

11237³⁶⁷



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

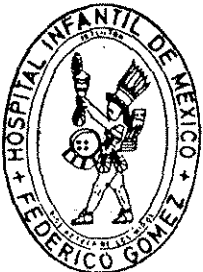
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

"NEUTROPENIA Y FIEBRE EN PACIENTES CON
MEDULOBLASTOMA Y EN PACIENTES CON EPENDIMOMA"

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A
DRA. REGINA VIESCA LOBATON



TUTOR DE TESIS: DR. EDUARDO BENADON DARSZON

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES**

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

**NEUTROPENIA Y FIEBRE
EN PACIENTES CON MEDULOBLASTOMA
Y EN PACIENTES CON EPENDIMOMA**



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

Regina Viesca

DRA. REGINA VIESCA LOBATÓN

2002

Eduardo Benadón Darszon

[Signature]



Tutor de tesis: Dr. Eduardo Benadón Darszon.

**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

Dedicatoria.

GRACIAS

A DIOS por permitirme ser. Por mostrarme la felicidad que implica entregar mi vida a los demás, por darme fuerza para seguirlo y por todas las experiencias y personas que me rodean y me hacen crecer.

A MI FAMILIA, Papá, Mamá, Gabriel, Dada, Isabella, Alvaro y Miguel. Por su ejemplo, por quererme tal como soy y enseñarme a ser persona. Porque me han hecho feliz y siempre estarán a mi lado.

AL RESTO DE MI GRAN FAMILIA, por su invaluable apoyo y su confianza. Porque lo grande no está sólo en el número.

A MIS AMIGOS, por reír a la vida conmigo, por compartir, por escuchar, entender y estar. Siempre me faltarán palabras.

A LOS NIÑOS, por su grandeza.

A MIS PACIENTES, por enseñarme la alegría de vivir y luchar.

A LOS MÉDICOS que con su ejemplo me han llevado a amar mi profesión.

INDICE

Contenido	Páginas
TITULO.....	1
ANTECEDENTES.....	1
a. MEDULOBLASTOMA	
-Epidemiología.....	1
-Origen e histología.....	2
-Localización.....	2
-Características clínicas.....	2
-Diagnóstico.....	3
-Tratamiento.....	3
-Pronóstico.....	5
b. EPENDIMOMA	
-Epidemiología.....	6
-Origen e histología.....	6
-Características clínicas.....	7
-Diagnóstico.....	7
-Tratamiento.....	8
-Pronóstico.....	8
c. NEUTROPENIA Y FIEBRE	
-Epidemiología.....	9
-Fisiopatología.....	10
-Etiología.....	11
-Diagnóstico.....	12
-Laboratorio y gabinete.....	13
-Tratamiento.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	16
OBJETIVOS	
a. General.....	17
b. Específicos.....	17
MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFIA.....	33
ANEXO A.....	36

NEUTROPENIA Y FIEBRE EN PACIENTES CON MEDULOBLASTOMA Y EN PACIENTES CON EPENDIMOMA.

INTRODUCCIÓN y ANTECEDENTES:

Los tumores de fosa posterior constituyen aproximadamente el 50 a 55% de todos los tumores en pacientes pediátricos, ocupando, después de las leucemias, el segundo lugar en los cánceres de la infancia. El cáncer es la segunda causa más frecuente de muerte en menores de 15 años, después de los procesos infecciosos. Son más frecuentes en la primera década de la vida aunque rara vez ocurren durante el primer año de vida. La mayoría tiene origen neuronal o de células de la glia. La fosa posterior comprende el área situada bajo el tentorio del cerebelo. Los más comunes son el meduloblastoma, ependimoma, astrocitomas cerebelares y tumores de tallo cerebral ^{1,2,3,4}

MEDULOBLASTOMA.

Epidemiología.

Después de los tumores astrogliales, el meduloblastoma es el más frecuente de los tumores en sistema nervioso central, constituyendo el 25% de éstos ^{2,4,5}. La edad en la que se diagnostica más frecuentemente es entre los 3 y los 7 años. Afecta primordialmente a varones (3:1 ó 2:1, según la serie)^{2,4}. No se ha descrito algún patrón hereditario, pero se ha presentado en gemelos monocigóticos ⁶ y se ha asociado a alteraciones hereditarias como sarcoma, carcinoma de mama, leucemia, síndrome de Li-Fraumeni, carcinoma adrenocortical (herencia autosómica dominante), ataxia-telangiectasia o xeroderma pigmentoso (herencia autosómica recesiva) ^{2,4}.



Origen e histología.

Se cree que el meduloblastoma deriva de remanentes de la capa fetal granular externa del cerebelo o de restos celulares del velo posterior y anterior del cerebelo, sin embargo no existe un consenso acerca del origen del meduloblastoma. Actualmente se cree que el meduloblastoma es un tumor neuroectodérmico primitivo inespecífico, que puede diferenciarse en la línea endimaria, astrogial o neuroblástica, apoyando el concepto de que el origen puede ser una célula madre ¹.

Hay mucha heterogeneidad en las características citológicas en la actividad mitótica y en la diferenciación. Se desconoce si estas variables tiene un impacto pronóstico por lo que la estadificación actualmente depende de criterios clínicos ¹.

Localización.

En niños es más frecuente que se encuentren en el vermis cerebelar, expandiéndose hacia el 4º ventrículo o infiltrando los hemisferios cerebelares, sus pedúnculos o el tallo cerebral. Pueden hacer siembras en el espacio subaracnoideo, tanto local como distal. El 70 a 80% recurren inicialmente en la fosa posterior. Si no recibió irradiación adecuada al área cribiforme, pueden recurrir a este nivel. Las metástasis extraneurales ocurren del 5 a 30%, y los sitios más frecuentes son hueso y médula ósea ^{1,2,4}.

Características clínicas.

Pueden presentarse con signos de hipertensión endocraneal o un síndrome cerebelar de línea media. Los vómitos, cefalea y letargia pueden reflejar hipertensión o invasión del piso del cuarto ventrículo. Puede haber asociada rigidez de nuca o inclinación de la cabeza que reflejan herniación de las amígdalas cerebelares. Síntomas motores incluyen hipotonicidad, disminución o ausencia de reflejos osteotendinosos, falta de coordinación y ataxia. Puede haber visión borrosa por compresión neural secundaria a hidrocefalia. Las secuelas se relacionan con destrucción del parénquima, con elevación de la presión intracraneal o con hidrocefalia ^{1,2,3,4}.

En neonatos y niños menores de 2 años se debe tomar en cuenta la capacidad de expansión del cráneo en respuesta a la presencia de una masa y la plasticidad del cerebro inmaduro. Estos pacientes presentan vómito, somnolencia, y en ocasiones macrocefalia (aumento en el perímetro cefálico) y fontanela abombada, separación de suturas, ataxia, hemiparesia, atrofia óptica, papiledema. Los tumores que se presentan entre los 2 a 6 meses de edad, se consideran congénitos. En niños de 13 a 24 meses se aprecian alteraciones en el desarrollo motor (incapacidad para bipedestación o para caminar) ^{1,2,3,4}.

Diagnóstico.

Se hace clínicamente, con apoyo diagnóstico de la resonancia magnética nuclear, que en fase T2 muestra una masa en línea media del cerebelo que refuerza con gadolinio. Es una imagen bien circunscrita, en línea media generalmente, hiperdensa o isodensa, con presencia de calcificación o quistes solamente en un 10% de los casos ^{1,7,8}. Se debe diferenciar del ependimoma que comúnmente presenta calcificaciones y del astrocitoma que usualmente es quístico. Se hace estadificación con mielografía, citología de LCR, rastreo óseo y aspirado de médula ósea. ^{1,2,4,7,8}

Tratamiento.

Ha ocurrido un notable cambio en la supervivencia como resultado de cirugía más agresiva así como el inicio de radioterapia de altas dosis al lecho tumoral y radiación craneoespinal. Se reportan series de 16% de supervivencia en 1930 (Cushing) que ha mejorado hasta 30-50% en los últimos 20 años (Duffner 1986, Packer 1988, Brown 1977) ^{2,4}.

La resección de la masa debe constituir el tratamiento principal, con cirugía agresiva que no comprometa la función neurológica, siendo las complicaciones de la cirugía agresiva el mutismo, los síntomas pseudobulbares y la lesión de nervios craneales ^{1,4}. El factor que mejor ha influido en el pronóstico, es la radioterapia a altas dosis al lecho tumoral y áreas craneoespinales. Dosis adecuadas son 5000 a 6000 cGy a la fosa posterior y 3500 a neuroeje ^{1,2,4,9}.

Cuando existe recurrencia, la mayoría de las veces es fatal. En estos casos es frecuente el uso de quimioterapia ya que no se considera que utilizar radioterapia nuevamente pueda extender la sobrevida. Los meduloblastomas teóricamente responden adecuadamente a quimioterapia ya que tienen una tasa alta de crecimiento, índice mitótico alto y se localizan cerca de los ventrículos y del espacio subaracnoideo ^{1,9}.

Es un tumor de crecimiento rápido. En las recidivas se observa un aumento en los niveles de poliaminas en LCR por lo cual es útil tomar determinaciones seriadas de las mismas, para diagnóstico precoz de las recidivas ⁴.

Se ha recomendado el uso de quimioterapia en pacientes que tienen infiltración a LCR, en quienes el tumor invade tallo cerebral o que se extiende al tercer ventrículo, cerebro medio o a médula cervical superior. Aquellos con tumores avanzados pero sin evidencia de metástasis, pueden o no beneficiarse de la quimioterapia adyuvante, sin haberse encontrado diferencia significativa, sin embargo se recomienda ofrecer quimioterapia con radioterapia en ellos ². En niños menores de tres años, en quienes los efectos de la radioterapia son devastadores, se recomienda la resección tumoral seguida de quimioterapia y retrasar la radioterapia hasta que ésta no sea tan perjudicial ^{2,4,9,10}.

Se han utilizado esquemas con vincristina, prednisona y CCNU, así como combinaciones con altas dosis de carboplatino, melfalan, busulfan, VP16 y triotietileno tiofosforamida (thio-TEPA) ^{1,9}.

La quimioterapia ha demostrado utilidad en pacientes con factores de mal pronóstico y en pacientes con recurrencia local o metástasis extraneurales. Asimismo, el mejorar los esquemas de quimioterapia puede reducir la intensidad de radioterapia y así disminuir los efectos adversos que existen sobre el intelecto y la función endocrina ^{2,9,10}.

Existen reportes que indican que el pronóstico en pacientes de alto riesgo quienes son tratados con quimioterapia conjunta, es

mejor que aquellos pacientes de bajo riesgo en quienes solamente se utilizó radioterapia ^{10,11,12}.

Como la mayoría de los pacientes no son candidatos para una reoperación o una quimioterapia intensiva con trasplante autólogo de médula ósea, la reirradiación y las quimioterapias de rescate a dosis estándar se usan la mayoría de las veces en pacientes con recurrencia del meduloblastoma. Los esquemas de quimioterapia utilizados en estos casos son cisplatino, CCNU y vincristina o carboplatino (el más frecuente) u otros como procarbazona, CCNU y vincristina; dibromodulcitol; mostaza nitrogenada, vincristina, prednisona y procarbazona; ciclofosfamida con o sin vincristina y melfalan. Otra opción es el uso crónico de VP16 oral después de una terapia con platino ^{2,3,9,12}.

El VP16 es un agente que específicamente inhibe a las células en la fase G0S del ciclo celular, interactuando con la topoisomerasa II estabilizando el complejo DNA topoisomerasa II y evitando la unión de las hebras de DNA lo que lleva a su ruptura. Uno de los efectos adversos más frecuentes es la mielosupresión ^{3,9,13}.

Factores pronósticos.

Hay factores que reflejan mal pronóstico en estos pacientes:

- a) Tumores de tamaño mayor de 3 cm tienen peor pronóstico
- b) Extensión del tumor (local, subaracnoidea o extraneural)
- c) Presencia de células tumorales en LCR (es mal pronóstico si va acompañado de metástasis subaracnoideas demostrables por mielografía o Resonancia Magnética).
- d) Histología. Los indiferenciados tienen mejor pronóstico que los que presentan diferenciación neuronal o ependimaria con 70% de supervivencia de los indiferenciados contra 32% de los diferenciados. Los de diferenciación astrocítica tienen pronóstico favorable ⁴.

Se consideran de bajo riesgo los pacientes con edad mayor de 3 años, sin tumor fuera de la fosa posterior y con resección mayor al 75% y de alto riesgo los que no cumplen lo anterior.

Los de bajo riesgo tienen tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 60 a 70% los cuales posiblemente no



se beneficien de quimioterapia y requieran solamente radioterapia craneoespinal. Los de alto riesgo con supervivencia libre de enfermedad de 30% a los 5 años deben recibir quimioterapia adjuvante ¹¹.

EPENDIMOMA

Epidemiología.

Constituyen aproximadamente 8 -10% de los tumores cerebrales en menores de 15 años, siendo más frecuente su diagnóstico entre los 5 y 6 años de edad. El 60% ocurre en menores de 5 años ^{4,14,15}.

Origen e histología.

Pueden generarse de cualquier sitio del sistema ventricular, dos tercios son infratentoriales y el resto supratentoriales. Los primeros se originan en el techo, piso o zonas laterales del cuarto ventrículo, pudiendo ocluir el ventrículo y crecer cefálicamente hacia el acueducto de Silvio o extenderse caudalmente hacia el foramen magno (médula espinal cervical) o lateralmente hacia el ángulo cerebelopontino. Los supratentoriales pueden estar en los ventrículos laterales o en el tercer ventrículo o ser parcialmente intraventriculares y parcialmente extraventriculares. Ocasionalmente son totalmente extraventriculares y se encuentran en cualquier zona de los hemisferios ^{14,11}.

Hay grados de malignidad según la OMS, para los distintos tipos histológicos:

Grado I: subependimoma y ependimoma mixocelular.

Grado II: ependimoma de bajo grado.

Grado III: ependimoma anaplásico.

Los grados I y II se definen como benignos, a pesar de que su comportamiento es agresivo y el pronóstico es incierto. El tipo III se considera maligno. La ausencia de datos histológicos de malignidad no indica necesariamente buen pronóstico ⁴.

Son tumores bien definidos, homogéneos y parcialmente encapsulados. Pueden ser quísticos. Los ependimomas de bajo grado son celulares con un patrón histológico regular. Las rosetas ependimales son diagnósticas, son células tumorales alineadas alrededor de un lumen central. También hay pseudorosetas. La presencia de figuras mitóticas y proliferación vascular, de hiper celularidad y necrosis, se relaciona con lesiones agresivas. No se ha encontrado correlación entre el curso clínico y la presencia de anaplasia focal o pleomorfismo ¹.

Características clínicas.

Dependen de la localización, aquellos de fosa posterior presentan síntomas cerebelares (los más frecuentes son nistagmus, ataxia o dismetría) o de hipertensión endocraneana (papiledema, meningismo). Los supratentoriales se presentan con crisis convulsivas, cefaleas focales y signos motores focales (hemiparesia, hiperreflexia) o anomalías en campos visuales. La parálisis de pares craneales (VI, VII, VIII, IX y X) se debe a infiltración tumoral del tronco cerebral o crecimiento del tumor en las cisternas basales, puede ser por opresión o por desplazamiento del nervio, así como por edema peritumoral. Si se extiende a través del agujero magno origina extensión espinal con dolor de nuca, patognomónico de esta localización ^{1,4,11}.

Diagnóstico.

Se hace clínicamente, con apoyo de Tomografía Axial Computarizada y Resonancia Magnética Nuclear. Rara vez hacen siembras o metástasis en eje espinal. La TAC muestra típicamente una masa isodensa con calcificaciones y un patrón de reforzamiento heterogéneo con el medio de contraste. En la fase T1 de la Resonancia Magnética los ependimomas son de isointensos a hipointensos y en fase T2 son hiperintensos ¹¹. Como en otras masas intracraneales, puede observarse desplazamiento de la línea media, hidrocefalia con o sin migración transependimaria, compresión de los ventrículos laterales y edema peritumoral.

Tratamiento.

Inicialmente se debe realizar cirugía, la cual puede curar endimomas de bajo grado infratentoriales. La resección está limitada a la invasión del tumor, ya que son tumores muy vascularizados e infiltrativos y rara vez son resecados en su totalidad. A quienes se extirpó la totalidad o casi la totalidad del tumor, tienen tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de 51 a 75% contra aquellos a quienes solo se realizó biopsia o resección parcial (0-26%)^{1,4,11,16}.

Se requiere radioterapia de altas dosis al lecho espinal e irradiación hasta la médula espinal alta hasta C3 ó C4 o dos cuerpos vertebrales más abajo del límite del tumor. Sólo aquellos con diseminación leptomenígea al diagnóstico, demostrable por citología o radiología deben recibir radiación craneoespinal^{1,4,14}.

Las metástasis extraneurales son más comunes en médula ósea, nodos linfáticos, hígado, pulmón y hueso^{1,4}.

Hay respuesta transitoria a quimioterapia (cisplatino). También se han utilizado lomustina (CCNU) y vincristina en estos tumores, mejorando la supervivencia a los 5 años hasta 70% comparado con 40% sin quimioterapia, sin embargo a los 6 ó 7 años, las curvas convergen y no hay diferencia estadísticamente significativa. No hay resultados claros de que la quimioterapia adjuvante sea de beneficio para estos pacientes^{1,14,17, 18}.

Se ha utilizado quimioterapia en pacientes menores de 3 años o en pacientes con recaída que no son candidatos a cirugía. No hay una terapia estándar ya que la quimioterapia no se considera curativa, por lo tanto se han utilizado diversos esquemas con: carboplatino; procarbazona, lomustina y vincristina; así como VP-16 oral^{14,17,18}.

Pronóstico.

La supervivencia para niños con endimoma intracraneal varía del 40 al 60%. Los pacientes con endimoblastoma tienen supervivencia de 12 a 20 meses y nula a largo plazo a pesar de manejo agresivo. El endimoma anaplásico tienen una supervivencia a 5 años de 10 a 30%. La diseminación

leptomeningea es de mal pronóstico. Menores de dos años, tienen peor pronóstico ¹⁴.

Las recaídas suelen ser en el sitio del tumor primario, aunque la diseminación leptomeningea es más común en la recurrencia que en el diagnóstico inicial. En ocasiones amerita nueva intervención quirúrgica para disminuir el tamaño del tumor o para aliviar síntomas neurológicos y en algunas ocasiones la radioterapia puede controlar localmente la enfermedad ^{17,18}.

La resección tumoral completa tiene un 60 a 80% de supervivencia libre de progresión tumoral, contra un 30% posterior a resección parcial ¹². Sin embargo no siempre es posible, ya que una resección radical puede resultar en daño neurológico permanente.

NEUTROPENIA Y FIEBRE:

Epidemiología.

Aproximadamente una quinta parte de los ingresos más frecuentes de consulta a hospitales de tercer nivel, son enfermedades oncohematológicas. La causa más frecuente es la fiebre, ya sea como manifestación de la enfermedad o por su tratamiento, ambas por compromiso inmunológico que predispone a infecciones oportunistas. Se maneja como infectado a cualquier paciente con neutropenia y fiebre, hasta demostrar que no se trata de la misma neoplasia, ya que de atribuir simplemente la fiebre a efecto del tumor per se, puede tener una evolución fatal ¹⁹.

En países subdesarrollados, predominan microorganismos gramnegativos, y en países desarrollados ha ocurrido un cambio en epidemiología, siendo más frecuentes grampositivos actualmente; lo anterior puede deberse a sistemas de vigilancia epidemiológica en hospitales de países desarrollados con disminución de enfermedades nosocomiales, y presentando más frecuentemente infección por organismos de flora endógena como *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativa* ^{19,20}.

Fisiopatología.

La fiebre que nos hace pensar en infección, es la mayor a 38.3° C en una toma, 38° o más en dos ocasiones, o 38° C por una hora de duración. Se debe revisar la tendencia de la curva de temperatura y su comportamiento. En ocasiones, por pobre masa muscular, hiperventilación o vasodilatación generalizada por liberación de lipopolisacáridos de la pared bacteriana, puede haber hipotermia o ausencia de fiebre en pacientes infectados

19,20,24

Cuando un paciente está neutropénico hay riesgo de infecciones por gérmenes de la flora endógena así como de la flora comunitaria o nosocomial. La última puede deberse a visitas al hospital para causas no infecciosas (diagnóstico de la tumoración, quimioterapia o radioterapia, toma de muestras, hemorragias, consultas, etc), que durante su estancia hospitalaria desarrolle neutropenia, o cuando hay sobreinfección (por neutropenia persistente o por procedimientos invasivos) ^{9,19,24}

Se considera que existe un riesgo mayor de adquirir enfermedades infecciosas, cuando la cifra de neutrófilos es menor de 500 Neutrófilos totales / mm³ y el riesgo se acerca al 100% cuando se prolonga por 3 o más semanas o cuando la cifra total es menor de 100 y se mantiene una semana. La neutropenia también es un marcador para la existencia de mucositis ^{20,24}.

La quimioterapia afecta al sistema inmunológico en cuanto a la funcionalidad de neutrófilos y células fagocíticas. Disminuye con mayor intensidad la cifra de células T CD4+ que la de linfocitos CD8+. La alteración se observa tanto en células T CD4+ inmaduras, como en las de memoria, aunque se afectan más las inmaduras o no inducidas ^{9,20,25}.

Existe mayor proporción de efectos sobre la inmunidad celular en neoplasias que requieren quimioterápicos a altas dosis combinados con esteroides, como es el caso de los tumores cerebrales y de la leucemia linfoblástica aguda. Los menores de

10 años recuperan la función celular más rápido que niños mayores ^{9,19,30}.

Otra causa de infecciones en niños que reciben quimioterapia, es la alteración de las barreras de mucosas y piel así como la función inadecuada del sistema de inmunidad de reconocimiento innato (ej. complemento, proteínas como fibronectina, manosa, lisozima y lactoferrina). La misma neoplasia provoca alteración en este sistema y en las barreras naturales. Otros factores son la colocación de catéteres intravasculares, el cambio en la flora endógena, etc. Tanto la quimioterapia como la radioterapia afectan la inmunidad innata y la función de las células fagocíticas ^{9,13,19,20,25}.

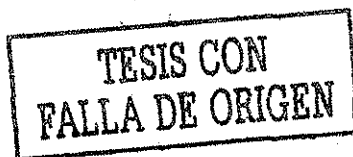
Los efectos de quimioterapia que influyen directamente en la aparición de infecciones, son la mielosupresión y la mucositis. Los fármacos mielosupresores como el etopósido (VPI6), metotrexate y ciclofosfamida condicionan neutropenia de 1 a 4 semanas, siendo el riesgo de infección proporcional al tiempo de duración de la neutropenia. La mucositis altera la función de barrera de mucosas del tubo digestivo ^{18,19,20,25}.

En metotrexate, se alcanza un periodo de mayor intensidad entre los 5 y los 14 días posteriores a la administración, el carboplatino 3 semanas, la carmustina (BCNU) de 4 a 5 semanas. Algunos otros como doxorubicina, etopósido y ciclofosfamida, dependen de la dosis y la forma de administración. Los fármacos que provocan mucositis con mayor frecuencia son arabinósido de citosina, metotrexate y etopósido ¹³.

Los esteroides pueden suprimir la fiebre y enmascarar una infección a pesar de ser una infección grave, ya que inhiben la liberación de IL-1 ^{13,19,20}.

Etiología.

Los agentes etiológicos dependen de la alteración en el sistema inmune, así como de los microorganismos frecuentes en el medio y de la tumoración que se presente. Es importante



conocer el agente etiológico y su sensibilidad a antibióticos para orientar de forma adecuada el manejo ^{9,19,20}.

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

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

En caso de alteración de células NK por herpes simple y citomegalovirus La alteración de barreras facilita infecciones por *staphylococcus*, *streptococcus*, *corynebacterium*, *mycobacterias*, *Candida sp*, *Aspergillus* y *Fusarium*.¹⁹.

Diagnóstico.

Se debe realizar inicialmente un interrogatorio y un examen físico completo. Es importante realizar una búsqueda del foco infeccioso intencionada en lugares como boca (periodonto y faringe), esófago, pulmón, periné y ano, grupos musculares, piel, sitios de punción, fondo de ojo y tejido periungueal ^{20,24}.

Tomar en cuenta que en pacientes inmunosuprimidos, una neumonía puede estar presente encontrando submatidez o taquipnea, aun con ausencia de estertores y de alteraciones radiológicas, una celulitis puede ser atípica, con disminución de la induración, eritema y pústulas, o sin estos datos ^{19,20}. La ausencia o disminución de signos y síntomas de infección se encuentra en pacientes con neutropenia severa, especialmente si se acompañan de anemia ²⁰.

Es vital considerar siempre los datos de alarma, en pacientes hipotensos, o con respuesta inflamatoria sistémica o datos de deshidratación, ya que no todos los pacientes presentan fiebre o datos de infección claros ^{19,20,24}.

En caso de no presentar mejoría en 4 o 5 días de tratamiento se debe considerar la presencia de hongos. Otras causas de persistencia de fiebre, es la presencia de abscesos abdominales o perirrectales, o resistencia a los antibióticos, niveles séricos y tisulares inadecuados, catéteres, una segunda infección, o fiebre por algún medicamento ^{19,20,24}.

La colitis neutropénica, relacionada con quimioterapia, específicamente con Ara C, se presenta con dolor, distensión abdominal, evacuaciones sanguinolentas, fiebre o diarrea ¹⁹.

Laboratorio y gabinete.

La presencia de monocitos (más de 10%), augura la recuperación próxima de la médula ósea, tanto de cifras de neutrófilos como de plaquetas ^{19,20}.

Se deben realizar cultivos y otros exámenes de apoyo para confirmar la sospecha diagnóstica. En pacientes con catéter venoso central se debe tomar hemocultivo de todos los lúmenes y periférico según algunos autores ²⁶ y algunos investigadores consideran que una sola muestra tomada del catéter central es suficiente para el diagnóstico de infección relacionada a catéter ²⁸.

Si se realiza hemocultivo cuantitativo, se considera que más de 500 UFC/ml presentan mayor morbimortalidad.

Cultivos de narinas, orofaringe y recto sin evidencia de lesión, sólo se realizan con el fin de conocer la colonización por *Staphylococcus aureus* metilino resistente, neumococo resistente a penicilina, *Aspergillus*, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, bacilos gram negativos, *Candida tropicalis* o enterococo resistente a vancomicina ²⁰. Se debe tomar coprocultivo todos los pacientes con enfermedad diarreica ²⁸. Se

toma urocultivo a pacientes con sintomatología clínica, en caso de haber colocado sonda urinaria o si hay un examen general de orina patológico. El cultivo de LCR no es de rutina, solamente en caso de sospecharse neuroinfección. Los aspirados o biopsias de piel, si están indicados se deben enviar para citoquímico, gram y cultivo. En caso de datos de infección respiratoria, se indica la radiografía de tórax (no en todos los pacientes, por costo-efectividad) ²⁰.

Tomar en cuenta que un EGO puede tener ausencia de leucocituria en una IVU o un LCR ausencia de pleocitosis en un paciente con meningitis bacteriana. La proteína C reactiva, con valores mayores de 40mg/L sugieren que el proceso infeccioso no ha cedido ^{19,20,24}.

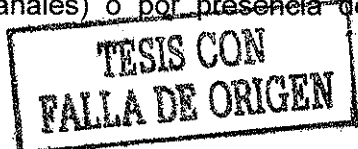
Si se utilizan antimicrobianos nefrotóxicos, se deberá tener control de función renal con urea, creatinina, así como electrolitos séricos.

En caso de colitis neutropénica, la TAC o USG abdominal son auxiliares de diagnóstico que muestran engrosamiento de las paredes del colon ¹⁹.

Tratamiento.

Se inicia tratamiento empíricamente, antes del resultado de cultivos, en pacientes en los que no se precisa un foco infeccioso evidente, con la combinación entre un betalactámico y un aminoglucósido. (por ejemplo, cefalotina y amikacina). Con esto se trata de evitar la aparición de resistencias, como se ha notado con monoterapias utilizadas en algunos lugares, con carbapenems, cefepima o ceftazidima. Se deben hacer ajustes en cuanto a la epidemiología de cada lugar ²⁰.

También depende del cuadro infeccioso encontrado, por ejemplo, se amplía a una cefalosporina de tercera generación como cefotaxima en caso de aparición de diarrea, para cubrir enterobacterias. Se considera cefuroxime en caso de otitis media o neumonía. Si se sospecha de infección por *P aeruginosa*, por aparición de lesiones características (violáceas, necróticas en piel, o lesiones perianales) o por presencia de



fiebre nuevamente en un paciente que ya había respondido al tratamiento, se maneja ceftazidima. Se emplea aminoglucósido en estos pacientes para sinergizar el tratamiento evitando así resistencias en el caso de algunos microorganismos ^{19,20,24}.

La respuesta a antibiótico varía entre individuos sanos (se espera en 24 a 72 hrs.), pero en individuos inmunosuprimidos puede ocurrir entre 4 y 7 días. Se ha estudiado que casi el 60% de los pacientes requieren por lo menos un cambio de antibiótico al manejo empírico inicial ^{20,30}.

Se adiciona vancomicina en caso de aislarse *Enterococcus sp*, *Streptococcus viridans* o *Staphylococcus* resistente a meticilina. En caso de infección por hongos, agregar al manejo anfotericina B ²⁰.

En cuanto a otro tipo de manejo, los antivirales no se indican de rutina, solamente en caso de que exista infección clínica o por laboratorio ²⁰. El factor estimulante de granulocitos disminuye la duración de la neutropenia, pero no ha demostrado su influencia en otros parámetros clínicos, por lo cual no se usa de rutina. Las indicaciones para su uso son las infecciones por hongos, neumonía, sepsis con disfunción multiorgánica, sinusitis o celulitis severa, y casos en que se espera que empeore el cuadro clínico o haya recuperación lenta de la médula ósea. ^{20,29}.

La profilaxis en estos pacientes está reservada a la prevención de neumonía por *Pneumocystis carinii*. No se emplea de rutina ya que se trata de evitar la presencia de resistencias bacterianas ²⁰.

El tratamiento de la colitis neutropénica debe incluir aminoglucósido, cefalosporina y metronidazol o clindamicina. Tiene una alta mortalidad asociada por lo que el seguimiento debe ser muy estrecho. Debe valorarse por parte de cirugía si es requerido manejo quirúrgico como hemorragia persistente, perforaciones intestinales o deterioro clínico ^{19,20,24}.

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



- a. Paciente afebril 3-5 días. Si se identificó el agente causal, dar tratamiento antibiótico específico. En caso contrario, continuar esquema empírico iniciado (vía oral en situaciones de bajo riesgo, IV en alto riesgo).
- b. Paciente febril en 3-5 días. Si no empeoró, continuar mismos antibióticos; en caso contrario, policultivar nuevamente y cambiar el antibiótico.
- c. Febril más de 5 días emplear un antimicótico ²⁰.
- d. De encontrarse afebril al tercer día, con más de 500 neutrófilos totales por 2 días, sin sitio de infección aparente y con todos los cultivos negativos, se suspende el antibiótico ²⁰.

Si hay menos de 500 neutrófilos totales al séptimo día, y es un paciente de bajo riesgo, se suspende el antibiótico cuando lleve 5 a 7 días afebril. En alto riesgo, continuar esquema antibiótico ²⁰.

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

- a. Con cifra de NT mayor a 500, se debe continuar hasta que lleve 4 o 5 días con cuenta superior a 500 NT.
- b. Si persiste con menos de 500 NT, continuar antibiótico 2 semanas ²⁰.

JUSTIFICACIÓN.

Considerando que los tumores de sistema nervioso central, entre ellos el meduloblastoma y el ependimoma, son muy frecuentes en pediatría y que los tratamientos antineoplásicos son cada vez más potentes, es esperado que estos pacientes desarrollen con mayor frecuencia eventos de neutropenia y fiebre y consideramos importante describir los eventos infecciosos que se presentan durante este periodo, asimismo identificar agentes etiológicos, su sensibilidad a antibióticos y la mortalidad asociada. Estos estudios aunque retrolectivos permitirán diseñar ensayos clínicos sobre tratamientos antimicrobianos.

- a. Paciente afebril 3-5 días. Si se identificó el agente causal, dar tratamiento antibiótico específico. En caso contrario, continuar esquema empírico iniciado (vía oral en situaciones de bajo riesgo, IV en alto riesgo).
- b. Paciente febril en 3-5 días. Si no empeoró, continuar mismos antibióticos; en caso contrario, policultivar nuevamente y cambiar el antibiótico.
- c. Febril más de 5 días emplear un antimicótico ²⁰.
- d. De encontrarse afebril al tercer día, con más de 500 neutrófilos totales por 2 días, sin sitio de infección aparente y con todos los cultivos negativos, se suspende el antibiótico ²⁰.

Si hay menos de 500 neutrófilos totales al séptimo día, y es un paciente de bajo riesgo, se suspende el antibiótico cuando lleve 5 a 7 días afebril. En alto riesgo, continuar esquema antibiótico ²⁰.

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

- a. Con cifra de NT mayor a 500, se debe continuar hasta que lleve 4 o 5 días con cuenta superior a 500 NT.
- b. Si persiste con menos de 500 NT, continuar antibiótico 2 semanas ²⁰.

JUSTIFICACIÓN.

Considerando que los tumores de sistema nervioso central, entre ellos el meduloblastoma y el ependimoma, son muy frecuentes en pediatría y que los tratamientos antineoplásicos son cada vez más potentes, es esperado que estos pacientes desarrollen con mayor frecuencia eventos de neutropenia y fiebre y consideramos importante describir los eventos infecciosos que se presentan durante este periodo, asimismo identificar agentes etiológicos, su sensibilidad a antibióticos y la mortalidad asociada. Estos estudios aunque retrolectivos permitirán diseñar ensayos clínicos sobre tratamientos antimicrobianos.

OBJETIVOS:

A. Objetivo general.

-Describir los eventos infecciosos que se presentan durante el tratamiento antineoplásico del meduloblastoma o del ependimoma en pacientes con neutropenia y fiebre.

B. Objetivos específicos.

-Describir el tipo de evento infeccioso más frecuente.

-Describir patrones de sensibilidad de los microorganismos encontrados en los cultivos realizados.

-Describir mortalidad durante los ingresos por neutropenia y fiebre.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Población: Pacientes con edad de recién nacidos a 18 años, con diagnóstico de meduloblastoma o ependimoma que hayan recibido tratamiento antineoplásico.

Sitio: Hospital Infantil de México Federico Gómez

Periodo: enero 1996 - diciembre 2000

Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma y pacientes con diagnóstico de ependimoma que hayan recibido tratamiento antineoplásico y se presenten con neutropenia y fiebre, entre el 1º enero de 1996 y el 31 de diciembre de 2000.

Criterios de exclusión: Pacientes con expediente incompleto o duplicado; pacientes que presenten ingresos por infecciones, sin neutropenia o sin fiebre; ingresos no relacionados a infección.

Tipo de estudio: serie de casos (retrospectivo, longitudinal)

Metodología: se revisarán los expedientes de los pacientes que tengan el diagnóstico de la neoplasia y hayan recibido

OBJETIVOS:

A. Objetivo general.

-Describir los eventos infecciosos que se presentan durante el tratamiento antineoplásico del meduloblastoma o del ependimoma en pacientes con neutropenia y fiebre.

B. Objetivos específicos.

-Describir el tipo de evento infeccioso más frecuente.

-Describir patrones de sensibilidad de los microorganismos encontrados en los cultivos realizados.

-Describir mortalidad durante los ingresos por neutropenia y fiebre.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Población: Pacientes con edad de recién nacidos a 18 años, con diagnóstico de meduloblastoma o ependimoma que hayan recibido tratamiento antineoplásico.

Sitio: Hospital Infantil de México Federico Gómez

Periodo: enero 1996 - diciembre 2000

Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma y pacientes con diagnóstico de ependimoma que hayan recibido tratamiento antineoplásico y se presenten con neutropenia y fiebre, entre el 1º enero de 1996 y el 31 de diciembre de 2000.

Criterios de exclusión: Pacientes con expediente incompleto o duplicado; pacientes que presenten ingresos por infecciones, sin neutropenia o sin fiebre; ingresos no relacionados a infección.

Tipo de estudio: serie de casos (retrospectivo, longitudinal)

Metodología: se revisarán los expedientes de los pacientes que tengan el diagnóstico de la neoplasia y hayan recibido

tratamiento antineoplásico, se evaluarán las variables contenidas en el anexo 1 (hoja de captura).

Análisis: se realizarán medidas de tendencia central por ser un estudio descriptivo.

Variables:

1. Sexo. Variable cualitativa nominal, dicotómica (femenino o masculino).
2. Edad. Variable numérica, señalada como la edad cuantificada en años y meses, el día de su ingreso al hospital.
3. Neutropenia y fiebre.
Se entiende por neutropenia la cuenta de neutrófilos totales menor a 500 neutrófilos totales/mm³ o una cuenta menor de 1000 neutrófilos totales/mm³ en pacientes en quienes se prediga que puede disminuir a menos de 500 según el tiempo postquimioterapia.
Fiebre se define como temperatura oral única mayor o igual a 38.3 ° C o mayor o igual a 38° C por mas de 1 hora
4. Número de eventos infecciosos por niño. Variable cuantitativa discreta.
5. Tipo de tumor según estudio histopatológico. Variable cualitativa nominal
 - a. Meduloblastoma.
 - b. Ependimoma.
6. Quimioterapia o radioterapia. Variable dicotómica (si o no).
7. Tipo de quimioterapia. Variable cualitativa nominal (agentes antineoplásicos empleados en la última quimioterapia).
8. Número de días postquimioterapia. Variable cuantitativa discreta.
9. Empleo de factor estimulante de granulocitos (dicotómica: si o no) antes o durante el evento
10. Foco infeccioso al ingreso:
 - a. No evidente.

b. Localizado:

Neumonía, rinoфарингитис, sinusitis, otitis media, conjuntivitis, candidiasis oral, mucositis, neuroinfección, gastroenteritis, absceso perianal, infección en piel, infección de vías urinarias, vulvovaginitis, artritis séptica, sepsis, esofagitis, varicela, infecciones por herpes u otras. Los diagnósticos hechos por clínica, y apoyo en paraclínicos, al ingreso del paciente.

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

12. Esquema antibiótico inicial (cualitativa nominal):

- c. Cefalotina y Amikacina
- d. Cefuroxime y Amikacina.
- e. Cefotaxime y Amikacina
- f. Clindamicina y Amikacina
- g. Otros.

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

14. Alta con antibiótico o sin él (dicotómica)

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

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

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

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

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

Las variables cuantitativas se expresarán en escala absoluta.

Hoja de captura en anexo A.

RESULTADOS:

Datos generales.

Durante el periodo mencionado, hubo un total de 51 pacientes. Seis de ellos, se excluyeron por los criterios ya mencionados. Se incluyeron un total de 45 expedientes de los niños con diagnóstico de meduloblastoma o con diagnóstico de ependimoma durante el periodo señalado. De los 45 pacientes, 18 pacientes (40%) tenían diagnóstico de ependimoma y 27 pacientes (60%), de meduloblastoma.

Hubo un total de 35 ingresos por neutropenia y fiebre (en 16 pacientes, es decir 35.5%), de los cuales 25 (71,4%) correspondieron a meduloblastoma y 10 (28.6%) a ependimoma.

El rango de ingresos por neutropenia y fiebre varió de 1 a 6 ingresos, con un promedio de 2 por paciente, una moda de 1 y una mediana de 1.5

Sexo

En cuanto al sexo, 45.7% (16 pacientes) del sexo femenino y 54.3% (19 pacientes) del sexo masculino.

Edad

La edad varió entre 4 meses y 16 años, con un promedio de 60 meses (5 años), una mediana de 7 años, y una moda de 3 años 9 meses.

Tratamiento antineoplásico

De los eventos estudiados, existía el antecedente de uso de quimioterapia en 35 niños (100%) y radioterapia en 40% de los casos.

En promedio el ingreso sucedió 11.8 días posterior a la aplicación de quimioterapia, con una mediana de 10 días y un rango entre 1 y 90 días.

El tipo de quimioterapia utilizado fue con VP-16, carboplatino y ciclofosfamida en 18 casos (51.4%), con VP-16 y carboplatino en 11 casos (31.4%), con VP-16 y ciclofosfamida en 3 casos (8.5%), VP-16, actinomicina y ciclofosfamida en 2 casos (5.7%),

y el resto con los siguientes esquemas: VP-16, actinomicina y ciclofosfamida; y con VP-16, carboplatino e ifosfamida. De todos los eventos, en 16 de ellos se utilizó factor estimulante de granulocitos (46%).

Tiempo de estancia intrahospitalaria.

En los pacientes ingresados, hubo un promedio de 9.5 días de estancia intrahospitalaria.

Diagnósticos infecciosos.

Se registraron un total de 60 eventos infecciosos en 35 ingresos. De estos eventos, 47 fueron diagnosticados al inicio y 13 fueron infecciones nosocomiales. Al ingreso, se registraron 5 casos de neutropenia y fiebre sin foco infeccioso evidente. De las infecciones nosocomiales, solamente una de ellas ocurrió en un paciente que al ingreso no tuvo foco infeccioso evidente.

Los diagnósticos infecciosos evidentes presentados fueron:

Enfermedad diarreica aguda:	11 casos (23.4%)
Rinofaringitis, faringoamigdalitis, faringitis;	9 casos (19.1%)
Neumonía:	7 casos (14.8%)
Otitis media:	6 casos (12.7%)
Candidiasis oral:	2 casos (4.25%)
Varicela:	2 casos (4.25%)
Otitis externa:	2 casos (4.25%)
Sinusitis:	2 casos (4.25%)
Herpes zoster:	1 caso (2.1%)
Choque séptico:	1 caso (2.1%)
Sepsis:	1 caso (2.1%)
Celulitis:	1 caso (2.1%)
Síndrome disenteriforme:	1 caso (2.1%)
Infección de vías urinarias:	1 caso (2.1%)

Sin foco infeccioso: 5 casos (14.2%)

En conjunto, las infecciones de vías respiratorias, tanto altas como bajas, abarcaron 55.3% del total de eventos infecciosos bien identificados.

Dos pacientes cursaron con mucositis, la cual puede ser sitio de entrada para microorganismos, como ya se describió.

Infecciones nosocomiales

Durante el internamiento, se presentaron 13 infecciones nosocomiales, las cuales correspondieron en orden de frecuencia, a las siguientes:

Neumonía.	3 casos (23%)
Infección de vías urinarias.	2 casos (15.3%)
Diarrea.	1 caso (7.69%)
Otitis externa.	1 caso (7.69%)
Absceso perianal.	1 caso (7.69%)
Varicela.	1 caso (7.69%)
Sepsis.	1 caso (7.69%)
Absceso cerebral.	1 caso (7.69%)
Cándida esofágica.	1 caso (7.69%)
Infección herida quirúrgica.	1 caso (7.69%)

Esquema antibiótico

Todos los pacientes ingresados recibieron antibióticos al diagnóstico de neutropenia y fiebre, y los esquemas antibióticos iniciales fueron:

1. Cefuroxime-Amikacina	11 casos (31.4%)
2. Cefotaxima-Amikacina	9 casos (25.7%)
3. Cefalotina-Amikacina	8 casos (22.8%)
4. Aciclovir	1 caso (2.8%)
5. Trimetoprima/Sulfametoxazol –Amikacina	1 caso (2.8%)
6. Cetazidima-Amikacina.	1 caso (2.8%)
7. Ampicilina	1 caso (2.8%)
8. Trimetroprima/Rifampicina.	1 caso (2.8%)
9. Ketoconazol.	1 caso (2.8%)
10. Trimetoprima/Sulfametoxazol.	1 caso (2.8%)

Durante el internamiento de algunos pacientes, se realizaron cambios de antibióticos, al obtener resultados de cultivos, o por agregarse infecciones nosocomiales, falla al tratamiento (continuar con fiebre, tener síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), o diferente criterio médico, con un promedio de 1.4 cambios de antibiótico, mediana de 1, y con un rango entre ningún cambio (en 14 pacientes, es decir 40%) y 6 cambios de antibiótico en un paciente.

En 22 de estos eventos, los pacientes recibieron tratamiento ambulatorio antibiótico (63% de los casos) al darse de alta del hospital, para completar manejo.

Mortalidad

Sucedieron en total 4 fallecimientos (8.8%) durante los eventos de neutropenia y fiebre, todos por procesos infecciosos complicados. Tres correspondieron a meduloblastoma y el último a ependimoma.

Se reportaron las siguientes causas:

1. Choque séptico y bronconeumonía.
2. Choque séptico.
3. Choque séptico, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal aguda.
4. Absceso cerebral y sepsis.

Los cuatro fallecimientos tuvieron causa infecciosa. Dos de ellos habían recibido quimioterapia con VP16 y carboplatino y los otros dos con VP16, carboplatino y ciclofosfamida. Ingresaron con un promedio de 7.5 días postquimioterapia, siendo el rango entre 1 día y 18 días posteriores a la quimioterapia.

De estos pacientes, el primero ingresó con un foco infeccioso (diarrea) y desarrolló neumonía nosocomial. Era su quinto ingreso por neutropenia y fiebre.

Al segundo se le diagnosticaron 4 focos infecciosos al momento de su ingreso (otitis media aguda, candidiasis oral, diarrea y choque séptico) y presentó durante su estancia otitis externa. Era su cuarto ingreso por neutropenia y fiebre.

El tercero presentó 4 focos infecciosos y mucositis (IVU, faringitis, neumonía y choque séptico), diagnosticándose un absceso perianal nosocomial. Era su sexto ingreso por neutropenia y fiebre.

El último paciente, ingresó sin foco infeccioso, por diagnóstico inicial de tumor cerebral, el cual se reseco, recibiendo quimioterapia durante su estancia, con mielosupresión, presencia de neutropenia y fiebre, presentando 5 infecciones nosocomiales, y finalmente complicándose con absceso cerebral y muerte.

De los 3 que ingresaron con foco infeccioso, dos iniciaron esquema con Cefuroxime y Amikacina y otro con Trimetoprima /

Sulfametoxazol. Se realizaron 3 cambios de antibiótico en dos de ellos, y 6 cambios en otro.

Los 4 pacientes tuvieron un promedio de 650 leucocitos totales al ingreso (y posterior a quimioterapia en el caso del paciente de primera vez). Los pacientes también se encontraban anémicos (7.9mg/dl promedio) y trombocitopénicos (73,000 promedio, con dos reportadas bajas, sin cuantificar).

Reingreso en menos de 72 hrs.

No hubo casos de pacientes internados por neutropenia y fiebre que se dieran de alta del hospital y regresaran a urgencias en menos de 72 hrs. por deterioro clínico.

Laboratorio

Las biometrías hemáticas al inicio se tomaron en cada paciente, con los siguientes resultados:

	Hemoglobina	Leucocitos	Neutrófilos totales	Monocitos	Linfocitos	Plaquetas
Promedio	7.7	484.29	216.17	11.4	59	50,588
Moda	7.5	500	-	-	-	-
mediana	7.5	400	70	9	61	27000

La mayoría de los pacientes con leucocitos promedio en 484 y solamente se cuantificaron neutrófilos en 6 casos, los demás no se realizaron por celularidad baja.

Los cultivos realizados durante su estancia fueron:

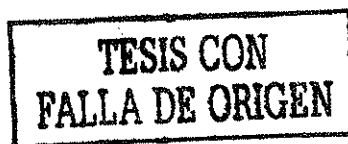
	Hemo cultivos	Uro cultivos	Copro cultivos	Broncoaspirados	LCR	Punta de cateter	Ex. Faringeo	Ex. Bronquial
Número	32	27	17	5	8	4	1	1
Prom	1.7	1.8	1.21	1.25	2.6	1.3	1	1
Moda	1	1	1	1	-	1	1	1
Med	1	1	1	1	3	1	1	1
Positividad	9.3%	7.4%	29%	60%	12.5%	50%	33%	100%

Total de cultivos: 97.

Total de cultivos positivos: 16 (con 16.4% de positividad)

Total de coproparasitoscópicos: 7

Del total de CPS, dos fueron positivos (28.5%)



Los cultivos positivos fueron:

HEMOCULTIVOS:

Staphylococcus aureus
Escherichia coli (2)
Salmonella E
Staphylococcus coagulasa negativo

UROCULTIVOS:

Levaduras (2 casos)

COPROCULTIVOS:

Salmonella E y levaduras
Klebsiella pneumoniae
Levaduras
E coli enteropatógena E1 (2)
Klebsiella pneumoniae (2)
Klebsiella pneumoniae y Enterobacter aerogenes

COPROPARASITOSCOPICOS.

Chilomastix mesnili
Endolimax nana, Entamoeba coli, blastocystis hominis

BRONCOASPIRADO:

Staphylococcus coagulasa negativo
Veillonella parvula
Levaduras, bacilo gram negativo no fermentador.

LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO:

Staphylococcus coagulasa negativo

PUNTA DE CATÉTER.

Staphylococcus coagulasa negativo y Enterococo sp
Staphylococcus coagulasa negativo

ABSCESO PERIANAL

Escherichia coli

EXUDADO FARINGEO Y BRONQUIAL

Levaduras y Staphylococcus aureus

Las sensibilidades reportadas son:

MICROORGANISMO	SENSIBILIDAD	RESISTENCIA
<i>Salmonella E</i>	Cefotaxima Aztreonam Imipenem	Ceftazidima
<i>Staphylococcus aureus</i>	Vancomicina Trimetoprima/sulfametoxazol Cefotaxima Rifampicina	
<i>E coli,</i>	Imipenem Ciprofloxacina	Aztreonam Amikacina Cefotaxima Ceftazidima Trimetoprima/sulfametoxazol
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Imipenem Ciprofloxacina	Aztreonam Amikacina Cefotaxima Ceftazidima Trimetoprima/sulfametoxazol
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	Vancomicina Cefalotina	Amikacina Trimetoprima/sulfametoxazol Cefotaxima Meticilina Oxacilina Penicilina Clindamicina Ampicilina

DISCUSIÓN.

De los dos tumores estudiados, los meduloblastomas constituyeron un 60% y los endimomas 40%. En total se estudiaron 45 pacientes, de los cuales solamente 35% tuvieron ingresos por neutropenia y fiebre, a pesar de haber recibido todos quimioterapia muy parecida. Se reportó un rango entre 1 y 6 ingresos por cada paciente, con un promedio de 2.18 ingresos por cada paciente.

La literatura anglosajona menciona que la quimioterapia en tumores de sistema nervioso central se reserva para algunos casos (recidivas, metástasis, tumores de alto riesgo, por ejemplo) ^{1,2,4,9}. Sin embargo en el Hospital Infantil de México, todos los pacientes recibieron quimioterapia, posterior a la resección de la tumoración, y solamente 40% de ellos recibieron radioterapia en el periodo señalado para este estudio. La radioterapia no está indicada en menores de 3 años por los efectos secundarios, y los niños menores de 3 años ingreso recibieron quimioterapia sin radioterapia además de la resección.

La mayoría de los pacientes recibieron quimioterapia con 3 fármacos (VP16, ciclofosfamida y carboplatino) siendo el 51.4% del total. En segundo lugar, terapias con dos fármacos: VP16 y carboplatino, o VP16 y ciclofosfamida. Otros esquemas fueron menos frecuentes. Los fármacos mencionados, tienen como toxicidad importante la mielosupresión, con presencia de anemia, leucopenia y plaquetopenia. Los agentes alquilantes provocan mielosupresión aguda, con nadir en la cuenta de neutrófilos en sangre periférico entre 6 y 10 días, con una recuperación adecuada en 14 a 21 días. El VP16 tiene un nadir entre 10 y 14 días posterior a quimioterapia, con recuperación hasta en 3 semanas ^{9,13}. El promedio de días posteriores a quimioterapia en que se presentó la infección fue de 11 días.

Se encuentra reportado en la literatura que al menos la mitad de los pacientes con neutropenia que presentan fiebre tienen una infección oculta o establecida y mínimo una quinta parte de los pacientes con cuentas menores a 100 NT presentan bacteremia

²⁰. En nuestros pacientes, el foco infeccioso más frecuente fue la enfermedad diarreica aguda (23.4%), en segundo lugar las rinofaringitis, faringitis o faringoamigdalitis (19.1%), en tercer lugar la neumonía (14.8%), en cuarto lugar la otitis media (12.7%), y le siguieron, con igual proporción (4.25%), varicela, candidiasis oral, otitis externa y sinusitis. En conjunto, las infecciones de vías respiratorias, tanto altas como bajas, abarcaron 55.3% del total.

Los sitios primarios de infección son el tracto alimenticio (por daño inducido por la quimioterapia a la mucosa que permite la invasión por microorganismos oportunistas) y la vía respiratoria. Se debe investigar a fondo otras puertas de entrada, por ejemplo catéteres ²⁰.

Las principales infecciones nosocomiales fueron neumonía e infección de vías urinarias (23% y 15% respectivamente), lo cual puede estar relacionado con procedimientos invasivos durante su estancia y con colonización por flora intrahospitalaria en pacientes inmunosuprimidos por la quimioterapia. En el caso de las infecciones de vías urinarias, se aislaron levaduras en ambos urocultivos. Es importante mencionar que pudo tratarse de contaminación y hubiera sido necesario tomar nuevos urocultivos confirmatorios ^{19,20}.

Los esquemas empleados al ingreso, fueron de acuerdo a las patologías más frecuentes, siendo el 31.4% con Cefuroxime y Amikacina, el 25% con Cefotaxima y Amikacina y el 22.8% con Cefalotina y Amikacina. El resto de los esquemas, variaron dependiendo de la patología. A los pacientes sin foco infeccioso evidente, se les inició un esquema con aminoglucósido y betalactámico (Cefalotina y Amikacina). De estos pacientes, se reportaron 2 y 3 cambios de antibiótico, y el los otros dos, no requirieron cambiar el antibiótico. El número de cambios de antibiótico varió entre ninguno y 6 cambios, con promedio de 1.4 cambios por evento.

El promedio de leucocitos al ingreso fue de 484 células en sangre periférica, y en la mayoría de los casos no se reportaron neutrófilos totales por baja celularidad. Se acompañaron de

anemia (promedio 7.5gr/dl de hemoglobina) y trombocitopenia (promedio de 70,000) .

En cuanto a los cultivos, no todos los pacientes contaban con los cultivos básicos (hemocultivo, urocultivo, coprocultivo), lo cual disminuye el porcentaje de positividad e influye directamente en el tiempo en que un paciente se encuentra con un antibiótico iniciado empíricamente, siendo que puede darse un tratamiento específico y así mejorar la evolución natural del padecimiento, evitando así un subdiagnóstico.

Los porcentajes de positividad en cultivos más altos fueron en exudado bronquial (100%), broncoaspirado (60%), punta de catéter (50%), exudado faríngeo (33%) y coprocultivos (7.4%). Los resultados se toman con reserva, por tratarse de sitios contaminados en el caso de broncoaspirados, exudado bronquial así como coprocultivos. Se toman como positivos los que se encuentran relacionados con infección clínicamente y cumplen criterios de positividad. Los cultivos de broncoaspirado, deberían tomarse con cepillado bronquial, lo cual no es realizado, y pueden obtenerse microorganismos que colonizan normalmente la vía aérea superior.

Los microorganismos encontrados son en su mayoría parte de la flora natural, encontrando gram negativos (*E coli*, *Klebsiella pneumoniae*, así como gram positivos *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Staphylococcus aureus*) lo cual está descrito en estos pacientes.^{19,20,30} No hubo predominio de algún microorganismo, sin embargo se observó concordancia entre el microorganismo aislado en varios cultivos para el mismo paciente, por ejemplo, *Salmonella E*, aislada en coprocultivo y en hemocultivo, documentándose una sepsis intestinal. Otro paciente con *staphylococcus coagulasa negativo* en coprocultivo y punta de catéter. Otro con *Escherichia coli* en hemocultivo y en absceso perianal. Finalmente un paciente que ingresó para diagnóstico de su neoplasia, recibió quimioterapia durante su estancia, presentando neutropenia y fiebre, con sepsis nosocomial por *Staphylococcus coagulasa negativo* aislado en LCR, punta de catéter, exudado faríngeo y bronquial el cual se

reportó como multirresistente y fue adquirido en el hospital. Este paciente falleció.

Muy pocos cultivos cuentan con el reporte de sensibilidad a los antibióticos, por lo que no se puede establecer un patrón de sensibilidad en ellos.

En cuanto al destino final de los pacientes, recibieron manejo ambulatorio con antibiótico en 63% de los casos. Un 8.8% falleció, y el resto se fueron de alta ya sin manejo antibiótico, por haber completado ya esquema. Ninguno de los pacientes regresó en menos de 72 horas, lo cual nos hace suponer que el proceso infeccioso se encontraba controlado con buena respuesta y una buena valoración al momento del egreso del hospital.

La mortalidad en ambos tumores, en los internamientos por neutropenia y fiebre (8.8% de los pacientes estudiados), estuvo relacionada con infecciones, ya sean nosocomiales o las mismas del ingreso, ya que las condiciones del paciente al ingreso son muy importantes, presentando dos de ellos ya al ingreso un choque séptico.

CONCLUSIONES:

Los pacientes pediátricos con meduloblastoma o ependimoma son tratados con cirugía y quimioterapia principalmente, utilizándose radioterapia solo en mayores de 3 años, debido a un mayor riesgo de presentar efectos secundarios a la radioterapia en esta edad pediátrica.

Se ha demostrado que la supervivencia en niños que han recibido quimioterapia adyuvante por presentar tumores de alto riesgo ha mejorado en comparación con los pacientes de bajo riesgo, que no la reciben.

En el Hospital Infantil de México, los pacientes al ser diagnosticados, son sometidos a resección parcial o total, según

reportó como multirresistente y fue adquirido en el hospital. Este paciente falleció.

Muy pocos cultivos cuentan con el reporte de sensibilidad a los antibióticos, por lo que no se puede establecer un patrón de sensibilidad en ellos.

En cuanto al destino final de los pacientes, recibieron manejo ambulatorio con antibiótico en 63% de los casos. Un 8.8% falleció, y el resto se fueron de alta ya sin manejo antibiótico, por haber completado ya esquema. Ninguno de los pacientes regresó en menos de 72 horas, lo cual nos hace suponer que el proceso infeccioso se encontraba controlado con buena respuesta y una buena valoración al momento del egreso del hospital.

La mortalidad en ambos tumores, en los internamientos por neutropenia y fiebre (8.8% de los pacientes estudiados), estuvo relacionada con infecciones, ya sean nosocomiales o las mismas del ingreso, ya que las condiciones del paciente al ingreso son muy importantes, presentando dos de ellos ya al ingreso un choque séptico.

CONCLUSIONES:

Los pacientes pediátricos con meduloblastoma o ependimoma son tratados con cirugía y quimioterapia principalmente, utilizándose radioterapia solo en mayores de 3 años, debido a un mayor riesgo de presentar efectos secundarios a la radioterapia en esta edad pediátrica.

Se ha demostrado que la supervivencia en niños que han recibido quimioterapia adyuvante por presentar tumores de alto riesgo ha mejorado en comparación con los pacientes de bajo riesgo, que no la reciben.

En el Hospital Infantil de México, los pacientes al ser diagnosticados, son sometidos a resección parcial o total, según

la localización y características del tumor y posteriormente ingresan a programa de quimioterapia y algunos de radioterapia. El esquema más utilizado en el Hospital es VP-16, carboplatino y ciclofosfamida, los cuales son altamente mielosupresores, presentando por tanto riesgo de complicaciones secundarias al mismo tratamiento antineoplásico.

Del total de pacientes, el meduloblastoma fue mas frecuente que el ependimoma, e ingresaron con neutropenia y fiebre 35% del total de pacientes. Los eventos más frecuentes fueron la enfermedad diarreica aguda y las infecciones respiratorias.

Los esquemas empleados más frecuentemente corresponden a estos focos (Cefotaxime Amikacina y Cefuroxime Amikacina, respectivamente) sin embargo en muchas ocasiones se observo inicio con Cefalotina Amikacina a pesar de contar con diagnóstico infeccioso localizado. También es importante mencionar que en dos casos se inició manejo con monoterapia (Trimetoprima / Sulfametoxazol, Aciclovir y Ampicilina) los cuales requirieron cambio de antibiótico, ya que se deben cubrir también microorganismos gram negativos en estos pacientes, al ingresar por neutropenia y fiebre y estar comprometida la inmunidad.

Hubo 13 infecciones nosocomiales, las más frecuentes por neumonía e infecciones de vías urinarias.

Se reportaron 4 fallecimientos relacionados con proceso infeccioso, 3 cursando con choque séptico y 1 con sepsis severa.

No hay un porcentaje de positividad de cultivos que permita establecer un diagnóstico oportuno y en muchos casos hay subregistro de infecciones que no nos permite influir positivamente en el curso de la evolución natural de la enfermedad.

Se debe insistir en la necesidad de realizar un buen interrogatorio, exploración física para detectar las infecciones al

ingreso del paciente, así como establecer el mejor esquema antibiótico inicial, que permita una buena evolución tratando de evitar el surgimiento de resistencias antimicrobianas. Para esto es necesario conocer los gérmenes aislados más frecuentemente, tener un mejor porcentaje de positividad en cultivos y sensibilidad de todos ellos.

BIBLIOGRAFIA:

1. Swaiman, Pediatric Neurology Principles and Practice 2nd edition 1994 pp 907 a 914
2. Tomlinson, Scheithauer et al, Medulloblastoma: I. Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Overview Juornal of hild Neurology / vol 7 /april 1992 142-155
3. Chamberlain, et al. Chronic oral VP-16 for recurrent medulloblastoma. Pediatric Neurology vol 17 No. 3 1997, pp 230-234
4. Cruz Hernandez. Tratado de Pediatría 8ª edición Editorial Ergon Madrid 2001, 1775-1779
5. Farwell JR, Dorman et al Central nervous system tumors in children. Cancer 1977; 40: 3123-3132
6. Hung KT, Wu CM, et al, Familial medulloblastoma in siblings; report in one family and review of he literature. Surg neurol 1990;33:341-346
7. Segall HD, Zee CS et al. Computed tomography in neoplasms of the posterior fossa in children. Radiol Clin North Am 1982; 20: 237-253
8. Waluch V, Dyck P: Magnetic resonance imaging of posterior fossa mases, in Wilkins RH, Rengachary SS (eds): Neurosurgery Update. New York McGraw Hill 1990 30-46
9. Pizzo et al. Principles and practice of Pediatric Oncology USA 1989
10. Horowitz ME Kun et al, Feasibility and efficacy of preirradiation chemotherapy for pediatric brain tumors. Neurosurgery 1988; 22:687-690
11. O'Neill Pediatric surgery vol I, 5th edition, Mosby, USA 1998

12. Packer R et al Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 81;690, 1994
13. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics 9th edition Mc Graw-Hill USA 1996 1233-1280
14. Chamberlain MC Recurrent Intracranial Ependymoma in Children: Salvage therapy with oral etoposide. *Ped Neurol* 2001;24 117-121
15. Newton HB et al, Extraneural metastases in ependymoma. *J Neuro-Oncol* 1992; 14: 135-42
16. Goldwein J et al, Intracranial ependymomas in children *Int J Radiat Oncol Biol. Phys* 19: 1497, 1990
17. Robertson et al, Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer group *J Neurosurgery* 88, 695-703, 1998
18. Goldwein MD, et al Recurrent intracranial ependymomas in children. survival, patterns of failure, and prognostic factors *Cancer*. Aug 1990 66: 557-563.
19. Caltenco, Gómez Barreto, Calderón Jaimez, Manejo del paciente neutropénico febril, *Bol Med Hosp infant Mex volumen* 57 número 7 julio 2000
20. Hughes, Armstrong, Bodey et al, 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer *CID* 2002;34 (15 march)
21. Aquino VM, Pappo a et al, the changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. *Pediatr infect Dis J* 1995; 14: 140-3

22. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer emphasis on grampositive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 490
23. Jones RN. Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile spatients with neutropenia. *Clin Inf Dis* 1999; 29:495-502
24. Martínez Avalos et al, en *Urgencias en Pediatría Hospital Infantil de México federico Gómez. Rodríguez, Valencia (eds), McGraw Hill Julio 2002* 875.
25. Pizzo PA fever in the immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999, 341: 893-900
26. Mermel LA Farr BM et al Guidelines for the management of intravascular catéter related infection. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 40-60
27. Guerrant RL, et al, Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis J* 2001; 32:331-50
28. Adamkiewicz TV et al Peripheral vs central blood cultures in patients admitted to a pediatric oncology ward. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:556-8
29. Riikonen P, Saarinen UM, Makiperna. Recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia, a double blind placebo-controlled study in children. *Ped Infect Dis J* 1994; 13: 197-202
30. Santos Sanchez, Tesis de Posgrado de Pediatría Médica. Evaluación de la terapia empírica en 100 pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda L1 que cursan con neutropenia y fiebre. UNAM, Hospital Infantil de México, 2001

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANEXO A.

HOJA DE CAPTURA DE DATOS:

Nombre: _____ Edad: _____ Registro: _____

Episodio #
Fecha _____ de _____ ingreso: _____ fecha
egreso: _____
#días _____

Fecha de última Quimioterapia: _____ Número de
días postquimioterapia al ingreso: _____
Tipo de quimioterapia: _____

Radioterapia: si _____ no _____

Factor estimulador de granulocitos: Si: _____ No: _____

Diagnóstico infeccioso al ingreso: _____

Infección nosocomial: si: _____ no: _____
Cuál: _____

- Esquema antibiótico inicial:
1. Cefalotina-Amikacina: _____
 2. Cefuroxime-Amikacina: _____
 3. Cefotaxime-Amikacina: _____
 4. Clindamicina-Amikacina: _____
 5. Otro: _____

Número de cambios de antibiótico: _____

- Evolución final:
- a. Egreso con antibiótico ambulatorio:
 - b. Egreso sin antibiótico ambulatorio:
 - c. Fallece: si _____ no _____
Causa: _____
 - d. Egresada y acude nuevamente en menos de 72
hrs _____

Biometría hemática al ingreso:

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

Cultivos positivos:

cultivo y sitio:

Fecha:

Germen:

Sensibilidad:

Número de cultivos tomados:

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