia con la que se presentan las complicaciones infecciosas, los gérmenes mas frecuentemente aislados, la relación con el tipo de cáncer; y cuenta de neutrófilos. Ya que hasta el momento no se han realizado estudios al respecto, por lo que es importante establecer las bases para que en estudios subsecuentes se puedan determinar esquemas antimicrobianos más orientados en base a los hallazgos realizados en el presente estudio.

II ANTECEDENTES

Las infecciones representan la mayor causa de muerte en el paciente pediátrico con cáncer, principalmente como una consecuencia de las profundas alteraciones de las defensas normales, como resultado de la neoplasia, su tratamiento o ambos. (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23) El entendimiento de las alteraciones en las defensas del huésped que ocurre en éstos pacientes; las interacciones con la flora endógena y exógena es esencial para el reconocimiento temprano, el tratamiento efectivo y la prevención de complicaciones infecciosas serias, reduciendo así el índice de morbimortalidad. (1,2,3,4,5)

Durante las últimas décadas, considerables avances han sido realizados en el tratamiento de las complicaciones infecciosas que ocurren en los pacientes con cáncer. Muchos de los progresos se han llevado a cabo gracias al entendimiento de los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de una infección seria. (2,3,4)

1. HALLAZGOS BIOLÓGICOS Y FISIOPATOLÓGICOS DEL HUESPED CON CANCER

El paciente con cáncer tiene alterado el sistema inmunológico, siendo ésta a nivel de piel y mucosas, la fagocitosis y la inmunidad celular y humoral. (1,2,3,4)

La piel y las superficies mucosas constituyen la defensa -- primaria del huésped contra la invasión por microorganismos endógenos y adquiridos, la integridad de ésta barrera puede ser destruída por el tumor, ya sea por su localización o -- por obstrucción así como por el tratamiento mediante cirugía, radioterapia y quimioterapia. Produciendo dermatitis o mucositis por la colocación de catéteres intravenosos. (1, 2,3,4,5,6,7,8) Estas lesiones proporcionan un terreno adecuado para el desarrollo de un foco infeccioso local que -- posteriormente puede diseminarse a nivel sistémico. (1,2,3) Las defensas fagocíticas (los neutrófilos y los monocitos) son la mayor defensa celular del organismo contra bacterias y hongos, sin embargo en relación con la enfermedad neoplásica o a consecuencia de la terapia, puede producirse una -- disminución en su número (neutropenia) misma que se relaciona en forma inversa con el riesgo de enfermedad infecciosa. (1,2,3) La importancia de la neutropenia como un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas se

veras en el paciente pediátrico con cáncer ha sido enunciada por diversos autores (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11) quienes han demostrado que la cuenta de neutrófilos menor de 1 000 cel/uL representan un 12% el riesgo de infección o fiebre. Este porcentaje se incrementa a 28% si la cuenta de neutrófilos disminuye por debajo de 100 cel/uL y virtualmente es de 100% cuando ésta última se sostiene por mas de cinco semanas. (1,2,3,4,5)

En adición a los defectos cuantitativos, las anomalías cualitativas han sido descritas en dichos pacientes, éstos defectos incluyen alteraciones en la quimiotaxis, fagocitosis, capacidad bactericida y ausencia de la oxidación respiratoria que usualmente acompaña a la fagocitosis. Los defectos en la fagocitosis y en la migración son las principales alteraciones producidas por la quimioterapia. (1,2,3,4,5,7) La combinación de prednisona con vincristina y asparaginasa o 6-mercaptopurina y methotrexate producen un decremento -- significativo en la fagocitosis y en la actividad lítica de los leucocitos. (1,2,3,4,5,7)

Mediante mecanismos aún no conocidos, la actividad bactericida puede ser transitoriamente dañada dentro de los tres meses siguientes a la radiación de cráneo en pacientes con leucemia, siendo otro factor que contribuye a la presentación de un proceso infeccioso. (2,4,5)

El sistema macrófago-monocito provee de una capacidad fago-

cítica residual durante los períodos de neutropenia severa. Los macrófagos maduros son mas resistentes a la quimioterapia citotóxica que los granulocitos. Además de su actividad macrófaga se encuentran asociados con linfocitos T como un efector de la inmunidad celular y es una importante defensa contra mycobacteria, listeria, brucela, hongos, protozoa -- rios y virus. (1,2,3,4)

La inmunidad humoral y celular en los pacientes con neoplasias linfoides, especialmente en la enfermedad de Hodgkin - tienen alteraciones significativas tales como anergia y decrecimiento en la respuesta de fitohemaglutinación, agravados por la quimioterapia, principalmente por los glucocorticoides, causando una mayor susceptibilidad a infecciones por ciertos virus como H. zoster o por hongos.(1,2,3,4,5)

La quimioterapia citotóxica tiene efectos adversos significativos sobre las funciones celular T y B, resultando en una disminución de la actividad de opsonización, una inadecuada aglutinación y lisis bacteriana además de una deficiente neutralización de las toxinas bacterianas. El deterioro de la producción de anticuerpos ha sido descrita en pacientes con leucemia linfocítica, mieloma múltiple y enfermedad de Hodgkin no tratados. Los linfocitos supresores pueden contribuir al deterioro de la producción de anticuerpos en pacientes con enfermedad de Hodgkin y estar en relación con la presencia de infecciones por hongos.(1,2,3,5,6)

En los niños con leucemia linfocítica, con tratamiento de quimioterapia se ha observado una citotoxicidad significativa en las células B, afectando la respuesta antigénica. (2,3) Varios componentes del complemento son importantes para la defensa del huésped, incluyendo la opsonización, quimiotaxis, generación de anafilotoxinas y actividad sérica bactericida, las infecciones específicamente como consecuencia de defectos en el complemento no han sido bien descritas en los pacientes con cáncer, sin embargo la importancia del potencial del complemento sérico desempeña un papel en el éxito del tratamiento de la candidiasis diseminada. (1,2,3,4) El bazo sirve como un eficiente filtro mecánico y como una fuente de actividad de opsonización temprana en una infección. Los pacientes esplenectomizados manifiestan disminución en la producción de anticuerpos en presencia de partículas antigénicas; son deficientes en la fagocitosis y mantienen niveles bajos de IgM y properdina, consecuentemente dichos pacientes tienen un riesgo mayor de septicemia, generalmente por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* o *H. influenzae*. En éste tipo de pacientes la septicemia es característicamente fulminante y asociada con una gran bacteremia. La incidencia de la septicemia en pacientes postesplenectomizados es amplia desde 1.4% hasta el 20%, siendo particularmente resgosa en los pacientes quienes reciben quimioterapia. La bacteremia ocurre igualmente en los pacientes con neutro

penia como sin ésta, sugiriendo que la esplenectomía aumenta el riesgo en los pacientes con cáncer especialmente para las infecciones no bacterianas como es el H. zoster. (1,2,3) Dentro de los múltiples factores que influyen en una menor respuesta del huésped con cáncer ante las infecciones se encuentra el nutricional, ya que éstos niños cursan con anorexia y caquexia que repercuten tanto en la respuesta inmunológica como en la integridad de las barreras naturales, daña la fagocitosis, disminuye la movilización de los macrófagos y abate la función de los linfocitos. (1,2,3,4,5)

La flora microbiana endógena existe como un microambiente balanceado dentro del huésped. No menos del 86% de las infecciones que ocurren en el paciente con cáncer provienen de la flora endógena, cerca del 47% de los organismos infectantes, son adquiridos durante la hospitalización, los organismos más frecuentemente aislados son P. aeruginosa, E. coli, K. pneumoniae y C. albicans. Cierta tipo de enterobacterias son más probables que colonicen al huésped mientras -- que la P. aeruginosa es especialmente importante entre el 40 y 68% de las nuevas colonizaciones pudiendo desarrollar septicemia durante los períodos subsiguientes a la neutropenia. (1,2,3,4,5)

Numerosos factores que incluyen entre ellos los hospitalarios, contribuyen a la colonización de un paciente con cáncer, como son:

La transmisión del personal al paciente y de paciente a pa-
ciente, frecuentemente por una deficiente técnica de lavado,
alimentos, aire, agua, equipos especiales como los respira-
dores o humidificadores. procedimientos médicos o quirúrqi-
cos, especialmente por la aplicación de terapia intravenosa.
La flora endógena puede también estar afectada por los anti-
bióticos y los agentes terapéuticos; cuando éstas alteracio-
nes se agregan a otros defectos del huésped pueden resultar
las infecciones. (1,2,3,4,5)

2. AGENTES INFECCIOSOS

Las bacterias son responsables de la mayoría de las infecciones que ocurren en los pacientes neutropénicos, virtualmente algunos organismos habitualmente no patógenos, son -- causa de infecciones. Los gérmenes intrahospitalarios predominantes son los bacilos gram negativos especialmente la E. coli, K. pneumoniae y P. aeruginosa, de las bacterias gram positivas el S. aureus y los Streptococcus son los que con más frecuencia se han aislado en los pacientes con cáncer. (1,2,3,4,5,6)

La frecuencia y distribución de los agentes infecciosos varía según el tipo de neoplasia de que se trate. (1,2,3,4,5) En los pacientes con procesos mieloproliferativos la morbimortalidad es de un 57%, (1,2,3,4,5) en comparación con los pacientes con tumores sólidos que oscila del 13 al 50%. (1, 2,3,4,5)

El sitio de infección en las neoplasias mieloproliferativas cuenta con los siguientes porcentajes: septicemia 58.3%, infección pulmonar 25%, piel y mucosas 20.8%.

En los pacientes con tumor sólido con mayor frecuencia presentan infecciones a nivel pulmonar en un 42.9%, seguidas por la septicemia en un 35.7% y piel y mucosas en 21.4% (1, 2,3,4,5) GRAFICO 1

En los pacientes con neoplasias mieloproliferativas con enfermedad activa se ha observado que hasta en un 36.7% existe infección documentada bacteriológicamente, incrementándose hasta un 50% cuando existe neutropenia absoluta. (3,4,5)

En cambio en los pacientes con remisión completa, la incidencia de infección documentada no se encuentra afectada -- por la neutropenia absoluta. (2,3,4,5)

Los gérmenes gram negativos fueron aislados hasta en un 61.1% de los episodios de infección documentada bacteriológicamente. (4,5) La E. coli se encontró en un 33%, el S. aureus en un 30.6%, la Pseudomonas en un 13.9% y el S. beta hemolítico del grupo A en un 8.7%, dichos organismos son -- los mas frecuentes en los pacientes con neoplasia mieloproliferativa. (3,4,5)

En los pacientes con tumor sólido, la incidencia de infección documentada bacteriológicamente no se ha visto afectada por la cuenta de neutrófilos. (3,4,5) Los organismos -- gram positivos ocupan el 78% de los gérmenes aislados, de éstos el S. aureus en un 33% y el S pneumoniae en un 33%. (1,3,4)

Cuando el tratamiento para las infecciones bacterianas ha sido llevado por mas de diez días y la neutropenia ha sido prolongada, los hongos representan un problema importante -- en los pacientes pediátricos con cáncer ya que éstas infecciones son difíciles de diagnosticar tempranamente. (1,2,3,4)

Las infecciones micóticas especialmente por Candida y Aspergillus y en menor frecuencia Mucor, han observado un incremento en su presentación en pacientes con neutropenia prolongada (más de 7 días). Desafortunadamente éstas infecciones - difícilmente son diagnosticadas y tratadas; un alto índice - de sospecha es esencial para el inicio de una terapia antimicótica adecuada. (6,7,8,9,10,11,12)

De los factores que mas predisponen a la infección sistémica por hongos en pacientes con cáncer son los defectos inmunológicos, tales como la neutropenia y el daño de la inmunidad - mediada por células. La mucositis secundaria a las drogas, - la ruptura de la barrera de la piel por procedimientos hospitalarios, juegan un papel importante en su desarrollo. (6,7,8,9,10,11,12)

Puesto que el potencial inductivo del organismo varía con el factor particular de predisposición, el conocimiento de los riesgos específicos del paciente puede facilitar la prevención y el temprano reconocimiento de las infecciones por hongos. El diagnóstico y tratamiento tempranos son indispensables para mejorar significativamente el pronóstico de éstos pacientes. (6,7,8,9,10,11,12)

Entre los defectos subyacentes que predisponen a los pacientes con cáncer a las infecciones por hongos tenemos a la neutropenia prolongada, con una cuenta menor de 1000 cel/uL por una semana o más. (6,7) Aunque si bien se había visto mayor-

mente vinculada a los pacientes con leucemia, ésta complicación es ahora mas generalizada en los pacientes con tumor sólido por la utilización de quimioterapia citotóxica que produce mielosupresión. (6,7,8,9)

Con mucho los organismos más comunmente encontrados en pacientes neutropénicos son la *Candida* sp, especialmente la *albicans* y *tropicalis*, el *Aspergillus* sp y *Mucor* sp, los patógenos mas raros incluyen el *Rhizopus*, *Trichosporum* y *Fusarium* sp. (6,7,8,9)

Las infecciones sistémicas por *Candida* con frecuencia se inician como resultado de la invasión micótica de sitios colonizados como la mucosa gastrointestinal, mientras que el *Aspergillus* y *Mucor* son adquiridos exclusivamente por vía respiratoria. (6,7,8,9)

Una escena frecuente es la fungemia en pacientes neutropénicos después de la administración de quimioterapia, quienes son hospitalizados por fiebre debida a la bacteremia por gram negativos. Después de un curso de antibióticos apropiados de amplio espectro, el paciente persiste afebril o experimenta fiebre recurrente, diez días o más después de iniciada la terapia antimicrobiana. (6,7,8,9) Es importante considerar a la fungemia en dicha escena, al igual que en la bacteremia, es necesario iniciar el manejo de forma temprana ya que éstas infecciones resultan ser una amenaza para la vida. (1,2,3,4,5,6,7,8,9)

En ésta situación algunas lesiones cutáneas que representan una manifestación clínica de diseminación hematógena deben ser biopsiadas y cultivadas. Los cultivos positivos pueden ser una demostración tardía en pacientes con candidemia.(8) La esofagitis por candida es otra causa de diseminación de la infección por hongos en pacientes neutropénicos y frecuentemente se presentan secundariamente a procedimientos invasivos en el esófago. En pacientes con sintomatología como disfagia o dolor retroesternal debe realizarse cultivo del tracto gastrointestinal tanto alto como bajo, cuando dichos cultivos son positivos la terapia antimicótica oral debe instalarse sin demora y puede estar indicada en un momento dado la terapia parenteral.(1,2,3,4,5,6,7,8,9)

En años recientes se ha encontrado un gran incremento en el número de adultos y niños neutropénicos son Síndrome de can dió iasis hepato-esplénica, clínicamente ésta infección se manifiesta por fiebre persistente que frecuentemente se presenta posteriormente a la recuperación de la cuenta de neutrófilos, existe dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, náusea, hepato-esplenomegalia y elevación de la fosfatasa alcalina y leucocitosis. (6,8,10) Es difícil diagnosticar dicho padecimiento, especialmente cuando no existe recuperación completa de los neutrófilos. (10) Mediante el ultrasonido y la tomografía axial computarizada pueden observarse las imágenes características de "ojo de toro", sin em

bargo en ocasiones las lesiones granulomatosas de candidiasis suelen ser tan pequeñas que no pueden ser detectadas -- por éstos estudios. (10)

En éstos casos es necesario realizar una laparoscopia y/o -- la biopsia a cielo abierto, estableciéndose el diagnóstico mediante el estudio histopatológico ya que los cultivos de las lesiones supuestas; raramente son positivos.(10) En el estudio histopatológico con ácido peryódico de Schiff se observan los organismos haciéndose el diagnóstico de candidiasis hepato-esplénica. (10)

Una vez realizado el diagnóstico puede ser extremadamente -- difícil llevar a cabo la erradicación de la enfermedad aún cuando se haya instituido la terapia antimicótica de manera óptima y apropiada. (6,10)

Un mayor problema existe cuando las vías aéreas superiores son invadidas por Aspergillus o Mucor éste último en menor frecuencia. (7,8,9,10) Las infecciones en senos paranasales representan un riesgo potencialmente devastador ya que pueden extenderse rápidamente a través de la lámina cribosa al cerebro, siendo muy difícil su erradicación (7,8,9) o ser -- aspirada a los pulmones ocasionando una neumonía también de difícil manejo.(1,7,8,9,10)

Cuando la infección se origina a nivel pulmonar, representa un problema diagnóstico porque el diagnóstico diferencial -- incluye no sólo los hongos sino también bacterias, virus y protozoarios. (1,2,3,4,7,8,9,10) De los hongos el Aspergi --

llus es la causa mas frecuente de neumonía en pacientes con cáncer, pero la Candida puede ocasionarla como parte de la infección hematogena. (6,7,8,9)

Debido a que la dosis y tiempo de duración del manejo con anfotericina B depende de la clase de hongo que origina la neumonía, es importante establecer un diagnóstico de manera temprana y definitiva. Si el paciente ha tenido un infiltrado pulmonar nuevo y progresio en combinación con neutropenia; y en el lavado bronquial o el esputo se encuentra el Aspergillus, la asperiglosis pulmonar es probable, sin embargo el diagnóstico definitivo debe ser confirmado con la biopsia. (6,7,8,9) Así mismo la demostración de Cándida en el esputo o lavado bronquial no puede ser significativa de infección pulmonar por Candida, porque el organismo es ubicuo en las vías aéreas altas y orofaringe y en éste caso es necesaria la biopsia para confirmar el diagnóstico. (6,7,9)

La fungemia surgida por cateterización intravenosa es también un problema en el paciente pediátrico con cáncer, el hongo patógeno mayormente asociado es la Candida sp, puesto que el Mucor y el Aspergillus virtualmente nunca han sido aislados en los hemocultivos. (6,7,8,9) Actualmente la técnica de lisis-centrifugación para los hemocultivos ha mejorado la reproducción de la Candida aunque los cultivos pueden ser negativos hasta en un 40 a 60% de los pacientes con infección diseminada. (6,7,8,9,12,13)

Cuando existe fungemia demostrada en un paciente con catéter es necesario determinar lo siguiente:

Primero si el catéter debe removerse y segundo si la infección se encuentra limitada al catéter o si es generalizada. (6,9,11,12)

Generalmente en un paciente neutropénico con hemocultivo positivo para *Candida* presumiblemente puede ser el resultado de una infección generalizada. (6,7,8,9,12,13)

En los pacientes con leucemia en remisión con quimioterapia de mantenimiento oral quienes fueron hospitalizados por cuadros recientes de tos seca "perruna", tal como en la neumonía por *Pneumocystis carinii*, los hallazgos han sido mínimos y mediante la biopsia pulmonar a cielo abierto se ha demostrado que el proceso correspondía a una neumonía por *Histoplasma capsulatum* en base al hallazgo de las hifas en el tejido obtenido. (6,7,8,9,10,11,12,13)

Algunos defectos mecánicos iatrogénicos pueden ser la causa de infecciones por hongos como son la cateterización de vías urinarias, venas y arterias, la administración de productos contaminados como soluciones, sangre, plasma y plaquetas; - el hongo mas asociado en dichos pacientes es la *Candida* sp, sin embargo en años recientes se ha encontrado *Rhodotorula rubra* en el sitio de inserción de los catéteres, aunque no existen reportes de fungemia por éste hongo y los estudios

realizados han demostrado que siguiendo el manejo adecuado no es necesario remover el catéter. (6,7,8,9,10,11,12,13) Hasta en un 18.4% de los pacientes con cáncer que cursan - con infecciones por hongos se han demostrado dos agentes -- causales de manera simultánea. (8) En su mayoría inicialmente fué identificada la Candida como uno de los agentes etiológicos, variando los sitios primarios de infección desde - abscesos subcutáneos, infecciones del tracto urinario, neumonía o fungemia. Sin embargo poco días después fué documentada mediante hemocultivos en unos y por estudio histopatológico en otros, Aspergillus sp. (8) Los factores predisponentes en dichos pacientes fueron la utilización de catéter central, quimioterapia reciente y tratamiento con múltiples antibióticos. (8) De los pacientes que cursan con polifungemia en un 80% se asoció a infección hematogena por --- gram negativos. (8)

3. EVALUACION INICIAL DE EL PACIENTE CON CANCER CON FIEBRE O INFECCION

En un paciente con cáncer que cursa con fiebre, es necesario dilucidar si ésta es consecuencia de un proceso infeccioso, el sitio de dicho proceso, ya que sólo raramente la fiebre puede ser atribuida al proceso neoplásico. (1,2,3,4)

En los pacientes con cáncer en un 55 a 70% ocurre fiebre -- cuando existe un proceso infeccioso, especialmente cuando el paciente se encuentra neutropénico. (1,2,3,4,5,6,7,11)

Existen dos factores que complican la detección y el manejo del paciente febril con neutropenia: (1,3)

El primero es que la presencia de marcada neutropenia causa alteraciones en la respuesta inflamatoria del huésped, ocultando las manifestaciones de infección. (1,3)

La segunda es que una infección no detectada y por consiguiente no tratada puede ser rápidamente fatal en el paciente con neutropenia y cáncer. (1,3)

Ante la necesidad de administrar una terapia antimicrobiana de manera temprana en el paciente con cáncer, fiebre y neutropenia (14,15,16,17,18,19,21) es necesario realizar una evaluación previa a la administración de antimicrobianos. (1,2,3,4,5)

Se examinan los signos y síntomas de inflamación por míni -

mos que sean, de los sitios más comunmente infectados como faringe, esófago, pulmón, periné incluyendo lesiones dérmicas, sitios de punción de médula ósea, sitios de inserción de catéteres. (1,2,3,4,5)

Las muestras de cultivo deben recolectarse inmediatamente - después de la exploración física. Los hemocultivos se realizan tanto para bacterias como para hongos. En caso de existir un catéter central se realizarán de éste y de una vena periférica. (1,2,3,4,5) Si en el sitio de inseción del catéter existen datos de inflamación o secreciones se cultivarán tanto para hongos como para bacterias y se realizará -- tinción de gram. (1,2,3,4,5)

Los cultivos de narinas, orofaringe, orina y recto son de - tilidad. El examen de líquido cefalorraquídeo se realizará cuando el paciente presente datos neurológicos. (3,4)

4. TERAPIA ANTIMICROBIANA INICIAL

La terapia antimicrobiana debe ser iniciada en el paciente con cáncer y neutropenia (menos de 500 cel/uL), en aquellos pacientes con fiebre y neutropenia (menos de 1000 cel/uL) y en aquellos con manifestaciones clínicas, fiebre y neutropenia. (1,2,3,4,5,14,15,16,17,18,19)

El inicio de una terapia antimicrobiana de forma temprana de manera empírica en un paciente con cáncer y neutropenia ha sido incorporada a la práctica diaria. (4,14,15,16)

El manejo de ésta manera ha reducido la morbimortalidad, e importantes cambios han ocurrido en el organismo como respuesta a la infección, la susceptibilidad del huésped y los agentes antimicrobianos disponibles para ello. (4,5,14,15)

En la elección inicial del régimen antimicrobiano debe considerarse el tipo, frecuencia y ocurrencia del agente causal así como la susceptibilidad de las bacterias aisladas en pacientes similares. (4,5,14,15,16)

En algunos pacientes en circunstancias especiales como disfunción hepática o renal deberán tenerse en cuenta alternativas de tratamiento en caso de infección. (4,5,14,15,16)

Debido a la gran dificultad que implica el manejo de pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre; existe un gran arsenal de esquemas antibióticos para el tratamiento, por lo --

que se han propuesto diversas guías para el manejo, sin embargo deben ser individualizadas a cada paciente. (4,5,15)

Básicamente cuatro esquemas generales son considerados como los mas apropiados, aunque existen preferencias de una institución a otra. Los esquemas son los siguientes:(5,14,15)

A) AMINOGLUCOSIDO MAS B-LACTAMICO ANTIPSEUDOMONAS. Las combinaciones de un aminoglucósido (gentamicina, tobramicina o amikacina) con un antipseudomonas como la carboxi o ureido-penicilina (ticarcilina con o sin ácido clavámico, azlocilina, mezlocilina, piperacilina) o bien un aminoglucósido con una fefalosporina antipseudomónica de tercera generación (cefoperazona, ceftazidima), han sido utilizadas satisfactoriamente.

Los avances de la combinación antibiótica, tiene un efecto sinérgico sobre bacilos gram negativos, actividad contra anaerobios y mínimas resistencias durante el manejo.

Las mayores desventajas son la falta de actividad de dichas combinaciones contra bacterias gram positivas y los efectos secundarios como la ototoxicidad, la nefrotoxicidad y la hipokalemia asociada a los aminoglucósidos.

Estas combinaciones son preferidas para los pacientes de alto riesgo para adquirir infecciones por Pseudomonas aeruginosa.

B) COMBINACION DE DOS DROGAS B-LACTAMICAS. Los regímenes -- con doble antibiótico P-lactámico son utilizados en algunos

centros hospitalarios y tienen la ventaja de poseer poca toxicidad. La combinación de cefalosporinas de tercera generación, tales como la ceftazidima, cefoperazona y ureidopenicilinas con la piperacilina o mezlocilina han sido establecidas comparando su efectividad como los regímenes de amino glucósido con B-lactámico.

Las desventajas que presentan son la ocasional selección de organismos resistentes, el alto costo y la posibilidad de antagonismo de las mismas combinaciones con ciertas infecciones bacterianas. Muchas de las drogas B-lactámicas no son altamente seguras en el tratamiento de las infecciones por estafilococos. El amplio espectro de las penicilinas tiene actividad contra bacterias anaerobias, enterococos, pero -- las cefalosporinas de tercera generación tiene poco espectro contra ese organismo. (5,14)

C) MONOTERAPIA.. Diversas investigaciones han sugerido que ciertas cefalosporinas de tercera generación o carbapenem -- pueden ser efectivas cuando han sido utilizadas solas en el manejo inicial del paciente con fiebre y neutropenia. De -- los antibióticos utilizados como monoterapia están la ceftazidima, cefoperazona o el imipenem-cilastatin que pueden -- ser administrados en pacientes neutropénicos con fiebre. (5,18,19)

Estas drogas pueden ser utilizadas seguramente en presencia de disfunción renal moderada con o sin modificación, en pa-

cientes que reciben quimioterapia antineoplásica nefrotóxica como el cisplatino. El manejo de éstas drogas puede ser limitada a pacientes que tienen solamente breves períodos de neutropenia, en pacientes con cuentas de neutrófilos entre 500 y 1000 cel/uL. (4,5,14,15,18)

Durante el curso de la monoterapia deberán monitorizarse estrechamente por falta de respuesta, la posibilidad de una infección secundaria o el desarrollo de resistencia bacteriana al fármaco. Una desventaja de la monoterapia es que el espectro antibiótico no cubre *S. epidermidis*, *S. aureus* meticilino resistente y otras bacterias gram positivas. (4, 18).

La ceftazidima tiene poco efecto sobre la mayoría de los anaerobios. (4,15,16,18)

D) VANCOMICINA MAS AMINOGLUCOSIDO Y PENICILINA ANTIPSEUDOMONAS (O CEFALOSPORINA DE TERCERA GENERACION). En pacientes con sospecha de *S. coagulasa* negativa, *S. aureus* meticilino resistente y *S. alfa* hemolítico puede iniciarse el manejo con vancomicina en el régimen inicial. Este tipo de infecciones tienden a ocurrir en pacientes con catéteres venosos centrales, (3,11) y también en aquellos pacientes que carecen de dichas derivaciones. (3,4,5)

Estos organismos gram positivos son causa común de fiebre y bacteremia en paicentes neutropénicos, siendo la vancomicina el medicamento de elección. (3,4,14,15)

Dos opiniones prevalecen para incluir a la vancomicina en el régimen inicial:

Una que afirma que la vancomicina puede ser agregada tardíamente si es aislada una bacteria gram positiva en un cultivo o si no existe respuesta al esquema inicial de antibióticos en pocos días. (3,4,14) En éste número limitado que reciben el antibiótico de ese modo, restringe los costos del tratamiento, los posibles efectos adversos por la vancomicina y el potencial desarrollo de resistencia bacteriana. (3)

La segunda opinión demanda que la inclusión de vancomicina en el primer curso de antibióticos proveerá de un temprano y efectivo tratamiento para estas infecciones por gram positivos evitando la espera de los resultados de los cultivos y la respuesta clínica. Esto en cambio puede posiblemente acortar el curso del manejo antimicrobiano. (3,4,14) ANEXO 2

5. DURACION DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA

Dentro de los tres días de tratamiento cuando un agente patógeno es identificado el régimen antibiótico puede ser cambiado de ser necesario, de otra manera la cobertura de amplio espectro puede ser continuada. (1,2,3,4,5,14,15,16)

Los antibióticos pueden ser continuados después de que los cultivos indican erradicación del germen causal, todos los sitios de infección han sido resueltos, el paciente se encuentra libre de signos y síntomas y por un mínimo de siete días. Es deseable que la cuenta de neutrófilos sea mayor de 500 cel/uL antes de ser suspendido el manejo. (1,2,3,4,5,14,15,16) Si no se aisló microorganismo, el antibiótico puede ser continuado por un mínimo de siete días. Una terapia antimicrobiana mas prolongada puede ser requerida si persiste la neutropenia, pero puede ser suspendida cuando no existe agente causal fundamentado mediante los cultivos y el paciente permanece afebril. (1,2,3,4,5,14,15,16,17,18,19)

Cuando la fiebre persiste más de tres días sin identificación de un sitio infectado o infección en sitios avasculares (abscesos, catéteres) la reevaluación entre los días cuarto y quinto puede identificar uno o más factores que pueden influir en la falta de respuesta. (1,2,3,4,5,14,15)

La reevaluación incluye una revisión de los cultivos previos, niveles séricos de los antibióticos, una exploración física meticulosa, radiografías de senos paranasales y tórax, nuevos hemocultivos y cultivos de los sitios probables de infección, evaluación de un órgano en donde se sospeche infección localizada mediante la ultrasonografía y la tomografía axial computarizada. (1,2,3,4,5,14,15,16)

Si la reevaluación produce una causa de fiebre o sugiere fuertemente una causa que no ha sido cubierta de forma adecuada por el régimen inicial de antibióticos debe realizarse un cambio. (1,2,3,4,5,14,15,16)

Si después de cuatro a siete días de antibióticos la fiebre persiste y la reevaluación no identifica una causa, puede tomarse una de las tres siguientes opciones:

- 1) Continuar el antibiótico inicial.
- 2) Cambiar el esquema antibiótico.
- 3) Agregar anfotericina B con o sin cambio de antibióticos.

ANEXO 2

El manejo antimicrobiano debe continuarse en los pacientes con neutropenia severa (menos de 100 cel/uL), con lesiones en las mucosas orales o tracto gastrointestinal e inestabilidad de los signos vitales. (1,2,3,4,5,14,15,16,17,18,19)

6. TERAPIA ANTIMICOTICA EMPIRICA

Los hongos revisten un importante problema especialmente - en pacientes con granulocitopenia prolongada. La mayoría - de los hongos son difíciles de diagnosticar tempranamente y dificultan el tratamiento de la infección establecida especialmente si el paciente permanece neutropénico. (6,7,8, 20,21,22)

Un gran número de estudios han sugerido que los pacientes quienes persisten febriles y granulocitopénicos a pesar de una o más semanas de terapia antibiótica tienen el riesgo de tener o desarrollar infección por hongos independiente - si se trata de un proceso mieloproliferativo o de un tumor sólido. (1,2,3,4,5,6,7,8,20,21,22)

El medicamento de elección que tradicionalmente ha sido utilizado es la anfotericina B, (4,5,6,20,21,22) sin embargo - actualmente se ha observado que algunos hongos son resistentes a dicho manejo por lo que se han estudiado nuevas alternativas (8,20,22) una de ellas es la utilización de la combinación de anfotericina B más 5-fluocitocina, especialmente cuando existen infecciones localizadas en bazo, riñón o pulmón. (7,10,20)

El ketoconazol es utilizado cuando la infección por hongos se encuentra localizada a mucosas como profilaxis de la infección sistémica. (8,20,22)

7. ANTIBIOTICOS PROFILACTIVOS EN PACIENTES NEUTROPENICOS NO FEBRILES

Los pacientes que cursan con neutropenia severa (menos de 100 cel/uL) por más de una semana tienen el riesgo de cursar con complicaciones infecciosas por lo que debe de ser considerado el inicio de antibióticos profilácticos. (1,2,3,4,5,14,15,16) Tomándose en consideración que los efectos adversos potenciales de los antibióticos profilácticos pueden ser menores contra los beneficios. (2,3,4,14,15)

La administración oral de agentes absorbibles ha reducido la incidencia de infecciones reportadas en algunos estudios. (3,4)

El antibiótico que ha sido considerado para la profilaxis es el trimetoprim sulfametoxazol, que tiene la ventaja de tener pocos efectos secundarios y ha sido efectivo en la prevención de la neumonía por *Pneumocystis carinii*, tanto en pacientes neutropénicos como en los no neutropénicos. (2,3,4,5,14,15,16)

La principal indicación es en pacientes con neutropenia severa (menos de 100 cel/uL o 500 cel/uL) y en quienes se espera que permanezcan así por más de una semana.

III DEFINICION DEL PROBLEMA

La capacidad de respuesta inmunológica del niño con cáncer se encuentra alterada, ya sea por el proceso neoplásico en sí, por el tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia o por ambas situaciones, hecho que lo hace más vulnerable a desarrollar complicaciones infecciosas, con lo que se eleva aún más la morbi-mortalidad de dichos pacientes.

IV JUSTIFICACION

En el Hospital Central Sur de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos, la segunda causa de hospitalización en el Servicio de Pediatría lo ocupan los pacientes con padecimientos oncológicos, siendo las complicaciones infecciosas una de las causas más comunes, por lo que es importante determinar la frecuencia con la que se presentan, así mismo - los gérmenes más frecuentemente aislados, la relación con el tipo de cáncer, la cuenta de neutrófilos, ya que hasta el momento se carece de estudios al respecto y son aspectos importantes de establecer, para consolidar las bases de estudios subsecuentes que permitan además determinar esquemas antimicrobianos más orientados co base en los hallazgos reportados por el presente estudio.

V . O B J E T I V O S

1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de las infecciones en los pacien --
tes pediátricos con cáncer, su relación con el tipo de tu -
mor, la cuenta de leucocitos, los gérmenes y sitios infecta
dos.

2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1) Relacionar el sitio de infección con el número de leuco-
citos y neutrófilos.
- 2) Establecer la relación entre el tipo de tumor y la clase
de infección.

VI METODOLOGIA

1. DISEÑO

Esta investigación cumplió con los criterios de ser retrospectiva, longitudinal, observacional y descriptiva por lo tanto es un estudio de revisión de casos.

2. DEFINICION DE LA ENTIDAD NOSOLOGICA

Infección clínica: La presencia de cuadro clínico acompañado o no de fiebre.

Infección bacteriológica: La presencia de cuadro clínico y cultivo positivo.

Septicemia: La presencia de fiebre y hemocultivo positivo.

Fiebre: Elevación de la temperatura corporal mayor de 37.8° C.

Germen aislado: Microorganismo que se desarrolló en el medio de cultivo.

Leucocitosis: Cuenta de leucocitos mayor de 10 000 cel/uL.

Neutropenia: Cuenta de granulocitos menor de 1 000 cel/uL.

Sitio de infección: Aparato o sistema en donde existe proliferación bacteriana patógena.

**Tumor sólido: T. de Wilms, Neuroblastoma, Fibrohistiocitoma
Coriocarcinoma, Astrocitoma, Retinoblastoma, Hepatocarcino-
ma, Méduloblastoma.**

Neoplasia mieloproliferativa: Leucemias, Linfoma no Hodgkin.

3. DEFINICION DE POBLACION OBJETIVO

a) Criterios de inclusión: Se estudiaron todos los pacientes pediátricos con cáncer que durante su hospitalización se les realizó biometría hemática y cultivo.

b) Criterios de exclusión: Se excluyeron los pacientes cuyo expediente clínico careciera de alguno de los siguientes datos, temperatura, cuadro clínico, diagnóstico de la neoplasia.

c) Ubicación espacio temporal: El estudio se realizó en el Servicio de Pediatría del Hospital Central Sur de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos, en el período comprendido de enero de 1990 a diciembre de 1991.

d) Diseño estadístico: Se trabajó con el total de la población pediátrica que presentó infección y cáncer.

4. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION Y ANALISIS DE DATOS

Las fichas de los expedientes clínicos se localizaron en -- las libretas de cultivos del laboratorio clínico, los expedientes se solicitaron en el archivo clínico del HCSCN.

La fuente fué el expediente clínico, se realizó mediante la técnica de revisión de documentos, siendo el instrumento la hoja de recolección de datos. ANEXO 3

Para el estudio se formaron dos grupos, uno que incluyó a los pacientes con neoplasia mieloproliferativa y el otro a los de tumor sólido. Se revisaron los expedientes clínicos de dónde se tomó el cuadro clínico y se clasificó a las infecciones clínicamente, la infección pulmonar cuando los datos apoyaron un proceso bronconeumónico, en tubo digestivo cuando los datos existentes fueron compatibles con una gastroenteritis. En piel y mucosas cuando existió mucositis, abscesos o celulitis. La septicemia con la presencia de fiebre persistente, mal estado general, coloración terrosa y falta de mejoría con el manejo antimicrobiano.

Se recabó además la información referente a la temperatura corporal, la cuenta de leucocitos y en caso de leucopenia se tomó en cuenta la cantidad de neutrófilos totales, debido a que de ellos depende la respuesta ante la infección.

Así mismo se recabó la información referente al sitio de --
dónde se tomó la muestra para el cultivo y el germen aisla--
do.

La información recabada se procesó y analizó en forma ma --
nual.

Se realizaron los gráficos y cuadros correspondientes.

5. DEFINICION DE VARIABLES Y ESCALA DE MEDICION

Tumor sólido. Cualitativa nominal.

Neoplasia mieloroliferativa. Cualitativa nominal.

Sitio de infección. Cualitativa nominal.

Germen aislado. Cualitativa nominal.

Fiebre. Cuantitativa numérica.

Número de leucocitos. Cuantitativa de relación.

Número de neutrófilos. Cuntitativa de intervalo.

VII RESULTADOS

El estudio se realizó en el H.C.S.C.N. en 23 niños con cáncer e infección, con edades entre 2 y 13 años, 7 del sexo femenino y 16 del masculino, quienes fueron cultivados en diversas ocasiones en el periodo comprendido de enero de 1990 a diciembre de 1991 durante su hospitalización. En total se registraron 90 episodios de los cuales se presentaron 47 episodios en 12 pacientes con neoplasia mieloproliferativa y 43 en 11 pacientes con tumor sólido.

PACIENTES CON NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA.

El momento de presentación de la infección fué en forma aguda (menos de 15 días de hospitalización) 10 eventos (41.6%), subaguda (de 15 a 30 días) 6 eventos (25%) y en forma crónica 8 eventos (33.4%) GRAFICO 2

De los 47 eventos, cursaron con neutropenia 34 (72.3%), con leucocitos normales 9 (19.1%) y con leucocitosis 4 (8.6%). Se analizó la información con prueba de Chi cuadrada, se encontró una diferencia estadísticamente significativa con una $p < .001$. GRAFICO 3

Se documentó infección bacteriológica en 51.1% y clínica en un 40.4%. En 4 eventos (8.5%) no pudo documentarse infección

Clínica ni bacteriológica, únicamente existió la presencia de fiebre y neutropenia.

Se hizo el análisis con Chi cuadrada y no hubo diferencia significativa, probablemente por el tamaño de la muestra. -
GRAFICO 4

El sitio de infección se documentó clínica y bacteriológicamente en tubo digestivo 14 (32.5%), piel y mucosas 9 (21%), pulmón 3 (7%), septicemia 11 (25.5%) y en vías urinarias 6 (14%). GRAFICO 5

Los gérmenes aislados en pacientes con neutropenia absoluta en tubo digestivo fueron gram negativos (Shigella, Salmone-
lla y E. coli), en piel y mucosas se aislaron gram posit_i -
vos (S. aureus y S. coagulasa negativa), en la septicemia -
(S. coagulasa negativa en 3 ocasiones y gram negativos en 2
(Cedecea damisae) y 1 con Candida sp. A nivel pulmonar 2 --
con S. alfa hemolítico, en vías urinarias P. aeruginosa.

Cuando la cuenta de leucocitos fué normal se observó en tu-
bo digestivo infecciones por E. coli en 2 ocasiones y 1 por
Candida sp. En piel y mucosas 2 eventos por Candida sp , en
vías respiratorias 1 por S. coagulasa negativo y un evento
de septicemia por Pseudomonas sp.

Unicamente se documentó una infección urinaria con leucoci-
tosis por Proteus mirabilis. CUADROS 1 y 2

La frecuencia de los gérmenes aislados fué, E. coli 16.6%,

S. aureus 8.4%, Pseudomonas 8.4%, otros gram negativos 20.8%, Candida sp 16.6%, S. coagulasa negativa 20.8%, S. alfa hemolítico 8.4%.

La infección clínica se presentó en 19 eventos (40.4%), con leucocitosis 3 eventos (6.4%), 1 en tubo digestivo, 2 en vías urinarias; con neutropenia 14 (29.7%), 4 en piel y mucosas, 4 de septicemia y 6 en tubo digestivo. Con leucocitos normales 2 en vías urinarias.

PACIENTES CON TUMOR SOLIDO.

El momento de presentación de la infección bacteriológica, en forma aguda 10 eventos (38.4%), subaguda 5 (19.2%) y crónica 11 (42.4%). GRAFICO 2

De los 43 eventos, cursaron con leucocitosis 15 (34.8%), con neutropenia 9 (21%) y con leucocitos normales 19 (44.2%).

GRAFICO 3

La infección bacteriológica se documentó en 26 (60.5%) y clínicamente en 14 (32.5%); en 3 eventos (7%) no pudo documentarse ni clínica ni bacteriológicamente únicamente se presentó fiebre y neutropenia. GRAFICO 6

El sitio de infección se documentó clínica y bacteriológicamente en tubo digestivo 6 (15%), piel y mucosas 3 (7.5%), pulmonar 9 (22.5%), septicemia 7 (17.5%) y urinaria 15 (37.5%). GRAFICO 7

Cuando los eventos se acompañaron de leucocitosis, los gérmenes aislados en tubo digestivo E. coli en 1 ocasión, sep-

ticemia dos uno por *S. coagulasa* negativa y otro por *S. aureus*. En vías urinarias 3, 1 por *E. coli* y dos por levaduras urea positivas.

Con cuenta de leucocitos normales se presentaron 16 eventos de los cuales 2 en tubo digestivo por *E. coli*, 2 en respiratorio por *Candida* sp, 2 de septicemia, uno por *S. coagulasa* negativa y uno por *S. gamma hemolítico D*. En vías urinarias 10, dos por *E. coli*, 1 por *Pseudomonas*, dos por levaduras urea positiva, uno por *S. gamma hemolítico D* y cuatro por gram negativos que incluyen *Enterobacter* sp y *Citrobacter freundii*. CUADROS 3 y 4.

La frecuencia de los gérmenes fué: *E. coli* 23%, *S. aureus* 15.3%, *Candida* 7.8%, *S. gamma hemolítico D* 7.8%, *Pseudomonas* 3.1%, *S. coagulasa* negativo 7.8%, Levaduras urea positiva 15.3%, otros gram negativos 19.2%.

Las infecciones clínicas se presentaron en 14 eventos (32.5%) cursaron con leucocitosis 11 (78.6%), en vías respiratorias 7, septicemia 2, vías urinarias 2. Con cuenta de leucocitos normales 3 (21.4%), dos en tubo digestivo y uno en piel y mucosas.

Comparando ambos grupos por el sitio de infección se encontró una diferencia estadísticamente significativa al analizarlos con Chi cuadrada con una $p < .007$. GRAFICO 8

VIII DISCUSION

Entre los 90 eventos de fiebre en el grupo de pacientes oncológicos pediátricos incluidos en el presente estudio, los que cursaron con neoplasias mieloproliferativas presentaron una mayor frecuencia de infecciones (72.3%) cuando cursaron con neutropenia en comparación con los pacientes de tumor sólido que desarrollaron los eventos con cuentas leucocitarias normales (44.2%) y elevadas (34.8%).

Se documentó infección bacteriológica en los pacientes con neoplasias mieloproliferativas en un 51.1%, insidencia superior a lo reportado por Pizzo y Huges en sus estudios. (1,2,3,4,5) En los pacientes con tumor sólido fué de 60%.

Se observó una mayor frecuencia de septicemia en los pacientes con neoplasia mieloproliferativa (25.5%) que en los de tumor sólido (17.5%) ninguna concuerda con los estudios de Pizzo y Huges que reportan 58.3 y 35.7% respectivamente.(4) En vías urinarias fué más frecuente la infección en los pacientes con tumor sólido (37.5%), relacionado con la utilización de derivaciones urinarias, contra un 14% en los pacientes con neoplasias mieloproliferativas, tal circunstancia se encuentra señalada por Pizzo en varios estudios.(1,2,3,4,5)

A nivel pulmonar los pacientes con tumor sólido tuvieron -- una frecuencia de 22.5% y en los de neoplasia mieloproliferativa 7% contra un 42.9 y 25% respectivamente reportado -- por Pizzo, Nachman y Huges. (1,2,3,4,5)

En 3 eventos de pacientes con tumor sólido y 4 de neoplasia mieloproliferativa que cursaron con fiebre y neutropenia menor de 500 cel/uL, que no presentaron manifestaciones clínicas de infección y en quienes no fué posible documentar bacteriológicamente el proceso infeccioso; fué atribuida la -- falta de respuesta inflamatoria del huésped a la marcada -- granulocitopenia, que como se encuentra consignado en los -- estudios de Pizzo, Nachman y Huges, hace que sea difícil la localización del sitio de infección. (1,2,3,4,5)

Los gérmenes aislados con mayor frecuencia en los padecimientos mieloproliferativos fueron la E. coli en un 16.6%, el S. aureus en 8.4% y una baja insidencia de Pseudomonas 8.4%, en desacuerdo de los estudios de Huges Nachman y Pizzo que respectivamente presentan 33%, 30.6% y 13.9%.

Mientras en los pacientes con tumor sólido la E. coli con -- 23%, que puede incluirse en el 34% de los gérmenes restantes que infectan a dichos pacientes como lo reportan Pizzo y Huges en la literatura.(1,3,4,5) Entre tanto el S. aureus se identificó en un 15.3% contra un 33% de los mismos estudios.

En un 46% de cada grupo, la infección fué originada por organismos gram negativos, entre los cuales se identificó a *Candida albicans* como causal de septicemia en dos eventos con neutropenia absoluta (0% de neutrófilos), hecho que indica que en dichos casos la susceptibilidad de desarrollar infecciones por agentes causales muy poco frecuentes es alta.

Tal como lo indica Pizzo en sus estudios los gérmenes adquiridos intrahospitalariamente fueron la *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *Streptococcus* en ambos grupos de pacientes. (1,3,4,5)

En una paciente con neoplasia mieloproliferativa se documentó mediante estudio histopatológico un Síndrome de candidiasis hepato-esplénica, quien clínicamente y por laboratorio, manifestó los datos descritos previamente en estudios realizados por Carstensen y cols. (10)

Las infecciones por hongos (*Candida* y levaduras) en ambos grupos de pacientes se presentaron en forma subaguda; y con excepción de un evento en que se presentó neutropenia absoluta, cuatro de éstos eventos se presentaron posteriormente a la recuperación de los neutrófilos, ambas situaciones se encuentran consignadas por Pizzo, Brown y Bodey en sus estudios. (6,7,9)

IX CONCLUSIONES

En la población estudiada la *E. coli* es un patógeno importante en los niños con tumor sólido, así mismo lo son los hongos, seguidos por otros gérmenes gram negativos y el *S. aureus*, en una menor frecuencia se encuentran el *S. coagulasa negativa* y el *S. gamma hemolítico D* y finalmente la *Pseudomonas*. Mientras que en los pacientes con neoplasia mieloproliferativa el *S. coagulasa negativa* y otros gérmenes -- gram negativos son los principales causales de infecciones, seguidos en igual proporción por la *E. coli* y la *Candida sp*, la *Pseudomonas*, el *S. aureus* y el *S. alfa hemolítico* se encuentran en tercer lugar.

En ambos grupos, los gérmenes gram negativos ocupan el 46% como causa de infección razón por la cual se recomienda continuar con los esquemas que incluyan un aminoglucósido, --- como han sido manejados hasta la fecha.

La *Pseudomonas* no representan una causa frecuente de infección en el grupo de pacientes estudiado, puesto que la frecuencia con que se aisló fué menor del 9%.

Las infecciones por hongos representan más de un 20% en los niños con tumor sólido mientras que en los de neoplasia mieloproliferativa alcanza un 17%. Se considera importante ---

razón, iniciar manejo profiláctico con Ketoconazol en los pa-
cientes que presenten lesiones en mucosas aún cuando no e-
xistan datos de infección por hongos, en todos los pacien-
tes con neutropenia.

Por otra parte en aquellos pacientes que presenten deriva-
ciones urinarias, recomendamos monitorizar mediante urocul-
tivos seriados que podrán realizarse por lo menos dos veces
por semana con el fin de identificar la presencia de infec-
ción de forma temprana.

B I B L I O G R A F I A

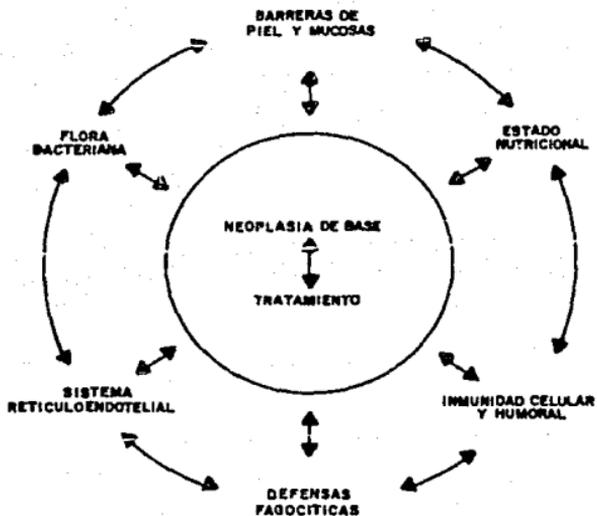
1. Pizzo, P.A., Infectious complications in the child with cancer. I. Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile -- cancer patient. *J. Pediatr* 98: 341-54, 1981.
2. Nachman, J.B., Honing G.R., Fever and Neutropenia in -- Children with Neoplastic Disease. An Analysis of 159 Episodes. *Cancer* 45: 407-12, 1980.
3. Huges, W.T., Amstrong, D., Bodey, G.P., et al. Guidelines for the use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever. *J. Infect Dis* 161: 381-90, 1990.
4. Pizzo, P. A., Granulocytopenia and Cancer Therapy Past - Problems, Current Solutions, Future Challenges. *Cancer* - 54: 2649-61, 1984.
5. Pizzo, P.A., Considerations for the Prevention of Infectious Complications in Patients with Cancer. *Rev Infect Dis* 2: 1551-63, 1989.
6. Pizzo, P.A., Walsh, T.J., Fungal infections in the Pediatric Cancer Patient. *Semin-Oncol* 17(6): 6-9, 1990.
7. Brown, A.E., Overview of Fungal Infection in the Cancer Patients. *Semin-Oncol* 17(6): 2-5, 1990.
8. Kumar, A., Gera, R., Kulkarni, R., Polifungal Systemic - Infections in Pediatric Oncology Patients. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 12 (3): 331-35, 1990.

9. Bodey, G.P., Samonis, G., Rolstan, K., Prophylaxis of -
Candidiasis in Cancer Patients. *Semin-Oncol* 17 (6): 24
8, 1990.
10. Carstensen, H., Widding, F., Strom, K., Hepatosplenic -
Candidiasis in Children with Cancer. Three cases in Leu
kemic Children and a literature review. *Pediatr Hematol
Oncol* 7 (1): 3-12, 1990.
11. van Hoff, J., Berg, A.T., Seashore, J.H., The effect of
Right Atrial Catheters on Infectious Complications of -
Chemotherapy in C hildren. *J Clin Oncol* 8: 1255-62, 1990.
12. Gorey, F.M., Keihn, T.E., Amstrong, D., et al, Central
Intravenous Catheter Related Fungemia due to *Rhodotura*
Species (RHSP). Presented at the Annual Meeting, American
Society for Microbiology, New Orleans, L. A. May -
16, 1989 p 17.
13. Morrison, V.A., Peterson, B.A., Bloomfield, C.D., Noso-
comial Septicemia in the Cancer Patients: the Influence
of Central Venous Access Devices, Neutropenia and Type
of Malignancy. *Med Pediatr Oncol* 18 (3): 206-16, 1990.
14. Bodey, G.P., Evolution of Antibiotic Therapy for Infec-
tion in Neutropenic Patients Studies at M.D. Anderson -
Hospital. *Rev Infect Dis* 11(7): 1582-90, 1990.
15. Wade, J.C., Antibiotic Therapy for the Febrile Granulo-
cytopenic Cancer Patient Combination Therapy vs Monothe
rapy. *Rev Infect Dis* 11 (7): 1572-81, 1989.
16. Shenep, J.L., Combination and Single Agent Empirical An
tibacterial Therapy for Febrile Cancer Patients with --
Neutropenia and Mucositis. *Monogr* 9: 117-122, 1990.

17. Smith, L., Will, A.M., Williams, R.F. Et al, Ceftriaxone vs Azlocillin and Netilmicin in the Treatment of Febrile Neutropenic Children. *J Infect* 20 (3): 281-6, 1990.
18. Liang, R., Yung, R., Chiu, E., et al, Ceftazidime versus Imipenem-Cilastatin as Initial Monotherapy for Febrile - Neutropenic Patients. *Antimicrob Agent Chemother* 34 (7): 1336-41, 1990.
19. Menichetty, H.F., Del Favero, A., Bucanevc, G., et al, Ceftriaxone versus Aztreonam plus Cefazolin for Infections in Cancer Patients with Adequate Neutrophil counts *Infection* 18 (3): 166-69, 1990.
20. Brammer, K.W., Management of Fungal Infection in Neutropenic Patients with Fluconazole. *Hematol-Bluttansfus* 33: 546-50, 1990.
21. Johnson, M.P., Ramphal, R., Beta-lactam-resistant Enterobacter Bacteremia in Febrile Neutropenic Patients Receiving Monotherapy. *J Infect Dis* 162: 981-83, 1990.
22. Meunier P., Fluconazole Treatment of Fungal Infections in the Immunocompromised Host. *Sem Oncol* 17 (3) 19-23, 1990.

A N E X O S

EL HUESPED COMPROMETIDO



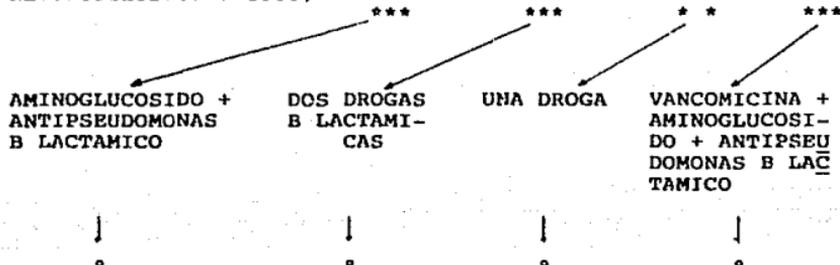
Interrelacion del tratamiento y enfermedad induciendo alteraciones en las defensas del huésped.

**GUIA DEL MANEJO DEL PACIFNTE NEUTROPENICO FFERIL
FIFERE + NEUTROPENIA**

↓
EVALUACION
↓

CONSIDERACIONES

DAÑO RENAL O DROGAS NEFROTOXICAS	-	-	-	-
SUSCEPTIBILIDAD				
S. aureus	-	-	-	+
S. COAG NEGATIVA	-	-	-	+
P. aeruginosa	+	-	-	+
ADQUIRIDOS EN HOSPITAL	-	-	-	+
CATETERES VASCULARES	-	-	-	+
NEUTROFILOS (500-1000)	-	+	+	-



DESPUES DE TRES DIAS

A FEBRIL	FEBRIL
-----------------	---------------

↓ ****
CONTINUAR LOS MISMOS ANTIBIOTICOS

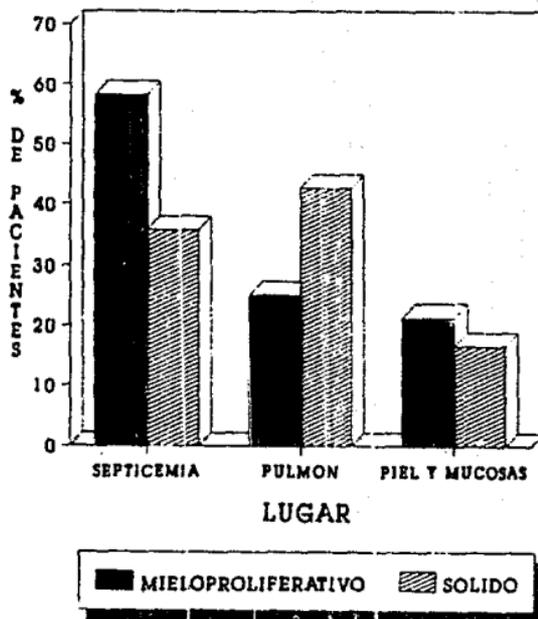
**** ↓
RFEVALUAR
↓
INICIAR ANFOTERICINA B

Selección adecuadamente fundamentada con datos.**Selección empírica.*Selección fuertemente fundamentada.°Si un germen es aislado cambiar a la susceptibilidad óptima,mantener amplio espectro.

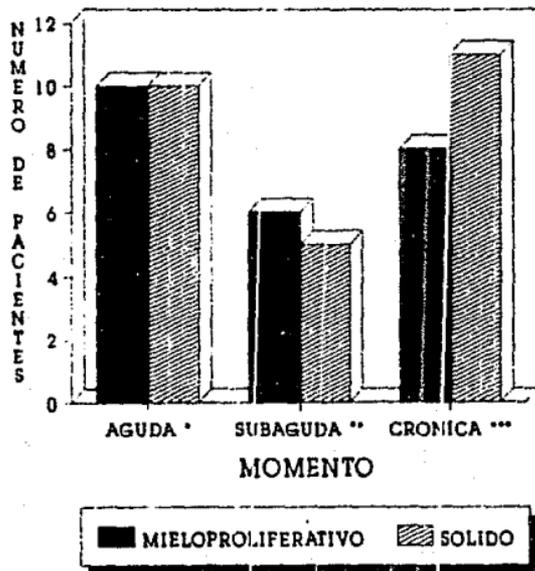
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FECHA	SITIO DEL CULTIVO	GERMEN	TRATAMIENTO	PIEBRE	CUADRO CLINICO	NUM DE LEUCOS	NUM DE NEUTRO FILOS	DIAG.	SEXO	EDAD

INCIDENCIA DE LOS SITIOS DE INFECCION SEGUN TIPO DE NEOPLASIA



MOMENTO DE PRESENTACION DE LA INFECCION DOCUMENTADA

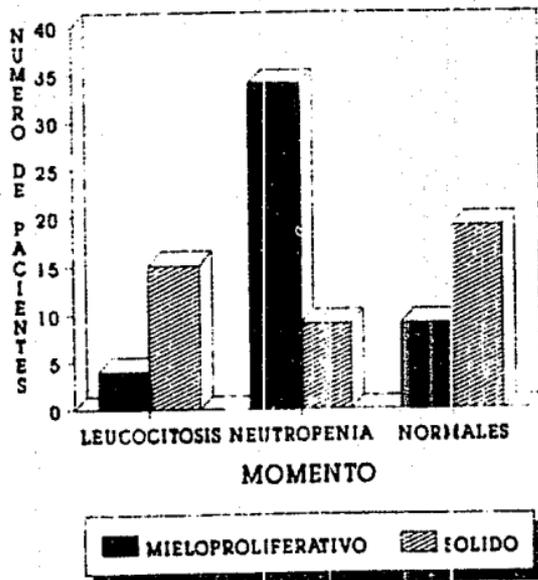


* MENOS DE 15 DIAS
 ** DE 15 A 30 DIAS
 *** MAS DE 30 DIAS

GRAPICO 2

ESTADOS FEBRILES EN RELACION AL NUMERO DE LEUCOCITOS

58

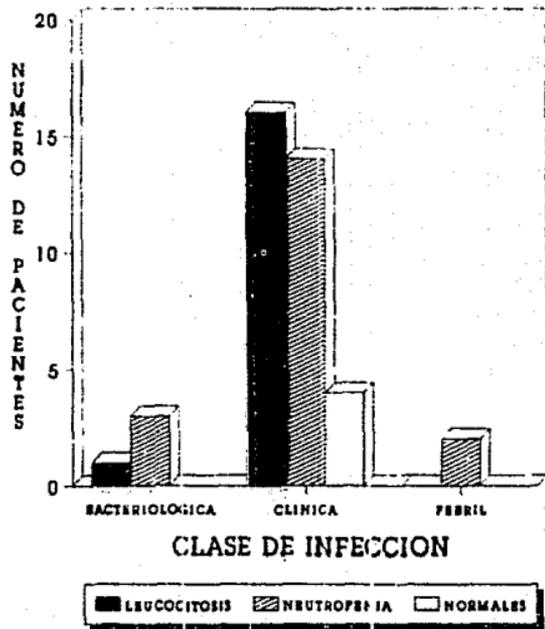


HCSCN PEMEX

P/ 0.001

GRAFICO 3

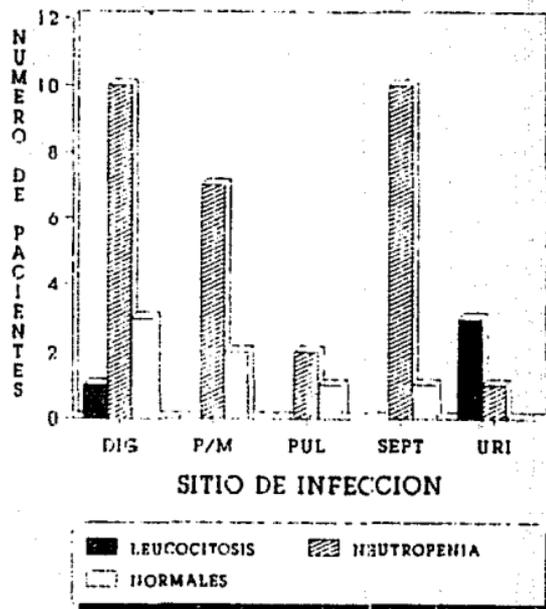
TIPO DE INFECCION POR No DE LEUCOCITOS (NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA)



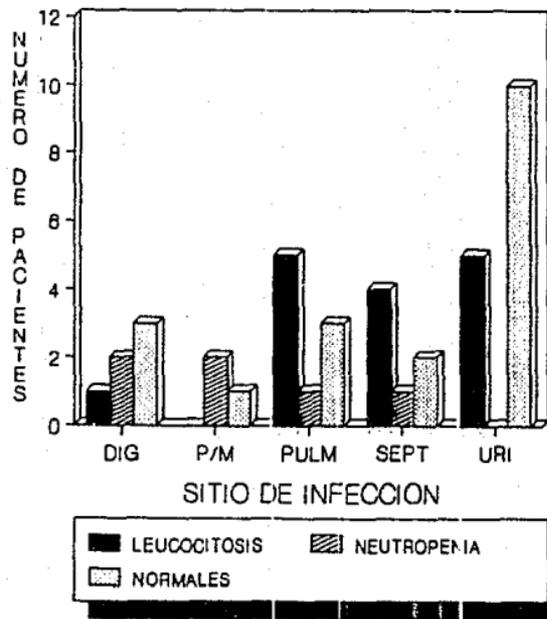
HCSN PEMEX

GRAFICO 4

SITIO DE INFECCION CON EL NUMERO DE LEUCOCITOS CON NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA

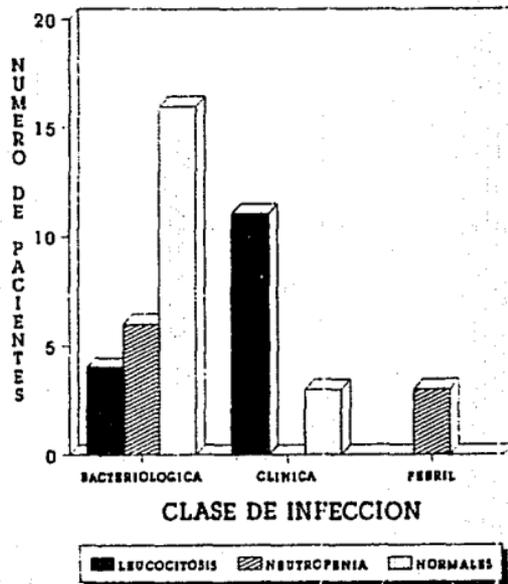


SITIO DE INFECCION CON EL NUMERO DE LEUCOCITOS CON TUMOR SOLIDO



61

TIPO DE INFECCION POR No DE LEUCOCITOS (TUMOR SOLIDO)



RELACION DEL GERMEN CON EL MOMENTO DE PRESENTACION DE LA INFECCION. PACIENTES CON NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA

	DIGESTIVA	PIEL Y MUCOSAS	PULMONAR	SEPTICEMIA	URINARIA
AGUDA	SHIGELLA sp SALMONELLA sp E. COLI CANDIDA	S. AUREUS	ESTREPTOCOCCO - HEMOLITICO	S. COAGULASA NEGATIVO PSEUDOMONA AERUGINOSA	PSEUDOMONA AERUGINOSA
SUBAGUDA		CANDIDA sp	ESTREPTOCOCCO - HEMOLITICO	CECECADAMISAC	
CRONICA	E. COLI ENTEROPATOGENA	S. COAGULASA NEGATIVO S. AUREUS	S. COAGULASA NEGATIVO	S. COAGULASA NEGATIVO	PROTEUS MIRABILIS

CUADRO 1

RELACION DEL TIEMPO DE APARICION DE LA INFECCION CON EL
 NUMERO DE LEUCOCITOS Y SITIO DE LA INFECCION

NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA

	DIGESTIVA	PIEL Y MUCOSAS	PULMONAR	SEPTICEMIA	URINARIA
AGUDA	NORMALES (3) NEUTROPENIA (2)	NEUTROPENIA (1)	NEUTROPENIA (1)	NEUTROPENIA (1) NORMALES (1)	NEUTROPENIA (1)
SUBAGUDA		NORMALES (2)	NEUTROPENIA (1)	NEUTROPENIA (3)	
CRONICA	NEUTROPENIA (2)	NEUTROPENIA (2)	NORMALES (1)	NEUTROPENIA (2)	LEUCOCITOSIS (1)

< > NUMERO DE CASOS

CUADRO 2

RELACION DEL GERME CON EL MOMENTO DE PRESENTACION
DE LA INFECCION PACIENTES CON

TUMOR SOLIDO

	DIGESTIVA	PIEL Y MUCOSAS	PULMONAR	SEPTICEMIA	URINARIA
AGUDA	E. COLI S. FLENERII E. COLI POLIVALENTE E. COLI ENTEROPATOGENA	S. AUREUS		S. COAGULASA NEGATIVO S. AUREUS S. Y HEMOLITICO	LEVADURAS UREA +
SUBAGUDA		S. AUREUS			
CRONICA			CANDIDA sp	S. AUREUS S. COAGULASA NEGATIVO	E. COLI PSEUDOMONA sp ENTEROBACTERsp CITOBACTER

CUADRO 3

RELACION DEL TIEMPO DE APARICION DE LA INFECCION CON EL
 NUMERO DE LEUCOCITOS Y SITIO DE LA INFECCION

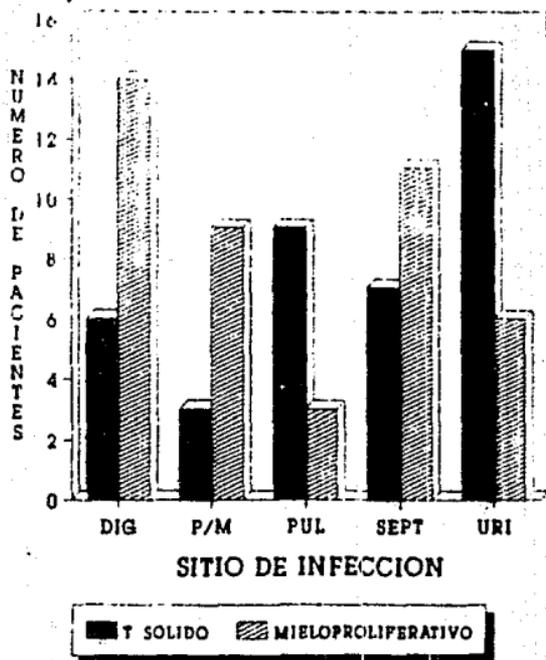
TUMOR SOLIDO

	DIGESTIVA	PIEL Y MUCOSAS	PULMONAR	SEPTICEMIA	URINARIA
AGUDA	LEUCOCITOSIS (2)	LEUCOCITOSIS (1)		NEUTROPENIA (2)	NEUTROPENIA (1)
	NEUTROPENIA (2)			NORMALES (1)	
	NORMALES (2)				
SUBAGUDA		LEUCOCITOSIS (1)	NORMALES (2)		
CRONICA				NORMALES (1)	NEUTROPENIA (1) NORMALES (9)

< > NUMERO DE CASOS

CUADRO 4

RELACION DEL SITIO DE INFECCION CON EL TIPO DE TUMOR



67

HCICM FEMEX

GRAFICO 8

$p < .007$