



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

11237

56



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

FIEBRE EN EL PACIENTE ONCOLOGICO

TESIS

Que para obtener el diploma
en la especialidad de Pediatría

PRESENTA

DRA. MARIA DEL ROSARIO CONTRERAS DE GARATE

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HERMOSILLO, SONORA, NOVIEMBRE DEL 2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

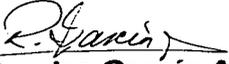
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

FIEBRE EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
PEDIATRIA

PRESENTA

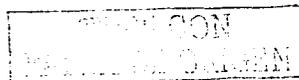
DRA. MARIA DEL ROSARIO CONTRERAS DE GARATE


Dr Ramiro García Alvarez
Director de Enseñanza e
Investigación.


Dr. Norberto Sotelo Cruz
Director General Hospital
Infantil del Estado de Sonora.


Dr Gilberto Covarrubias Espinoza
Jefe del servicio de Oncología
Asesor de tesis.

Hermosillo, Son., octubre de 2001



DEDICATORIAS:

A Dios por dejarme ser.

A mis padres, hermanos y por supuesto a Karla y Abelito por haberme brindado amor y apoyo incondicional a pesar de la distancia y con ello contribuir a la realización de mi sueño. Gracias.

A mi segunda familia, por compartir conmigo los mejores momentos, pero sobretodo los momentos más difíciles, por ayudarme a no desistir.

A todos los niños, por enseñarme día con día el valor de la vida y de la salud.



AGRADECIMIENTO:

AL DR. GILBERTO COVARRUBIAS, por su paciencia y desinteresada disponibilidad durante la realización de este trabajo y por contribuir en mi formación a lo largo de estos tres años, por su sencillez y don de gente.

TESIS CON
FALSA DE CALIDAD

RESUMEN.

Objetivo: Conocer las causas que condicionan fiebre en el paciente pediátrico portador de una enfermedad neoplásica.

Introducción: La fiebre en general se define como un incremento de la temperatura corporal central por arriba de los intervalos estimados como normales, debido a un aumento del punto de referencia de la termorregulación hipotalámica resultante de la activación de pirógenos endógenos. Las sustancias que pueden causar fiebre, se denominan pirógenos, éstos pueden ser exógenos (los que provienen del ambiente y penetran al cuerpo) y endógenos (que derivan de las células del huésped).

En diferentes estudios, se ha encontrado que la fiebre relacionada con procesos oncológicos, ocupa el tercer lugar del total de las causas de fiebre de origen desconocido. Sin embargo, en los pacientes que ya cuentan con el diagnóstico de alguna neoplasia, a fiebre es difícil de evaluar y más aún cuando se acompaña de neutropenia y puede obedecer a otras causas además de infecciosas, tales como medicamentos, radioterapia, transfusiones, respuesta metabólica al trauma por otras causas o al tumor por sí mismo. En forma arbitraria, se define fiebre en un sujeto con una cuenta de neutrófilos menor de 500/mm³, a 3 episodios mayores de 38°C (oral), durante un periodo de 24 hrs. O un solo aumento de 38.5°C.

El paciente neutropénico que se torna febril, tiene 60% o mayor porcentaje de estar infectado. Si el conteo de neutrófilos es menor de 100 células/ml, 20% o más de los episodios febriles tendrán bacteremia asociada, donde los principales causantes son bacterias aerobias Gram (-), (*E. Colli*, *K. Pneumoniae*, y *P. Aeroginosa*) y cocos Gram (+) (*S. Coagulasa negativo*, *S. alfa hemolitico* y *S. Aureus*). Los hongos son causa común de infecciones secundarias entre los pacientes neutropénicos quienes han recibido cursos de antibióticos de amplio espectro.

En un paciente neutropénico y febril, se deben realizar diferentes estudios de laboratorio y gabinete, con el fin de apoyar un diagnóstico, ya que la mayoría de las veces la sintomatología y signología son escasas, sin embargo, no por esto se deben omitir el interrogatorio y la exploración física adecuados.

Material y métodos: Se revisaron los expedientes de los pacientes que ingresaron al servicio de Oncología por presentar fiebre, o que la desarrollaron durante su hospitalización en el periodo comprendido entre el 1ero de enero y el 31 de diciembre del 2000 así como aquellos que acudieron a consulta externa por ésta alteración en el mismo periodo.

Resultados: De los 66 pacientes estudiados, 50 requirieron hospitalización y 16 fueron tratados en forma ambulatoria. El diagnóstico de base más frecuente fueron las leucemias 42 pacientes (63%), le siguieron en frecuencia: hepatoblastoma, rabdomiosarcoma, linfoma no Hodgkin, osteosarcoma, tumor de Willsms, histiocitosis X, neuroblastoma, carcinoma testicular, hemangiopericitoma. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo o habían recibido quimioterapia, por lo menos un mes antes del evento febril. El motivo de consulta en 31 pacientes, fue la fiebre, en los síntomas acompañantes, predominaron los de vías respiratorias. En los 16 pacientes que recibieron manejo externo, se establecieron los siguientes diagnósticos: Faringoamigdalitis: 12 pacientes, rinoфаринgitis: 1, otitis media aguda 1, gastroenteritis 1. Todos ameritaron antibióticos.

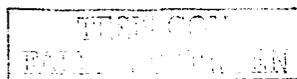
De los 50 pacientes en 38 pacientes (76%), la causa de la fiebre, fue de origen infeccioso, la principal infección encontrada, fue la sepsis en 17 pacientes, siguiendo en frecuencia las afecciones al aparato respiratorio: neumonías en 6 infecciones en vías respiratorias superiores en 10, tejidos blandos 2 (4%), gastroenteritis en 2 (4%) a nivel de vías urinarias 1 (2%). En los 12 pacientes restantes la causa no fue infecciosa, se establecieron los siguientes diagnósticos: respuesta inflamatoria sistémica por cirugía en 6 (12%), secundario a transfusión (paquete globular y concentrados plaquetarios) en 2 (4%), por quemaduras en 1 (2%), por invasión (venodisección) en 1 (2%), por quimioterapia en 1 (2%) y secundario a la neoplasia en 1 (2%). Cuatro pacientes fallecieron, lo que representa el 8%, las causas de defunción, fueron secundarias a infecciones: choque séptico en 3 pacientes y falla orgánica múltiple en uno.

Conclusiones: La principal causa de fiebre encontrada, fueron las complicaciones infecciosas, ocupando el primer lugar la sepsis. En cuanto a la etiología, prevalecieron por muy poco los gérmenes gramnegativos (53%).



INDICE

	PAG.
RESUMEN	
INTRODUCCIÓN.....	1
MATERIAL Y METODOS.....	25
OBJETIVOS.....	27
RESULTADOS.....	28
DISCUSION.....	42
CONCLUSIONES.....	45
BIBLIOGRAFIA.....	47



INTRODUCCIÓN

La epidemiología actual de las enfermedades que motivan los ingresos a los hospitales de 3er nivel ha cambiado importantemente, ya que en los últimos años, las enfermedades hematooncológicas, en hospitales de 3er nivel en la ciudad de México se encuentran en 5to lugar, en nuestro hospital, representan el 3.8% del total de ingresos, esto obedece al incremento en la sobrevivencia de los pacientes con enfermedades neoplásicas. La causa de ingreso a los hospitales más frecuente en estos pacientes es la fiebre, ya sea como manifestación clínica de la enfermedad oncológica, o como parte de las complicaciones agudas relacionadas con el tratamiento de la misma, ya sea por lisis tumoral, por la adquisición de infecciones producto de su compromiso inmunológico. Sin embargo, muchas veces la fiebre no es causada por infecciones o por el proceso maligno en sí, sino por otros factores tales como la administración de medicamentos o transfusiones sanguíneas, atelectasias o alergias.

La fiebre es una de las manifestaciones más comunes de enfermedad, y continúa siendo uno de los síntomas que con más frecuencia enfrenta el médico, principalmente el pediatra. Es una manifestación de múltiples

enfermedades , siendo la causa más común los procesos infecciosos. Sin embargo, también es la manifestación de otros procesos inflamatorios no infecciosos, tales como neoplasias y algunas alteraciones mediadas por el sistema inmunitario. ⁽¹⁾

Generalmente la fiebre, se acompaña de otros síntomas y signos, que en conjunto, permiten identificar su origen y establecer un diagnóstico. ⁽²⁾

En condiciones normales, la temperatura corporal central se mantiene en promedio en 37°C con una variación normal de 0.8°C (36.2-37.8°C).

Factores como la edad, ritmo metabólico, temperatura ambiental y la hora del día, pueden influir en la variación de la temperatura corporal normal.

El centro termorregulador, el cual se encarga de regular y mantener la temperatura corporal, se encuentra en el hipotálamo anterior, cuya respuesta se encuentra mediada por la temperatura sanguínea de ésta área y por las conexiones neuronales directas de los receptores del frío y calor que se hallan distribuidos en la piel y los músculos. ⁽²⁾ Estos receptores se conectan a la piel mediante los nervios aferentes, que, después de la decusación de las pirámides, continuarán con el tracto talámico espinal hasta llegar al tálamo, dando fibras colaterales a la formación reticular y al hipotálamo. ⁽³⁾ Una vez recibida la señal



correspondiente, el hipotálamo envía la respuesta a través de los axones que corren por el cerebro medio para contactar con la vía motora supraesternal y después con la neurona de los cuernos anteriores de la médula espinal, por medio de lo cual los nervios motores de las raíces anteriores actúan sobre los músculos para producir calor mediante contracciones musculares (escalofríos). (1)

Otra vía termorreguladora es dirigida por el sistema nervioso simpático y su transmisor, la noradrenalina, su efecto está mediado por los receptores beta adrenérgicos de las membranas celulares del tejido adiposo pardo. El sistema vasomotor controla una vía más de termogénesis, y se produce a través del tono simpático, cuyo incremento causa vasoconstricción y, por tanto, conservación del calor. La disminución del tono simpático causa vasodilatación y, como consecuencia, liberación de calor. (2)

No existe acuerdo, en cuanto al valor de la temperatura, para considerarlo fiebre, sin embargo, la mayoría de los autores, definen fiebre como una temperatura igual o mayor de 38°C medida en recto. La temperatura axilar es poco confiable, ya que hasta 50% de los niños con fiebre pueden tener una temperatura axilar normal. (3)



Otra definición de fiebre es un incremento de la temperatura corporal central por arriba de los intervalos estimados, como normales debido a un aumento del punto de referencia de la termorregulación hipotalámica resultante de la acción de pirógenos endógenos. (2)

Las sustancias que pueden ocasionar fiebre, reciben el nombre de pirógenos, éstos pueden ser exógenos, los que provienen del ambiente y penetran al cuerpo y endógenos, los que derivan de las células del huésped. (2)

La mayoría de los pirógenos exógenos está constituida por microorganismos, toxinas o productos microbianos.

Los pirógenos endógenos son un grupo de citocinas bioactivas que el sistema monocito-macrófago sintetiza especialmente los macrófagos, al estar en contacto y ser convenientemente estimulado por las sustancias inductoras de pirógenos endógenos. Las sustancias inductoras de pirógenos endógenos, son todos aquellos pirógenos exógenos y algunas sustancias producidas en forma endógena (ciertos complejos antígeno-anticuerpo en presencia de complemento, algunos metabolitos esteroides androgénicos, componentes del complemento y productos de linfocitos). Los pirógenos endógenos más importantes que se reconocen como causa de fiebre, son: interleucina 1 beta, interleucina 6, factor de



necrosis tumoral alfa, interferón beta, interferón gamma, (4), sin embargo hay otras citocinas que también intervienen en la génesis de la fiebre: interleucina 1 alfa, interleucina 2, interleucina 8 y factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos. (5).

Los pirógenos endógenos son proteínas grandes (15 000-30 000 Da), incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica de manera general, por lo tanto, no se encuentran en cantidad suficiente en el sistema nervioso, para producir fiebre. Sin embargo, en regiones especializadas localizadas a lo largo de la superficie ventricular cerebral, conocidas como órganos circunventriculares, parecen reconocer a los pirógenos endógenos, y permiten su acceso al hipotálamo a través de sus capilares fenestrados; uno de estos órganos circunventriculares, denominado organum vasculosum laminae terminalis, parece tener una escasa acción de barrera, además de presentar importantes proyecciones hacia el hipotálamo anterior y tallo cerebral. Aquí es donde los pirógenos endógenos pueden actuar sobre diferentes tipos de células (microglia, astrositos y, posiblemente, células perivasculares) para inducir la secreción de prostaglandinas, como la E2.(2)

Un camino alternativo, y quizá paralelo al anteriormente descrito, involucra la producción de citocinas pirógenas y tal vez de otros

neurotransmisores, por neuronas cuyos cuerpos celulares están dentro o cerca de los órganos circunventriculares. Estas neuronas pueden proyectarse dentro del cerebro y ponerse en contacto con otras células nerviosas (algunas de las cuales pueden contener también citocinas) para activar la respuesta febril.

El aumento de concentraciones de prostaglandina E2 a nivel hipotalámico, eleva el punto de referencia de la termorregulación y causa fiebre, de manera predominante por la vía del sistema nervioso eferente, que genera calor por contracciones musculares, y por la vía del sistema de control vasomotor, que ocasiona vasoconstricción y, como consecuencia, se conserva el calor. (4,6)

Las porciones del cerebro, que se componen por neuronas inmunorreactivas (especialmente interleucina 1 beta), se constituyen, además del área preóptica por los núcleos paraventriculares del hipotálamo que se encuentran implicados en la producción de hormona liberadora de corticotropina y vasopresina, y en la regulación del flujo sanguíneo en varios órganos, así como por partes del núcleo ventromedial y el área lateral del hipotálamo, que se encuentran relacionadas con el control del apetito, y por zonas del hipotálamo lateral posterior y tallo cerebral que regulan los ciclos de vigilia y sueño. Estas

relaciones anatomofuncionales explican la serie de alteraciones que se presentan como componentes de la respuesta febril. (2,6)

El manejo de la fiebre en pacientes con cáncer depende de las características de cada paciente, la duración de la fiebre, los síntomas y signos acompañantes. Los pacientes pueden ser divididos en cuatro categorías en general: pacientes que no tienen causa obvia localizada, aquellos con causa localizada determinante de la fiebre, otros con alteraciones en los factores de inmunidad, sin cursar con neutropenia y por últimos, los que presentan neutropenia. Al enfrentarnos a un paciente oncológico, que inicie con fiebre, es importante, tener en cuenta las siguientes consideraciones que son determinantes para establecer un diagnóstico: condición general del paciente, signos y síntomas acompañantes, alteraciones laboratoriales, duración de la fiebre, tipo de neoplasia, tipo de terapia antitumoral, presencia de infección local, medicamentos administrados, cirugía reciente y si la fiebre inició durante la estancia en el hospital o en la comunidad.(8)

La neoplasia por sí sola, así como los diferentes fármacos antitumorales y las radiaciones, provocan neutropenia, secundaria a mielotoxicidad, incrementando el riesgo de infecciones. La cifra de neutrófilos a partir de la cual se considera como un mayor riesgo de adquirir una infección es

de 500 neutrófilos absolutos/mm³ y el riesgo de infección será cercano al 100% cuando la duración de la neutropenia de tres semanas a más. Pero también éste riesgo será cercano al 100%, cuando la cuenta de neutrófilos absolutos sea menor de 100 por mm³, por un periodo tan corto como una semana. (7). La presencia de neutropenia se ha asociado como marcador de la existencia de mucositis.

La quimioterapia, altera la funcionalidad de los neutrófilos y de otras células fagocíticas; sin embargo, poco se ha establecido con respecto a la medición de la funcionalidad y el posible pronóstico de la infección en base en a independientemente de la cifra de neutrofilos. (10). Tampoco se sabe si la reducción en la cantidad de otras células fagocíticas puede influir al respecto sobre otras células tales como las CD4+, monocitos, células NK, entre otras (7). Sin embargo, se sabe que la quimioterapia disminuye con mayor intensidad la cifra de células T CD4+ que la cifra de linfocitos CD8+. El tipo de linfocitos que más se altera con la quimioterapia es el "no inducido" o inmaduro. Los efectos sobre la inmunidad celular se observan en mayor proporción entre aquellas neoplasias que emplean la combinación de esteroides con otros agentes quimioterápicos a altas dosis, como la leucemia linfoblástica aguda y los tumores cerebrales. (11) La repercusión de la función celular está influida

por la edad, de tal manera que los niños menores de diez años se recuperan con mayor rapidez que los que se encuentran entre los diez y los quince años de edad, y estos lo hacen con mayor rapidez que los mayores de quince años. (11)

La neutropenia inducida por la quimioterapia, es uno de los factores más importantes en el riesgo de infección, no es la causa amplia de todo el espectro de complicaciones infecciosas. Otros factores como la alteración de las barreras de mucosas y piel y las alteraciones en la inmunidad de reconocimiento innato explican otra gran parte de las causas de infecciones. (7)

En pacientes que cursan con neutropenia, la fiebre es particularmente difícil de evaluar por la falta de reacción inflamatoria adecuada, que a su vez impide la aparición de signos y síntomas clásicos. Se define en forma arbitraria fiebre en un paciente con una cuenta de neutrófilos menor de 500/mm³, a 3 episodios de temperatura mayores de 38°C (oral), durante un periodo de 24 hrs, o un solo aumento mayor de 38.5°C (oral).(9)

La importancia de la neutropenia en el riesgo de infecciones en el paciente con cáncer que reciben quimioterapia citotóxica es reconocida desde hace 30 años. Desde entonces se ha tenido notable progreso en



el manejo de la fiebre y neutropenia tanto en niños como en adultos, lo que resulta en el mejoramiento de la probabilidad de sobrevivida, esto ha favorecido también a pacientes inmunocomprometidos por otras causas, incluyendo receptores de trasplantes de médula o portadores del virus de inmunodeficiencia adquirida.⁽¹²⁾

En general el manejo de un paciente con cáncer que presenta fiebre, puede ser dividido en dos categorías, basadas en el tiempo de duración de la fiebre, el examen físico y los estudios de laboratorio. En un paciente que tiene fiebre de corta duración, que aparece en forma aguda, tiene leucocitosis o un sitio de infección aparente, se deben obtener cultivos de sitios sospechosos e iniciar terapia antimicrobiana. Por el contrario si un paciente tiene una cuenta de neutrófilos normales y fiebre intermitente de larga duración, no requiere una terapia antimicrobiana inmediata, en este caso existe la posibilidad de que la fiebre, no sea secundaria a la presencia de infección, sino a la presencia del tumor. Cuando la fiebre es secundaria a la administración de quimioterapia, se presenta en forma intermitente, debido a que la quimioterapia, se administra en días diferentes cada determinado número de semanas. Entre los medicamentos que presentan fiebre como efecto secundario, se encuentran L-asparaginasa, 6- mercaptopurina y

metotrexate, frecuentemente utilizados en las neoplasias en pediatría. Cuando se presenta en forma prolongada, puede ser secundaria a infecciones crónicas tales tuberculosis o histoplasmosis y algunos pacientes pueden tener abscesos ocultos.⁽⁸⁾

La epidemiología de las infecciones en pacientes oncológicos ha tenido un cambio significativo que muestra datos contrastantes entre los pacientes oncológicos en los países desarrollados y la de los países en vías de desarrollo donde los primeros tienen predominio de infecciones causadas por grampositivos y los segundos muestran predominio de los gramnegativos. ^(7,13) Similar a la de los países desarrollados en los años sesentas y setentas. ⁽⁷⁾

Lo anterior se ha modificado, con respecto a lo que ocurría hace tres décadas en los países desarrollados, donde alrededor del 80% de las infecciones en los pacientes con neutropenia y fiebre, en su mayoría provenían de fuentes endógenas, es decir de la propia flora del paciente y el resto estaba constituido por infecciones adquiridas después de que el paciente ingresaba al hospital. Es decir, se consideraba que la mayoría de las infecciones en estos pacientes partía de sitios como el tubo digestivo. El cambio en la proporción de infecciones causadas por microorganismos gramnegativos a grampositivos, se han tratado de

explicar mediante la presión selectiva que ejercen los antibióticos sobre la flora de los pacientes oncológicos. Sin embargo, lo anterior no explica los cambios ocurridos en la epidemiología de las infecciones en los pacientes oncológicos, sobre todo si se considera que difícilmente la flora intestinal de los pacientes haya cambiado durante los últimos 20 ó 30 años. Una propuesta es que con la aparición de los sistemas de vigilancia de las infecciones nosocomiales en los países desarrollados, se hayan logrado disminuir las infecciones por gramnegativos que se generaban en los hospitales y la frecuencia de infecciones por organismos propios de la flora endógena, como *Streptococcus viridans* y aquellos de la flora de la piel como *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativa*, se hayan incrementado, hasta alcanzar frecuencias considerables.(7)

Las bacterias aisladas en pacientes neutropénicos con eventos febriles, son las siguientes:

Comunes:

- Bacilos y cocos Gram negativos: *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*
- Bacilos y cocos Gram positivos: *Staphylococcus coagulasa positiva* (aureus), *Staphylococcus coagulasa negativa* (epidermidis, otros),

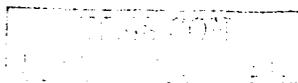
Streptococcus pneumoniae, *piogenes*, *viridans*, *Enterococcus fecalis*, *Corinebacterium sp.*

Frecuencia intermedia:

- Bacilos y cocos Gram negativos: *Enterobacter sp*, *Proteus sp*, *Salmonella sp*, *Haemophilus influenzae*.
- Bacilos y cocos anaerobios: *Bacteroides sp*, *Clostridium sp*, *Fusobacterium sp*, *Propionibacterium*.

Infrecuentes:

- Bacilus y cocos Gram negativos: *Flavobacterium sp*, *Alcaligenes sp*, *Zyomonas sp*, *Chromobacterium sp*, *Pseudomonas* no aeruginosas, *Legionella sp*, *Neisseria sp*, *Moraxella sp*, *Eikenella sp*, *Kingella sp*, *Acinetobacter sp*, *Gardnerella sp*, *Shigella sp*, *Citrobacter sp*, *Erwina sp*, *Serratia marcescens*, *Hafnia sp*, *Erwardsiella sp*, *Providencia sp*, *Morganella sp*, *Yersinia enterocolítica*, *Aeromonas sp*, *Acinobacillus sp*, *Capnocytophagas sp*.
- Bacilos y cocos Gram positivos: *Bacillus sp*, *Listeria monocytogenes sp*.
- Cocos y bacilos anaerobios: *Peptococcus sp*, *Veionella sp*, *Peptostreptococcus sp*.



La epidemiología de las infecciones en pacientes con neutropenia y fiebre corroboradas por hemocultivos en el Hospital Infantil de México, continúa teniendo como principal causa a los bacilos Gram negativos, como lo señala Rocha-Rivera y col. En este trabajo ellos encontraron que en los hemocultivos tomados durante eventos febriles y neutropenia, los bacilos Gram negativos ocuparon el primer lugar con frecuencia de 41%.

Factores tales como: tipo y estadio de la neoplasia, estado nutricional, cirugía, radioterapia, quimioterapia, medio ambiente, métodos invasivos (catéteres), incrementan el riesgo de infección en estos pacientes.

La quimioterapia, radioterapia, así como el tumor por sí mismo, provocan mielotoxicidad, con las consecuentes alteraciones tanto cuantitativas (disminución en número), como cualitativas (alteración en la liberación de histamina, actina y miosina del leucocito, disminución de la permeabilidad y de la movilidad, opsonización alterada, fagocitosis alterada dependiente de adenosin trifosfato, alteración de la quimiotaxis) en los neutrófilos. Lo anterior no está muy claro, así mismo tampoco se sabe si la reducción en la cantidad de otras células fagocíticas pueden influir al respecto sobre otras células tales como las CD4+ monocitos, células NK, entre otras ⁽¹⁶⁾. Sin embargo se sabe que la quimioterapia

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACIÓN

disminuye con mayor intensidad la cifra de células T CD4+ que la cifra de linfocitos CD8 ⁽¹⁶⁾. El tipo de población de linfocitos que más se afecta con la quimioterapia es el "no inducido" o inmaduro ⁽¹⁶⁾.

La neutropenia inducida por quimioterapia, si bien es uno de los factores más importantes en el riesgo de infección, no es la única causa de incremento en el riesgo de complicaciones infecciosas. Otros factores como la alteración de las barreras de mucosas y piel y las alteraciones en la inmunidad de reconocimiento innato explican otra gran parte de las causas para las infecciones ⁽¹⁷⁾.

Un ejemplo de alteración en la inmunidad innata es la inhibición en la secreción de factores de complemento por la administración de esteroides.

Los fármacos mielosupresores como el etopósido, metotrexate y ciclofosfamida, entre otros, llevan al paciente a una situación vulnerable durante un periodo de tiempo, que de acuerdo a la intensidad de la dosis, condicionará neutropenia de 1 a 4 semanas de duración donde el riesgo de infección es directamente proporcional al tiempo que dure la neutropenia, ⁽⁷⁾ la mucositis es otro efecto adverso de este tipo de tratamiento, altera la función de barrera del epitelio oral y del resto del tubo digestivo. La mielosupresión que se presenta después de la

administración de la quimioterapia tiene un periodo de mayor intensidad, que para algunos fármacos es más o menos constante como en el metotrexate (entre 5 a 14 días después de la administración), el carboplatino (aproximadamente 3 semanas), la carmustina (de tres a cuatro semanas), otros como la doxorubicina, el etopósido y la ciclofosfamida, dependen de la dosis y de la forma de administración. Esto hace imprescindible la comunicación constante entre el oncólogo pediatra y todos los médicos que están involucrados en el manejo de los pacientes oncológicos, para conocer la duración aproximada de la mielosupresión y el periodo de mayor intensidad de ésta. Fármacos como el arabinósido de citosina, metotrexate y etopósido representan un riesgo adicional a la mielosupresión, condicionando mucositis y la consecuente alteración de las barreras naturales de defensa, siendo este efecto más intenso con el arabinósido de citosina, el cual puede causar necrosis intestinal. Los esteroides suprimen la fiebre a pesar de existir una infección grave haciendo difícil la evaluación del paciente. (14) Afortunadamente la mayoría de los pacientes desarrollan fiebre a pesar de recibir este tipo de medicamentos.

El tipo de neoplasia es determinante en el pronóstico, ya que el comportamiento clínico de cada neoplasia es variable y aquellas con un

alto porcentaje de recaídas representan el grupo de mayor susceptibilidad, por ejemplo los pacientes con leucemias linfoblásticas (14), a diferencia de los pacientes con osteosarcoma o rhabdomiosarcoma detectados oportunamente.

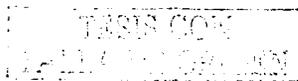
La neutropenia determina además del riesgo de infectarse de un paciente, la respuesta al tratamiento antibiótico, ya que a diferencia de los pacientes con número y función de los neutrófilos normales, responden a un tratamiento antimicrobiano con desaparición de la fiebre en un lapso de 24 a 72 horas, la respuesta en un paciente neutropénico ocurre entre el 4to y 7mo días de tratamiento (7,12). Esto ha sido importante para decidir el cambio de antimicrobianos en pacientes que cursan con neutropenia.

Pacientes que cursan con neutropenia y fiebre y que ingresan a un hospital, para su atención, pueden adquirir en un tiempo variable una infección nosocomial que de acuerdo a los cuidados y vigilancia de éstos, explicará la proporción de cocos grampositivos o gramnegativos.

El ingreso a un hospital, puede cambiar la flora microbiana en los pacientes en ausencia de manejo antimicrobiano y con ello incrementar el riesgo de complicaciones infecciosas. Por ejemplo 45% de 213 pacientes admitidos en una unidad de cuidados intensivos, se habían

colonizado con gramnegativos dentro de las primeras 24 hrs de hospitalización. Después de 4 semanas de hospitalización 50% de los pacientes con leucemia habían desarrollado *Pseudomona aeruginosa* Por lo anterior es necesario establecer en qué proporción las infecciones nosocomiales son responsables de los cuadros febriles en pacientes con neutropenia, en países como el nuestro, a fin de incidir con mayor impacto en el costo de la atención de éstos. (7)

Otro aspecto que se debe tener en cuenta en un paciente oncológico con fiebre, es el exponerlo a cuerpos extraños, tales como catéteres intravasculares, el uso de éstos ha sido una practica adecuada para la administración de cursos de quimioterapia, nutrición parenteral o para monitorización de complicaciones cardiorrespiratorias agudas. Los pacientes con cáncer presentan problemas que incrementan el riesgo de adquirir infecciones, relacionadas con la presencia del catéter, algunos agentes quimioterápicos, son irritantes y lesionan el endotelio de los vasos sanguíneos, lo que los hace más susceptibles a la penetración de agentes infecciosos. Este tipo de pacientes requieren la obtención constante de muestras sanguíneas, las cuales por la dificultad en el acceso venoso, se prefieren tomar de un catéter intravascular, asociándose a un alto riesgo de infecciones. (8)



El extenso uso de catéteres intravasculares contribuyó al cambio en el espectro de infección en estos pacientes en la década pasada. *S. epidermidis* ha surgido como un importante patógeno y la frecuencia de infección por *S. Aureus* se ha incrementa substancialmente. Otros organismos que comunmente causan infección incluyen *Klebsiella sp.* *Enterobacter sp.* *Acinetobacter sp.* *Serratia marcescens.* *Pseudomona aeruginosa* y *differoides*. En muchos casos la bacteremia puede ser tratada sin retirar el catéter. Sin embargo, si la fiebre o la bacteremia persisten a pesar de una terapia antimicrobiana adecuada, el catéter debe ser removido. La candidemia es otra indicación para remover el catéter por la alta incidencia de diseminación y mortalidad. También las infecciones mixtas (bacterias, hongos y virus) son indicación para retirar los catéteres endovenosos. Los pacientes con infecciones localizadas al sitio de salida del catéter, generalmente pueden ser tratados con higiene y antibiótico local. Las complicaciones más serias de la presencia de catéteres intravasculares, son tromboflebitis séptica y endocarditis. (8) El uso de heparina y vancomicina administrados a través de los catéteres, puede disminuir la frecuencia de organismos aislados, pero no está claro que sea una estrategia para disminuir la frecuencia de infecciones sistémicas. La endocarditis bacteriana era una complicación rara, hasta

que se extendió el uso de catéteres endovenosos. La tromboflebitis séptica, se caracteriza por formación de microabscesos dentro de la vena canalizada se ha asociado con la embolización séptica repetida.

Determinar la diferencia entre una infección adquirida en su casa o dentro del hospital y en casa es menos importante en pacientes con cáncer que en otro tipo de pacientes, ya que al requerir hospitalizaciones frecuentes, pueden infectarse fácilmente con gérmenes intrahospitalarios.

Una de las partes fundamentales en la atención del paciente oncológico con fiebre y neutropenia es una revisión clínica minuciosa, ya que si bien es difícil que estos pacientes localicen un proceso infeccioso debido a la escasez de neutrófilos, cambios mínimos como la vasodilatación local y el dolor pueden ayudar a ubicar el sitio de la infección. Particularmente se deben de revisarse y/o interrogarse sintomatología en lugares como la boca, el esófago, región anal, grupos musculares y la piel de todo el cuerpo en búsqueda de lesiones violáceas y revisión de los sitios de punción (médula ósea, punciones raquídeas). A nivel de tórax si bien los estertores son poco frecuentes, la presencia de submatidez puede ser un dato importante. La búsqueda microbiológica a través de la toma de hemocultivos y cultivos de tejidos blandos infectados, es una parte



ineludible en el abordaje de estos pacientes, ya que el abordaje dirigido siempre rinde mejores resultados que el empírico. En pacientes con catéteres intravasculares debe descartarse siempre la posibilidad de colonización de éstos dispositivos como causa de fiebre, así como la posibilidad de infección en el trayecto del mismo .

En cuanto a los estudios de imagen, la radiografías de tórax frecuentemente se encuentran normales a pesar de la existencia de síntomas respiratorios, por las alteraciones inmunológicas ya comentadas, pero éstas pueden ser de utilidad en pacientes con riesgo de infección por aspergillus. La tomografía de tórax puede ayudar a reconocer infiltrados en pacientes con fiebre recurrente o persistente en quienes la radiografía de tórax es normal. (12).

Al solicitar exámenes de laboratorio, debe tenerse en cuenta que algunos diagnósticos apoyados por el laboratorio no se comportan igual que en el paciente inmunocompetente, ejemplo de ellos, son: ausencia de leucocituria en el paciente con infección de vías urinarias o ausencia de pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo en un paciente con meningitis de etiología bacteriana.

El tratamiento con antibióticos de un paciente con fiebre y neutropenia, se ha modificado en los últimos 10 años en los países desarrollados,

obedeciendo al cambio en la flora microbiana, utilizándose monoterapia a base de carbapenems (meropenem, imipenem-cilastatina), ceftazidima o cefipime, (18). Sin embargo en países en vías de desarrollo, por la flora que predomina (Gramnegativos) además de que se ha reportado la aparición de resistencia en un tiempo más corto comparado con la terapia asociada. (7,14).

La administración de antibióticos es empírica prácticamente en todos los pacientes con neutropenia y fiebre. El esquema inicial con que se maneja un paciente, depende de la prevalencia de gérmenes locales, y sus patrones de sensibilidad. Así en el Hospital Infantil de México se tiene un abordaje en el que se emplea cefalotina-amikacina en un paciente con fiebre y neutropenia en el que no se tiene foco infeccioso localizado y se administra cefotaxima-amikacina cuando el cuadro de fiebre y neutropenia se acompaña de diarrea. El paciente que desarrolla un nuevo cuadro de fiebre después de haber respondido a un esquema antimicrobiano es manejado con ceftazidima debido a la alta frecuencia de infecciones nosocomiales por *Pseudomona aeruginosa*, así como de bacilos gramnegativos no fermentados.(7).

De tal forma que cada centro hospitalario debe establecer la epidemiología local de las infecciones en pacientes con neutropenia y

fiebre y la sensibilidad de los antibióticos a dichos aislamientos para poder determinar los esquemas antibióticos iniciales y los alternativos. Dada la presencia de neutropenia, recomendamos administrar antibióticos hasta cumplir cinco a siete días afebril en caso de colonización y por 15 días en caso de bacteremia periférica demostrada. Se recomienda adicionar vancomicina cuando se aislan bacterias como: *Enterococcus sp*, *Streptococcus viridans* o *Staphylocococ* resistente a meticilina, también dependerá de la prevalencia local de *Staphylocococ* resistentes a meticilina en los aislamientos locales. (7,14,19)

La respuesta al tratamiento antimicrobiano inicial se observa al día cinco con disminución o desaparición de la fiebre, de no ser así se debe iniciar anfotericina B, con o sin modificaciones en el esquema antimicrobiano. (14,12).

Las cefalosporinas de cuarta generación se recomiendan como medicamentos de tercera o cuarta elección con el objeto de evitar la aparición de la resistencia local. (7).

Hasta un 60% de los pacientes que ingresan por neutropenia y fiebre, requerirán de por lo menos un cambio en el manejo antibiótico empírico inicial. (20). Estos cambios obedecen a la mala evolución clínica o al aislamiento del agente etiológico. La administración de anfotericina en

forma empírica al 4to o 5to día de persistencia de la fiebre ha permitido disminuir la mortalidad en un 60% (12,14).

Si la fiebre persiste al 4to-5to día de tratamiento, se deberá considerar: infección fúngica, infección bacteriana resistente a los antibióticos, aparición de una segunda infección, niveles tisulares y séricos del antibiótico inadecuados, infección en un sitio avascular (absceso, catéter) y por último fiebre por drogas (habiendo descartado lo anterior).(7).

La fiebre que desaparece al día siguiente de iniciar el antibiótico, puede deberse a infecciones no bacterianas, incluso a causas no infecciosas, en caso de que esto ocurra y el paciente se encuentre en vigilancia estrecha, se puede suspender el antibiótico, aunque un consenso de especialistas sugieren continuar el tratamiento con una cefalosporina de tercera generación por vía oral hasta que el paciente cumpla 5 días sin fiebre.

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional en el servicio de Oncología del Hospital Infantil del Estado de Sonora, en el periodo comprendido entre el 1ero de enero y el 31 de diciembre del 2000.

Se revisaron los expedientes de los pacientes que fueron hospitalizados en el servicio de Oncología, ya sea a través de Urgencias o de consulta externa, en los que el motivo de ingreso fue fiebre, aquellos que durante su estancia en el servicio, presentaron fiebre y los pacientes que fueron vistos en consulta externa por ésta alteración, con el objeto de conocer cuales son las causas que determinan la presencia de fiebre en pacientes portadores de un padecimiento oncológico y con que frecuencia se presentan, así como el abordaje del paciente, los criterios para hospitalizarlos y los criterios para iniciar antibióticos.

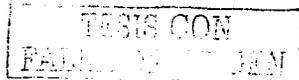
Los expedientes fueron proporcionados por el servicio de Bioestadística, previa autorización del servicio de Enseñanza e Investigación.

Las variables estudiadas, fueron: edad, sexo, diagnóstico principal, tipo de quimioterapia administrada, motivo de consulta, diagnóstico de ingreso, evolución previa al ingreso, días de estancia intrahospitalaria,

diagnóstico de egreso, paraclínicos auxiliares (radiografías de tórax y biometría hemática.), procedimientos invasivos, transfusión de hemoderivados, en los casos de padecimientos infecciosos: cultivos realizados y tratamiento empleado. Todos estos datos fueron vaciados en una hoja recolectora de datos, previamente diseñada.

Los textos, cuadros y gráficas fueron procesados en una computadora PC a través de los siguientes programas: Word, Power point.

La información obtenido fue comparada con la bibliografía existente y se establecieron conclusiones.



OBJETIVOS

GENERAL:

Conocer los factores o padecimientos que determinan la presencia de fiebre en pacientes portadores de alguna enfermedad neoplásica en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, en el periodo comprendido del 1ero de enero al 31 de diciembre del 2000.

ESPECIFICOS:

Conocer el abordaje del paciente oncológico que presenta fiebre.

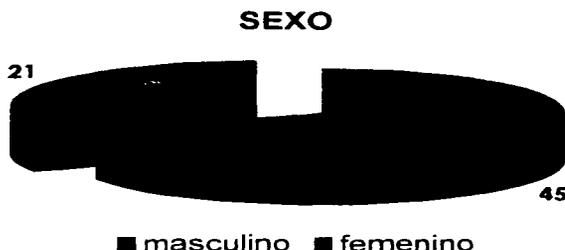
Conocer los criterios para uso de antibióticos en este tipo de pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS:

Durante el periodo de estudio fueron atendidos 686 pacientes en la consulta externa de oncología y 175 fueron hospitalizados. De éstos pacientes 66 (7.6%) presentaron fiebre, ya sea como motivo de ingreso o durante su hospitalización.

En cuanto al género, predominaron los del sexo masculino, siendo 45 pacientes (68.1%) y 21 (31.9%) del sexo femenino (grafica 1)



Grafica 1: Distribución por sexo.

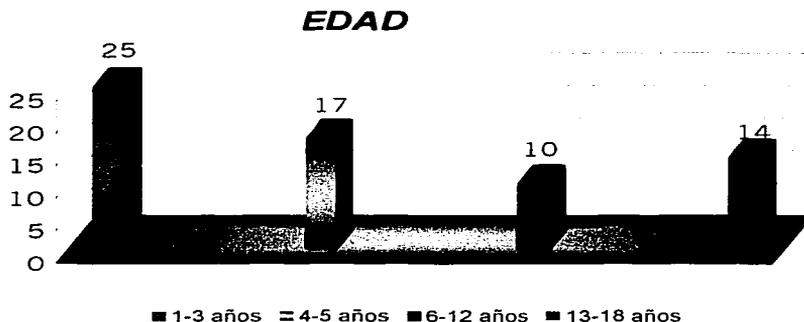
El grupo de edad de mayor frecuencia fue el de 1-3 años, 25 pacientes (37.8%), siguiendo los de 4-5 años, 17 (25.7%), de 13-18 años, 14 (21.1%) y por último de 6-12 años, 10 (15.1%).

RECIBO CON
FALLA DE SERVICIO

El diagnóstico de base más frecuente fueron las leucemias 42 pacientes (63%), le siguieron en frecuencia: hepatoblastoma 6 (9%), rabdomiosarcoma 5 (7.5%), linfoma no Hodgkin 3 (4.5%), osteosarcoma 3 (4.5%), tumor de Willms 2 (3%), histiocitosis X 2 (3%), neuroblastoma 1 (1.5%), carcinoma testicular 1 (2%), hemangiopericitoma 1 (1.5%)

Cuadro 1.

La mayoría de los pacientes estaban recibiendo o habían recibido quimioterapia, por lo menos un mes antes del evento febril, a base de



Gráfica 2: Distribución por edad.

los siguientes fármacos: 6-mercaptopurina (27 pacientes), metotrexate

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

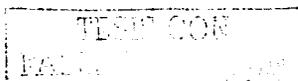
La mayoría de los pacientes estaban recibiendo o habían recibido quimioterapia, por lo menos un mes antes del evento febril, a base de los siguientes fármacos: 6-mercaptopurina (27 pacientes), metotrexate (16), vincristina (9), adriamicina (8), prednisona (8), etopósido (4), ifosfamida (3), cisplatino (3), citarabina (3), L-asparginasa (2), actinomicina (1), carboplatino (1), hidrocortisona (1) (Cuadro 2).

Cuadro 1: Diagnóstico de base.

DIAGNOSTICO	NO. DE PACIENTES	PORCENTAJE
Leucemias	42	63%
Hepatoblastoma	06	9%
Rabdomiosarcoma	05	7.5%
Linfoma no Hogdkin	03	4.5%
Osteosaroma	03	4.5%
Tumor de Wilms	02	3%
Histiocitosis X	02	3%
Neuroblastoma	01	1.5%
Carcinoma testicular	01	1.5%
Hemangiopericitoma	01	1.5%

Cuadro 2: Quimioterapia recibida.

FÁRMACO	NUMERO DE PACIENTES
6-mercaptopurina	27
Metotrexate	16
Vincristina	09
Adriamicina	08
Prednisona	08
Etopósido	04



Ifosfamida	03
Cisplatino	03
Citarabina	03
L-asparginasa	02
Actinomicina	01
Carboplatino	01
Hidroocortisona	01

El motivo de consulta en 31 pacientes, fue la fiebre, en los síntomas acompañantes, predominaron los de vías respiratorias: tos (10 pacientes), hiporexia (6), dificultad respiratoria (4), evacuaciones diarreicas (3), odinofagia (2), rinorrea (2), otorrea (2), malestar general (20), melena (1), acolia (1), coluria (1), vómito (1), tenesmo vesical (1), un paciente venía referido de ISSSTE por bronconeumonía y en un paciente no se presentó ningún síntoma acompañante. A la exploración física, también predominaron los signos respiratorios: estertores (6 pacientes), moniliasis oral (7), hiperemia faríngea (5), conductos auditivos hiperémicos y membrana timpánica abombada (2), hepatoesplenomegalia (4), sangrado de tubo digestivo alto (1), necrosis en tejidos blandos (2), distensión abdominal (1), mal estado general (18), equimosis y petequias (1), ictericia (1), palidez (1), adenomegalias (1), escaras de decúbito (1), aumento de volumen en labio inferior (1), en un paciente la exploración física no reveló alteraciones. Se establecieron los siguientes diagnósticos: Bronconeumonía (16 pacientes), candidiasis oral

(7), otitis media aguda (4), faringoamigdalitis (3), neumonía basal (2), sangrado de tubo digestivo alto (1), sepsis (1), celulitis (1), laringotraqueitis (1), escaras de decúbito (1), infección de vías urinarias (1), 3 pacientes ingresaron como síndrome febril en estudio. La duración de la fiebre previa a la consulta, varió de 1 a 30 días, en promedio 9.4 días, en 2 pacientes no se especificaba la duración.

De los 66 pacientes; 50 (75.5%) ameritaron hospitalización y 16 (24.5%), fueron manejados en forma ambulatoria. (Gráfica 3).

En los 16 pacientes que recibieron manejo externo, se establecieron los siguientes diagnósticos: Faringoamigdalitis: 12 pacientes, rinofaringitis: 1, otitis media aguda 2, gastroenteritis 1. Todos recibieron antibióticos. (Cuadro 3).

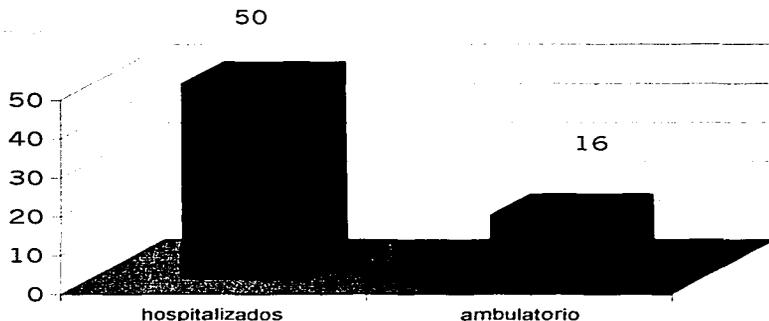
Cuadro 3: Tratamiento en pacientes ambulatorios.

DIAGNOSTICO	Nº. DE PACIENTES	TRATAMIENTO
Faringoamigdalitis	12	Amoxicilina
Rinofaringitis	01	Amoxicilina
Otitis media aguda	02	Amoxicilina
Gastroenteritis aguda	01	TMP/SMX*

* Trimetropim-sulfametoxazol.

En los 50 pacientes hospitalizados: 31 (62%) el principal motivo de ingreso fue fiebre, 5 (10) fueron ingresados por sospecha de neoplasia, 5 (10%) para realizar algún procedimiento quirúrgico, 3 (6%) por

TRATAMIENTO



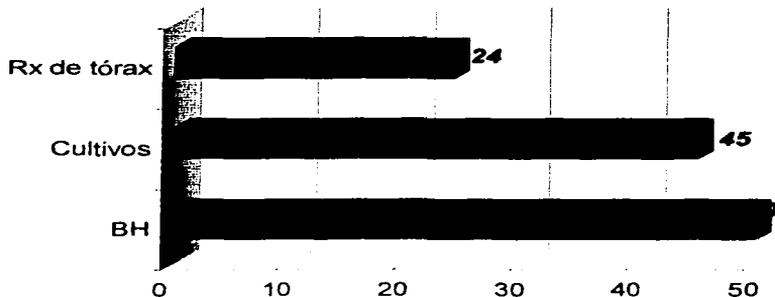
Gráfica 3: Destino de los pacientes.

se ingresó para recibir quimioterapia. (Cuadro 4).

Cuadro 4: Motivo de ingreso.

MOTIVO DE INGRESO	NO. DE PACIENTES	PORCENTAJE
Fiebre	31	62%
Estudio (sospecha de neoplasia)	05	10%
Procedimiento quirúrgico	05	10%
Pancitopenia	03	06%
Sangrado	02	04%
Oliguria	01	02%
Quemaduras	01	02%
Oclusión intestinal	01	02%
Quimioterapia	01	02%

TRABAJOS CON
FALLAS EN EL REGISTRO



Gráfica 4: Estudios de laboratorio y gabinete realizados.

Una vez hospitalizados, se les tomaron diferentes estudios de laboratorio y gabinete, en todos se obtuvieron biometrías hemáticas, en 26 pacientes se tomaron de 1 a 3 hemocultivos, dado un total de 45 y en 24 radiografías de tórax (Gráfica 4).

Las radiografías tomadas en 24 pacientes, 6 fueron normales y en 18 se encontraron diferentes tipos de infiltrados de origen infeccioso.

Los resultados encontrados en las biometrías hemáticas, fueron los siguientes: en cuanto a la serie roja, en 13 pacientes (26%) presentaban hemoglobina mayor de 10 grs. , 34 (68%) de 5-10 grs y en 3 (6%) menos de 5 grs. La serie blanca también estaba alterada notablemente; 8

pacientes (16%) cursaban con leucocitosis, en 7 (14), los leucocitos estaban dentro de límites normales (4 000 – 12 000) y en 35 (70%) leucopenia. Los neutrófilos, mostraban lo siguiente: en 3 pacientes (6%) > 1000 neutrófilos, en 2 (10%) de 500 a 1000, 30 (60%) < 500 neutrófilos. En cuanto a las plaquetas: en 22 pacientes (44%) se encontraban dentro de lo normal (> 150 000), en 12 (24%) entre 20 000 – 150 000 y en 16 (32%) < 20 000 (Cuadro 5).

Cuadro 5: Alteraciones hematológicas.

	>10grs.	5-10 grs	<5 grs.
Hemoglobina	13 (26%)	32 (64%)	3(6%)
	>12 000	4-12 000	<4 000
Leucocitos	8(16%)	7(14%)	35(70%)
	>1 000	500-1000	<500
Neutrófilos	9	5	30
	>150 000	20-150 000	<20 000
Plaquetas	22(44%)	12	16

De los 45 hemocultivos tomados, solo en 15 pacientes se aisló algún germen, esto es el 33.3%: en 4 de ellos creció *Pseudomona sp.*, *Staphylococo coagulasa (-)* en 3, *Klebsiella oxitoca* en 2, *Streptococo no hemolítico*, *Klepsiella pneumoniae*, *Streptococo beta hemolítico*,

Streptococo alfa hemolítico, Staphylococcus coagulasa (+), Bacillus sp, cada uno en un paciente (cuadro 6). En ningún cultivo hubo crecimiento para hongos.

Cuadro 6: Gérmenes aislados en hemocultivos.

GERMEN	NUMERO DE PACIENTES
<i>Pseudomona sp.</i>	4
<i>Staphylococo coagulasa (-)</i>	3
<i>Klebsiella oxitoca</i>	2
<i>Streptococcus no hemolítico</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Streptococcus alfa hemolítico</i>	1
<i>Streptococcus beta hemolítico</i>	1
<i>Staphylococcus coagulasa (+)</i>	1
<i>Bacillus sp.</i>	1

En 11 pacientes se tomó cultivo de orina, solo en uno hubo crecimiento, para *Pseudomona sp.*, en 4 se cultivaron heces, en 2 de ellos se aisló *Escherichia coli*, en 2 *Enterobacter fecalis*, en uno *Proteus mirabillis* y en otro *Klepsiella pneumoniae*. En dos pacientes se cultivaron catéteres de silastic; encontrándose *Staphylococo coagulasa (-)*, *Cándida sp* y *Bacillus sp*. En un paciente se cultivo líquido peritoneal, no hubo desarrollo, en otro líquido cefalorraquídeo, el resultado fue el mismo que el anterior. Los siguientes también fueron cultivos únicos: secreción ótica: *Streptococo no hemolítico* y *Cándida albicans*, secreción de cavidad oral: *Enterobacter cloacae*, secreción faríngea: *Cándida sp.*,

secreción de herida quirúrgica: *Staphylococcus coagulasa* (-), secreción bronquial: *Staphylococcus coagulasa* (-).

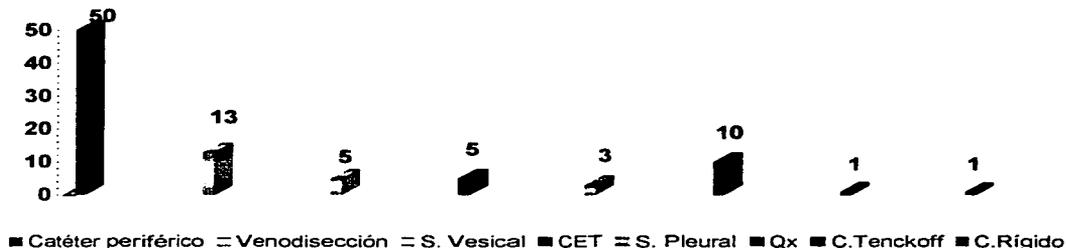
Todos los pacientes fueron invadidos en mayor o menor grado, en los 50 pacientes fue necesaria la colocación de catéteres endovenosos periféricos, en 13 de ellos catéteres centrales, en 5 sonda vesical, en 5 cánula endotraqueal, en 3 sonda pleural y en 10 paciente fueron sometidos a intervención quirúrgica para toma de biopsia. (Gráfica 5).

En los pacientes que presentaron fiebre posterior a su hospitalización, ésta inició entre el 1ero y el 16to día de internamiento, en promedio al 5to día de hospitalizados.

Después de analizar signos clínicos, evolución, datos de laboratorio y gabinete, se llegó a los siguientes diagnósticos: en 38 pacientes (76%), la causa de la fiebre, fue de origen infeccioso, la principal infección encontrada, fue la sepsis en 17 pacientes (34%), siguiendo en frecuencia las afecciones al aparato respiratorio: neumonías en 6 (12%) infecciones en vías respiratorias superiores en 10 (20%), infecciones en tejidos blandos 2 (4%), gastroenteritis en 2 (4%) a nivel de vías urinarias 1 (2%). En los 12 pacientes restantes la causa no fue infecciosa, se establecieron los siguientes diagnósticos: respuesta inflamatoria



sistémica por cirugía en 6 (12%), secundario a transfusión (paquete globular y concentrados plaquetarios) en 2 (4%), por quemaduras en 1



Gráfica 5: Métodos invasivos utilizados.

(2%), por invasión (venodisección) en 1 (2%), por quimioterapia en 1 (2%) y secundario a la neoplasia en 1 (2%). (cuadro 7).

Cuadro 7: Diagnósticos finales.

DIAGNOSTICO	NO. DE PACIENTES	PORCENTAJE
INFECCIONES	38	76
- Sepsis	17	34
- Neumonía	6	12
- IVRS*	10	20
- Infecciones en tejidos blandos	2	4
- Gastroenteritis	2	4
- IVU**	1	2
NO INFECCIONES	12	24
- RIS *** a cirugía	6	12
- Secundario a transfusión	2	4
- Quemaduras	1	2
- Invasión	1	2

- Quimioterapia	1	2
- Neoplasia	1	2

* Infecciones en vías respiratorias superiores.

** Infección de vías urinarias.

*** Respuesta inflamatoria sistémica.

Los antibióticos utilizados, fueron principalmente de amplio espectro, encaminados a cubrir los agentes corroborados o sospechados, principalmente cafalosporinas de tercera generación, ocupando el primer lugar en frecuencia ceftriaxona utilizada en 17 pacientes, amikacina 11 pacientes, ceftazidima 10, cefuroxima 7, ampicilina 7, vancomicina 6, amoxicilina 5, fosfomicina 4, dicloxacilina 4, anfotericina 2, imipenem 2, netilmicina 2, penicilina G sódica cristalina 1, cefalexina 1, cefotaxima 1, ciprofloxacina 1. (Cuadro 8).

Cuadro 8: Antibióticos usados en pacientes hospitalizados.

ANTIBIÓTICO	NO. DE PACIENTES
Ceftriaxona	17
Amikacina	11
Ceftazidima	10
Cefuroxima	7
Ampicilina	7
Vancomicina	6
Amoxicilina	5
Fosfomicina	4
Dicloxacilina	4
Anfotericina	2
Imipenem	2
Netilmicina	2
Penicilina G sódica cristalina	1
Cefalexina	1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cefotaxima	1
Ciprofloxacina	1

La estancia hospitalaria duro entre 2 y 80 días, con un promedio de 15.4 días. (Cuadro 9).

Cuadro 9: Duración de estancia hospitalaria.

DIAS DE ESTANCIA	NO. DE PACIENTES
<72 hrs	1
3-7	14
8-14	15
15-21	7
>21	13

En los 31 pacientes que fueron hospitalizados por presentar fiebre, se utilizaron antibióticos, ya que la causa de ésta fue un proceso infeccioso, el número de esquemas antimicrobianos, varió de 1-4, distribuyéndose de la siguiente forma: 17 pacientes respondieron al primer esquema de tratamiento, 12 requirieron 2 esquemas, 1 paciente 3 y en otro paciente fue necesario utilizar 4 esquemas antimicrobianos. Los 7 pacientes restantes desarrollaron fiebre una vez hospitalizados, 4 pacientes respondieron al primer esquema antimicrobiano, 2 pacientes al segundo y en uno fue necesario utilizar un tercer esquema.

En 25 pacientes se utilizó monoterapia y 13 requirieron asociación antimicrobiana.

Cuatro pacientes fallecieron, lo que representa el 8%, las causas de defunción, fueron secundarias a infecciones: choque séptico en 3 pacientes y falla orgánica múltiple en uno. (Cuadro 10).

Cuadro 10: Causas de defunción.

Diagnóstico de defunción	Edad	Sexo	Diagnóstico de base
Choque séptico	1 año	femenino	Leucemia linfoblástica aguda
Choque séptico	2 años	masculino	Linfoma no Hodgkin
Choque séptico	2 años	femenino	Leucemia promielocítica aguda
FOM*	11 años	femenino	Leucemia linfoblástica aguda

* Falla orgánica múltiple.

TESIS CON
FALLA ORGANICA

DISCUSION:

Durante el periodo de estudio, fueron ingresados al Hospital infantil del Estado de Sonora 4561 pacientes de los cuales 175 ingresados al servicio de oncología, representando el 3.8%, esto se encuentra en relación con lo referido en la literatura, con respecto al incremento en el número de pacientes portadores de una enfermedad neoplásica.(7)

Encontramos que la fiebre se atribuye principalmente a complicaciones infecciosas, aún cuando en algunos casos no es posible localizar foco infeccioso, debido a que como sabemos, este tipo de pacientes desarrollan alteraciones a nivel de la inmunidad tanto celular como humoral, provocada por la neoplasia en sí o por la administración de tratamientos a base de quimioterapia y radioterapia.

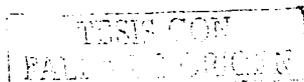
El principal factor desencadenante de fiebre en estos paciente fueron las infecciones y de éstas predominaron la sepsis y las de vías respiratorias, tanto altas como bajas, el diagnóstico de base en 63% de los casos era portadores de alguna leucemia, coincidiendo con la literatura, en un estudio realizado por Aledo y cols. encontraron que de 100 pacientes estudiados, por septicemia, el 65% correspondían a leucemias.(21) En



cuanto al género es conocido, que las enfermedades neoplásicas, son más frecuentes en niños (22), siendo estos los que fueron ingresados con mayor frecuencia, el grupo etario que predominó fueron los menores de 3 años.

Se refiere que la etiología de las enfermedades infecciosas en pacientes oncológicos se ha modificado en los últimos 20 años en los países desarrollados, encontrándose a las bacterias grampositivas como causa principal, por el contrario en los países en vías de desarrollo como el nuestro la principal causa siguen siendo los gramnegativos, como lo menciona Rocha y cols. en un estudio realizado en el Hospital Infantil de México, sin embargo en nuestro trabajo encontramos que si bien predominaron los gramnegativos, no hubo diferencia notable con respecto a los grampositivos (53 y 47% respectivamente) (7)

Los esquemas antimicrobianos utilizados han sido motivo de amplias discusiones, algunos autores mencionan que la utilización de monoterapia es la más indicada, hay quienes opinan que esto es adecuado en países desarrollados, siendo en nuestro medio la asociación de múltiples antibióticos la más indicada, sin embargo nosotros encontramos que de 38 pacientes en los que se inició tratamiento antimicrobiano en el 65% se utilizó un solo antibiótico



(cefalosporinas de tercera generación) y la respuesta fue adecuada, el 55% de los pacientes respondieron al primer esquema antibiótico, en los demás fue necesario la utilización de hasta cuatro esquemas diferentes (7,12,21).

De los 17 pacientes que desarrollaron sepsis, 4 fallecieron, con una frecuencia de 23.5%, 3 por choque séptico y uno en falla orgánica múltiple, similar a lo reportado por Aledo y cols quien encontró 19.2% de un total de 140 pacientes con septicemia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

- 1. La principal causa de fiebre en pacientes oncológicos en nuestro hospital son las infecciones y de éstas, la sepsis es la más frecuente.**
- 2. La fiebre siempre debe considerarse secundaria a una infección, hasta no demostrar lo contrario.**
- 3. Debe realizarse un interrogatorio completo y llevar a cabo una exploración minuciosa, buscando el más mínimo signo de infección.**
- 4. Investigar quimioterapia administrada y última dosis aplicada, para relacionarlo con el grado de inmunosupresión.**
- 5. Pacientes con fiebre persistente, deterioro del estado general y neutropenia severa se hospitalizan y se inicia antibióticoterapia empírica, previa toma de hemocultivos.**
- 6. En cuanto a los gérmenes aislados, no hay diferencia significativa entre Gram (+) y Gram (-).**



7. Las infecciones son una causa importante de fracaso en el tratamiento de las neoplasias, siendo responsables del 40% de las defunciones, en nuestro hospital.

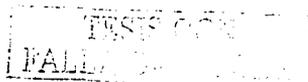
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

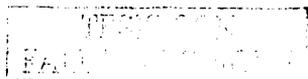
- 1. Bonadio WA. Defining Fever and other aspects of body temperature in infants and children. *Pediatr Ann* 1993; Aug 22 (8): 467.**
- 2. González VM, Torres FMD, Lázaro CLM. Fiebre. En: *Medicina Interna*. Primera edición. McGraw-Hill Interamericana. México DF; 2000. pags: 11-27.**
- 3. Jasso GL. Termorregulación en el neonato. En: Lifshitz A. *Nuevas ideas sobre la fiebre. Gac Méd Mex* 1982; 124 (11-12): 420.**
- 4. Dinarello CA, Cannon JG, Wolf SM. New concepts on the pathogenesis of fever. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (1): 168.**
- 5. Kleger MJ. Fever revisited. *Pediatrics* 1992; 90 (6): 846.**
- 6. Sapper CB, Breder CD. The neurological basis of fever. *N Engl J Med* 1994; 330 (26): 1880.**
- 7. Caltenco SR, Gómez BD, Calderón JE, Castillo RM. Manejo de fiebre en el paciente neutropénico febril. *Bol Med Hosp. Infant Mex*, 2000; 57 (7) 404-415.**

RECIBIDO EN EL SERVIDOR
EL 10/08/2009 A LAS 10:00 AM

8. Gerald PB, Infection in Cancer Patients. The American Journal of Medicine, 1986; 81 (suppl 1 A) 11-26.
9. Gómez BD, Jiménez VA, Amor SS, Mateo BTF. Urgencias hematooncológicas. En: Urgencias. Primera edición. McGraw-Hill Interamericana. México DF, 1998; 251-264.
10. Vandaux P, Kiefer B, Forni M, Joris I, Majno G, Waldvogel FA. Adryamicina impairs phagocytic function and induces morphologic alterations in human neutrophils. Cancer 1984; 54: 400-10.
11. Lehrnbecher T, Foster Ch, Vázquez N, Mackall CL, Chanpck SJ. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. J Pediatr Hematol Oncol 1997; 19: 399-417.
12. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993; 326 (18): 1323-1331.
13. Aquino VM, Pappo A, Buchanan GR, Tkaczewski I, Mustafa M. The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 140-3.



14. Pizzo PA. Fever in the immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 893-900.
15. Freifeld AG, Pizzo PA. The outpatient management of febrile neutropenia in cancer. *Oncology* 1996; 10: 599-606.
16. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, Magrath IT, Shad At, Horowitz ME. Lymphocyte depletion during treatment with intensive chemotherapy for cancer. *Blood* 1994; 84: 2221-8.
17. Patricck ChC, Shenep JL. Outpatient management of the febrile neutropenic child with cancer. *Adv Pediatr Infect Dis* 1999;14:29-47.
18. McGowan JE, Tenover FC. Control of antimicrobial resistance in the health care system. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 297-311.
19. Shenep JL, Hughes WT, Roberson PK, Blankenship KR, Baker DK, Meyer WH. Vancomycin, ticarcilina and amikacin in the empirical compared with ticarcilina-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N Engl J Med* 1988; 319: 10523-8.
20. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, Browne M, Comers J, Cotton D. A randomized trial comparing ceftazidime alone with



combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315: 552-8.

21. Aledo A, Heller G, Ren L, Gardner S, Dunkel I, Mckay SW, Flombaum C, Brown AE.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN