

11237

246

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

EVENTOS INFECCIOSOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE EN PACIENTES CON
RETINOBLASTOMA ATENDIDOS DURANTE EL PERIODO 1995-2000.

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN

PEDIATRIA MEDICA

QUE PRESENTA:

DRA. YAMILETT DEL SOCORRO MORALES MENDOZA.

TUTOR DE TESIS: DR. JOSE JUAN MORALES AGUIRRE.

MEXICO D.F.

OCTUBRE , 2002.

Autorizo a la Direccion General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electronico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Yamilett del
Socorro Morales Mendoza

FECHA: 30 Octubre 2002.

FIRMA: 

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 AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

EVENTOS INFECCIOSOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE EN PACIENTES CON
RETINOBLASTOMA ATENDIDOS DURANTE EL PERÍODO 1995-2000.


TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
PEDIATRIA MEDICA
QUE PRESENTA:

DRA. YAMILETTÉ DEL SOCORRO MORALES MENDOZA

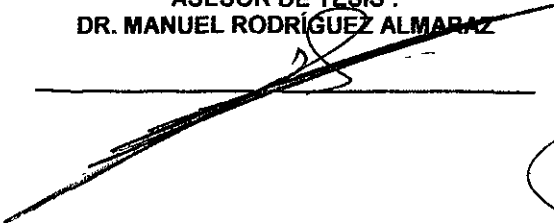
TUTOR DE TESIS:
DR. JOSE JUAN MORALES AGUIRRE



ASESOR DE TESIS: ^{COMISION DE CALIFICACION} DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DR. SERGIO GALLEGOS CASTORENA



ASESOR DE TESIS :
DR. MANUEL RODRÍGUEZ ALMARAZ



SUBDIRECCION DE
FINANZA

9909

DEDICATORIA

A Dios, por darme la vida y haberme permitido alcanzar una de mis metas; por la familia que me diste y por las fuerzas que me das cada día para seguir adelante

A OLIVIA, el mayor ejemplo vivo de amor, comprensión, valor, perseverancia y tenacidad ante la vida ; porque mis logros son también tuyos y sin tu ayuda no lo hubiera logrado
Gracias a ti MADRE

A mi hermana OLIVIA, por su apoyo incondicional en mis proyectos, porque siempre has estado ahí, AMIGA, a mi lado. Gracias.

A mi KEVIN, el ángel de nuestras vidas, pedazo de cielo siempre estaré para cuidarte y mitigar tus dolores

A mis padres WILLIAM, ALBERTO Y CARMEN, por el amor que siempre me enseñaron y demostraron, por el maravilloso hogar en que crecí Siempre estarán conmigo

A nuestros NIÑOS Y NIÑAS, por darnos cada día un ejemplo de vida, por impulsarnos a seguir trabajando por ellos y para ellos, nuestra recompensa verlos sonreír a la vida

A NICARAGUA SUGAR ESTATES LIMITED S A con especial mención al Dr Alvaro Bermúdez por su apoyo para hacer realidad mis sueños, velar por el futuro de mi NICARAGUA, las NIÑAS Y NIÑOS nicaraguenses

INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACION	7
OBJETIVOS	7
MATERIAL Y METODOS	8
RESULTADOS Y DISCUSION.	9
RESULTADOS GLOBALES	25
DEFUNCIONES	27
CONCLUSIONES.....	29
ANEXOS.....	30
GRAFICAS	
BIBLIOGRAFIA	

EVENTOS INFECCIOSOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA ATENDIDOS DURANTE EL PERÍODO 1995-2000.

INTRODUCCION

El Retinoblastoma, es el tumor intraocular primitivo más frecuente en edades pediátricas⁽¹⁻³⁾ Su manejo ha cambiado gradualmente en las últimas dos décadas y ha estado determinada por la clasificación oftalmológica de Resse-Ellsworth⁽⁴⁾ o clasificación clínico-quirúrgico de Pratt, en el caso de llevarse a cabo la enucleación.

La quimioterapia sistémica como los agentes alcalinizantes y derivados de productos naturales (cisplatino, ciclofosfamida, vincristina y etópósido) respectivamente, tienen como características de ser agentes mielosupresores y como consecuencia las complicaciones infecciosas se observan con relativa frecuencia, la presencia de fiebre en estos pacientes es todavía la complicación más frecuente de la terapia antineoplásica.⁽⁵⁾

El presente estudio tiene como objetivo describir los eventos infecciosos en los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma y que desarrollaron neutropenia

ANTECEDENTES

En la revisión que se realizó no se encontraron estudios previos que describan eventos de neutropenia, fiebre y retinoblastoma. Es importante mencionar que los eventos de neutropenia y fiebre en pacientes oncológicos, casi en su totalidad se realizaron en pacientes con diagnóstico de leucemia o linfoma. Existen tesis que abordan el tema de retinoblastoma pero en ninguna de estas se hace mención sobre la epidemiología de los eventos infecciosos en estos pacientes, esta tesis fueron "Estado actual del problema del retinoblastoma junio 1943-julio 1954"⁽⁶⁾, "Estudio clínico-patológico del retinoblastoma realizado en 1966"⁽⁷⁾, "Retinoblastoma y su tratamiento actualizado, revisión de 389 casos 1977"⁽⁸⁾, "Paciente neutropénico febril 1992"⁽⁹⁾, "Factores asociados en la evolución del paciente oncológico con neutropenia y fiebre, 1999"⁽¹⁰⁾

El *Retinoblastoma* es un tumor maligno congénito que se origina en el tejido embrionario neural de la retina, la incidencia que se reporta en la literatura es variable ya que Bishop y cols reportan una incidencia de 1 15,000 nacidos vivos⁽¹¹⁾ Tamboli y cols reportan una incidencia en Estados Unidos de 10.9 casos por millón en menores de 5 años y ésta incidencia ha permanecido estable desde 1974 a 1985⁽¹²⁾. En cuanto a su distribución geográfica existen reportes de su presentación en todo el mundo, aunque en los países subdesarrollados tienen una frecuencia más elevada. La incidencia en México se ha reportado de 1 19,000 nacido vivos⁽⁸⁾ En México el retinoblastoma hasta 1992 ocupaba el segundo lugar de las neoplasias en la infancia, a diferencia de Estados Unidos de Norteamérica que ocupa el octavo lugar en frecuencia⁽¹³⁾ Actualmente la tasa de sobrevida en países desarrollados ha incrementado a más del 95% presumiblemente debido al diagnóstico temprano y manejo⁽¹⁴⁻²⁰⁾ Se conocen dos tipos de presentación la esporádica y hereditaria, ésta última se ha relacionado con alteración en el cromosoma 13 región q14⁽²¹⁾ como responsable y transmisor del gen hereditario, aproximadamente un 60% de los casos son considerados esporádicos y 40% son hereditarios, de los hereditarios 5-15% tienen historia familiar positiva y el restante 25% son debidos a nuevas

EVENTOS INFECCIOSOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA ATENDIDOS DURANTE EL PERÍODO 1995-2000.

INTRODUCCION

El Retinoblastoma, es el tumor intraocular primitivo más frecuente en edades pediátricas ⁽¹⁻³⁾ Su manejo ha cambiado gradualmente en las últimas dos décadas y ha estado determinada por la clasificación oftalmológica de Resse-Ellsworth ⁽⁴⁾ o clasificación clínico-quirúrgico de Pratt, en el caso de llevarse a cabo la enucleación.

La quimioterapia sistémica como los agentes alcalinizantes y derivados de productos naturales (cisplatino, ciclofosfamida, vincristina y etopósido) respectivamente, tienen como características de ser agentes mielosupresores y como consecuencia las complicaciones infecciosas se observan con relativa frecuencia, la presencia de fiebre en estos pacientes es todavía la complicación más frecuente de la terapia antineoplásica. ⁽⁵⁾

El presente estudio tiene como objetivo describir los eventos infecciosos en los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma y que desarrollaron neutropenia

ANTECEDENTES

En la revisión que se realizó no se encontraron estudios previos que describan eventos de neutropenia, fiebre y retinoblastoma. Es importante mencionar que los eventos de neutropenia y fiebre en pacientes oncológicos, casi en su totalidad se realizaron en pacientes con diagnóstico de leucemia o linfoma. Existen tesis que abordan el tema de retinoblastoma pero en ninguna de estas se hace mención sobre la epidemiología de los eventos infecciosos en estos pacientes, esta tesis fueron "Estado actual del problema del retinoblastoma junio 1943-julio 1954" ⁽⁶⁾, "Estudio clínico-patológico del retinoblastoma realizado en 1966" ⁽⁷⁾, "Retinoblastoma y su tratamiento actualizado, revisión de 389 casos 1977" ⁽⁸⁾, "Paciente neutropénico febril 1992" ⁽⁹⁾, "Factores asociados en la evolución del paciente oncológico con neutropenia y fiebre, 1999" ⁽¹⁰⁾

El *Retinoblastoma* es un tumor maligno congénito que se origina en el tejido embrionario neural de la retina, la incidencia que se reporta en la literatura es variable ya que Bishop y cols reportan una incidencia de 1 15,000 nacidos vivos ⁽¹¹⁾ Tamboli y cols reportan una incidencia en Estados Unidos de 10.9 casos por millón en menores de 5 años y ésta incidencia ha permanecido estable desde 1974 a 1985 ⁽¹²⁾. En cuanto a su distribución geográfica existen reportes de su presentación en todo el mundo, aunque en los países subdesarrollados tienen una frecuencia más elevada. La incidencia en México se ha reportado de 1 19,000 nacido vivos ⁽⁸⁾ En México el retinoblastoma hasta 1992 ocupaba el segundo lugar de las neoplasias en la infancia, a diferencia de Estados Unidos de Norteamérica que ocupa el octavo lugar en frecuencia ⁽¹³⁾ Actualmente la tasa de sobrevida en países desarrollados ha incrementado a más del 95% presumiblemente debido al diagnóstico temprano y manejo ⁽¹⁴⁻²⁰⁾ Se conocen dos tipos de presentación la esporádica y hereditaria, ésta última se ha relacionado con alteración en el cromosoma 13 región q14 ⁽²¹⁾ como responsable y transmisor del gen hereditario, aproximadamente un 60% de los casos son considerados esporádicos y 40% son hereditarios, de los hereditarios 5-15% tienen historia familiar positiva y el restante 25% son debidos a nuevas

mutaciones de la línea germinal. ⁽²²⁾ Puede presentarse como una enfermedad unilateral o bilateral, siendo éste último menos frecuente y edad de presentación más temprana que la forma unilateral. La edad promedio de presentación varía en dependencia de la población estudiada un promedio de 11-18 meses en bilaterales y 23 meses en unilaterales, haciéndose clínicamente aparente antes de los 3 años. En una serie realizada en (INP) hospital pediátrico de III nivel y de referencia de la ciudad de México la edad promedio de presentación es de 30 meses y sin predilección por el sexo ⁽¹³⁾

Anatomopatología

El retinoblastoma se desarrolla en parte posterior de la retina, siendo una tumoración de origen neuroblástica que se origina en las capas nucleadas de la retina se observan como células pequeñas, redondas con escaso citoplasma dispuestas en rosetas, pueden ser de presentación única o multifocal, con patrón de crecimiento exofítico, endofítico o mixto ⁽²³⁾ Puede haber diseminación a nivel vítreo, coroides, lámina cribosa o a lo largo del nervio óptico, incluso al sistema nervioso central ⁽²⁴⁾

Manifestaciones clínicas

Estas dependen de el tamaño, localización y extensión del tumor, forma de presentación y de las manifestaciones generales del paciente. Se presenta como leucocoria en 2/3 de los pacientes, estrabismo en el 20% de los casos, glaucoma secundario asociado o no a bultalmía en 3% o como proptosis cuando hay afección a órbita o datos de hipertensión endocraneana o dolores óseos en casos de metástasis ⁽²⁴⁾.

Diagnóstico

La evaluación del paciente con retinoblastoma incluye primero la sospecha clínica complementándose con oftalmoscopia la que se realiza de forma directa con midriasis completa con el procedimiento de indentación escleral y exploración complementaria que incluye evaluación ecográfica para determinar tamaño y características de la lesión, tomografía computada, resonancia magnética, punción lumbar, aspiración de médula ósea

Tratamiento

El manejo ha cambiado gradualmente en las últimas dos décadas y es muy complejo, los objetivos son el más importante preservar la vida del paciente y en segundo preservar la visión o el ojo si es posible. La terapia debe ser individual para cada caso, tomando en cuenta la clasificación oftalmológica de Resse-Ellsworth ⁽¹⁾ que toma en cuenta tamaño, localización, y extensión; al igual que riesgos de segundo cáncer, lateralidad tumoral y el pronóstico visual. Los métodos de tratamiento incluyen enucleación (manejo radical) ⁽²⁵⁻²⁶⁾, radioterapia de haz externo ⁽²⁷⁾, radioterapia en placa ⁽²⁸⁾ fotocoagulación con laser ⁽²⁹⁾, crioterapia ⁽³⁰⁾, termoterapia transpupilar ⁽³¹⁾, quimiotermoterapia, quimiorreducción endovenosa, quimiorreducción subconjuntival ⁽³²⁾, quimioterapia sistémica para posibles enfermedad metastásica y exenteración orbitaria. La quimiorreducción endovenosa es un método de reducción del tamaño del tumor para hacerlo más focalizado, ha jugado un papel importante en el manejo inicial del retinoblastoma. Los agentes utilizados varían en dependencia de la preferencia del oncólogo pediatra y nosotros usamos carboplatino, etopósido y vincristina ⁽³³⁻³⁷⁾. La tasa de rescate ocular ha mejorado con la adición de la quimiorreducción a los regímenes del tratamiento ⁽³⁴⁻³⁷⁾. Kingston y cols demostraron que la tasa de rescate ocular en retinoblastomas avanzados con radioterapia de haz externo fue 30% mientras que aquellos que fueron tratados previamente con quimiorreducción fue cerca del 70% ⁽³⁷⁾. En caso de enfermedad avanzada se llevará a cabo enucleación (tumoraciones múltiples y mayores de 10 diámetros del disco, lesiones que se extienden

por delante de ora serrata, lesiones que ocupan más del 50% de la superficie retiniana, siembras en vítreo y fracaso al tratamiento conservador) para estadificación y dependiendo del estadio, recibirá vigilancia o iniciará programa de quimioterapia y/o radioterapia en la clasificación de Howarth-Pratt. Se publicó un estudio prospectivo en la Universidad Católica de Louvain, Bruselas, Bélgica, randomizado durante 39 meses, en donde se valoraba la terapia combinada de quimioterapia y tratamiento local en el manejo del retinoblastoma intraocular, como alternativa a la radiación con haz externo y enucleación (9 unilaterales y 12 bilaterales). Ellos concluyeron de que puede ser posible la erradicación del tumor en todos los ojos clasificados en estadio I a IV de Reese-Ellsworth con quimiorreducción seguida de tratamiento local, aunque el 38% de sus pacientes (8 pacientes) del grupo V podían ser recuperados después con quimiorreducción y terapia local, la enucleación fue el tratamiento de elección para aquellos ojos con desprendimiento total de retina y diseminación difusa en vítreo, el régimen utilizado fue carboplatino, etopósido, vincristina con un máximo de 6 ciclos por 21 a 28 días. En este estudio el manejo conservador fue exitoso. En el pasado el tratamiento de elección de el retinoblastoma consistía en la enucleación y radioterapia con haz externo, la quimioterapia sistémica fue reservada para pacientes con invasión a nervio óptico, coroides, órbita o con enfermedad metastásica. Más recientemente muchos estudios demuestran el interés de la quimioterapia en el manejo de la enfermedad intraocular con el objetivo de evitar la radioterapia de haz externa⁽³⁸⁻⁴⁶⁾. Existen varios protocolos de quimiorreducción bajo investigación, involucrando uno, dos, tres o cuatro agentes combinados con varios métodos de consolidación del tumor focal durante y después de la quimioterapia. En el servicio de oncología ocular de la Universidad Thomas Jefferson, Philadelphia Pennsylvania, se utilizan tres agentes, carboplatino, vincristina y etopósido por 6 ciclos⁽⁴⁷⁾ el control del tumor en enfermedades menos avanzadas (Reese-Ellsworth grupo I-IV) ha sido excelente, con solamente 10% de falla al manejo⁽⁴⁸⁾, en pacientes del grupo V los resultados son menos satisfactorios, con un 50% de falla y a menudo requieren enucleación⁽⁴⁹⁾.

Pronóstico

Se han considerado factores de mal pronóstico, factores clínicos como retraso en el diagnóstico (más de 6 meses)⁽⁵⁰⁻⁵²⁾, subtipo genético (mayor incidencia de segundas neoplasias y el retinoblastoma triateral en el hereditario)⁽¹⁴⁾, cirugía previa intraocular⁽⁵³⁻⁵⁴⁾, uso de radioterapia de haz externo⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾ y factores histopatológicos como invasión a coroides^(50,59-62), invasión al nervio óptico, ya sea retrolaminar^(60,61-63) o invasión sobre la línea de sección^(50,62-63) o invasión orbitaria^(60,64). La sobrevida en Estados Unidos es mayor del 90%⁽¹²⁾.

Neutropenia y fiebre :

Se define fiebre al registro de la temperatura oral de 38.3°C (101°F) en una sola toma o la temperatura de 38°C (100.4°F) durante una hora o más, o tres o más medidas de 38°C durante un período de 24 h⁽⁶⁵⁾. Neutropenia se define como la cuenta absoluta de neutrófilos (ANC) menor o igual a 500/mm³ o menor de 1000/mm³ cuando la tendencia al decremento es esperada. Se ha estimado que un tercio de los pacientes con ANC menor a 500/mm³ desarrollarán fiebre y aquellos con neutropenia prolongada (mayor a 10 días) en un 100%. La fiebre es un elemento sensible y específico de infección ya que otros signos clínicos pueden estar ausentes en el paciente pediátrico oncológico, por lo tanto en presencia de fiebre se debe considerar que el paciente presenta una infección hasta no demostrar lo contrario y manejarlo como una urgencia ya que las infecciones en este grupo de pacientes tiene alta mortalidad. La enfermedad oncológica por sí misma condiciona un grado de inmunocompromiso en mayor o menor grado, lo que predispone

al paciente a sufrir infecciones oportunistas. ⁽⁶⁶⁾ Cerca del 20-25% de los pacientes oncológicos febriles cursan con bacteremia, 15-20% tienen una infección focal no bacteriana y 40-60% cursan con fiebre de origen desconocido. ⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾ Los factores que predisponen a infección en el paciente pediátrico oncológico es la neutropenia siendo este el principal y el más importante factor de riesgo, también se ha observado disfunción de la inmunidad celular y humoral, alteración de las barreras naturales producida por los agentes quimioterápicos o por la enfermedad de base, procedimientos invasivos entre otros

Todo paciente oncológico a su ingreso deberá evaluarse el riesgo de infección, clasificando este en base a la enfermedad de base (tumor sólido o hematológico), si se encuentra en remisión o recaída, si es de reciente diagnóstico, grado de neutropenia, edad del paciente, recuperación medular (cuenta de neutrófilos, monocitos, plaquetas), la presencia de un foco infeccioso identificado, datos de mucositis secundaria (citarabina) o primaria por herpes simple u otra etiología, datos clínicos de sepsis, colonización desfavorable (*Pseudomonas aeruginosa* o *Cándida tropicalis*), algunos tipos de cáncer (leucemias mieloides o linfoides estirpe T), pobre estado nutricional sobre todo aquellos que requieren nutrición parenteral ⁽⁷⁰⁾ En cuanto al abordaje de estos pacientes se debe buscar de forma exhaustiva signos y síntomas sutiles de infección, además de explorar con mucha minuciosidad áreas como la región periodontal, faringe, esófago inferior, pulmón, lesiones en periné-ano, lesiones dérmicas, sitios de aspiración de médula ósea, ojos, sitios de accesos vasculares, lecho periungueal. Tomar hemocultivo para bacterias y hongos, cultivos de cada lumen si hay accesos vasculares, si hay inflamación o drenajes del sitio de entrada de catéteres, tomar un exudado y realizar una tinción de gram y cultivar para hongos, bacterias y micobacterias no tuberculosas, determinación de biometría hemática completa, transaminasas, pruebas de función renal y si fuera necesario técnicas de imagen

Schimpff y cols. ⁽⁷¹⁾ reportaron que la terapia con antibióticos empírica reducía la mortalidad por *Pseudomonas aeruginosa* en adultos neutropénicos febriles. Pizzo y cols ⁽⁷²⁻⁷³⁾ demostraron un incremento en la sobrevida del paciente neutropénico con cáncer al recibir antibióticos endovenosos de gran espectro de forma empírica al inicio de la fiebre y terapia antifúngica ante la persistencia de la misma. En adición a los niveles absolutos de neutrófilos, la dinámica de la neutropenia también determina la incidencia de la infección, si los niveles bajos de neutrófilos son adquiridos rápidamente está asociado a mayor riesgo de infección que aquellos con la misma cuenta pero que son adquiridos más gradualmente. En años recientes las infecciones por gram positivos ha sido relativamente mas frecuente al compararse con gérmenes gram negativos. La bacteremia en el paciente neutropénico febril está dado predominantemente por cocos aerobios gram positivos, incluyendo *Estafilococo coagulasa negativo*, *aureus* y *Streptococo viridans* ⁽⁷⁴⁻⁷⁵⁾ Los bacilos aeróbicos gram negativos tales como *E coli*, *Klebsiella pneumoniae*, enterobacterias sp y *Pseudomonas aeruginosa* son menos comunes ⁽⁷⁶⁾ Las infecciones por hongos son mas frecuente en pacientes que han recibido previamente antibióticos y pacientes que han recibido esquema de esteroides, en los casos de Aspergilosis

Las líneas guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) ⁽⁶⁵⁾ para el manejo del paciente con cáncer neutropénico febril de origen desconocido sugieren que los pacientes con ANC menor de 500/mm³ o ANC entre 500 y 1000/mm³ con tendencia a disminuir deben de ser tratados rutinariamente de forma empírica con antibióticos endovenosos de amplio espectro al inicio de cualquier signo o síntoma de infección, incluyendo la fiebre. A menos que haya indicación para administración de vancomicina, la monoterapia con ceftazidime, cefepime, imipenem o meropenem, o el uso de

aminoglucósido más penicilina antipseudomonas se ha sugerido como terapia inicial. ⁽⁶⁵⁾ Las indicaciones para vancomicina incluyen evidencia de infección severa relacionada a catéter, daño de mucosas (especialmente causadas por uso de citarabina altas dosis microorganismos con alta incidencia de resistencia a penicilinas, profilaxis con quinolonas, predisposición a infección por *Streptococcus viridans*, colonización por *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilinas o *Stafilococo aureus* meticilino resistente, datos de hipotensión u otra evidencia de disfunción cardiovascular) ⁽⁷⁰⁾ Si el paciente se ha clasificado de alto riesgo o permanece persistentemente febril se aconseja continuar con tratamiento antibióticos mínimo 7 días, aún en ausencia de infección detectable. Si hay deterioro clínico, la terapia debe ampliarse considerándose entonces vancomicina ampliando cobertura para gérmenes gram negativos, anfotericina B o ambas. Si persistiera la fiebre como única manifestación clínica, el cambio de la vía de administración a la vía oral debe considerarse después de 7 días de manejo intravenoso con seguimiento estrecho. Para los pacientes de bajo riesgo cuando no hay fiebre por más de 48 h, el IDSA recomienda cambio de antibiótico endovenoso a vía oral con estrecha vigilancia ⁽⁸⁵⁾ En la literatura se ha sugerido que los pacientes de bajo riesgo pueden ser manejados exitosamente con terapia endovenosa ambulatoria en ensayos clínicos con vigilancia estrecha

Otros estudios han reportado resultados similares uno en adulto ⁽⁷⁷⁾ y dos en niños. ⁽⁷⁹⁻⁷⁹⁾ Buchanan y cols. ⁽⁸⁰⁻⁸⁴⁾ y la Universidad de Texas han sugerido que los antibióticos pueden ser descontinuados con seguridad en pacientes neutropénico si hay evidencia temprana de recuperación medular Jones y cols ⁽⁸⁵⁾ confirmaron que el riesgo de infección en niños con evidencia de recuperación medular temprana es baja, a pesar de la neutropenia periférica. El manejo del paciente neutropénico febril ha cambiado drásticamente con la introducción de terapia antibiótica empírica por Bodey y cols. ⁽⁸⁶⁾ y Schimpff y cols ⁽⁷¹⁾ La monoterapia ha demostrado ser efectiva, con bajas tasas de mortalidad ^(87,88) La monoterapia es ampliamente practicada en Estados Unidos, sin embargo en algunas áreas del mundo su uso es controversial y no es una terapia a seguir aceptada. La población de riesgo debe ser considerada en la elección de cual agente utilizar como monoterapia

Existen varios estudios recientes que han demostrado eficacia en la terapia antimicrobiana ambulatoria en el manejo del paciente neutropénico febril, así Malik y cols ⁽⁸⁹⁾ evaluaron la eficacia de la ofloxacina vía oral autoadministrada como terapia empírica en pacientes de bajo riesgo con neutropenia en pacientes con cáncer no hematológico, de los cuales el 83% de los pacientes respondieron bien al manejo sin necesidad de hospitalización. Así también dos estudios comparativos de regímenes ambulatorio oral y parenteral en pacientes febriles de bajo riesgo con neutropenia en la Universidad de Texas, centro de cancerología ⁽⁹⁰⁻⁹¹⁾ con una tasa de respuesta al tratamiento del primero 88% y del segundo del 95%. Estos estudios proveen evidencia que con la selección cuidadosa del paciente y un regimen ambulatorio (oral o parenteral) para aquellos pacientes de bajo riesgo con neutropenia y fiebre, es seguro y efectivo. La desventaja más importante en la terapia ambulatoria es el riesgo potencial de complicaciones severas en un medio no supervisado

En 1990 la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del cáncer y el Instituto Nacional de Cancerología de Canadá, ⁽⁹²⁾ hicieron un estudio comparativo en un grupo de ensayo, con amikacina más ceftazidime con o sin vancomicina, concluyendo que no es necesario incluir la vancomicina como terapia antibiótica empírica inicial. Comparten resultados un estudio hecho por Ramphal y cols ⁽⁹³⁾ de Universidad de

Florida, así también otro estudio hecho por Dompeling y cols ⁽⁹⁴⁾ En contra parte un estudio hecho por Shenep y cols ⁽⁹⁵⁾ en un Hospital de Investigación Pediátrica de St Judas, doble ciego se compararon dos regimenes amikacina/ticarcilina/vancomicina contra ticarcilina/clavulanato/amikacina junto con placebo, como terapia inicial empírica en el manejo del paciente neutropénico febril con cáncer, al final del estudio éstos autores concluyeron que la vancomicina debe ser incluida rutinariamente como parte del regimen empírico inicial, especialmente en las instituciones cancerológicas en donde las bacteremias por gram positivos son un problema Pico y cols ⁽⁹⁶⁾ compararon a ceftazidime sola, ceftazidime y amikacina o ceftazidime con vancomicina, concluyendo que los pacientes con cáncer neutropénicos febriles requieren vancomicina como terapia empírica inicial, pero hay que tomar en cuenta de que sus grupos de estudios eran muy pequeños Datos compatibles en un estudio hecho en Hospital Anderson Houston, hecho por Elting y cols. ⁽⁹⁷⁾ los pacientes con bacteremias por *Streptococcus alfa-hemolítico* fallecieron más que aquellos a los cuales si se les había iniciado la vancomicina como terapia empírica

La información referente a neutropenia y fiebre en pacientes oncológicos en Latinoamérica es escasa, en Chile se realizó un estudio multicéntrico, prospectivo en varios hospitales, donde se evaluó los factores de riesgo asociado con infección invasiva bacteriana, en niños con cáncer, neutropenia y fiebre, el objetivo era identificar parámetros clínicos y de laboratorios al momento del ingreso y así poder predecir cuales pacientes tenían alto o bajo riesgo de infección bacteriana Se estudiaron un total de 447 episodios febriles en 257 niños neutropénicos, en este estudio se observo que parámetros como PCR (proteína C reactiva) mayor de 90 mg/L, hipotensión, recaída de cáncer primario, cuenta plaquetaria menor de 50,000/mm³ y periodo menor a 7 días de la última quimioterapia recibida, eran predictores de infección bacteriana invasiva ⁽⁹⁸⁾.

Se ha llegado a considerar que los pacientes oncológicos pediátricos ambulatorios con neutropenia y fiebre, con una cuenta inicial de monocitos de 0.1/ 10⁹/L sin comorbilidad o radiografía de tórax anormal a su ingreso, son de bajo riesgo para infección bacteriana significativa (IBS) Klaassen y cols realizaron un estudio en donde se evidenció 43 pacientes con IBS en 227 eventos de neutropenia y fiebre. En el análisis multivariado de los siguientes factores afectación de médula ósea por el tumor, mal estado general a su ingreso, monocitos menor a 0.1 por 10⁹/L o temperatura oral mayor de 39 °C, se observo que solo la cuenta de monocitos menor a 0.1 por 10⁹/L tenía mayor riesgo de (IBS), evaluando la cuenta de monocitos se observo que aquellos con cuentas de monocitos menores de 0.1 por 10⁹/L tuvieron una frecuencia de (IBS) y bacteremia de 25% y 17% respectivamente y los pacientes con cifras de monocitos mayores a 0.1 por 10⁹/L la incidencia de IBS y bacteremia fue del 8% y 5% respectivamente, estos resultados fueron validado en otra población ⁽⁹⁹⁾, es interesante mencionar que una cuenta mayor a 0.1/ 10⁹/L excluía significativamente la infección bacteriana con un 84% de sensibilidad y 42% especificidad y un valor predictivo negativo de un 92% El resultado de éste estudio son consistentes con los encontrados por Rackoff y cols ⁽¹⁰⁰⁾ que también observaron el poder predictivo de la cuenta de monocitos

Por lo anteriormente mencionado es importante considerar que la elección de la terapia empírica en el paciente oncológico neutropénico febril dependerá entonces del sitio de infección si lo hay, de los gérmenes más probablemente involucrados en cada hospital, así como de el patron de resistencias a los antibióticos usados de cada institución, evaluando cada paciente de acuerdo al riesgo que presenten (alto o bajo riesgo) y de los beneficios contra riesgos que éstos representen

JUSTIFICACION

Considerando que el Retinoblastoma es una de las neoplasias más frecuentes en pediatría y que el tratamiento antineoplásico es cada vez más mieloablativo, es de esperarse que éstos pacientes desarrollen con mayor frecuencia eventos de neutropenia y fiebre, por lo que consideramos importante describir los eventos infecciosos que se presentan durante éste período, describir los agentes etiológicos y mortalidad en los pacientes con Retinoblastoma con neutropenia y fiebre, en nuestra institución

OBJETIVOS

GENERAL

Describir cuales son los eventos infecciosos con neutropenia y fiebre que se presentan en los pacientes con retinoblastoma durante el período 1995-2000

ESPECIFICOS

1. Describir cuales son los microorganismos involucrados en los eventos de neutropenia y fiebre, en los pacientes con retinoblastoma en el período 1995-2000
2. Describir cuales son los eventos infecciosos mas frecuentes en los pacientes con neutropenia y fiebre con Retinoblastoma en el período 1995-2000
3. Describir la mortalidad en este grupo de pacientes, observados durante el periodo de estudio

JUSTIFICACION

Considerando que el Retinoblastoma es una de las neoplasias más frecuentes en pediatría y que el tratamiento antineoplásico es cada vez más mieloablativo, es de esperarse que éstos pacientes desarrollen con mayor frecuencia eventos de neutropenia y fiebre, por lo que consideramos importante describir los eventos infecciosos que se presentan durante éste período, describir los agentes etiológicos y mortalidad en los pacientes con Retinoblastoma con neutropenia y fiebre, en nuestra institución

OBJETIVOS

GENERAL

Describir cuales son los eventos infecciosos con neutropenia y fiebre que se presentan en los pacientes con retinoblastoma durante el período 1995-2000

ESPECIFICOS

1. Describir cuales son los microorganismos involucrados en los eventos de neutropenia y fiebre, en los pacientes con retinoblastoma en el período 1995-2000
2. Describir cuales son los eventos infecciosos mas frecuentes en los pacientes con neutropenia y fiebre con Retinoblastoma en el período 1995-2000
3. Describir la mortalidad en este grupo de pacientes, observados durante el periodo de estudio

MATERIAL Y METODOS

Diseño: Estudio retrospectivo, transversal

Población de estudio: Pacientes en edades comprendida 1 mes a 18 años, con diagnóstico de Retinoblastoma que hayan recibido quimioterapia.

Lugar de estudio: Pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México

Período de estudio: 1995-2000

Universo: Pacientes con diagnósticos de retinoblastoma, atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de México, durante el período 1995-2000.

Criterios de Selección

Criterios de inclusión: pacientes con diagnósticos de retinoblastoma que cuenten con expediente completo en edades comprendidas 1 mes a 18 años en el período 1995-2000.

Criterios de exclusión: pacientes con expediente incompleto, con otras neoplasias
Descripción general del estudio.

Definición de variables:

Neutropenia: se define como la cuenta absoluta de neutrófilos (ANC) menor o igual a $500/\text{mm}^3$ o menor de $1000/\text{mm}^3$ cuando la tendencia al decremento es esperada.

Neutropenia leve: cuenta absoluta de neutrófilos totales con un rango de 501 a $1000/\text{mm}^3$.

Neutropenia moderada: cuenta absoluta de neutrófilos totales con un rango de 101 a $500/\text{mm}^3$.

Neutropenia severa: cuenta absoluta de neutrófilos totales con un rango menor de $100/\text{mm}^3$.

Evento infeccioso. Para los fines de esta investigación consideramos cualquier eventos de etiología infecciosa asociado al evento de neutropenia y fiebre, este evento podría ser leve (infección de vías aéreas superiores, etc) o grave como diarrea, neumonía, sepsis y otros

METODOS

Se revisarán los expedientes de los pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México durante el periodo 1995-2000, con diagnóstico de Retinoblastoma con neutropenia y fiebre. Se incluirán aquellos pacientes que cumplan con los criterios de selección, la información se recogerá de los expedientes clínicos vaciando la misma en una hoja de recolección de datos

RESULTADOS Y DISCUSION

El presente estudio, el cual es de tipo retrospectivo se obtuvo información de los expedientes de pacientes con diagnóstico retinoblastoma durante el periodo de 1995-2000, en este estudio se identificaron 118 niños de los cuales 63 son del sexo masculino (53%) y 55 del sexo femenino (47%)

El predominio en el ojo afectado por retinoblastoma se muestra en la tabla y gráfica 1.

Tabla 1. Afección ocular en niños con diagnóstico de retinoblastoma

Ojo afectado	No. Ojos afectados
Ojo derecho	32
Ojo izquierdo	54
Bilateral	60
Trilateral*	04
Total	150

*Se refiere a pacientes con afectación bilateral y además afección a hipófisis

En los niños con afección de ojo izquierdo, 15 pacientes no tenían extensión a otros sitios (28%), 31 sí tenían correspondiendo a un (57%) de estos 13 tenían a dos o más sitios lo que corresponde a un 42% y en 8 pacientes no encontramos el dato en el expediente (15%). Es decir 14 pacientes se encontraban en estadio IV, 1 paciente en estadio III A, IA, I B, IC y ID respectivamente, 2 pacientes en estadio III B y III D, 3 pacientes en estadio II D, 5 en estadio II B, 7 pacientes en estadio II A y 8 pacientes en estadio III C y II C respectivamente. Por otro lado en los pacientes con afección de ojo derecho, 20 de ellos tenían extensión a otros sitios (63%) de los cuales el 50% es decir 10 pacientes tenían a dos o más sitios y 12 no tenían (38%) Es decir 1 paciente se encontraba en estadio II D, III C y IIB, dos pacientes en estadio III D, tres en II D, 4 pacientes en II A, cinco en II C y 15 pacientes en estadio IV.

Se observó que la afección bilateral se presentó en 30 pacientes (60 ojos), de éstos tuvieron infiltración 18 pacientes (60%) de los cuales 6 pacientes (33.3%) tuvieron a dos o más sitios

De los dos casos que se definieron como trilaterales estos tuvieron infiltración a dos o más sitios

El total de ojos afectados en nuestro estudio fueron de 150 ojos en 118 pacientes

El inicio de los síntomas relacionados al retinoblastoma se muestra en la tabla y gráfica 2

Tabla 2: Inicio de síntomas en pacientes con retinoblastoma.

Inicio de síntomas	Pacientes
Nacimiento*	9
1 mes a 48 meses	64
De 49 – 60 meses	40
Mayores de 60 meses	4
Se desconoce	1
Total	118

*Primer día de vida

El rango de inicio de síntomas fue desde el nacimiento hasta 108 meses con un paciente sin el dato en el expediente. El promedio general observado fue de 20 meses con una mediana de 17. El promedio en los casos bilaterales y unilaterales fue de 12.2 meses y 23.2 meses respectivamente, el grupo trilateral tuvo un promedio de 7.5 meses.

Procedencia

En cuanto a la procedencia de los pacientes el 45% de estos provienen del área metropolitana (Distrito Federal y Estado de México) y el 55% eran foráneos.

Defunciones

Durante el periodo de 1995-2000 se observaron 17 defunciones (14.4%). Es interesante mencionar que de estos pacientes seis tenían afección bilaterales y 11 eran de afección unilaterales y un paciente clasificado como trilateral. La clasificación de Howard y Pratt fue en 1 paciente estadio II C, 1 paciente en estadio III B, 1 paciente en estadio III D, un total de 8 pacientes se clasificaron en estadio IV (47%) de los casos y 6 pacientes en estadio V o bilaterales (35.2%)

Meses de seguimiento

El seguimiento de los pacientes fue desde un mes hasta 138 meses, con un promedio de 29 meses, mediana de 13 meses, 38 pacientes tuvieron seguimiento menor a 6 meses (32.2%)

Del total de pacientes 33 pacientes abandonaron, 11 paciente fue referido a otro centro hospitalario, 56 pacientes continuaban en vigilancia, 17 fallecieron y en 1 paciente se desconoce el dato

Enucleación

El total de pacientes enucleados fue de 112 pacientes, 6 pacientes no se enuclearon y de los 30 casos con afección bilaterales se enuclearon únicamente 11 pacientes, cabe mencionar que a estos pacientes la enucleación fue bilateral, en el grupo con afección trilaterales solamente se enucleó un paciente de forma unilateral

Los **ciclos de quimioterapia** que se administraron a los niños con retinoblastoma se muestra en la tabla 3

Tabla 3. Ciclos de quimioterapia:

No. de ciclos	No. de pacientes
1 ciclo	14
2 ciclos	14
3 ciclos	13
4 ciclos	9
5 ciclos	9
6 ciclos	22
7 ciclos	6
8 ciclos	6
9 ciclos	5
10 ciclos	1
13 ciclos	1
Total	100

18 PACIENTES CON FALLA LE ORIGEN

El promedio de los ciclos de quimioterapia fue de 4.5 y una mediana de 4.5 con un rango de 1 hasta 13 ciclos, cabe mencionar que 18 pacientes no recibieron quimioterapia

Los esquemas de quimioterapia fueron variados ya que el estudio cubre un periodo de 6 años, los esquemas se muestran la tabla 4.

Tabla 4. Esquema de quimioterapia:

Esquema de Quimioterapia recibida	Pacientes
Vincristina (4sm) + Adriamicina (2sm) + Ciclofosfamida (4sms*)	15
Cisplatino + VP 16	1
Vincristina (4sm) + Ciclofosfamida (4sms)	12
VP 16 + Ifosfamida + Carboplatino	1
VP 16 + Carboplatino + Ciclofosfamida	18
VP 16 (3 días) + Carboplatino (3 días)	26
VP16 + Ciclofosfamida	2
Vincristina + Ciclofosfamida DU alternando VP 16 (2 días)+ Cisplatino DU *	10
Vincristina infusión + Ciclofosfamida	6
Vincristina DU + Ciclofosfamida DU mensual	9
Total	100

* sms= semanas, DU= dosis unica

En 24 pacientes se observo cambio de esquema de quimioterapia en una ocasión y dos pacientes tuvieron dos cambios de esquema de quimioterapia Del total de pacientes solamente 34 (29%), recibieron radioterapia, siendo a cráneo, cráneo/neuroeje, cráneo/ órbita, órbita/neuroeje, órbita y órbita/SNC

Los eventos de neutropenia y fiebre y la hospitalización subsecuente por estos eventos se muestra en la tabla 5

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Tabla 5. Eventos de neutropenia y fiebre que amerito hospitalización en pacientes con diagnostico de retinoblastoma

Eventos neutropenia y fiebre	No de pacientes	No. de hospitalizaciones
0	6	0
1	15	15
2	10	20
3	8	24
4	7	28
5	1	5
6	1	6
7	2	14
Total	44	112

Se registraron un total de 112 ingresos en 44 pacientes Cabe mencionar que 74 de los pacientes con retinoblastoma no ameritaron hospitalización por procesos de neutropenia y fiebre El total de días de hospitalización fue de 827 días

La mayoría de los pacientes 15 (34%) tuvieron 1 ingreso por neutropenia y fiebre.

El número de ingreso más frecuente fue de 1 a 3 por paciente (75%)

El promedio de ingresos por paciente fue de 2.2 considerando solo los 112 pacientes que se hospitalizaron

La descripción de los ingresos se realiza a continuación.

Ingreso No. 1 (n= 44)

En este grupo de pacientes 19 de ellos ingresaron en el día 7 postquimioterapia o antes correspondiendo a un 43.1% y 24 ingresaron después del día 7 es decir el 54.5% y se desconoce el dato en un paciente (2.2%) El rango de ingreso de días postquimioterapia fue 3 a 21 días, con un promedio de 8.6 a su ingreso con neutropenia y fiebre

Al evaluar la cuenta de leucocitos se observó que el rango de leucocitos a su ingreso fue de 100 a 15 800 con un promedio de 1 456 La cuenta de neutro filis totales (NT) en 26 pacientes no se obtuvo debido a que la leucopenia era tan severa que el aparato no realiza diferencial de estos, sin embargo consideramos que 31 pacientes tuvieron neutropenia severa con un rango de neutro filis de cero a 100/ml (en este grupo van incluidos los 26 pacientes que no se logró determinar el conteo de NT), en 9 pacientes (20%) se observó un conteo de NT de 101 a 500/ml y en 4 pacientes (9%) se observó NT de 501 a 1000, el promedio general de NT fue de 133.6 neutro filis totales

La hemoglobina tuvo un rango a su ingreso de 2.8 a 14.3 con un promedio de 7.95 mg/dl La cuenta de plaquetas tuvo un rango de 2 000 a 400,000/ml, con un promedio de 88,863/ml Hay que mencionar que un paciente no contaba con biometría hemática a su ingreso

Infecciones observadas durante el primer ingreso

Se reportaron un total de 68 eventos infecciosos en 44 pacientes con un rango de 1 a 4.

Los **eventos infecciosos** se muestran en la tabla 6 y gráfica 3

Tabla 6. Eventos infecciosos observados durante el primer ingreso

Eventos Infecciosos	Números de eventos
Faringitis	17
Gastroenteritis	16
Otitis Media	8
Sin foco infeccioso	6
Candidiasis oral	5
Neumonía	6
Nosocomial	2
Sepsis	2
Sinusitis	2
Celulitis periorbitaria	1
Herpes labial	1
Colitis neutropénica	1
Neuroinfección	1

Los eventos nosocomiales observados en este ingreso fueron un evento de celulitis genital y otro de mucositis

Cultivos obtenidos durante el primer ingreso

Hemocultivos:

Se tomaron un total de 55 hemocultivos en 35 pacientes, no se pudo determinar por falta de información en el expediente cuantos fueron de origen centrales o periféricos, es importante recalcar que solo se tomo hemocultivo en el 80% de los pacientes

De los hemocultivos tomados solamente dos fueron positivos, en los cuales se aislaron *E. coli* y *Staphylococcus coagulasa negativa*

El promedio de hemocultivos tomados fue de 1.2 por paciente, el rango de hemocultivos tomado fue 1 a 8 por paciente

Los dos hemocultivos positivos fueron en un solo paciente, el cual ingresó con diagnósticos de neumonía, candidiasis oral y desarrolló una infección nosocomial una celulitis genital. A éste paciente se le tomaron 5 hemocultivos

Urocultivos:

Se tomaron un total de 44 urocultivos en 32 pacientes, es decir solo se realizó en el 73% de los pacientes. El rango vario de 1 a 4 urocultivos por paciente, el promedio de Urocultivos fue de 1 urocultivo/paciente

Se reportaron 3 cultivos positivos aislándose levaduras, *E. coli* y *Proteus mirabilis*

Es interesante mencionar que los pacientes en los que se obtuvo el urocultivo positivo no tenia el diagnostico de infección de vías urinarias. En el paciente en el que se aisló *E. coli* tenia como evento infeccioso el diagnostico de Gastroenteritis, otro paciente cursó con neumonía (*Proteus mirabilis*) y en el otro paciente se aisló levaduras ingresando por candidiasis oral y celulitis genital que fue nosocomial, éste paciente también presentó hemocultivo positivo para *E. coli* y *Staphylococcus coagulasa negativa* además de aislarse *Streptococcus viridans* en broncoaspirado, este último probablemente fuese colonización, y se aisló *Cándidas sp* en impronta de la cavidad oral

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Coprocultivos :

Se tomaron un total de 15 coprocultivos en 11 pacientes, es decir se tomaron coprocultivos solamente en el 25% de los pacientes

Con un rango de 1 a 3 coprocultivos por paciente, con un promedio de 0.34 coprocultivos/paciente

Se reportaron 5 coprocultivos positivos los cuales se distribuyen de la siguiente manera. Levaduras en 1, *Pseudomonas aeruginosa* en 2, *Streptococcus pneumoniae* en 2, y *Acinetobacter baumannii* en 1. Aunque no se trata de coprocultivo cabe mencionar que en un coproparasitoscópico de un paciente se identificó *Giardia lamblia*

Los focos infecciosos de éstos pacientes correspondían a faringitis en 1 paciente, sepsis en otro, neumonía, candidiasis oral y celulitis nosocomial en otro paciente (éste paciente también presentó hemocultivo y urocultivo positivos para *E coli* , *Staphylococcus coagulasa negativo* y levaduras respectivamente), otro paciente ingresó sin foco infeccioso, otro paciente con sinusitis y otitis media aguda Ningún coprocultivo positivo se correlacionó clínicamente con gastroenteritis, lo cual podría hacer sospechar que los gérmenes encontrados están solo colonizando a estos pacientes, aunque esta aseveración no la podríamos demostrar.

Otros cultivos

Se tomaron 9 exudados faríngeos en dos pacientes sin resultados positivos.

Se realizó cultivo de secreción genital en un paciente, cultivo de oído en dos pacientes, impronta de cavidad oral en 3 pacientes y también se realizó tinción de BAAR en un paciente sin reportes positivos, además se realizó cultivo en dos puntas de catéteres reportándose en ambas *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN)

Antibióticos utilizados en el primer ingreso de pacientes con diagnósticos de retinoblastoma y neutropenia y fiebre.

Se utilizaron un total de 15 antibióticos en 44 pacientes durante el primer ingreso. Se utilizaron un total de 16 esquemas distintos de antibióticos.

Los esquemas recibidos fueron de la siguiente manera

Un esquema antibiotico en 26 pacientes (59%)

Dos esquemas en 14 pacientes (31%)

Tres esquemas en 4 pacientes (10%)

En 26 pacientes se administró un solo esquema de antibióticos siendo el esquema más utilizado fue cefalotina–amikacina y cefuroxima–amikacina en 11 pacientes respectivamente

Los pacientes en los cuales hubo cambio de esquema antibiotico (ATB), es decir los que recibieron dos esquemas o más fue en 18 pacientes (41%), de éstos el esquema mas utilizado inicialmente fue cefalotina–amikacina y cefuroxima–amikacina en 3 pacientes (17%) respectivamente, de éstos 18 pacientes en cuatro se administro un tercer esquema ATB a cada uno de ellos, en el grupo de 3 cambios de ATB el esquema más utilizado imipenem–amikacina en dos pacientes De los pacientes en que hubo cambio de esquema de antibióticos, 4 habían tenido como esquema inicial cefalotina–amikacina y 4 cefuroxima–amikacina, habían cursado con sinusitis, faringitis, neumonía y gastroenteritis

Los pacientes que a su ingreso no tenían foco infeccioso fueron 6/44, de los cuales en 3 se inició esquema con cefalotina–amikacina y de éstos solamente un paciente ameritó cambio de esquema

En ningún paciente se utilizó ceftazidime como esquema inicial. Los días totales recibidos de antibióticos fue de 281, con un promedio de 21.1 y mediana de 18.5 total, el rango de días de antibiótico fue de 1 a 25.

DIAS ESTANCIA

La estancia hospitalaria tuvo un rango de 1 a 52 días, promedio de 7.8, mediana de 5, total de días 345. Se registraron dos defunciones en éste ingreso.

Ingreso Dos (n=29)

El promedio de días postquimioterapia para internamiento fue de 8.5 días, mediana de 9, con un rango de 2 a 14 días, de los cuales 12 pacientes ingresaron en los primeros 7 días postquimioterapia y 17 pacientes 7 días después.

El rango de leucocitos al ingreso fue de 200 a 3800, con un promedio de 1117. La cuenta de neutrófilos totales no se reportaron en 19 pacientes por contar con cifras totales de leucocitos bajas y no fue posible realizar diferencial, en 3 pacientes (10.3%) cursaba con neutropenia severa es decir cifras menores a 100 /ml, 4 pacientes (14%) con neutropenia moderada 101 a 500 /mm³ y tres pacientes (10.3%) con neutropenia leve, con un promedio de 141 neutrófilos totales. Considerando a los pacientes en los que no se realizó diferencial de neutrófilos como pacientes con neutropenia severa tendremos que la neutropenia severa se presentó en 21/29 (72%).

El rango de plaquetas fue de 2000 a 400.000/ml con un promedio de 74.306. La hemoglobina con un rango de 3.7 a 12.1 con un promedio de 8.1 mg/dl. Todos los pacientes contaban con biometría hemática a su ingreso.

Infecciones observadas durante el segundo ingreso

El total de eventos infecciosos en éste ingreso fue de 36 en 29 pacientes, con un rango de 1 a 2 por paciente. Los eventos infecciosos se muestran en la tabla 7 y gráfica 4.

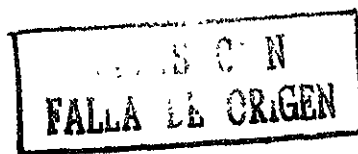
Tabla no. 7 Eventos infecciosos observados durante el segundo ingreso

Eventos infecciosos	Números de eventos
Faringitis	12
Gastroenteritis	8
Otitis media	5
Celulitis	5
Infección de vías urinarias	2
Meningitis aseptica	1
Sinusitis	1
Absceso periodontal	1
Nosocomial *	1

*El paciente que curso con infección nosocomial desarrolló celulitis periorbitaria.

Cultivos obtenidos durante el segundo ingreso

Hemocultivos :



Se tomaron un total de 29 hemocultivos en 26 pacientes, sin conocer el dato cuantos fueron periféricos y centrales. A 23 pacientes se les tomó un hemocultivo, a 3 pacientes 2 hemocultivos y a 3 pacientes no se le tomó ninguno. El rango de hemocultivos tomados fue 1 a 2 por paciente, con un promedio de 1 hemocultivo por paciente.

De los cultivos tomados solamente se reportó positivo uno aislándose *Klebsiella pneumoniae* teniendo éste paciente como evento infeccioso gastroenteritis y otitis media.

Urocultivos :

Se tomaron un total de 25 urocultivos en 23 pacientes, a 22 pacientes se les tomó uno, a dos pacientes dos y a 6 pacientes no se les tomó ninguno. El rango de urocultivos tomados fue de 1 a 2 por paciente. Se reportaron positivos dos urocultivos reportándose en uno *Staphylococcus coagulasa negativo* como evento infeccioso meningitis aséptica y el otro urocultivo se reportó con *E coli* teniendo como evento infeccioso una infección de vías urinarias. De los dos urocultivos positivos solamente uno se correlacionó con infección de vías urinarias.

Coprocultivos :

Se tomaron un total de 13 coprocultivos en 12 pacientes, de los cuales a 11 pacientes se les tomó uno y a un paciente se les tomó dos. Reportándose positivo solamente uno aislándose *E coli*, en éste paciente también se reportó urocultivo positivo teniendo como evento infeccioso infección de vías urinarias.

Otros cultivos :

Se tomaron exudados faríngeos a cuatro pacientes, puntas de catéteres a uno, punción-aspiración a dos, impronta de cavidad oral a uno, cultivo de líquido cefalorraquídeo a un paciente, reportándose únicamente positivo un exudado faríngeo donde se aisló *Acinetobacter baumannii* teniendo como evento infeccioso faringitis.

Se reportaron además algunos cultivos positivos en los que se desconoce el origen por lo que no se comentaran, aislándose de estos un bacilo gram negativo en uno, *Streptococcus b-hemolítico* en otro y *E coli* en otro paciente.

Antibióticos utilizados en el segundo ingreso de pacientes con diagnóstico de retinoblastoma y neutropenia y fiebre

Se utilizaron un total de 14 diferentes antibióticos en éste ingreso y total de 12 esquemas de antibióticos en 29 pacientes, con un rango de 1 a 3 esquemas por paciente.

El número de esquemas recibidos fue

Un esquema en 23 pacientes (79.3%)

Dos esquemas en 6 pacientes (21%)

El esquema de antibiótico inicial más frecuentemente utilizado fue cefuroxíma-amikacina en 11 pacientes (40%), el segundo y el tercer esquema más utilizado fue cefalotina-amikacina y cefotaxíma-amikacina en 4 pacientes respectivamente lo que corresponde a un (14%) respectivamente.

Los pacientes que recibieron como esquema inicial cefuroxíma-amikacina tuvieron como evento infeccioso celulitis periorbitaria, faringitis, sinusitis, otitis media, de éstos pacientes solamente en uno se hizo cambio de esquema a ceftazidíma-amikacina teniendo como foco infeccioso faringitis y celulitis periorbitaria.

Los pacientes que recibieron como esquema inicial cefalotina-amikacina (4 pacientes), dos requirieron cambio de esquema de antibióticos es decir en el 50% teniendo como focos infecciosos otitis media, faringitis y gastroenteritis, y de éstos uno requirió dos

cambio de esquema, éste paciente cursaba con gastroenteritis y otitis media aislándose *Klebsiella pneumoniae*

De los 6 pacientes que ameritaron cambio de esquema de antibióticos en un 33.3 % habían iniciado como esquema cefalotina–amikacina

Un paciente recibió como esquema inicial ceftazidima–amikacina teniendo como foco infeccioso gastroenteritis y celulitis, no se aisló ningún germen y no se requirió cambio de esquema. Otros dos pacientes iniciaron esquema con ceftazidime–amikacina–clindamicina, no ameritando cambio de esquema teniendo como evento infeccioso una celulitis periorbitaria–gastroenteritis y faringitis–celulitis glúteo.

El total de días de antibióticos recibidos 164 días, promedio de 9.9, con un rango de 1 a 14 días recibidos de antibióticos

ESTANCIA HOSPITALARIA.

La estancia hospitalaria fue de 174 días, promedio de 6 y mediana de 4, con un rango de 1 a 16 días de estancia por paciente

En éste ingreso no se registraron defunciones.

Ingreso No. 3 (n = 19)

En éste ingreso se obtuvo un total de 18 pacientes, el rango de días de hospitalización fue de 1 a 30 días, promedio de 7.05, mediana de 9.6. Los pacientes ingresaron con un rango de días postquimioterapia de 5 a 12 días, promedio de 9 y mediana de 9, de los cuales 5 pacientes ingresaron en el día 7 o antes y 14 después del día 7 postquimioterapia.

El rango de leucocitos a su ingreso fue de 100 a 500/ml con un promedio de 605. Los neutrófilos totales no fueron cuantificados en 13 pacientes y 3 pacientes se clasificaron como neutropenia severa (16%), 2 paciente con neutropenia moderada. Al igual que el ingreso previo los pacientes en los que no se realizó cuantificación de neutrófilos se consideran con neutropenia severa en 16/19 (84%), y el promedio de NT fue de 56.

El rango de plaquetas fue de 3000 a 150000/ml con un promedio de 54.500/mm³, la hemoglobina tuvo un rango de 5.4 a 12.2 con un promedio de 8.8mg/dl. Hay que mencionar que un paciente no contaba con biometría hemática a su ingreso.

Infecciones observadas durante el tercer ingreso

Se registraron un total de 26 eventos infecciosos durante éste ingreso, con un rango de 1 a 4 eventos por paciente. Los **eventos infecciosos** se muestran en tabla 8 y gráfica 5

Tabla 8. Eventos infecciosos observados durante el tercer ingreso

Eventos Infeccioso	Números de eventos
Faringitis	6
Otitis Media	5
Gastroenteritis	5
Sepsis	2
Sin foco infeccioso	2
Sinusitis	2
Infección de vías urinarias	1
Candidiasis oral	1
Nosocomial *	2

*El paciente que desarrollo infección nosocomial, tuvo como evento infeccioso celulitis, mucositis y sepsis

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Cultivos obtenidos durante el tercer ingreso :

Hemocultivos :

Se tomaron un total de 20 hemocultivos en 14 pacientes, sin conocer cuantos periféricos y centrales Reportándose positivos cuatro aislándose *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumani* en dos cultivos diferentes en un mismo paciente, teniendo como evento infeccioso una gastroenteritis, sepsis, mucositis y celulitis, además de aislarse otros gérmenes en coprocultivo y en absceso, *Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* en un mismo paciente, en hemocultivos diferentes, teniendo como evento infeccioso gastroenteritis y sepsis Se tomaron en 11 pacientes un hemocultivo, dos hemocultivos en uno, tres hemocultivos en uno y 4 hemocultivos en un paciente.

Urocultivos :

Se tomaron un total de 14 urocultivos en 14 pacientes, de los cuales se reportaron positivos tres, aislándose en uno *E coli* teniendo como evento infeccioso faringitis, en otro se reportó *Levaduras* también con evento infecciosos el faringeo y otitis media y en otro se reportó únicamente como positivo, sin identificarse germen, éste paciente tenía como evento infeccioso una infección de vías urinarias.

Coprocultivos :

Se tomaron un total de 5 coprocultivos en 5 pacientes, de los cuales se reportaron positivos dos, aislándose en uno *Burkholderia cepacia* éste paciente tenía como evento infeccioso gastroenteritis, sepsis, mucositis, celulitis además de reportarse un hemocultivo positivo y cultivo de absceso. En el otro coprocultivo se aisló levaduras teniendo como evento infeccioso una gastroenteritis y faringitis

Otros cultivos :

Se tomaron dos punción–aspiración en dos pacientes, de los cuales en uno se aisló *Cryptosporidium* éste paciente contaba con hemocultivo y coprocultivo positivo, teniendo como evento infeccioso gastroenteritis, mucositis, celulitis y sepsis Dos puntas de catéteres en un paciente, un exudado faríngeo en otro paciente sin aislarse ningún germen.

Antibióticos utilizados durante el tercer ingreso:

En éste ingreso se administraron un total de 11 antibióticos y se utilizaron un total de 9 esquemas

El número de esquemas por paciente fue

Un esquema 13 pacientes (68%)

Dos esquemas 4 pacientes (21%)

Tres esquemas 1 pacientes (5%)

Cuarto esquema 1 paciente (5%)

En 13 pacientes no hubo cambio de esquema, se hizo cambio en 6 pacientes, de éstos un paciente requirió cuatro cambios teniendo como foco infeccioso una gastroenteritis y choque séptico , iniciando esquema con cefotaxima–amikacina, aislándose *Pseudomonas*

aeruginosa y *Streptococcus pneumoniae* y dos pacientes tuvieron un cambio de esquema habiendo iniciado con trimetoprim-sulfametoxazol-amikacina con foco infeccioso de gastroenteritis y posteriormente desarrolló infección nosocomial con choque séptico, mucositis y celulitis.

El esquema inicial más utilizado fue cefalotina-amikacina en 5 pacientes (28%) teniendo como eventos infecciosos, faringitis, infección de vías urinarias y sin focos infecciosos dos pacientes, solamente un paciente ameritó cambio de esquema. El segundo esquema más utilizado fue cefuroxima-amikacina en 4 pacientes, de éstos ninguno ameritó cambio de esquema, tenían como eventos infecciosos otitis media, faringitis.

Los días de antibióticos utilizados fue de 131, promedio de 13.5 y mediana de 12 el rango fue 1 a 21 días.

ESTANCIA HOSPITALARIA

Los días de estancia hospitalaria fue de 134, promedio de 7 y mediana de 6, con un rango de 1 a 30 días.

En éste ingreso hubieron dos defunciones por choque séptico.

Ingreso No. 4 (n = 11)

En éste ingreso se obtuvieron un total de 11 pacientes, los cuales ingresaron en días postquimioterapia en un rango de 4 a 14 días, con un promedio de 9.9 y mediana de 10, de los cuales 3 ingresaron antes del día 7 y 8 pacientes después del día 7 postquimioterapia

La cuenta de leucocitos totales con un rango de 200 a 1200, con un promedio de 481. La cuenta de neutrófilos totales, en 10 pacientes no se contabilizó por no poderse realizar diferencial, pero estos se consideraron como neutropenicos severos lo que da una proporción de 10/11 (90%), y en un paciente con un valor de 768 (neutropenia leve), con un promedio de 70

El rango de hemoglobina fue 2.3 a 10.7 mg/dl con un promedio de 7.06, las plaquetas con un rango de 2000 a 179.000 con un promedio de 30.954. Todos los pacientes contaron con biometría hemática completa a su ingreso

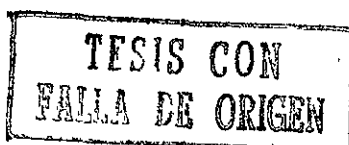
Infecciones observadas durante el cuarto ingreso

Se reportaron un total de 15 eventos infecciosos en un total de 11 pacientes y se muestran en la tabla 9 y gráfica 6

Tabla 9. Eventos infecciosos observados durante el cuarto ingreso en pacientes con retinoblastoma con neutropenia y fiebre

Evento infeccioso	Número de eventos
Sin foco infeccioso	4
Otitis Media	3
Gastroenteritis	2
Faringitis	2
Mucositis	2
Celulitis	1
Sepsis	1

Cultivos obtenidos durante el cuarto ingreso



Hemocultivos :

Se tomaron un total de 15 hemocultivos en 12 pacientes, sin conocer cuantos de origen periféricos y centrales

El rango de hemocultivos tomados fue 1 a 4 por paciente.

No se obtuvo positividad en ninguno de los hemocultivos tomados durante éste ingreso.

Urocultivos :

Se tomaron un total de 14 urocultivos en 14 pacientes, con un rango de 1 por paciente. No se obtuvo positividad en ninguno de los urocultivos tomados.

Coprocultivos :

Se tomaron un total de 5 coprocultivos en 3 pacientes, con un rango de 1 a 3 por paciente. Ninguno reportó positividad.

Otros cultivos :

Se tomaron tres punción-aspiración en dos pacientes, con un rango de 1 a 2 por paciente con un rango y mediana de Se reportó uno positivo aislándose *E coli*, éste paciente tenía como foco infeccioso una celulitis

Se tomaron además dos puntas de catéteres en dos pacientes, tres improntas de mucosa oral en tres pacientes, sin aislarse ningún germen

Se aisló un bacilo gram negativo, sin conocer de donde fue la toma por falta de información en el expediente, éste paciente tenía como foco infeccioso una gastroenteritis y sepsis

Antibióticos utilizados durante el cuarto ingreso:

Durante éste ingreso se utilizaron un total de 10 antibióticos y un total de 2 esquemas de antibióticos, con un rango de 1 a 2 por paciente

El número de esquemas recibidos se distribuyó de la siguiente forma

Un esquema 7 pacientes (64%)

Dos esquemas: 4 pacientes (36%)

Del total de pacientes solamente en 4 pacientes hubo cambio de esquema de antibióticos

El esquema más utilizado fue cefuroxima–amikacina en 4 pacientes teniendo como eventos infecciosos faringitis, mucositis, otitis media y sin foco infeccioso en un paciente, de éstos pacientes solamente uno requirió cambio de esquema de antibiótico El segundo esquema más utilizado fue cefalotina–amikacina en dos pacientes, teniendo como diagnósticos a su ingreso sin foco infeccioso, de los cuales un paciente requirió cambio de esquema

Un paciente recibió como esquema inicial ceftazidime–amikacina, éste paciente tenía como diagnóstico de ingreso sin foco infeccioso y no ameritó cambio de esquema

Un paciente recibió como esquema inicial ceftazidime–amikacina–imipenem, teniendo como foco infeccioso gastroenteritis y sepsis, éste paciente tuvo cambio de esquema a trimetropin-sulfametoxazol–anfotericina–imipenem

Los días de antibióticos utilizados fue de 77, promedio de 11.7, mediana de 10.5 días El rango de días de antibióticos recibidos fue de 1 a 14 días.

ESTANCIA HOSPITALARIA

En cuanto a la estancia hospitalaria, los días totales fueron de 96, promedio de 8.7 y mediana de 8, con un rango de 3 a 19 días

En éste ingreso se registró una defunción por sepsis

Ingreso NO. 5 (n = 4)

Durante éste ingreso tuvimos un total de 4 pacientes, el promedio de días postquimioterapia para su internamiento fue de 7.5, mediana de 7.5, rango de 6 a 9 días, de los cuales dos pacientes ingresaron antes del día 7 y 2 pacientes después del día 7 postquimioterapia.

El rango de leucocitos a su ingreso fue de 300 a 1100 con un promedio de 575. Los neutrófilos totales a su ingreso, en tres pacientes no se registraron y un paciente tuvo 323 (25%) con un promedio de 80.7, el rango de hemoglobina fue de 4.8 a 6 mg/dl, con un promedio de 5.6, el rango de plaquetas fue de 2000 a 30 000 con un promedio de 15 000. Todos los pacientes contaron con biometría hemática completa a su ingreso.

Infecciones observadas durante el quinto ingreso:

Se reportaron un total de 7 **eventos infecciosos** en 4 pacientes, con un rango de 1 a 3 por paciente y se distribuyeron de la siguiente forma, que se muestra en la tabla 10 y gráfica 7

Tabla 10. Eventos infecciosos más frecuentemente observados durante el quinto ingreso de pacientes con diagnósticos de retinoblastoma neutropenia y fiebre.

Eventos Infecciosos	Número de evento
Neumonía	2
Fisura anal	1
Otitis Media	1
Sinusitis	1
Varicela	1
Nosocomial *	1

*El paciente que desarrolló infección nosocomial, presentó mucositis

Cultivos obtenidos durante el quinto ingreso:

Hemocultivos :

Se tomaron en éste ingreso un total de cinco hemocultivos en 4 pacientes, sin saber cuantos centrales y periféricos Con un rango de 1 a 2 por paciente Solamente uno se reportó positivo, aislándose *Micrococcus sp* éste paciente tenía como evento infeccioso sinusitis y varicela

Urocultivos :

Se tomaron un total de 5 urocultivos en 4 pacientes, con un rango de 1 a 2 por paciente No se reportó ningún urocultivo positivo

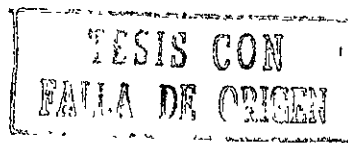
Coprocultivos :

Se tomaron un total de dos coprocultivos en dos pacientes, reportándose ambos negativos

Antibióticos utilizados durante el quinto ingreso :

Durante éste ingreso se utilizaron un total de 5 diferentes antibióticos y tres esquemas de antibióticos y se distribuyeron de la siguiente manera

Un esquema 2 pacientes (50%)



Dos esquemas: 2 pacientes (50%)

Es decir que en 50% de los pacientes se requirió cambio de esquema de antibióticos. Los eventos infecciosos a su ingreso fueron fisura anal, otitis media, neumonías, varicela, sinusitis y nosocomial que desarrolló una mucositis. El esquema más utilizado fue cefuroxima-amikacina en dos pacientes. Uno de los pacientes que ameritó cambio tenía como foco infeccioso neumonía, otitis media y desarrolló mucositis como nosocomial, habiendo iniciado esquema con cefuroxima-amikacina, cambiando a cefotaxima-clindamicina. El otro paciente con cambio de esquema tenía como foco infeccioso varicela y sinusitis, habiendo iniciado esquema ceftazidime-amikacina-aciclovir y cambió a dicloxacilina-azitromicina-aciclovir.

Los días de antibióticos utilizados fue de 26, promedio de 9.2 y mediana de 9. El rango de días fue 1 a 7 días.

ESTANCIA HOSPITALARIA

La estancia hospitalaria fue de 25, promedio de 6.2 y mediana de 7 con un rango de 1 a 10 días. En éste ingreso no se registraron defunciones.

Ingreso No. 6 (n= 3)

Se obtuvo en total de tres pacientes con seis ingresos. Los días postquimioterapia promedio para su internamiento fue de 9 días, con un rango de 6 a 17 días, de los cuales dos pacientes ingresaron antes del día 7 y un paciente después del día 7.

La cuenta de leucocitos al ingreso con un rango de 200 a 500, con un promedio de 300. Todos los pacientes a su ingreso contaban con cuenta de neutrófilos totales de cero. El rango de la hemoglobina fue de 4.1 a 6.1 mg/dl con un promedio de 5.33, las plaquetas con un rango de 1000 a 15000, con un promedio de 5.333, en un paciente se reportó con valor de cero, esto probablemente a que el aparato no podría determinar valores por debajo de 1000/ml de plaquetas. Todos los pacientes contaban con biometría hemática a su ingreso.

Eventos infecciosos observados durante el sexto ingreso:

Se registraron un total de seis **eventos infecciosos** en tres pacientes los cuales fueron se muestran en la tabla 11 y gráfica 8.

Tabla 11. Eventos infecciosos más frecuentemente observados durante el sexto ingreso en pacientes con retinoblastoma neutropenia y fiebre.

Eventos infecciosos	Números de eventos
Gastroenteritis	2
Otitis Media	1
Celulitis	1
Mucositis	1
Sepsis	1

Cultivos obtenidos durante el sexto ingreso:



Hemocultivos :

Se tomaron en éste ingreso un total de 4 hemocultivos en tres pacientes, con un rango de 1 a 2, sin saber cuantos centrales y periféricos Sin reportarse ninguno positivo

Urocultivos :

Se tomaron un total de 4 urocultivos en tres pacientes, con un rango de 1 a 2 por paciente. Se reportaron positivo dos aislándose en ambos *E coli*, uno de ellos teniendo como evento infeccioso una otitis media aguda y el otro paciente con gastroenteritis y mucositis Ninguno se correlacionó clínicamente con infección de vías urinarias

Coprocultivos:

Se tomaron un total de dos coprocultivos en dos pacientes Sin reportarse ninguno positivo

Otros cultivos:

Se tomaron además una punción aspiración en un paciente, reportándose negativo Se reportó un gram positivo sin conocer el origen de la toma por falta de información en el expediente clínico.

Antibióticos utilizados en el sexto ingreso:

Se utilizaron un total de 4 antibióticos, con un rango de 1 a 2 por paciente y un total de dos esquemas de antibióticos

El número de esquemas recibidos por paciente se distribuyó de la siguiente manera

Un esquema: 1 (33.3%)

Dos esquemas 1 (33.3%)

Tres esquemas 1 (33.3%)

Es decir que solamente un paciente no requirió cambio de esquema de antibióticos, en este paciente los eventos infecciosos fueron otitis media, mucositis, gastroenteritis, sepsis y celulitis El paciente que requirió un cambio de esquema había iniciado con ceftazidime-clindamicina, teniendo como evento infeccioso gastroenteritis, celulitis y sepsis. El paciente que ameritó dos cambios había iniciado esquema con cefuroxima–amikacina teniendo como evento infeccioso mucositis y gastroenteritis.

El esquema inicial más utilizado fue cefuroxima – amikacina en dos pacientes (67%).

El rango de días de antibióticos recibidos fue de 2 a 12 días, un total de 27 días, promedio y mediana de 10 5

ESTANCIA HOSPITALARIA

Los días totales de estancia hospitalaria fue de 37, promedio de 12 3 y mediana de 6, con un rango de 4 a 27 días En éste ingreso no se registraron defunciones

Ingreso No. 7 (n = 2)

Se ingresaron un total de dos pacientes, con un promedio de días postquimioterapia para su internamiento de 9 5 y rango de 9 a 10 días, los dos pacientes ingresaron después del día 7 postquimioterapia

La cuenta de leucocitos totales a su ingreso con un rango de 800 a 1200 /mm³ y promedio de 1000 En un paciente no se contabilizó los neutrofilos totales y el otro

paciente se clasificó como neutropenia moderada, el promedio fue de 180 El rango de hemoglobina fue de 7.9 a 9.4 mg/dl, con un promedio de 8.6, el rango de plaquetas fue 5000 a 15 000 con un promedio de 10 000 Todos los pacientes contaban con biometría hemática a su ingreso.

Infecciones más frecuentemente observadas durante el séptimo ingreso:

Durante éste ingreso hubo un total de tres **eventos infecciosos** y se distribuyó de la siguiente forma, la cual se muestra en la tabla 12 y gráfica 9

Tabla 12. Eventos infecciosos más frecuentemente observados durante el séptimo ingreso en pacientes con retinoblastoma neutropenia y fiebre.

Evento Infeccioso	Número de evento
Sin foco infeccioso	1
Gastroenteritis	1
Nosocomial *	1

*El paciente que desarrolló infección nosocomial tenía como evento infeccioso mucositis

Cultivos obtenidos durante el séptimo ingreso:

Hemocultivos :

Se tomaron un total de un hemocultivo sin conocer si fue central o periférico, éste se reportó negativo.

Urocultivos :

Se tomaron un total de un urocultivo, el cual también se reportó negativo.

Coprocultivos:

Se tomó un coprocultivo que se reportó negativo

Otros cultivos:

Se tomó una impronta de mucosa oral aislándose *Staphylococcus coagulasa negativo*

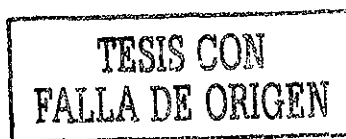
Antibióticos utilizados en el séptimo ingreso:

Se utilizaron un total de cinco antibiótico y se utilizaron un total de tres esquemas de antibióticos Los eventos infecciosos relacionados fueron gastroenteritis que desarrolló mucositis como evento infeccioso nosocomial, éste paciente había recibido como esquema inicial cefotaxima-amikacina-miconazol-clindamicina, éste paciente ameritó cambio de esquema a ceftazidime-amikacina-clindamicina-anfotericina B El otro paciente tenía como evento infeccioso a su ingreso sin foco infeccioso.

El rango de días de antibióticos recibidos fue de 3 a 28 días, con un total de 14 días, promedio y mediana de 3.5

ESTANCIA HOSPITALARIA

Los días de estancia hospitalaria con un rango de 3 a 13, promedio 8 y mediana de 8 y 16 días totales En éste ingreso no se registraron defunciones



RESULTADOS GLOBALES

Se revisaron un total de 118 expedientes de pacientes con el diagnóstico de Retinoblastoma, de estos 44 ameritaron hospitalización por eventos de neutropenia y fiebre

Se registraron un total de 112 ingresos hospitalarios por eventos de neutropenia y fiebre en 44 pacientes. El máximo número de ingresos por paciente fue de 7 en dos pacientes.

En promedio los pacientes ingresan en el día 8.86 post-quimioterapia, en los primeros cuatro ingresos la mayoría de los pacientes ingresaron después del día 7 de quimioterapia, en el quinto ingreso no hubo diferencia, en el sexto ingreso la mayoría ingresaron en los primeros 7 días postquimioterapia y en el séptimo ingreso todos ingresaron antes del día 7 postquimioterapia.

El promedio de leucocitos al ingreso fue de 790.5, de neutrófilos totales de 94.4, de hemoglobina de 7.3 y plaquetas de 36.390.

Se observaron un total 161 eventos infecciosos, en los 44 pacientes que ameritaron hospitalizarse se tuvo un **seguimiento de 1003 meses** lo que da una tasa de incidencia en eventos infecciosos de **192.62 infecciones por 100 personas-año**, y una tasa de hospitalización de **133.9 por 100 personas/año**. Los eventos infecciosos más frecuentes fueron faringitis 37 eventos, gastroenteritis 34 otitis media 23, sin foco infeccioso 13, celulitis 12, neumonías 8, sepsis 7, sinusitis 5 e infección de vías urinarias 3 los registrados en todos los ingresos con neutropenia y fiebre.

Debe mencionarse que en 74 pacientes no ameritaron hospitalización y estos tuvieron un seguimiento de 2440 meses.

Del total de eventos infecciosos se observaron **6 eventos nosocomiales** lo que representa el 3.7% de los eventos infecciosos

Se realizaron 129 hemocultivos de los cuales 8 salieron positivos (6.2%), esta cifra esta por debajo de lo reportado en la literatura referente a aislamientos en neutropenia y fiebre que es de alrededor del 20%. Los microorganismos aislados por hemocultivo se pueden ver en la tabla 13 y gráfica 10

Tabla 13. Microorganismos aislados en hemocultivos

Microorganismo	No. de aislamientos
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Staphylococcus Coagulasa negativo</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Acinetobacter baumani</i>	1
<i>Micrococcus</i>	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se obtuvieron únicamente 10 urocultivos positivos de un total de 107 tomados, aislándose en 5 *E coli*, en 2 levaduras, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y en otro se reportó únicamente como positivo sin aislarse ningún germen.

Se obtuvieron únicamente 8 coprocultivos positivos de un total de 43 tomados, aislándose en dos casos *Pseudomonas aeruginosa*, en dos *Streptococcus pneumoniae*, además se aisló *Burkholderia cepacia*, levaduras, *Acinetobacter baumani*, *E coli* en un caso respectivamente

La identificación de parásitos fue escasa, ya que solo se identificó un caso de *Giardia lamblia* en un examen coproparasitoscópico y *Cryptosporidium parvum* de un absceso

Se reportaron dos puntas de catéteres positiva de un total de 7 tomados aislándose *Staphylococcus coagulasa negativo*. Se reportaron dos punción-aspiración positivos, de un total de 9 tomados aislándose *E coli* y *Cryptosporidium* Se reportó una impronta de cavidad oral positiva de un total de 8 tomadas, aislándose *Staphylococcus coagulasa negativo*

El esquema de antibiótico inicial más utilizado fue cefuroxima–amikacina en 32 pacientes de los cuales 7 ameritaron cambio de esquema, el segundo esquema más utilizado fue cefalotina–amikacina en 22 pacientes de estos hubo necesidad de cambio de antibiótico en 8 pacientes cambio de esquema y la ceftazidime como parte de algún esquema antibiótico inicial se utilizó en solo 5 pacientes de los cuales solamente uno ameritó cambio de esquema

DEFUNCIONES

En nuestro estudio se reportaron un total de 17 (14 4%) defunciones de los 118 pacientes, los cuales se distribuyeron de la siguiente manera que se muestra en tabla 14 y gráfica 11

Tabla 14. Estadío clínico de las defunciones registradas en los pacientes con retinoblastoma

Estadío	No. Pacientes
II C	1
III B	1
III D	1
IV	8
V	6

Del total de defunciones, cinco tenían afectación bilaterales (29 4%) y uno trilateral (6%), ocho pacientes tenían afección de ojo derecho (47%) y tres a ojo izquierdo (18%) el promedio de inicio de síntomas de éstos pacientes fue de 26.8 meses vs 20 meses en la población total, el sexo más afectado fue el femenino en 11 pacientes (65%), tuvieron extensión a otros sitios en 11 pacientes, a dos o más sitios (65%) y 4 pacientes (24%) a un solo sitio siendo el más frecuente a nervio óptico .

El tipo histológico más frecuente fue el poco diferenciado en 7 pacientes (41.1%) La procedencia el más frecuente fue del área metropolitana 6 pacientes (35.2%) Estos paciente tuvieron un seguimiento con un rango de 1 a 17 meses, promedio de 6.7 y mediana de 7. Fueron enucleados un total de 14 unilaterales (82%) 2 bilaterales (12%) y uno trilateral Los ciclos de quimioterapia recibida fue en un rango de 1 a 6 ciclos, promedio de 3.8 y mediana de 4 ciclos por paciente El esquema de quimioterapia más utilizado fue etopósido (VP 16) 3 días + carboplatino 3 días en 6 pacientes (35%) Hubo cambio de esquema de quimioterapia solamente en 7 pacientes y un total de 7 pacientes recibió radioterapia (41 1%)

Durante el primer ingreso se reportaron dos defunciones, uno de ellos falleció por neuroinfección encontrándose en el día 21 postquimioterapia, no se le tomó ningún cultivo, éste paciente se clasificó como estadío IV El otro paciente tenía como evento infeccioso a su ingreso sepsis, colitis neutropénica, no se aisló ningún germen, se encontraba en estadío II C Durante el tercer ingreso se registraron dos defunciones, de las cuales una de ellas fue por choque séptico, se encontraba en su día 10 postquimioterapia, no se aisló ningún germen, fue clasificado como estadío III B El otro paciente también fallece por choque séptico, se encontraba en su día 10 postquimioterapia, se aisló *Pseudomona aeruginosa* y *Streptococcus pneumoniae* en hemocultivo, fue clasificado como estadío V Este paciente ameritó tres cambios de esquema de antibioticos, recibiendo inicialmente el esquema cefotaxima- amikacina, cambiando a ceftazidime-amikacina y terminando con ceftazidime-ampicilina-clindamicina-fluconazol



Durante el cuarto ingreso se reportó una defunción teniendo como evento infeccioso sepsis y gastroenteritis, ingresó en el día 11 postquimioterapia, fue clasificado como estadio V, se aisló un germen gram negativo, sin poder conocer el origen de la toma. Las otras defunciones se reportaron en ingresos sin neutropenia y fiebre y se registró una defunción en domicilio.

La tasa de mortalidad fue de 20.3 defunciones por 100 personas/año, con una frecuencia de 17/118 de 14%.

Las defunciones ocurrieron posterior al ingreso al hospital los 9 días y 30 días en dos pacientes respectivamente y al tercer mes dos pacientes, al cuarto mes en uno, al quinto mes en dos pacientes, al sexto mes en dos, al séptimo mes en cuatro pacientes, al octavo mes en un paciente, al noveno mes en un paciente y a los 11 meses en dos pacientes.

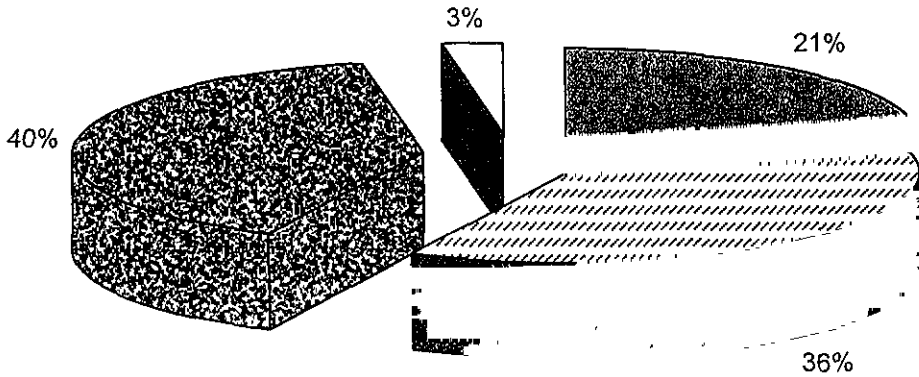
CONCLUSIONES

- La mortalidad global en los pacientes con retinoblastoma fue de un 14%, incluyendo a aquellos que fallecieron por eventos de neutropenia y fiebre y por otras causas.
- La tasa de incidencia de infecciones fue de 192.6 infecciones por 100 personas/año.
- La tasa de hospitalización fue de 133.9 eventos de hospitalización por 100 personas/año
- Los eventos nosocomiales corresponden al 3.7% del total de eventos infecciosos.
- *Pseudomonas aeruginosa* fue el microorganismo más frecuentemente aislado en hemocultivos
- El aislamiento de gérmenes en hemocultivo fue de un 6.2%.
- La edad promedio de presentación en los casos unilaterales y bilaterales se correlaciona con la literatura revisada.
- Los eventos infecciosos más frecuentemente observados en los pacientes con retinoblastoma neutropenia y fiebre fueron en vías aéreas superiores con 65 eventos infecciosos correspondiendo a faringitis, otitis media y sinusitis . Seguimiento de gastroenteritis 34 eventos, sin foco infecciosos 13 eventos, celulitis 12 eventos (seis eran celulitis periorbitaria), infección de vías aéreas inferiores 8 eventos y de infección de vías urinarias 3 eventos Cabe mencionar que en lo revisado en relación a eventos infecciosos con neutropenia y fiebre en pacientes con retinoblastomas, no encontramos ningún estudio, por lo que no es posible hacer comparaciones en cuanto a gérmenes y eventos infecciosos más frecuentes en éste tipo de tumor.
- Los esquemas de antibióticos más utilizados de forma empírica inicial fueron cefuroxima–amikacina y cefalotina–amikacina, requiriendo cambio de esquema en un 36.3% y 22% respectivamente.

ANEXOS

GRAFICA 1

AFECCION OCULAR EN NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE RETINOBLASTOMA



Ojo derecho	Ojo izquierdo
Bilateral	Trilateral*

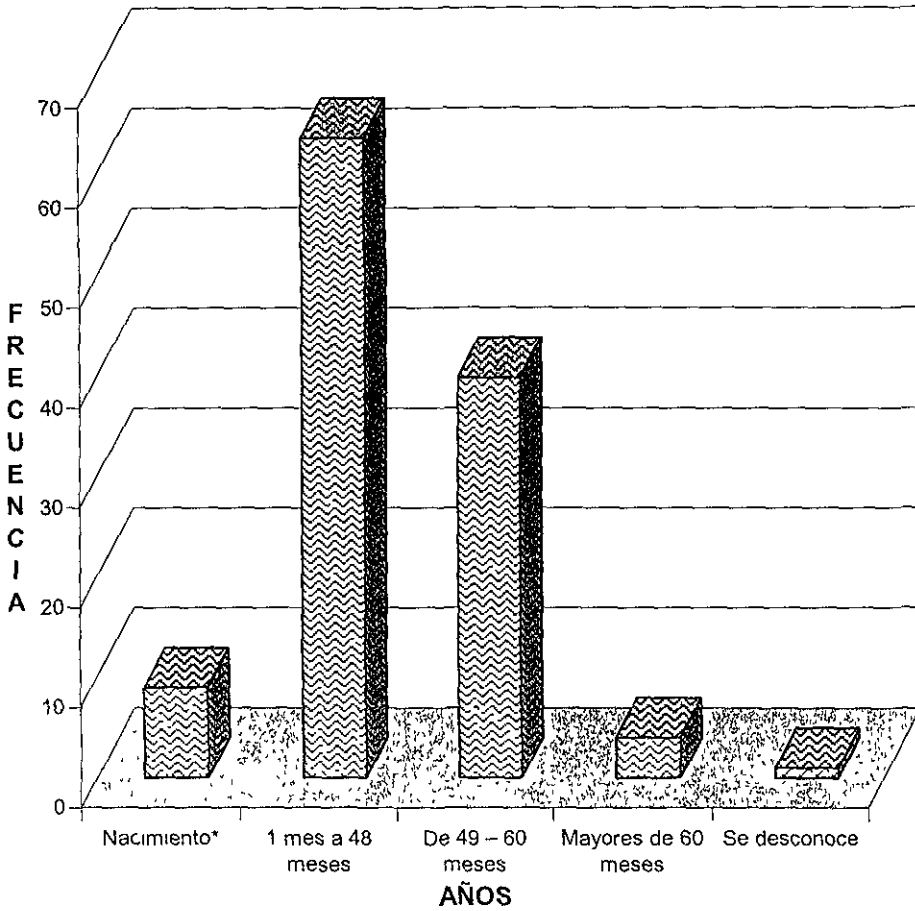
*Se refiere a pacientes con afectación bilateral y además afectación a hipófisis

FUENTE: PACIENTES QUE ACUDIERON AL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA EN EL PERIODO DE 1995 AL 2000 DEL HIMFG

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 2

INICIO DE SINTOMAS EN PACIENTES CON
RETINOBLASTOMA



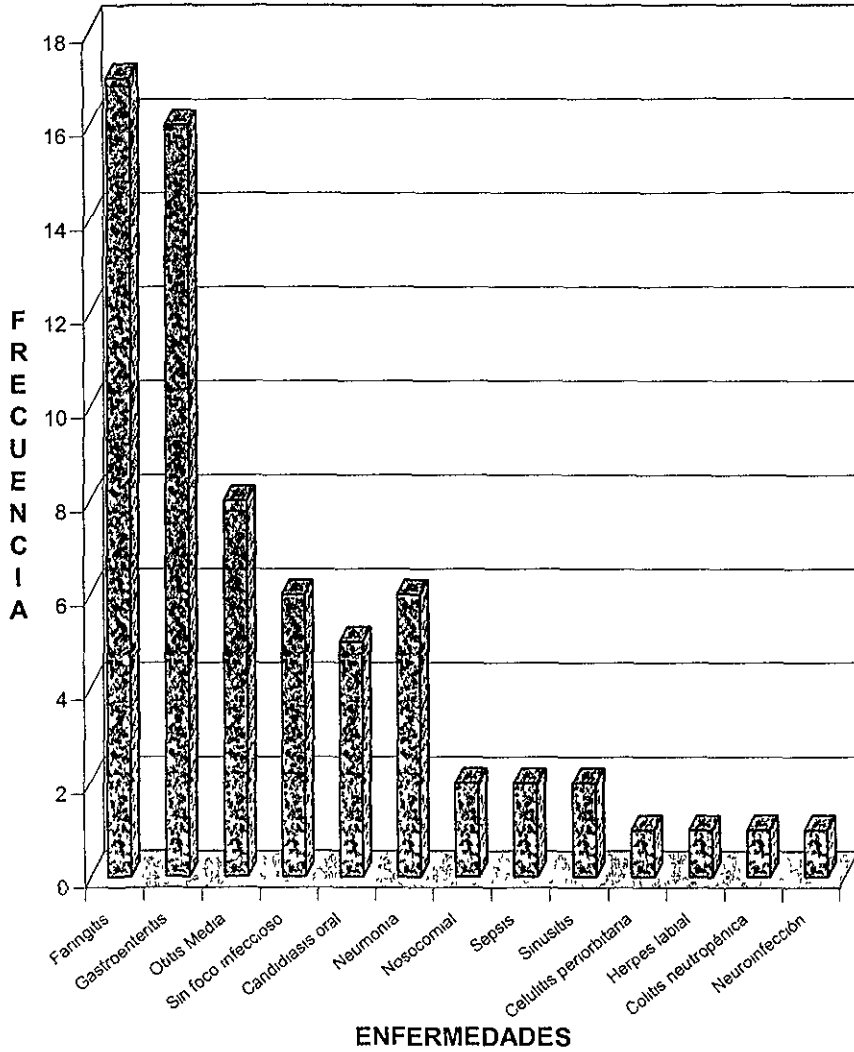
* PRIMER DIA DE VIDA

FUENTE: PACIENTES QUE ACUDIERON AL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA EN EL PERIODO DE 1995 AL 2000 DEL HIMFG

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 3

EVENTOS INFECCIOSOS OBSERVADOS DURANTE EL 1er INGRESO EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA

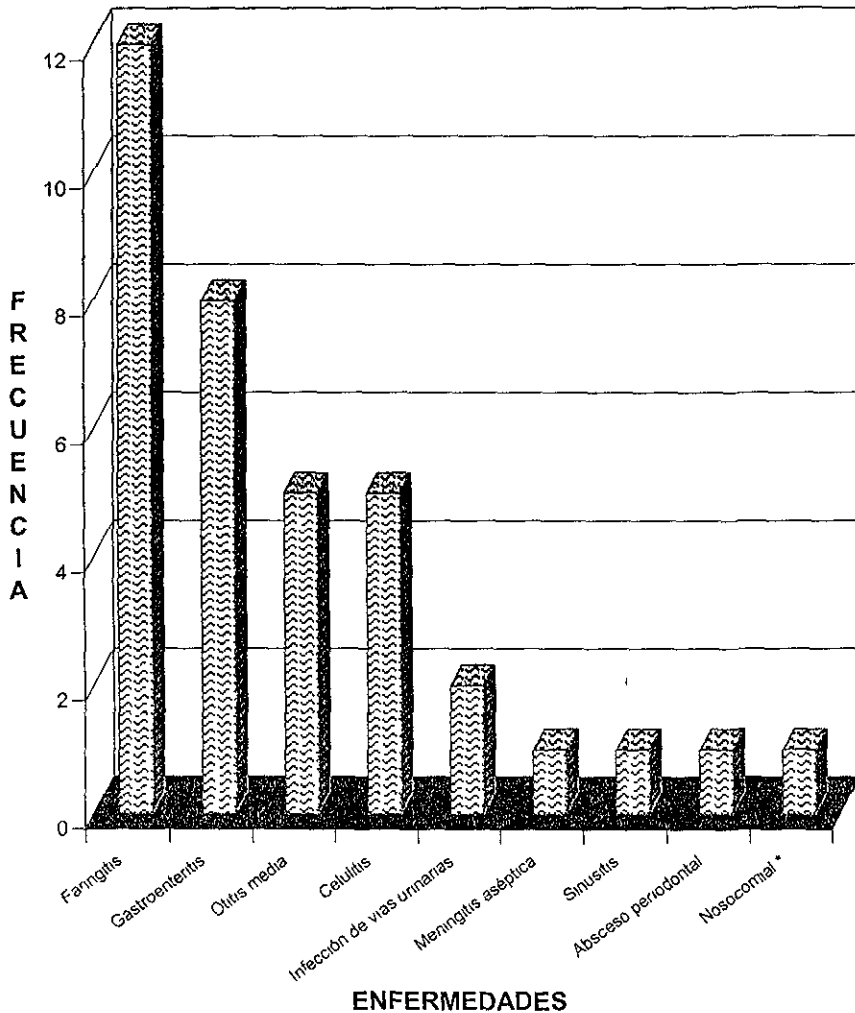


FUENTE. PACIENTES QUE ACUDIERON AL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA EN EL PERIODO DE 1995 AL 2000 DEL HIMFG

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 4

EVENTOS INFECCIOSOS OBSERVADOS DURANTE EL 2º INGRESO EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA



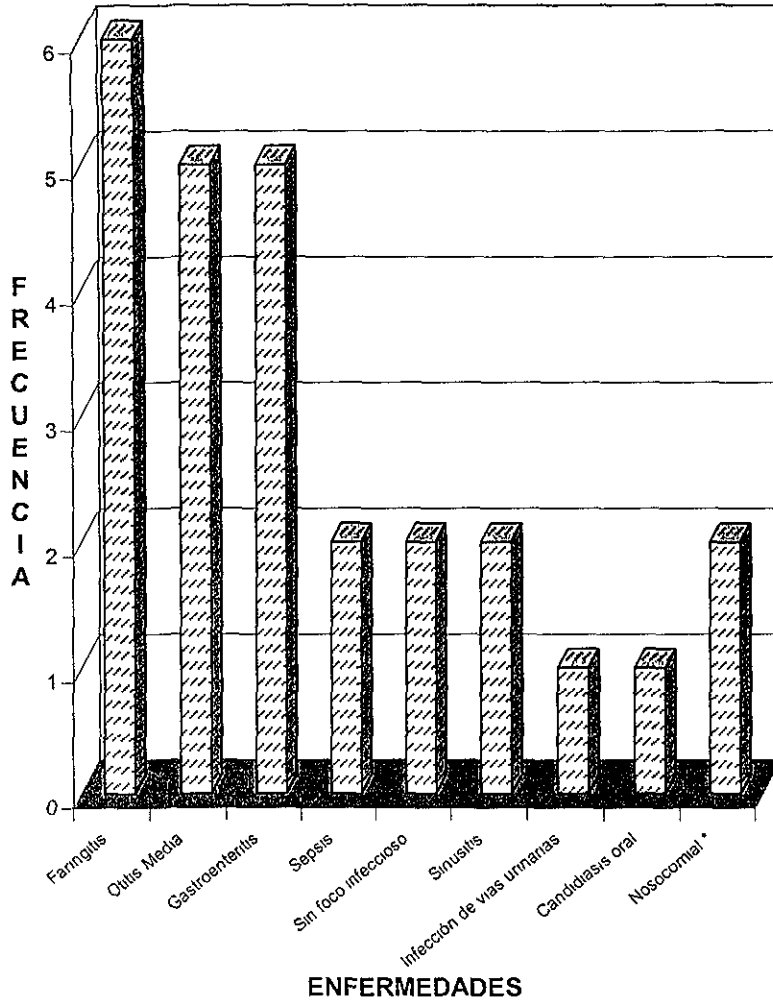
*El paciente que cursó con infección nosocomial desarrolló celulitis periorbitaria

FUENTE: PACIENTES QUE ACUDIERON AL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA EN EL PERIODO DE 1995 AL 2000 DEL HIMFG

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 5

EVENTOS INFECCIOSOS OBSERVADOS DURANTE EL 3er INGRESO EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA



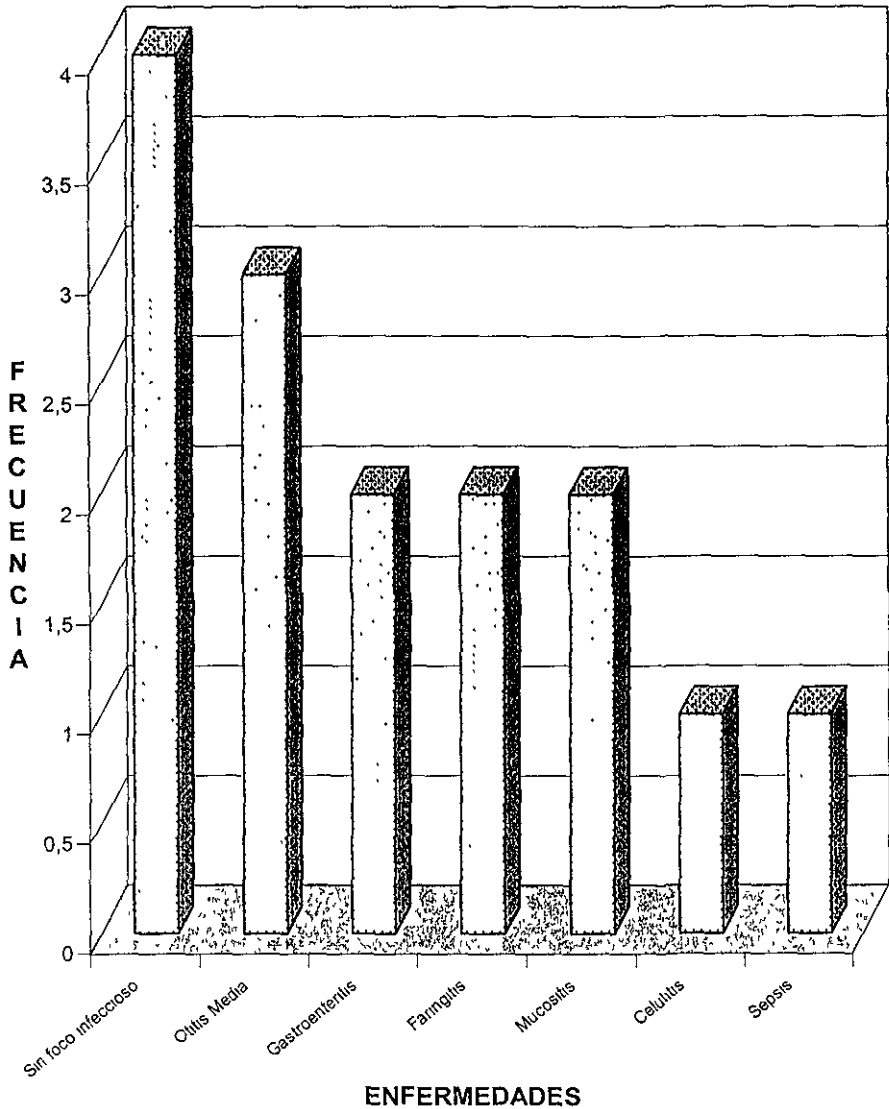
*El paciente que desarrolló infección nosocomial tuvo como evento infeccioso otitis, mucositis y sepsis

FUENTE: PACIENTES QUE ACUDIERON AL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA EN EL PERIODO DE 1995 AL 2000 DEL HIMFG

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 6

EVENTOS INFECCIOSOS OBSERVADOS DURANTE EL 4º INGRESO EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA

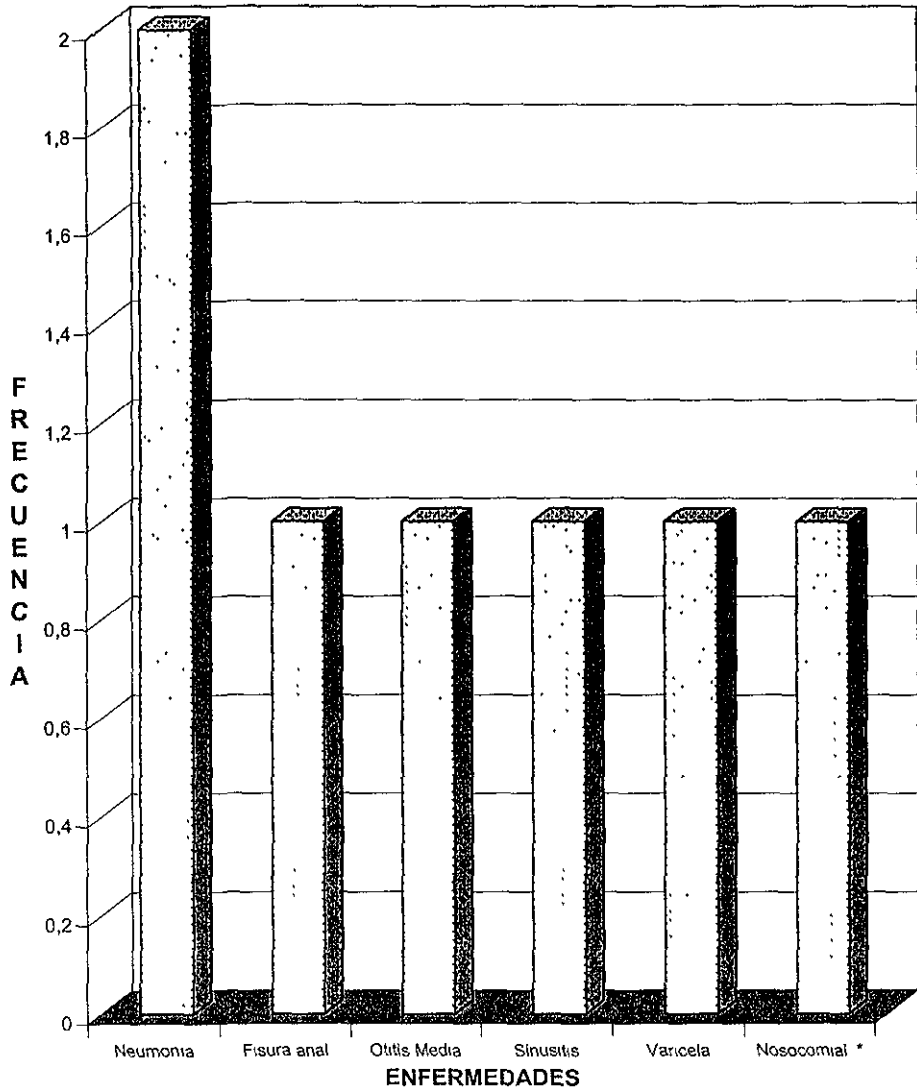


FUENTE: PACIENTES QUE ACUDIERON AL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA EN EL PERIODO DE 1995 AL 2000 DEL HIMFG

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 7

EVENTOS INFECCIOSOS OBSERVADOS DURANTE EL 5º INGRESO EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA



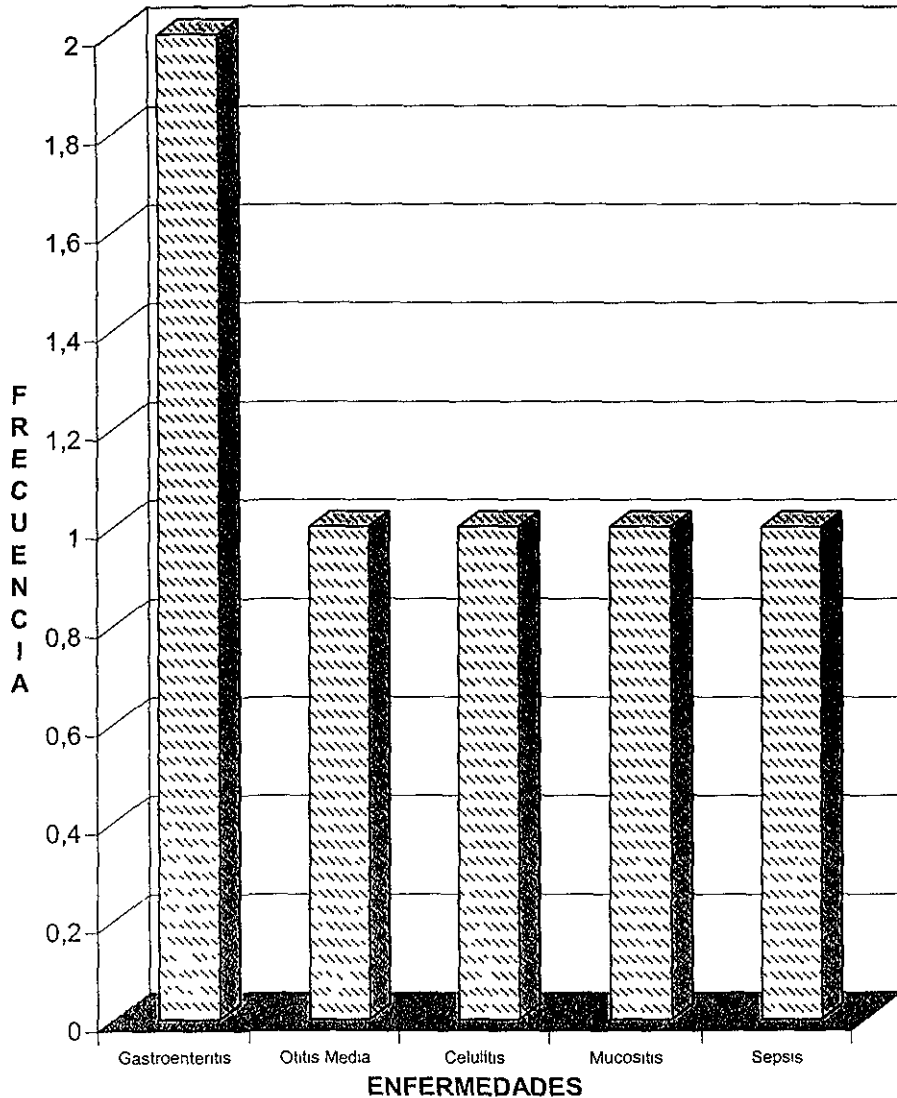
*El paciente que desarrolló infección nosocomial, presentó mucositis

FUENTE: PACIENTES QUE ACUDIERON AL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA EN EL PERIODO DE 1995 AL 2000 DEL HIMFG

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 8

EVENTOS INFECCIOSOS OBSERVADOS DURANTE EL 6° INGRESO EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA

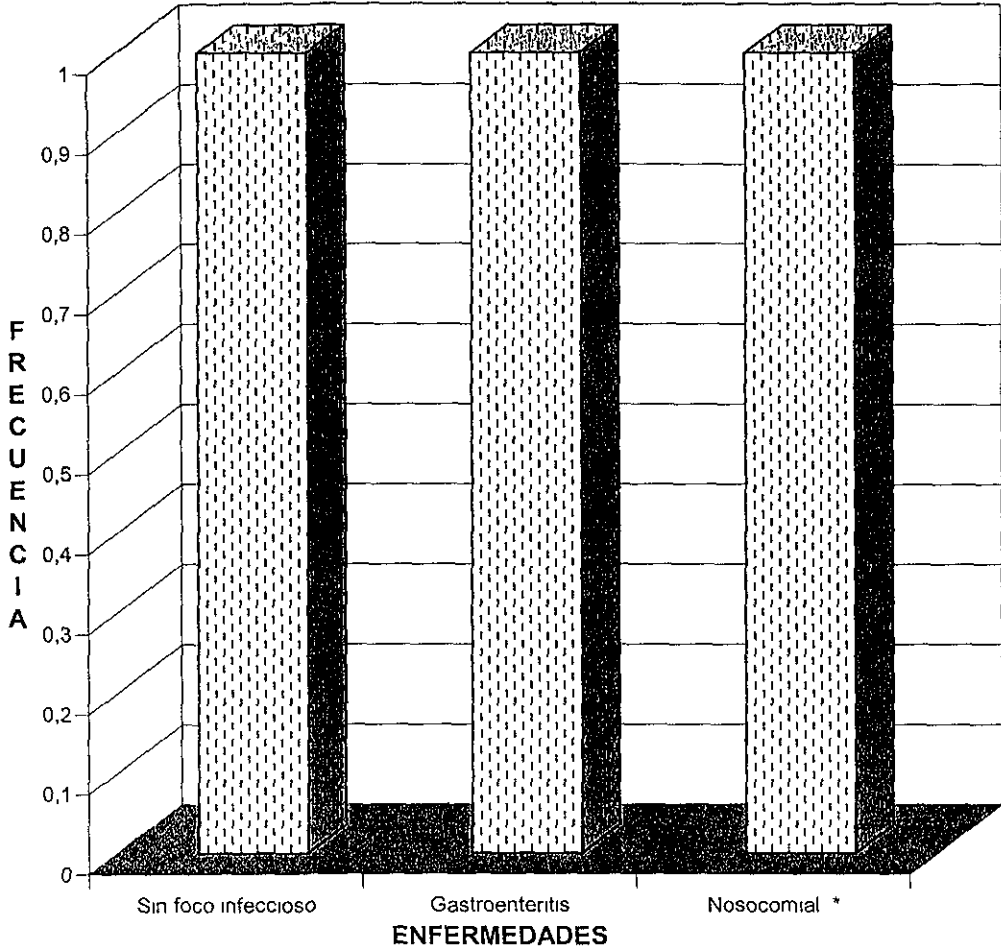


FUENTE: PACIENTES QUE ACUDIERON AL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA EN EL PERIODO DE 1995 AL 2000 DEL HIMFG

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 9

EVENTOS INFECCIOSOS OBSERVADOS DURANTE EL 7º INGRESO EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA



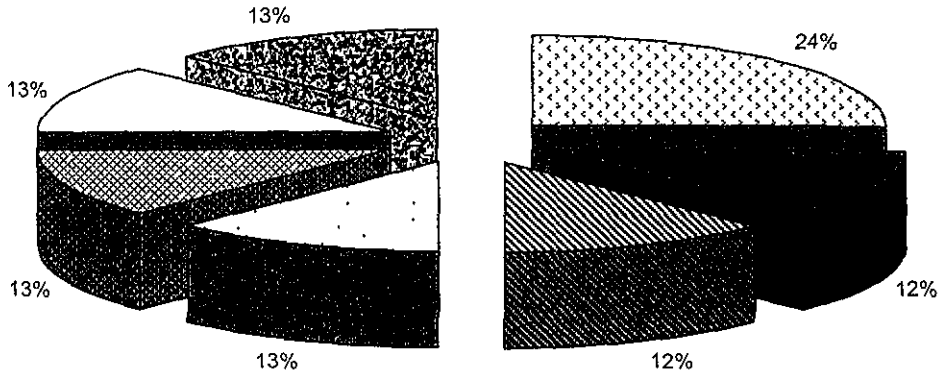
El paciente que desarrolló infección nosocomial tenía como evento infeccioso mucositis

FUENTE: PACIENTES QUE ACUDIERON AL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA EN EL PERIODO DE 1995 AL 2000 DEL HIMFG

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 10

MICROORGANISMOS AISLADOS EN EL HEMOCULTIVO DE LOS PACIENTES CON RETINOBLASTOMA



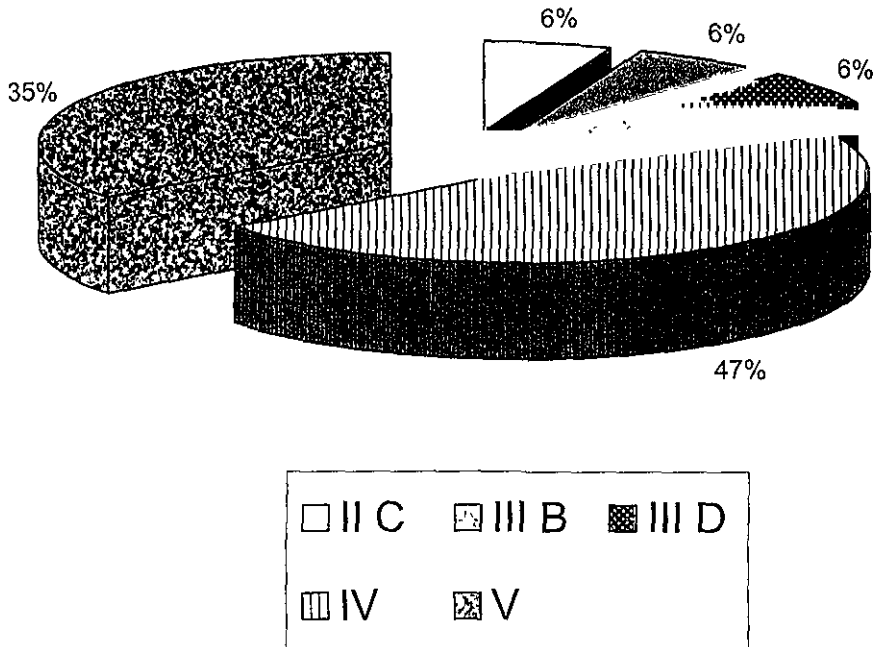
- Pseudomonas aeruginosa
- Escherichia coli
- Staphylococcus Coagulasa negativo
- Klebsiella pneumoniae
- Acinetobacter baumani
- Micrococcus
- Streptococcus pneumoniae

FUENTE: PACIENTES QUE ACUDIERON AL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA EN EL PERIODO DE 1995 AL 2000 DEL HIMFG

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 11

RELACION DE LA DEFUNCION CON EL ESTADIO CLINICO DE LOS PACIENTES CON RETINOBLASTOMA



FUENTE: PACIENTES QUE ACUDIERON AL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA EN EL PERIODO DE 1995 AL 2000 DEL HIMFG

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS

- 1 Abramson DH, Niksarli K, Ellsworth RM, ser/odidio CA Changing trends in the management of retinoblastoma 1951-1965 vs 1966-1980 J Pediatric Ophthalmol Strabismus 1994, 31. 32-37
- 2 Char D New York, NY: Churchill Livingstone Inc, Clinical Ocular Oncology. 1989.
- 3 Shields J, Shields C A Text and Atlas Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; Intraocular tumors 1992. 363-376
- 4 Friend-SH, Bernards RC: A Human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. Nature, 1986, 323. 643-646
5. Bodey GP. Overview of the problem of infection in the inmunocompromised host Am J Med 1985, 79(suppl) 56-61.
- 6 Palomino D Estado actual del problema del retinoblastoma. Tesis julio 1943-junio 1954.
7. Luis Cárdenas Ramírez. Estudio Clínico-patológico del retinoblastoma Tesis 1996
8. Ramón Alberto Ruiz Tapia Retinoblastoma y su tratamiento actualizado, revisión de 389 casos. Tesis 1977.
- 9 Ivonne Dounelin Zazueta Aldapa. Paciente neutropénico febril Tesis febrero 1992.
- 10 Ana Lilia Rodríguez Ventura. Factores asociados en la evolución de los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre Tesis. Septiembre 1999.
11. Bishop JO, Madsen EC. Retinoblastoma: review of current status Surv Ophthalmol. 1975, 19: 342-366
- 12 Tamboli A, Podgor MJ, Horm JW. The incidencia of retinoblastoma in the United States 1974 through 1985. Arch Ophthalmol 1990; 108. 128-132.
13. Carlos A Leal Retinoblastoma Cap 21:201-209.
- 14 Young JL, Ries LG. Cancer incidence survival, and mortality for children younger than age 15 years Cancer. 1986, 58 598-602.
- 15 Zelter M Damel A, González G, Schwartz L a prospective study on the treatment of retinoblastoma in 72 patients Cancer. 1991, 68 1685-1690
- 16 Abramson DH, Ellsworth RM, Grumbach N, Sturgis-Buckhout L, Haik BG Retinoblastoma correlation between age at diagnosis and survival J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1986, 23.174-177
- 17 Ellsworth RM Retinoblastoma Modern Problems of Ophthalmology 1997,18 94-100
- 18 Lennox EL, Draper GJ, Sander MB Retinoblastoma :a study of natural history and prognosis of 268 casos Br Med J 1975, 3 731-734
- 19 Sanders BM, Draper GJ, Kingston JE Retinoblastoma in Great Britain 1969-1980: incidence , treatment and survival, Br J Ophthalmol 1988; 72 576-583
- 20 Survival rate and risk factors for patients with retinoblastoma in Japan The Committee for the National Registry of retinoblastoma Jpn J Ophthalmol. 1992, 36 121-131
- 21 Draper GJ, Sanders BM y cols Patterns of risk of hereditary retinoblastoma and applications to genetic Br J Cancer. 1992, 66 211-219.
- 22 Vogel F Genetics of retinoblastoma Human Genet 1979, 52 1-54
- 23 Bénédicte Brichard, Jean Jacques De Bruycker, Patrick De Potter, Bénédicte Neven, Christiane Vermeylen and Guy Cornu Combined Chemotherapy and

- Local Treatment in the Management of Intraocular Retinoblastoma *Med Pediatr Oncol* 2002;38:411-415
- 24 Charles B. Pratt Retinoblastoma Nelson Tratado de Pediatría Volumen 2 Decimoquinta ed Parte XXII, cap 455, 1997. 1834-1836.
 - 25 Shields J, Shields C Current management of retinoblastoma. *Mayo Clin Proc* 1994; 36. 121-131.
 - 26 Shields CL, Shields JA Recent developments in the management of retinoblastoma *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1999; 36:8-18.
 - 27 Hernández JC, Brady LW, Shields JA, et al External beam radiation for retinoblastoma: results, patterns of failure and proposal for treatment guidelines *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35:125-132.
 - 28 Shields JA, Shields CL, De Potter P, Hernández JC, Brady LW. Plaque radiotherapy for residual of recurrent retinoblastoma in all cases *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994, 31:242-245.
 - 29 Shields CL, Shields JA, Kiratti H, De Potter PV. Treatment of retinoblastoma with indirect ophthalmoscope laser photocoagulation *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995, 32:317-322
 - 30 Shields JA, Parsons H, Shields CL, Giblin ME The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1989; 108 260-264
 - 31 Shields CL, Santos MC, Diniz W, et al Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1999, 117:885-893.
 32. Shields CL, Shields JA, Needle M, et al. Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1997;104 2101-2111.
 33. Shields CL, De Potter P, Himmelstein B, et al Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*.1996;114:1330-1338.
 34. Ferris FL, Chew EY A new era for the treatment of retinoblastoma *Arch Ophthalmol*. 1996; 114:1412.
 35. Gallie BL, Budning A, DeBoer G, et al Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiation. *Arch Ophthalmol* 1996, 114 1321-1328.
 - 36 Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF III, et al Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma *Arch Ophthalmol* 1996; 114:1348-1356.
 37. Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA, Plowman PN. Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114 1339-1347.
 - 38 Levy C, Doz F, Quintana E, et al Role of chemotherapy alone or in combination with hyperthermia in the primary treatment of intraocular retinoblastoma . preliminary results *Br J Ophthalmol* 1998 ,82 1154-1158
 - 39 Desjardins L, Levy C, Lumbroso L, et al Le traitement actuel du rétinoblastome, 153 enfants traités entre 1995 et 1998 *J fr Ophthalmol* 2000,23 475-481.
 - 40 Gunduz K, Shields CL, Shields JA, et al The outcome of chemoreduction treatment in patients with Reese-Ellsworth Group V retinoblastoma *Arch Ophthalmol* 1998,116 1613-1617
 - 41 Doz F, Desjardins L, Quintana E, et al Efficacy and toxicity of neoadjuvant chemotherapy using etoposide and carboplatin in 20 patients with intraocular retinoblastoma *Med Pediatr Oncol* 1996,27 257
 - 42 Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla Sa, et al. Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma *Arch Ophthalmol* 1996, 114 1339-1343
 - 43 Greenwald MJ, Strauss LC Treatments of intraocular retinoblastoma with carboplatin and etoposide chemotherapy *Ophthalmology* 1996,103 1989-1997.

- 44 Chan HSL, Deboer g, Thiessen JJ, et al. Combining cyclosporin with chemotherapy controls intraocular retinoblastoma without requiring radiation Clin Cancer Res 1996; 2:1499-1508
- 45 Finger PT, Czechonska G, Demirci H, et al. Chemotherapy for retinoblastoma A current topic. Drugs 1999;58:983-996
- 46 Kingston JE, Hungerford JL Outcome of primary chemotherapy for familial retinoblastoma Med Pediatric Oncol 1999;33 219.
- 47 Shields CL, Shields JA, Needle M, et al Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma Ophthalmology 1997;104:2101-2111
- 48 Shields CL, Honavar SG, Meadows AT. Chemoreduction for retinoblastoma. Factors predictive of failure and need for external beam radiotherapy o enucleation in press.
- 49 Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. J, Clin Oncol, 2000;18:12-17
- 50 Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcomes. Br J Ophthalmol.199, 83 1320-1323.
- 51 Erwenne CM, Franco EL Age and lateness of referral as determinants of extraocular retinoblastoma Ophthalmic Genet 1989, 10 179-184
- 52 Messner EP, Heinrich T, Hopping W, et al Risk factors for metastases in patients with retinoblastoma Ophthalmology 1991; 98: 136-141.
- 53 Stevenson KE, Hungerford JL, Garner A Local extraocular extension of retinoblastoma following intraocular surgery Br J Ophthalmol. 1989;73 739-742.
- 54 Shields CL, Honavar SG, Shields JA, et al, Vitrectomy in eyes with unsuspected retinoblastoma. In press
- 55 Abramson DH Second nonocular cancers in retinoblastoma: a unified hypothesis The Franceschetti Lecture Ophthalmic Genet.199,20 193-204.
- 56 Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk. Ophthalmology 1998;105:573-579
- 57 Wong FL, Boice ID, Abramson DH, et al. Cancer incidence after retinoblastoma Radiation dose and sarcome risk JAMA. 1997,278 1262-1267
- 58 Moll AC, Imhof SM, Bouter LM, Tan KEWP Second primary tumors in patients with retinoblastoma Ophthalmic Genet.1997,18 27-34
- 59 Tosi P, Cintorino M, Toti P, et al, Histopathological evaluation for the prognosis of retinoblastoma Ophthalmic Genet 1989,10 173-177
- 60 Khelifaoui F, Validire P, Aupern A, et al Histopathologic risk factors in retinoblastoma a retrospective study of 172 patients treated in a single institution Cancer 1996,77 1206-1213
- 61 Magrann I, Abramson DH, Ellsworth RM Optic nerve involvement in retinoblastoma Ophthalmology 1989,96 217-222
- 62 Shields CL, Shields JA, Baez K, Cater J, De Potter PV Choroidal invasion of retinoblastoma. metastatic potential and clinical risk factors Br J Ophthalmol 1993,77:544-548
- 63 Shields CL, Shields JA, Baez K, Cater JR, De Potter P. Optic nerve invasion of retinoblastoma Metastatic potential and clinical risk factors Cancer 1994,73 692-698
- 64 Kopelman JE, Mc Lean IW, Rosenberg SH Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation Ophthalmology 1987,94 371-377
- 65 Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever Clin Infect dis 1997, 25 551-573

- 66 Freifeld A, Hathorn J, Pizzo P Infections complications in the pediatric cancer patient En: Pizzo P, Poplack D, editors, Principles and practice of pediatric oncology Philadelphia JB Lippincott co., 1993 p 987-1020.
- 67 Rahiala J, Perkkio M, Riihonen P Infections occurring during the course of anticancer chemotherapy with ALL A retrospective analysis in 59 patients *Pediatr Hematol Oncol* 1988; 15:165-174.
- 68 Jones GR, Konsler GK, Pusek SN Infection risk factors in febrile neutropenic children and adolescents. *Pediatr Hematol Oncol* 1996,13 217-229.
- 69 Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, et al Fever in the pediatric and young adult patients with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine*. 1982,163-165
- 70 Jerry L Shenep MD. Outpatient Management of the Neutropenic Child with Unexplained Fever *Seminars in Pediatric Infections Diseases* 2000 Vol II, No 2(april):105-112
- 71 Schimpff S, Satterlee W, Young VM, et al Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia *N Engl J Med* 1971,284 1061-1065.
- 72 Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenia patients with cancer. *Am J Med*. 1979,67 194-200
73. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982,72.101-111.
- 74 Paganini H, Bologna R, Debbag R, et al Fever and neutropenia in children with cancer in one pediatric hospital in Argentina *Pediatr Hematol Oncol* 1998,15.405-413
- 75 Awada A, Vander Auwera P, Meunier F, et al Streptococcal and enterococcal bacteremia in patients with cancer. *Clin Infect Dis* .1992, 15: 33-48.
- 76 Aledo A, Heller G, Ren L, et al Septicemia and septic shock in pediatric patients. 140 consecutive cases on a pediatric hematology-oncology service. *J Pediatr Hematol Oncol*.1998, 20:215-221.
- 77 Martino P, Girmenia C, Raccach R, et al . Single daily dose ceftriaxone plus amikacin treatment of febrile episodes in neutropenic patients attending day hospital for hematologic malignancies. *Oncology* 1992,49 49-52.
- 78 Mustafa MM, Aquino VM, Pappo A, et al . A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk of bacteremia *J Pediatr* 1996,128 847-849
- 79 Preis S, Gobel U, Jurgens H Outpatient treatment with ceftriaxone alone or in combination with teicoplanin in febrile neutropenic children and adolescents with cancer *J Pediatr* 1997, 130 500-501
- 80 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
- 81 Griffin TC, Buchanan GR Hematologic predictors of bone marrow recovery in neutropenic patients hospitalized for fever Implications for discontinuation of antibiotics and early discharge from the hospital *J Pediatr* 1992,121 28-33
- 82 Bash RO, Katz JA, Cash JV, et al Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia *Cancer* 1994, 74 189-196
- 83 Aquino VM, Buchanan GR, Tkaczewski I, et al Safety of early hospital discharge of selected febrile children and adolescents with cancer with prolonged neutropenia *Med Pediatr Oncol* 1997,28, 191-195
- 84 Gardembas-Pain M, Desablens B, Senseble L, et al Home treatment of febrile neutropenia An empirical oral antibiotic regimen *Ann Oncol Z* 1991, 2, 485-487

- 85 Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, et al Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition *J Pediatr.* 1994, 124:703-708
86. Bodey GP, Whitecar JP, Middleman E, Rodríguez V; Carbenicillin therapy for *Pseudomonas* infections. *JAMA* 1971, 218. 62-66
- 87 Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, et al A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 1986, 315 552-558.
88. Sanders JW, Power NR, Moore RD Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis *J Infect Dis* 1991, 164: 907-916
- 89 Malik IA, Khan WA, Aziz A, et al Self-administered antibiotic therapy for chemotherapy-induced low-risk febrile neutropenia in patients with non-hematologic neoplasms. *Clin Infect Dis* 1994, 19: 522-527
- 90 Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, et al Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993, 71 3640-3646
- 91 Rolston KVI, Rubenstein EB, Elting LS, et al Ambulatory management of febrile episodes in low risk neutropenic patients [abstract no 2235] In Program and abstracts of the 35th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco) Washington, DC: American Society for Microbiology 1995
- 92 EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients *J Infect Dis* 1991, 163: 951-958
93. Ramphal R, Bolger M, Oblon DJ, et al Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime. a randomized prospective study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992, 36:1062-1067.
- 94 Dompeling EC, Donnelly JP, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, De Pauw BE. Early identification of neutropenic patients at risk of gram-positive bacteremia and the impact of empirical administration of vancomycin *Eur J Cancer* 1996, 32A 1332 1339.
- 95 Shenep JL, Hughes WT, Roberson PK, et al. Vancomycin, ticarcillin, and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer *N Eng J Med* 1998, 319 1053-1058.
- 96 Pico JL, Marie JP, Chiche D, et al Should vancomycin be used empirically in febrile patients with prolonged and profound neutropenia? Results of a randomized trial *Eur J Med* 1993, 2 275-280
- 97 Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KVI, Bodey GP Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997, 25 247-259
- 98 M E Santolaya, A M Alvarez, A Becker, J Cofré, N, Enriquez, M O'Ryan, E Payá, J Pilorget, C Salgado, J Tordecilla, M Villarroel, T Viviani, M Zubieta Prospective, Multicenter Evaluation of Risk Factors Associated With Invasive Bacterial Infection in Children With Cancer, Neutropenia and Fever *Journal of Clinical Oncology* 2001,19 3415-3421.
- 99 Robert J Klaassen, T Robin Goodman, Ba Pham, John J Doyle Low – Risk Prediction Rule for Pediatric Oncology Patients Presenting With Fever and Neutropenia *Journal of Clinical Oncology* 2000,18 1012
- 100 Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, et al Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia *Oncol* 1996,14 919-924