

11237  
14



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

"NEUTROPENIA Y FIEBRE EN PACIENTES CON  
TUMOR NEUROECTODERMICO PRIMITIVO"

T E S I S   D E   P O S T G R A D O

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN  
P E D I A T R I A   M É D I C A  
P R E S E N T A :

DRA. ELENA ALVAREZ GUADARRAMA

TUTOR DE TESIS. DR. EDUARDO BENADÓN DARSZON



MEXICO, D.F. SEPTIEMBRE 2002

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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

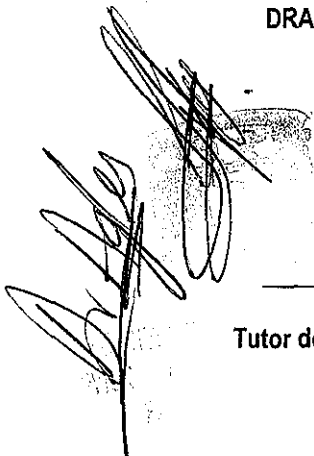
**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
"FEDERICO GÓMEZ"**

**INFECCIONES MAS FRECUENTES EN PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE CON  
TUMOR NEUROECTODERMICO PRIMITIVO**

**TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN  
PEDIATRÍA MÉDICA PRESENTA:**

**DRA. ELENA ALVAREZ GUADARRAMA.**



Tutor de tesis: Dr. Eduardo Benadon Darszon

SUBDIRECCION DE  
ENSEÑANZA

2009

## INDICE

<b>Contenido</b>	<b>Páginas</b>
TITULO.....	1
ANTECEDENTES.....	1
a. TUMOR NEUROECTODERMICO PRIMITIVO	
-Aspectos históricos.....	1
-Definición.....	1
-Epidemiología.....	2
-Edad y sexo.....	2
-Anatomía Patología.....	3
-Genética y Patología molecular.....	4
-Localización.....	5
-Cuadro clínico.....	5
-Estudios de gabinete.....	5
-Diagnostico diferencial.....	6
-Factores pronostico.....	6
-Tratamiento.....	7
b. NEUTROPENIA Y FIEBRE	
-Epidemiología.....	9
-Fisiopatología.....	9
-Etiología.....	9
-Diagnóstico.....	10
-Laboratorio y gabinete.....	10
-Tratamiento.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	13
OBJETIVOS	
a. General.....	14
b. Específicos.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
RESULTADOS.....	17
CONCLUSIONES.....	24
BIBLIOGRAFIA.....	25
ANEXO A.....	28

## **DEDICATORIA**

**A MIS PADRES QUE LES DEBO LA VIDA**

**A ROLANDO MAYORGA SERNA AL CUAL AMO SOBRE TODAS LAS COSAS**

**A MIS HERMANOS JOSEFINA ALVAREZ Y DANIEL ALVAREZ QUE ME  
APOYARON EN TODO MOMENTO**

**A MIS PACIENTES CON LOS CUALES HE CRECIDO COMO PERSONA Y  
COMO PROFESIONISTA**

## AGRADECIMIENTOS

A DIOS POR PERMITIRME LA DICHA DE REALIZAR MIS SUEÑOS

A MIS PADRES EL DR. JOSE LUIS ALVAREZ GERMAN Y QFI ELENA GUADARRAMA ZAVALETA, POR SER MI PRINCIPAL INSPIRACIÓN EN LA VIDA Y POR ESTAR SIEMPRE A MI LADO CON SU APOYO INCONDICIONAL.

A MIS HERMANOS POR EMBELLECEER MI VIDA EN TODO MOMENTO.

A UNA PERSONA MUY ESPECIAL POR CONFIAR EN MI, POR DARME TODO SU APOYO EN LAS BUENAS Y EN LAS MALAS, POR LA QUE LUCHO DIA A DIA Y QUE SABE QUE OCUPA UN LUGAR MUY IMPORTANTE EN MI CORAZON ROLANDO MAYORGA SERNA YA QUE GRACIAS A TI SIEMPRE MIRE HACIA ARRIBA. TAXS

DESEO MANIFESTAR MI PROFUNDA GRATITUD AL DR. EDUARDO BENADON DARZON POR SU ORIENTACIÓN, PACIENCIA Y GUIA EN LA ELABORACIÓN DE ESTE TRABAJO.

A TODOS MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS DE RESIDENCIA LOS CUALES FUERON UN GRAN APOYO PARA MI DESARROLLO PROFESIONAL.

AGRADEZCO AL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GOMEZ" POR TANTOS MOMENTOS INOLVIDABLES.

POR ULTIMO DESEO AGRADECER A TODOS LOS NIÑOS DE MÉXICO QUE HICIERON QUE REAFIRMARA CON SUS SONRISAS MI VOCACIÓN POR LA PEDIATRIA

## **TUMOR NEUROECTODERMICO PRIMITIVO**

Bajo el término de tumor neuroectodérmico primitivo incluimos a un grupo heterogéneo de neoplasias formadas por células redondas de pequeño tamaño, que ofrecen localizaciones anatómicas muy diversas, afectando preferentemente al hueso pero también apareciendo en partes blandas y en distintos órganos.

### **1.-ASPECTOS HISTORICOS**

En 1979 Askin y cols. comunicaron la existencia de un grupo de neoplasias indiferenciadas formadas por células redondas de localización toracopulmonar, presentes también en niños y jóvenes; algunas tendrían origen en las costillas aunque en otras ocasiones serían inicialmente de partes blandas y solo posteriormente infiltrarían hueso. Histológicamente presentan rasgos semejantes al Sarcoma de Ewing e histogenéticamente propondrían para ellos también un origen neuroectodérmico. Los casos publicados por estos autores sin embargo no solo serían Sarcoma de Ewing / tumor neuroectodérmico primitivo sino también variantes con diferenciación rabdosarcomatosa embrionaria.

El componente neuroectodérmico encontraría no solo refrendo ultraestructural con la presencia de granulaciones neurosecretoras (Liombart-Bosch y col.,1982) sino también con base a estudios inmunohistoquímicos.

La detección en 1983 por Aurias y col. de una translocación genética balanceada presente en gran número en el tumor neuroectodérmico primitivo a nivel de los cromosomas t (11:22) (q24;q12) abrió una nueva perspectiva diagnóstica para este grupo de sarcomas. Nos encontramos por tanto no ante un solo tumor, sino ante una familia de neoplasias formadas por células redondas, pequeñas, indiferenciadas que presentan una expresión fenotípica neuroectodérmica y una alteración genotípica común. Sin embargo, el de nuestro interés es el Tumor Neuroectodérmico primitivo.<sup>1</sup>

### **2.-DEFINICION**

El término tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP), o también llamado tumor neuroepitelial se utiliza para agrupar a tumores de células redondas los cuales se pueden encontrar tanto en sistema nervioso central, como en tejidos periféricos (tejidos blandos y hueso) así mismo son nombres que describen neoplasias compuestas de células indiferenciadas que semejan células germinales o células derivadas del tubo neural. Este tumor, como ya se mencionó; se conoce dentro de los tumores de células pequeñas, redondas y azules que tienen su origen en la cresta

neural<sup>2</sup>. Un gran número de tumores están descritos dentro de esta clasificación, a pesar del hecho de que no hay una situación universal de que sean derivados de tejido neuroectodérmico inmaduro.

Debido a que varios tumores pueden parecerse en términos de su fenotipo, es necesario la utilización de estudios específicos tales como inmunohistoquímica, ultraestructura y citogenética para su diferenciación<sup>3</sup>, ya que existe una traslocación cromosómica recíproca que es común en los tumores neuroectodérmicos, t (11:22), (q24;q12), ésta se ha encontrado en cerca del 80% de los casos, así mismo algunos tumores expresan pocos o ninguno de los marcadores fenotípicos de células maduras del sistema nervioso y se describen como mal diferenciados o embrionarios, el más frecuente de estos tumores es el meduloblastoma, que comprende el 20% del total de los tumores encefálicos que aparece en el cerebelo en la infancia <sup>4,5</sup>.

Rorke y colaboradores notaron que los tumores neuroectodérmicos primitivos, meduloblastomas y pinealoblastomas eran indistinguibles por histología <sup>6</sup>.

### **3.- EPIDEMIOLOGIA**

Se conoce muy poco acerca de los factores etiológicos relacionados con estos tumores. Hay tendencia a encontrarse en gente joven durante la fase de mayor crecimiento y en los huesos largos correspondiendo con la etapa de mayor crecimiento esquelético. No existe relación familiar aunque ha sido descrito en algunos gemelos monocigóticos <sup>7</sup>. Este tumor es más frecuente en la segunda década de la vida, muy poco frecuente en personas de raza negra. Tampoco se han podido relacionar con radiaciones o con factores relacionados con el trabajo paterno o materno, ni tampoco se ha podido relacionar con enfermedades genéticas <sup>7</sup>.

### **4.-EDAD Y SEXO**

Tumor neuroectodérmico primitivo aparece con mayor frecuencia en la segunda década de la vida. Es infrecuente en niños por debajo de los 4 años (sin embargo hay un caso reportado de un paciente que presentó el tumor al mes de edad). Alternativamente a partir de los 30 años este tipo de tumor tiende a desaparecer, aunque hay estudios de casos aislados en etapas más avanzadas de la vida (Llombart-Bosch y col.,1986) <sup>8</sup>. Analizando las distintas variantes histológicas del TNEP, con referencia a la edad, hemos podido encontrar ciertas variaciones de interés: se tiene una relación de 2 : 1 hombre / mujer <sup>9</sup>.



## 5.-ANATOMIA PATOLÓGICA

### 5.1 PATOLOGIA MACROSCOPICA

Hemos de distinguir varias formas de presentación, la mas frecuente es en hueso, seguida de partes blandas (tejidos esqueléticos) y en vísceras (riñón, cavidad abdominal), área toracopulmonar, columna vertebral y SNC. También se han descrito casos de localización en piel (dermis). Estos últimos tendrían un comportamiento clínico menos agresivo. Excepcionalmente, se han descrito casos en miocardio, vulva y meninges.

Referidos a hueso existen las siguientes localizaciones:

- TNEP de hueso (médula ósea y canal medular).
- TNEP periosteal con extensión medular y a partes blandas.
- TNEP yuxtacortical a partes blandas.
- TNEP de partes blandas semejando un sarcoma de otra histología (sinovial) <sup>10</sup>.

En lo concerniente a las localizaciones anatómicas esqueléticas, debemos distinguir dos grandes grupos que tienen significado pronóstico: aquellos que se localizan en las extremidades (fémur, tibia, peroné, huesos del pie o de la mano) y los presentes en el tronco, cabeza y cuello (pelvis, costillas, región torácica, vértebras, etc). Los primeros tienen, en términos generales, mejor pronóstico que los últimos.

Existe también una cierta evidencia sobre la predominancia de tumores en localización corporal central como son costillas, pelvis y cuerpos vertebrales <sup>11</sup>.

### 5.2 HISTOPATOLOGIA

Conocido desde principio del siglo pasado (Stout 1921) como un tumor específico de localización en vainas nerviosas periféricas distinto del sarcoma de vainas nerviosas periféricas, el TNEP ha quedado progresivamente incorporado a la familia de tumores de células redondas y pequeñas con carácter neural. La expresión fenotípica mas característica es la presencia de típicas rosetas de Homer-Wright, por lo que se tienen que buscar estas estructuras para su diferenciación siendo estas rosetas un grupos de 6-8 células que se elongan y buscan un hipotético punto central hacia donde confluyen las prolongaciones apicales de estas, estas mismas conteniendo glucógeno. La red reticular y los depósitos de colágena amorfa, PAS positiva son mas abundantes que en le Sarcoma de Ewing.

Estos tumores se han confundido y descrito en mas de una ocasión como *neuroblastomas periféricos del adulto*. Sin embargo, esta confusión puede aclararse con técnicas inmunohistoquímica (ausencia de CD99 en el Neuroblastoma y positividad en el sarcoma de Ewing) así como también mediante biología molecular.

Alteraciones de 1p16 en el neuroblastoma, no visibles en el sarcoma de Ewing, sin embargo, durante bastantes años a estas dos entidades neuroblastoma y el TNEP han sido confundidas siendo motivo de diagnóstico diferencial complejo <sup>12</sup>.

### 5.3 INMUNOHISOTQUIMICA

La distinta expresión fenotípica ofrece una ayuda considerable para el diagnóstico, ya que a través de ella se consigue un perfil específico que complementa perfectamente tanto la histología como la citología. Se ha encontrado relación entre el grado de diferenciación neural y la presencia / ausencia de marcadores, de forma que el TNEP expresa con regularidad 2 ó 3 epitopos neuroectodérmicos. Se han detectado una larga serie de antígenos neuroectodérmicos en este grupo de tumores; estos marcadores son: enolasa neuronal específica (NSE), HNK-1 (leu7) equivalente al CD57, S-100, PGP 9.5, neurofilamentos, receptores de transferrina y antígenos HLA-C II. La expresión de estos epitopos neurales sirven para marcar un mayor grado de diferenciación neuroectodérmica. En general puede aparecer positividad variable independiente del tipo o variante histológica previamente descritas, sin embargo hay una mayor positividad del número de marcadores neurales en aquellos que presentan diferenciación neuroectodérmica con rosetas tipo Homer-Wright <sup>13</sup>.

El gen MIC2X es un gen pseudo - autosómico localizado en la región homóloga X-Y y se ha localizado a nivel Xp2.2-2.3p-ter. El producto de este gen es una glicoproteína de membrana que fue reconocida por Levy y colaboradores, usando un anticuerpo monoclonal 12E7 obtenido tras inmunización de células T de una leucemia linfoblástica aguda. Otros anticuerpos reconocen diversos epitopos de la misma molécula proteica de 30,000 kilo-dalton de peso molecular, reconocida como p30/32. Esta glicoproteína de localización membranosa también es reconocida por el anticuerpo 0.13 procedente de inmunizar una línea celular de un melanoma, también el anticuerpo HBA-71 que procede de inmunizar una línea celular de tipo TNEP ósea. Los tres anticuerpos 12E7, 0.13 y HBA-71 tienen una buena sensibilidad para todos los TNEP. Los tres anticuerpos se adhieren adecuadamente en material incluido en parafina (Fellinger y col., 1971; Hamilton y col., 1973), desafortunadamente la especificidad de estos anticuerpos no es exclusiva del TNEP y se han descrito expresiones positivas en otras neoplasias (Stevenson y col., 1994) . Hay positividad en 20% de rhabdomyosarcomas, en los linfomas linfoblásticos y leucemias linfoblásticas agudas (100%) así como en algunos osteosarcomas 23%, sin embargo ello no limita la utilidad diagnóstica. Si bien no disponemos de un anticuerpo con especificidad absoluta frente a este grupo de tumores, si existe una serie de anticuerpos con una buena sensibilidad y especificidad que pueden ayudar decisivamente en el diagnóstico

diferencial frente a otras neoplasias que histológicamente presentan cierto grado de semejanza y sin embargo pertenecen a otras categorías tumorales <sup>14</sup>.

## **6.-GENETICA Y PATOLOGÍA MOLECULAR**

En 1983 se descubrió la existencia de una traslocación cromosómica balanceada t (11:22) (q24;q12) que ha resultado ser un marcador fenotípico extraordinario (Aurias y col.,1983 Turc-Carel y col 1984). Posteriormente, se han descritos otras translocaciones cromosómicas, independientemente de la variante histológica del tumor. Distintas mutaciones adicionales también han sido halladas en estos tumores. Estas no son necesariamente específicas pero pueden contribuir a la heterogeneidad clínica e histológica <sup>15</sup>.

## **7.- LOCALIZACIÓN**

Todos los huesos del cuerpo pueden estar involucrados sin embargo, los sitios de afección mas frecuentes son los huesos largos (tibia, peroné, húmero y fémur), se mencionan que también se puede encontrar en vértebras, cresta neural, gónadas, pared torácica. Son tumores muy agresivos que recurren localmente y que metastatizan a órganos específicos tales como pulmón y huesos <sup>16</sup>.

## **8.-CUADRO CLÍNICO**

El cuadro inicial se presenta con dolor, pero también puede presentar fiebre. Al momento de identificar el área afectada, hay disminución de los arcos de movimiento, se puede encontrar aumento de volumen, indurado, fijo a planos profundos. Las principales manifestaciones son lumbalgia o dolor que ya se menciona en el sitio del tumor primario. Al momento del diagnostico hasta en un 20% se encuentra enfermedad metastásica. Se tienen muy pocos datos acerca del cuadro clínico, sin embargo lo principal es detectar la masa tumoral, acompañada de dolor.

## **9.- ESTUDIOS DE GABINETE**

El dato principal es rarefacción moteada de la esponjosa y de la corteza suprayacente, la cual nos indica destrucción ósea. Las radiografías demuestran una región osteoporótica en el centro de la diáfisis y muy parecidas a las lesiones de la osteomielitis. El diagnóstico se tiene por biopsia de hueso o de tejidos blandos. Dentro de los estudios de laboratorio en la biometría hemática se encuentra con leucocitosis.

## **10.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

Una de las más importantes es la diferenciación clínica con la osteomielitis, donde la radiografía muestra el daño muy similar. Este diagnóstico incluye un número relativamente extenso de sarcomas de hueso y partes blandas compuestas por células redondas pequeñas que semejan el sarcoma de Ewing o alguna de sus variantes. Su diagnóstico diferencial es importante ya que el pronóstico y tratamiento va a variar radicalmente. En niños menores de 5 años el diagnóstico diferencial se tiene que hacer con neuroblastoma.

Los siguientes tipos tumorales merecen especial atención para nuestro diagnóstico diferencial en cuanto a la clínica, sin embargo el diagnóstico definitivo es por biopsia:

- 1.- Osteosarcoma anaplásico microcelular.
- 2.- Linfoma de hueso.
- 3.- Condrosarcoma mesenquial.
- 4.- Rbdomiosarcomas <sup>17</sup>.

## **11.- FACTORES PRONOSTICO**

No hay criterios pronósticos aceptados con un carácter definitivo para este tipo de tumor. Son criterios fundamentales: la localización del tumor primario y la presencia o ausencia de metástasis en el momento del diagnóstico. La edad también parece tener una débil relación pronóstica del 2% mientras que no existen diferencias pronósticas con el sexo. Sin embargo de entrada el pronóstico en general es malo, tienden a desarrollar metástasis de forma temprana hacia pulmón, ganglios linfáticos y otros huesos. Con el tratamiento oportuno el pronóstico ha mejorado, así como la resección de la mayor parte del tumor al momento del diagnóstico puede mejorar la supervivencia en un 85% de estos pacientes <sup>18</sup>.

En la actualidad se buscan criterios clínico-patológicos que indiquen una mayor o menor agresividad clínica que justifique un tratamiento más intensivo o menos agresivo. Estos criterios se buscan a distintos niveles: histopatológicos, citogenéticos y biología molecular. A nivel histológico, la presencia de una estructura reticular en damero de ajedrez o "filigree" descrita por Kijssane (1993) vendría asociada a una mayor malignidad tumoral y una supervivencia más corta. Un segundo factor de mayor agresividad clínica de estos sarcomas es la presencia de necrosis tumoral extensa en tumores no tratados con quimioterapia neoadyuvante.

Nuevas aportaciones se han llevado a cabo; hay varios estudios en marcha tratando de encontrar si determinadas modificaciones moleculares pueden tener el significado pronóstico. El análisis del producto de la translocación génica EWS/FLI-1, al compararse los puntos de fusión de los exones 1-7 del EWS (90% de los casos) y los exones 6-9 del FLI-1(50% de los casos). La fusión mas frecuente en los TNEP es llamada tipo 1: EWS/FLI-1 exones 7/6, mientras que la fusión 7/5 ocurre en un tercio de los casos (fusión tipo 2). Tipos menos frecuentes son las fusiones que afectan a los exones 9,10 del EWS (10 % de los casos) con los exones 4 o 6 del FLI-1 . Diversos estudios recientes (Zoubek y col., 1996) demuestran que el pronóstico evolutivo clínico de los TNEP favorece a aquellos tumores con fusión tipo 1. Ello sería válido no solo para los tumores no metastásicos, sino también en los casos con metástasis en el momento del diagnóstico. Sin embargo esto no se ha podido confirmar por lo que se encuentran pendientes estudios mayores casuística clínica. Por otro lado la presencia de elevación de la DHL y el tamaño del tumor siendo mayor de 8cm es de mal pronóstico <sup>19</sup>.

## 12.- TRATAMIENTO

El control local a través de la cirugía y la radioterapia, es el principal tratamiento, sin embargo la quimioterapia coadyuvante es importante para detener la diseminación de émbolos tumorales hacia pulmón y otros huesos. Los medicamentos más utilizados son: Vincristina y Ciclofosfamida, se administran junto con la radioterapia y puede prolongarse hasta 2 años este manejo <sup>20</sup>. Dentro de los esquemas antineoplásicos más utilizados se proponen vincristina, ciclofosfamida y carboplatino en un 89% de los casos.

A continuación se enumeraran los fármacos que se pueden emplear para el tratamiento de este tipo de tumor, con su mecanismo de acción y con sus efectos colaterales:

1.- Carboplatino: es un complejo coordinado de platino con propiedades citotóxicas. Su acción sobre el ciclo celular es inespecífica; sin embargo las células son más susceptibles a la alquilación en las fases iniciales de G1 y S del ciclo y el bloqueo se manifiesta en la fase G2, su administración es intravenosa y no se une a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza en el hígado y se elimina en la orina, la vida media es de 5 horas. Las reacciones secundarias son neuropatía periférica, leucopenia, trombocitopenia, anemia, náusea, vómito, diarrea, desequilibrio hidroelectrolítico, anemia hemolítica, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad.

2. - Ciclofosfamida: Actúa como alquilante que evita la división celular al formar enlaces cruzados con las cadenas de DNA, provocando muerte celular. Se elimina sin cambios en el 25% por la orina. Dentro de sus reacciones adversas se encuentran náuseas, vómito, alopecia, leucopenia, trombocitopenia, anorexia, amenorrea, estomatitis aftosa, hiperpigmentación cutánea, enterocolitis, ictericia, hipoprotobinemia, fibrosis pulmonar, fibrosis vesical, azoospermia, hepatitis y cistitis hemorrágica, esterilidad en 20% de los niños, reacción anafiláctica.

3.- Idoxuridina: antibiótico con actividades antineoplásicas, que actúa intercalándose en el DNA e inhibe la síntesis de ácidos nucleicos, se elimina en bilis, y menor proporción en orina. Su vida media de eliminación es de 22 horas. Reacciones adversas, leucopenia, trombocitopenia, anemia, dolor precordial, fibrilación auricular, insuficiencia miocárdica, hemorragia, fiebre, alopecia, náuseas, diarrea, enterocolitis, alergia pulmonar, urticaria.

4.- Ifosfamida: Es un alquilante, el cual tiene un mecanismo de acción similar a la ciclofosfamida, dentro de sus reacciones adversas se agregan flebitis, disuria, confusión y alucinaciones.

5.- Vincristina: Producto natural específico del ciclo celular de la fase M que bloquea a la mitosis celular deteniéndola en metafase. Su actividad biológica se explica por su capacidad para unirse a las proteínas tubulares, componentes de los microtúbulos, lo que causa destrucción de éstos. Se metaboliza en el hígado y se excreta por la bilis; menos del 5% aparece en la orina. Dentro de las reacciones adversas se encuentran náuseas, vómito, anorexia, dolor abdominal, estreñimiento, estomatitis, pérdida de peso, disfagia, necrosis intestinal. Neurotoxicidad dependiente de la dosis (pérdida de los reflejos tendinosos), neuralgia, parestesias de los dedos, ataxia, parálisis, atrofia de los músculos extensores, parálisis de los pares craneales I, III, VI y VII. Diplopía, neuropatía óptica y extraocular, ptosis, anemia, leucopenia, alopecia, broncoespasmo agudo, retención urinaria.

En cuanto al manejo con radioterapia es importante que se lleve a cabo junto con la quimioterapia hasta 2 años, completando una dosis inicial de 50 Rads, se menciona que no se pueden administrar dosis tan altas ya que afecta el crecimiento del hueso así mismo esto incrementa el porcentaje de fracturas patológicas.

Se tiene que tomar en consideración el manejo quirúrgico ya que este va a depender del sitio primario del Tumor, por lo que es importante para determinar la función para la vida <sup>21</sup>.

## NEUTROPENIA Y FIEBRE

Las infecciones en pacientes 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 múltiples procedimientos invasivos a los que se ven sometidos.

En países subdesarrollados, predominan microorganismos gramnegativos, y en países desarrollados ha ocurrido un cambio en epidemiología, siendo más frecuentes grampositivos actualmente; lo anterior puede deberse a sistemas de vigilancia epidemiológica en hospitales de países desarrollados con disminución de enfermedades nosocomiales, y presentando más frecuentemente infección por organismos de flora endógena como *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativa*.

**Neutropenia:** se define en este tipo de pacientes como una cuenta de neutrófilos totales (bandas + segmentados) menor de  $500\text{mm}^3$  o una cuenta menor de 1000 neutrófilos totales /  $\text{mm}^3$  en pacientes en quienes se prediga que puede disminuir a menos de 500 según el tiempo postquimioterapia, se considera el principal factor de riesgo en la presentación de infecciones.

**Fiebre:** se determina con una medición mayor de  $38.3^\circ\text{C}$ , sin una causa ambiental evidente o bien  $38^\circ\text{C}$  de forma persistente por una hora.

Hasta principios de la década de los ochentas un foco infeccioso por clínica o microbiología, se identificaba en un 60-75% de los pacientes neutropenicos febriles, sin embargo en los últimos 20 años sólo se identifica en el 25-30% de los casos <sup>22</sup>.

La evaluación inicial debe incluir una exploración física completa y meticulosa para identificar el sitio de infección, incluyendo la región anal en búsqueda de abscesos, 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 se documentaron los episodios de neutropenia y fiebre con un aislamiento microbiológico del 33% al tomar hemocultivos antes de iniciar la terapia antimicrobiana, aislando gram positivos en un 38% de los casos y 49% para gram negativos <sup>23</sup>.

### **Etiología.**

Los agentes etiológicos dependen de la alteración en el sistema inmune, así como de los microorganismos frecuentes en el medio y de la tumoración que se presente. Es importante conocer el agente etiológico y su sensibilidad a antibióticos para orientar de forma adecuada el manejo.

En caso de alteración en fagocitos, podemos esperar infecciones por *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *E. Coli*, *Klebsiella sp*, *Serratia sp*, *P. aeruginosa*, *Candida sp*, *Aspergillus sp*, *Trichosporon beigellii* y *Fusarium sp*; si se encuentra alterada la función de células B, infecciones por *Streptococcus*, *H influenzae b*, *N meningitidis*, *Salmonella sp*, *Campylobacter*, y por *P. carinni*

En cuanto a afección de la inmunidad mediada por células, infecciones por *Listeria monocytogenes*, *Legionella sp*, *Mycobacterias*, herpes simple, varicella zoster, citomegalovirus, Epstein-Bar, sincicial respiratorio, adenovirus, influenza, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *P. carinni*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium sp*.

En caso de alteración de células NK, infecciones por herpes simple y citomegalovirus. La alteración de barreras facilita infecciones por *staphylococcus*, *streptococcus*, *corynebacterium*, *mycobacterias*, *Candida sp*, *Aspergillus* y *Fusarium* <sup>24</sup>.

### **Diagnóstico.**

Se debe realizar inicialmente un interrogatorio y un examen físico completo. Es importante realizar una búsqueda del foco infeccioso intencionada en lugares como boca (periodonto y faringe), esófago, pulmón, periné y ano, grupos musculares, piel, sitios de punción, fondo de ojo y tejido periungueal.

Tomar en cuenta que en pacientes inmunosuprimidos, una neumonía puede estar presente encontrando submatidez o taquipnea, aun con ausencia de estertores y de alteraciones radiológicas, una celulitis puede ser atípica, con disminución de la induración, eritema y pústulas, o sin estos datos <sup>24</sup>. La ausencia o disminución de signos y síntomas de infección se encuentra en pacientes con neutropenia severa, especialmente si se acompañan de anemia.

Es vital considerar siempre los datos de alarma, en pacientes hipotensos, o con respuesta inflamatoria sistémica o datos de deshidratación, ya que no todos los pacientes presentan fiebre o datos de infección claros <sup>25</sup>.



En caso de no presentar mejoría en 4 ó 5 días de tratamiento se debe considerar la presencia de hongos. Otras causas de persistencia de fiebre, es la presencia de abscesos abdominales o perirrectales, o resistencia a los antibióticos, niveles séricos y inadecuados, catéteres, una segunda infección, o fiebre por algún medicamento.

La colitis neutropénica, relacionada con quimioterapia, específicamente con Ara C, se presenta con dolor, distensión abdominal, evacuaciones sanguinolentas, fiebre o diarrea.

En un estudio retrospectivo del 2000 de pacientes con neutropenia y fiebre, independientemente de la quimioterapia o neoplasia, en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" se encontraron como focos infecciosos faringoamigdalitis en un 18.2%, otitis media aguda en un 14%, gastroenteritis en un 10.5%, neumonías en un 6.3%, celulitis en un 5.6%, Sinusitis en un 2.8%, infección de vías urinarias en un 2% ; sin embargo pacientes en los que no se encuentra foco infeccioso se elevo hasta un 38% <sup>26</sup>.

En cuanto al tratamiento de estos pacientes se debe iniciar lo antes posible, ya que presentan múltiples complicaciones, algunos autores recomiendan iniciar con cefalosporinas de tercera generación tal como Cefotaxime, o cefotaxime, siempre acompañada de un aminoglucósido; sin embargo en las guías de los pacientes neutropénicos febriles del 2002 se refiere iniciar con vancomicina de primera elección, acompañada de una cefalosporina de tercera generación, sin embargo esto se tiene que individualizar en cada paciente <sup>27</sup>.

### **Tratamiento.**

Se inicia tratamiento empíricamente, antes del resultado de cultivos, en pacientes en los que no se precisa un foco infeccioso evidente, con la combinación entre un betalactámico y un aminoglucósido. (por ejemplo, cefalotina y amikacina). Con esto se trata de evitar la aparición de resistencias, como se ha notado con monoterapias utilizadas en algunos lugares, con carbapenems, cefepima o ceftazidima. Se deben hacer ajustes en cuanto a la epidemiología de cada lugar.

También depende del cuadro infeccioso encontrado, por ejemplo, se amplía a una cefalosporina de tercera generación como cefotaxime en caso de aparición de diarrea, para cubrir enterobacterias gram negativas. Se considera cefuroxime en caso de otitis media o neumonía. Si se sospecha de infección por *P aeruginosa*, por

aparición de lesiones características (violáceas, necróticas en piel o lesiones perianales) o por presencia de fiebre nuevamente en un paciente que ya había respondido al tratamiento, se maneja ceftazidime. Se emplea aminoglucósido en estos pacientes para sinergizar el tratamiento evitando así resistencias en el caso de algunos microorganismos.

La respuesta al antibiótico varía entre individuos sanos (se espera entre 24 y 72 hrs.), pero en individuos inmunosuprimidos puede ocurrir entre 4 y 7 días. Se ha estudiado que casi el 60% de los pacientes requieren por lo menos un cambio de antibiótico al manejo empírico inicial <sup>28</sup>.

Se adiciona vancomicina en caso de aislarse *Enterococcus sp*, *Streptococcus viridans* o *Staphylococcus* resistente a meticilina. En caso de infección por hongos se debe agregar al manejo anfotericina B.

En cuanto otro tipo de manejo, los antivirales no se indican de rutina, solamente en caso de que exista infección clínica o por laboratorio. El factor estimulante de granulocitos disminuye la duración de la neutropenia, pero no ha demostrado su influencia en otros parámetros clínicos, por lo cual no se usa de rutina. Las indicaciones para su uso son las infecciones por hongos, la neumonía, sepsis con disfunción multiorgánica, sinusitis o celulitis severa, y casos en que se espera que empeore el cuadro clínico o haya recuperación lenta de la médula ósea.

La profilaxis en estos pacientes está reservada a la prevención de neumonía por *Pneumocystis carinii*. No se emplea de rutina ya que se trata de evitar la presencia de resistencias bacterianas.

El tratamiento de la colitis neutropénica debe incluir aminoglucósido, cefalosporina de tercera generación y metronidazol o clindamicina. Tiene una alta mortalidad asociada por lo que el seguimiento debe ser muy estrecho. Debe valorarse por parte de cirugía si es requerido manejo quirúrgico como hemorragia persistente, perforaciones intestinales o deterioro clínico.

En cuanto a la duración del esquema antibiótico, se maneja de la siguiente manera:

- a. Paciente afebril 3-5 días. Si se identificó el agente causal, dar tratamiento antibiótico específico. En caso contrario, continuar esquema empírico iniciado (vía oral en situaciones de bajo riesgo, IV en alto riesgo).
- b. Paciente febril en 3-5 días. Si no empeoró, continuar mismos antibióticos; en caso contrario, policultivar nuevamente y cambiar el antibiótico.
- c. Febril más de 5 días emplear un medicamento antimicótico <sup>29</sup>.

Si hay menos de 500 neutrófilos totales al séptimo día, y es un paciente de bajo riesgo, se suspende el antibiótico cuando lleve 5 a 7 días afebril. En alto riesgo, continuar esquema antibiótico.

Si persiste febril al tercer día, se debe considerar la cuenta de neutrófilos:

a. Con cifra de NT mayor a 500, se debe continuar hasta que lleve 4 o 5 días con cuenta superior a 500 NT.

b. Si persiste con menos de 500 NT, continuar antibiótico 2 semanas <sup>30</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la frecuencia de eventos infecciosos en los pacientes con Tumor Neuroectodérmico Primitivo en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo comprendido de enero de 1996 a diciembre del 2000?

## **JUSTIFICACION**

Hasta el momento no hay descripción en la literatura sobre la frecuencia de infecciones en los pacientes con tumores sólidos, tampoco existen reportes de pacientes neutropenicos febriles con este tipo de tumores; la mayoría de artículos solo se refieren a los tumores líquidos, por lo tanto es importante conocer dicha frecuencia en pacientes con diagnóstico de tumor neuroectodérmico primitivo y siendo el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" un centro de referencia nacional para este tipo de patología, será de utilidad su población para conocer las características de los cuadros infecciosos que se generan, así como los gérmenes mas frecuentes que se asocian a estas infecciones con la finalidad de planear posteriormente estrategias preventivas y de tratamiento.

Si hay menos de 500 neutrófilos totales al séptimo día, y es un paciente de bajo riesgo, se suspende el antibiótico cuando lleve 5 a 7 días afebril. En alto riesgo, continuar esquema antibiótico.

Si persiste febril al tercer día, se debe considerar la cuenta de neutrófilos:

a. Con cifra de NT mayor a 500, se debe continuar hasta que lleve 4 o 5 días con cuenta superior a 500 NT.

b. Si persiste con menos de 500 NT, continuar antibiótico 2 semanas <sup>30</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la frecuencia de eventos infecciosos en los pacientes con Tumor Neuroectodérmico Primitivo en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo comprendido de enero de 1996 a diciembre del 2000?

## **JUSTIFICACION**

Hasta el momento no hay descripción en la literatura sobre la frecuencia de infecciones en los pacientes con tumores sólidos, tampoco existen reportes de pacientes neutropenicos febriles con este tipo de tumores; la mayoría de artículos solo se refieren a los tumores líquidos, por lo tanto es importante conocer dicha frecuencia en pacientes con diagnóstico de tumor neuroectodérmico primitivo y siendo el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" un centro de referencia nacional para este tipo de patología, será de utilidad su población para conocer las características de los cuadros infecciosos que se generan, así como los gérmenes mas frecuentes que se asocian a estas infecciones con la finalidad de planear posteriormente estrategias preventivas y de tratamiento.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

-Describir la frecuencia de eventos infecciosos en los pacientes portadores de Tumor Neuroectodérmico Primitivo con neutropenia y fiebre en el Hospital Infantil de México "federico Gómez" en el tiempo comprendido desde enero de 1996 hasta diciembre del 2000.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

-Conocer el tipo de eventos infeccioso, clínico mas frecuente, conocer el porcentaje de aislamiento en cultivos del germen causal.

-Describir los factores asociados con los eventos infecciosos, tales como sexo, edad, tipo de quimioterapia, días postquimioterapia, identificación bacteriana en cultivos y días de estancia intrahospitalaria.

-Describir los esquemas antibióticos más usados en los pacientes con tumor neuroectodérmico primitivo, con neutropenia y fiebre con y sin foco infeccioso, terapeutica inicial como los cambios de antibiótico realizados.

-Describir el porcentaje de aislamiento de los microorganismos.

### **MATERIAL Y METODOS**

- Se realizara un estudio de tipo retrospectivo, descriptivo, transversal.

### **UNIVERSO**

Todos los pacientes con diagnostico de tumor neuroectodérmico primitivo diagnosticados en el periodo que comprende del 1 de enero de 1996 al 31 de diciembre del 2000.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Todos los pacientes con diagnostico de Tumor Neuroectodermico Primitivo con diagnostico por biopsia en el periodo comprendido de enero de 1996 hasta diciembre del 2000.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

-Describir la frecuencia de eventos infecciosos en los pacientes portadores de Tumor Neuroectodérmico Primitivo con neutropenia y fiebre en el Hospital Infantil de México "federico Gómez" en el tiempo comprendido desde enero de 1996 hasta diciembre del 2000.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

-Conocer el tipo de eventos infeccioso, clínico mas frecuente, conocer el porcentaje de aislamiento en cultivos del germen causal.

-Describir los factores asociados con los eventos infecciosos, tales como sexo, edad, tipo de quimioterapia, días postquimioterapia, identificación bacteriana en cultivos y días de estancia intrahospitalaria.

-Describir los esquemas antibióticos más usados en los pacientes con tumor neuroectodérmico primitivo, con neutropenia y fiebre con y sin foco infeccioso, terapeutica inicial como los cambios de antibiótico realizados.

-Describir el porcentaje de aislamiento de los microorganismos.

### **MATERIAL Y METODOS**

- Se realizara un estudio de tipo retrospectivo, descriptivo, transversal.

### **UNIVERSO**

Todos los pacientes con diagnostico de tumor neuroectodérmico primitivo diagnosticados en el periodo que comprende del 1 de enero de 1996 al 31 de diciembre del 2000.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Todos los pacientes con diagnostico de Tumor Neuroectodermico Primitivo con diagnostico por biopsia en el periodo comprendido de enero de 1996 hasta diciembre del 2000.

-Se consideraran todos los eventos infecciosos de cada paciente, con neutropenia y fiebre.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Todos los pacientes que cuenten con expediente incompleto o duplicado.

## **ANALISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizaran medidas de tendencia central para las variables de tipo cuantitativo y porcentajes para las variables de tipo cualitativo, por ser un estudio descriptivo.

## **VARIABLES:**

1. Sexo. Variable cualitativa nominal, dicotómica (femenino o masculino).
2. Edad. Variable numérica, señalada como la edad cuantificada en años y meses, el día de su ingreso al hospital.
3. Neutropenia y fiebre.  
Se entiende por neutropenia la cuenta de neutrófilos totales menor a 500 neutrófilos totales / mm<sup>3</sup> o una cuenta menor de 1000 neutrófilos totales / mm<sup>3</sup> en pacientes en quienes se prediga que puede disminuir a menos de 500 según el tiempo postquimioterapia.  
Fiebre se define como temperatura oral única mayor o igual a 38.3 ° C o mayor o igual a 38° C por mas de 1 hora.
4. Número de eventos infecciosos por niño. Variable cuantitativa discreta.
5. Quimioterapia o radioterapia. Variable dicotómica (si o no).
6. Tipo de quimioterapia. Variable cualitativa nominal (agentes antineoplásicos empleados en la última quimioterapia).
7. Número de días postquimioterapia. Variable cuantitativa discreta.
9. Empleo de factor estimulante de granulocitos (dicotómica: si o no) antes o durante el evento.
10. Foco infeccioso al ingreso:
  - a. No evidente.
  - b. Localizado:  
Neumonía, rinofaringitis, sinusitis, otitis media, conjuntivitis, candidiasis oral, mucositis, neuroinfección, gastroenteritis, absceso perianal, infección en piel, infección de vías urinarias, vulvovaginitis, artritis séptica, sepsis, esofagitis, varicela, infecciones por herpes u otras. Los diagnósticos hechos por clínica, y apoyo en paraclínicos, al ingreso del paciente.

11. Presencia de infecciones nosocomiales. Definidas como infección no presente al momento del ingreso, que se presenta durante la estancia intrahospitalaria, o en menos de 72 hrs. posteriores al egreso del paciente a domicilio. Se reportarán como variables cualitativas nominales.

12. Esquema antibiótico inicial (cualitativa nominal):

- a. Cefalotina y Amikacina.
- b. Cefuroxime y Amikacina.
- c. Cefotaxime y Amikacina.
- d. Clindamicina y Amikacina.
- e. Otros.

13. Número de cambios de antibiótico durante su estancia. Cuantitativa discreta.

14. Alta con o sin antibiótico (dicotómica).

15. Defunción: sí o no, y su causas. (dicotómica, y la causa es cualitativa nominal).

16. Alta y reingresa en menos de 72hrs (sí o no).

17. Valores de hemoglobina, leucocitos y neutrófilos totales, monocitos y plaquetas, el día de su ingreso a urgencias. Valores cuantitativos continuos.

18. Número de cultivos tomados y tipo (hemocultivo, urocultivo, coprocultivo, cultivo de broncoaspirado, cultivo de piel, cultivo de hueso, cultivo de medula ósea, exudado faríngeo u otros) Cuantitativa discreta.

19. Cultivos positivos, con fecha, número de cultivo, lugar de donde se tomó, resultado de cultivo y su sensibilidad antibiótica. Cualitativa nominal.

Las variables cuantitativas se expresarán en escala absoluta.

Hoja de captura en anexo A.



## RESULTADOS

Población Total: 31 pacientes.

Pacientes que entraron al estudio: 26(83.8%) de la población total.

Se eliminaron 5 (16.1%)pacientes por no contar con expediente clínico completo.

SEXO	No. Pacientes	Porcentaje
Masculino	17	65.30%
Femenino	9	34.70%
Total	26	100%

Edad al diagnóstico:

-Rango 12 meses a 120 meses

-Promedio de edad al diagnóstico: 59.3 meses (4.94 años)

-Mediana de edad al diagnóstico: 56.8 meses (4.69 años)

Hospitalizaciones por neutropenia y fiebre.

-Sin hospitalizaciones por neutropenia y fiebre: 8 pacientes (30.7%).

-Hospitalizaciones después de la 1ª quimioterapia: 17 pacientes (94.4%).

-Hospitalizaciones al diagnóstico sin quimioterapia previa: 1 paciente (5.5%).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Número de hospitalizaciones por paciente.

-Se registran un total de 50 ingresos en 26 pacientes.

Eventos de Neutropenia y fiebre	No.Pacientes	Total de Hospitalizaciones
0	8	0
1	4	4
2	6	12
3	4	12
4	2	8
9	1	5
9	1	9

Ingresos	Porcentaje
1	8%
2	24%
3	24%
4	16%
5	10%
9	18%

- 10 Pacientes (55.5%) ingresaron en el día 11 post-quimioterapia o antes con un promedio de 9.4 días y un rango de 1 a 16 días posteriores a la quimioterapia.
- El rango de leucocitos fue de 150 a 1400mm<sup>3</sup>, con un promedio de 775 leucocitos totales por mm<sup>3</sup>

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## INFECCIONES

Se reportaron un total de 71 eventos infecciosos, con un rango de 1 a 9 y promedio de 3.9 eventos por paciente.

Eventos infecciosos	Foco infeccioso	
10	Diarrea	14%
9	Otitis	12.6%
9	Sin foco infeccioso	12.6%
9	Faringoamigdalitis	12.6%
6	Neumonía	8.4%
6	Celulitis	8.4%
4	Fisura anal	5.6%
3	Candidiosis oral	4.2%
3	IVU	4.2%
3	Mucositis	4.2%
3	Sinusitis	4.2%
2	Otomastoiditis	2.8%
1	Enfermedad inflamatoria pélvica	1.4%
1	Conjuntivitis	1.4%
1	Diarrea nosocomial	1.4%
1	Absceso perianal Nosocomial	1.4%

\* El evento que más se presentó fue diarrea aguda en un 14.0 %.

## CULTIVOS

### HEMOCULTIVOS:

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1. En total se tomaron 85 hemocultivos de 18 pacientes en 50 hospitalizaciones. El rango fue de 1 a 11 hemocultivos por paciente, con un promedio de 1.64 por hospitalización y 1.19 por evento infeccioso con una mediana de 1 hemocultivo por paciente.

2. Se reportaron 5 hemocultivos positivos en 4 pacientes (22.2% de los pacientes y 5.8% de los cultivos tomados).

3. Los hemocultivos fueron negativos en 80 muestras (94.2%) y 14 pacientes (77.8%).

4. De los 4 pacientes con hemocultivos positivos en 3 se aisló *Pseudomonas aeruginosa* (60% de los hemocultivos positivos y 3.5% del total de hemocultivos tomados) 16.6% de los pacientes. Se aisló *Enterococcus* en 1 paciente, 1 hemocultivo, siendo el 1.1% de los hemocultivos positivos y el 5.5% de los pacientes.

5. Los gérmenes aislados en los 5 hemocultivos tomados fueron:

- 3 cultivos con *Pseudomonas aeruginosa*
- 1 cultivo con *Enterococcus*
- 1 cultivo con *Staphylococcus coagulasa negativo*.
- 1 cultivo con aislamiento de 2 gérmenes: *Serratia* y *Escherichia coli*

De los 4 pacientes con hemocultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* 1 tuvo absceso perianal (25%), 1 neumonía de la comunidad (25%), 1 diarrea nosocomial (18%) y 1 faringitis aguda (25%).

## UROCULTIVOS

1. En total se tomaron 62 urocultivos en 18 pacientes de 50 hospitalizaciones. El rango fue de 1 a 6 urocultivos por paciente, con promedio de 1.24 urocultivos por hospitalización y 3.4 urocultivos por paciente.

Se reportaron 4 urocultivos positivos.

- 2 con *Pseudomonas aeruginosa* (también se aisló en hemocultivo del mismo paciente).
- 1 *Serratia*.
- 1 *Enterococcus*.

\*En 1 de los pacientes se obtuvieron 2 gérmenes en el urocultivo con *Pseudomonas aeruginosa* + *Serratia*.

\*En 1 paciente con urocultivo positivo se correlacionó clínicamente con infección de vías urinarias.

## COPROCULTIVOS

Se tomaron 36 coprocultivos en 18 pacientes con un rango de 0 a 2, promedio de 2.0 coprocultivos por paciente y 0.5 cultivos por hospitalización (no se les tomó a

todos los pacientes, únicamente a los que presentaron cuadro diarreico agudo). No se reportó ningún coprocultivo positivo.

## CULTIVO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Se tomaron 4 cultivos de LCR en 18 pacientes con un rango de 0 a 1 cultivos por paciente, todos reportados negativos.

## SECRECIÓN DE ABSCESOS

Se tomó 1 cultivo de secreción de absceso de un paciente, reportándose negativo.

En total se tomaron 188 cultivos, de los cuales solo 9 (4.7%) se reportaron positivos y 179 (95.3%) negativos.

## ANTIBIÓTICOS

Se utilizaron 80 esquemas de antibióticos con un rango de 1 a 5, promedio de 1.24.

-El número de esquemas recibidos se distribuyó de la siguiente manera:

- 33 (46.4%) ingresos recibieron solo 1 esquema antibiótico, siendo 11 (13.7%) con cefuroxime / amikacina, 10 (12.5%) con cefalotina / amikacina, 5 (6.25%) con ceftriaxona / amikacina, 2 (2.5%) con cefotaxima / amikacina, 2 (2.5%) con trimetoprim sulfametoxazol / amikacina, 1 (1.25%) recibió clindamicina / amikacina, 1 (1.25%) dicloxacilina / amikacina, y 1 (1.25%) paciente con amoxicilina-clavulanato.

- De los 50 ingresos 17 requirieron cambio de antibiótico (34%).

- De los 50 ingresos 9 fueron sin foco infeccioso inicialmente, siendo el esquema inicial cefalotina / amikacina (18%), requiriendo cambio de esquema solo 2 ingresos (22.2% de los pacientes sin foco infeccioso).

- 10 (20%) ingresos requirieron solo 1 cambio de esquema. A continuación se describen los esquemas a los que se hizo la modificación: 4 (40%) a cefotaxima / clindamicina / amikacina, 2 (20%) a cefuroxime / amikacina, 2 (20%) a dicloxacilina /

amikacina, 1 (10%) a Anfotericina B / cefalotina / amikacina y 1 (10%) a cefalotina / trimetroprim sulfametoxazol.

- 4 (8%) ingresos requirieron solo 2 cambios de esquema, 3 (75%) a ceftriaxona / amikacina y 1 (25%) a cefotaxima / clindamicina / amikacina.

- 1 ingreso requirió 3 cambios de antibióticos (2%).

-1 ingreso requirió 4 cambios de antibióticos (2%).

-1 ingreso requirió 5 cambios de antibióticos (2%).

El aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en el total de los cultivos corresponde a 2.65% y de los cultivos positivos corresponde a 55.5%.

#### ESTANCIA HOSPITALARIA.

- El rango de días de estancia hospitalaria fue de 1 a 29 días con un promedio de 4.6.

#### FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS.

-A 25 ingresos se les estaba aplicando FEC (50%).

#### HEMOGLOBINA.

-El rango de hemoglobina fue de 2.8 a 15.9 gr/dL siendo el promedio de 9.4 gr/dL.

#### PLAQUETAS.

-El rango de plaquetas fue de 1000 a 219,000mm<sup>3</sup>, con un promedio de 38,780mm<sup>3</sup>.

## MONOCITOS.

-El rango de monocitos fue de 0 a 300, con un promedio de 122 mm<sup>3</sup> (tomando en cuenta que solo se reportó diferencial en la biometría hemática.

## EVOLUCIÓN FINAL.

- 35 (70%) se egresaron con antibióticos.
- 10 (20%) se egresaron sin antibióticos por haber terminado su esquema.
- 4 (8%) ingresos fallecieron.
- 1 (2%) ingreso se trasladó.

De los 4 pacientes que fallecieron, ninguna fue secundaria a causa infecciosa, no se presentó ningún paciente con choque séptico. Las causas de defunciones fueron:

- Un paciente por choque hipovolémico secundario a sangrado masivo.
- Tres pacientes por complicaciones neuroquirúrgicas, hipertensión intracraneal y enclavamiento de amígdalas cerebelosas.

## CONCLUSIONES

- 1.- En el Hospital Infantil de México los pacientes con diagnóstico de tumor neuroectodérmico primitivo, neutropenia y fiebre, el germen aislado más frecuente es *Pseudomonas aeruginosa*, sin embargo en la literatura no se encuentran reportes de neutropenia y fiebre en tumores sólidos.
- 2.- El foco más frecuente es diarrea aguda sin deshidratación, a todos se les tomó coprocultivo a su ingreso y con 0 % de cultivos positivos, en lo cual no coincide con la literatura tanto mundial o nacional, aunque esta es para neoplasias de otro tipo.
- 3.- En todos los pacientes con cuadro de diarrea aguda se inició esquema a base de ceftriaxona / amikacina, los cuales presentaron muy buena evolución y no se requirió el cambio de esquema antibiótico en ninguno.
- 4.- En cuanto al cambio de antibióticos, el 66% de los pacientes se quedó con el esquema inicial con buena evolución y solo un 34% requirió más de un esquema.
- 5.- *Pseudomonas aeruginosa* constituye el germen más frecuentemente aislado en hemocultivos y urocultivos.
- 6.- El segundo germen más aislado en hemocultivos y urocultivos fue *enterococcus*.
- 7.- No se utilizó ceftazidima / amikacina en ningún paciente como primer esquema antibiótico a pesar de que el germen aislado más frecuente fue *Pseudomonas aeruginosa* independientemente del sitio de infección.
- 8.- Ningún paciente falleció por causa infecciosa en nuestra muestra.
- 9.- El porcentaje de cultivos positivos es sorprendentemente bajo, tomando en cuenta el número total de cultivos ya que de 188 tomados solo se reportaron 9 positivos, 5 hemocultivos y 4 urocultivos.
- 10.- Habrá que valorar si el número de hemocultivos es el ideal o si es necesario tomar mayor cantidad de muestras, mayor volumen sanguíneo, mejorar la técnica de obtención de la muestra y la calidad del medio de cultivo para obtener mejores resultados.



## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bailly RA, Bosselut R, Zucman J et al. DNA-binding and transcriptional activation properotes of the EWSFLI-1 fusion protein resulting from the t(11:22) translocation i Ewing sarcoma. *Mol Cell Biol* 1994;14:3230-41
- 2.-Meyer W, Marina N, Ewing sarcoma / Peripheral ; Nelson Textbook of Pediatrics, Ed. 1996 1468-1470.
- 3.-Camps JI, Ortiz VN, Trujillo O. Primitive peripheral Neuroectodermal tumors Mayagüez medical center experience. *Bol Asoc Med P R* 1998 April-June;90 (4-6): 79-81.
- 4 .- West DC and Cols Ewing sarcoma Family of tumors. *Curr Opin Oncology* 2000 Jul;(4): 323-329.
- 5.- Hart mn, earle km. Primitive neuroectodermal tumors of the brain in children. *Cancer* 1976; 32:890-897
- 6.- Rorke Ib, Gilles FH, DAVIS RL, Becker LE. Revision of the world health organization classification of brain tumors for childhood brain tumors. *Cancer* 1985;56, 1869-1886.
- 7.-Delattre O, Zucman J Melot T, et al. The Ewing family of tumors: a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts *N England J Med* 1994; 331:294-9
- 8.- Llombart-Bosch A. Contesso G Peydro-Olaya A et al. Soft tissue Ewing's sarcoma Characterization in established cuktures and xenografts with evidence of neuroectodermic phenotype. *Cancer* 1990;66: 2589-601
- 9.-Llombart-Bosch A, Blache R, Peydro-Olaya A. Ultraestructural study of 28 cases of Ewing's sarcoma: typical and atypical forms. *Cancer* 1978;41:1362-1373
- 10.-Meis-Kindblom JM, Stenman G, Kindblom LG. Differential diagnosis of small round cell tumors. *Semin Diag Pathol* 1996;13:213-41
- 11.- McManus AP, Gusterson BA, Pinkerton CR, Shipley JM The molecular pathology of small round-cell tumours. Relevance to diagnosis, prognosis and clasification. *J Clin pathol* 1986;178:16-21

- 12.- Zucman J, Delattre O, Legoix P, Victor JM, Lopez B, et al. Chromosome translocation based on illegitimate recombination in human tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:11786-91
- 13.- Parham DM, Dias P, Kelly DR, Rutledge JC, Houghton P, Desmin positivity in primitive neuroectodermal tumors of childhood. *Am J Surg Pathol* 1992;16: 482-492
- 14.- Lombart- Bosch A; Contesso G, Peydró-Olaya A . Histology, immunohistochemistry and electron microscopy of small round cell tumors of bone. *Semin Diagn Pathol* 1996;13:153-70
- 15.- Giovannini M Biegel JA, Serra M et al EWS-erg and EWS- Fli1 fusion transcripts in Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors with variant translocations. *J Clin Invest* 1994;94:489-496 .
- 16.- Auge B, Kantelip b, chataigner h. Toussirot e and cols. Peripheral primitive neuroectodermal tumors of Bone. A review of three cases. *Rev Rhum Engl Ed.* 1999 feb; 66(2):92-96
- 17.- Dehner, LP Primitive neuroectodermal tumors of bone. *Am J Surg Pathol.* 17:1 1993
- 18.- Pritchard DJ, Dahlin DC, Dauphine RT, Taylor WF y cols. Ewing's Sarcoma a clinicopathological and statistical analysis of patient surviving five years or longer. *J Bone Joint Surg (am)* 1977; 57: 10-16
- 19.- Lombart-Bosch A, Contesso F, Henry- Amar M, et al. Histopathological predictive factors in Ewing's sarcoma of bone and clinicopathological correlations. A retrospective study of 261 cases. *Virchows arch (A) pathol anat histopathol* 1986;409, 627-640.
- 20.- Pilepich MV, et al (1981) radiotherapy and combination chemotherapy in advanced ewing's sarcoma, Intergruo study. *Cancer* 47;1980-1986
- 21.- Chanok SJ Pizzo PA Fever in the neutropenic host. *Infect Dis North* 1996;10:777-93

- 22.-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.
- 23.- Dehner LP: Primitive neuroectodermal tumor and Ewing's Sarcoma .Am J.Surg Pathol 17:1 1993.
- 24.-Mullen CA, Buchanan GR Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low-risk patient. J Clin Oncol 1990;8: 1998-2004
- 25.- Pizzo Pa, Robichaud KJ, Gill FA Witebsky FG Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med 1982;86:668-72
26. Guerrant RL, et al, Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis J 2001; 32:331-50
27. Adamkiewicz TV et al Peripheral vs central blood cultures in patients admitted to a pediatric oncology ward. Pediatr Infect Dis J 1999; 18:556-8
28. Riikonen P, Saarinen UM, Makiperna. Recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia, a double blind placebo- controlled study in children. Ped Infect Dis J 1994; 13: 197-202
29. Santos Sánchez Janet, Tesis de Posgrado de Pediatría Médica. Evaluación de la terapia empírica en 100 pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda L1 que cursan con neutropenia y fiebre. UNAM, Hospital Infantil de México, 2001

ANEXO A.

HOJA DE CAPTURA DE DATOS:

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Episodio #

Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_ fecha egreso: \_\_\_\_\_

#días \_\_\_\_\_

Fecha de última Quimioterapia: \_\_\_\_\_ Número de días postquimioterapia al ingreso: \_\_\_\_\_

Tipo de quimioterapia: \_\_\_\_\_

Radioterapia: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

Factor estimulador de granulocitos: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Diagnóstico infeccioso al ingreso: \_\_\_\_\_

Infección nosocomial: si: \_\_\_\_\_ no: \_\_\_\_\_

Cuál: \_\_\_\_\_

Esquema antibiótico inicial:

1. Cefalotina-Amikacina: \_\_\_\_\_

2. Cefuroxime-Amikacina: \_\_\_\_\_

3. Cefotaxime-Amikacina: \_\_\_\_\_

4. Clindamicina-Amikacina: \_\_\_\_\_

5. Otro: \_\_\_\_\_

Número de cambios de antibiótico: \_\_\_\_\_

Evolución final:

a. Egreso con antibiótico ambulatorio:

b. Egreso sin antibiótico ambulatorio:

c. Fallece: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_ Causa: \_\_\_\_\_

d. Egresada y acude nuevamente en menos de 72 hrs \_\_\_\_\_

Biometría hemática al ingreso:

- a. Hemoglobina:
- b. Leucocitos totales:
- c. Neutrófilos totales:
- d. Monocitos:
- e. Monocitos.
- f. Linfocitos:
- g. Plaquetas:
- h. Bandas:

Cultivos positivos:

# cultivo y sitio:

Fecha:

Germen:

Sensibilidad:

Número de cultivos tomados:

- a. Hemocultivos
- b. Coprocultivos
- c. Urocultivos
- d. LCR
- e. Puntas de catéter
- f. Otros.

RESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA