

112415
3

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ

PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES PEDIATRICOS CON
CANCER, SOMETIDOS A TRATAMIENTO ANTINEOPLASICO,
DURANTE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ONCÓLOGO PEDIATRA



P R E S E N T A

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

DR. JOSE GABRIEL PEÑALOZA GONZALEZ

2003

TUTOR: DR. ARMANDO MARTINEZ AVALOS
ASESORES: DRA MARTHA VALDEZ SANCHEZ
DR. SERGIO GALLEGOS CASTOREÑA

MÉXICO D.F. SEPTIEMBRE 2003.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

A MIS PADRES

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE:

ANTECEDENTES	4
JUSTIFICACIÓN	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
OBJETIVOS	13
HIPÓTESIS	14
MATERIAL , PACIENTES Y METODO	15
VARIABLES	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	24
CONSIDERACIONES ETICAS	25
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN	28
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	43

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER, SOMETIDOS A TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO, DURANTE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE.

II. ANTECEDENTES

El cáncer en la edad pediátrica ocupa la segunda causa de mortalidad en los países industrializados (1). A partir de 1996, en la República Mexicana se reporta un aumento en la mortalidad por cáncer. En el año 2000 la Secretaría de Salud reportó que el cáncer es la segunda causa de muerte en el grupo de edad de 5 a 14 años, y la sexta causa de muerte en los preescolares(1,2).

En cuanto a la incidencia del cáncer infantil, se estima que en México se presentan 120 nuevos casos por millón de habitantes por año (1).

En las pasadas tres décadas ha existido un avance importante en la tecnología biomédica y farmacológica, lo cual ha tenido un dramático impacto en la supervivencia de los pacientes con cáncer. Los avances en las medidas de terapia y cuidado de soporte ha contribuido significativamente a un mejor pronóstico.

La sobrevida libre de enfermedad del paciente pediátrico con cáncer en los países industrializados es alrededor del 80% para pacientes con leucemia aguda o linfoma, mientras que entre el 70 y 90% para pacientes con tumores sólidos(3).

Las infecciones son las complicaciones más frecuentes en los pacientes con cáncer, las que potencialmente, pueden acortar la vida y son consideradas como la primera causa de muerte asociada en estos pacientes. (4).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Hace 35 años Bodey y col. reportaron por primera vez que las infecciones bacterianas causaban la muerte en los pacientes con fiebre y neutropenia, y que todos los pacientes que presentaban neutropenia por más de una semana desarrollaban infecciones. Actualmente cerca del 80% de los pacientes que presentan neutropenia desarrollarán fiebre (5).

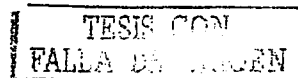
En México, en 1992 Rivera-Luna y col. reportaron que el 39% de los pacientes pediátricos con cáncer presentan, al menos un evento de infección con una mortalidad del 25%, constituyendo la causa más frecuente de muerte (6).

Las infecciones en los pacientes pediátricos con cáncer resultan de las alteraciones en los mecanismos de defensa del hospedero y son causadas por: 1) el tipo de neoplasia, 2) el tipo de tratamiento, 3) la presencia de micro-organismos en condiciones normales, 4) la ruptura de las barreras naturales, 5) la presencia de cuerpos extraños (catéteres permanentes y temporales) y 6) un efecto por deterioro del estado de nutrición (7-10).

En la mayoría de los casos, la fiebre se asocia a infecciones pero sólo se documentan microbiológicamente en el 30% de los pacientes.

Los pacientes con bacteriemias por gérmenes gram-negativos y/o aquellos que presentan un foco infeccioso no evidente tienen un pronóstico más desfavorable en comparación con los que presentan bacteriemias por gérmenes gram-positivos y/o infección clínicamente evidente.

También es sabido que las infecciones en los pacientes neutropénicos avanzan rápidamente y pueden ocasionar la muerte en pocas horas (5,7,11,12).



A pesar de la mejoría en la metodología diagnóstica y la expansión en el armamento antimicrobiano, la prevención de las infecciones ha mostrado ser un objetivo difícil.

El manejo del paciente con neutropenia y fiebre se inicia mediante el uso de un esquema de antibióticos de amplio espectro, siendo la combinación de aminoglucósidos y betalactámicos el tratamiento estándar. La terapia empírica con antibióticos de amplio espectro ha contribuido a la disminución de la morbilidad y mortalidad por infecciones en pacientes con neutropenia y fiebre (13). Su empleo se basa en el conocimiento de los microorganismos más frecuentes y en la susceptibilidad de estos a determinados antibióticos (3,7,11-13). En los pacientes que reciben tratamiento antimicrobiano, la incidencia de sobre-infección, manifestado por bacteriemia y fungemias, se ha reportado entre el 12 y 17% de los casos, aún después de la resolución de la fiebre y neutropenia (11-13).

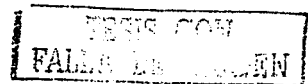
No todos los caso de fiebre y neutropenia son equivalentes, algunos casos presentan adecuada evolución en el hospital, mientras que otros tienen evolución extremadamente complicada. Estas diferencias han motivado la realización de estudios para tratar de identificar a los pacientes de alto y bajo riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas severas. Buchanan, Aquino y Lucas, entre otros, han propuesto algunos criterios para identificar pacientes con bajo riesgo de presentar complicaciones infecciosas severas, para que puedan ser egresados de manera temprana del hospital e inclusive ser manejados en forma ambulatoria.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Estos criterios incluyen desde el tiempo de recuperación hematológica, la cuenta de monocitos, el resultado negativo de hemocultivos, hasta el manejo con la aplicación en casa de antibióticos intravenosos (monodrogas). Sin embargo, en la práctica clínica, estos criterios son difíciles de cumplir, existiendo el riesgo de que el paciente desarrolle complicaciones infecciosas severas (14-18). En 1974, Inagaky y cols. reportaron que la primera causa de muerte en pacientes adultos con cáncer fueron las infecciones (47%), seguida por la falla orgánica múltiple (23%).

Se identificaron varios factores como predisponentes a infecciones fatales: 1) tumores necróticos o ulcerados; 2) tumores que causan obstrucción de vías urinarias, esofágicas o respiratorias; 3) neutropenia; 4) radioterapia que provocó mucositis severa y; 5) procedimientos quirúrgicos que se complicaron con dehiscencia y peritonitis (19).

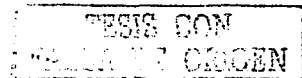
Brown en 1988, con datos obtenidos de autopsias realizadas entre 1954 y 1971, reportó que las infecciones fueron la principal causa de muerte en los pacientes con leucemia aguda (20). En 1997, Viscoli determinó que existían diferencias en la evolución de los niños y los adultos con fiebre y neutropenia: los niños tienen mejor pronóstico, en niños es menos frecuente encontrar el sitio de infección y con mayor frecuencia cursan con infecciones de vías aéreas superiores (55% vs. 35%). Asimismo, encontró que en los niños el número de neutrófilos y el tiempo de duración de la neutropenia era menor (21). En 1997 Nucci identificó factores de riesgo asociados a la sobre-infección (infección que se presenta durante el tratamiento con antibióticos, o que se desarrolla una semana después de la terminación del esquema antimicrobiano) y a la muerte en pacientes con neoplasias hematológicas con infección y fiebre.



Se encontró que en 189 pacientes se presentaron 333 episodios de fiebre; de éstos, 46 (14%) fueron sobre-infecciones, siendo más frecuentes en pacientes con leucemia mieloide durante la inducción a la remisión; mientras que en leucemia aguda y linfoma fueron más frecuentes durante la recaída.

De los 189 pacientes que presentaron los eventos de fiebre, 26 pacientes tenían catéter venoso central permanente, 30 habían recibido tratamiento antibacteriano profiláctico y 33 habían recibido tratamiento antimicótico profiláctico.

Se encontró que la tasa de mortalidad asociada a sobre-infecciones fue del 52%. En el análisis multivariado cuatro variables se asociaron con sobre-infección: 1) duración y grado de neutropenia, 2) uso profiláctico de quinolonas, 3) presencia de catéter venoso central y 4) persistencia de la fiebre tres días posterior al inicio de antimicrobianos (22). En 1999 Goetz y cols. analizaron un total de 603 episodios de fiebre, ocurridos en 217 de 357 (61%) pacientes pediátricos con cáncer que recibieron quimioterapia y/o radioterapia. De los 603 episodios, 297 (49%) se presentaron en niños con leucemia, linfoma u otras enfermedades hematológicas y 239 (40%), en pacientes con tumores sólidos. El 88% estaba recibiendo quimioterapia de primera línea y el resto, tratamiento para recaída. 294 episodios de fiebre se presentaron en pacientes con neutropenia y 309 en pacientes sin neutropenia. En estos casos la cuenta inicial de neutrófilos no se asoció con una mayor duración de la fiebre o con una prolongación del tiempo de tratamiento con antimicrobianos. Sin embargo, los pacientes que regeneraron la granulopoyesis en menos de cinco días tuvieron evolución favorable en comparación con los que persistieron con neutropenia por más tiempo. Diecinueve pacientes fallecieron, siendo la tasa de mortalidad por infección del 2.3% (4).



En 1999, Jeffery reportó 330 infecciones en 85 (aproximadamente cuatro procesos infecciosos por paciente) pacientes pediátricos con tratamiento antineoplásico. 310 de estos episodios se presentaron en pacientes con una cuenta de neutrófilos menor de 500 cels/mm³. Cuando se comparó a los pacientes con enfermedad activa y en remisión, se encontró menor tasa de infección en aquellos con enfermedad en remisión, así como mayor incidencia de infección en pacientes con leucemia o linfoma que en los pacientes con tumores sólidos. También se observó que a menor edad hubo mayor frecuencia de infección, con una mortalidad del 3.6% (23).

Recientemente, Van de Wetering realizó un estudio en el período 1991-1995, en el cual se tomaron 2,302 hemocultivos de pacientes pediátricos con cáncer y fiebre, de los cuales 331 (14%) fueron positivos.

Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de infección fueron a) la presencia de catéter venoso central permanente (para infecciones por hongos), b) el grado de neutropenia y c) el empleo de antibióticos profilácticos. El tipo de microorganismo aislado, fue considerado como un factor pronóstico significativo: peor pronóstico en los pacientes con infecciones causadas por gérmenes gram negativos (24). En el 2001, Santoloya y cols. durante un período de 17 meses estudiaron 447 episodios de fiebre que se presentaron en 257 niños con cáncer.

En 40% de los episodios de infección se realizó diagnóstico de infección bacteriana invasiva (IBI), la cual fue documentada en 87 casos, y en 91 casos se definió como probable. Diez niños con IBI murieron, aunque sólo ocho tuvieron cultivos positivos; de esta forma la letalidad fue de 3.9%. Cinco variables fueron identificadas como factores asociados con infecciones e IBI:

TESIS CON
FALLA DE CARGEN

Variable	IBI demostrada Riesgo Relativo	IBI probable Riesgo relativo	% de presentación de IBI
Niveles séricos de proteína C reactiva mayores de 90 mg/L	4.2	7.2	38%
Hipotensión	2.7	3.7	50%
Recalda de leucemia	1.8	1.9	67%
Cuenta de plaquetas menor o igual a 50 000/mm ³	1.7	2.1	17%
Intervalo de 7 o más días de la aplicación de quimioterapia.	2.0	1.2	21%

Con estos resultados los autores realizaron un modelo predictivo:

Cuando había ausencia de estos factores, el riesgo de IBI fue del 2%. Del 22% cuando existía un solo factor y superior al 48% cuando existían dos o más factores. Por tipo de factor, la recalda de leucemia, como variable única, se asoció a 67% de IBI, mientras que la hipotensión y el valor de la PCR tuvieron menor riesgo de IBI con 50 y 38% respectivamente (25).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las complicaciones infecciosas son la principal causa de muerte en los pacientes con cáncer, hasta el momento, los factores asociados al pronóstico están muy relacionados con el tipo de cáncer, (19, 23,24) Sin embargo, poco se conoce del pronóstico y de los factores que determinan una buena o mala evolución en los niños con tumores sólidos durante los eventos de neutropenia y fiebre. La evaluación de estos factores que potencialmente modificarían el pronóstico durante los eventos de neutropenia y fiebre, podría ayudar en la atención de este grupo de pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IV. JUSTIFICACIÓN

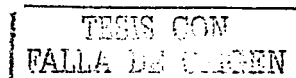
El avance en la tecnología biomédica y farmacológica ha tenido un dramático impacto en el pronóstico de los pacientes con cáncer. Sin embargo, todavía un número importante de pacientes acorta su sobrevida por las complicaciones resultantes del tratamiento antineoplásico.

Las complicaciones infecciosas son la principal causa asociada a la muerte en pacientes con cáncer. En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" (H.P CMN "S XXI"), el 33% de las muertes en los pacientes pediátricos con cáncer se asocia a infecciones (26), mientras que en el Instituto Nacional de Pediatría, es la principal causa de muerte, ya que el 39% de estos pacientes presentan eventos de infección, con una mortalidad del 25% (6).

Las complicaciones infecciosas limitan el tratamiento del cáncer y, aunque se utilizan diversas medidas de soporte para su prevención, los eventos de neutropenia y fiebre continúan observándose con una alta incidencia.

Se han realizado esfuerzos para determinar los factores involucrados en el pronóstico de los pacientes durante los eventos de neutropenia y fiebre pero, hasta el momento, la mayor parte de estos estudios se han realizado en pacientes con leucemia y se ha observado que son quienes tienen un mayor riesgo de mala evolución.

Sin embargo, no es posible definir si, dentro del grupo de pacientes pediátricos con tumores sólidos bajo tratamiento antineoplásico, existen diferencias en el pronóstico y en los factores de riesgo.



En el presente estudio se pretende determinar el pronóstico y los factores pronóstico de los pacientes pediátricos con tumores sólidos, fiebre y neutropenia atendidos en dos hospitales de tercer nivel (H.P. CMN "SXXI" y Hospital Infantil de México DR "Federico Gómez"). La información resultante se podrá utilizar para identificar y, posiblemente, modificar los factores que contribuyen al un mal pronóstico durante estos eventos.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, el cáncer en la edad pediátrica es la segunda causa de muerte en el grupo de edad de 5 a 14 años. Las infecciones en los pacientes con cáncer son la principal causa asociada a muerte (26) y son consecuencia de las alteraciones en los mecanismos de defensa del hospedero, principalmente relacionadas con la neoplasia y su tratamiento.

En el Hospital del Pediatría del CMN "Siglo XXI" en el año 2000, 32/100 pacientes egresados fueron pacientes con cáncer; de éstos, el 16% tuvieron diagnóstico de mielosupresión y fiebre, con una tasa de mortalidad del 12.2%.

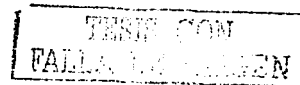
La mayor parte de la información sobre el pronóstico de los niños con cáncer que tienen episodios de neutropenia y fiebre está orientada a los pacientes con leucemia, por lo que se ha considerado como el grupo de mayor riesgo. Debido a que la información relacionada sobre el pronóstico de niños con tumores sólidos durante estos episodios es mínima, surgen las siguientes preguntas de investigación:

TESIS CON
FALLA DE CANCELACION

- 1.- ¿Cuál es la evolución durante los episodios de neutropenia y fiebre en los niños con tumores sólidos bajo tratamiento antineoplásico?
- 2.- ¿Cuáles son los factores pronósticos que predicen la mala evolución durante los episodios de neutropenia y fiebre en niños con tumores sólidos, bajo tratamiento antineoplásico?

VI. OBJETIVOS

1. Describir la evolución durante los episodios de neutropenia y fiebre, en los niños con tumores sólidos, bajo tratamiento antineoplásico.
2. Identificar los factores de riesgo que se asocian a una mala evolución durante los episodios de neutropenia y fiebre, en los niños con tumores sólidos bajo tratamiento antineoplásico. Particularmente se explorarán los siguientes factores:
 - a) El efecto de la atención otorgada al paciente mediante los siguientes indicadores: tiempo transcurrido entre el inicio de la fiebre y el arribo al servicio de urgencias, tiempo transcurrido entre la llegada a urgencias y el inicio de la terapia antimicrobiana y la presencia o no de líneas venosas permanentes.
 - b) El efecto de factores del hospedero: estado nutricional, tipo de neoplasia, edad y sexo.
 - c) El efecto del tratamiento antineoplásico: esquema de quimioterapia, número de ciclos de quimioterapia y respuesta a tratamiento.
 - d) Las características del episodio de fiebre y neutropenia: Número de neutrófilos, modalidades de presentación del cuadro clínico (fiebre, con o sin foco infeccioso identificado, con o sin documentación microbiológica).



VII. HIPÓTESIS

1.- Más del 20% de los niños con tumores sólidos, fiebre y neutropenia presentarán mala evolución.

2.- Los pacientes pediátricos con tumores sólidos, fiebre y neutropenia presentaran mayor riesgo de mala evolución si:

- a) De acuerdo con el tipo de atención recibida: a) el inicio de antibióticos se realiza de manera tardía (más de 6 horas), b) si los pacientes son portadores de líneas venosas permanentes.
- b) De acuerdo con los factores del hospedero: a) los pacientes tienen desnutrición severa, b) son menores de 2 años de edad.
- c) De acuerdo con el tratamiento antineoplásico: a) reciben drogas altamente mielosupresoras, b) han recibido más del 50% de los ciclos de quimioterapia programados, c) se encuentran sin respuesta a tratamiento.
- d) De acuerdo con las características del episodio: a) el número de neutrofilos es menor de 500 células/ mm³, b) cuando se documenta microbiológicamente la infección subyacente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VIII. MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

VIII.1. Tipo de estudio

Cohorte prospectiva.

VIII.2. Universo de trabajo

Pacientes pediátricos con cáncer atendidos en el servicio de oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo "XXI" y Hospital Infantil de México Dr " Federico Gómez" durante el periodo de Septiembre de 2002 a Marzo de 2003.

VIII.3. Tamaño de la muestra

Se estimó un tamaño de muestra para probar la hipótesis de que la mala evolución del paciente pediátrico con tumores sólidos, con fiebre y neutropenia está relacionada con el tiempo de inicio del esquema empírico de antibióticos (mayor a seis horas), correspondiendo una razón de momios (RM) de 2.0. Asumimos que la RM para el resto de los factores de estudio será mayor.

El cálculo se realizó de la siguiente forma: (27)

$$OR_n = [P_1 / (1 - P_1)] / [P_2 / (1 - P_2)]$$

$$P_2 = P_1 / [OR_n (1 - P_1) + P_1]$$

P1 = probabilidad de los expuestos enfermos.

P2 = probabilidad de los expuestos sin enfermedad

OR = Odds ratio

Poder de la prueba = 100(1-β)%

Nivel de significancia 100 α%. Es decir

Alfa: 5%

Beta: 0.20

TEMS CON
FALLA DE ORIGEN

RM >2.0

Prevalencia del factor de riesgo = 40%

Dando como resultado que son necesarios 132 eventos de fiebre con mala evolución y 132 eventos de fiebre y neutropenia con buena evolución, con un total de 264 eventos de fiebre y neutropenia

VIII.4. Criterios de Selección

a) Criterios de inclusión

- pacientes con diagnóstico de tumor sólido confirmado histológicamente
- En tratamiento antineoplásico
- Edad: desde recién nacidos hasta de 18 años de edad
- De uno u otro sexo
- Con presencia de fiebre y neutropenia grado IV

b) Criterios de eliminación

- Con información incompleta acerca de las variables correspondientes a la atención otorgada y los efectos del tratamiento antineoplásico.

c) Criterios de no inclusión.

- Fiebre, la cual se corrobore es por actividad tumoral y no secundaria a patología infecciosa.

VIII.5.VARIABLES

Variable dependiente:

Evolución:

- 1) Buena: Para el objetivo de este estudio; se considerará cuando un paciente dentro de las primeras 72 horas exista remisión de la fiebre, o bien, exista un cambio significativo en el patrón de la fiebre, por lo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cual no se requiera de cambios en el esquema antimicrobiano. En el caso que se modifique el esquema de antimicrobianos por el tipo de germen aislado pero sin modificación del estado clínico del paciente no se considerará mala evolución. (14-18)

2) Mala: Para el objetivo de nuestro estudio se dividirá de acuerdo al manejo de antibióticos en el tiempo y en la evolución:

a) Cuando por la evolución del paciente y/ o la persistencia de la fiebre, se amerite cambio de antibióticos a las 72 horas del inicio del primer esquema antimicrobiano, ya que el esquema inicial no fue el óptimo, por lo que sería una falla al tratamiento al tratamiento antimicrobiano empírico

b) Por la aparición de enfermedades o complicaciones después de las primeras 72 horas, incluyendo las que ameriten manejo quirúrgico

c) Paciente que fallezcan durante el evento, independientemente de las horas de estancia intrahospitalaria.

Variable: cualitativa

Escala de medición: Nominal politémica

Unidad de medición: Buena/ Mala evolución con tres categorías a, b, c (descritas en definición operacional de esta variable).

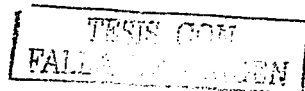
Variables Independientes

1) Factores de Atención al paciente:

a) Tiempo transcurrido entre el inicio de la fiebre y el tiempo en el que acude al servicio de urgencias para su atención. Para fines de este estudio se dividirá en 3 categorías de acuerdo a las horas en que se detecto la fiebre y su llegada a urgencias.

Variable: cualitativa

Escala de medición: Ordinal.



Unidad de medición: 1) de 0 a 12:59 h, 2) de 13 a 24 h, 3) más de 24 h.

b) Tiempo transcurrido entre la llegada a urgencias y el inicio de antibióticos. Para fines de este estudio se dividirá en tres categorías de acuerdo a las horas transcurridas entre la llegada del paciente a urgencias y el inicio de antibióticos.

Variable: cualitativa

Escala de medición: Ordinal

Unidad de medición: 1) 0 a 6:59 h, 2) 7 a 12 h, 3) más de 12 h.

c) Catéter venoso permanente: Línea de acceso venoso central permanente colocada antes de la presentación del evento de fiebre y neutropenia.

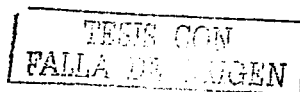
Variable: cualitativa

Escala de medición: nominal dicotómica

Unidad de medición: sí /no

2) Factores del Hospedero:

a) Estado de nutrición: evaluación del estado nutricional, en el momento en que el paciente ingresa al servicio de urgencias por fiebre y neutropenia. Se determinará por la relación peso/ talla y de acuerdo a los criterios de Ramos-Galván (28) para el diagnóstico del estado nutricional se determinará si el paciente presenta desnutrición o no, de presentarla se categorizará de acuerdo al grado de desnutrición. En leve, moderada y severa. Las mediciones de peso y talla se realizarán por los médicos residentes de pediatría del Hospital de Pediatría del CMN "SXXI" de acuerdo a parámetros ya establecidos. En el Hospital Infantil de México Dr "Federico Gómez", las mediciones de peso y talla se realizarán por el médico residente de oncología pediátrica. El diagnóstico del estado nutricional se realizará por los médicos asistentes en los Hospitales respectivos.



Variable: cualitativa

Escala de medición: Ordinal.

Unidad de medición: Sin desnutrición (0), con desnutrición leve (grado I), Con desnutrición moderada (II) y con desnutrición severa (III).

b) Edad: tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del episodio de neutropenia y fiebre.

Variable: cuantitativa.

Escala de medición: de intervalo.

Unidad de medición: meses

c) Sexo:

Variable cualitativa

Escala de medición: nominal.

Unidad de medición: masculino/femenino.

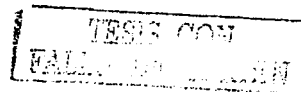
3) Factores del Tratamiento:

a) Estado de la enfermedad neoplásica: respuesta de la neoplasia a la aplicación de esquemas de quimioterapia, cirugía y/o aplicación de radioterapia; se determinará el estado en el momento del episodio de neutropenia y fiebre. Para tumores sólidos se divide en (29):

- Remisión Completa (RC): Reducción de por lo menos el 80% en las dimensiones de una masa tumoral cuantificable al finalizar el tratamiento de inducción a la remisión.

- Respuesta parcial (RP). Reducción de por lo menos el 50% en las dimensiones de la masa tumoral cuantificable, al finalizar el tratamiento de inducción a la remisión.

- Sin respuesta al tratamiento (SR). Paciente en quien no se demuestran cambios en las dimensiones de una masa tumoral al finalizar el tratamiento de inducción a la remisión.



- Progresión de la enfermedad (PT). Presencia de cualquiera de las siguientes condiciones, en forma única o asociadas:

- o Progresión en las manifestaciones clínicas biológicas y /o por imagenología.
- o Presencia de nuevas manifestaciones que no se presentaron con anterioridad.
- o Presencia de metástasis nuevas.

Variable: cualitativa

Escala de medición: ordinal

Unidad de medición: Tumores sólidos: RC, RP, SR, PT

b) Número de ciclos de quimioterapia: Número de esquemas de quimioterapia aplicados previos al evento de neutropenia y fiebre, en forma independiente de la fase de tratamiento. Variable: cualitativa

Escala de medición: ordinal

Unidad de medición: Número de ciclos aplicados, antes del evento de fiebre y neutropenia

1, 2, 3, 4, 5,.....30.

c) Esquema de quimioterapia: Agentes antineoplásicos y sus combinaciones utilizados en el tratamiento del paciente con cáncer.

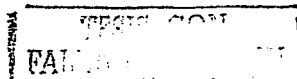
Variable: cualitativa

Unidad de medición: nominal politómica.

Escala de medición: nombre de los esquemas de tratamiento utilizados: ICE, VIP, VAC-EPI, CISCE, etc.

4) Características del episodio de fiebre y neutropenia:

a) Neutropenia: Se considerará el número de neutrófilos al momento del ingreso por fiebre. De acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la salud y para fines de este estudio, solo se considerara la neutropenia que pone en peligro la vida o grado IV (disminución en la cuenta de neutrófilos en sangre periférica por debajo de 500/ μ l).



Esta variable será recolectada como una variable cuantitativa y para su análisis se transformará en cualitativa, es decir de acuerdo al grado.

Variable cuantitativa.

Escala de medición: continua

Unidad de medición: número de neutrófilos totales

b) Clasificación del evento de fiebre y neutropenia: se refiere a las características clínicas del paciente con fiebre y neutropenia, considerando las posibilidades de identificación del sitio anatómico que originó la fiebre y la documentación microbiológica.

La definición de los siguientes tres grupos (30) se realizará dentro de las primeras 72 horas de haber sido hospitalizado, considerando la opinión de los médicos tratantes:

- Fiebre sin foco infeccioso evidente (FSF): fiebre no es acompañada por evidencia clínica o microbiológica de infección,
- Infección clínicamente definida (ICD): cuando se diagnostica o identifica un sitio de infección; la patogénesis microbiológica puede o no documentarse,
- Infección definida microbiológicamente (IDM) cuando exista bacteriemia causada por uno o varios microorganismos, pero no se encuentra un sitio anatómico evidente de infección.

Variable: cualitativa

Escala de medición: Nominal

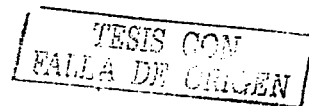
Unidad de medición: FSF, ICD, IDM

Variables Modificadoras:

Factores de la neoplasia:

a) Tipo de tumor: de acuerdo con el diagnóstico histológico realizado por el departamento de patología del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI y por el Hospital Infantil de México Dr "Federico Gómez"

Variable: cualitativa.



Unidad de medición: Diagnóstico histológico

Escala de medición: nominal politómica

b) Extensión de la enfermedad neoplásica al diagnóstico: Se determinará de acuerdo con el número de órganos y/o sistemas que se encuentran con actividad neoplásica al diagnóstico. Se clasifican por estadios, de acuerdo con las estadificaciones establecidas para cada tipo de neoplasia (1).

Variable: cualitativa

Escala de medición: Ordinal

Unidad de medición: tumores sólidos: I, II, III, IV

c) Factores estimulantes de colonias: Tiempo transcurrido entre la detección de la neutropenia y la aplicación de los factores estimulantes de colonias.

Variable: cuantitativa

Unidad de medición: horas

Escala de medición: Intervalo.

d) Tiempo de aplicación de último ciclo de quimioterapia: Días transcurridos entre el inicio del último ciclo de quimioterapia y la detección del episodio de fiebre y neutropenia.

Variable: cuantitativa

Unidad de medición: días

Escala de medición: Intervalo

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACIÓN

VIII.6. Metodología

A todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección, tanto en el Hospital de Pediatría del CMN "Siglo XXI" como en el Hospital Infantil de México Dr. "Federico Gómez", se les iniciará la recolección de la información (Anexo 1).

La recolección de datos iniciará al ingreso del paciente y durante toda su hospitalización, la información será obtenida de las notas del expediente clínico y de las hojas de enfermería. Se realizará un registro acerca de la evolución del paciente cada 24 horas (Anexo 2) y a las 72 hrs de la llegada del paciente a urgencias se realizará la primera evaluación. La información se registrará hasta el momento del egreso ya sea, por mejoría o defunción.

Para los fines de este estudio, el egreso por mejoría será cuando sea dado de alta del evento de neutropenia y fiebre, independientemente si el paciente permanece o no hospitalizado por un motivo diferente al evento de fiebre y neutropenia.

Para la información sobre la hora de inicio de la fiebre y el tiempo de llegada al servicio de urgencias, se realizará interrogatorio directo al familiar. La recolección de la información en el Hospital de Pediatría del CMN "Siglo XXI" se realizará por todo el personal adscrito al servicio de Oncología Pediátrica de la misma unidad y dos residentes de Oncología Pediátrica del Hospital de Pediatría del CMN "Siglo XXI".

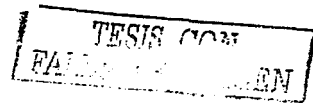
TESIS CON
CALIFICACIÓN DE ORIGEN

En el Hospital Infantil de México la evaluación de los pacientes y la recolección de los datos se realizará por el Dr Armando Martínez Avalos médico jefe del departamento de Oncología Pediátrica y por el Dr Peñaloza R5 de Oncología Pediátrica. Los datos capturados se vaciarán diariamente en una base de datos electrónica. El análisis estadístico se realizará por una persona capacitada para el manejo del programa SPSS.

VIII.7. Análisis estadístico

La estadística descriptiva para variables cualitativas nominales se realizará mediante la obtención de: tasas y razones, para variables ordinales por la obtención de mediana y moda. En cuanto a las variables cuantitativas se determinará su distribución; de existir distribución normal se calcularán promedio y desviación estándar; en caso contrario mediana y límites intercuartílicos.

Para la estadística inferencial se obtendrán riesgos y se compararán las variables entre los pacientes con una buena y mala evolución; para las variables cualitativas se realizará comparación de proporciones. Para las cuantitativas, en caso de distribución normal se utilizará la prueba de t para muestras independientes; y en caso de distribución diferente a la normal, la prueba U de Mann-Whitney. De acuerdo con los resultados obtenidos del análisis univariado, se realizará análisis de regresión logística multivariado con las variables que obtuvieron una $p < 0,20$ en el análisis univariado.



IX. Organización de la investigación

IX. 1 Cronograma de Actividades

Búsqueda Bibliográfica	Marzo-junio-02
Realización del protocolo de investigación	Julio-Agosto-02
Revisión por el comité de investigación local	Septiembre- Octubre-2002
Reclutamiento de pacientes	Noviembre2002- Mayo 2003
Análisis de resultados	Mayo-Junio 2003
Realización de tesis	Julio-2003
Envío a publicación	Julio-2003
Presentación en facultad de medicina de la Universidad Autónoma del Edo de Méx y HIM por los médicos tesistas.	Agosto -2003

IX. 2 Recursos humanos

Para la realización de esta investigación participaron 5 médicos Oncólogos Pediatras (4 médicos del Hospital de pediatría del CMN "Siglo XXI" y 1 médico del Hospital Infantil de México Dr * Federico Gómez), 2 residentes de Oncología Pediátrica del Hospital de pediatría del CMN "Siglo XXI", Un Médico Investigador del IMSS y

TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

Una persona capacitada en el manejo del programa SPSS para la captura de datos.

IX. 3 Recursos Materiales

Para el financiamiento de esta investigación, se solicitara financiamiento al Fondo para el Financiamiento de la Investigación del IMSS.

X. Consideraciones Éticas

La naturaleza de este estudio es observacional, la información será obtenida de la vigilancia diaria de los pacientes sin hacer ninguna intervención. La mayor parte de los datos se obtendrán de los expedientes clínicos.

El estudio será sometido a evaluación por los comités de Ética e Investigación de los dos hospitales involucrados. La información será mantenida de manera confidencial.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se reportan resultados preliminares de un estudio de casos y controles anidado en una corte con 25 casos y 25 controles .

Se analizaron 50 casos de Neutropenia y fiebre en 35 pacientes,4

Pacientes (11.4%) presentaron 3 eventos, y 6 pacientes(17%), presentaron 2 eventos.

Del total de eventos, 27 (54%) fueron del sexo femenino y 23 (46%) del sexo masculino. (Grafica 1).

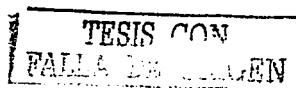
El promedio de edad en meses fue de 91 meses (7.5 años), siendo la mas frecuente 84 meses (7 años) con 7 eventos (14%) la cuenta total de neutrófilos promedio con los que se presentan los eventos de Neutropenia y fiebre fue de 258.

En 5 eventos (10%) no se detecto foco infeccioso y en 45 (90%) se detectó foco infeccioso, (Grafica 2),el foco infeccioso identificado mas frecuentemente fue el de infección de vias aéreas superiores en 18 eventos (36%), seguido por diarrea en 10 casos (20%).(Grafica 3)

47 pacientes no tenían catéter permanente (94%), (Grafica 4), la neoplasia mas frecuente fue leucemia aguda linfoblástica con 22 casos (44%), y las menos frecuentes fueron histiocitosis, retinoblastoma y sarcomas no rabdomiosarcomas con 1 caso cada uno (2%). (Grafica 5).

En cuanto a la extensión de la enfermedad se presentaron 86% de pacientes con etapas III- IV y sólo 14% en etapa I-II (Grafica 6)

La respuesta al tratamiento se identificó en respuesta completa 26 casos (52%), respuesta parcial 16 casos (32%) y recaída en 8 casos (16%). (Grafica 7)



El momento de quimioterapia que demostró mayor eventos de Neutropenia y fiebre fue el mantenimiento con 31 casos (31%), y el menor la consolidación con 1 caso (2%).

La quimioterapia previa al ingreso que se reportó con mayor frecuencia fue ciclofosfamida , carboplatino y VP-16. (Tabla 1)

De todos lo casos identificados solo se utilizó factor estimulante de colonias profiláctico en 10 eventos (20%), sólo se obtuvieron cultivos positivos en 12 casos (24%), con urocultivo positivo en 10 casos (20%) y hemocultivo positivo 2 casos (4%). (Grafica 8 y 10)

Los gérmenes mas frecuentemente aislados fueron los gram negativos en 9 casos (18%) y gram positivos en 3 casos únicamente (6%). (Grafica 9)

Al realizar el análisis de los factores de riesgo en los casos y los controles se obtuvo la razón de los productos cruzados (RM) encontrando para sexo masculino un OR de 2.3 es decir el sexo masculino tiene 2.3 veces más riesgo de desarrollar una mala evolución en comparación con el sexo femenino.

El RM obtenido en pacientes con hemocultivos negativos fue de 0.02, actuando como factor protector.

El RM obtenido para los pacientes sin foco infeccioso evidente al diagnóstico fué de 2.87, lo cual significa que éstos pacientes tienen 2.8 veces mayor riesgo de tener una mala evolución.

En cuanto a la presencia o no de complicaciones, el RM obtenido (de 0.74) nos indica que los eventos que no se complican tienen menor riesgo de una mala evolución .

ESTA INVESTIGACION
FUE REALIZADA POR
MILTON S. GIGGEN

Estos resultados son preliminares con sólo 50 eventos (25 casos y 25 controles) por lo que no fue posible realizar mas pruebas estadísticas para el análisis de todas las variables por lo que éste estudio se llevará a cabo hasta coleccionar el tamaño de muestra necesario para una estadística fidedigna.

DISCUSIÓN:

Los niños con cáncer, fiebre y neutropenia tienen potencialmente complicaciones fatales secundarias a la depleción de médula ósea (1,3,4) estudios previos han concluido que los niños pueden ser identificados dentro de diferentes categorías de riesgo de acuerdo a parámetros clínicos y de laboratorio (14-16) algunos estudios concluyen que el factor de riesgo fue el tipo de cáncer (21,22), en nuestro estudio dada la cantidad de pacientes no ha sido posible determinar si el tipo de cáncer juega un factor de riesgo para la mala evolución de los pacientes, sin embargo se puede identificar que la leucemia es una neoplasia de alto riesgo para el desarrollo de neutropenia y fiebre.

Se ha mencionado que la neutropenia severa (menor a 500 células/mm³ totales) es un factor de riesgo para la mala evolución (19,20,22,25), en éste estudio preliminar en el análisis descriptivo se encontró que el promedio de neutrofilos en los pacientes con mala evolución fue de menos de 200 células/mm³.

TESIS CON
FALLA DE CARGEN

En nuestro estudio sólo el 24% de los eventos se logró tener un cultivo positivo, concordando con la literatura en donde se menciona que sólo se obtiene el aislamiento de un germen en aproximadamente el 30% de los cultivos realizados a neutropénicos fébriles.(7-11)

En éste estudio preliminar se aisló con mayor frecuencia el grupo de bacterias gram negativas, lo cual no concuerda con la literatura en donde se reporta que el germen mas frecuentemente aislado son los gramm positivos, éste resultado debe tomarse con limitaciones ya que se trata de un estudio preliminar (7-11)

De acuerdo al análisis descriptivo los eventos con mala evolución se presentan mas en pacientes con enfermedades avanzadas (etapa III- IV) y recaídas probablemente secundario al uso de esquemas de quimioterapia mas agresivos.

En cuanto a los factores de riesgo se encontró que el sexo masculino, la presencia de hemocultivos positivos, la presencia de foco infeccioso no identificado al diagnóstico y la presencia de complicaciones durante los eventos de neutropenia y fiebre son factores de riesgo para la mala evolución.

Lo anterior concuerda con lo reportado en la literatura, sin embargo este es un reporte preliminar por lo que no podemos obtener conclusiones certeras.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Rivera LR. Oncología Pediátrica: Conceptos Generales del Cáncer Infantil en México. 2da edición. Intersistemas, México D.F. 2002: pag 3.
- 2.-Tapía CR. Macías MC. Compendio del Registro Histopatológico de las neoplasias en México. DGE/SSA. 1ra edición editorial Mariano Escobedo, México D.F.1999:25-51.
- 3.- Haslam DB. Managing the child with fever and neutropenia in an era of increasing microbial resistance. J Pediatr 2002;140:5-7
4. Wehl G, Allerberger F, Heltger A. Trends in infection morbidity in a pediatric oncology ward,1986-1995. Med Pediatr Oncol 1999; 32: 336-343.
- 5.- Bodey GP, Buckley M, Sa Y. Quantitative relationship between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966; 64:328-340.
- 6.- Abdullaev FI, Rivera-Luna R. Patterns of childhood cancer mortality in Mexico. Arch Med Res 2000;31: 526-31.
- 7.-Pizzo PA. Infectious complications in the child with cancer. I. Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile cancer patient. J Pediatr 1981; 98:342-352.
- 8.- Pizzo PA, Poplack DG, Freifeld AG, Hathorn JW. Principles and practice of paediatric oncology: Infectious complications in the paediatric cancer patient. 3rd. edition. Philadelphia JB Lippincott, 1997:987-1020.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 9.-James WL, Pizzo PA. Infectious complications in the immunocompromised Host II. Hematol/Oncol Clin North Am 1993;7:1051-1066.
- 10.-Ariffin H, Ariffin W, Peng LH. Septicaemia in paediatric cancer Patients: a 5-Year surveillance study in a university hospital, Kuala Lumpur, Malaysia. J Trop Pediatr 1997;43:279-281.
- 11.- Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A. The child with cancer and infection. I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. J Pediatr 1991; 119: 679-691.
- 12.- Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A. The child with cancer and infection. II. Nonbacterial infections. J Pediatr 1991; 119: 845-857.
- 13.- Katz JA, Mustafa MM. Management of fever in granulocytopenic children with cancer. Pediatr Infect Dis J 1993; 12:330-337.
- 14.- Mustafa MM, Aquino VM, Buchanan GR. A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk of bacteremia. J Pediatr 1996;128:847-849.
- 15.- Aquino VM, Tkaczewski I, Buchanan GR. Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. Clin Infect Dis 1997;25:74-8.
- 16.- Aquino VM, Tkaczewski I, Buchanan GR. Safety of early hospital discharge of selected febrile children and adolescents with cancer with prolonged neutropenia. Med Pediatr Oncol 1997; 28:191-195.
- 17.- Lucas KG, Brown AE, Armstrong D. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. Cancer 1996;77:791-798.
- 18.-Mullen CA, Petroulos D, Roberts WM. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. Cancer 1999; 86:126-134.
- 19.-Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. Causes of death in cancer patients. Cancer 1974;2:568-573.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 20.-Brown AE. Neutropenia, fever, and infection. *Am J Med* 1984;76:421-428.
- 21.-Viscoli C, Paesmans M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. *Br J Haematol* 1997;99:580-588.
- 22.-Nucci M, Spector N, Bueno AP. Risk factors and attributable mortality associated superinfections in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1997;24:575-9.
- 23.- Jeffery J, Auletta, O'Riordan MA, Nieder ML. Infections in children with cancer: A continue need for the comprehensive physical examination. *J Pediatr Hematol/Oncol* 1999;212:501-508.
- 24.- Van de Wetering, Poole J, Friedland I. Bacteraemia in a paediatric oncology unit in South Africa. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37:525-531
- 25.- Santoloya AM, Alvarez AA, Cofre J. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clinical Oncol* 2001; 14:3415-3421.
- 26.- Hernández-Hernández DM, Ramírez-Castañeda G, Órnelas-Bernal L. Frecuencia y características asociadas a las infecciones en defunciones de pacientes pediátricos con cáncer. *Enferm Infecc Microbiol* 1997; 17:121-127.
- 27.- Lwanga SK, Lemeshow S. *Sample Size Determination in Health Studies*. 1ra edición World health organization. Genova. 1991; pag 9-11.
- 28.- Vázquez-Garibay EM. Programa de actualización continua en Pediatría. 1ra edición. Luis Velásquez-Jones, editor. 1996 54-61.
29. DeVita VT., Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer principles and practice of oncology*. 5ta ed. Philadelphia JB. Lippincott-Raven, 1997:333-336.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FALTA

PAGINA

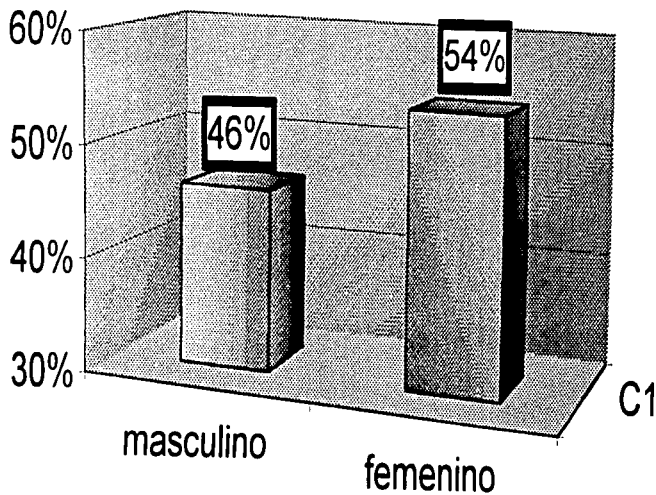
35 |

TABLA 1**TIPO DE ULTIMA QUIMIOTERAPIA**

TIPO	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
VIP	4	8
ICE	5	10
VAI	1	2
CHOP	2	4
VAC	2	4
MTX DI	4	8
MTX-ARA C	3	6
CF-VP16	8	16
VP-16-ARAC	4	8
VCR-ELSPAR-DNR-P	4	8
CF-CBP-VP-16	7	14
VAPA	4	8
CBP-VP-16	1	2
CF-VP16-ADR	1	2
TOTAL	50	100

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

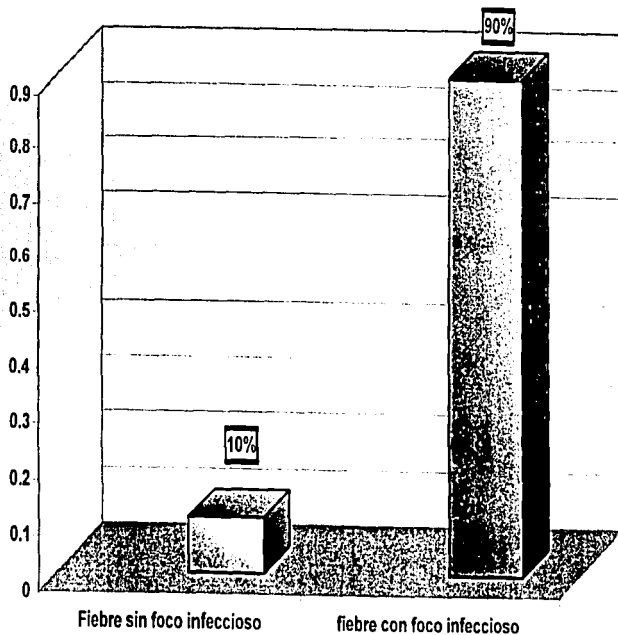
Sexo. Grafica 1



TESIS CON
FALTA DE CUBRIR

36-A

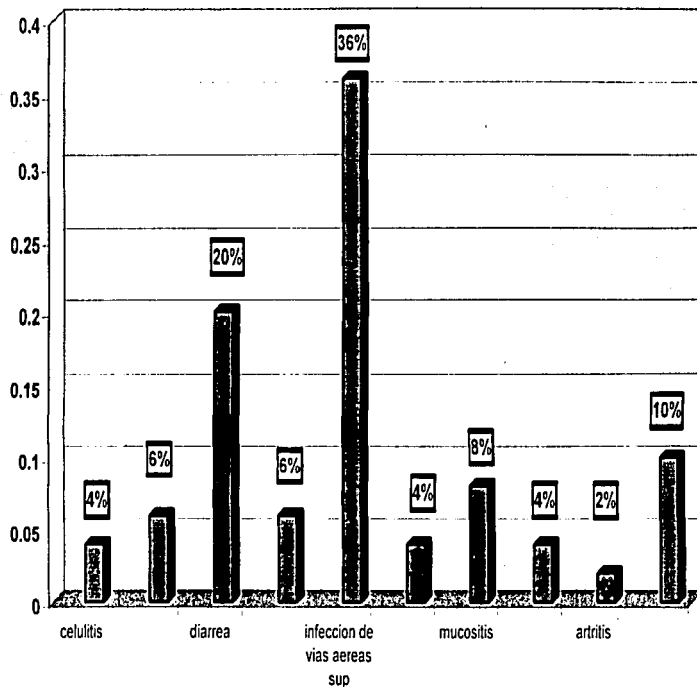
Foco infeccioso al ingreso grafica 2



TESIS CON
FALTA DE CUIDEN

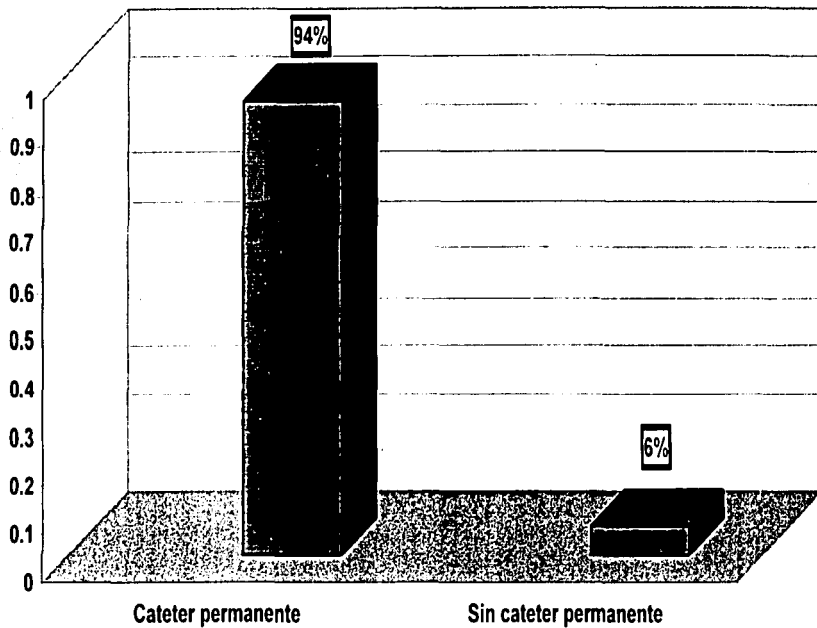
Sitio del foco infeccioso al diagnóstico

grafica 3



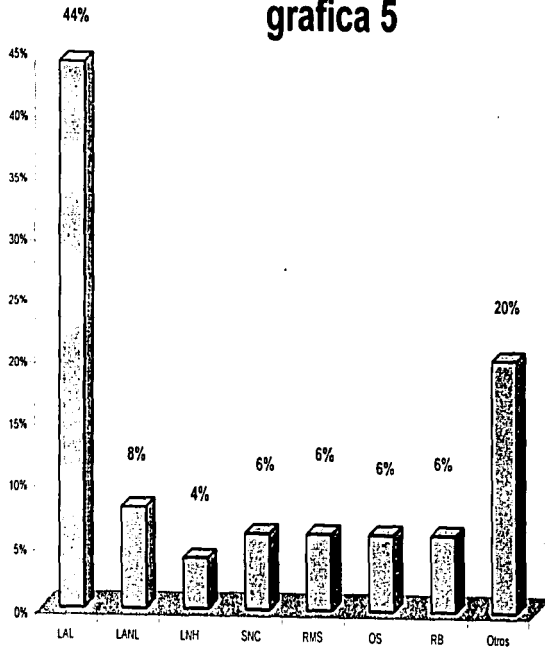
TESIS CON
FALTA DE CINCEN

Cateter permanente al diagnóstico grafica 4



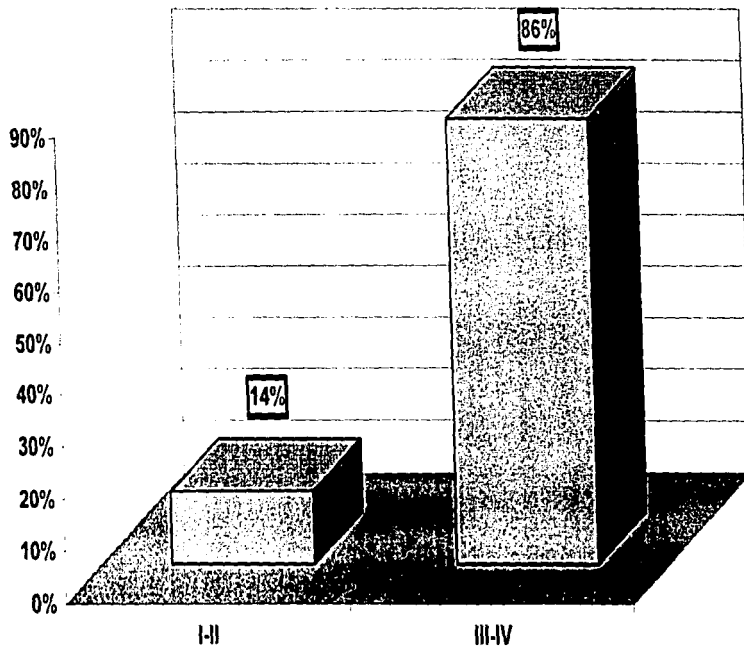
TESIS COM
FALLA DE ORIGEN

Tipo de neoplasia grafica 5



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

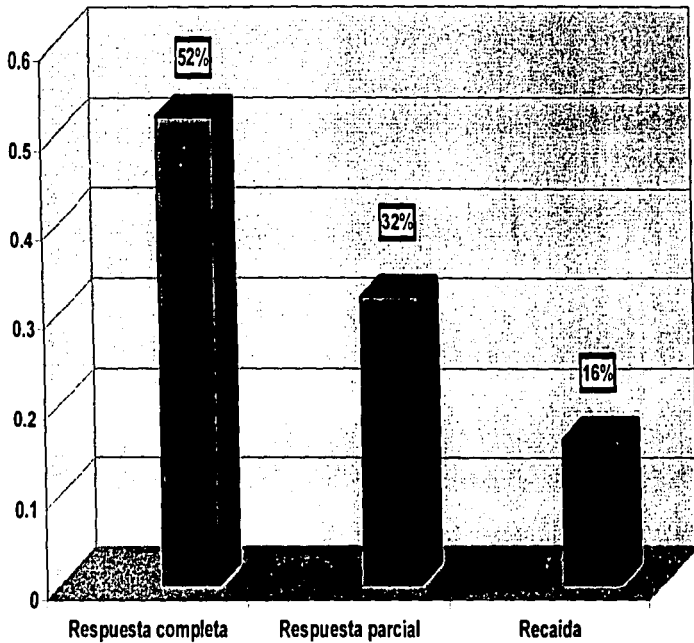
Estadios. Grafica 6



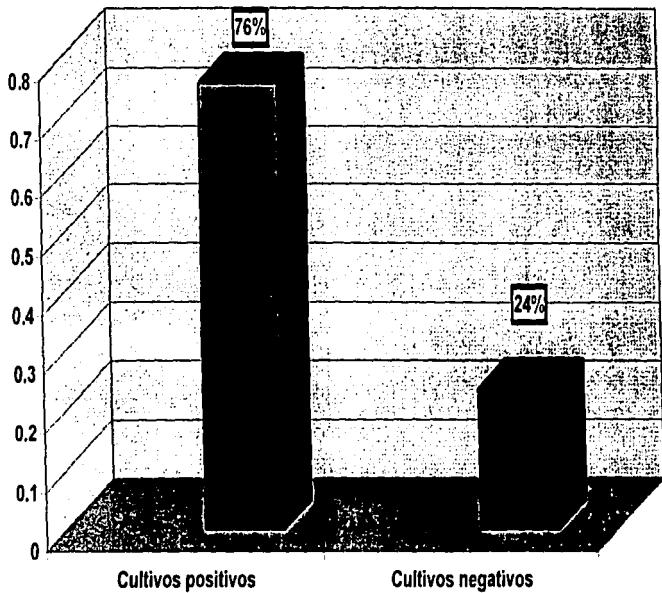
TESIS COM
EN

Respuesta a tratamiento grafica 7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

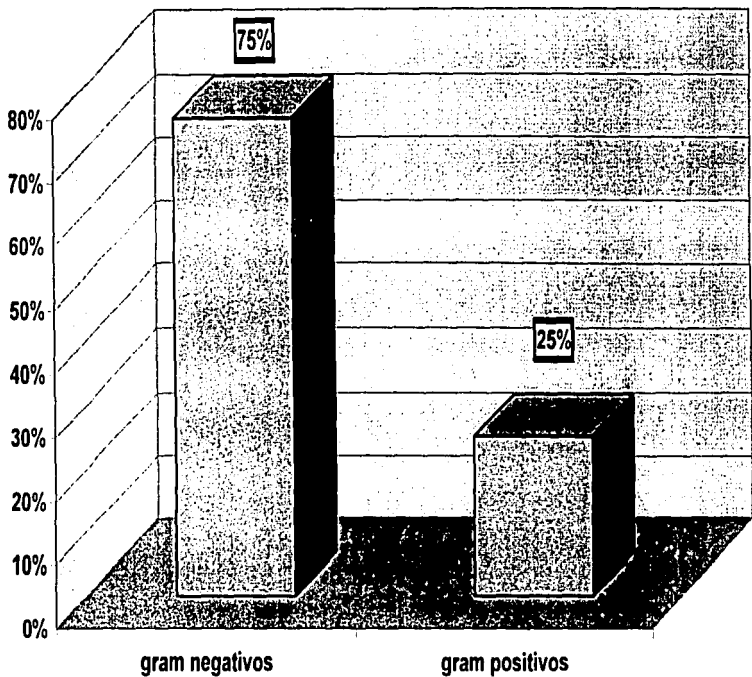


Porcentaje de cultivos positivos grafica 8



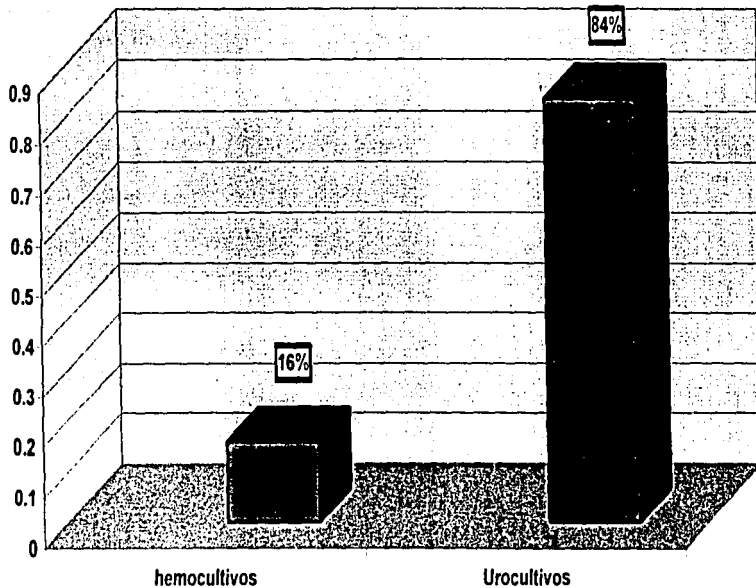
TRIPLO CONT
FALLO EN
EN

Germenes aislados grafica 9



TRIPS CONT
FALLA DE CUBIEN

Tipo de cultivos positivos grafica 10



TRIPLO COM
FALDA DE CASQUEN