

11237
92
Zej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

FEDERICO GOMEZ

FACTORES ASOCIADOS EN LA EVOLUCION DE
PACIENTES ONCOLOGICOS CON NEUTROPENIA
Y FIEBRE.



T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A:
DRA. ANA LILIA RODRIGUEZ VENTURA

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2000

ASESOR: DR. EDGAR BUSTOS CORDOVA

Jefe del Servicio de Urgencias en el Hospital Infantil de México



0276593

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DE 1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

11237
92
20j

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

FEDERICO GOMEZ.

**FACTORES ASOCIADOS EN LA EVOLUCION DE PACIENTES
ONCOLOGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
PEDIATRIA MEDICA**

PRESENTA:

DRA. ANA LILIA RODRIGUEZ VENTURA.



**SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA**

2006


ASESOR: DR. EDGAR BUSTOS CORDOVA.

Jefe del Servicio de Urgencias en el Hospital Infantil de México.

México, D.F., septiembre de 1999.

A MIS PADRES,

Por su invaluable esfuerzo al brindarnos su mejor legado, la Educación.

A MI ESPOSO,

Por todo su gran amor, ayuda y comprensión, además del mejor ejemplo de entrega, constancia y tenacidad en todos sus objetivos.

A MIS HERMANOS,

Por crecer juntos en todos los aspectos, querernos y ayudarnos a pesar de todo.

A MI ABUELO Y A MI TIO,

Por contagiarme su entusiasmo por la docencia.

A MI TUTOR DEL PROGRAMA MAIMONIDES,

Por apoyarme y enseñarme, sin él mi visión médica habría sido diferente.

A TODOS MIS MAESTROS Y AMIGOS,

Por formar parte importante de mi vida.

Y A TODOS NUESTROS NIÑOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO,

Por permitirnos aprender de ellos tantos aspectos médicos y humanísticos, su espontaneidad, su libertad, su amor a la vida, su instinto de sobrevivencia. Gracias Donovan, Beto, Jesús, César, y todos los que están y los que ya se fueron, continuemos luchando hasta el final.



SUBDIRECCIÓN DE
ENSEÑANZA

INDICE

1. ANTECEDENTES	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
3. HIPOTESIS.....	6
4. OBJETIVOS.....	7
5. JUSTIFICACION.....	8
6. PACIENTES Y METODOS.....	9
7. RESULTADOS.....	11
8. DISCUSION.....	21
9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	24

ANTECEDENTES.

Las infecciones en pacientes inmunocomprometidos oncológicos son debidas a los defectos en los mecanismos de defensa inducidos por la enfermedad de base, por las alteraciones causadas por diversos agentes citotóxicos quimioterapéuticos y por los múltiples procedimientos invasivos a los que se ven sometidos. Neutropenia, en este tipo de pacientes, se define como una cuenta total de neutrófilos menor o igual a $500/\text{mm}^3$ y se considera el principal factor de riesgo en la presentación de infecciones, siendo directamente proporcional a su severidad y duración (menos de $100/\text{mm}^3$ y duración mayor de 2 semanas). La fiebre se determina con una medición mayor de 38.3 C , sin una causa ambiental evidente, o 2 tomas de 38 C en horas distintas durante el día (1).

Hasta principios de la década de los ochentas un foco infeccioso por clínica o microbiología, se identificaba en un 60-75% de los pacientes neutropénicos febriles, pero en los últimos 20 años sólo se identifica en el 25-30% de los casos (2).

Roguin y colaboradores (3) estudiaron 149 episodios de neutropenia y fiebre en un periodo de 4 años y encontraron como principales enfermedades neoplásicas de base la leucemia (41%), linfoma (21%), rhabdomyosarcoma (7%), sarcoma (5%), tumor de Ewing (5%) y osteosarcoma (4%); en el 36% de los casos se documentó proceso infeccioso y en 14% de los casos los hemocultivos fueron positivos, siendo los principales microorganismos aislados estafilococo (coagulasa negativo y positivo) y pseudomonas.

Pizzo (4) menciona que en las décadas de los 60's y 70's los gérmenes aislados eran *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli* y *Klebsiella pneumoniae*; en los 80's se aislaron principalmente gram positivos; y los sitios de infección localizados son la cavidad oral, senos paranasales, tracto respiratorio, región perianal y tejidos blandos. En Argentina, un estudio de 6 años que analizó 863 casos de neutropenia y fiebre, reportó una mayor asociación con tumores sólidos (45%) y con leucemia linfoblástica en el 29% de los casos, clínicamente se determinó el sitio de infección en el 53% y la bacteremia se documentó sólo en un 13%, aislando principalmente gram positivos, en el 47% de los hemocultivos (5).

En el estudio de Bhatti et al (6) se aislaron gram negativos en un 52.9%, gram positivos en el 33.9%, parásitos en el 13.2%; *Salmonella paratyphi B* fue el más comúnmente aislado, seguido de *Pseudomonas aeruginosa*; *E. coli* fue la que mayor resistencia mostró en los antibiogramas.

La evaluación inicial debe incluir una examinación física meticulosa para identificar el sitio de infección, incluso tacto rectal en búsqueda de abscesos o en caso de catéteres, seguir el trayecto de éstos para descartar la posibilidad de infección en el trayecto (7). Así mismo es importante la toma de cultivos antes de iniciar el esquema antimicrobiano con el fin de identificar lo antes posible el germen causal del proceso infeccioso; en el estudio de Miranda (8) se documentaron los episodios de neutropenia y fiebre con un aislamiento microbiológico del 33.3% al tomar hemocultivos antes de iniciar la terapia antimicrobiana, aislando gram positivos en un 38% de los casos y gram negativos en un 49%.

Pizzo y colaboradores (9) reportan la posibilidad de infecciones por otro tipo de microorganismos como hongos, virus y parásitos, siendo los principales *Candida* y *Aspergillus* en el primer grupo, *Herpes simplex*, *Varicella zooster* y *Cytomegalovirus* en el 2º grupo y *Pneumocystis carinii* en el último. En el caso de infección micótica se ha utilizado anfotericina B, pero el estudio de Malik (10) reporta igual efectividad y menos toxicidad utilizando fluconazol 400mg al día VO.

Los pacientes neutropénicos febriles son considerados de bajo riesgo para desarrollar septicemia u otras infecciones durante su hospitalización cuando hay evidencia de recuperación medular (aumentan cifras de monocitos, plaquetas o neutrófilos), hemocultivos negativos, afebriles por más de 24 hrs., infección localizada bajo control, facilidad de regresar al hospital en caso de fiebre recurrente u otras complicaciones, neoplasia en remisión, 10 o más días postquimioterapia, buen estado general, sin disfunción orgánica a otro nivel, mayores de 1 año, sin evidencia de mucositis, diarrea, infección perianal, celulitis extensa o neumonía (11). Nucci et al (12) en Brasil, encontraron como factores de riesgo para superinfecciones (las que ocurren durante la terapia antimicrobiana o dentro de la primer semana posterior al esquema antibacteriano) mayor duración de neutropenia severa, el uso de quinolonas como profilaxis, la presencia de catéter venoso central y la persistencia de fiebre después de 3 días de haberse iniciado el antibiótico.

Aquino y colaboradores (13) analizaron 330 episodios de neutropenia y fiebre en los cuales se suspendieron antibióticos antes de tener una cuenta total de neutrófilos superior a 500 células/mm³ al tener hemocultivos estériles, permanecer afebriles más de 24 hrs., en buen estado general y con evidencia de recuperación medular, presentando sólo 21 casos, es decir, el 6%, fiebre recurrente durante los subsecuentes 7 días .

Para Jones et al (14), el principal factor de riesgo de fiebre recurrente se correlacionó con la cuenta absoluta de neutrófilos y de monocitos, es decir, con un potencial pobre de recuperación medular. Otros autores encontraron una incidencia de infección incrementada en pacientes con leucemia de reciente diagnóstico en comparación con los casos de leucemia en remisión. Santolaya y colaboradores (15) en Chile, estudiaron 238 episodios de neutropenia y fiebre en un periodo de 2 años, encontrando que con 3 días de terapia antimicrobiana empírica sin encontrar foco infeccioso clínico ni aislamiento por cultivos, son suficientes y seguros, sin encontrar riesgo de superinfecciones .

Wacker y colaboradores (16) encontraron que sin infección documentada o en casos de infecciones leves se puede concluir el tratamiento antes de la recuperación medular si el paciente está afebril y en buenas condiciones generales. Otro estudio determinó grados de riesgo para bacteremia de acuerdo a las cifras de neutrófilos y grado de fiebre (17).

Un estudio en Alemania reportó el uso de ceftriaxona IV en pacientes neutropénicos febriles de bajo riesgo y clínicamente estables, manejados de forma ambulatoria, sólo fue necesario hospitalizar al 24% de los casos, sin relacionarse muerte por infección (18). En otro estudio se comparó monoterapia empírica con meropenem vs. ceftazidima, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a efectividad y seguridad (19). Malik (20) en Pakistán, encontró que la ofloxacina oral como terapia ambulatoria puede ser una alternativa para aquellos pacientes que no pueden ser hospitalizados. Un estudio en Estocolmo, comparó el uso de triptoproprim/sulfametoxazol más amikacina vs. Ceftazidime en hospitales con baja frecuencia de aislamiento de *Pseudomonas*, encontrando igual efectividad pero mayor accesibilidad por el bajo costo con el primer esquema (21).

Giamarellou (1) propone como terapia antimicrobiana inicial la combinación de beta lactámico de amplio espectro más un aminoglucósido, la combinación de 2 beta lactámicos o bien, la monoterapia con un antibiótico de amplio espectro y que de forma ideal se debe iniciar el régimen terapéutico de acuerdo a los patógenos predominantes en cada hospital y en relación a la sensibilidad de éstos a los diversos antimicrobianos.

En cuanto al uso de factores estimuladores de granulocitos y macrófagos se ha visto una duración significativamente acortada de la neutropenia, de la fiebre y de la hospitalización después de la aplicación de quimioterapia de bajo riesgo (22). Mitchell y colaboradores (23) utilizaron factor estimulador de granulocitos a 5mcg/kgd y encontraron que los pacientes tuvieron una menor estancia hospitalaria y menos días de antibióticos.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN LA EVOLUCION DE PACIENTES ONCOLOGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuáles son los factores asociados en la evolución de los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre?

HIPOTESIS.

- 1) La quimioterapia utilizada y los días postquimioterapia influyen en la presentación de neutropenia y fiebre.
- 2) La identificación bacteriana en cultivos y la presencia de 2 o más sitios de infección son factores de riesgo en la evolución de los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre.
- 3) El uso de ciertos esquemas de antibióticos es determinante en la evolución de los pacientes.
- 4) Los factores estimuladores de granulocitos disminuyen los días de hospitalización de los pacientes neutropénicos febriles al aumentar la cifra de neutrófilos.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN LA EVOLUCION DE PACIENTES ONCOLOGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuáles son los factores asociados en la evolución de los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre?.

HIPOTESIS.

- 1) La quimioterapia utilizada y los días postquimioterapia influyen en la presentación de neutropenia y fiebre.
- 2) La identificación bacteriana en cultivos y la presencia de 2 o más sitios de infección son factores de riesgo en la evolución de los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre.
- 3) El uso de ciertos esquemas de antibióticos es determinante en la evolución de los pacientes.
- 4) Los factores estimuladores de granulocitos disminuyen los días de hospitalización de los pacientes neutropénicos febriles al aumentar la cifra de neutrófilos.

OBJETIVOS.

1. Identificar los factores asociados a este padecimiento, tales como sexo, edad, diagnóstico de base, quimioterapia utilizada, días postquimioterapia, identificación bacteriana en cultivos, focos infecciosos localizados, antibióticos empleados, ausencia o presencia de recuperación medular, grado y duración de neutropenia, utilización de factores estimuladores de granulocitos, complicaciones y días de estancia intrahospitalaria.
2. Determinar el porcentaje en el cual se identifican microorganismos y cuáles son los más comúnmente aislados.
3. Señalar los esquemas de antibióticos utilizados como terapéutica inicial y aquéllos que requirieron cambios.
4. Investigar si el uso de factor estimulador de granulocitos disminuye las complicaciones y los días de hospitalización.
5. Aportar propuestas para mejorar el manejo integral de los pacientes con neutropenia y fiebre.

JUSTIFICACION.

En nuestro Hospital existe una gran demanda de pacientes oncológicos que por su padecimiento de base o la quimioterapia utilizada cursan con neutropenia y fiebre. Se desea investigar su frecuencia en el servicio de Urgencias del Hospital Infantil de México, sus factores asociados a la presentación y evolución (curación o complicaciones) con el fin de tener más información acerca de esta entidad clínica y sobre todo datos correspondientes a la idiosincrasia de pacientes mexicanos, pues pueden existir ciertas diferencias en cuanto a lo reportado por la literatura extranjera o incluso estudios realizados en México pero en otros hospitales. Así, al identificar los factores asociados en la evolución de los pacientes, hacia la curación o complicaciones, podríamos proponer posibles soluciones para proporcionar un tratamiento óptimo a nuestros pacientes oncológicos.

PACIENTES Y METODOS.

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo.

POBLACION DE ESTUDIO.

Pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre que acudieron al servicio de Urgencias durante enero a junio de 1999.

CRITERIOS DE INCLUSION.

Edad de 1 mes a 18 años.

Padecimiento oncológico de base.

Sexo masculino o femenino.

Fiebre referida al interrogatorio y/o corroborada en el Hospital.

Neutropenia (500 o menos neutrófilos totales).

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes con neutropenia y fiebre por cualquier padecimiento no oncológico (VIH, etc.).

Se estudiaron 135 casos de pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre, internados inicialmente en el servicio de Urgencias de enero a junio de 1999 con foco infeccioso o sin éste al momento de su ingreso y se llenó una hoja de captación de datos, los cuales eran los siguientes:

1. Registro y fecha del episodio.
2. Edad y sexo.
3. Padecimiento de base.
4. Quimioterapia utilizada y días postquimioterapia.
5. Foco(s) infeccioso(s) al ingreso.
6. Foco(s) infeccioso(s) desarrollados posteriormente.
7. Biometría hemática inicial y al egreso.
8. Identificación de microorganismos en cultivos.
9. Antibióticos empleados y si se requirieron cambios de los mismos.
10. Uso de factores estimuladores de granulocitos.
11. Complicaciones.
12. Días de estancia intrahospitalaria.

Posteriormente se analizó la información obtenida y se determinaron porcentajes, promedios y rangos con la finalidad de establecer los factores asociados a la presentación, curación y complicaciones de neutropenia y fiebre en la población estudiada.

RESULTADOS.

Se analizaron 135 casos de neutropenia y fiebre en 76 pacientes oncológicos que acudieron al servicio de Urgencias, 55 sin foco infeccioso (40%) y 80 con foco infeccioso (60%). El 62% (83 casos) correspondió al sexo masculino y el 38% (52 casos) al sexo femenino. El 41% de los pacientes se encontraron en edad escolar -56 casos-, el 32% en edad preescolar -44 casos- y el resto correspondió a lactantes (25 casos, 18%) y adolescentes (10 casos, 9%). El rango de edad fue de 5 meses a 16 años y el promedio fue de 6.5 años. De los 76 pacientes estudiados, 40 presentaron casos únicos en el periodo estudiado, es decir, el 53% de l total, 19 tuvieron 2 episodios (25%), 12 presentaron 3 casos (16%), 4 tuvieron 4 casos -5%- y 1 paciente 5 casos (1%).

CARACTERISTICAS	NO.DE CASOS	PORCENTAJES
SEXO MASCULINO	83 casos	62%
SEXO FEMENINO	52 casos	38%
CON FOCO INFEC.	55 casos	40%
SIN FOCO INFEC.	80 casos	60%

Las neoplasias hematológicas ocuparon el primer lugar como padecimiento de base, 65 casos de LLA (48%), 13 casos de LNLA (10%), 7 casos de linfomas (5%) y 7 casos de histiocitosis (5%), siendo un total de 68% contra un 32% de tumores sólidos, siendo el más frecuente el rabdomiosarcoma -13 casos-, tumores de SNC -7 casos- y osteosarcomas -7 casos- , el resto fueron tumores neuroectodérmicos primitivos, Wilms, retinoblastoma, hepatoblastoma, seonos endodérmicos y sarcoma.

NEOPLASIAS	NO. DE CASOS	PORCENTAJES
Leucemia linfoblástica	65 casos	48%
Leucemia no linfoblástica	13 casos	10%
Linfomas	7 casos	5%
Histiocitosis	7 casos	5 %
Rabdomiosarcoma	13 casos	10%
Osteosarcomas	7 casos	5%
Otros tumores sólidos	23 casos	17%

Los quimioterapéuticos de mayor frecuencia relacionados con estos episodios de neutropenia y fiebre, fueron:

Etopósido - VP16-	65 casos	48%
Vincristina	43 casos	32%
Ciclofosfamida	39 casos	29%
Arabinósido C	30 casos	22%
Metotrexate	23 casos	17%
L-asparaginasa	19casos	14%
Daunorrubicina	19 casos	14%
Carboplatino	13 casos	10%
Adriamicina	13 casos	10%
Dexametasona	8 casos	6%

Los días transcurridos postquimioterapia se ubicaron entre 5 y 10 días en el 49% de los casos, entre 1 y 4 días el 26% de los casos y 11 días o más en el 25% restante.

DIAS POSTQUIMIOTX	NO. DE CASOS	PORCENTAJES
De 5 a 10 días	66	49%
De 1 a 4 días	35	26%
De 11 días o más	34	25%

Los principales focos infecciosos detectados al ingreso fueron faringoamigdalitis en 26 casos (32%), otitis media aguda en 20 casos (25%), gastroenteritis en 15 casos (18%), neumonías en 9 casos (11%) y celulitis en 8 casos (10%), sinusitis 4 casos (5%), IVU 3 casos (4%) y el resto un absceso oral, herpes oral y colitis neutropénica. Se registraron 8 casos donde hubo 2 o más procesos infecciosos desde su ingreso, es decir el 10% del total de 80.

CON FOCO INFECCIOSO	NO. DE CASOS	PORCENTAJES
Faringoamigdalitis (FA)	26	32%
Otitis media aguda (OMA)	20	25%
Gastroenteritis (GEPI)	15	18%
Neumonías	9	11%
Celulitis	8	10%
Sinusitis	4	5%
Infección urinaria	3	4%
Otros	3	4%

Posteriormente desarrollaron focos infecciosos agregados el 31% de los episodios estudiados -25 casos-, siendo los más frecuentes neumonías intrahospitalarias -6 casos-, celulitis -4 casos- sinusitis y otitis media -3 casos cada uno-, gastroenteritis 2 casos, candidiasis esofágica 2 casos, abscesos 2 casos y el resto colitis neutropénica, otitis externa y micosis sistémica.

FOCOS AGREGADOS	NO. DE CASOS	PORCENTAJES
Neumonías intrahospitalarias	6	24%
Celulitis	4	16%
Sinusitis	3	12%
Otitis media aguda	3	12%
Gastroenteritis	2	8%
Candidiasis esofágica	2	8%
Abscesos	2	8%
Otros	3	12%

Respecto a los 55 casos sin foco infeccioso localizado a su ingreso, se identificó posteriormente la presencia de neumonías intrahospitalarias, candidiasis esofágica y gastroenteritis en 18 casos (6 cada uno), otitis media aguda, celulitis y sinusitis en 9 casos (3 cada uno), y un caso de micosis visceral, colitis neutropénica, absceso rectal, parasitosis, otitis externa y parotiditis, respectivamente, siendo un total de 33 infecciones en 55 pacientes, es decir en el 60% de los casos; en 12 casos las infecciones agregadas fueron 2 o más, es decir, el 22% del total de este grupo.

INFECCION DETECTADA	NO. DE CASOS	PORCENTAJES
Neumonías intrahospitalarias	6	11%
Candidiasis esofágica	6	11%
Gastroenteritis (GEPI)	6	11%
Otitis media aguda (OMA)	3	5.5%
Celulitis	3	5.5%
Sinusitis	3	5.5%
Otras	6	11%

La identificación de microorganismos se logró en 25 casos del total de episodios estudiados (18.5%), descartándose 3 hemocultivos que se consideraron probable contaminación por parte del laboratorio y sin correlación clínica por los médicos tratantes, se aislaron un total de 33 gérmenes, de los cuales 20 (60%) se identificaron como gram negativos (9 pseudomonas -27% del total-, 4 E. Coli -12%-, 3 K.pneumoniae -9%-, 2 Salmonella B -6%-, 1 Enterobacter cloacae y 1 Enterococcus sp.), 11 correspondieron a gram positivos, o sea, el 33% (4 cocos gram positivos no especificados -12%-, 4 Staph. aureus -12%-, 2 Neumococos -6%-, y 1 cocobacilo H. influenzae Gpo. B) y 2 levaduras, lo cual correspondió al 7% restante del total de microorganismos aislados.

GERMENES AISLADOS	NO. DE CASOS	PORCENTAJE
GRAM NEGATIVOS	20	60%
A) Pseudomonas	9	27%
B) E.coli	4	12%
C) K.pneumoniae	3	9%
D) Salmonella	2	6%
E) Otros	2	6%
GRAM POSITIVOS	11	33%
A) Staph. aureus	4	12%
B) Neumococo	2	6%
C) H.influenzae	1	3%
HONGOS	2	6%

A continuación se colocará en un cuadro los gérmenes aislados en 6 pacientes correspondientes al grupo sin foco infecciosos localizado, para correlacionar algunas características clínicas.

CULTIVOS	GERMENES	LEUCOCITOS Y NT	CAMBIO DE AB	INFECCION AGREGADA	DIAS DE EI
Hemocultivos central y periférico. Punta de catéter y secreción en Inserc.	P. aeruginosa E. coli	500 y 96	SI (Cefalotina amikacina)	Gastroenteritis y celulitis	25
Hemocultivo Perif.	Neumococo	600 y 56	SI (cefalotina A)	Gastroenteritis Y Otitis media	22
emocultivos central y arterial Hemocultivo Perif.	P. aeruginosa Staph. aureus	600 y S/D	SI (clindamicina-amikacina)	Absceso perianal	18
Hemocultivo Perif.	E.coli	300 y S/D	SI (cefalotina amik)	Neumonía	11
Urocultivo	P.aeruginosa	200 y 36	SI (cefalotina amik)	Candidiasis esofágica, IVU	17
Hemocultivo	E. coli	200 y S/D	NO (amika-clinda)	No se agregó foco infeccioso	9

S/D= Sin diferencial. NT=Neutrófilos totales. AB=Antibióticos. EI=Estancia intrahospitalaria.

Cuadro que especifica características asociadas en los pacientes con foco infeccioso localizado desde su ingreso y con microorganismos aislados en cultivos.

INFECCION	CULTIVOS	GERMENES	LEUC. Y NT	CAMBIO DE AB	D.DE EIH	COMPLICACIONES
Neumonía	Hemocultivo	P.aeruginosa	500 y S/D	SI (clinda-Amikacina)	15	NO
Infección urinaria	Urocultivo	K.pneumoniae Pseudomonas	800 y 320	SI (cefotaxima-amika)	14	Gérmén multirresistente
Otitis media (OMA)	Hemocultivo	Coco gram + y levaduras	200 y 64	SI (cefuroxima-amik)	15	Hipokalemia RIS
Gastroenteritis (GEPI) + Faringoamigd	Hemocultivo	Coco gram +	900 Y 27	SI (ceftriaxona-amik)	11	Sinusitis + Otitis media
Ectima gangrenoso + Otitis media	Hemocultivo Y de piel	Staph. aureus	400 y S/D	SI (ceftazidima amikacina)	15	Neumonía + sinusitis.HIC MUERTE
Faringoamigdalitis (FA)	Piel	C.albicans	700 y 84	SI (cefalotina-amika)	48	Micosis esplénica
GEPI	Hemocultivo Central Hemo P y piel	Staph.coagula Sa Neg. P.aeruginosa	1000 Y 200	SI (TMP/SMZ-amikacina)	4	Otitis externa. MUERTE
GEPI y celulitis	Hemo C y P Punta del cat.	K.pneumoniae Staph. aureus	200 y S/D	SI (ceftriaxona amik)	20	NO
OMA	3 Hemocultivos	P. aeruginosa	1000, S/D	SI (clinda-amikacina)	4	Neumonía y MUERTE
Otitis media aguda (OMA)	Cultivo de timpanocentesis	H.influenzae tipo B y neumococo	1000, 113	SI (cefuroxima-amikacina)	14	SI. Neumonía intrahospitalaria
GEPI	Hemocultivo	P.aeruginosa	400 y S/D	SI (clinda-amikacina)	1	SI. Absceso Perianal y MUERTE
Celulitis	Hemocultivo	Staph. aureus	1100 y 71	NO (dicloxacilina)	18	Absceso de celulitis
Herpes labial	Hemocultivo	Salmonella B	1400 y 70	SI (cefalotina amika)	17	Ileo por vincristina
GEPI	Urocultivo	Enterococcus	200 y 23	SI (TMP/SMZ-Amik)	5	Neumonía y colitis N. MUERTE

Celulitis orbitaria	Hemocultivo Urocultivo	P.aeruginosa E. coli	300 y 100	NO (cefotaxima-amik)	1	MUERTE
GEPI	Hemos C y P	K.pneumoniae	800 y S/D	SI (TMP/SMZ-amik)	3	Neumonía y CN. Muerte
Celulitis	Hemocultivo	Staph.coagulasa negativo	800 y 120	NO (dicloxacilina am)	4	NO
FA + GEPI	Hemocultivo	E. cloacae	1200 y 45	SI (cefotaxima-amika)	8	Neumonía intrahosp.
OMA	Hemocultivo	Salmonella B	500 y S/D	NO (cefuroxima-amik)	6	NO

NT=Neutrófilos totales. AB=Antibióticos. EIH=Estancia intrahospitalaria. CN=Colitis N.

De los 19 casos con foco infeccioso al ingreso, se registraron 7 fallecimientos, correspondiendo al 36.8% de dichos casos, al 5% del total de los casos estudiados (135) y al 70% del total correspondiente a los pacientes fallecidos, cuyo número fue 10. Tres pacientes de los fallecidos (3/7 -43%-) tuvieron un esquema inicial con TMP/SMZ y amikacina, 2 con clindamicina amikacina 28%, 1 ceftazidima-amikacina 14%, y 1 con cefotaxima-amikacina 14%. De estos 7 pacientes, 6 murieron por choque séptico y 1 por una probable hemorragia intracraneana. En los casos de choque séptico se aislaron gérmenes gram negativos, en 4 P.aeruginosa, en 1 Enterococcus sp., en otro K.pneumoniae y en el caso de muerte por HIC, se aisló Staph. aureus.

Al ingresar, el 31% de los pacientes tuvo menos de 500 leucocitos, el 46% entre 500 y 1000 y el 22% entre 1000 y 5000. Solo se realizaron 60 diferenciales, de las cuales, un 67% presentó neutropenia severa (menos de 100 neutrófilos totales), el 33% restante tuvo entre 500 y 200 neutrófilos totales. El 44% ingresó con trombocitopenia severa, menos de 20000 plaquetas y sólo el 8% tuvo 150 mil plaquetas o más.

Al egresar no se pudo comparar adecuadamente la mejoría porque a un 25% de los pacientes no se realizó biometría hemática o no se encontró el reporte, de los 101 casos que si se tuvo biometría de control, el 61% presentó leucocitos de 1000 a 5000, el 17% más de 5000, el 74% con más de 500 neutrófilos totales y el 61% con más de 21000 plaquetas pero menos de 149000. El 93% de los casos con anemia por Hb entre 5 y 11 y sólo un 4% con Hb de 4 o menos y el 3% restante sin anemia, no se comparó al egreso porque la mayoría recibió transfusiones de GRE.

BIOMETRIA HEMATICA	NO. DE CASOS	PORCENTAJES
Leucopenia (500-1000/ml)	62	46%
Leucopenia (menos de 500)	42	31%
Leucopenia (1000-5000/ml)	31	22%
Neutropenia severa (100 o menos neutrófilos/ml)	40	67%
Neutropenia (500 a 100/ml)	20	33%

En los episodios con foco infeccioso identificado se indicó cefuroxima amikacina en el 34% de los casos, cefalotina amikacina en el 19%, cefotaxime amikacina en el 12.5%, ceftriaxona amikacina en el 11%, clindamicina amikacina en el 10% de los casos, dicloxacilina amikacina en el 4%, TMP/SMZ en 4 casos 5%, ceftazidima amikacina en 2 casos 2.5% y en un caso clindamicina cefotaxima y amoxicilina + clavulanato. En el 49% de los casos se cambió el esquema inicial, cerca de la mitad de los pacientes que inicialmente se trataron con cefuroxima amikacina 12 de los 27 casos, es decir un 44%, y en 2 terceras partes de los que recibieron cefalotina amikacina, en todos los tratados inicialmente con TMP/SMZ amikacina y ceftazidima amikacina.

En los casos sin foco infeccioso, en un 85% se indicó cefalotina amikacina (46 casos de 55), requiriendo cambio de este esquema un 43% del total, el 9% recibió clindamicina amikacina, requiriendo cambio 2 de los 5 casos con este tratamiento inicial.

Las complicaciones más frecuentes fueron las infecciones agregadas, en 47 casos, es decir, el 35% de todos los casos, 10 casos -7.4%- de muerte, 9 por choque séptico y 1 por HIC, en 6 casos -4.4%- hubo reingreso al hospital en las primeras 72 hrs., en 3 casos -2.2%- se documentó hipokalemia.

COMPLICACIONES	NO. DE CASOS	PORCENTAJES
Infecciones agregadas	47	35%
Choque séptico	9	6.6%
Muerte	10	7.4%
Reingreso las. 72 hrs.	6	4.4%
Hipokalemia	3	2.2%

El factor estimulador de granulocitos sólo se utilizó en 7 casos, el 5% del total, encontrando un rango de días de estancia intrahospitalaria de 3 a 9 días, con un promedio de 6 días y sólo en un caso fallecimiento al 4º. día de estancia hospitalaria, los demás sin complicaciones.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Los días de estancia intrahospitalaria fueron de 3 a 7 días en el 37% de los casos, de 1 a 2 días en el 23% de los casos, al igual de de 1 a 2 semanas y el resto se hospitalizó más de 2 semanas (15%), con un rango de 1 día a 48 días, y un promedio de 7 días en general, tanto los casos con foco infeccioso como los que no tenían foco infecciosos identificado a su ingreso. En los pacientes con 2 focos infecciosos al ingreso o que desarrollaron durante su estancia 2 o más procesos infecciosos, tuvieron un rango de hospitalización de 2 a 20 días, con un promedio de 9 días. Y en los casos donde se aislaron microorganismos (exceptuando los casos de choque séptico por su rápida evolución hacia la muerte), se observó un rango de 4 a 48 días, con un promedio de 16 días.

DISCUSION.

A diferencia de lo reportado por Paganini (5) y de manera muy similar al estudio de Roguín (3), encontramos que el 68% de nuestros casos tienen como diagnóstico de base neoplasias hematológicas y el 32% tumores sólidos. Observamos que los 5 quimioterapéuticos más agresivos fueron etopósido VP16, vincristina, ciclofosfamida, Arabinósido C y metotrexate, por lo cual debería valorarse la aplicación de factor estimulador de granulocitos desde un inicio.

Stephen et al (2) reportan que en los últimos 20 años se identifica foco infeccioso por clínica o microbiología sólo en un 25-30% de los casos, lo cual difiere con nuestros hallazgos, pues clínicamente encontramos foco infeccioso en un 60% de los casos, lo cual podría explicarse porque nuestros niños presentan desnutrición y condiciones de vivienda precarias, en hacinamiento y sin los medios óptimos para llevar una adecuada higiene, por lo que todos estos factores probablemente aumenten la frecuencia de procesos infecciosos y por ello es mayor a la encontrada por este autor; por otro lado también existe la posibilidad del sobrediagnóstico en gastroenteritis y faringoamigdalitis, pues muchas veces la diarrea es efecto colateral de la misma quimioterapia y sólo por tener una faringe hiperémica sin más datos se considera infección en la misma.

Se aislaron gérmenes en 25 casos (18.5% del total), reportándose 33 gérmenes, pues en algunos casos se identificaron 2 o más microorganismos, lo cual es un poco inferior a lo reportado por Miranda (8), tal vez la diferencia radica en que, por ser un estudio prospectivo, se tuvo cuidado en realizar siempre los cultivos antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano y en el nuestro no tenemos la seguridad de ello, o bien, podría ser que en ese estudio se tomó el número de gérmenes aislados en relación al total de casos estudiados, y de ser así, entonces nuestro porcentaje aumentaría al 24.4%. De cualquier forma, otros autores han reportado aislamientos de microorganismos sólo en un 13 o 14%. En cuanto al tipo de gérmenes aislados, coincidimos con Bhatti (6) quien reporta más de la mitad de gram negativos y 30% gram positivos.

En cuanto al tratamiento antimicrobiano, se observó que es necesario cambiar el esquema inicial o agregar algún otro antibiótico en la mayoría de los casos (cerca del 50%), por procesos infecciosos agregados o por persistir febriles más de 72 hrs. Es importante mencionar que la asociación del esquema TMP/SMZ y amikacina utilizado en niños con diarrea, fue aparentemente perjudicial, pues 3 de 4 pacientes (el 75%) que lo recibieron al inicio, murieron por choque séptico, a diferencia de lo reportado en un estudio de Estocolmo (21), donde no encontraron diferencias de este esquema al compararlo con ceftriaxona, sin embargo debemos tomar en cuenta que las condiciones de vida (nutrición, vivienda, etc.) son diferentes, además se realizó en un hospital con baja incidencia de pseudomonas, y en este estudio encontramos que el principal microorganismo aislado es *Pseudomonas aeruginosa*, por lo tanto, no es aconsejable proporcionar este esquema y menos cuando los niños llegan con datos de respuesta inflamatoria sistémica o sepsis.

No podemos establecer con certeza la severidad de la neutropenia ni su duración, pues en muchos casos no se contó con la diferencial de la biometría hemática ni un control al egreso de los pacientes; sin embargo, observamos que la leucopenia era importante 1000/ml o menos, incluso, la tercera parte de los casos con menos de 500 leucocitos. En dos terceras partes de los casos en los cuales sí se realizó diferencial, se reportó neutropenia severa (menos de 100 neutrófilos totales por ml), siendo hasta de un 73% en los casos donde se aislaron microorganismo.

Tampoco se determina la utilidad del factor estimulador de granulocitos por el número de casos tan bajo en el cual se indicó, aunque el promedio de estancia fue de 6 días, lo que difiere discretamente con el promedio general y es bastante menor que el reportado para los casos donde se aislaron microorganismos, donde la estancia promedio es de 2 semanas o más.

De acuerdo a estos hallazgos, se recomienda lo siguiente:

1. Cuando se indiquen los quimioterapéuticos más mielosupresores, indicar de forma profiláctica la administración de factor estimulador de granulocitos para evitar neutropenias severas y de larga duración que condicionen la presencia de los procesos infecciosos y sus complicaciones.

2. Tomar cultivos antes de iniciar esquema antimicrobiana para aumentar el porcentaje de aislamiento microbiano y revisar con acuciosidad los resultados para así determinar el tipo de flora imperante y con ello indicar el tratamiento ideal; en este estudio se recomienda utilizar ceftazidime por la alta frecuencia en que se aisló Pseudomonas.

3. No utilizar el esquema TMP/SMZ con amikacina por la relación encontrada con choque séptico y posteriormente la muerte, sobre todo en niños que desde un principio tienen respuesta inflamatoria sistémica o desequilibrio hemodinámico.

4. Interrogatorio completo y exploración física detallada de cada paciente al ingresar para diagnosticar con certeza el foco infeccioso y así indicar también el mejor esquema hasta la llegada de cultivos.

5. Realizar biometría hemática con diferencial en todos los casos y de preferencia un control al egresar de hospitalización.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Giamarellou H. Empiric therapy for infections in the febrile neutropenic compromised host. *Med Clin North Am* 1995; 539-78.
2. Chanok SJ, Pizzo PA. Fever in the neutropenic host. *Infect Dis Clin North* 1996; 10:777-93.
3. Roguin A, Kasis I, Ben Arush MW, Sharon R, Berant M. Fever and neutropenia in children with malignant disease. *Pediatr Hematol Oncol* 1996;13:503-10.
4. Pizzo PA. Evaluation of fever in the patient with cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 23:9-16.
5. Paganini H, Bologna R, Debbag R, Casimir L, Gomez S et al. Fever and neutropenia in children with cancer in one pediatric hospital in Argentina. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15:405-13.
6. Bhatti FN, Burney IA, Moid MI, Siddiqui T. Bacterial isolates from neutropenic febrile pediatric patients and their sensitivity patterns to antibiotics. *J Pak Med Assoc* 1998; 48:287-90.
7. Pizzo PA, Rubin M, Frelfeld A, Walsh TJ. The child with cancer and infection I. Empiric therapy for fever and neutropenia and preventive strategies. *The J of Pediatrics* 1991; 119: 679-92.
8. Miranda MG, Belmont L, Villasis MA, Penagos M et al. Empirical antimicrobial therapy in pediatric patients with neutropenia and fever. Risk factors for treatment failure. *Arch Med Res* 1998; 29:331-5.

- 9. Pizzo PA, Rubin M, Frelfeld A, Wals TJ. The child with cancer and infection II. Non bacterial infections. *The J Pediatrics* 1991; 119: 845-57.
- 10. Malik IA, Moid I, Aziz Z, Khan S, Suleman M. A randomized comparison of fluconazole and amphotericine B as empiric anti-fungal agents in cancer patients with prolonged fever and neutropenia. *Am J Med* 1998; 105:478-83.
- 11. Buchanan GR. Approach to treatment of the febrile cancer patient with low risk neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 7:919-44.
- 12. Nucci M, Spector N, Bueno AP, Solza C, Perekmanis T. et al. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. *Clin Inf Dis* 1997; 24:575-9.
- 13. Aquino VM, Tkaczewski I, Buchanan GR. Early discharge of low risk febrile neutropenic children and adolescent with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 25:74-8.
- 14. Jones GR, Konsier GK, Dunaway RP, Gold SH, Cooper HA, Wells RJ. Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with malignancy or hematologic condition. *The J of Pediatrics* 1994; 124:703-9.
- 15. Santolaya ME, Villarroel M, Avendaño MF, Cofre J. Discontinuation of antimicrobial therapy for febril, neutropenic children with cancer, a prospective study. *Clin Infect Dis* 1997; 25:92-7.

16. Wacker T, Halperin DS, Wyss M, Humbert J. Early hospital discharge of children with fever and neutropenia: A prospective study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 298-311.
17. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 919-24.
18. Karthaus M, Egerer G, Kullman KH, Ritte J, Jurgens H. Ceftriaxone in the outpatient treatment of cancer patients with fever and neutropenia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:501-4.
19. Linbland R, Rodjer S, Adriansson M, Andreasson B, et al. Empiric monotherapy for febrile neutropenia a randomized study comparing meropenem with ceftazidim. *Scand J Infect Dis* 1998; 30:237-43.
20. Malik IA. Outpatient management of febrile neutropenia in indigent pediatric patients. *Ann Acad Med Singapore* 1997; 26:742-6.
21. Engervall P, Gunther J, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole plus amikacin versus ceftazidime monotherapy as empirical treatment in patients with neutropenia and fever. *Scand J Infect Dis* 1996; 28:297-303.
22. Ravaud A, Chevreau C, Cany L, et al. Granulocyte macrophage colony stimulating factor in patients neutropenic fever is potent after low risk but no after high risk neutropenic chemotherapy regimens: results of a randomized phase III. *J Clin Oncol* 1998; 16:2930-6.

23. Mitchell PL, Morland B, Stevens MC, Dick G, Easlea D et al. Granulocyte colony stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients. *J Clin Oncol* 1997; 15:1163-70.