

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GÓMEZ"  
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

Autorizada por el Consejo de  
UNAM a través de la  
Comisión de

NUMERO

*Magdalena Correa*

FECHA

*03-10-03*

FECHA

*Magdalena*

**Factores de Riesgo Para Morir Presentes al Ingreso en Pacientes con Leucemia  
Linfoblástica Aguda con Neutropenia y Fiebre.**



TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
INFECTÓLOGO PEDIATRA

DIRECCION DE  
ENSEÑANZA

Presenta

2003

**Dra. MAGDALENA CORREA VEGA**

*[Signature]*  
Dr. José de Jesús Conia Lorenzo.  
DIRECTOR

*[Signature]*  
Dr. José Juan Morales Aguirre  
ASESOR

MÉXICO D.F.

2003

TESIS CON  
FALLA EN

*[Signature]*  
voto  
Dra. Aurora Medina Sansón  
Estoy de acuerdo con la  
tesis



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **INDICE**

- I. Antecedentes: Marco teórico.**
- II. Objetivos**
- III. Hipótesis.**
- IV. Justificación**
- V. Material y Métodos**
- VI. Resultados**
- VII. Discusión**
- VIII. Conclusiones**
- IX. Bibliografía.**

**TFESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## I ANTECEDENTES. MARCO TEÓRICO:

Uno de los principios básicos en oncología pediátrica es que hasta el 70% de los pacientes con cáncer son curables, la mayoría de las enfermedades pediátricas oncológicas son altamente quimiosensible por lo que se administra una quimioterapia intensa, siendo inevitable y también aceptable la toxicidad, en la mayoría de pacientes (16, 18).

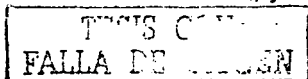
La incidencia y la gravedad de la infección son inversamente proporcional al recuento absoluto de granulocitos, en la mayoría de estudios la incidencia de infección comienza a crecer cuando el recuento de granulocitos cae por debajo de 500/mm<sup>3</sup> y las infecciones más graves y casi todas las bacteriemias ocurren cuando el recuento de granulocitos es inferior a 100/mm<sup>3</sup>. (1, 7)

La infección representa la principal causa de morbilidad y mortalidad en niños granulocitopénicos con cáncer. (1, 7, 12). La neutropenia por sí misma es el factor de riesgo más importante para la infección, sin embargo la aparición de la infección en el caso de granulocitopenia depende de la presencia o ausencia de otros factores predisponentes asociados que actúan en combinación con la ausencia de granulocitos. Cuando la quimioterapia oncológica daña las membranas mucosas se incrementa la oportunidad para desarrollo de faringitis o lesiones perianales, la función fagocítica (la cual puede ser deteriorada por la enfermedad de base o su tratamiento con agentes citotóxicos o inmunosupresivo) (26).

La disfunción del sistema inmune humoral y celular del paciente como resultado del tratamiento inmunosupresor específico, irradiación y fármacos como la azatioprina, la ciclosporina, los corticosteroides y los agentes citotóxicos tienen diferentes grados de efectos sobre la función inmune celular y, junto con el estado de la enfermedad subyacente, interactúan para predisponer a infecciones específicas, así tenemos que el niño con LLA que recibe una quimioterapia de mantenimiento muy intensiva puede tener la posibilidad del 20% o mayor para desarrollar infección por *Pneumocystis carinii*.

Alteración de las barreras de defensa, cuando la quimioterapia oncológica daña las membranas mucosas se acentúa la oportunidad para el desarrollo de faringitis o lesiones perianales. La lesión del tegumento por venopunción, un catéter vascular permanente, puede conducir a infección. El daño de la mucosa de la tráquea y los bronquios, asociado con el deterioro de la función ciliar debido a quimioterapia puede ofrecer la oportunidad para el desarrollo de neumonía, cualquier fenómeno obstructivo puede interactuar con la granulocitopenia para estimular la infección como ejemplo otitis media después de hipertrofia del tejido adenoideo en pacientes con leucemia linfocítica. (4, 11, 14)

La infección es frecuentemente difícil de documentar en pacientes neutropénicos febriles. Solamente entre el 40% - 75% de los episodios de granulocitopenia y fiebre puede establecerse inicialmente una etiología infecciosa. Sin embargo en aquellos pacientes en que no se identifica el agente etiológico se ha documentado que mejoran clínicamente después del tratamiento con antibióticos de amplio espectro, sugiriendo una fuente microbiana oculta como causa de fiebre. (1, 2, 4, 5, 7, 11) Los signos y síntomas de infección son frecuentemente alterados por la capacidad inflamatoria disminuida, y los



hallazgos clínicos de infección pueden estar enmascarados. Lo que muchas veces favorece el retardo de una terapia antibiótica oportuna. En la ausencia de granulocitos, los signos de infección tales como pus o coleccionamiento pueden no desarrollarse, y el eritema y el dolor ser los únicos indicadores de inflamación e infección. (1,26).

Los sitios más frecuentes de infección en los pacientes granulocitopénicos comprenden los tejidos periodontales, la orofaringe 25%, los pulmones 25%, el esófago distal, el colon 5%, la región perianal 10%, y la piel 15%, representando globalmente más del 85% de las infecciones en estos pacientes.

La fiebre sin origen evidente debe ser evaluada minuciosamente lo más pronto posible, haciendo énfasis en todas las puertas de entrada, incluyendo las mucosas y superficies epiteliales. Debido a un número insuficiente de neutrófilos, el desarrollo de un infiltrado en la Rx de tórax puede retardarse y la única evidencia de neumonía pueden ser los estertores.

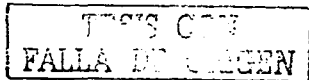
La piel debe ser examinada minuciosamente, cualquier lesión necrótica tales como eritema gangrenoso puede ser debido a bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* o *Aeromonas hydrophila* o infecciones por hongos.

Las infecciones micóticas oportunistas pueden diseminarse a los ojos, especialmente en pacientes fungémicos con catéter venoso central, por lo que un fondo de ojo debe realizarse en estos pacientes.

La lesión perianal es común y puede resultar en infecciones que comprometen la vida, por lo que está indicada la inspección y palpación del área anal, la única evidencia de infección puede ser dolor al defecar.

Como regla general, el microorganismo que produce infección ha colonizado el área que se infecta. Se han documentado cambios en la flora orofaríngea normal hacia aerobios gram negativos con la gravedad creciente de la enfermedad. La fisiopatología de este cambio en la fijación de bacterias en la superficie de las células epiteliales no está completamente clara pero puede estar relacionada con alteraciones en el contenido de fibronectina en la superficie celular y su propensión a facilitar la unión a través de anaerobios por oposición a los bacilos gram negativos aeróbicos. Los procedimientos médicos también influyen en el cambio de la flora nativa produciendo cambios rápidos y radicales. Los antibióticos de amplio espectro pueden suprimir la flora normal no invasiva y potencialmente beneficiosa, principalmente los anaerobios que proporcionan cierto grado de protección contra la colonización y, por ende, la infección por microorganismos más patógenos. La supresión de los anaerobios del tubo digestivo reduce este medio de protección microbiana endógena, denominada resistencia a la colonización.

En presencia de un área de mucosa alterada, disfunción ciliar, obstrucción y en ausencia de un número normal de granulocitos, se torna posible la invasión por microorganismos de baja patogenicidad. Así, habitualmente las neumonías son causadas por microorganismos que han colonizado la oro y nasofaringe del paciente, y las lesiones perianales son producidas por uno o más de los microorganismos que colonizan el tracto intestinal



inferior. La combinación de daño de la barrera anatómica y ausencia de granulocitos permite la rápida progresión e invasión al torrente sanguíneo, sepsis y muerte.

Los microorganismo adquiridos luego del internamiento también pueden producir infecciones y así tenemos que más del 50% de las infecciones que se producen durante la neutropenia se deben a patógenos hospitalarios. Estos patógenos pueden resultar más virulentos o más resistentes a los antibióticos utilizados habitualmente.

Durante el periodo de inducción a la remisión la granulocitopenia es marcada y dura de 2-3 semanas, e incluso puede prolongarse hasta 7 semanas cuando se administra VP-16 (etoposido) y/o Daunorrubicina. Las infecciones en este periodo suelen ser causadas por aerobios gram negativos especialmente *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* y gram positivos especialmente *S. epidermidis*, y especies de *Streptococcus* que han colonizado e invadido a lo largo del tubo digestivo en los puntos en los cuales existe solución de continuidad de la mucosa o en algún sitio de daño cutáneo o en asociación con catéteres vasculares.

En un paciente que necesita una segunda serie de quimioterapia corre el riesgo de volver a tener las mismas infecciones, pero ahora ha estado expuesto al medio ambiente hospitalario por un periodo más prolongado, probablemente ha recibido antibióticos de amplio espectro durante muchos días, su flora residente puede haber cambiado en forma sustancial hacia bacilos gram negativos más resistentes, tiene colonización importante por *Candida sp.*, posible colonización por contaminantes ambientales como *Aspergillus sp* y puede tener reactivación de virus latente como CMV.

En los años 70 cuando el concepto de terapia empírica fue introducido, fue reportado que la bacteriemia afectaba aproximadamente el 20% de los pacientes con neutropenia y fiebre. Hoy día se reporta porcentajes más altos (40-75%). En muchos centros, las bacterias gram negativas fueron responsables del 60-70% de esas infecciones, con *E. coli P. aeruginosa* y *Klebsiella sp.* Las infecciones causadas por *S. aureus* fueron también comunes. En EEUU y en el este de Europa para la década de los 90 las bacteriemias por organismos gram positivos ocupan el 60-70% y por gram negativos el 30-40%. Haciendo notar que microorganismos como *S. coagulans*-negativo, *S. viridans* y *Enterococcus sp* son mucho más frecuente ahora que hace 20 años. Se han considerado varios factores como responsables de este cambio las cuales incluyen mucositis oral como resultado de un incremento en los regimenes de quimioterapia potente, tales como arabinosido citosina, neutropenia profunda y prolongada, incremento en el uso de catéteres intravascular de larga estancia, profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol y fluoroquinolona y el uso de antiácidos y bloqueadores H2 (25). En contraste en países en desarrollo los organismos gram negativos incluyendo *P. aeruginosa*, *E. coli* y *Klebsiella* especies aún predominan con un patrón de infección similar a los estados Unidos y Europa en los años 60 y 70.

Para la mayoría de los episodios febriles observados en los pacientes granulocitopénicos, es difícil predecir el microorganismo específico al inicio de la fiebre. A pesar de los cultivos extensos, sólo el 20% de los pacientes febriles tienen una infección microbiológicamente documentada con SRIS, los otros episodios febriles se clasifican como infección microbiológicamente documentada sin SRIS, infección clínicamente documentada si se

TESIS CON  
FALLA DE ALICEN

presenta un sitio de infección y no se ha aislado ningún patógeno o fiebre de origen desconocido si no se identifica ningún sitio de infección ni ningún patógeno.

Diferentes estudios han intentado definir los factores que predicen bacteriemia al inicio de un episodio de fiebre y neutropenia sin embargo no ha sido fácil, los estudios basados en la identificación bioquímica para bacteriemia en niños con fiebre y neutropenia han fallado, solo los estudios que miden IL-6 muestra como un marcador para bacteriemia a gram negativos (21). La presencia de escalofríos y la aparición de toxicidad en la evaluación inicial no se correlacionan con hemocultivo positivo (7). En otro estudio se encontró que el conteo absoluto de monocitos (CAM)  $< 100/\text{ml}$  junto con temperatura  $> 39^{\circ}\text{C}$  tiene OR de 4.4 para presentar bacteriemia al momento de la hospitalización (13, 18). Sin embargo otros estudios el CAM y fiebre  $> 39^{\circ}\text{C}$  no se relacionan con bacteriemia (20).

Hasta el comienzo de los 80 la conducta con estos pacientes era hospitalizarlos e iniciar con terapia antimicrobiana de amplio espectro hasta que la neutropenia y fiebre se resolviera. El argumento para continuar la terapia antibiótica hasta la resolución de la neutropenia fue basada en que pacientes cuya fiebre inicial no tenía un origen infeccioso definible y desaparecía durante 7 días de tratamiento antibiótico suspendiendo este, tenían una alta frecuencia de fiebre recurrente o infección más grave que pacientes quienes fueron tratados hasta que se resolvía la neutropenia (4), sin embargo a finales de los 80 y comienzo de los 90 los investigadores han tratado de identificar pacientes cuya condición médica sea probablemente permanecer estable y el riesgo de complicaciones médicas sea bajo, para permitir precozmente recibiendo antibiótico en el hogar, lo que disminuye los costos y gresar al paciente disfrutar del medio familiar en el hogar.(3, 5)

Los pacientes con neutropenia y fiebre no son un grupo homogéneo, unos presentan comorbilidad concurrente y concomitante como sepsis, bacteriemia, neumonía, mucositis severa, signos de choque, choque compensado, deshidratación, hipertensión, falla respiratoria, compromiso de un órgano importante, estado mental alterado, hemorragia incoercible, alteraciones metabólicas, cáncer no controlado con quimioterapia, regímenes que contienen altas dosis de Ara-C, PCR  $> 90\text{mg/L}$ , las cuales tienen un riesgo de 20% a 50% de presentar complicaciones médicas mayores, con modificación de antibióticos y estancia hospitalaria prolongada (2, 3, 5, 12, 17, 18, 23) lo que ha favorecido hasta un 13% a 16% de morir (2). A diferencia de los pacientes con neutropenia y fiebre quienes no tienen comorbilidad o cáncer no controlado solo del 2% al 5% desarrollan complicaciones mayores y no se reporta mortalidad. Por lo que el pronóstico de neutropenia y fiebre puede diferir dependiendo del contexto clínico. En pacientes con cáncer cuya enfermedad está limitada y bien controlada, el riesgo asociado con fiebre y neutropenia puede ser debido solamente al daño autolimitado y transitorio de la médula ósea y el daño de mucosa causado por quimioterapia citotóxica. Mientras que para los pacientes con factores de alto riesgo para infección y cáncer no controlado, fiebre y neutropenia sugiere un pronóstico más grave. (2, 23)

A pesar de la administración de antibiótico empírico precoz, el mantenimiento del mismo hasta que la neutropenia se resuelva y la adición de agentes antifúngicos y antibacterianos empíricos a pacientes con fiebre prolongada o recurrente, la mortalidad en la población

TESIS CON  
FALLA DE CÁNCER

adulta con cáncer, fiebre y neutropenia permanece aún entre el 6% al 30%. (2, 3, 5) y en niños entre 0,4% a 1% (13).

La tasa de respuesta a terapia inicial en pacientes con bacteriemias por un único germen es superior en un 35% que la respuesta al tratamiento inicial en bacteriemias polimicrobianas.. La presencia de choque al inicio de bacteriemia es un signo clínico de mal pronóstico. Estudios han demostrado que la tasa de respuesta al régimen antibiótico inicial en pacientes con choque es solamente de 35% comparada con el 70% en pacientes sin choque. En modelos de regresión múltiple se ha demostrado que la presencia de choque es el factor más importante como predictor en el seguimiento de la infección. Los pacientes con choque tienen 20 veces más probabilidad de morir de infección que su contraparte sin choque. Afortunadamente el 1% de los pacientes con bacteriemia a gram positivos desarrollan choque al ingreso. Sin embargo el 5% de los pacientes con bacteriemia debido a organismos gram negativos y 10% de aquellos con bacteriemias polimicrobiana presentan choque. La tasa de respuesta a régimen antibiótico empírico inicial en pacientes con bacteriemia causada por organismos resistentes es más baja (50%) cuando es comparada con los pacientes quienes presentan bacteriemia causadas por organismos susceptibles (70%). Cuando se compara el tipo de infección con la posibilidad de morir se ha encontrado que en pacientes con infección severa tienen un 20% de fallecer por un evento infeccioso cuando es comparada con pacientes quienes cursan con infecciones simples al ingreso la cual es del 5%. (22).

El desarrollo de una enfermedad pulmonar aguda que compromete la vida es una de las complicaciones más comunes en niños inmunocomprometidos. Múltiples factores han sido asociados con estas complicaciones, incluyendo agentes infecciosos, toxicidad por droga y radiación, edema pulmonar, desordenes neoplásicos, hemorragia alveolar y neumonitis no específica. Entre estas complicaciones la infección pulmonar es la principal causa de muerte (24)

La falla respiratoria ha sido consistentemente asociada a mortalidad entre un 70% y un 100%. La falla hepática y cardiovascular son predictores independientes de mortalidad. En pacientes críticamente enfermos que ameritan terapia intensiva con ventilación mecánica la neutropenia como indicador de pobre pronóstico no siempre ha sido asociada a mortalidad (9, 10, 26).

Ha sido establecido que el paciente neutropénico febril bajo tratamiento con drogas citotóxicas debe hospitalizarse e iniciar lo más pronto posible tratamiento antibiótico de amplio espectro, ya que no siempre desencadenan signos y síntomas de infección debido a la neutropenia severa y el riesgo de bacteriemia es alto ya que estos pacientes tienen daño de la mucosa y es factible la translocación bacteriana, además que muchos de ellos tienen catéter que es otro mecanismo para la invasión microbiana, si estos pacientes no acuden precozmente al hospital al inicio de los síntomas sobre todo fiebre, pueden presentar infecciones severas o sepsis que ponen en peligro la vida del paciente.

Cuando un paciente ingresa al hospital con signos de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis grave o choque séptico que ameritan tratamiento agresivo con cargas hidricas, aminas y muchas veces ventilación mecánica a pesar del inicio de antibióticos de amplio

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



espectro y medidas de resucitación avanzada, monitoreo intensivo y soporte agresivo estos pacientes tienen riesgo de morir.

## **II OBJETIVOS:**

1.- Comparar las características clínicas y paraclínicas al momento del ingreso al hospital de pacientes con LLA que sobrevivieron y los que fallecieron en un evento de neutropenia y fiebre.

2.- Identificar los factores de riesgo para morir en un evento de neutropenia y fiebre en pacientes pediátricos con leucemia bajo tratamiento de quimioterapia.

## **III HIPOTESIS:**

Durante un evento de neutropenia y fiebre en pacientes con leucemia linfoblástica aguda al ingreso pueden identificarse clínicamente factores de riesgo para morir.

TESIS CON  
FALLA DE CIRCULO

#### IV JUSTIFICACIÓN

El Hospital Infantil de México es un hospital de tercer nivel, el cual trata pacientes oncológicos bajo tratamiento de quimioterapia. Los eventos de neutropenia y fiebre son motivo de consulta diario en la sala de urgencias, donde son hospitalizados con tratamiento antibiótico de amplio espectro, muchos de estos pacientes ingresan gravemente enfermos, ameritando resucitación hídrica, monitoreo intensivo y soportes agresivos. A diferencia de lo que refiere la literatura sobre el porcentaje de mortalidad actual en pacientes con neutropenia y fiebre, nuestro porcentaje es entre el 3-5%. Consideramos importante investigar los factores de riesgo para morir que refiere la literatura en el grupo de pacientes de nuestro hospital que fallecieron y compararlo con los pacientes que sobrevivieron al evento de neutropenia y fiebre.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## V. MATERIAL Y METODOS:

Se trata de un estudio de casos y controles.

Se define caso: como los pacientes con LLA fallecidos en un evento de neutropenia y fiebre, bajo tratamiento de quimioterapia.

Fuente de controles: los controles fueron tomados de pacientes con LLA que sobrevivieron en un evento de neutropenia y fiebre bajo tratamiento de quimioterapia.

Para ambos casos y controles se revisaron los expedientes médicos de pacientes con diagnóstico de LLA admitidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez ubicado en el Distrito Federal, durante los años 1999-2002, y los episodios de neutropenia y fiebre fueron identificados.

Este es un hospital de tercer nivel con un servicio de oncología pediátrica, el cual provee atención a la población pediátrica local y regional que no son derecho habiente del seguro social.

Las variables estudiadas fueron las siguientes:

**Edad:** Expresada en meses al momento del ingreso. (Variable numérica continua)

**Género:** Expresado como masculino y femenino. (variable dicotómica con valores 0:M y 1:F).

**Peso:** Expresado en kilo y gramos. (Variable numérica continua)

**Talla:** Expresada en centímetros. (variable numérica continua)

**Leucocitos totales:** el número absoluto de leucocitos por mm<sup>3</sup> (variable numérica continua).

**Neutrófilos totales:** el número absoluto de neutrófilos por mm<sup>3</sup> (variable dicotómica con valor 0: <100, 1: 101-500. Variable numérica continua).

**Plaquetas:** número absoluto de plaquetas por mm<sup>3</sup>. (variable dicotómica con valor 0: <50000, 1: 50001-100000. Variable numérica continua).

**Fiebre de origen desconocido:** a la exploración física de ingreso no se encuentra foco infeccioso evidente, ni datos de respuesta inflamatoria sistémica. (variable dicotómica con valor 0: presente, 1: ausente)

**Infección localizada:** a la exploración física de ingreso se encuentra foco infeccioso evidente sin datos de respuesta inflamatoria sistémica. (variable dicotómica con valor 0: presente, 1: ausente)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica:** la presencia de dos o más de las siguientes condiciones: fiebre, taquicardia, taquipnea, leucocitosis o leucopenia. (variable dicotómica con valor 0: presente, 1: ausente)

**Sepsis grave:** Evidencia clínica sugestiva de infección, más SRIS, uno o más signos de disfunción orgánica tales como acidosis metabólica, encefalopatía aguda, oliguria, hipoxemia e hipotensión que responden a carga hídrica. (variable dicotómica con valor 0: presente, 1: ausente)

**Choque séptico:** Evidencia clínica sugestiva de infección, más SRIS, uno o más signos de disfunción orgánica tales como acidosis metabólica, encefalopatía aguda, oliguria, hipoxemia e hipotensión que no responden a carga hídrica. (variable dicotómica con valor 0: presente, 1: ausente)

**Hemocultivo positivo:** aislamiento de germen en hemocultivo central o periférico tomado al ingreso. (variable dicotómica con valor 0: presente, 1: ausente)

Las características clínicas y hematológicas fueron resumidas en promedio  $\pm$  SD y para comparar ambos grupos de pacientes (sobrevivieron y fallecieron en un evento de neutropenia) a través de una T de Student.

Para el análisis de regresión múltiple se categorizaron las variables explicativas. Primero se realizó un análisis divariado cuyos resultados se muestran en la tabla 5.

En seguida se realizó una regresión logística utilizando un modelo donde la variable dependiente fue vivo ó muerto y las variables independientes fueron: Necesidad de ventilación mecánica, SRIS, hemocultivo positivo, plaquetas  $< 50000$  mm<sup>3</sup>, choque séptico, leucocitos  $< 500$  mm<sup>3</sup>, neumonía, diarrea. Se estimaron las correspondientes OR que se muestran en la tabla 6.

TESIS CON  
FALLA DE CUBREN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## VI RESULTADOS

Se revisaron los expedientes médicos de 100 eventos de neutropenia y fiebre de 70 pacientes con leucemia linfoblástica aguda hospitalizados en el Servicio de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Cincuenta y nueve eventos de neutropenia y fiebre de pacientes que egresaron a su hogar y 41 eventos que fallecieron.

El promedio de la edad en meses, el porcentaje masculino:femenino, características nutricionales (peso/edad, talla/edad, peso/talla), no hubo diferencia significativa entre el grupo que falleció y mejoró del evento de neutropenia.

Con respecto a las características nutricionales ambos grupos de pacientes se encuentra entre la percentila 25 y 50.

Hubo diferencia estadística entre el promedio de leucocitos, neutrófilos y plaquetas en ambos grupos. (tabla 1).

En cuanto a la condición infectológica al ingreso encontramos que el grupo de paciente que egresó a su hogar 49% tenía infección localizada y el 18% fiebre de origen desconocido (FOD) y el 33% SRIS o sepsis. En el grupo que falleció el 87,8 tenía algún grado de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis o choque séptico y sólo el 9,8 infección localizada sin SRIS y 2,4 FOD. (tabla 2).

Los focos infecciosos más frecuentes en ambos grupos fueron neumonía, diarrea y mucositis, la diferencia entre ambos grupos es la presencia de SRIS, sepsis severa o choque séptico en el grupo que falleció (tabla 3)

En el grupo que egresó a su hogar el 22% presentó hemocultivo positivo al ingreso y de estos las enterobacterias ocupan un 23%, *Pseudomonas* 23% y los gram positivos el 54%. En el grupo que falleció el 78% de los hemocultivos fueron positivos de estos las enterobacterias ocupan el 54% las *Pseudomonas* el 34% y el resto (12%) microorganismos gram positivos (tabla 4).

El análisis de regresión logística bivariado muestra que los factores presentes al ingreso asociados con riesgo de mortalidad en orden decreciente fueron: necesidad de ventilación mecánica, presencia de SRIS, hemocultivo positivo, plaquetas por debajo de 50000, presencia de choque séptico, diarrea y neumonía (tabla 5).

Al realizar el análisis de regresión logística multivariado observamos que la presencia de SRIS, la necesidad de ventilación mecánica y la presencia de hemocultivo positivo fueron los factores de significancia estadística ( $\alpha = 0,05$ ) que se asocian a riesgo de morir cuando están presentes al ingreso (tabla 6).

SSRIS con OR de 13.1 mientras necesidad de ventilación mecánica y hemocultivo positivo de 31 y 29 respectivamente.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla 5**  
**Factores presentes al ingreso asociados con riesgo de mortalidad en un evento de neutropenia y fiebre.**

<b>Factores presentes al ingreso asociados a mortalidad.</b>	<b>OR</b>	<b>P</b>
Necesidad de ventilación mecánica	29.4	0.000
SRIS	15.1	0.000
Hemocultivo positivo	10.9	0.000
Neutrófilos < 100 mm <sup>3</sup>	8.5	0.002
Plaquetas < 50000 mm <sup>3</sup>	7.4	0.002
Choque séptico al ingreso	6.0	0.000
Leucocitos < 500 mm <sup>3</sup>	5.0	0.000
Diarrea	4.0	0.01
Neumonía	2.7	0.05

**Tabla 6**  
**Factores presentes al ingreso asociados con riesgo de mortalidad en un evento de neutropenia y fiebre.**

<b>Factores presentes al ingreso asociados a mortalidad.</b>	<b>OR</b>	<b>P</b>
Necesidad de ventilación mecánica	31.6	0.001
Hemocultivo positivo	29.5	0.001
SRIS	13.1	0.02

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

**Tabla 3**  
**Foco Infeccioso al ingreso en pacientes con LLA con neutropenia y fiebre.**

Foco Infeccioso al Ingreso	Condición de egreso en evento de neutropenia y fiebre			
	Vivo		Muerto	
	Nº	%	Nº	%
Neumonía	8	13.1	16	29.6
Diarrea	5	8.2	11	20.4
Mucositis	13	21.3	11	20.4
Celulitis	3	5.0	5	9.2
Otitis	3	5.0	0	0
Sinusitis	2	3.2	2	3.7
Colitis neutropénica	3	5.0	3	5.5
Pancreatitis	2	3.2	1	1.9
Absceso Perianal	2	3.2	1	1.9
Absceso Periamigdalino	1	1.6	0	0
Infección vías urinarias	3	5.0	0	0
Sin foco evidente	16	26.2	4	7.4

**Tabla 4**  
**Foco Infeccioso al ingreso en pacientes con LLA con neutropenia y fiebre.**

Microorganismo aislado en hemocultivo tomado al ingreso.	Condición de egreso en evento de neutropenia y fiebre			
	Vivo		Muerto	
	Nº	%	Nº	%
Negativo	46	77.9	10	22.2
<i>P. aeruginosa</i>	3	5.1	11	24.5
<i>E. coli</i>	1	1.7	11	24.5
<i>K. pneumoniae</i>	0	0	4	8.9
<i>S. pneumoniae</i>	0	0	2	4.5
<i>S. aureus</i>	3	5.1	1	2.2
<i>S. coagulasa</i> negativo	1	1.7	0	0
<i>B. cepacia</i>	0	0	1	2.2
<i>A. hydrophyla</i>	1	1.7	1	2.2
<i>M. morgani</i>	0	0	1	2.2
<i>Serratia sp</i>	0	0	1	2.2
<i>Enterobacter sp</i>	1	1.7	1	2.2
Bacilos gram positivos	3	5.1	1	2.2
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>100</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

**Tabla 1**  
**Características clínicas y paraclínicas al ingreso en pacientes con LLA con neutropenia y fiebre.**

Característica clínicas y paraclínicas	Condición de Egreso en evento de neutropenia y fiebre				
	Vivo		Muerto		
	Promedio	SD	Promedio	SD	P
Edad (meses)	90.4	45.6	93.4	58.3	0.7
Sexo M:F	28:31				
Talla/Edad	26.5	30.3	25.6	31.2	0.97
Peso/Talla	50.3	37.2	51.6	39.9	0.87
Peso/Edad	26.0	25.8	25.8	30.7	0.97
Leucocitos totales	1023	739	661	502	0.007
Neutrófilos totales	212	173	172	157	0.0005
Plaquetas	86269	129593	18046	31657	0.001

**Tabla 2**  
**Condición infectológica al ingreso en pacientes con LLA con neutropenia y fiebre.**

Condición Infectológica al Ingreso	Condición de egreso en evento de neutropenia y fiebre			
	VIVO		MUERTO	
	Nº	%	Nº	%
FOD	11	18.6	1	2.4
Infección localizada sin SRIS	29	49.1	4	9.8
SRIS	3	5.1	11	26.8
Sepsis grave	8	13.6	5	12.2
Choque séptico	8	13.6	20	48.8

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN



## VII DISCUSIÓN

Al igual que en otros centros pediátricos hospitalarios de tercer nivel, el volumen de pacientes que ingresan a sala de urgencias, infectología y oncología, son pacientes que presentan complicaciones infecciosas como consecuencia de su enfermedad de base y el tratamiento de quimioterapia que les produce alteración de la médula ósea, daño de mucosa oral, gastrointestinal, alteración de la flora indígena y como consecuencia procesos infecciosos que ponen en peligro la vida de un paciente que siendo niño y con tratamientos actuales que se refiere curativo hasta el 85%, quedan frustrados los esfuerzos del grupo familiar, médico, paramédico y de nuestro pequeño paciente.

Al igual que muchos investigadores que han trabajado con neutropenia y fiebre, nosotros también pensamos que estos niños no son un grupo homogéneo, pero que a diferencia de ellos hicimos énfasis en el grupo de pacientes que son de alto riesgo, y consideramos que existe además otro subgrupo de especial atención ya que la posibilidad de morir es extremadamente alta, en relación a los ya definidos pacientes de alto riesgo.

Evaluamos los factores que refiere la literatura como de alto riesgo para presentar complicaciones infecciosas que ponen en peligro la vida del paciente.

Evaluamos estado nutricional ya que en un comienzo pensamos que los pacientes con desnutrición tenían mayor riesgo de morir, sin embargo las percentilas de peso para la talla, talla para la edad y peso para la edad se encontraban entre la percentila 25-50 para ambos grupos.

A la exploración clínica encontramos que un paciente con neutropenia y fiebre, sin foco evidente o con foco infeccioso ya sea neumonía, diarrea, o mucositis que son los más frecuentemente encontrados, pero sin signos de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, ni choque séptico; la posibilidad de fallecer es mucho más baja comparada con un paciente aún sin foco evidente o con foco infeccioso localizado a la exploración al momento de su ingreso pero que presenta taquicardia, polipnea, hipotensión, ya sea que responda a carga hídrica o no y el riesgo es aún más importante si necesita ventilación mecánica. Los pacientes con SRIS tienen un OR de 13.1 y de 31.6 cuando el paciente amerita ventilación mecánica en las primeras 24 horas del ingreso. Coincide con los estudios de Malik I y col quienes refieren 20 veces más posibilidad de fallecer cuando el paciente ingresa con choque.

Haciendo referencia a los microorganismos aislados en el hemocultivo tomado al ingreso encontramos que cerca del 80% son negativos en el grupo que egresó a su hogar a diferencia de los pacientes que fallecieron cuyo hemocultivo fue positivo en el 80 %, más importante aún es que a diferencia de lo que refiere la bibliografía de los EEUU nuestros pacientes siguen presentando bacteriemia por gérmenes gram negativos siendo los mismos que refiere la literatura internacional *P. aeruginosa* (34%), *E. coli* ( 34%) y *K. pneumoniae* (11%), en el grupo que egresó a su hogar el 22% de los hemocultivos fueron positivos y el 54% de estos fueron microorganismos gram positivos, sin embargo *Pseudomonas aeruginosa* se encontró en el 23%.

La literatura refiere que el aislamiento de gérmenes incrementa a media que la respuesta inflamatoria sistémica se hace evidente o evoluciona a sepsis severa o choque, esto tienen

TRIPS CON  
FALLA DE ORIGEN

que ver con la carga bacteriana que circula en la vía sanguínea, la interacción del germen con las células del sistema inmune incluyendo las células del endotelio vascular, producción de citocinas y respuesta a ella, el hecho que el 80% de nuestros pacientes que fallecen presentaron bacteriemia coincidiendo con los pacientes que presentaron algún grado respuesta inflamatoria incluyendo choque con necesidad incluso de ventilación mecánica y drogas aminérgicas, nos lleva a pensar que estos pacientes ingresaron tardíamente a sala de urgencias, ya sea por ignorancia en cuanto a conocer los signos de alarma por parte del familiar, o porque su residencia está lejos del hospital, o porque a pesar de haber venido oportunamente a consulta el paciente fue egresado con tratamiento al hogar, sin evaluar los factores de alto riesgo para complicaciones infecciosas que muy posiblemente estaban presentes en el momento de su egreso.

Con base en lo anterior consideramos que siendo éste un estudio de revisión de expedientes clínicos nos limita poder afirmar cualquiera de estas aseveraciones. Sin embargo hemos contemplado que por las características de nuestra población, por lo grande de nuestra ciudad e incluso por la gran afluencia de pacientes que nos ingresan a sala de urgencia en condiciones graves que en algún momento hace insuficiente el espacio físico, nos ha llevado involuntariamente a tomar decisiones que en algunos casos pongan en peligro la vida del paciente al ser egresado tempranamente (antes de las manifestaciones de SRIS), y que al momento del reingreso sea demasiado tarde una intervención más que oportuna .

El hecho de presentar neutropenia severa, trombocitopenia menor de 50000, o algún foco infeccioso como neumonía o diarrea son factores que incrementan el riesgo para presentar complicaciones que ponen en peligro la vida del niño oncológico, sin embargo tratadas oportunamente el riesgo de morir disminuye a diferencia que el paciente ingrese con signos de respuesta inflamatoria, sepsis o choque séptico.

## VIII CONCLUSIONES

Los procesos infecciosos continúan siendo la causa más frecuente de morbi-mortalidad en el paciente oncológico bajo tratamiento de quimioterapia. Un evento de neutropenia severa, con las alteraciones ya conocidas a nivel de mucosas y de todo el sistema inmune y flora indígena, predispone a eventos infecciosos que si no se tratan prontamente con los antibióticos de amplio espectro que sugiere la literatura (B-lactámico antipseudomonas más un aminoglicosido) y que la epidemiología bacteriológica de nuestro hospital nos indica, estos paciente harán bacteriemia con la consecuente evolución propia de respuesta a la infección, y posteriormente será muy difícil lograr el éxito con nuestro pequeños pacientes.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **IX BIBLIOGRAFIA**

1. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Levine AS, y col Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 67: 194-200, 1979.
2. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. *Arch Intern Med* 148: 2561-67, 1988.
3. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 10: 316-322, 1992.
4. Pizzo PA Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *Drug therapy* 328 (18): 1323-29, 1993.
5. Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 12: 107-114, 1994.
6. Rackoff W, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PP predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J clin Oncol* 14: 919-24, 1996.
7. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 77:791-8, 1996.
8. Nucci M, Spector N, Bueno AP, Solza C, Perekmanis T, y col Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. *CID* 24: 575-9, 1997.
9. Guiguet M, Blot F, Escudier B, Antoun S, y col Severity-of-illness scores for neutropenic cancer patients in an intensive care unit: Which is the best predictor? Do multiple assessment times improve the predictive value?. *Crit Care Med* 26: 488-493, 1998.
10. Kress JP, Christenson J, Pohlman AS, Linkin DR, Hall JB Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 1957-61, 1999.
11. Pizzo PA Fever in immunocompromised. *N Engl J Med* 341 (12): 893-99, 1999.
12. Paganini HR, Sarkis CM, De Martino MG, Zubizarreta PA y col oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 88: 2848-52, 2000.

TRATS CON  
FALLA LE CUBREN.

13. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ "Low-Risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 18: 1012-19, 2000.
14. Lehnbecher T, Stanescu A, Kühl Short courses of intravenous empirical antibiotic treatment in selected febrile neutropenic children with cancer. *Infection* 30: 17-21, 2001.
15. Koh A, Pizzo PA Empirical oral antibiotic therapy for low risk febrile cancer patients with neutropenia. *Cancer Inv* 20(3): 420-433, 2002.
16. Shaw PJ Suspected infection in children with cancer *JAC* 49 Suppl. S1, 63-67, 2002.
17. Orudjev E, Lange BJ. Evolving concepts of management of febrile neutropenia in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 39: 77-85, 2002.
18. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 24 (1): 38-42, 2002.
19. Scott S. Identification of cancer patients at high risk of febrile neutropenia. *Am J Health Syst Pharm* 59 Suppl 4: S16-S18, 2002.
20. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A y col prospective Evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 35: 678-83, 2002.
21. Karan MA predictive value of higher plasma interleukin-6 levels in patients with febrile neutropenia. *Arch Med Res* 33: 557-61, 2002.
22. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 25: 247-59, 1997.
23. Malik I, Hussain M, Yousuf H. clinical characteristics and therapeutic outcome of patients with febrile neutropenia who present in shock: need for better strategies. *J. Infect* 42: 120-125, 2001.
24. Labenne M, Hubert P, Gaillard JL. Diagnosis of pulmonary infections in critically III immunocompromised children. *Pediatr Pulmonol*, supp 16: 59-60, 1997.
25. Zinner SH Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 29: 490-4, 1999.
26. Quadri TL, Brown AE Infectious complications in the critically III patient with cancer. *Semin Oncol* 27 (3): 335-46, 2000.

TUIS COM  
FALLA DE URGENT