

11237 173
200

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"DR. FEDERICO GOMEZ"



FACULTAD DE MEDICINA
ABR. 26 1993
SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES
EXAMEN DE POSGRADO
PACIENTE NEUTROPENICO FEBRIL



T I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO PEDIATRA
P R E S E N T A :

SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
DRA. MONNE DOLINE IN ZAZUETA ALDAPA



DIRECTOR DE TESIS:
DR. JOSE IGNACIO SANTOS PRECIADO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y PARASITARIAS

MEXICO D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FEBRERO

1993



Universidad Nacional
Autónoma de México

UNAM



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.

INDICE

INTRODUCCION	4
ANTECEDENTES	6
OBJETIVOS	8
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	17
DISCUSION	27
FIGURAS	31
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	37

INTRODUCCION

La presentación clínica de las infecciones en los pacientes neutropénicos ha sido objeto de estudios sistematizados; la fiebre puede ser el único signo clínico constante que indique infección en estos pacientes, pudiendo encontrarse ausente otra sintomatología, por lo que siempre debe considerarse una infección potencialmente grave en todo paciente con fiebre y neutropenia (1)

Los mecanismos de defensa del hospedero son aquellas condiciones que van a evitar la implantación, colonización, penetración, diseminación y lesión por un germen, dentro de los cuales destacan los procesos locales, humorales y celulares, donde uno de los más importantes lo constituyen las células fagocíticas polimorfonucleares.

El hospedero inmunocomprometido, como lo es el paciente con cáncer, puede presentar alteraciones de estos mecanismos de defensa, siendo el más común a nivel de la respuesta inflamatoria que generalmente es secundario a granulocitopenia o neutropenia (2), resultado no solo de la enfermedad de base, sino también consecuencia del tratamiento antineoplásico constante e intenso al que son sometidos, favoreciéndose la disminución o el aplazamiento de las dosis de quimioterapia antineoplásica correlacionándose esto con la tasa de respuesta y de supervivencia de los pacientes con cáncer (3,4) donde la mortalidad puede llegar hasta el 80% (5-7).

La cifra absoluta de neutrófilos varía ampliamente en los sujetos normales, predominando en los primeros días de vida y alcanzando la cifra del adulto después del segundo año.

Cuando el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 1500 por mm³, el paciente es susceptible a procesos infecciosos bacterianos, predisponiendo a infecciones severas cuando esta cifra es igual o menor de 1000 por mm³ y se incrementa este riesgo si la cuantificación total de granulocitos es menor de 500 mm³ cuya gravedad presenta estrecha relación con el tiempo de duración de la neutropenia, por lo que el establecer un manejo empírico inmediato y búsqueda del agente microbiano causal es prioritario (8,9).

En la actualidad, con el advenimiento de los factores de crecimiento hematopoyético (factores estimuladores de colonias o CSF) conocidos como: G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos), M-CSF (Factor estimulante de colonias de macrófagos) GM-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), IL-3, y eritropoyetina que ejercen su acción a través de la interacción con receptores específicos de la membrana celular, actuando no solo en la proliferación, diferenciación y restricción de las líneas celulares progenitoras hematopoyéticas sino en el crecimiento y desarrollo de células maduras que requieren interacción entre las células del estroma medular, así como modulación de la función de los neutrófilos maduros circulantes, el pronóstico de los pacientes neutropénicos ha mejorado.

ANTECEDENTES

La disminución de la cifra de neutrófilos circulantes puede ser determinada por un incremento en la destrucción periférica o disminución en la granulopoyesis, siendo estas consideradas como adquiridas y constitucionales.

Las neutropenias adquiridas comprenden diversos mecanismos como: consumo masivo de granulocitos, supresión directa de la mielopoyesis o lesión de los granulocitos por anticuerpos inducidos por drogas (10-12) o independientes de ellas.

Las neutropenias constitucionales pueden estar determinadas por granulopoyesis ineficaz, anormalidad de la célula tronco o defecto en la liberación de los granulocitos por la médula ósea.

En las neutropenias asociadas a procesos infecciosos por gérmenes gram negativos existe un consumo masivo de granulocitos en las zonas de procesos inflamatorios por adhesión de leucocitos a las zonas desnudas endoteliales por acción de endotoxinas y por inhibición de granulopoyesis por la misma endotoxina, agotándose de esta manera las reservas granulocíticas en la médula ósea (13).

Se ha observado neutropenia en infecciones bacterianas específicas como la brucelosis, fiebre tifoidea, paratifoidea y tuberculosis miliar. También se ha mencionado disminución de la cifra de neutrófilos totales en presencia de infecciones virales como: sarampión, influenza, rosola infantil y rubeola, siendo estas causa frecuente de granulocitopenia.

El tratamiento de las neoplasias ha progresado considerablemente, ofreciendo una mayor sobrevida y curación de estos pacientes através de la cirugía, quimioterapia y radioterapia, sin embargo, 1 o 2 semanas después de quimioterapia o radiación aparece granulocitopenia, haciendo a los pacientes susceptibles de infectarse con cualquier germen, mencionándose que generalmente lo hacen con flora endógena propia (2).

El paciente neutropénico con fiebre presenta un 60% de posibilidades de estar infectado y aproximadamente el 20% presenta bacteriemia; este riesgo de infección se ha correlacionado con el grado de neutropenia, tiempo de instalación de la misma y su recuperación (14,15).

El inicio urgente de terapia antimicrobiana de amplio espectro ha sido apoyada en este tipo de pacientes (16,17), ya que la mortalidad en estos casos sin tratamiento es alta y mas del 50% de los pacientes fallecen a menos que la terapia empírica antimicrobiana sea instalada.

La neutropenia es el principal factor de riesgo para las infecciones y la recuperación de la cuenta granulocítica es de pronóstico favorable, justificando así el manejo al que son sometidos estos pacientes hasta la recuperación de la cuenta de neutrófilos (18), basando la cobertura antimicrobiana hacia gérmenes gram negativos (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*) y gram positivos (*Staphylococcus aureus* y *epidermidis*).

OBJETIVOS:

- 1.- Determinar el tipo, evolución y tiempo de duración de la neutropenia en pacientes atendidos en el H. I. M. entre Enero de 1985 a Agosto de 1991.
- 2.- Determinar el tipo de infección en cada uno de estos pacientes.
- 3.- Determinar los gérmenes causales de los procesos infecciosos en estos pacientes.
- 4.- Conocer la respuesta a los esquemas antimicrobianos utilizados y las variaciones terapéuticas proporcionadas.
- 5.- Conocer los gérmenes aislados en los pacientes que fallecieron y las patologías de base en los mismos.
- 6.- Valorar futuras perspectivas terapéuticas en la cantidad y calidad de los polimorfonucleares.

MATERIAL Y METODOS

El propósito de este estudio fue determinar en los pacientes neutropénicos del Hospital Infantil de México las características de la neutropenia, procesos infecciosos encontrados, tipos de gérmenes aislados y la respuesta al tratamiento antimicrobiano utilizado.

Se revisaron los expedientes de 98 pacientes con 142 episodios de fiebre y neutropenia entre las edades de 8 días a 17 años de los cuales 47 fueron masculinos y 51 femeninos.

El periodo de estudio incluyó pacientes atendidos en el Hospital Infantil entre Enero de 1985 a Agosto de 1991, através del archivo hospitalario, en base a la presencia de neutropenia en las biometrías hemáticas, que incluían pacientes con y sin cáncer, con selección posterior en la revisión de expedientes de aquellos que presentaban fiebre.

El registro de datos de cada paciente se realizó en base a las siguientes variables clínico-laboratoriales: edad, sexo, fecha de ingreso-egreso, estado nutricional, enfermedad de base, diagnósticos secundarios infecciosos y no infecciosos, adquisición de la neutropenia (intra o extrahospitalaria), su grado y evolución, tipos de infección presentada, gérmenes aislados, manejo antimicrobiano recibido, complicaciones terapéuticas y no terapéuticas, enfermedades de base de los pacientes que fallecieron, los gérmenes aislados en ellos y la respuesta al manejo antimicrobiano, basando esto en las siguientes definiciones:

Neutropenia: Se consideró neutropénico a todo paciente con una cifra total de neutrófilos menor de 1000 mm³, estratificándola de la siguiente manera:

- Leve: Cuando la cuantificación de neutrófilos totales fue de 500 a 999 mm³.
- Moderada: Cuando la cuantificación de neutrófilos totales fue de 100 a 499 mm³.
- Severa: Cuando la cuantificación de neutrófilos fue menor de 100 mm³.

Fiebre: Cuando la temperatura oral fue mayor de 38.5 gc en una sola ocasión al día o de 38 gc en dos determinaciones o más.

Infección microbiológica:

- Bacteriemia: Cuando se aísla en hemocultivos uno o varios gérmenes pero no se tiene un foco definido de infección (19).
- Sitio microbiológicamente definido: Cuando ha habido bacteriemia y el sitio de infección se conoce.

Infección clínicamente definida: Cuando el sitio de infección es evidente pero no ha sido posible el aislamiento del agente microbiológico (19).

Fiebre de origen indeterminado: Cuando no fue posible identificar ni clínica ni microbiológicamente una etiología infecciosa después de la evaluación inicial y durante los tres primeros días de la evaluación inicial del tratamiento (19).

Los pacientes con fiebre de origen indeterminado se dividieron en dos categorías (20):

- Bajo riesgo: Pacientes que durante los primeros 7 días de manejo antimicrobiano no se tornaron más granulocitopénicos.
- Alto riesgo: Pacientes que después de 7 días de antimicrobianos permanecieron granulocitopénicos.

EVALUACION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La evaluación de la respuesta al tratamiento se llevó a cabo de acuerdo a lineamientos internacionales recientes (19).

= Paciente con infección microbiológica

Exito: cuando los signos y síntomas de la infección han desaparecido con una sola terapia y no se encuentra recurrencia de la infección una semana después de discontinuar el régimen inicial.

Respuesta inicial con modificación posterior al régimen: Cuando la infección inicial ha sido erradicada con éxito, pero aparece una segunda infección y no se encuentra cubierta con el espectro del primer esquema antimicrobiano utilizado, requiriendo la adición de otro antimicrobiano, por ejemplo: antifúngico, antiviral o antiparasitario.

Fracaso: La modificación o adición de otro antibacteriano con el fin de erradicar la infección primaria o la muerte debido a infección se considera como fracaso.

= Paciente con infección clínicamente definida

Exito: Cuando los signos y síntomas de la infección han sido erradicadas con el primer esquema antimicrobiano utilizado. No hay recurrencia de signos y síntomas de infección por lo menos 7 días después de completar la terapia inicial.

Respuesta inicial con modificación posterior al régimen: Si la infección inicial ha sido erradicada con éxito pero aparece una segunda infección y no se encuentra cubierta con el espectro del primer esquema antimicrobiano requiriendo la adición de otro

antimicrobiano por ejemplos antifungico, antiviral, antiparasitario.

Fracaso: La adición o modificación del régimen antibacteriano con el fin de erradicar la infección primaria o la muerte debida a infección se considera como fracaso.

= Paciente con fiebre de origen indeterminado

Exito: Cuando el paciente presenta defervescencia del proceso infeccioso y se recupera del episodio de neutropenia sin modificaciones de el régimen inicial, sin haber recurrencia de la fiebre o de los signos y sintomas de infección por lo menos en 7 dias después de iniciada la terapia con el régimen inicial.

Respuesta inicial con modificación posterior al régimen: Cuando el paciente desarrolló un nuevo episodio febril después de haber presentado defervescencia, requiriendo la adición de un antimicrobiano con espectro diferente al que tenía inicialmente, por ejemplo: antifungico, antiparasitario o antiviral.

Fracaso: La adición o modificación del régimen antibacteriano con el fin de erradicar la infección primaria o la muerte debida a infección.

INSTRUCTIVO PARA LLENAR EL ANEXO

- 1.- Nombre y apellidos completos obtenidos del expediente del paciente.
- 2.- Edad, de acuerdo a los siguientes grupos:
 - a) Menor de 1 año .
 - b) De 1 a 4 años.
 - c) De 5 a 9 años.
 - d) De 10 a 14 años.
 - e) De 15 años o mas.
- 3.- El estado nutricional se documentó de acuerdo al peso y talla de ingreso, con la clasificación del Dr. Ramos Galván (21).
- 4.- Se denominará enfermedad de base a la patología principal causante del deterioro del paciente con repercusión en otros sistemas.
- 5.- Diagnósticos secundarios:
 - a) No infecciosos: Aquellos que acompañan a la enfermedad de base o son secundarios a ella, pero no tienen origen infeccioso.
 - b) Infecciosos: Aquellos focos que originen la infección en el paciente.
- 6.- Tiempo de estancia hospitalaria.

- 7.- Neutropenia extrahospitalaria: Cuando la cuenta absoluta de neutrófilos haya estado en menos de 1000 mm³ 72 hrs previas al ingreso.
- 8.- Neutropenia intrahospitalaria: Cuando la cuenta absoluta de neutrófilos haya estado en mas de 1000 mm³ 72 hrs previas al ingreso.
- 9.- Grado de neutropenia: Se clasificó de acuerdo a la cuantificación total de neutrófilos de la sig. manera:
- a) Leve: Neutrófilos totales de 500 a 999 mm³.
 - b) Moderada: Neutrófilos totales de 100 a 499 mm³.
 - c) Severa: Neutrófilos totales menores de 100 mm³.
- 10.- Los días de neutropenia se anotaron en las casillas correspondientes.
- 11.- Los tratamientos antimicrobianos se registraron en la secuencia en que se les administró y el número de días que recibió de cada uno de ellos.
- 12.- Los fármacos no antimicrobianos se registraron de igual manera.
- 13.- En el registro del germen aislado se tomó en cuenta el sitio de origen y la fecha de aparición.
- 14.- Sensibilidad de cada agente microbiano aislado.

15.- Tipo de infección de acuerdo a las definiciones establecidas.

16.- Registro de las complicaciones ocasionadas por los antimicrobianos proporcionados.

17.- En las complicaciones no terapéuticas se registraron las ocasionadas por citotóxicos, etc.

18.- La respuesta al tratamiento se realizó de acuerdo a las definiciones previamente establecidas.

RESULTADOS

De los 98 pacientes con 142 episodios de fiebre y neutropenia la distribución por episodios fue la siguiente:

- 67 pacientes presentaron 1 episodio.
- 22 pacientes presentaron 2 episodios.
- 6 pacientes presentaron 3 episodios.
- 2 pacientes presentaron 4 episodios.
- 1 paciente presentó 5 episodios.

Los intervalos entre los episodios fueron de 2 semanas para 5 episodios, de 3 semanas para 3, de 4 semanas para 4, de 6 semanas para 5, entre 12 y 20 semanas para 2 y de más de 20 semanas para 3 episodios de fiebre y neutropenia.

Dentro de las características demográficas de la población de procedencia (figura 1), se encontró lo siguiente:

Estado de procedencia	Diagnóstico		Total
	Ca	Otros	
Estado de México	26	5	33
Guerrero	7	4	11
D.F.	7	3	10
Michoacán	6	3	9
Hidalgo	7	4	11
Otros	13	11	24

51 pacientes correspondieron al sexo femenino (52%) y 47 al masculino (48%) (figura 2). La edad promedio fue de 5.3 años con

variaciones de 8 días a 17 años, de los cuales 10 eran menores de 1 año (12%), 38 de 1 a 4 años (39%), 32 de 5 a 9 años (30%), 17 de 10 a 14 años (18%) y 1 mayor de 15 años (1%) (figura 3). 40 pacientes se reportaron eutróficos (41%), 31 pacientes presentaron desnutrición de 1er. grado (32%), 23 pacientes de 2do. grado (23%) y 4 pacientes desnutrición de 3er. grado correspondiendo al 4% (figura 4). En los diagnósticos de base, el porcentaje de pacientes con cáncer fue del 61% y de el 39% los pacientes sin cáncer (figura 5), distribuidos de la siguiente manera: Las leucemias se presentaron en 53 pacientes (54%), sepsis en 9 pacientes (9%), anemia aplásica en 4 (5%), linfomas en 5 (5%) y 27 pacientes presentaron otros diagnósticos de base (figura 6).

Dentro de los diagnósticos secundarios no infecciosos el hallazgo más frecuente fue anemia, encontrándose en 69 episodios (49%) trombocitopenia en 20 (14%), sangrado de tubo digestivo en 10 (7%), epistaxis en 7 (7%), insuficiencia cardíaca en 5 (5%) y otros diagnósticos en 18 episodios (18%).

Las gastroenteritis predominaron como diagnósticos infecciosos, observándose en 42 episodios de fiebre y neutropenia, las neumonías en 38, otitis media en 18 (clínicamente diagnosticada), candidosis oral en 11, rinosinusitis en 10, infecciones de vías urinarias en 4, faringitis en 4 y parasitosis en 4.

El servicio de mayor hospitalización de estos pacientes fue Oncología en 63 episodios, Terapia de Urgencias en 33, Infectología en 24, Medicina Interna en 14, Hematología en 5 y

otros servicios de hospitalización en 3. Los días promedio de estancia hospitalaria fueron de 19 con variaciones de 1 a 67 días.

La neutropenia fue clasificada en leve en 33 episodios, moderada en 61 y severa en 48, con una duración promedio de 4.5 días para la leve con variaciones de 1 a 12 días; de 7.3 días para la moderada con variaciones de 1 a 28 días y de 8.5 días para la severa con variaciones de 1 a 21 días.

Basicamente fueron 4 los esquemas antimicrobianos proporcionados en los cuales se realizaron los siguientes cambios de acuerdo al esquema administrado:

El esquema antimicrobiano de cefalotina - amikacina se proporcionó en 30 episodios, habiéndose realizado cambio antimicrobiano en 15 de estos, de los cuales en 8 se realizó cambio de cefalotina por ceftazidime, en 5 por cefotaxime, en uno por aztreonam y en otro por vancomicina. A uno de los pacientes al que se le proporcionó ceftazidime se le adicionó a los 4 días anfotericina. La duración promedio de neutropenia fue de 10.7 días.

Amoxicilina - amikacina se proporcionó en 29 episodios, realizándose cambio antimicrobiano en 17, con cambio de ampicilina por trimetoprim sulfametoxazol en 5, por dicloxacilina en 5, por cefalotina en 5 y ceftazidime y vancomicina en 2, los cuales presentaron una duración promedio de neutropenia de 9 días con variaciones de 2 a 12 días. Dicloxacilina - amikacina se proporcionó en 20 episodios de los cuales se realizó cambio antimicrobiano en 9, con proporción de cefotaxime por

dicloxacilina en 5, ceftazidime en 2 y por vancomicina y aztreonam en 1, con una duraci3n promedio de neutropenia de 12.6 d1as con variaciones de 4 a 42 d1as.

Trimetoprim sulfametoxazol - amikacina se proporcion3 en 13 episodios de los cuales se realiz3 cambio antimicrobiano en 2 proporcionando trimetoprim-sulfametoxazol por clindamicina en 1 paciente y el esquema completo por vancomicina-ceftazidime en otro, con una duraci3n promedio de neutropenia de 9.5 d1as.

En los dem3s esquemas, Amoxicilina se otorg3 a 9 pacientes de los cuales en 6 se modific3 el esquema antimicrobiano con una duraci3n de la neutropenia de 6 d1as. Clindamicina - amikacina se proporcion3 en 9 episodios, de los cuales se modificaron 2 y la duraci3n de neutropenia fu3 de 8.3 d1as promedio. Ceftazidime - amikacina se proporcion3 en 2 episodios siendo modificado en uno con duraci3n de la neutropenia de 3 d1as promedio.

En el an3lisis final, en 51 episodios se realiz3 cambio antimicrobiano, a 3 pacientes se les adicion3 un nuevo antimicrobiano, a 14 pacientes se les proporcion3 un antimicrobiano y a 4 pacientes se les proporcion3 antiviral.

De los tipos de infecci3n presentada predomin3 la cl1nicamente definida, la cual se present3 en 73 episodios (51%), posteriormente la microbiologicamente definida en 58 episodios (41%) y FDI en 11 (8%), de los cuales 5 se clasificaron de bajo riesgo y 6 de alto riesgo.

GERMENES AISLADOS:**- HEMOCULTIVOS:**

Staphylococcus epidermidis	9
Klebsiella pneumoniae	6
E. coli.	7
Staphylococcus aureus	5
Candida albicans	5
Pseudomonas aeruginosa	4
Enterobacter agglomerans	1

- URUCULTIVOS:

Proteus mirabilis	1
Staphylococcus epidermidis	1
Staphylococcus aureus	1

- COPROCULTIVOS:

E. coli.	4
Shigella flexneri	2
Candida albicans	2
Salmonella sp.	2

CULTIVOS DE PUNTA DE CATETER:

Staphylococcus epidermidis	3
E. coli.	2
Candida albicans	1

CULTIVOS DE ABSCESOS:

Staphylococcus epidermidis	3
Staphylococcus aureus	2

CULTIVOS DE SECRECION VAGINAL:

E. coli.	1
Cándida albicans	1

CULTIVOS DE SECRECION OCULAR:

Staphylococcus aureus	1
Pseudomonas aeruginosa	1

CULTIVOS DE SECRECION OTICA:

E. coli.	2
----------	---

MIELOCULTIVO:

Pseudomonas aeruginosa	1
------------------------	---

CULTIVOS NEGATIVOS:	62
---------------------	----

Los gérmenes aislados en pacientes con más de 1 episodio de neutropenia y fiebre fueron predominantemente los gram negativos como se ilustra en el sig. esquema:

En pacientes con 2 episodios:	E. Coli:	4
	Salmonella enteritidis	1
	Staphylococcus epidermidis	1
	Pseudomonas aeruginosa	1
	Klebsiella pneumoniae	1
En pacientes con 3 episodios:	E. Coli:	3
	Klebsiella pneumoniae	2
	Staphylococcus epidermidis	1
En pacientes con 4 episodios:	Pseudomonas aeruginosa	3
En pacientes con 5 episodios:	Klebsiella pneumoniae	1

Los gérmenes aislados de acuerdo al nivel de neutropenia fue el siguiente:

Staphylococcus epidermidis:

Leve: 6

Moderada: 5

Severa: 5

Staphylococcus aureus:

Leve: 4

Moderada: 1

Severa: 4

E. coli:
Leve: 3
Moderada: 4
Severa: 4

Candida albicans:
Leve: -
Moderada: 3
Severa: 2

Shigella flexneri:
Leve: -
Moderada: 1
Severa: -

Klebsiella pneumoniae:
Leve: -
Moderada: 1
Severa: 3

Pseudomonas aeruginosa:
Leve: -
Moderada: 1
Severa: 3

Otros:
Leve: 2
Moderada: 1
Severa: 1

Dentro de las complicaciones terapéuticas la más frecuentemente encontrada fue la flebitis, la cual se presentó en 6 episodios. La infección agregada se presentó en 6, insuficiencia renal aguda en 5, los trastornos hidroelectrolíticos en 3 y otros en 5.

De las complicaciones no terapéuticas el sangrado de tubo digestivo ocupó el primer lugar en frecuencias (10 episodios), candidosis se presentó en 9 episodios ocupando el segundo lugar, la hipertensión arterial y flebitis se presentaron en 3 episodios y la mucositis en 1 como la insuficiencia renal aguda.

En la respuesta al tratamiento se identificó que en los casos de infección microbiológicamente definida el fracaso superó al éxito terapéutico, siendo 41 y 17 casos respectivamente. En la infección clínicamente definida se presentaron 37 casos de éxito y 36 de fracaso terapéutico y en la F.O.I. el éxito se presentó en 6 episodios y el fracaso en 4 episodios de fiebre y neutropenia, siendo en conjunto un éxito terapéutico del 43% y de fracaso del 57%.

Traslados: 1

Alta voluntaria: 1

Durante el periodo contemplado para el estudio, se reportaron 27 defunciones en las cuales predominó la neutropenia moderada (en 18 pacientes), posteriormente la neutropenia severa (en 5 pacientes) y la neutropenia leve se presentó en 4 pacientes.

Las leucemias fueron la enfermedad de base más frecuente, encontrándose en 14 de las defunciones, y la sepsis en 3 de ellas.

La histiocitosis, linfomas y tumor de Wilms estuvieron presentes cada una en 2 pacientes y la anemia aplásica, Síndrome de Steven Johnson, histoplasmosis y sarcoma osteogénico fueron los diagnósticos de base de cada uno de los pacientes restantes.

De las 27 defunciones reportadas se realizó autopsia en 14 pacientes y las causas de muerte reportadas en orden de frecuencia fueron: Hemorragia intracraneana en 6, choque séptico en 5, choque hipovolémico en 3 por sangrado multivisceral.

Así mismo, de las 27 defunciones reportadas solamente en 2 de ellas ya no había neutropenia.

De las causas de muerte reportadas en los pacientes sin autopsia, clínicamente detectadas fueron: choque séptico en 8, hemorragia intracraneana en 3 y choque hipovolémico en 2 por sangrado multivisceral.

De los gérmenes aislados en los pacientes que fallecieron, pseudomonas aeruginosa se aisló en 5 pacientes al igual que E. coli; Staphylococcus aureus y Epidermidis en 4, Candida albicans en 2, Klebsiella pneumoniae y Enterobacter agglomerans en 1. En 7 pacientes no fue posible el aislamiento de germen.

DISCUSION

La neutropenia derivada tanto de la enfermedad de base como del tratamiento antineoplásico ha sido documentada como el principal factor de riesgo para el inicio de los procesos infecciosos (22).

En este estudio las leucemias comprenden la enfermedad de base más frecuentemente presentada (54%), apoyándose con lo encontrado en la literatura (23). En segundo lugar se encontró a los pacientes con sepsis (9%) como enfermedad de base; en tercer lugar los linfomas (5%) y anemia aplásica (5%).

Se presentó ligero predominio del sexo femenino (52%), siendo similar al reportado por Petrilli y Bianchi (20) con el 58% de predominio en el sexo femenino.

El porcentaje de niños eutróficos predominó sobre los desnutridos. La relación con sangrados fue del 26% a diferencia del estudio de Hughes (24) que reporta el 31% de asociación de infección y hemorragia.

Los sitios más frecuentes de infección fueron el enteral y pulmonar que representaron el 56% en conjunto, manifestado por gastroenteritis y neumonía (30 y 26% respectivamente); así, la otitis media ocupó el tercer lugar con un 13% de frecuencia y el 7% de rinosinusitis que contrasta con el reporte de Petrilli y Bianchi (20) donde el orden reportado es: garganta, oídos, nariz y senos paranasales con el 25% de incidencia.

De los tipos de infección presentada el 51% se consideró clínicamente definida, el 41% microbiológicamente definida y el 8% FOI, mientras que Pizzo y Hathorn (25) reportan infección documentada en el 30% y en el trabajo de EORTC (23) en el 63% de los episodios. Nachman y Honig (26) el 28.5% fueron infecciones documentadas y FOI en el 60.8%. En el trabajo de Pacheco y Avila (27) documentan la infección en el 28% de los pacientes en vida y en el 81% en el postmortem.

En el aislamiento de gérmenes en sangre de los 142 episodios en solo el 27% se aisló un germen, de los cuales el staphylococcus epidermidis fue el principal tanto de gram positivos como de gram negativos y E. coli de los gram negativos.

Pseudomonas aeruginosa ocupó el quinto lugar, mientras que en los estudios de Pizzo y Hathorn (25), así como de Wade y Standiford (28) y Petrilli y Bianchi (20) encontraron staphylococcus aureus y pseudomonas como agentes más frecuentes. El germen más frecuentemente encontrado de todos los cultivos (hemo, uro, cooro, etc.) fue E. coli, ocupando el segundo lugar de los agentes aislados en los hemocultivos. En los pacientes con 2 episodios de fiebre y neutropenia se aisló E. coli más frecuentemente, y en los pacientes con 3 episodios se aisló E. coli y posteriormente Klebsiella pneumoniae.

En los pacientes que presentaron 4 episodios, pseudomonas fue la más frecuente y en aquellos que presentaron 5 episodios Klebsiella fue el germen aislado. De acuerdo al nivel de neutropenia observamos que los gérmenes gram positivos se presentaron en cualquier grado de neutropenia con una frecuencia

practicamente indistinta, mientras que los gram negativos fueron aislados en los grados moderados y severos predominantemente.

Candida albicans se presento en neutropenia moderada y severa y su positividad en los cultivos fue muy baja, sin embargo se ha reportado en la literatura la baja posibilidad de aislamiento para esta (29, 30).

Entre los gérmenes aislados en los pacientes que fallecieron *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli* fueron los más frecuentes.

En el análisis global, las modificaciones en la terapia antimicrobiana inicial se realizó en el 35% de los casos, que concuerda con el estudio de Petrilli y Bianchi (20), y el medicamento más frecuentemente proporcionado fue ceftazidime. El éxito terapéutico se presentó en el 30% de la infección microbiológicamente definida, en el 50% de la clínicamente definida y en el 60% de la FDI, con un análisis global del 70% de éxito, mientras que Nachman y Honig (26) reportan un índice terapéutico del 89.8%, Pizzo y Hathorn (25) del 89 al 91% dependiendo del tipo de esquema utilizado y Petrilli y Bianchi (20) reportan un éxito terapéutico del 92.7 y 86.6% dependiendo también del esquema utilizado.

A pesar de la administración antibiótica intravenosa de amplio espectro, las infecciones de los pacientes neutropénicos conllevan a un pronóstico desfavorable y no es raro que se produzca la muerte por sepsis, siendo el costo económico asociado a las infecciones de evaluación mortal muy elevado (6, 31). Se ha reportado que los factores de crecimiento como: G-CSF, M-CSF, GM-CSF disminuyen la incidencia, gravedad y duración de la

neutropenia inducida por la quimioterapia citotóxica en diversos estudios (32) por lo que el apoyo de estos productos a los agentes antimicrobianos debe ser evaluada.

POBLACION DE PROCEDENCIA FIEBRE Y NEUTROPENIA

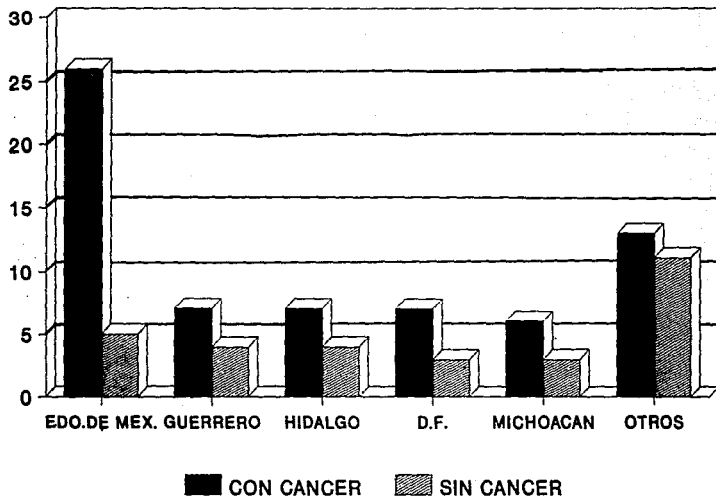


FIGURA 1.

PREDOMINIO SEXUAL FIEBRE Y NEUTROPENIA

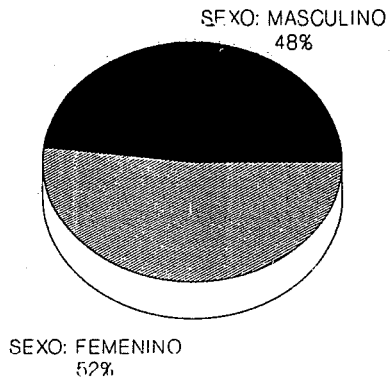


FIGURA 2.

GRUPOS DE EDAD FIEBRE Y NEUTROPENIA

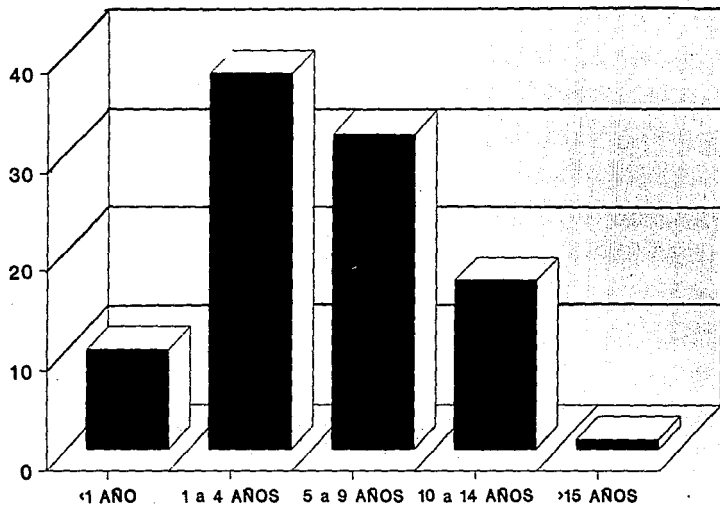


FIGURA 3.

ESTADO NUTRICIONAL FIEBRE Y NEUTROPENIA

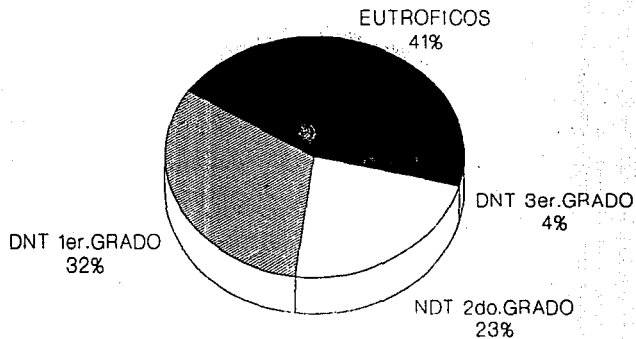


FIGURA 4.

DISTRIBUCION TOTAL DE PACIENTES FIEBRE Y NEUTROPENIA

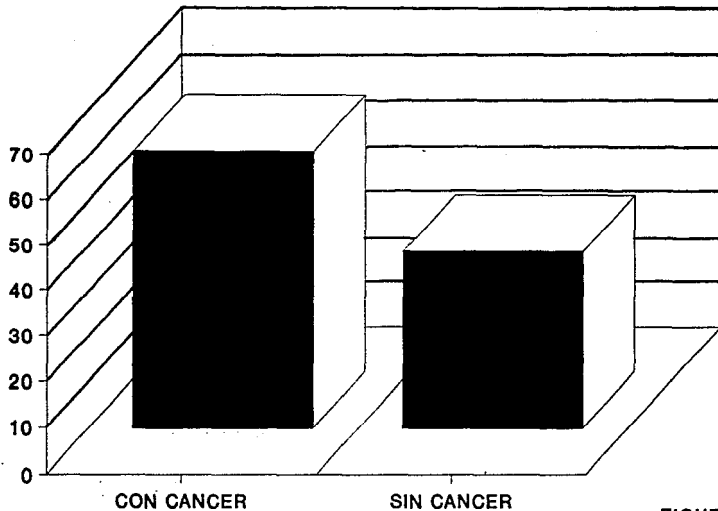
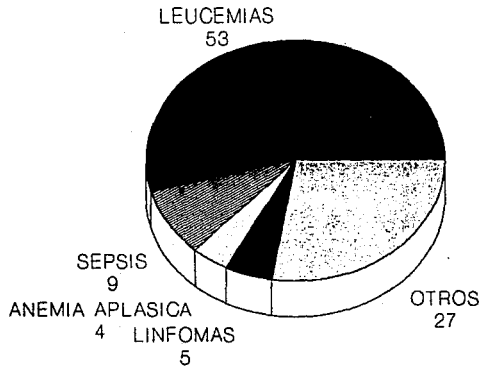


FIGURA 5.

DIAGNOSTICOS DE BASE FIEBRE Y NEUTROPENIA



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Pizzo PA, Megers J. Infections in the cancer patient. Cancer: Principles and practice of oncology, 3 edition, Philadelphia. Rosenbig. 1989; 2099-2133.
- 2.- Santos JI. Tratamiento empirico de fiebre y neutropenia. Racionalización de los esquemas antimicrobianos en el paciente con cáncer. Bol Med Hosp Infant Mex 1989; 46:12 759-760.
- 3.- Tannok IF, Boyd NF, De Boer G et al. A randomised triad of two doses levels of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. Journal of clinical oncology 1988; 6: 1377-1387.
- 4.- Murray N. The importance of dose and dose intensity in lung cancer chemotherapy. Seminars in oncology 1987; 14 (suppl. 4): 23-28.
- 5.- Pizzo PA. After empiric therapy: what to do until the granulocyte comeback. Review M Infectious Diseases 1987; 9 (1): 214-219.
- 6.- Brown AE. Management in the febrile neutropenic patient with cancer: therapeutic considerations. Journal of pediatric 1985; 106 (6): 1035-1042.
- 7.- Lous LJ, Schimpff SC, Achimpf LA, Wiernik PH. Improved prognosis for granulocytopenic patients with gram negative bacteremia. Am J Med 1980; 68: 643-648.
- 8.- Klastersky J. A review of chemoprophylaxis and therapy of bacterial infections in neutropenic patients. Diagn

Microbiol Infect Dis. 1989; 12: 201s-207s.

- 9.- Jawetz E. The use of combinations of antimicrobial drugs. Ann Rev Pharmacol. 1968; 8: 151-170.
- 10.- Young GA, Vicent PC. Drug induced agranulocytosis. Clin haematology. 1980; 9: 483.
- 11.- Pisciotto AV. Drug induced agranulocytosis. Haematologica 1982; 67: 292.
- 12.- Fraumeni JP. Bone marrow depression induced by chloramphenicol of phenyl butazone. Jama 1967; 201: 150-156.
- 13.- Finch SC. Granulocytopenia. Hematology 1977; p. 730.
- 14.- Schimoff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. Am J Med 1986; 80 (suppl 5c): 13-20.
- 15.- Hammond D. Progress in the study, treatment and cure of the cancer of children. In Burchenal JH, Dettgen HF. Ed cancer. Achievements Challenges and prospects for the 1980. New York: Grune and Stratton 1981: 171.
- 16.- Pizzo PA. Granulocytopenia and cancer therapy. Cancer 1984; 54: 2649-2661.
- 17.- Schimoff S, Satteriff W. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. N Engl J Med 1971; 284: 1061-1065.
- 18.- Bown AE. Neutropenia, fever and infection. Am J Med 1984; 76: 421-428
- 19.- Immunocompromised Host Society. The design, analysis and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. J Infect Dis 1990; 161: 397-401.

- 20.- Petrilli AS, Bianchi A, Malaragno R, et al. Evaluación de dos esquemas antimicrobianos en episodios de fiebre y granulocitopenia en niños con cáncer. Bol Med Hosp Infant Mex 1989; 46: 761-766.
- 21.- Ramos G. El crecimiento y desarrollo. R. Archivos de la investigación médica 1975; 6 supl. 1, 32: 45.
- 22.- Brown AE. Neutropenia, fever and infection. Am J Med 1984; 76: 421-428.
- 23.- EORTC. International Antimicrobial Therapy project Group. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. J Infect Dis 1978; 137: 14-97.
- 24.- Hughes WT. Fatal infections in childhood leukemia. Ann J Dis Child 1971; 122: 283-287.
- 25.- Pizzo PA, Hathorn F. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. N Engl J Med 1986; 315: 552-558.
- 26.- Nac-man JB, Honig GR. Fever and neutropenia in children with neoplastic disease cancer 1980; 45: 407-412.
- 27.- Pacheco RA, Avila FC, Silva SM et al. Impacto de las infecciones en la mortalidad de niños con cáncer. Bol Med Hosp Infant Mex 1989; 46: 12: 767-770.
- 28.- Wade JC, Standiford HC. Potential of imipenem as single agent empiric antibiotic therapy of febrile neutropenic patients with cancer. Am J Med 1985; 78: (sup 6 A): 67-72.

- 29.- Meunier-Carpentier F, Kiehn TE, Armstrong D. Fungemia in the immunocompromised host. Am J Med 1981; 71: 363-370.
- 30.- Edwards JE, Lehren RI. Severe candidal infections. Clinical perspective immune defense mechanism and current concepts of therapy. Ann Intern Med 1978; 89: 91-106.
- 31.- D. Hanley P, Easaws J, Rugoh Easaws. Infect Dis. Management of adult patients in chemotherapy. 1982 to 1986. Experience at Stanford University Hospital. Am Journal of medicine 1989; 87: 605-613.
- 32.- Morsty GJ, Campbell, Souza LM et al. Effect of granulocyte colony stimulanting factor in neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. Lancet 1988; 667-672.