

11237
280

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ**

**COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LINFOMA NO HODGKIN**



PARA OBTENER EL TITULO DE PEDIATRIA MEDICA

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2003

REALIZA:

DR. LAURO VEGA FLORES

**DIRECTORA DE TESIS:
DRA. AURORA MEDINA SANSON
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA
DEL HIMFG**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



**SUBDIVISION DE EVALUACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

FEBRERO 2003



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

AGRADECIMIENTOS

A todos los niños del mundo, por quienes luchó día a día contra las enfermedades; la imagen de Dios hecha materia humana, por quienes elegí esta especialidad, por su sonrisa franca que al mostrarla, muestran las puertas del cielo. A todos los que se han adelantado en el camino y hoy, gozan la dicha de estar en el reino supremo y quienes ahora se convierten en nuestros ángeles guardianes y guían nuestras mentes y manos para luchar por los que quedan.

A todas las personas que me han dejado ser su amigo, pues gracias a ello, mi corazón emana los sentimientos, palabras, impulsos que hay en él.

A la Dra. Aurora Medina quien me orientó y apoyó en todo momento para realizar este trabajo, por su paciencia, por ser el instrumento por medio del cual muchos niños obtienen la salud y por su calidad humana que nos inspira para tomarla como ejemplo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA

A las tres mujeres que más amo.

A mi madre:

A quien debo la vida, y que me impulso a luchar siempre contra corriente, poniendo el ejemplo en sí misma y saliendo adelante día a día para encarar los problemas, quien con su simpatía, generosidad y forma de ser, forjaron el carácter que hoy tengo.

A mi esposa:

No hay palabras para describir el amor que siento por ella, ni para agradecerle a Dios por ponerla en el tiempo y el lugar justo para conocerla, quien ha sido el ángel guardián que vela mi camino, que me estimula cuando estoy decaído y hombro con hombro camina a mi lado para salir adelante, saltando obstáculos y diciéndome día a día "Tú puedes".

A mi hija:

El motor de mi vida, mi fuente de inspiración, mi razón de vivir, lo que da sentido a mi vida y por quien lucho día a día para dar lo mejor. El rostro que miro en todos los niños que atiendo, la energía de luchar ante lo imposible, la creación dividida de Dios manifestada a su imagen y semejanza.

**TESIS CON
FALLA DE COPIADO**

INDICE

Antecedentes	2
Patogénesis	3
Clasificación	4
Estadificación	6
Presentación Clínica	6
Diagnóstico	8
Tratamiento	9
Infección y Cáncer	10
Planteamiento del Problema	15
Justificación	15
Objetivos	16
Diseño de la investigación	17
Metodología	17
Definiciones Operativas	19
Análisis Estadístico	21
Resultados	22
Tablas	29
Gráficas	31
Discusión	34
Conclusiones	37
Bibliografía	39

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON LINFOMA NO HODGKIN**

TESIS CON
FALLA DE CUBRER

ANTECEDENTES

DEFINICIÓN

Los linfomas no Hodgkin (LNH) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación clonal de precursores linfohematopoyéticos que normalmente forman parte del sistema inmune.

EPIDEMIOLOGÍA

Según el programa SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) del National Cancer Institute, entre los años 1985 y 1990, la incidencia anual promedio de linfomas en Estados Unidos en niños blancos fue de 9.1 por millón y en niños negros 4.6 por millón. En Africa ecuatorial la incidencia es de 5-10 casos por 100 000 niños menores de 16 años de edad.

Los LNH representan la tercera neoplasia maligna en niños, sólo precedidos por la Leucemia Aguda Linfoblástica y los tumores del Sistema Nervioso Central. En los Estados Unidos se diagnostican aproximadamente 600 casos nuevos de LNH cada año. ¹

Ocurre con mayor frecuencia en pacientes de sexo masculino, con una relación de 3-4:1 y es una y media a dos veces mas frecuente en niños blancos que en negros. Existen dos pequeños picos de incidencia del LNH, el primero ocurre entre los 6 y 7 años y el segundo de los 12 a los 14 años.

TEHS CON
FALLA DE ORIGEN

PATOGENESIS.

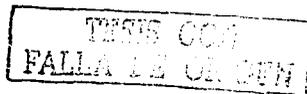
Al igual que en otras neoplasias linfoides malignas, los LNH se desarrollan como consecuencia de la proliferación de una célula transformada que adquiere la capacidad de multiplicarse descontroladamente. Los eventos que llevan a la transformación maligna son complejos y multifactoriales.

Durante la linfopoyesis normal, los precursores linfoides tienen alto riesgo para mutar de manera espontánea, especialmente durante el proceso de rearreglos génicos, en que éstas células muestran gran actividad proliferativa. La patogénesis molecular es similar a la de la mayoría de los cánceres y la transformación maligna generalmente resulta de una mutación única, aunque puede atribuirse a efectos de múltiples eventos mutacionales.

Además de los factores genéticos, se han identificado factores ambientales, infecciones virales e inmunodeficiencias que participan en la producción de LNH.³

La infección por malaria y virus *Epstein Barr* (VEB) se ha asociado con un incremento en la incidencia de linfoma tipo Burkitt. En Africa ecuatorial el LNH tipo Burkitt es endémico y el 95% de estos casos se asocian a infección por el VEB. Más recientemente se ha identificado a *Helicobacter pylori* como agente implicado en la patogénesis de algunos linfomas de estomago, ya que induce la proliferación de ciertos tipos de linfocitos²

Se sabe también que los pacientes que reciben radiación y quimioterapia son más propensos a desarrollar LNH.



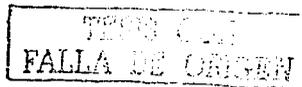
CLASIFICACIÓN

Son diversos los sistemas que se han diseñado para clasificar histológicamente a los LNH.

Para la clasificación histológica de los LNH, se han diseñado múltiples sistemas. En 1982 se propuso un programa de trabajo para uso internacional (Working Formulation for Clinical Usage) con el fin de lograr un mejor entendimiento y reproducibilidad entre los seis principales sistemas de clasificación entonces vigentes. Aún continúa siendo la más ampliamente usada para LNH, sin embargo, es puramente morfológica y no se basa en métodos inmunológicos.

En 1993 tuvo lugar el Consenso Internacional sobre neoplasias linfoides, proponiéndose una clasificación que separa entidades en base a características histológicas, inmunológicas, genéticas, presentación y curso clínico, la Clasificación Revisada de Linfomas Europeo-Americana (REAL)⁴, que en términos generales distingue tres categorías principales de neoplasias linfoides malignas: Células B, Células T/NK y Enfermedad de Hodgkin y por lo tanto incluye a todas las leucemias linfoides y linfomas hasta ahora reconocidos. Esta clasificación aportó nuevas entidades en base a características inmunológicas y genéticas, sin embargo requiere el uso de técnicas de inmunohistoquímica, incluyendo biología molecular, que no siempre están disponibles en los centros que tratan pacientes con cáncer. Esta clasificación ha superado a las anteriores en varios aspectos.

En los niños, más del 90% de los LNH son neoplasias de alto grado (agresivas) que en los distintos sistemas de clasificación comprenden tres histotipos principales, prácticamente equivalentes, de manera que al menos en niños la nueva clasificación no ha tenido implicaciones pronósticas y terapéuticas significativas.



Mientras que en adultos los LNH suelen ser neoplasias de bajo grado o de grado intermedio de malignidad, en niños mas del 95% de los LNH representan neoplasias de alto grado, que comprenden tres variedades histológicas comunes a los diferentes sistemas de clasificación: Linfoma de Burkitt, Linfoblástico y de Células Grandes.⁵

LINFOMA DE BURKITT Y SIMILARES

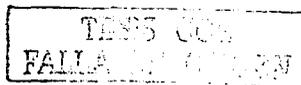
Representa alrededor del 40% de los LNH en pediatría. Se trata de una neoplasia de células B que expresa tanto cadenas pesadas μ , como cadenas ligeras κ o λ . Son características las translocaciones que involucran al cromosoma 8, en el locus del protooncogen MYC, y a los cromosomas 14, 2 y 22, en donde se encuentran codificadas las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulinas. Las células del LNH tipo Burkitt son morfológica y citogenéticamente indistinguibles de las de la Leucemia Aguda Linfoblástica L3.

LINFOMA LINFOBLÁSTICO

Constituye aproximadamente 30% de los LNH de los niños, y comparte características clínicas, morfológicas y biológicas con las Leucemias Agudas Linfoblásticas de células T o de precursores de células B. En más de la mitad de los casos de LNH o leucemia de células T se han identificado translocaciones que afectan los loci de los receptores α , β y δ de células T, que se encuentran en los cromosomas 7 y 14.

LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES

Se presenta en aproximadamente 30% de los casos de niños con LNH. Casi la tercera parte de ellos son linfomas de células grandes anaplásicos, que muestran en su mayoría inmunofenotipo T. El resto corresponde a linfomas



difusos de células B y una pequeña proporción a linfomas T periféricos. El linfoma anaplásico se asocia característicamente con la translocación 2,5.⁵

ESTADIFICACION

Actualmente existen varios sistemas para la estadificación de los LNH . En niños, uno de los más empleados es el del Hospital Saint Jude (St. Jude Childrens Research Hospital): que toma en cuenta la presentación característicamente extraganglionar de estas neoplasias en niños y su diseminación hematológica. ⁶ El cuadro 1 muestra el sistema de estadificacación para LNH diseñado en el Hospital Saint Jude.

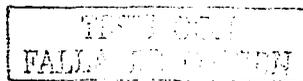
PRESENTACION CLINICA.

Los LNH en los niños son característicamente extraganglionares y pueden afectar tejido linfoide de la pared intestinal, timo, tejidos blandos, hueso, anillo de Waldeyer además de cualquiera de las regiones ganglionares

La presentación clínica está estrechamente relacionada con el subtipo histológico y depende por supuesto del sitio primario y la extensión de la enfermedad.⁷

Burkitt y similares.

Es típicamente infradiafragmático, la forma esporádica involucran por lo general abdomen y cuello, ocasionalmente órbita, huesos de la cara y región paraespinal. La forma endémica se presenta como una masa en mandíbula en la mitad de los casos, aunque puede también localizarse en abdomen. La participación de ileon distal, apéndice o ciego puede producir invaginación



intestinal dando lugar a un cuadro abdominal agudo con dolor y obstrucción intestinal con o sin fiebre. Otros pacientes se presentan con crecimiento masivo del abdomen, resultante de tumores abdominales, pélvicos, retroperitoneales u ováricos que pueden acompañarse de ascitis.

Linfoblástico

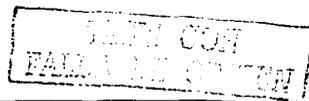
Generalmente tiene localización supradiafragmática con o sin invasión extratorácica. De manera característica se presenta como tumor mediastinal que con frecuencia se acompaña de derrame pleural. Este tumor ocasionará en algún momento compresión de la vía aérea produciendo tos, taquipnea, quejido y dificultad respiratoria. Puede también comprimir la vena cava superior. El hígado y bazo pueden estar afectados, aunque son raros como sitio abdominal primario aislado.⁸

Células Grandes.

Su crecimiento es generalmente menos rápido que el de las dos variedades anteriores. Puede presentarse como tumor cervical, mediastinal anterior o como tumor abdominal. Esta variedad histológica es la que más se asocia con sitios primarios poco comunes como piel, testículos, ojo, hueso y Sistema Nervioso Central.⁹

Cualquiera de las variedades puede diseminarse a médula ósea y sistema nervioso central, aunque esto es menos frecuente en el LNH de células grandes.

Los Linfomas no Hodgkin en niños especialmente los subtipos Burkitt y Linfoblástico son neoplasias con rápida velocidad de crecimiento y



frecuentemente se acompañan de síndrome de lisis tumoral que puede ocurrir antes o una vez iniciado el tratamiento y se debe a la destrucción de las células neoplásicas que liberan a la circulación sustancias intracelulares de las cuales las más importantes son el potasio, ácido úrico y fósforo, dando lugar a la triada característica de hiperuricemia, hipercalemia e hiperfosfatemia,¹⁰

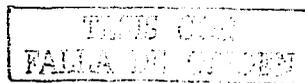
DIAGNOSTICO.

Ante la sospecha de LNH la evaluación diagnóstica debe encaminarse a la confirmación patológica precisando la variedad histológica, a definir la extensión de la enfermedad y a determinar si existen o no complicaciones que requieran manejo de urgencia.

La evaluación diagnóstica es similar para las distintas variedades histológicas de LNH, con algunas diferencias determinadas por el sitio primario y la presencia de situaciones de urgencia.

En todos los casos debe hacerse historia clínica y examen físico completos, con especial atención en hígado, bazo y regiones ganglionares, testículos, pares craneales, fondo de ojo y piel.

Debe realizarse cuenta sanguínea y aspirado/biopsia de médula ósea en ambas crestas ilíacas, examen de líquido cefaloraquídeo para estudio citoquímico y análisis citomorfológico, análisis de líquido de derrame pleural ó ascitis en caso de estar presentes para búsqueda de células malignas por citocentrifugación y estudios de imagen como radiografía de tórax para búsqueda de masa mediastinal, serie ósea y tomografía axial computarizada (TAC) en niños con tumores primarios de cabeza y cuello e intraabdominales, además de TAC craneal simple y contrastada cuando se tenga la sospecha clínica de infiltración a SNC además de biopsia de testículo en caso de crecimiento testicular uni o



bilateral. Se deben realizar además otros estudios dependiendo de lo comprometido del sistema nervioso central.^{11,12}

TRATAMIENTO

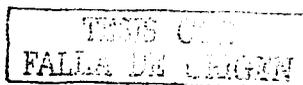
La efectividad del tratamiento depende del diagnóstico exacto, de la correcta estadificación y de la separación de grupos de riesgo en base a factores pronósticos reconocidos.

Dos hechos marcaron una diferencia en el tratamiento de los LNH, en primer lugar, el reconocer la necesidad de un tratamiento sistémico basado en quimioterapia con multiagentes, y en segundo, el dirigir este tratamiento a histología y etapa.¹³

En LNH Linfoblástico se emplean protocolos semejantes a los empleados para Leucemias Agudas Linfoblásticas de Alto Riesgo por 18 y 24 meses dependiendo de la etapa.

En LNH tipo Burkitt localizado se reportan buenos resultados con solo dos meses de tratamiento, con combinaciones que incluyen Ciclofosfamida. En etapas avanzadas los esquemas con mejores resultados utilizan dosis altas de Ciclofosfamida o Ifosfamida, con Citarabina y altas dosis de Methotrexate por 2 a 6 meses.

El manejo del LNH de Células Grandes no está completamente definido y es recomendable tomar en cuenta el inmunofenotipo, se acepta que los linfomas de estirpe B sean tratados de acuerdo a la etapa con los esquemas empleados para Linfoma de Burkitt y se sugiere emplear otros esquemas para inmunofenotipo T.¹⁴



En las diferentes variedades de LNH, la cirugía tiene un papel limitado a la toma de biopsias y a la resección de masas abdominales pequeñas cuya extracción no implique cirugías mutilantes.¹⁵

La radioterapia que constituye una forma de tratamiento local está prácticamente limitada al manejo de la enfermedad en Sistema Nervioso Central y testículo.¹⁶

INFECCION Y CANCER

La neutropenia febril es un problema importante debido a que es causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica. Requiere actuación rápida, además, hay que tener en cuenta que estos pacientes presentan una característica especial: la ausencia de neutrófilos que impide una correcta respuesta inflamatoria, por lo que están ausentes los signos localizados habituales de las infecciones, cuando los neutrófilos son <100 el riesgo de bacteriemia es 20% y la sepsis es mortal en 47% frente a 14% si el conteo de neutrófilos (NT) es >1000 .¹⁷

Cuando un niño neutropénico presenta un episodio febril, la causa más frecuente es la infección bacteriana. Entre 48% y 60% de los pacientes neutropénicos quienes tienen fiebre, tienen una infección establecida u oculta. Los sitios primarios de infección, frecuentemente incluyen el tracto alimentario, cuando la quimioterapia induce daño a la mucosa con invasión subsiguiente de organismos oportunistas. Sin embargo, los pacientes con neutropenia crónica, tienden a presentar infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones periodontales e infecciones en piel; similarmente, el daño a tegumentos por procedimientos invasivos tales como colocación de accesos vasculares, pueden servir como un portal a la infección.¹⁸

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las causas más frecuentes de neutropenia son:

- A) El uso de quimioterapia con efecto mielosupresor. Los pacientes presentan un punto de mayor neutropenia llamado nadir, el cual va de 7 a 14 días después de quimioterapia, esto puede variar y algunas drogas causan nadir hasta de 63 días con neutropenia prolongada, su recuperación va de 8 a 89 días.
- B) La radiación, que induce neutropenia relacionada con la cantidad de exposición, especialmente cuando se radian sitios con mayor contenido de médula ósea como la columna vertebral o la pelvis. y si el sitio irradiado es un área de producción de médula ósea.
- C) Procesos infecciosos que afectan al sistema inmune como son cáncer, infección por HIV, ó alteraciones autoinmunes. La neutropenia es prolongada o se incrementa el riesgo en edades avanzadas, desnutrición, tratamientos múltiples ó prolongados ó con medicamentos recurrentes,¹⁹

Las vías respiratorias altas son uno de los sitios de infección más frecuente En las vías respiratorias bajas se producen neumonías producidas por *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter sp*, si el proceso se hace refractario hay que sospechar en micobacterias ó sobreinfección por hongos. La esofagitis secuencial a la mucositis oral es causada por los mismos gérmenes de las vías respiratorias altas²⁰. Un cuadro grave es la tiflitis ó celulitis del ciego, que en un 30% es mortal y se asocia con choque séptico, diarrea y fiebre alta, los gérmenes responsables son gram negativos aerobios y anaerobios, la *Pseudomonas aeruginosa* y el *Clostridium septicum*. El 6% de los episodios febriles se produce por celulitis perirectal y abscesos perianales, la sintomatología esencial es dolor anal e intervienen microorganismos anaerobios. El 15% corresponde a infecciones de piel y mucosas dañados por el tumor ó el tratamiento. Los gérmenes comunes son la *Pseudomonas aeruginosa* y los gram positivos como *Staphilococo epidermidis* y *aureus*²¹. Otras

infecciones son las urinarias aunque son menos frecuentes, salvo que existan factores desencadenantes como la presencia de sondas urinarias. Sólo el 5% de las infecciones en estos pacientes son producidas por gérmenes anaerobios. Las infecciones por micobacterias (*Lysteria monocitógenes*, *Nocardia asteroides*, *Salmonellas* y *Legionella*) tienen importancia no por la frecuencia sino por la gravedad del caso, pues son de muy difícil identificación y el tratamiento es habitualmente crónico. La sobreinfección micótica más frecuente es por *Cándida* y por *Aspergillus*. Su aislamiento es difícil, costoso y tardío. En un estudio retrospectivo de 2000 pacientes, realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se encontraron como focos infecciosos: faringoamigdalitis 18.2%, otitis media aguda 14%, gastroenteritis 10.5%, neumonías 6.3%, celulitis 5.6%, sinusitis 2.8%, infección de vías urinarias 2% y pacientes sin foco infeccioso aparente 38%²². El signo que suele estar presente es la fiebre y si el paciente presenta neutropenia severa pueden no estar presentes los síntomas típicos de infección.

Una vez establecido el diagnóstico de neutropenia febril, hay que iniciar un tratamiento antibiótico de amplio espectro, su justificación estriba en que el 50 al 70% de las fiebres son de origen infeccioso y pueden tener un curso fulminante. La mortalidad se aproxima al 10%. La pauta clásica que debe considerarse como estándar consiste en administrar un antibiótico betalactámico con actividad antipseudomona y un aminoglucósido, ya que hay que cubrir en primer lugar los bacilos gram negativos que son los de peor pronóstico, especialmente la *Pseudomonas aeruginosa*, asociada con mortalidad de 33 a 75%²⁸. El tratamiento debe mantenerse hasta la resolución de la neutropenia ó el séptimo día interrumpirse y entonces mantenerse en observación por 24 horas. Si no hay respuesta inicial al tercer día, hay que sacar nuevos hemocultivos y añadir vancomicina al tratamiento y si no tenía, agregar aminoglucósido.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Si a las 72 horas persiste la fiebre hay que añadir anfotericina B ya que el 33% de los pacientes desarrolla micosis. Las indicaciones para agregar anfotericina B son: a) fiebre por mas de 7 días, b) fiebre que reaparece después de una semana en individuos con neutropenia persistente, c) fiebre persistente ó recurrente en el momento de normalizar la neutropenia, d) dolor a la palpación en senos paranasales e hinchazón facial, e) lesiones ulcerosas nasales con escaras negras, f) infiltrados pulmonares que persisten a pesar de usar antibióticos de amplio espectro y g) aparición de nuevas lesiones²³

La Infectious Disease Society of América (IDSA) recientemente presentó las guías para el manejo de los pacientes con neutropenia y fiebre que reconocen que estos pacientes deben reconocerse y categorizarse en relación al riesgo, considerándose de alto riesgo si la fiebre dura más de 48 horas, si el paciente clínicamente luce enfermo y tiene un cultivo positivo o infección discernible, teniendo algún signo de sepsis durante el episodio febril ó un conteo celular <100, en este caso, la IDSA recomienda continuar tratamiento antibiótico de amplio espectro intravenoso por 7 días y en caso de no responder adecuadamente al tratamiento, ampliar el espectro agregando vancomicina, anfotericina B o una combinación de éstas terapias²⁴

TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

CUADRO 1. Sistema de Estadificación del Hospital St. Jude para Linfoma no Hodgkin

ETAPA I.

Un ganglio o área anatómica única (excluyendo mediastino y abdomen)

ETAPA II.

Tumor único extraganglionar con invasión a ganglios regionales.

Dos o más áreas ganglionares en el mismo lado del diafragma

Dos tumores extraganglionares con o sin invasión a ganglios regionales a un solo lado del diafragma.

Tumor primario del tracto gastrointestinal, generalmente del área ileocecal con o sin invasión a ganglios mesentéricos solamente cuando se limita a un segmento del intestino con o sin invasión de ganglios mesentéricos asociados y el tumor primario puede ser microscópicamente resecaado en forma completa por excisión segmentaria.

ETAPA III.

Dos o más tumores extraganglionares a ambos lados del diafragma

Dos o más áreas ganglionares en ambos lados del diafragma

Tumor torácico primario

Enfermedad intraabdominal extensa

Todos los tumores paraespinales o epidurales

ETAPA IV

Cualquiera de los arriba mencionados, con invasión inicial a Médula Osea, Sistema Nervioso Central o ambos.

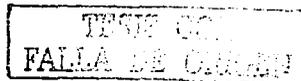
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las infecciones más frecuentes, sus características y los gérmenes causales más comunes en pacientes con Linfoma no Hodgkin dentro del Hospital Infantil de México Federico Gómez y cuál es el impacto de estos procesos infecciosos en la mortalidad de esta neoplasia?

JUSTIFICACIÓN

Considerando que los Linfomas no Hodgkin ocupan el tercer lugar dentro de las neoplasias malignas en la población pediátrica, tanto en nuestro hospital como casi todo el mundo, y que se trata además de neoplasias con alto índice de curación, en que los tratamientos antineoplásicos tienden a reducir la intensidad, con el fin de limitar la toxicidad sin comprometer la sobrevida es esperado que estos pacientes desarrollen con menor frecuencia complicaciones infecciosas graves. Esto hace necesario conocer las características de los procesos infecciosos que ocurren en los pacientes con LNH en nuestra población. Lo anterior con el fin de identificar factores de riesgo, su impacto en la sobrevida, mortalidad asociada, tipos de microorganismos y patrones de sensibilidad o resistencia antimicrobiana, entre otras cosas Este conocimiento servirá de referencia para realizar modificaciones a los esquemas de quimioterapia actualmente empleados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, además de que respaldará la selección esquemas antimicrobianos



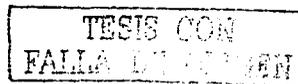
OBJETIVOS

GENERAL.

Conocer las características de los eventos infecciosos que se presentan en el paciente con Linfoma no Hodgkin dentro de nuestro hospital y su impacto en la mortalidad.

ESPECIFICOS.

1. Describir los tipos mas frecuentes de infección en el paciente con linfoma no hodgkin
2. Describir las características de la población de los pacientes con linfoma no Hodgkin.
3. Conocer los microorganismos predominantes en los diferentes procesos infecciosos que se desarrollan en el paciente con linfoma no Hodgkin, así como su sensibilidad y resistencia.
4. Correlacionar el tipo de LNH con la frecuencia y severidad de los procesos infecciosos



DISEÑO DE LA INVESTIGACION

El presente trabajo constituye un estudio tipo cohorte retrospectivo

METODOLOGIA

UNIDAD DE INVESTIGACION

Linfomas No Hodgkin en niños

VARIABLES

1. Variedad histológica de Linfoma no Hodgkin
2. Número de episodios infecciosos a lo largo del tratamiento
3. Foco Infeccioso: identificado o no evidente (por evento)
4. Momento de aparición de la infección (No de días después de quimioterapia)
5. Grado de neutropenia al diagnóstico de infección .
6. Fiebre
7. Esquema antibiótico empleado
8. Aislamiento: microorganismo, sitio y sensibilidad (por evento)
9. Desarrollo de Complicaciones Graves
10. Evolución del Proceso Infeccioso: resolución o muerte

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad: 0 a 18 años
- Diagnóstico de Linfoma no Hodgkin establecido por estudio histopatológico
- Pacientes manejados con los protocolos de tratamiento del HIM para LNH durante el periodo comprendido del 01 de enero de 1996 al 31 de diciembre del 2000

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Tratamiento fuera del HIM
- Falta de definición de la variedad histológica
- Pacientes que no hayan iniciado quimioterapia por rechazo al tratamiento o fallecimiento antes de iniciar tratamiento

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expedientes incompletos

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DEFINICIONES OPERATIVAS

NEUTROPENIA. Se entiende como la cuenta de neutrófilos totales menor a 500/mm³ o una cuenta menor de 1000 con predicción a declinar a < 500mm³

FIEBRE: Temperatura oral única mayor o igual a 38.3 grados o bien mayor o igual a 38 grados por mas de una hora.

INFECCION GRAVE: aquella que pone en peligro la vida o la función de un órgano vital (neumonía, endocarditis, neuroinfección, celulitis periorbitaria, colitis neutropénica, septicemia, choque séptico)

NEUMONÍA: Infección del parénquima pulmonar que puede presentarse clínicamente con tos, dolor torácico, expectoración, dificultad respiratoria y ataque al estado general, fiebre, y a la exploración física con hipoventilación, soplo tubario, submatidez e incremento de vibraciones vocales, polipnea, dificultad respiratoria y que en la radiografía se observa infiltrado pulmonar, condensación ó áreas de condensación.

INFECCIÓN RELACIONADA A CATÉTER: La superficial con presencia de eritema, dolor, induración y/o secreción purulenta en el sitio de inserción o trayecto del catéter. Y la infección profunda se manifiesta además por datos de respuesta inflamatoria sistémica, encontrándose positivos tanto hemocultivo central como periférico para el mismo microorganismo.

CELULITIS PERIANAL. Es un proceso inflamatorio de la piel y tejido celular subcutáneo, localizado a la zona periférica al ano, y que se manifiesta por presentar fisuras, ulceraciones, dolor, hiperemia o necrosis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

COLITIS NEUTROPENICA: Inflamación y/o ulceración de la mucosa del intestino delgado o grueso, y clínicamente presenta dolor abdominal, disminución o ausencia de ruidos intestinales, distensión abdominal, vómitos.

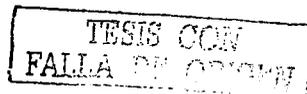
SEPSIS: Es la respuesta sistémica a una infección, es un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con sitio localizado de infección.

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA: Se manifiesta por dos o más de las siguientes condiciones: a) sospecha: temperatura mayor de 38 grados centígrados, frecuencia cardíaca y respiratoria por arriba de percentila 50 para la edad, PaCo₂ menor de 24 (DF) o menor de 32 (smn), leucocitos más de 12,000 ó menor de 500/mm³ ó más del 10% de bandas: b) alta probabilidad: lactato mayor de 2mmol/lit, HCO₃ menor de 16 con o sin alteración de pH PaO₂/Fio₂ menor de 200 oliguria, alteración del estado mental. c) certeza: uno o más de los anteriores más cualquiera de los siguientes: hipotensión arterial por debajo de percentila 50 para la edad, datos de disfunción orgánica, lactato arterial mayor de 5mmol/lit y/o PvO₂ menor de 30²⁵

CHOQUE SÉPTICO: Síndrome agudo caracterizado por una perfusión tisular insuficiente para satisfacer las demandas metabólicas de los órganos vitales. Se presenta como sepsis e hipotensión arterial con datos de bajo gasto cardíaco e hipoperfusión tisular que puede incluir acidosis láctica. Oliguria o alteración del estado mental y que no revierte con cargas de soluciones intravenosas requiriendo apoyo aminérgico.

MUCOSITIS. Se refiere a la inflamación y pérdida de la contigüidad de las membranas mucosas oral, nasofaríngea, esofágica o gastrointestinal. Se manifiesta por lesiones dolorosas, ulcerativas con eritema.

INFECCION NOSOCOMIAL. se presenta durante la estancia intrahospitalaria o en menos de 72 horas posteriores al egreso del paciente al domicilio.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se empleará estadística descriptiva utilizando frecuencias y porcentajes, medias y rangos de las variables analizadas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se revisaron retrospectivamente los expedientes clínicos de 104 pacientes con diagnóstico de LNH atendidos en el departamento de oncología del HIM en el periodo comprendido de enero de 1996 a diciembre 2000. Se eliminaron 6 pacientes por no contar con el expediente, 7 por cambio posterior en el diagnóstico y 4 que abandonaron antes de iniciar tratamiento.

De los 87 expedientes analizados, 32 fueron de sexo femenino y 55 de sexo masculino (relación M:F 1.7:1). La edad media para todo el grupo fue de 86 meses con un rango de 14 a 199 meses. Las variedades histológicas fueron Burkitt y similares en 33 casos (37.9%); Linfoblástico en 18 (20.6%) y Células Grandes en 36 (41.5%). El cuadro 1 muestra las características generales de estos 91 pacientes de acuerdo a la variedad histológica. La gráfica 1 muestra la frecuencia de eventos infecciosos en cada variedad histológica.

De acuerdo con los protocolos de tratamiento para LNH empleados en el HIM, el esquema fue asignado en base a la variedad histológica y etapa. El Anexo 1 describe los esquemas de tratamiento empleados en el HIM en cada variedad histológica.

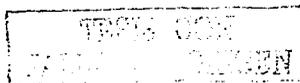
Se hicieron dos tipos de análisis:

1.- Por una parte los pacientes fueron analizados en función de la variedad histológica, ya que cada una de ellas constituye una entidad diferente que requiere manejo distinto e implica diferentes grados de toxicidad. Para este fin se evaluaron el número total de ciclos y la cifra eventos infecciosos a lo largo del tratamiento para estimar la frecuencia de infecciones, sus características y evolución en cada tipo de LNH.

2.- Posteriormente se analizó conjuntamente todo el grupo con el fin de conocer en pacientes con características semejantes en cuanto a grado de neutropenia y tipo de proceso infeccioso la evolución, efectividad de los esquemas antibióticos empleados, y tipos de gérmenes.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS DE ACUERDO A LA VARIEDAD HISTOLOGICA

LNH tipo Burkitt y similares



En este grupo de 33 pacientes, 6 correspondieron a etapas tempranas (I y II) y 27 a etapas avanzadas (III y IV).

Los pacientes con etapas tempranas fueron manejados con 4 ciclos de quimioterapia y ninguno de ellos desarrolló complicaciones infecciosas durante el tratamiento.

Los pacientes con etapas avanzadas recibieron un total de 8 ciclos (186 ciclos totales para todo el grupo). Se presentaron 29 eventos infecciosos (ocurrieron en 15.5% del total de ciclos aplicados). Hubo 6 casos (18%) que no desarrollaron ningún evento infeccioso durante el tratamiento. En los pacientes que se infectaron el promedio de eventos a lo largo del tratamiento fue de 1.1 (rango 1-3).

De los 29 eventos infecciosos registrados, todos se presentaron con fiebre y neutropenia, que fue leve en 11 casos, moderada en 14 y severa en 4 pacientes. El evento infeccioso inició en un promedio de 7.7 días (rango 1 a 21) posteriores al comienzo de la quimioterapia. No nos fue posible precisar el inicio de la neutropenia, pues no se hicieron biometrías hemáticas seriadas en ningún caso.

Dentro de este grupo hubo 10 fallecimientos, 2 fueron debidos a complicaciones quirúrgicas y 8 a complicaciones inherentes al uso de quimioterapia antineoplásica, de los cuales una fue por hemorragia relacionada con trombocitopenia. Siete fallecimientos estuvieron directa o indirectamente relacionados con infecciones, lo que corresponde al 70% de las muertes. La sobrevida global en los pacientes con LNH tipo Burkitt fue de 70%.

LNH Linfoblástico

En este grupo de 18 pacientes, sólo uno correspondió a etapa temprana (II) y 17 a etapas avanzadas (III y IV). De acuerdo con los esquemas de tratamiento del HIM, este

niño fue manejado con 18 meses de quimioterapia y durante el tratamiento sólo presentó un cuadro de faringitis que no ameritó hospitalización.

De los 17 pacientes con etapas avanzadas ocho de ellos no presentaron ningún evento infeccioso y 9 sí cursaron con infecciones durante el tratamiento. En estos 9 casos se presentaron 20 eventos infecciosos, lo que representa un promedio de 2.2 eventos por paciente (rango 1-3).

De los 20 eventos infecciosos registrados, 17 se presentaron con neutropenia, que fue leve en 8 casos, moderada en 9 y severa en 3, acompañada de fiebre en todos ellos.

El inicio del evento infeccioso fue de 5.1 días en promedio, con un rango de 1 a 16 días posteriores al inicio de la quimioterapia. No fue posible precisar el día de inicio de la neutropenia, pues no se hicieron biometrias hemáticas seriadas en ningún caso

Dentro de este grupo hubo 6 fallecimientos, 2 de ellos estuvieron directamente relacionados con progresión de la neoplasia y 4 a complicaciones inherentes al uso de quimioterapia antineoplásica, todas ellas directa o indirectamente relacionados con infecciones, lo que corresponde al 66.6% de las muertes. La sobrevida global en los pacientes con LNH Linfoblástico fue de 66.7%.

LNH de Células Grandes

En este grupo de 36 pacientes, hubo 6 etapas tempranas (I y II) y 30 etapas avanzadas (III y IV). Hubo 4 casos de linfoma cutáneo con esta histología, todos ellos se manejaron con el esquema para etapa avanzada. De acuerdo con los esquemas de tratamiento del HIM, todos recibieron el mismo esquema, con diferencia en el número de ciclos, que fue de 4 para etapas tempranas y de 6 para etapas avanzadas.

En este grupo se presentaron 37 eventos infecciosos en 24 pacientes (hubo 12 casos que no desarrollaron ningún evento infeccioso durante el tratamiento). Ocho de los cuadros infecciosos ocurrieron dentro de los 6 pacientes con etapas tempranas y 29 en los 30 casos con estadios avanzados. El promedio de cuadros infecciosos a lo largo del tratamiento en los 24 pacientes fue de 1.5 por paciente (rango 1-3). De estos 37

eventos infecciosos registrados, 34 se relacionaron con neutropenia, que fue leve en 16 casos, moderada en 15 y severa en 6, y se acompañaron de fiebre en 35.

La recuperación de la cifra de neutrófilos inició en un promedio de 6.7 días (rango 2 a 15).

Dentro de los pacientes con LNH de células grandes hubo 7 fallecimientos, todos ellos debidos a complicaciones inherentes al uso de quimioterapia antineoplásica, de las cuales 2 fueron eventos hemorrágicos. Cinco de las muertes estuvieron directa o indirectamente relacionados con infecciones, lo que corresponde al 71.4% de las defunciones ocurridas en este grupo. La sobrevivida global en los pacientes con LNH de células grandes fue de 80.6%.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN TODO EL GRUPO

Se registraron un total de 86 eventos infecciosos en este grupo de 87 pacientes, que ocurrieron en 61 casos (26 nunca consultaron por eventos infecciosos durante el tratamiento). Estos 86 eventos se acompañaron de neutropenia leve en 31 casos, moderada en 38 y severa en 13. Con fiebre en 82 y sin fiebre en 5 casos. Hubo 4 casos de pacientes que se presentaron con fiebre, sin neutropenia, todos ellos con algún proceso infeccioso de vías respiratorias superiores, uno de ellos requirió hospitalización por sangrado y falleció por esta causa, pero ninguno desarrolló complicaciones graves relacionadas con la infección

En 17 pacientes con neutropenia y fiebre, el manejo inicial fue ambulatorio (todos con neutropenia leve, fiebre e infecciones de vías respiratorias superiores), de ellos 5 (29.4%) requirieron hospitalización posterior y ninguno desarrolló complicaciones graves.

En los 69 pacientes que fueron manejados de manera intrahospitalaria desde un inicio, los focos infecciosos identificados fueron faringe en 18 (26%), pulmón 14 (20%), gastrointestinal en 18 (26%), 4 tuvieron (5.7%) colitis neutropénica, en 10 casos el foco fue oído medio (14.4%), varicela en 4 (5.7%), celulitis 7 (10%), candidiasis oral 7

(10%) y no se identificó foco en 4 (5.7%). La gráfica 2 describe los focos infecciosos de acuerdo a la variedad histológica.

El esquema antibiótico de primera elección fue diverso. En la mayoría de los casos estaba en función de si existía o no foco infeccioso aparente. Los cuatro pacientes sin foco identificado fueron manejados en todos los casos con un aminoglucósido y una cefalosporina de primera o segunda generación que fue cefuroxime+amikacina en 2 pacientes y cefalotina+amikacina en 2. De los 18 pacientes con foco gastrointestinal, 13 recibieron cefotaxima+amikacina y 5 ceftriaxona-amikacina. Los cuatro casos de colitis neutropénica recibieron ceftazidina+ amikacina + metronidazol. De los pacientes con neumonía, 5 recibieron dicloxacilina+amikacina y 9 cefuroxima+amikacina. En pacientes con foco faríngeo, el esquema inicial fue cefuroxima+amikacina en 14 y cefalotina+amikacina en 4 (4.6%). De los pacientes con foco en oído, 9 recibieron cefuroxima+amikacina y uno cefotaxima+amikacina. Tres de los pacientes con celulitis recibieron ceftazidima+clindamicina+amika y 4 ibió cefotaxima+amikacina. Los pacientes con mucositis oral recibieron en 6 clindamicina +amikacina y en uno ceftazidima +amikacina. Los 4 pacientes con varicela fueron manejados con aciclovir intravenoso. Se requirió cambio de esquema en 21(24.4%) de los 86 eventos infecciosos registrados debido a la persistencia de fiebre o por el aislamiento de algún germen.

Se obtuvieron 42 aislamientos en 28 de los 86 eventos infecciosos registrados, lo que significa que fue posible identificar el o los gérmenes en 32.5% de los casos. Aislando dos gérmenes en 5 casos y tres gérmenes en dos. De los gérmenes recuperados en cultivo, 28/42 correspondieron a gram negativos de los cuales 2 fueron *P. aeruginosa*; en 6/42 casos se demostró infección por hongos, en todos ellos alguna especie de *Candida*.y gram positivos en 8/42 casos. La tabla 2 muestra los gérmenes aislados y el sitio y la gráfica 3 y 4 muestra los gérmenes por variedad histológica y su tipo respectivamente.

De los 35 pacientes que se presentaron con neutropenia leve y fiebre, 12 desarrollaron complicaciones graves, que se resolvieron favorablemente en 5 y 7 terminaron en muerte. En el grupo de 38 pacientes con neutrófilos al ingreso entre 200 y 500 (neutropenia moderada), las complicaciones infecciosas graves ocurrieron en 18

casos, las cuales evolucionaron favorablemente en 7 y a muerte en 11. Y finalmente, dentro de los 13 casos que se presentaron con neutropenia grave acompañada de fiebre, en 8 el proceso se resolvió favorablemente, mientras que en 5 progresó a muerte. La gráfica 6 muestra la proporción de muertes por infección de acuerdo a la variedad histológica

La recuperación de la cifra de neutrófilos en los 82 casos que se presentaron con algún grado de neutropenia, inició en un promedio de 6.5 días (rango 1 a 21). Dentro de estos 82 casos de neutropenia, la duración fue de mas de 7 días en 7 pacientes, de ellos, 5 desarrollaron infecciones graves que los llevaron a la muerte. El resto de las defunciones relacionadas con infección (11 casos) ocurrieron durante la primera semana y antes de que se resolviera la neutropenia.

De las 86 infecciones registradas, 43 desarrollaron complicaciones graves, que fueron sepsis sin choque séptico en 14, choque séptico en 26, choque tóxico por *S. aureus* en uno y sepsis abdominal por fístula enterocutánea en 2. De 26 pacientes que desarrollaron choque séptico, hubo resolución del proceso en 8 casos (38.5%) y 16 (61.5%) evolucionaron a muerte

De los 23 pacientes que fallecieron, 6 tenían foco gastrointestinal (de un total de 18 gastroenteritis), neumonía en 5/14, colitis neutropénica en 1/4 o celulitis en 2/7 y no se identificó foco en 2/4. No hubo defunciones en los pacientes con focos primarios en faringe ni oído medio. La tercera parte de los pacientes que ingresaron con foco gastrointestinal o neumónico fallecieron y estos dos focos ocuparon el 50% de las 23 muertes ocurridas, lo que significa que deben considerarse como focos de muy alto riesgo.

Cabe resaltar que en los 14 casos de neumonía el esquema inicial fue dicloxacilina + amikacina (5), cefalotina+amikacina (1), cefuroxima+amikacina (6) y cefotaxima+amikacina (2). De modo que la cobertura fue principalmente pensando en gérmenes gram positivos, sin embargo, de los 6 aislamientos obtenidos en este grupo sólo uno fue gram positivo y 5 fueron gram negativos (*Klebsiella* en 3, *Pseudomonas* en uno y *Serratia* en un caso) y de las 5 muertes que se presentaron en los casos de neumonía 2 se trataron con aminoglucosido con dicloxacilina y 3 con cefuroxima.

Las defunciones por infección corresponden a 69% del total de las 23 muertes ocurridas en este grupo de 87 pacientes. La gráfica 5 muestra las causas de muerte y sus porcentajes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Características de 87 pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin

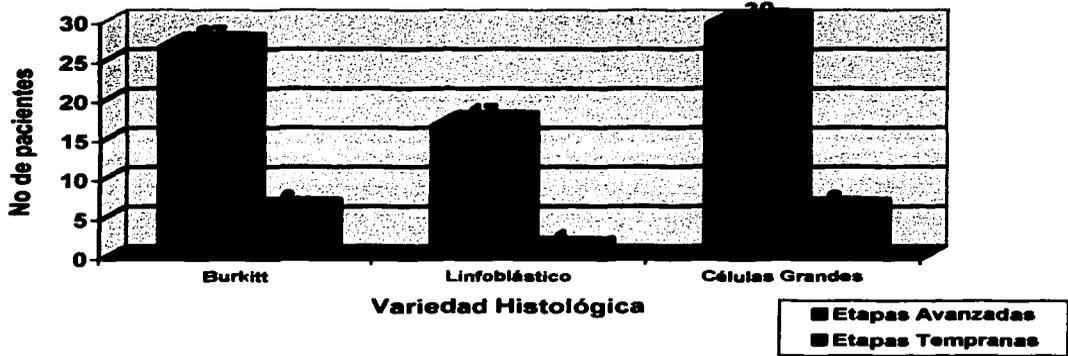
Variedad	Edad Media (rango)	Sexo	Relación M:F	Etapa	
Burkitt	74 meses (10 a 163 meses)	M:22 F:11	2:1	I	0
				II	6
				III	21
				IV	6
Linfoblástico	73 meses (14 a 156 meses)	M:12 F: 6	2:1	I	0
				II	1
				III	11
				IV	6
Células Grandes	94 meses (19 a 199 meses)	M:21 F:15	1.4:1	I	2
				II	4
				III	27
				IV	3

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 2. Gérmenes aislados por sitio, de acuerdo a la variedad histológica.

Variedad	Sitio	Germen Aislado		
		Gram Positivos	Gram Negativos	Hongos
Burkitt	Hemocultivo	0	6	2
	Urocultivo	0	3	2
	Coprocultivo	0	4	0
	Catéter			
	Otro			
Linfoblástico	Hemocultivo	1	1	0
	Urocultivo	0	2	1
	Coprocultivo	0	3	0
	Catéter	0	1	0
	Otro	1	1	0
Cels. Grandes	Hemocultivo	2	1	1
	Urocultivo	0	4	0
	Coprocultivo	1	2	0
	Catéter	1	0	0
	Otro	2	0	0
	TOTAL	8	28	6

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Grafica 1. Frecuencia de eventos infecciosos

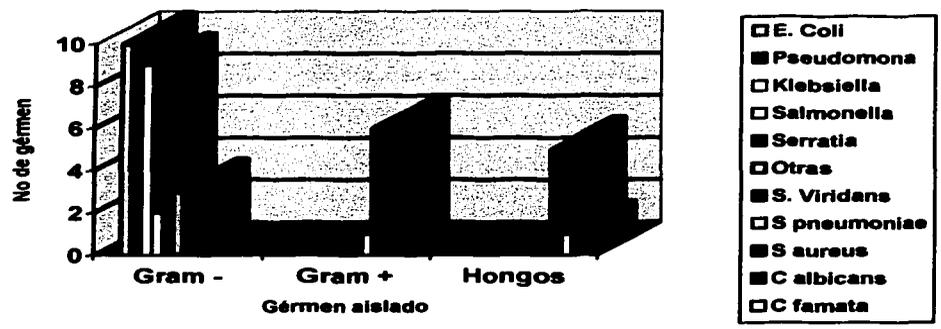


Grafica 2. Focos infecciosos identificados según variedad histológica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

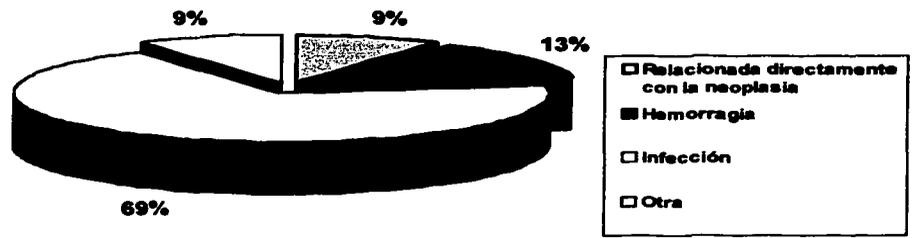


Gráfica 3. Tipo de gérmenes aislados en 87 pacientes con diagnóstico de LNH de acuerdo a Histología.



Gráfica 4. Microorganismos aislados en 87 pacientes con diagnóstico de LNH.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Gráfica 5. Causas de defunción en 23 de 87 pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin

DISCUSION

TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

El pronóstico de los niños con LNH ha mejorado dramáticamente en las últimas décadas. Durante los años 60's sólo el 15% de estos pacientes podía esperar sobrevivir más de dos años. Actualmente la sobrevida a largo plazo para LNH es de aproximadamente 75%, con un rango de 60 a 95% dependiendo de la histología y etapa, con los mejores resultados para LNH tipo Burkitt en etapas tempranas (11,12)

Los LNH son un ejemplo de éxito dentro de la oncología pediátrica. El reconocimiento a principios de los años 80's de que estas neoplasias responden de manera diferente cuando se tratan con esquemas distintos, el diseño de un sistema de estadificación diferente al empleado para enfermedad de Hodgkin y el mejoramiento de la terapia de apoyo, incluyendo el manejo antibiótico, y los cuidados intensivos, han permitido a este grupo de pacientes incrementar la sobrevida.

Los esquemas de quimioterapia actualmente empleados en el tratamiento de los LNH de los niños producen respuestas muy favorables con excelentes tasas de curación, esto ha permitido reducir la intensidad y duración del tratamiento sin comprometer la sobrevida. A pesar de lo anterior, aun existe un grupo de pacientes que no sobrevivirán a la enfermedad. Algunas de estas muertes serán por causas directamente relacionadas con progresión o complicaciones de la neoplasia en sí, pero en la mayoría de los casos serán debidas a complicaciones relacionadas con el tratamiento, siendo las infecciones la causa más importante, situación que coincide con lo que ocurre en otros tipos de cáncer y con lo observado en nuestra serie, en donde el 69% de las 23 defunciones ocurridas en todo el grupo fueron debidas a infección.

La experiencia de varias décadas en el tratamiento del cáncer con agentes antineoplásicos ha permitido mejorar el conocimiento en cuanto al manejo de los procesos infecciosos en estos casos, particularmente en aquellos que se acompañan de neutropenia, cuya mortalidad es mayor. Son varios los hechos que han impactado en un incremento en la sobrevida de los pacientes neutropénicos que desarrollan complicaciones infecciosas. Por una parte, la identificación de factores de riesgo en estos pacientes, la introducción de esquemas de amplio espectro con cobertura

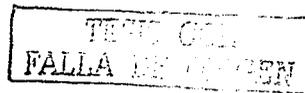
antipseudomonas, el inicio de una terapia antifúngica temprana y el reconocimiento de aquellos casos que ameritan es uso de vancomicina (26).

Los factores de alto riesgo incluyen el tipo de neoplasia, la condición hematológica (remisión o actividad), el esquema de quimioterapia empleado, el momento de aplicación de quimioterapia (si se encuentra o no en el nadir), el foco infeccioso, la duración de la neutropenia, los datos de recuperación hematológica (incremento en la cifra de monocitos y plaquetas) y la edad principalmente (18, 20). Si bien es cierto que estos criterios pueden en general ser aplicados a nuestra población, hay que tomar en cuenta que los pacientes tratados en instituciones como el HIM difieren de los de países anglosajones en aspectos socio-culturales que influyen el riesgo de complicaciones potencialmente mortales. Estos aspectos incluyen la posibilidad para continuar un tratamiento antibiótico de manera ambulatoria, la accesibilidad al hospital, los hábitos higiénico dietéticos y algo muy importante (en parte consecuencia de lo anterior), el tipo de microorganismos causantes de infección.

Los pacientes con LNH muestran en nuestro hospital menos complicaciones infecciosas en comparación con lo que ocurre en leucemias agudas (29) y varios tipos de tumores sólidos y esto es debido a que por lo común se obtiene rápido control de la neoplasia y los esquemas son en general menos intensos. Lo anterior se ve reflejado en el hecho de que a pesar de que la neutropenia fue un hallazgo común en pacientes con LNH analizados que desarrollan complicaciones infecciosas, ésta fue severa sólo en el 15% de los casos.

En nuestro estudio, la proporción de eventos infecciosos por paciente a lo largo del tratamiento fue semejante (1.1 a 1.2 eventos) en todas las variedades histológicas, aunque mayor en los casos de LNH de células grandes, considerando que la duración del tratamiento es más corta en este grupo, además de haber sido el grupo que presentó con mayor frecuencia infecciones en los pacientes con etapas tempranas.

El tipo de foco infeccioso tuvo una relación importante con la mortalidad. No hubo defunciones en los pacientes con faringitis u otitis media. Pero es notable que la mitad de las muertes ocurrieron en pacientes con focos gastrointestinal o neumónico. La



tercera parte de los pacientes que ingresaron con alguno de estos focos falleció, esto reafirma el hecho ya conocido de que estos son dos focos de alto riesgo (18-25).

Mientras que en la mayor parte del mundo, son los gram positivos los principales agentes demostrados como causantes de infección en estos pacientes, en nuestra población predominan los gram negativos (29). Este trabajo confirma nuevamente este hecho, ya los gram negativos fueron el tipo de microorganismos encontrados en dos terceras partes de los aislamientos obtenidos.

Observamos además un hecho importante: los pacientes que ingresaban con procesos neumónicos eran tratados con esquemas antibióticos que tendían a cubrir gérmenes gram positivos, razonamiento seguramente basado en el tipo de microorganismos encontrados en las neumonías de los pacientes no inmunocomprometidos. Sin embargo, el 83% de los gérmenes demostrados en los pacientes con procesos neumónicos fueron gram negativos, siendo también importante que la mortalidad fue alta en este grupo (35%). Lo anterior demuestra que las neumonías en estos pacientes no pueden ser manejadas para cubrir principalmente gérmenes gram positivos.

El Hospital Infantil de México se recibe un promedio anual de 21 pacientes con diagnóstico de LNH por año (30), y aunque hemos protocolizado el tratamiento y mejorado las tasas de curación en los últimos años, aun necesitamos reducir la mortalidad por infecciones en este grupo de pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

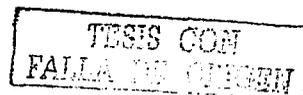
- 1- Las infecciones son en nuestro hospital la principal causa de muerte en pacientes con linfomas no Hodgkin en todas las variedades histológicas.
- 2- La frecuencia de infecciones en los pacientes con LNH está en función de la intensidad del tratamiento, de manera que en la variedad de células grandes el número de eventos fue de 37, en el Burkitt 29 eventos y el linfoblástico 20. Los esquemas de tratamiento empleados en nuestro hospital muestran un porcentaje de morbilidad por infección significativamente alto, principalmente en aquellos con LNH de células grandes (43%), seguido por LNH burkitt (33.7%), y linfoblástico 23.3%.
- 3- En el grupo de pacientes con LNH tipo células grandes ocurrió la proporción más alta de más alta de eventos infecciosos en función de la duración del tratamiento, sin embargo, este es el grupo con mayor sobrevida global lo que quizá justifique la intensidad del esquema empleado considerar modificaciones a este esquema en nuestra población.
- 4- El porcentaje de aislamientos corresponde a la 3ª parte de los casos y los agentes infecciosos más frecuentemente identificados fueron gram negativos.
- 5- La infección por *Pseudomonas* no representó un problema en cuanto a frecuencia (2/42 aislamientos), pero sí en cuanto a mortalidad, pues los dos casos fallecieron por choque séptico, lo que justifica el uso de medicamentos antipseudomonas en tanto se tiene el resultado del cultivo.
- 6- La persistencia de neutropenia por más de 7 días se asoció con una tasa de mortalidad significativamente elevada.
- 7- Casi la tercera parte de los pacientes que se manejaron de manera ambulatoria requirieron hospitalización posterior, lo que refleja que aunque la neutropenia sea

TESIS CON
FALLA DE OBTENER

leve, en muchos de ellos es necesario el manejo antibiótico intravenoso para lograr el control de la infección.

- 8- Las infecciones de vías respiratorias (principalmente superiores) constituyen los focos infecciosos más comunes en este grupo de pacientes.
- 9- Considerando el número de complicaciones y la cantidad de defunciones que se presentaron podemos decir que el empleo un esquema inicial con cefalosporinas de 1ª o 2ª generación más un aminoglucósido resultó en un elevado índice de falla, especialmente en los casos con foco neumónico en que se demostró que los gérmenes gram negativos fueron los agentes más comunmente demostrados.
- 10- Las complicaciones graves ocurren en cerca de la mitad de pacientes que se presentan con fiebre acompañada de una cuenta total de neutrófilos menor a 200 (44%) independientemente de la variedad histológica (tratamiento empleado).
- 11- En la mitad de los fallecimientos el foco primario fue gastrointestinal o neumónico, lo que significa que estos casos deben considerarse como de alto riesgo.
- 12- En los pacientes que cursaron con choque séptico hubo una alta frecuencia de mortalidad que fue de 61.5%.
- 13- Las infecciones por hongos ocurrieron con relativa frecuencia y resultaron en muerte en 50 % de los casos en que se demostró alguna especie de *Candida* en cultivo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



BIBLIOGRAFIA

1. Zahn PH, what the key statistic for chilhood non Hodgking' Lymphoma?. American Cancer Society, 2002.
2. Miller RW, Etiology and risk factor. Clinical Epidemiology Branch Divition Cancer; 1999.
3. Greaves M. Differentiation-linked leukemogenesis in lymphocytes. Science 1986; 234:697
4. Raney RB. Hodgkin Disease in Childhood: a review. J. Pediatr Hematol Oncol 1997, 19:502
5. World Health Organization. Clasification of neoplastic disease of the hematopioetic and lymphoid tissues. Journal Clinical Oncology; 17(12), 1385-1349, 1999
6. www.stiude.org. St Jude Childre'n Research Hospital, 2002
7. Sandlund JT, Shuster JJ, Krist WM. Non-Hodgkin's Lymphoma in childhood. New England Journal of medicine; 334(19):1238-1248, 1996
8. England Journal of medicine; 334(19):1238-1248, 1996
9. Glick RD, La Quaglia MP. Lymphomas of the anterior mediastinum. Seminars in Pediatric Surgery. Vol8, Num 2; 69-77, mayo 1999
10. Sandlund JT, Santana V, Abromowitch M, et al. Large Cell Lymphoma of Childhood Clinical Characteristics and Outcome. Leukemia 1994; 8:30
11. Link MP, Shuster JJ. Treatment of children ond young adults with early stage non-Hodgkin's Lymphoma. New England Journal of medicine. 337(18); 1259-1266, 1997
12. Grenzebach J, Schrappe M, Ludwing WD, et al. Favorable outcome for children and adolescent with T-cell Lymphoblastic Lymphoma. Annals of Hematology. 80(suppl 3) B73-B76, 2001
13. Lee NH, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal from de lymphoma Study Group. Blood 1994, 84: 1361
14. Jerry LS. Outpatient management of the neutropenic child unexplained fever. Seminars in pediatric Infectious Disease, vol 11, No2(april), 105-112,2000
15. Bader SB, Weinstein H, Mauch P, et al. Pediatric Stage IV Hodgkin Disease. Long Term Survival. Cancer 1993; 72:249
16. Beuer CK, TarbellNJ, Mauch PM, et al. The Importance of Staging Laparotomy in Pediatric Hodgkin's Disease. J. Pediatr Surg a994; 29:1085
17. Link MP, Donaldson SS, Berard CW, et al. Results of treatment of childhood localiced Non Hodgkin Lymphoma with Combination Chemotherapy with or whitout Radiotherapy. N. Engl J Med 1990; 322:1169
18. Aquino VM. Early discharge of low risk febrile neutropenic children and adolescent with cancer. Clinical Infectious Disease; july 25,199774(8)
20. Nucci M, Spector N, et al. Risk factor and atributable mortality associated with superinfectious in neutropenic patients with cancer. Clinical Infectious Disease, april 24: 575(9) 1997
21. Firstman M, Mrozc O. Cancer chemotherapy guidelines and recommendations for practice. Oncology Nursing Press. Philadelphia. 1999
22. Miranda MG, Belmont L, Villasis MA, et al. Empirical antimicrobial therapy in pediatric patients with neutropenia and fever. Risk factors for treatment failure; Arch Med Reserch; 29:331-335, 1998
23. Tice AD. Outpatiente parenteral antibiotic therapy for fever and neutropenia. Infectious Disease Clinics of North America; vol 2(4), 963-977, 1998
24. Caltenco SR, Gómez BD, et al. Manejo del paciente neutropénico febril. Bol Med Hosp Infant Mex. Vol 57(7), 2000

25. Walter T, Donald A. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clinical Infectious Disease*; september 25, 573. 1997
26. Walter TH, Donald A, et al. Neutropenic
27. Patients with cancer. *Clinical Infectious Disease*; 2002;34:730-751
28. Schexnaider SM. Pediatric Septic Shock. *Pediatrics in review*. 20(9): 303-8, 1999
29. Peredo PH. Morbimortalidad por infecciones graves durante la inducción a la remisión en pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica, comparación de dos esquemas. Tesis para obtener el título de Oncología Pediátrica. Universidad Autónoma de México, Hospital Infantil de México Federico Gómez, 2001.
30. Medina SA, Martínez AA, Gallegos CS. Pediatric Oncology at Hospital Infantil de México: Fifty years of accomplishment. *Pediatric Hematology and Oncology*; 19: 383-387, 2002.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 1

Esquemas de Tratamiento para Linfoma no Hodgkin del Hospital Infantil de México

Burkitt y Similares

Estadios I Y II

FASE 1. Inducción:

Ciclofosfamida 1,2gr/m² día 1
Vincristina 2mg/m² (máximo 2mg) IV días 3,10,17 y 24
Metotrexate 300mg/m² IV (60% de la dosis en bolo y 40% como infusión de 4hrs) día 12
Prednisona 60mg/m² (dosis máxima 60mg) VO dividida en 4 dosis al día los días 0 a 30, disminuyendo la dosis hasta suspender en los días 31 a 37
Quimioterapia triple intratecal los días 0,7,31 y 34 (dosis de acuerdo a un programa basado en edad)

FASE II. Mantenimiento

Ciclofosfamida 1gr/m² IV día 1
Vincristina 2mg/m² IV (máximo 2mg) días 1 y 8
Metotrexate 300mg/m² IV (60% de la dosis en bolo y 40% como infusión de 4hrs) día 15
Prednisona 60mg/m² VO dividida en 4 dosis al día días 1 a 7
Quimioterapia triple intratecal (dosis basada en un programa de acuerdo a edad) día 1 (excluir del primer ciclo de mantenimiento)

Repetir cada 28 días durante 2 meses (total 3 ciclos)

Estadios III y IV

FASE 1. Inducción

A.

Ciclofosfamida 300mg/m² IV cada 12hrs por 6 dosis días 1 a 3
Adriamicina 50mg/m² DU día 4
Vincristina 1.5mg IV días 4 y 11
Quimioterapia triple intratecal el día 4

B.

Metotrexate 200mg/m² en bolo seguido por 800mg/m² en infusión de 24hrs día 21
Leucovorin 30mg/m² inicia a las 36hrs de terminada la infusión cada 6hrs por 4 dosis.
Posteriormente 10mg/m² VO cada 6hrs por 4 dosis más
Ara-C 400mg/m² en infusión continua durante 48hrs iniciando el día 23 inmediatamente después de terminada la infusión de MTX
Quimioterapia triple intratecal al iniciar la infusión de MTX

Se repiten 4 cursos de A + B con intervalos de cada 21 días o tan pronto como se obtenga recuperación hematológica y después del primer curso se elimina la QT IT del día 4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Linfoblástico

FASE I. Inducción a la remisión (duración =4semanas)

- Vincristina 2mg/m² semanal por 4 dosis (inicia día 1)
- Daunorrubicina 30mg/m²/día semanas 1 y 3 (inicia día 1)
- L-Asparginasa 10 000U/m² en días alternos por 9 dosis (inicia 2)
- Dexametazona 6mg/m²/día por 28 días
- Quimioterapia intratecallos días 1,8,15 y 22

FASE II. Intensificación (duración =2semanas)

- VP 16 300mg/m² por tres dosis (inicia en la semana 4: días 22,29 y 36)
- Ara-C 300mg/m² por tres dosis (inicia en la semana 4: días 22,29 y 36)

FASE III. Consolidación

- Metotexate 2gr/m²: 400mg/m² en bolo y 1600mg/m² en infusión de 6hrs semanal por tres dosis (inicia en la semana 7)
- Leucovorin 30mg/m² IV cada 6hrs por 4 dosis, posteriormente 10mg/m² VO cada 6hrs por 4 dosis más
- 6-Mercaptopurina 75mg/m² (iniciar 24hrs de terminada la infusión de MTX)

FASE IV. Mantenimiento (duración =24meses)

- Sem 1: VP-16 300mg/m² IV DU + CFM 300mg/m² IM DU
- Sem 2: 6-MP 75-100mg/m²/día/7días VO + MTX 50mg/m² IM DU
- Sem 3: Metotexate 50mg/m² IM DU + Ara-C 300mg/m² IV DU
- Sem 4: Vincristina 2mg/m² IV DU + dexametazona 6mg/m²/día/7días + L-Asparginasa 10 000 U/M² IM DU
- Sem 5: VP-16 300mg/m² IV DU + CFM 300mg/m² IV DU
- Sem 6: Metotexate 2gr/m² IV DU y rescate con leucovorin + 6-MP 75mg/m²/día/7 DÍAS VO (iniciar 24hrs de terminada la infusión de MTX)
- Sem 7: VP-16 300mg/m² IV DU + Ara-C 300mg/m² IV DU
- Sem 8: Vincristina 2mg/m² IV DU + dexametazona 6mg/m²/día + L-Asparginasa 10 000U/m² IM DU

Repetir la secuencia anterior hasta cumplir 18 meses en estadios I y II. 24 meses de tratamiento para III y IV, suspendiendo L-Asparginasa después de la semana 28 y suprimiendo MTX IV después.

Reinducción en la semana 32 empleando el mismo esquema utilizado en la inducción-intensificación (6 semanas), al terminar, administrar un curso de MTX 2gr/m² -leucovorin. Posteriormente . Quimioterapia intratecal cada 8 semanas hasta semana 55.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Células Grandes

1.

- Ifosfamida 1.5g/m²/día días 0-4 previa hidratación
- Mesna 360mg/m² IV en bolo antes de iniciar Ifosfamida, posteriormente 360mg/m² IV cada 6hrs en bolo con hidratación simultánea.
- Ara-C 200mg/m² día 4 en infusión continua días 0-4
- Metrotexate 2grs/m² día 4: 400mg/m² en bolo y 1600 mg/me en infusión de 6 horas
- Leucovorin 30mg/m² IV cada 6hrs por 4 dosis iniciando 18hrs después de terminada la infusión de MTX, posteriormente 10mg/m² VO cada 6hrs por 4 dosis más.
- Quimioterapia con triple intratecal el día 4.

2.

- Bleomicina 15U/m²/día día 0 y 7 en infusión continua de 24hrs
- VP-16 200mg/m² días 0-4 en infusión continua
- Metrotexate 2gr/m² día 5: 400mg/m² en bolo y 1600 mg/m² en infusión de 6hrs
- Leucovorin 30mg/m² IV cada 6hrs por 4 dosis iniciando 18hrs después de terminada la infusión de MTX, posteriormente 10mg/m² VO cada 6hrs por 4 dosis más
- Quimioterapia con triple intratecal el día 5

Repetir la secuencia 1-2 con intervalos de 21 días durante dos ciclos: antes del tercer ciclo (día 45), evaluar remisión. Laparotomía exploradora en caso de masa residual obia en la evaluación radiológica. Si se documenta remisión continuar un ciclo mas de 1-2 (I-II) o dos ciclos 1-2 (III y IV).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN