

11237
67



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GÓMEZ"

**EVENTOS INFECCIOSOS EN PACIENTES
CON FIEBRE Y NEUTROPENIA CON
DIAGNOSTICO DE NEUROBLASTOMA**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER
EL DIPLOMA EN**

PEDIÁTRIA MEDICA

PRESENTA.

DRA. SANDRA CARRERA MUIÑOS

**TUTOR Y ASESOR DE TESIS
DR. JOSE JUAN MORALES AGUIRRE**



México D.F.

1 2002.

**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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

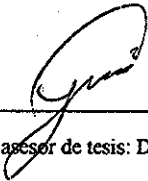
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GÓMEZ"

**EVENTOS INFECCIOSOS EN PACIENTES CON FIEBRE Y NEUTROPENIA CON
DIAGNÓSTICO DE NEUROBLASTOMA**

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN PEDIATRIA MEDICA PRESENTA:

DRA SANDRA CARRERA MUÑOS

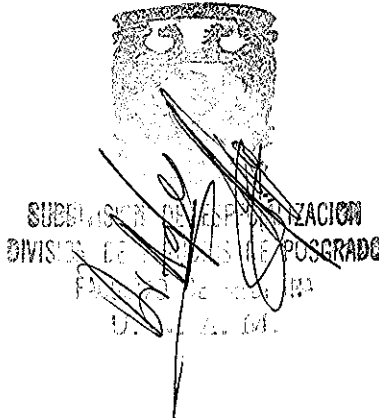


Director y asesor de tesis: Dr. José Juan Morales Aguirre

Coautor de tesis: Dr. Sergio Gallegos Castrejon



2002



AGRADECIMIENTO

A ti papá, mamá, abuela, Toño, Dolores, Fernando y Aurelio, por que son lo más valioso que tengo, me han ayudado a ser lo que soy, y siempre me han comprendido y apoyado

A mi Teyssier, porque ni un sólo momento has dejado de creer en mí y nunca me dejaste dar marcha atrás TAS

A Lety, Miriam, Janet y Mónica porque en ellas conocí la verdadera amistad y han estado conmigo desde el principio

Y a mis crayolitas (Iker, Jordi y Alan) porque ellos hicieron mi mundo mejor

INDICE:

Contenido	Páginas
Introducción	1
Definición	1
Epidemiología	2
Manifestaciones Clínicas	3
Diagnóstico	4
Clasificación	5
Tratamiento	6
Complicaciones tratamiento	8
Justificación	11
Objetivos	11
Metodología	12
Resultados	15
Resultados globales	27
Conclusiones	30
Bibliografía	31

EVENTOS INFECCIOSOS EN PACIENTES CON FIEBRE Y NEUTROPENIA CON DIAGNOSTICO DE NEUROBLASTOMA

INTRODUCCIÓN:

La fiebre es la principal complicación del tratamiento antineoplásico, y seguirá siendo hasta que se logre desarrollar un tratamiento específico y directo contra el tumor que no sea mieloablativo. Una importante proporción de episodios febriles son causados por gérmenes como bacterias y hongos y están relacionados con un gran riesgo de complicaciones en estos pacientes (21,26)

La fiebre en los pacientes oncológicos se define como:

FIEBRE: Cuantificación mayor de 38.3°C de temperatura en una sola ocasión; o temperatura igual o mayor de 38°C con duración más de una hora,

NEUTROPENIA: Cuenta de neutrófilos menor de 500/mm³ o menor de 1000/mm³ pero que se sabe que la cifra de neutrófilos va a ir disminuyendo (21, 23, 26)

Cuando la cifra de neutrófilos disminuye por debajo de 1000 células/mm³ se puede esperar un incremento en la susceptibilidad del paciente a la infección, cuya frecuencia y severidad son por lo general inversamente proporcional a la cifra de neutrófilos (23, 26). Los pacientes con cifras de neutrófilos menor a 500 células/mm³ tienen mayor riesgo de desarrollar una infección que los pacientes con cuentas de 1000/mm³. Además del número de neutrófilos circulantes en sangre, el tiempo en que declina la cuenta leucocitaria y la duración de la neutropenia son también determinantes importantes para desarrollar infección. Un rápido descenso de la cuenta de neutrófilos y una neutropenia prolongada (neutrófilos menor de 500/mm³ por más de 10 días) son los factores de riesgo más importantes para presentar un proceso infeccioso (21, 23, 26)

Entre el 48% y 60% (o más) de los pacientes neutropénicos que presentan fiebre tienen una infección establecida u oculta. Y entre 16-20% (o más) de los pacientes con cuenta de neutrófilos menor a 100/mm³ tienen bacteremia. Con el inicio de la fiebre, la bacteremia es generalmente secundario a cocos gram positivos (en particular *Stafilococcus coagulans* negativa, *Streptococcus viridians* o *Stafilococcus aureus*) o por bacilos gram negativos (especialmente *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Pseudomonas aeruginosa*). Las infecciones por hongos son una causa común de sobre infección entre los pacientes neutropénicos que han recibido antibióticos de amplio espectro pero, en ocasiones estos organismos pueden originar infección primaria (21,23, 26)

En los años 1970 y 1980, los bacilos gram negativos eran responsables entre un 60% y 70% de las infecciones en los pacientes con neutropenia y fiebre, entre ellos, como ya se han mencionado *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.* *Pseudomonas aeruginosa* eran los principales gérmenes causales. Sin embargo, como ya se ha bien documentado, desde 1985 ha habido un gran cambio en los micro-organismo infectantes, y a la fecha los cocos gram positivos son responsables hasta en un 60-70% de los casos. Aunque todavía no existe evidencia específica sobre el porque de este cambio a gérmenes cocos gram positivos; uno de los factores que se cree que está involucrado es la mucositis oral como resultado de quimioterapia más agresivas como arabinosido C; neutropenias más profundas y prolongadas; incremento en la utilización de catéteres; uso profiláctico de fluoroquinolonas y trimetoprim-sulfametoxazol y la utilización de antiácidos, antihistamínicos H₂. (24, 25, 27)

Organismos gram positivos:

Stafilococcus aureus y *Stafilococcus coagulans* negativos, continúan siendo el principal patógeno de los gérmenes gram positivos en los pacientes con fiebre y neutropenia (21,26)

Las especies de *Streptococcus* son la segunda causa de infección en los pacientes oncológicos alrededor de un 31%. Entre ellos los más comúnmente aislados son el *Streptococcus viridans* y *Streptococcus pneumoniae*. La frecuencia con la que estos 2 organismos sean vuelto resistentes a la penicilina ha sido alta; y

se ha documentado resistencia sobre todo para *Streptococo pneumoniae* en un 31-42%. En programas de vigilancia, se ha encontrado que las cepas de *Streptococo viridans* presentan una resistencia a la penicilina inclusive mayor a la encontrada para *Streptococo pneumoniae*; por ello se ha vuelto imperativo que las terapias actuales incluyan agentes antimicrobianos contra streptococos que puedan ser refractarios o resistentes a la penicilina o macrólidos (21,26,27)

Otros gérmenes gram positivos que han encontrado como responsables de las infecciones en los pacientes con fiebre y neutropenia son *Leuconostoc sp.*, *Corynebacterium jeikeium*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium septicum*. (24)

Organismos gram negativos:

A pesar de que ha existido un importante cambio a favor de los gérmenes gram positivos en los pacientes con fiebre y neutropenia, los organismos gram negativos representan todavía un gran riesgo de infección y considerable número de complicaciones en estos pacientes inclusive con alto rango de mortalidad

Los organismos más frecuentemente involucrados son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*; y entre los más recientemente involucrados están: *Legionella pneumophila*, *Legionella micdadei*, *Stenotrophomonas so. vibrio parahaemolyticus*, *Moraxella sp.* (21, 26)

Es importante mencionar que existe poca información en la literatura sobre neutropenia y fiebre en pacientes con neuroblastoma y que la mayor parte de la información es referente a leucemias

A continuación describiremos algunas características epidemiológicas del neuroblastoma

NEUROBLASTOMA

Los tumores neuroblásticos derivan de células de la cresta neural primordial que finalmente pueblan los ganglios simpáticos, la médula suprarrenal y otros sitios. La gama resultante de localizaciones del tumor y las variaciones en la diferenciación histopatológica producen una diversidad de neoplasias con características clínicas, biológicas y evolución muy diferente (1,2)

Epidemiología:

El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más frecuente en la infancia y representa del 8-10% de las neoplasias en pacientes pediátricos. En Estados Unidos, la incidencia anual es aproximadamente de 8 casos por 1 millón de niños al año. La media de edad de presentación es alrededor de los 2 años, pero la mayoría de los casos (85%) se diagnostican alrededor de los 5 años. El Neuroblastoma es extremadamente raro en niños mayores de 10 años de edad. La relación de varones con mujeres es de 1.2 a 1. Unos cuantos pacientes muestran predisposición hereditaria a neuroblastoma, como en los casos con enfermedad familiar, bilateral o multifocal aparente. (1, 2)

Se ha observado casos de neuroblastoma en pacientes con neurofibromatosis, Enfermedad de Hirschsprung, Síndrome de Beckwith-Wiedemann

Se desconoce la causa del neuroblastoma. Diversos estudios indican que factores ambientales selectos (exposición prenatal a hidantoína, fenobarbital o alcohol; exposición materna a diuréticos y

se ha documentado resistencia sobre todo para *Streptococo pneumoniae* en un 31-42%. En programas de vigilancia, se ha encontrado que las cepas de *Streptococo viridans* presentan una resistencia a la penicilina inclusive mayor a la encontrada para *Streptococo pneumoniae*; por ello se ha vuelto imperativo que las terapias actuales incluyan agentes antimicrobianos contra streptococos que puedan ser refractarios o resistentes a la penicilina o macrólidos (21,26,27)

Otros gérmenes gram positivos que han encontrado como responsables de las infecciones en los pacientes con fiebre y neutropenia son *Leuconostoc sp.*, *Corynebacterium jeikeium*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium septicum*. (24)

Organismos gram negativos:

A pesar de que ha existido un importante cambio a favor de los gérmenes gram positivos en los pacientes con fiebre y neutropenia, los organismos gram negativos representan todavía un gran riesgo de infección y considerable número de complicaciones en estos pacientes inclusive con alto rango de mortalidad

Los organismos más frecuentemente involucrados son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*; y entre los más recientemente involucrados están: *Legionella pneumophila*, *Legionella micdadei*, *Stenotrophomonas so. vibrio parahaemolyticus*, *Moraxella sp.* (21, 26)

Es importante mencionar que existe poca información en la literatura sobre neutropenia y fiebre en pacientes con neuroblastoma y que la mayor parte de la información es referente a leucemias

A continuación describiremos algunas características epidemiológicas del neuroblastoma

NEUROBLASTOMA

Los tumores neuroblásticos derivan de células de la cresta neural primordial, que finalmente pueblan los ganglios simpáticos, la médula suprarrenal y otros sitios. La gama resultante de localizaciones del tumor y las variaciones en la diferenciación histopatológica producen una diversidad de neoplasias con características clínicas, biológicas y evolución muy diferente (1,2)

Epidemiología:

El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más frecuente en la infancia y representa del 8-10% de las neoplasias en pacientes pediátricos. En Estados Unidos, la incidencia anual es aproximadamente de 8 casos por 1 millón de niños al año. La media de edad de presentación es alrededor de los 2 años, pero la mayoría de los casos (85%) se diagnostican alrededor de los 5 años. El Neuroblastoma es extremadamente raro en niños mayores de 10 años de edad. La relación de varones con mujeres es de 1.2 a 1. Unos cuantos pacientes muestran predisposición hereditaria a neuroblastoma, como en los casos con enfermedad familiar, bilateral o multifocal aparente. (1, 2)

Se ha observado casos de neuroblastoma en pacientes con neurofibromatosis, Enfermedad de Hirschsprung, Síndrome de Beckwith-Wiedemann

Se desconoce la causa del neuroblastoma. Diversos estudios indican que factores ambientales selectos (exposición prenatal a hidantoína, fenobarbital o alcohol; exposición materna a diuréticos, y

exposición ocupacional de los padres a campos electromagnéticos) pueden aumentar el riesgo de neuroblastoma en la descendencia. Sin embargo, la mayor parte de estos estudios no se han confirmado

En 1963, Beckwith y Perrin informaron que en lactantes menores de tres meses que murieron por otras causas se encontraron nódulos neuroblásticos microscópicos, llamados neuroblastoma in situ. Ahora se sabe que estas lesiones se observan en la mayoría de los fetos, y que con mayor probabilidad representan remanentes de la suprarrenal fetal. Se desconoce si estos restos celulares son el sitio de transformación maligna del neuroblastoma

Anatomía patológica:

Posiblemente, los neuroblastomas surgen de células simpáticas pluripotenciales primitivas que derivan de la cresta neural y que normalmente se diferencian para formar los tejidos del sistema nervioso simpático, incluidos ganglios simpáticos raquídeos y células cromafines suprarrenales. Los tres tipos histopatológicos clásicos de tumores neuroblásticos (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma) reflejan una gama de maduración, diferenciación y conducta clínica. En contraste con las variedades malignas de esta neoplasia, la forma bien diferenciada y benigna es el ganglioneuroma, que crece lentamente y no tiene potencial metastásico. Las características histopatológicas que definen la conducta de los subtipos malignos, neuroblastoma y ganglioneuroblastoma son variadas y, motivo de controversia (1,2)

El neuroblastoma es una de las varias neoplasias "de célula redonda azul pequeña" de la niñez y debe diferenciarse de otros tumores como el sarcoma de Ewing, linfoma no Hodgkin, tumores neuroectodérmicos primitivos y sarcomas de tejido blando indiferenciados, como el rabdomiosarcoma

El neuroblastoma se origina de las células de la cresta neural del sistema nervioso simpático y se derivan varias sustancias incluyendo catecolaminas, Enolasa específica y ferritina. La excreción urinaria elevada de metabolitos de catecolaminas se encuentra entre un 75-90% de los pacientes y se relaciona con el grado de diferenciación del tumor. El metabolito más comúnmente medido cuando se sospecha un neuroblastoma es el ácido vanilil-mandélico y el ácido homovanílico. Los niveles de estas catecolaminas son unos indicadores sensibles del estado de la enfermedad. Otros marcadores biológicos son ferritina sérica, gangliosido GD2, que están presentes en altas concentraciones en el suero de los pacientes con neuroblastoma al momento del diagnóstico. Ninguno de estos marcadores es específico pero su presencia al momento del diagnóstico está asociado con la extensión del tumor (1,2)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de pacientes con neuroblastoma se diagnostican alrededor de los 5 años de edad. El neuroblastoma puede surgir de cualquier sitio a lo largo de la cadena del sistema nervioso simpático: la frecuencia de sitios primarios y los tipos de diseminación metastásica dependen de la edad. El 65% de los tumores primarios evolucionan dentro del abdomen, aunque algunos niños (mayores de 1 año de edad) muestran una incidencia más alta de tumores suprarrenales y más baja de neoplasias torácicas y cervicales que los lactantes. El 1% de pacientes no tendrán tumor primario identificable. En 35% de los enfermos con

exposición ocupacional de los padres a campos electromagnéticos) pueden aumentar el riesgo de neuroblastoma en la descendencia. Sin embargo, la mayor parte de estos estudios no se han confirmado

En 1963, Beckwith y Perrin informaron que en lactantes menores de tres meses que murieron por otras causas se encontraron nódulos neuroblásticos microscópicos, llamados neuroblastoma in situ. Ahora se sabe que estas lesiones se observan en la mayoría de los fetos, y que con mayor probabilidad representan remanentes de la suprarrenal fetal. Se desconoce si estos restos celulares son el sitio de transformación maligna del neuroblastoma

Anatomía patológica:

Posiblemente, los neuroblastomas surgen de células simpáticas pluripotenciales primitivas que derivan de la cresta neural y que normalmente se diferencian para formar los tejidos del sistema nervioso simpático, incluidos ganglios simpáticos raquídeos y células cromafines suprarrenales. Los tres tipos histopatológicos clásicos de tumores neuroblásticos (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma) reflejan una gama de maduración, diferenciación y conducta clínica. En contraste con las variedades malignas de esta neoplasia, la forma bien diferenciada y benigna es el ganglioneuroma, que crece lentamente y no tiene potencial metastásico. Las características histopatológicas que definen la conducta de los subtipos malignos, neuroblastoma y ganglioneuroblastoma son variadas y motivo de controversia (1,2)

El neuroblastoma es una de las varias neoplasias "de célula redonda azul pequeña" de la niñez y debe diferenciarse de otros tumores como el sarcoma de Ewing, linfoma no Hodgkin, tumores neuroectodérmicos primitivos y sarcomas de tejido blando indiferenciados, como el rabdomiosarcoma

El neuroblastoma se origina de las células de la cresta neural del sistema nervioso simpático y se derivan varias sustancias incluyendo catecolaminas, Enolasa específica y ferritina. La excreción urinaria elevada de metabolitos de catecolaminas se encuentra entre un 75-90% de los pacientes y se relaciona con el grado de diferenciación del tumor. El metabolito más comúnmente medido cuando se sospecha un neuroblastoma es el ácido vanilil-mandelico y el ácido homovanílico. Los niveles de estas catecolaminas son unos indicadores sensibles del estado de la enfermedad. Otros marcadores biológicos son ferritina sérica, gangliosido GD2, que están presentes en altas concentraciones en el suero de los pacientes con neuroblastoma al momento del diagnóstico. Ninguno de estos marcadores es específico pero su presencia al momento del diagnóstico está asociado con la extensión del tumor (1,2)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de pacientes con neuroblastoma se diagnostican alrededor de los 5 años de edad. El neuroblastoma puede surgir de cualquier sitio a lo largo de la cadena del sistema nervioso simpático: la frecuencia de sitios primarios y los tipos de diseminación metastásica dependen de la edad. El 65% de los tumores primarios evolucionan dentro del abdomen, aunque algunos niños (mayores de 1 año de edad) muestran una incidencia más alta de tumores suprarrenales y más baja de neoplasias torácicas y cervicales que los lactantes. El 1% de pacientes no tendrán tumor primario identificable. En 35% de los enfermos con

neoplasias aparentemente localizadas hay metástasis a ganglios linfáticos regionales. Los niños con afección de ganglios linfáticos fuera de la cavidad de origen, se consideran con enfermedad diseminada. En los casos en que los ganglios linfáticos distantes son los únicos sitios de diseminación metastásica, el pronóstico puede ser mejor comparado con otros niños con metástasis multifocales. Con mayor frecuencia la diseminación hematogena es a médula ósea, hueso, hígado y piel. Con la terapéutica actual cada vez se reconocen más depósitos metastásicos en parénquima pulmonar y cerebral, por lo general una manifestación de enfermedad recurrente o en etapa final.

Los signos y síntomas de presentación del neuroblastoma reflejan el sitio de la enfermedad primaria, regional o metastásica. Las molestias pueden variar de plenitud y molestias abdominal a un tumor de abdomen de crecimiento masivo con insuficiencia respiratoria, hasta la ocurrencia rara de síntomas por compresión vesical, o intestinal por un tumor que se origina en el órgano de Zuckerkandl. Aunque puede ser importante el tamaño de las neoplasias primarias del tórax, con frecuencia éstas se diagnostican por coincidencia, cuando se toman radiografías del tórax. La presentación típica en un niño pequeño con enfermedad metastásica a huesos y médula ósea cuando se hace el diagnóstico, es una combinación de malestar, febrícula u debilidad (Síndrome de hutchinson). Son más clásicas la proptosis y equimosis periorbitaria (ojos de mapache) que se observan con la enfermedad metastásica a las regiones retrobulbar y orbitaria. Debido a los tipos de catecolaminas que se liberan de la mayor parte de los neuroblastomas, sólo rara vez, se encuentra hipertensión, taquicardia, rubor y sudoración. Cuando hay hipertensión, suele ser mediada por renina debido a trastorno de la vasculatura renal. Los tumores paraespinales pueden extenderse hacia el agujero neural de los cuerpos vertebrales, y causan síntomas relacionados con la compresión de raíces nerviosas y médula espinal (1,2).

DIAGNOSTICO:

Los criterios para establecer el diagnóstico de neuroblastoma se realizan con la ayuda de los criterios realizados por el comité de trabajo de la International Neuroblastoma Staging Systems o INSS, y según estos criterios, se confirma un neuroblastoma si 1) se establece un diagnóstico anatomopatológico inequívoco del tejido de tumor mediante microscopía de luz, con inmunohistología o sin ella, microscopía electrónica o aumento de las catecolaminas o metabolitos urinarios o séricos o 2) aspirado de médula ósea o una biopsia por trepanación que contiene células tumorales inequívocas.

La INSS también ha establecido necesidades mínimas para pruebas clínicas en el diagnóstico a fin de definir la extensión de la enfermedad e identificar focos metastásicos. Deben utilizarse tanto gammagrama óseo como un estudio del esqueleto para detectar metástasis óseas corticales porque es posible que con otra técnica se pasen por alto las lesiones. (1,2)

neoplasias aparentemente localizadas hay metástasis a ganglios linfáticos regionales. Los niños con afección de ganglios linfáticos fuera de la cavidad de origen, se consideran con enfermedad diseminada. En los casos en que los ganglios linfáticos distantes son los únicos sitios de diseminación metastásica, el pronóstico puede ser mejor comparado con otros niños con metástasis multifocales. Con mayor frecuencia la diseminación hematogena es a médula ósea, hueso, hígado y piel. Con la terapéutica actual cada vez se reconocen más depósitos metastásicos en parénquima pulmonar y cerebral, por lo general una manifestación de enfermedad recurrente o en etapa final.

Los signos y síntomas de presentación del neuroblastoma reflejan el sitio de la enfermedad primaria, regional o metastásica. Las molestias pueden variar de plenitud y molestias abdominal a un tumor de abdomen de crecimiento masivo con insuficiencia respiratoria, hasta la ocurrencia rara de síntomas por compresión vesical, o intestinal por un tumor que se origina en el órgano de Zuckerkandl. Aunque puede ser importante el tamaño de las neoplasias primarias del tórax, con frecuencia éstas se diagnostican por coincidencia, cuando se toman radiografías del tórax. La presentación típica en un niño pequeño con enfermedad metastásica a huesos y médula ósea cuando se hace el diagnóstico, es una combinación de malestar, febrícula u debilidad (Síndrome de hutchinson). Son más clásicas la proptosis y equimosis periorbitaria (ojos de mapache) que se observan con la enfermedad metastásica a las regiones retrobulbar y orbitaria. Debido a los tipos de catecolaminas que se liberan de la mayor parte de los neuroblastomas, sólo rara vez, se encuentra hipertensión, taquicardia, rubor y sudoración. Cuando hay hipertensión, suele ser mediada por renina debido a trastorno de la vasculatura renal. Los tumores paraespinales pueden extenderse hacia el agujero neural de los cuerpos vertebrales, y causan síntomas relacionados con la compresión de raíces nerviosas y médula espinal (1,2).

DIAGNOSTICO:

Los criterios para establecer el diagnóstico de neuroblastoma se realizan con la ayuda de los criterios realizados por el comité de trabajo de la International Neuroblastoma Staging Systems o INSS, y según estos criterios, se confirma un neuroblastoma si 1) se establece un diagnóstico anatomopatológico inequívoco del tejido de tumor mediante microscopía de luz, con inmunohistología o sin ella, microscopía electrónica o aumento de las catecolaminas o metabolitos urinarios o séricos o 2) aspirado de médula ósea o una biopsia por trepanación que contiene células tumorales inequívocas.

La INSS también ha establecido necesidades mínimas para pruebas clínicas en el diagnóstico a fin de definir la extensión de la enfermedad e identificar focos metastásicos. Deben utilizarse tanto gammagrama óseo como un estudio del esqueleto para detectar metástasis óseas corticales porque es posible que con otra técnica se pasen por alto las lesiones. (1,2)

Estudios mínimos recomendados por el International neuroblastoma Staging System (INSS) para determinar la extensión de la enfermedad.

Localización del tumor	Estudios diagnósticos
PRIMARIO	Tomografía computada, resonancia magnética, o ambos, con mediciones tridimensionales. gamagrama con metayodobenzilguanidina
METASTASIS	Aspirados bilaterales de la médula ósea de la cresta iliaca posterior y biopsia de médula ósea por trépano (núcleo) para excluir la afección medular. Las biopsias del núcleo deben de contener por lo menos 1cm de médula Radiografías y gamagrama con tecnecio 99 o gammagrama MIBG óseo Imágenes de abdomen e hígado por tomografía o resonancia con mediciones tridimensionales. Radiografía de tórax, Tomografía o resonancia de tórax sólo si la radiografía sale positiva.

Para la clasificación de la etapa de los tumores neuroblásticos, el comité de trabajo de INSS desarrolló los criterios para clasificar la etapa incorporando los valores de los métodos de clasificación iniciales. Los tumores resecados parcialmente se subdividen en etapas 2A, 2B y 3 para facilitar el análisis necesario a fin de aclarar las controversias en curso sobre el efecto pronóstico de las metástasis en ganglios linfáticos regionales y en los tumores primarios de la línea media considerando la biología del tumor en el neuroblastoma.

Estudios mínimos recomendados por el International neuroblastoma Staging System (INSS) para determinar la extensión de la enfermedad.

Localización del tumor	Estudios diagnósticos
PRIMARIO	Tomografía computada, resonancia magnética, o ambos, con mediciones tridimensionales. gamagrama con metayodobenzilguanidina
METASTASIS	Aspirados bilaterales de la médula ósea de la cresta iliaca posterior y biopsia de médula ósea por trépano (núcleo) para excluir la afección medular. Las biopsias del núcleo deben de contener por lo menos 1cm de médula Radiografías y gamagrama con tecnecio 99 o gammagrama MIBG óseo Imágenes de abdomen e hígado por tomografía o resonancia con mediciones tridimensionales. Radiografía de tórax, Tomografía o resonancia de tórax sólo si la radiografía sale positiva.

Para la clasificación de la etapa de los tumores neuroblásticos, el comité de trabajo de INSS desarrolló los criterios para clasificar la etapa incorporando los valores de los métodos de clasificación iniciales. Los tumores resecados parcialmente se subdividen en etapas 2A, 2B y 3 para facilitar el análisis necesario a fin de aclarar las controversias en curso sobre el efecto pronóstico de las metástasis en ganglios linfáticos regionales y en los tumores primarios de la línea media considerando la biología del tumor en el neuroblastoma.

Sistema de clasificación según INSS

ETAPA 1	Tumor localizado, limitado al área de origen; resección completa a simple vista con enfermedad residual microscópica o sin ella, ganglio linfático ipsilateral y contralateral identificable negativo para tumor
ETAPA 2A	Unilateral con resección incompleta a simple vista; ganglio linfático ipsilateral y contralateral negativo para tumor
ETAPA 2B	Unilateral con resección completa o incompleta a simple vista; ganglio ipsilateral positivo para tumor; ganglio linfático contralateral negativo para tumor
ETAPA 3	Tumor que infiltra a través de la línea media con invasión de ganglios linfáticos regionales o sin ella; o tumor unilateral con afección de ganglios contralaterales; o tumor en la línea media con invasión bilateral de ganglios
ETAPA 4	Diseminación a ganglios linfáticos distantes, médula ósea, hígado u otros órganos Excepto como se define en el etapa 4S
ETAPA 4S	Tumor primario localizado como se define en la etapa 1 o 2, con diseminación limitada a hígado, piel o médula ósea

TRATAMIENTO:

La selección del tratamiento depende de la sobrevida esperada basada en los factores pronósticos. Una vez estadificados, los pacientes tienden a entrar en 2 grupos: enfermedad favorable o desfavorable. Los factores pronósticos mejor establecidos son: edad, estadio de la enfermedad, histología del tumor y niveles séricos de ferritina (16)

Los pacientes con enfermedad favorable usualmente son curados tras la resección quirúrgica, y los pacientes con enfermedad desfavorable requieren de una terapia multimodal agresiva, requiriendo cirugía, radio y quimioterapia

En todos los pacientes suele requerirse cirugía. El uso subsecuente de radioterapia, quimioterapia, o ambas, se rige por el riesgo predicho de los pacientes para una recurrencia de la enfermedad basada en las características clínicas y biológicas. (1, 2, 4, 5, 6,15,16)

Sistema de clasificación según INSS

ETAPA 1	Tumor localizado, limitado al área de origen; resección completa a simple vista con enfermedad residual microscópica o sin ella, ganglio linfático ipsilateral y contralateral identificable negativo para tumor
ETAPA 2A	Unilateral con resección incompleta a simple vista; ganglio linfático ipsilateral y contralateral negativo para tumor
ETAPA 2B	Unilateral con resección completa o incompleta a simple vista; ganglio ipsilateral positivo para tumor; ganglio linfático contralateral negativo para tumor
ETAPA 3	Tumor que infiltra a través de la línea media con invasión de ganglios linfáticos regionales o sin ella; o tumor unilateral con afección de ganglios contralaterales; o tumor en la línea media con invasión bilateral de ganglios
ETAPA 4	Diseminación a ganglios linfáticos distantes, médula ósea, hígado u otros órganos Excepto como se define en el etapa 4S
ETAPA 4S	Tumor primario localizado como se define en la etapa 1 o 2, con diseminación limitada a hígado, piel o médula ósea

TRATAMIENTO:

La selección del tratamiento depende de la sobrevida esperada basada en los factores pronósticos. Una vez estadificados, los pacientes tienden a entrar en 2 grupos: enfermedad favorable o desfavorable. Los factores pronósticos mejor establecidos son: edad, estadio de la enfermedad, histología del tumor y niveles séricos de ferritina (16)

Los pacientes con enfermedad favorable usualmente son curados tras la resección quirúrgica, y los pacientes con enfermedad desfavorable requieren de una terapia multimodal agresiva, requiriendo cirugía, radio y quimioterapia

En todos los pacientes suele requerirse cirugía. El uso subsecuente de radioterapia, quimioterapia, o ambas, se rige por el riesgo predicho de los pacientes para una recurrencia de la enfermedad basada en las características clínicas y biológicas. (1, 2, 4, 5, 6,15,16)

Los objetivos de la cirugía inicial son establecer el diagnóstico proporcionar tejido para estudios biológicos, clasificar la etapa del tumor quirúrgicamente y extirpar la neoplasia si es factible, sin una morbilidad indebida para órganos vitales o el paciente. En la cirugía primaria tardía o de segunda mirada, el cirujano tiene un sitio central para determinar la reacción al tratamiento y eliminar la enfermedad residual (1,15)

Cirugía: La resección quirúrgica del tumor primario y de los nódulos linfáticos adyacentes puede ser la forma curativa por completo de la enfermedad en estadio I y II (2,16), pero no así para los pacientes en estadio III en el cual la aorta y la vena cava inferior normalmente se encuentra involucradas. Múltiples estudios han demostrado que la sobrevida de los pacientes en estadio III es significativamente menor tras la completa resección quirúrgica ya sea en 1,2 o 3 tiempos quirúrgicos. La única excepción a esta recomendación son los pacientes menores de 1 año o en los niños mayores con características biológicas favorables, en los que el grado de resección quirúrgica no tienen modificación en la sobrevida. Generalmente los tumores disminuyen su tamaño, se vuelven menos vasculares y friables, y son más fáciles de resecar posterior a la quimioterapia. Por esta razón, cuando un tumor resecable en estadio III se tiene la duda de realizar resección, la cirugía debe ser pospuesta de 12- a 20 semanas posterior al inicio de quimioterapia cuando se considera que el tumor ha llegado a su máximo grado de involución (2, 16). La resección de los tumores en pacientes con estadio IV es controversial. Y la resección del tumor primario no modifica la sobrevida en pacientes en estadio 4S de la enfermedad (2,15)

La quimioterapia es la modalidad del tratamiento predominante en el neuroblastoma tanto para su forma localizada como para la forma metastásica (1, 2). El Neuroblastoma es definitivamente un tumor quimiosensible. Múltiples programas actualmente utilizan un régimen similar al utilizado para las leucemias con una fase de inducción con múltiples agentes quimioterapéuticos, una fase de consolidación utilizando los mismos o diferentes agentes, una segunda cirugía, radiación seguida de un proceso mieloablativo y trasplante de médula ósea. (16)

Se administra de forma preoperatoria en pacientes con tumor irreseccable y en el post-operatorio en pacientes con enfermedad residual. Hoy en día está claro que es preferible utilizar múltiples agentes al tratamiento que fármacos únicos, a fin de aprovechar el sinergismo farmacológico y prevenir resistencia a medicamentos. En la actualidad, los agentes que más se incorporan en regímenes múltiples son ciclofosfamida y su congénere ifosfamida, doxorubicina, etopósido y los fármacos basados en platino: cisplatino y carboplatino. (1, 2,5, 15,16)

Los pacientes con neuroblastoma en estadio I y II tienen un rango de sobrevida del 80%; no existe evidencia que la quimioterapia modifique éste rango

Los planes específicos de tratamiento de estos tumores se determinan por el riesgo predicho de recurrencia de la enfermedad basado en la edad, etapa INSS y las características biológicas seleccionadas. En la actualidad se reconocen grupos de riesgo bajo, intermedio y alto

Los pacientes con riesgo bajo se tratan con cirugía sólo por las tasas de curación excelente logradas en estudios previos, aunque se deje un poco de tumor (como en las etapas INSS 2ª y 2B). Está indicada una operación subsecuente y posiblemente quimioterapia en caso de una recurrencia local. Sin embargo, incluso en ésta circunstancia, la posibilidad de enfermedad metastásica es baja. Debido a la alta tasa de regresión espontánea comprobada en lactantes con enfermedad 4S que son asintomáticos, se considera que estos tumores son de riesgo bajo. Los síntomas relacionados con tumores de etapa INSS 4S, como insuficiencia respiratoria por hepatomegalia, o con datos histológicos desfavorables o ploidía recibían quimioterapia, radiación local, o ambas

La enfermedad de riesgo intermedio aún tiene peligro bajo de morir por la enfermedad pero tal vez requieren cierta quimioterapia y cirugía de segunda mirada

La enfermedad de riesgo alto es aún el grupo para el cual se ha logrado muy poca mejoría real en el resultado durante los últimos 40 años. Si bien los regímenes de quimioterapia a dosis intensiva han mejorado los índices de logro de reacciones completas y parciales, muy pocos pacientes sobreviven finalmente (menos del 15% a 3 años)

La quimioterapia mieloablativa seguida del trasplante de médula ósea autóloga ha demostrado una mejoría a corto plazo de los pacientes con estadio IV en comparación del uso unido de quimioterapia (1,2, 3,15)

El neuroblastoma se considera un tumor radiosensible y el papel de la radioterapia en el tratamiento de estos tumores ha cambiado de manera notable a medida que han surgido las etapas pronósticas y la terapéutica relacionada con el riesgo. En los planes primarios de tratamiento, nunca se utiliza radioterapia sola. Y esta medida es importante para los pacientes con enfermedad desfavorable. La mayoría de los regímenes concluyen radiación en la fase de consolidación y cuando está indicada una segunda cirugía. De 100 a 200 cGy se dan en el tumor primario o en la metástasis a hueso. Algunos programas incluyen irradiación todo el cuerpo en la fase final. Está indicada la radiación transversal en recién nacidos con neuroblastoma en etapa INSS 4S, que tienen insuficiencia respiratoria secundaria a hepatomegalia. La radioterapia es una importante terapia cuando se usa de manera adyuvante con la quimioterapia, sobre todo para pacientes mayores de 1 año con nódulos linfáticos intracavitarios. Estos pacientes se encuentran clasificados en etapa 2B y 3 del INSS (1, 2, 4, 5,15,16)

PRONOSTICO:

Las 2 variables clínicas más importantes para predecir el resultado en el neuroblastoma son la etapa de la enfermedad y la edad del paciente cuando se hace el diagnóstico. El límite de supervivencia sin fenómenos a 3 años, en todos los pacientes con etapas INSS 1,2, y 4S es del 75-90%. Los lactantes menores con tumores en etapas INSS 3 y 4 tienen tasas de curación de 80 a 90% y 60 a 75% respectivamente. En contraste, en niños mayores de 1 año con etapas 3 y 4, la supervivencia a 3 años es de 50% y 15%, respectivamente (1, 2). La terapia mieloablativa y trasplante de médula ósea ha mejorado la supervivencia de los pacientes en estadio 4 hasta en un 40% a 4 años, pero la durabilidad de la terapia es todavía cuestionable y la toxicidad es significativamente importante (2, 3)

Aunque es posible que los enfermos con tumores primarios en la glándula suprarrenal evolucionan más mal que los que tienen tumores que se originan en otros sitios, en particular el tórax, nunca se ha demostrado que el sitio del tumor primario tenga un efecto estadísticamente importante en los resultados del ajuste para la etapa y edad (1, 2)

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DEL USO DE QUIMIOTERAPIA EN NIÑOS CON CÁNCER.

La mejoría tan significativa en la supervivencia de los pacientes con cáncer es el resultado en gran parte al uso de la quimioterapia múltiple, en conjunto con el tratamiento quirúrgico y de radioterapia. Los agentes quimioterapéuticos producen tanto de forma aguda como a la larga toxicidad. Las complicaciones tardías que ocurren dependen de varios factores como: predisposición genética, mecanismo de acción y tipo de quimioterapia, las dosis acumuladas, el uso adjunto con otros medicamentos, edad y sexo del paciente (7)

La enfermedad de riesgo alto es aún el grupo para el cual se ha logrado muy poca mejoría real en el resultado durante los últimos 40 años. Si bien los regímenes de quimioterapia a dosis intensiva han mejorado los índices de logro de reacciones completas y parciales, muy pocos pacientes sobreviven finalmente (menos del 15% a 3 años)

La quimioterapia mieloablativa seguida del trasplante de médula ósea autóloga ha demostrado una mejoría a corto plazo de los pacientes con estadio IV en comparación del uso unido de quimioterapia (1,2, 3,15)

El neuroblastoma se considera un tumor radiosensible y el papel de la radioterapia en el tratamiento de estos tumores ha cambiado de manera notable a medida que han surgido las etapas pronósticas y la terapéutica relacionada con el riesgo. En los planes primarios de tratamiento, nunca se utiliza radioterapia sola. Y esta medida es importante para los pacientes con enfermedad desfavorable. La mayoría de los regímenes concluyen radiación en la fase de consolidación y cuando está indicada una segunda cirugía. De 100 a 200 cGy se dan en el tumor primario o en la metástasis a hueso. Algunos programas incluyen irradiación todo el cuerpo en la fase final. Está indicada la radiación transversal en recién nacidos con neuroblastoma en etapa INSS 4S, que tienen insuficiencia respiratoria secundaria a hepatomegalia. La radioterapia es una importante terapia cuando se usa de manera adyuvante con la quimioterapia, sobre todo para pacientes mayores de 1 año con nódulos linfáticos intracavitarios. Estos pacientes se encuentran clasificados en etapa 2B y 3 del INSS (1, 2, 4, 5,15,16)

PRONOSTICO:

Las 2 variables clínicas más importantes para predecir el resultado en el neuroblastoma son la etapa de la enfermedad y la edad del paciente cuando se hace el diagnóstico. El límite de supervivencia sin fenómenos a 3 años, en todos los pacientes con etapas INSS 1,2, y 4S es del 75-90%. Los lactantes menores con tumores en etapas INSS 3 y 4 tienen tasas de curación de 80 a 90% y 60 a 75% respectivamente. En contraste, en niños mayores de 1 año con etapas 3 y 4, la supervivencia a 3 años es de 50% y 15%, respectivamente (1, 2). La terapia mieloablativa y trasplante de médula ósea ha mejorado la supervivencia de los pacientes en estadio 4 hasta en un 40% a 4 años, pero la durabilidad de la terapia es todavía cuestionable y la toxicidad es significativamente importante (2, 3)

Aunque es posible que los enfermos con tumores primarios en la glándula suprarrenal evolucionan más mal que los que tienen tumores que se originan en otros sitios, en particular el tórax, nunca se ha demostrado que el sitio del tumor primario tenga un efecto estadísticamente importante en los resultados del ajuste para la etapa y edad (1, 2)

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DEL USO DE QUIMIOTERAPIA EN NIÑOS CON CÁNCER.

La mejoría tan significativa en la supervivencia de los pacientes con cáncer es el resultado en gran parte al uso de la quimioterapia múltiple, en conjunto con el tratamiento quirúrgico y de radioterapia. Los agentes quimioterapéuticos producen tanto de forma aguda como a la larga toxicidad. Las complicaciones tardías que ocurren dependen de varios factores como: predisposición genética, mecanismo de acción y tipo de quimioterapia, las dosis acumuladas, el uso adjunto con otros medicamentos, edad y sexo del paciente (7)

Dado los medicamentos quimioterapéuticos utilizados en los pacientes con neuroblastoma y hepatoblastoma, las complicaciones que pudieran presentarse en estos pacientes son :

CARDIACO: La cardiotoxicidad secundaria al tratamiento de los niños con cáncer son causada principalmente por agentes antracíclicos (ej Doxorubicina y daunorrubicina) Estos fármacos se asocian con el desarrollo de cardiomiopatía que generalmente es subclínica pero que puede causar insuficiencia cardíaca y arritmias. La cardiopatía también ha sido asociada con la exposición a altas dosis de los antracíclicos, frecuencia de uso de los mismo , radiación mediastinal y en el sexo femenino

Aproximadamente 23% de los pacientes manifiestan anomalías cardíacas corroborada por ecocardiografía alrededor de 7 años después de completado la terapia con antracíclicos según estudios realizados por Steinhertz u colaboradores publicado en 1995 en la revista Med Pediatr Oncol (7)

PULMONAR: Los fármacos más comúnmente asociados al daño pulmonar incluyen bleomicina y bis cloroetilnitrourea, seguido de metotrexate, ciclofosfamida y busulfán (7)

RENAL: Varios fármacos antineoplásicos pueden producir un persistente o progresivo daño renal. El cisplatino, ifosfamida y carboplatino, son los agentes más comúnmente implicados en el daño renal. La tubulopatía resultante del uso de estos fármacos lleva a una excreción elevada de electrolitos principalmente potasio, magnesio, fósforo durante el tratamiento quimioterapéutico y puede persistir en bajo porcentaje en algunos pacientes ya concluido el tratamiento

La ifosfamida se ha relacionado con el desarrollo del Síndrome de Fanconi (acidosis metabólica hipocloremica, hipofosfatemia, glucosuria y aminoaciduria) que de manera ocasional puede producir raquitismo hipofosfatemico. La nefrotoxicidad producida por ifosfamida se ha correlacionado con dosis acumuladas de 60g/m² o más. Otros factores de riesgo incluyen la exposición a cisplatino, y en pacientes menores de 5 años. (7, 12)

SISTEMA URINARIO: La cistitis hemorrágica es una complicación muy rara y en ocasiones causa de muerte en los pacientes que están recibiendo quimioterapia. Esta complicación es causada en su mayoría de los casos tras la administración de ciclofosfamida y se ha observado en estudios experimentales en animales el daño posterior a la administración de una sola dosis. La ciclofosfamida se convierte en su metabolito activo, acroleína, el cual es secretado en la orina y causa necrosis de la mucosa de la vejiga. Esta necrosis expone los vasos sanguíneos de la submucosa, los cuales posteriormente se rompen, causando hematuria macroscópica, coágulos y compromete la vida del paciente por hemorragia severa. Otros agentes involucrados son la ifosfamida, bleomicina y doxorubicina

La cistitis hemorrágica puede causar sangrado severo que requiera de cistostomía o cistectomía

La administración conjunta de mesna con la ciclofosfamida es efectiva para reducir la incidencia y severidad de la cistitis hemorrágica pero no evita por completo esta complicación. Si la cistitis hemorrágica es leve a moderada, la retención de coágulos se puede evitar manteniendo flujos urinarios elevados con la administración de líquidos endovenosos altos (7, 9, 14)

GONADAS: Varios fármacos tienen la capacidad de producir daño a nivel del tejido gonadal. éstos incluyen: agentes alquilantes (ciclofosfamida, procabazina, busulfán), cisplatino, etoposido. El daño gonadal depende de varios factores como son la edad y estado puberal al inicio del tratamiento, tipo y dosis acumuladas de la quimioterapia y el uso concurrente de la radioterapia (7)

Testículos: Las células germinales son extremadamente sensibles a la radioterapia y a agentes quimioterapéuticos. El daño del epitelio germinal y la infertilidad son complicaciones bien establecidas de los agentes alquilantes. La toxicidad es dosis-dependiente y más severa con la utilización de varios fármacos. Aunque el tejido testicular pre-puberal es menor vulnerable al daño en comparación con los post-puberales, la

oligo o azoospermia esta bien demostrada en pacientes adultos jóvenes tratados con quimioterapia combinada en la niñez. Aunque la alteración de las células germinales inducida por quimioterapia es en su mayoría permanente, en ocasiones se ha demostrado recuperación años después al tratamiento

En contraste con las células germinales, las células de Leydig son más resistentes a quimioterapia combinada y a bajas dosis de radiación. En general las células de Leydig son mucho menos vulnerables al daño de la terapia antineoplásica cuando se compara con las células germinales. El daño a las células Leydig inducida por la quimioterapia que resulta en una insuficiencia androgénica que requiera tratamiento sustitutivo con testosterona es extremadamente raro (7, 8)

Ovarios: El tejido ovárico de las niñas y adolescentes pre-puberales es relativamente resistente al daño inducido por la quimioterapia en comparación con el tejido ovárico de pacientes adultas. Sin embargo, ciertos agentes antineoplásicos cuando se dan a altas dosis son tóxicos aún en niñas pequeñas, particularmente los agentes alquilantes que incluyen ciclofosfamida, ifosfamida, busulfán. La mayoría de las niñas prepúberes que reciben quimioterapia combinada estándar, tienden a recobrar la función ovárica inmediatamente después del tratamiento. Sin embargo, la examinación histológica del tejido ovárico en niñas tanto pre como post puberales en tratamiento con quimioterapia, ha revelado disminución en el número de folículos ováricos y la inhibición de maduración folicular cuando estas pacientes son comparadas con un grupo control. Algunas de estas pacientes pueden desarrollar menopausia prematura alrededor de los 20 y 30 años. Las pacientes que reciben dosis mieloablativas con agentes alquilantes para trasplante de médula ósea son las que mayor riesgo presentar daño. (7, 10)

NEOPLASIAS SECUNDARIAS. El riesgo de presentar neoplasias subsecuentes se eleva de 10 a 20 veces en los niños sobrevivientes de algún tipo de cáncer comparados con la población en general. La incidencia de una segunda neoplasia se ha estimado en un rango de 3 al 12, 20 años después del cáncer inicial. La susceptibilidad genética, el tipo de quimioterapia utilizada en la neoplasia primaria son los mayores factores determinantes de una segunda neoplasia.

Los agentes alquilantes y los inhibidores de la topoisomerasa II (etoposide, doxorubicina) son las drogas que con mayor frecuencia se asocian con el desarrollo de una segunda neoplasia. Las leucemias secundarias asociadas con los agentes alquilantes en general se presentan de 3 a 5 años posterior al tratamiento. Entre los pacientes sobrevivientes a tumores como el neuroblastoma que reciben quimioterapia intensa en combinación con agentes alquilantes y epipodofilotoxinas, se ha encontrado incidencia de neoplasia secundaria a los 3 años de una enfermedad mielodisplásica o leucemia alrededor de un 7% (7, 11)

JUSTIFICACION:

Considerando que las neoplasias son unas de las enfermedades más frecuentes en pediatría y que los tratamientos antineoplásicos son cada vez más potentes, es esperado que estos pacientes desarrollen con mayor frecuencia eventos de neutropenia y fiebre y consideramos que es importante describir los eventos infecciosos que se presentan durante este periodo, así mismo identificar los factores de riesgo, agentes etiológicos, y mortalidad asociada. Estos estudios aunque retrospectivos permitirán describir la experiencia local, identificar las características clínicas y epidemiológicas de una serie de pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, atendidos durante el periodo de 1991-2001.

OBJETIVOS:

Objetivo general: describir los eventos infecciosos, así como los microorganismos causales que se presentan durante el tratamiento antineoplásico

Objetivos específicos:

Describir los agentes infecciosos involucrados en los eventos de neutropenia y fiebre

Describir el tipo de evento infeccioso más frecuentes.

Determinar número de eventos infecciosos promedio, en los pacientes con fiebre y neutropenia

Determinar días de hospitalización promedio por eventos infecciosos secundarios a la neutropenia

Describir la frecuencia de los eventos infecciosos.

JUSTIFICACION:

Considerando que las neoplasias son unas de las enfermedades más frecuentes en pediatría y que los tratamientos antineoplásicos son cada vez más potentes, es esperado que estos pacientes desarrollen con mayor frecuencia eventos de neutropenia y fiebre y consideramos que es importante describir los eventos infecciosos que se presentan durante este periodo, así mismo identificar los factores de riesgo, agentes etiológicos, y mortalidad asociada. Estos estudios aunque retrospectivos permitirán describir la experiencia local, identificar las características clínicas y epidemiológicas de una serie de pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, atendidos durante el periodo de 1991-2001.

OBJETIVOS:

Objetivo general: describir los eventos infecciosos, así como los microorganismos causales que se presentan durante el tratamiento antineoplásico

Objetivos específicos:

Describir los agentes infecciosos involucrados en los eventos de neutropenia y fiebre

Describir el tipo de evento infeccioso más frecuentes.

Determinar número de eventos infecciosos promedio, en los pacientes con fiebre y neutropenia

Determinar días de hospitalización promedio por eventos infecciosos secundarios a la neutropenia

Describir la frecuencia de los eventos infecciosos.

UNIVERSO DE ESTUDIO:

Población: Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de hepatoblastoma y neuroblastoma

Sitio: Hospital Infantil de México

Periodo: 1991-2001

Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico de neuroblastoma y hepatoblastoma que hayan estado bajo tratamiento antineoplásico en el Hospital Infantil de México en periodo de 1991-2001

Criterios de exclusión:

pacientes con expediente incompleto

Hipótesis: no amerita por ser un estudio descriptivo

METODOLOGIA:

Tipo de estudio: retrospectivo, descriptivo y transversal

Se revisarán los expedientes de los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma y hepatoblastoma que se atendieron en el Hospital Infantil de México durante el periodo de 1996-2000 y que hayan recibido tratamiento antineoplásico

Se evaluará los eventos de hospitalización que ocurrieron durante la terapia antineoplásica obteniéndose datos referentes a: tipo de infección, agente etiológico, duración de días de hospitalización

Se evaluará si el tipo de infección tiene relación o no con neutropenia, evaluando ésta con una biometría hemática al ingreso. El agente etiológico se evaluará por medio de los cultivos realizados (hemocultivo central y periférico, urocultivo, punción aspiración de tejido blando, cultivo de líquido cefalorraquídeo)

Se evaluarán las variables contenidas en el anexo 1 (hoja de captura)

ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizará análisis descriptivo y se determinará frecuencia de las infecciones. Se realizaran medidas de tendencia central como promedio, rangos. La frecuencia se obtendrá al dividir el número de eventos infecciosos entre los meses de seguimiento describiéndolo como número de eventos infecciosos por 100 personas-año

VARIABLES:

- Sexo: Masculino (1) Femenino (2) Variable dicotómica
- Edad: se medirá en meses. Variable continua discreta
- Fiebre y neutropenia:
 - **FIEBRE:** Cuantificación mayor de 38.3°C de temperatura en una sola ocasión; o temperatura igual o mayor de 38°C con duración más de una hora.
 - **NEUTROPENIA:** Cuenta de neutrófilos menor de 500/mm³ o menor de 1000/mm³ pero que se sabe que la cifra de neutrófilos va a ir disminuyendo (3)
- Numero de eventos de neutropenia y fiebre
- Tipos de eventos infecciosos:
 - Neumonía: infección del parénquima pulmonar que se caracteriza por fiebre, tos, disnea, examen anormal del tórax (estertores o disminución de los ruidos respiratorios)
 - Infección de vías urinarias: se define como la presencia de microorganismos, generalmente bacterianos, y su consiguiente reproducción en riñón y/o vías urinarias
 - Celulitis: procesos inflamatorios profundos de la piel y del tejido celular subcutáneo. se manifiesta con aumento de la temperatura local, eritema, dolorosa
 - Gastroenteritis infecciosa: Aumento en el número de las evacuaciones o disminución de la consistencia de las mismas.
 - Mucositis: Inflamación de las mucosas: oral, esofágica, gastrointestinal anal
 - Infección de vías aéreas superiores: proceso infeccioso a nivel de faringe. oídos. senos paranasales
- Agentes infecciosos aislados en el proceso infeccioso con neutropenia identificados mediante la realización de cultivos de sitios estériles.
- Sensibilidad del germen aislado, realizado mediante el método de antibiograma por Kirby bauer
- Sitio de aislamiento Se identificará el sitio anatómico de donde se obtuvo el cultivo
- Estadio del tumor: de acuerdo a la clasificación
- Edad del diagnóstico del tumor: medido en meses
- Hospitalizaciones: se identificará número y días de hospitalización

**TUMORES SÓLIDOS (NEUROBLASTOMA)
(HOJA DE CAPTURA DE DATOS)**

Nombre: _____
 Expediente: _____ Edad: (meses) _____ F nacimiento _____
 Fecha de diagnóstico: _____

Fecha de Ingreso: _____ Fecha Egreso: _____ # días: _____
 Fecha última quimioterapia: _____ # de ciclo _____
 Estadio de quimioterapia: Inducción () mantenimiento () Consolidación ()
 Radioterapia: si () no () # sesiones _____
 Tipo de quimioterapia: _____
 Estadio de la enfermedad: _____
 Factor estimulador de granulocitos: Sin () no () # días _____

Diagnósticos infecciosos: _____

Infección nosocomial: si () no () Cual: _____

Peso: _____ Talla: _____
 ATB esquema inicial: cefalotina-amikacina () # días _____
 Cefuroxima-amikacina () # días _____
 Cefotaxima-amikacina () # días _____
 Otro esquema inicial _____

Cambio de antibiótico: fecha _____
 Esquema _____ # días _____

Fallece: SI NO

BIOMETRIA:
 Hb
 Leucocitos
 Neutrófilos totales
 Monocitos
 Linfocitos
 Bandas
 Plaquetas

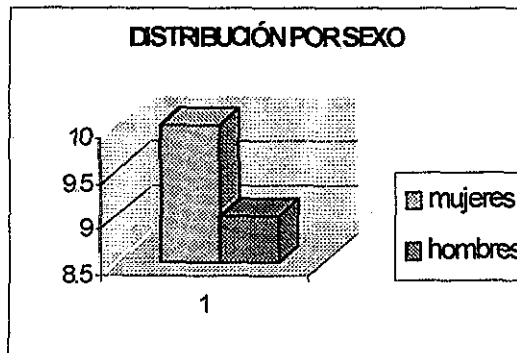
CULTIVO	SITIO	GERMEN	SENSIBILIDAD

RESULTADOS:

DAIOS GENERALES:

POBLACION TOTAL: Se encontraron 66 pacientes registrados como neuroblastoma en el Hospital Infantil de México de 1991 al 2001; de ellos, a 19 pacientes se les descartó la enfermedad quedando un total de 47 pacientes con diagnóstico definitivo de neuroblastoma. De estos 47 pacientes sólo 19 pacientes (40.4%) presentaron ingresos al Hospital por eventos infecciosos con fiebre y neutropenia.

SEXO	No. PACIENTES	PORCENTAJES
Masculino	9	47.3%
Femenino	10	52.7%
Total	19	100%



EDAD AL DIAGNOSTICO:

- Rango de 1 a 125 meses,
- Promedio de edad al diagnóstico: 39.44 meses (3 28 años)
- Mediana de edad al diagnóstico: 25.5 meses (2 1 años)

ETAPA DE LA ENFERMEDAD

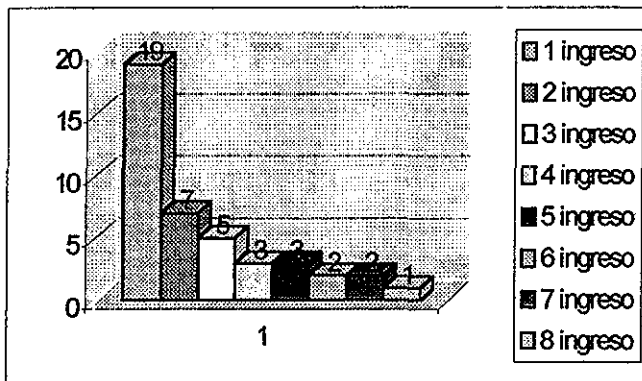
ESTADIO I	0
ESTADIO II	0
ESTADIO III	4
ESTADIO IV	13
ESTADIO IVs	2
TOTAL	19

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

NUMERO DE HOSPITALIZACIONES POR PACIENTE:

Se registraron un total de 42 ingresos entre los 19 pacientes, distribuidos de la siguiente manera:

EVENTOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA	No. PACIENTES
1	19
2	7
3	5
4	3
5	3
6	2
7	2
8	1
TOTAL	42



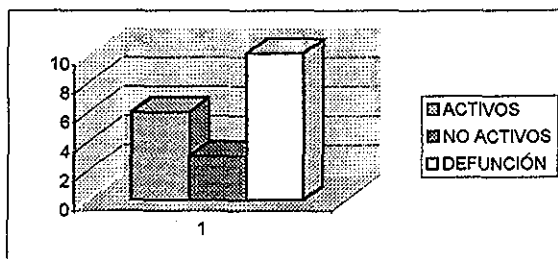
El mayor porcentaje de eventos de fiebre y neutropenia se presentaron en el primer y en el segundo ingreso. El rango de eventos por paciente fue de 1 a 8, con un promedio de 2.21%

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CONDICION ACTUAL:

De los 19 pacientes en total, actualmente 6 pacientes se encuentran activos para seguimiento y tratamiento; 10 fallecieron y 3 se consideran no activos por no estar registrado ningún ingreso ni consulta por más de 2 años (se ignora defunción o causa de abandono al tratamiento)

CONDICION	No. PACIENTES
ACTIVOS	6
NO ACTIVOS	3
DEFUNCION	10

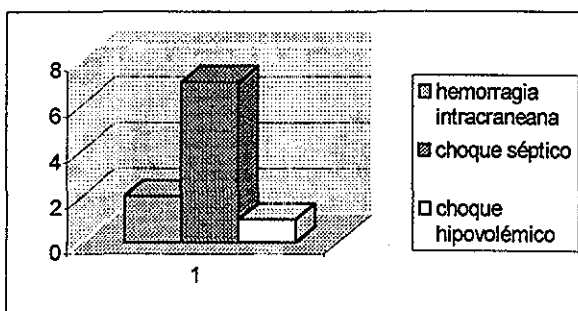


Con la estadística anterior, 10 (52.6 %) de 19 pacientes han fallecido; entre las causas de muerte se encuentran la hemorragia intracraneana, choque séptico, choque hipovolémico, insuficiencia hepática, renal

CAUSA DE FALLECIMIENTO	No PACIENTES
Hemorragia intracraneana	2
Choque séptico	7
Sangrado tubo digestivo, choque hipovolémico	1
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	1
Insuficiencia hepática	1

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

El 70% (7 pacientes) fallecieron de choque séptico, siendo esta la principal causa de muerte. 2 pacientes de estos 7 presentaron además 1 insuficiencia hepática y el otro insuficiencia renal 1 (10%) falleció de choque hipovolémico secundario a sangrado de tubo digestivo, y 2(20%) fallecieron de hemorragia intracraneana



INGRESOS

INGRESO 1: (n = 19 pacientes)

-12 pacientes (63%) ingresaron en los primeros 7 días post-quimioterapia, con un rango de 3 a 24 días, un promedio de 9 días y mediana de 7

-Todos los pacientes a su ingreso se encontraban con leucopenia (menor de 4500) Con un rango entre 200 a 3500, con promedio de 933 y mediana de 500

-A 13 pacientes (68.5%) no se les realizó cuenta total de neutrófilos por tener baja celularidad.

La distribución por cantidad de neutrófilos fue:

- * < 100 neutrófilos (neutropenia severa): 13 pacientes (68.42%)
- 101-500: 4 pacientes (21%)
- 500-1000: 2 pacientes (10.5%)
- > 1000: cero

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

EVENTOS INFECCIOSOS:

Durante el primer ingreso se reportaron un total de 30 eventos, con un rango de 1 a 3 eventos por paciente, con promedio de 1.66% y mediana de 2.

Diarrea aguda: 6 (20%)	Otitis media: 2 (6.6%)	Absceso perianal: 1(3.33%)
Faringoamigdalitis: 6 (20%)	Sepsis: 2 (6.6%)	Laringotraqueitis: 1 (3.33%)
Sin foco infeccioso: 4 (13.33%)	Sinusitis: 1 (3.33%)	Nosocomial: 1 (3.33%)
Neumonía: 4 (13.33%)	Mucositis: 1 (3.33%)	
Celulitis: 3 (10%)	I.V.U :1 (3.33%)	

Los eventos infecciosos más frecuentemente encontrados son: la diarrea aguda y la faringoamigdalitis con un porcentaje igual del 20%.

CULTIVOS:

HEMOCULTIVO: De los 19 pacientes que ingresaron por fiebre y neutropenia únicamente a 12 pacientes (63%) se les realizó hemocultivo. Se obtuvieron 22 hemocultivos totales entre centrales y periféricos con un rango de 0 a 7 cultivos por paciente, con un promedio de 1.22% y mediana de 1. De los 22 cultivos tomados solo 3 (13.6%) se reportaron positivos para *S. coagulans* negativo, *E. cloacae*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*.

UROCULTIVO: Se tomaron en total 19 urocultivos, con un rango de 1 a 4 con promedio de 1 cultivo por paciente. De los 19 sólo 2 (10.52%) se reportaron positivos para *E. coli* y *E. cloacae*. El 100% de los cultivos fue tomado por bolsa.

COPROCULTIVOS: A pesar de que los procesos infecciosos a nivel intestinal fue la principal causa de hospitalización, solo se tomaron 2 cultivos (10.52%) y ambos fueron negativos para desarrollo microbiano.

EXUDADO FARINGEO: Al igual que las infecciones gastrointestinales, la infección a nivel faringeo fue de las principales causas de internamiento; sin embargo se cultivo únicamente a 2 pacientes (10.52%) y tampoco se obtuvo crecimiento bacteriano.

PIEL: Se tomaron 3 cultivos (15.7%), de éstos se reportó 1 cultivo positivo para *S. aureus*.

SENSIBILIDAD:

De todos los cultivos que se realizaron (48) únicamente se realizó sensibilidad a 2 (4.16%)

ANTIBIOTICOS:

Se utilizaron un total de 9 esquemas antimicrobianos que comprenden:

- Amoxicilina: 2 pacientes (10.5%)
- Cefalotina-amikacina: 6 (31.5%)
- Cefotaxima-amikacina: 3 (15.7%)
- Cefuroxima-amikacina: 2 (10.5%)
- Dicloxacilina -amikacina: 1 (5.26%)
- Trimetoprim-Sulfametoxazol: 1 (5.26%)
- Cefotaxima-clindamicina-amikacina: 1 (5.26%)
- Cefotaxima-dicloxacilina: 1 (5.26%)
- Ceftazidima-amikacina-clindamicina: 1 (5.26%)

El esquema más utilizado fue el de cefalotina-amikacina (31.5%) 8 pacientes (42%) presentaron 1 cambio de antibióticos por mala evolución. El esquema que presentó más cambios fue el de cefuroxima-amikacina (25%) y el que menos ameritó cambio fue el de cefalotina-amikacina (12.5%).

De éstos últimos 8 pacientes, 4 (50%) ameritaron un segundo cambio de antibióticos, todos estos pacientes tenía en común que a su ingreso presentaban entre 2 y 3 diferentes focos infecciosos. De los 4 pacientes, 1 (25%) tuvo un tercer cambio y correspondió al paciente que presentaba como foco infeccioso inicial la mucositis.

Los días totales de estancia hospitalaria fue de 149 días, con un rango de 1 a 59 días, con promedio de 8.27% y mediana de 5.

INGRESO 2 (n = 7)

Ingresaron 7 pacientes (36.8%) de los 19 totales. 3 pacientes (42%) ingresaron dentro de los primeros 7 días, con un rango de 1 a 14 con promedio de 6.14 y media de 4.

-Los 7 pacientes a su ingreso presentaban leucopenia, con un rango de 200 a 3000, con promedio de 885 y mediana de 500. Solo en 2 pacientes (28%) se tuvo cuenta diferencial reportando neutropenia moderada (100-500).

-Eventos Infecciosos:

Los eventos totales fueron de 11, con un rango de 1 a 2, promedio de 1.4% y mediana de 1.

Diarrea aguda: 3 (27.27%)	Otitis media: 2 (18.18%)
Faringoamigdalitis: 3 (27.27%)	Nosocomial: 1 (9.09%)
Sinusitis: 2 (18.18%)	

Los eventos infecciosos más frecuentes nuevamente fueron la diarrea aguda y la faringoamigdalitis en el mismo porcentaje. La infección nosocomial que se reportó fue un proceso neumónico.

CULTIVOS:

HEMOCULTIVO: se tomaron en total 9 cultivos, con un rango de 1 a 3 por paciente, con un promedio de 1.2% y mediana de 1 Ninguno de los cultivos se reportó positivo

UROCULTIVO: Se reportaron 4 cultivos en total, con un rango de 0-1, con promedio de 0.57 y mediana de 1. En ninguno de los cultivos hubo crecimiento bacteriano.

COPROCULTIVO: Se tomaron 2 cultivos únicamente, con un rango de 0 a 1, promedio de 0.28 sin desarrollo bacteriano.

SENSIBILIDAD: Ningún cultivo tuvo crecimiento bacteriano por lo que no se hicieron sensibilidades en este ingreso

ESQUEMA ANTIMICROBIANO:

Se utilizaron en total 3 esquemas:

Cefalotina-amikacina: 3 (42.8%)

Cefuroxima-amikacina: 3 (42.8%)

Ceftazidima-amikacina: 1 (14.28%)

4 de los 7 pacientes (57%) ameritaron 1 cambio de esquema, y el esquema inicial que presentó más cambios fue el de cefalotina-amikacina, en comparación con el primer ingreso en el que dicho esquema fue el que menos ameritó cambios

El total de días de hospitalización fue de 43 días con promedio de 6.14% y mediana de 6

INGRESO 3 (n=5)

Se ingresaron 5 pacientes (26.3%) de los 19 totales. 2 de los 5 (40%) ingresaron en los primeros 7 días posteriores a la quimioterapia, con un promedio de 12.6% y mediana de 10. Todos a su ingreso con leucopenia con un rango de leucocitos de 200 a 1450, con promedio de 570 y mediana de 300. Solo 1 paciente (20%) tuvo cuenta diferencial y se reportó neutropenia moderada de 263 neutrófilos totales

EVENTOS INFECCIOSOS:

Se reportaron 8 eventos totales, con un rango de 1 a 3, y promedio de 1.6% con mediana de 1

Diarrea aguda: 2 (25%)	Sinusitis: 1 (12.5%)	Sin foco: 1 (12.5%)
Candida oral: 1 (12.5%)	Absceso perianal: 1(12.5%)	Nosocomial: 2 (25%)

Al igual que en los otros 2 ingresos, la causa más común de proceso infeccioso es el gastrointestinal. Y de las infecciones nosocomiales, los 2 eventos correspondieron a neumonías

CULTIVOS:

HEMOCULTIVO: Se tomaron 8 cultivos, con un rango de 1 a 2, con promedio de 1.6% y mediana de 2. De los 8, 1 cultivo (12.5%) se reportó positivo para bacilo disfidroses

UROCULTIVO: 5 cultivos en total, con rango de 0 a 3 con promedio y mediana de 0.5%, ni uno solo se reportó con crecimiento bacteriano

COPROCULTIVO: se recabaron 3 cultivos totales, con rango de 0 a 3, y promedio de 0.6% Todos negativos.

EXUDADO FARINGEO: se reportaron 2 cultivos de los cuales 1 salió con crecimiento para levaduras

SENSIBILIDAD: De los cultivos que salieron positivos, a ninguno se le realizó sensibilidad

ESQUEMA ANTIMICROBIANO:

4 esquemas fueron utilizados en ésta ocasión:

Cefalotina-amikacina: 2 (40%)

Cefuroxima-amikacina: 1 (20%)

Ceftriaxona-amikacina: 1 (20%)

Cefotaxima-amikacina: 1 (20%)

De los 5 pacientes, 4 (80%) ameritaron cambio de antibiótico en 2 ocasiones más, sin encontrar ningún otro foco que justifique la mala respuesta al tratamiento

DIAS DE HOSPITALIZACION:

Se tuvieron en total 62 días de internamiento, con un rango de 1 a 14 días y promedio de 12.4%

INGRESO 4 (n= 3)

Se internaron 3 (15.7%) de 19 pacientes. De ellos 1 paciente (33.33%) se ingresó dentro de los primeros 7 días post-quimioterapia. El rango de los días posterior a la quimioterapia fue de 6 a 14 días con promedio de 10

Leucocitos: Los 3 paciente presentaban leucopenia a su ingreso con un rango de 100 a 700 con promedio de 466 y mediana de 600. A ninguno de ellos fue posible realizarle cuenta total de neutrófilos por baja celularidad

EVENTOS INFECCIOSOS:

Se reportaron 5 eventos infecciosos en total, con un rango de 1 a 3 por paciente, con un promedio de 1.66% y mediana de 1

Diarrea aguda: 2 (40%)	Colitis neutropénica: 1 (20%)
Faringoamigdalitis: 1 (20%)	Nosocomial: 1 (20%)

La diarrea aguda continúa siendo la principal causa de fiebre y neutropenia Y las neumonías constituyen la principal infección nosocomial

CULTIVOS:

HEMOCULTIVOS: se obtuvieron 5 cultivos, con un rango de 0 a 3, con promedio de 1.6%. De éstos 1 (20%) se reportó positivo para *Enterobacter* sp

UROCULTIVOS: Se tomaron 2 cultivos en todo el ingreso, con un rango de 0 a 2 y promedio de 0.66%, sin reportarse ningún desarrollo bacteriano.

EXUDADO: Se realizó un exudado faríngeo (0 24%) reportándose negativo

SENSIBILIDAD: No se reportó ninguna sensibilidad

ESQUEMA ANTIMICROBIANO:

Se utilizaron 3 esquemas:

Amoxicilina: 1 (33.33%)

Cefotaxima-amikacina-metronidazol: 1 (33.33%)

Cefotaxima- amikacina: 1 (33.33%)

Solo 1 paciente (33.33%) ameritó cambio de antimicrobiano en 2 ocasiones; dicho paciente presentó 3 eventos infecciosos durante su estancia.

ESTANCIA HOSPITALARIA:

Se tuvo un total de 28 días de internamiento, con un promedio de 9.3 días y mediana de 4

INGRESO 5 (n=3)

3 pacientes (15.7%) presentaron fiebre y neutropenia. Dentro de éstos 2 pacientes (66%) se ingresaron durante los primeros 7 días post-quimioterapia, con un rango de 3 a 10 días y promedio de 6.33% y mediana de 6.

Leucocitos: Todos presentaron leucopenia importante durante este ingreso con un rango de 200 a 400, con promedio de 300. Dada la baja celularidad no se le realizó cuenta de neutrófilos a ningún paciente

EVENTOS INFECCIOSOS:

Se reportaron 4 eventos con un rango de 1 a 2, con promedio de 1.33% y mediana de 1

Faringoamigdalitis: 2 (50%)	Candidiasis oral: 1(25%)	Colitis neutropénica: 1 (25%)
-----------------------------	--------------------------	-------------------------------

Por primera ocasión en los 5 ingresos, no se presentó ninguna infección a nivel gastrointestinal; y la primera causa de fiebre y neutropenia la constituyó la faringoamigdalitis.

CULTIVOS:

HEMOCULTIVO: Se recolectaron 6 cultivos, con un rango de 0 a 4, con promedio de 2%. El 100% fueron negativos.

UROCULTIVO: También se realizaron 6 cultivos con un promedio de 2%; Se tuvo un cultivo positivo para *K. oxytoca*.

PUNTA DEL CATETER: Se cultivo la punta de 1 catéter, el cual se reportó positivo para *S. coagulasa* negativo.

EXUDADO FARINGEO: Se tomaron 7 en total, pero todos fueron de 1 solo paciente y que correspondía al paciente con colitis neutropénica. Ninguno se reportó con crecimiento bacteriano.

ESQUEMA ANTIMICROBIANO:

3 esquemas fueron los utilizados:

Cefalotina amikacina: 1 (33.33%)

Cefuroxima-amikacina: 1 (33.33%)

Cefotaxima-ampicilina-metronidazol: 1 (33.33%)

2 paciente (66.66%) ameritaron cambio de esquema y uno de éstos ameritó 2 cambios más para ampliar efecto antimicrobiano y correspondió al paciente con colitis neutropénica.

El total de días de estancia hospitalaria fue de 35, con un promedio de 11.66% y mediana de 9.

INGRESO 6 (n=2)

Dos pacientes (10.5%) tuvieron ingreso por fiebre y neutropenia. Destaca en esta ocasión que los 2 pacientes ingresaron cuando tenían más de 7 días postquimioterapia, con un rango de 10 a 11 días y promedio de 10.5.

Leucocitos: todos con cifras de leucocitos entre 150 y 600, con promedio de 375, por lo que no se realizó cuenta diferencial.

EVENTOS INFECCIOSOS:

Se reportaron 4 eventos con un promedio de 2 eventos por paciente

Diarrea aguda: 1 (25%)	Otitis media: 1 (25%)
Faringoamigdalitis: 1 (25%)	I.V.U: 1 (25%)

En éste ingreso no hubo predominancia del evento infeccioso; sin embargo, destaca que nuevamente apareció el cuadro enteral como responsable de la fiebre y neutropenia

CULTIVOS:

HEMOCULTIVOS: Se tomaron 4, con un rango de 0 a 4, con promedio de 2% Ninguno se reportó positivo.

UROCULTIVO: 2 cultivos fueron tomados, con un rango de 0 a 2 con un promedio de 1% Todos los cultivos negativos.

EXUDADO FARINGEO: Se recolectó 1 cultivo con un rango de 0 a 1 y promedio de 0.5%

ESQUEMA ANTIMICROBIANO:

Se utilizaron únicamente 2 esquemas:

Cefuroxima-amikacina: 1 (50%)

Cefotaxima-amikacina: 1 (50%)

El paciente con cefotaxima-amikacina que presenta la infección a nivel faringeo y de vías urinarias ameritó 2 cambios de antibióticos

ESTANCIA HOSPITALARIA:

Los días de estancia fueron de 30 días, con rango de 1 a 30 y promedio de 15%

INGRESO 7 (n= 2)

2 pacientes (10.57%) llegaron a presentar 7 eventos por fiebre y neutropenia, 1 de los pacientes (50%) presentó el evento infeccioso durante los primeros 7 días post-quimioterapia, con un rango de 7 a 20 días y promedio de 13.5%.

Leucocitos: presentan un rango de 700 a 1000, con promedio de 850 Cabe resaltar que la cifra leucocitaria se encuentra con cuentas más altas que en otros ingresos y esto está relacionado con los días post-quimioterapia que en esta ocasión se presentaron con un rango mayor La cuenta de neutrófilos se pudo realizar sólo en 1 paciente y se reportó con neutropenia moderada

EVENTOS INFECCIOSOS:

Se reportaron 2 eventos, con un promedio de 1 evento por paciente

Sinusitis: 1 (50%)	Sin foco: 1 (50%)
--------------------	-------------------

CULTIVOS:

HEMOCULTIVO: Solo se tomó 1 cultivo lo que da un promedio de 0.5 cultivos por paciente y no tuvo crecimiento bacteriano.

UROCULTIVO: Sin ningún cultivo reportado

DIAS DE HOSPITALIZACION:

Los días de hospitalización en este ingreso fue de 5 días con promedio de 2.5 días, esto se debe a que la cuenta leucocitaria con la que ingresaron no se encontraba en cifras tan bajas como otros ingresos

INGRESO 8 (n=1)

Sólo 1 paciente (5.26%) de los 19 pacientes en total registrados con neuroblastoma presentó 8 ingresos por evento infeccioso relacionado con fiebre y neutropenia

Leucocitos: A su ingreso con leucopenia importante, con cifra de 200, lo que ocasionó que no se pudiera realizar cuenta diferencial.

EVENTO INFECCIOSO:

Se reportó un solo evento que fue la fisura anal-

CVULIVOS: se tomaron 2 cultivos, que correspondieron únicamente a hemocultivos sin desarrollar forma bacteriana.

ESQUEMA ANTIMICROBIANO:

Se utilizó 1 solo esquema : cefotaxima-clindamicina-ampicilina con adecuada respuesta al tratamiento por lo que no ameritó cambio de esquema

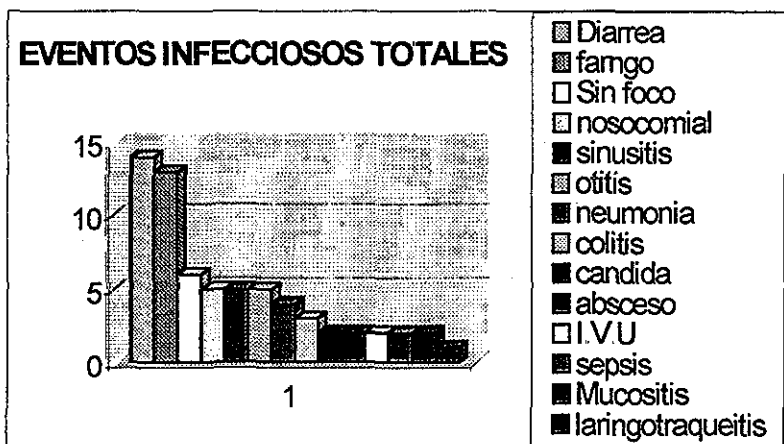
DIAS DE HOSPITALIZACIÓN:

Tuvo un número total de 4 días de hospitalización

EVENTOS INFECCIOSOS TOTALES:

Se tuvieron un total de 66 eventos infecciosos con un promedio de 3.47 eventos por paciente y mediana de 2. De las infecciones la más común registrada fue la diarrea aguda, seguida de un cuadro de faringoamigdalitis

INFECCION	No. EVENTOS
Diarrea aguda	14 (21.21%)
Faringoamigdalitis	13 (19.69%)
Sin foco infeccioso	6 (9.02%)
Sinusitis	5 (7.5%)
Nosocomial	5 (7.5%)
Otitis media	5 (7.5%)
Neumonía	4 (6.0%)
Celulitis	3 (4.5%)
Absceso perianal	2 (3%)
Sepsis	2 (3%)
Colitis neutropénica	2 (3%)
Infección vías urinarias	2(3%)
Candidiasis oral	2 (3%)
Laringotraqueitis	1 (1.5%)
Mucositis	1 (1.5%)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CULTIVOS:

En los 43 ingresos por eventos infecciosos se tomaron en total 119 cultivos entre hemocultivo, coprocultivo, urocultivo, exudado faringeo, y otros (aspiración de secreciones, piel, LCR, amiba en fresco, impronta oral)

Hemocultivos: se tomaron en total 59 cultivos (49.5%) con un promedio de 3 cultivos por paciente y mediana de 1 De ellos sólo 5 (8.4%) tuvieron crecimiento bacteriano para:

S. coagulasa negativo + K pneumoniae: 1
E. cloacae: 1
P. aeruginosa: 1
B. distroides: 1
Enterobacter sp: 1

Y de éstos solo 1 (20%) se reportó sensibilidad para el S. coagulasa negativo y K pneumoniae, reportándose sensible a vancomicina, rifampicina, ceftazidima y cefotaxima

UROCULTIVO: 34 cultivos (28.57%) en totales fueron registrados , con un promedio de 1.78 cultivos por paciente; de ellos se reportaron positivos únicamente 3 (8.8%) :

E. coli: 1
K. oxytoca: 1
E. cloacae: 1

Sólo se le realizó sensibilidad a 1 (33.33%) al que se aisló E. cloacae saliendo sensible a ciprofloxacin e imipenem.

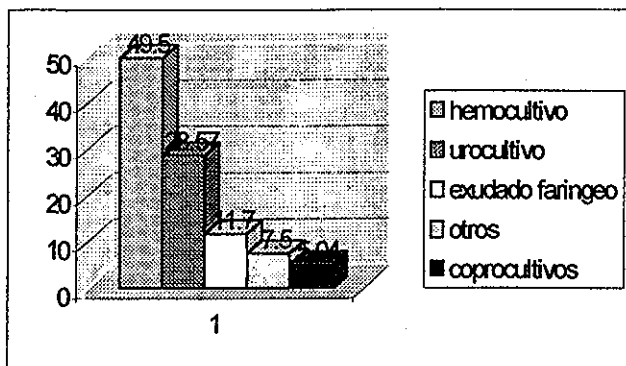
EXUDADOS FARINGEOS: se tomaron en total 14 (11.7%) exudados con un promedio de 0.31% , reportándose positivos únicamente 1 cultivo (7.1%) para levaduras Sin realización de sensibilidad

COPROCULTIVOS: Se reportaron 6 cultivos en total (5.04%) con un promedio de 0.31% Todos se reportaron negativos

OTROS: 9 cultivos (7.5%) fueron tomados de diferentes sitios:

Aspiración de secreciones: 3
Punta de catéter 2
LCR: 1
Amiba en fresco: 1
Impronta oral: 1

De ellos se reportó positivo solo 1 (11.11%) de la punta de catéter positivo para S. coagulasa negativo con sensibilidad para vancomicina, clindamicina



DIAS DE HOSPITALIZACIÓN

Entre los 43 ingresos, se reportaron 382 días totales de internamientos con un promedio de 20.1 días por paciente y mediana de 7. Durante éstos días de hospitalización 359 días estuvieron los pacientes bajo tratamiento antimicrobiano, con un promedio de días de tratamiento de 18.8 días por paciente y mediana de 7. El 93.9% de los días que los pacientes están hospitalizados se encuentran con esquema antimicrobiano.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES:

- 1 - Al contrario de lo referido en la literatura que en la actualidad las infecciones en pacientes con fiebre y neutropenia (en pacientes con leucemia) se deben en su gran mayoría a gérmenes gram positivos, este estudio reportó que el 80% de los casos en los que se pudo aislar el agente causal correspondió a gram negativos
- 2.- El foco infeccioso más frecuente es la diarrea aguda; sin embargo solo al 42% de los pacientes identificados con afección gastrointestinal se les realizó coprocultivo y en el 100% de los casos no se identificó agente causal.
- 3 - Más de la mitad de los pacientes (83 7%) presentaban a su ingreso neutropenia severa, por lo que no se pudo realizar cuenta diferencial de leucocitos
- 4 - La infección nosocomial fue en el 100% de los casos un foco neumónico sin llegar a aislar agente causal.
- 5 - De todos los cultivos tomados, solo el 0 84% se reportaron positivos y de éstos solo a un 40% se le aislo germen
- 6 - El esquema antimicrobiano más utilizado en pacientes con fiebre y neutropenia fue la cefalotina-amikacina y cefuroxima-amikacina, a pesar de que la infección más frecuente fue a nivel gastrointestinal, lo que pudiera traducirse en un mal diagnóstico inicial
- 7 - En el 41 1% de los casos hubo necesidad de realizar cambio de antibiótico por mala evolución, y esto puede estar relacionado al bajo porcentaje de aislamiento de gérmenes causales que se tiene
- 8 -El 40 4% de los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma han tenido ingresos por eventos infecciosos relacionados con fiebre y neutropenia
- 9 - La mortalidad se reportó en más del 50% de los casos, lo que concuerda con la literatura sobre la pobre sobrevida que existe en estos pacientes

BIBLIOGRAFIA

1. Clinicas Pediatricas de Norteamerica Oncologia, abril 1997: 940-955
2. Frederick Alkexander MD; Neuroblastoma; Urol Clin of North Am; Aug 2000. Vol 27 (3);
3. Matthay KK et al; Treatment effectiveness of high-risk neuroblasroma is improved with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow trasplantantation, and 13- Cis-retinoic acid : Evidence-based Oncology; march 2000 Vol 1 (1): 20-25
4. Castleberry RP et al; radiotherapy improves the outlook for patientes older than 1 year with pediatric oncology group stage C neuroblastoma J Clin Oncol 1991; Vol 9: 789-795
5. Brodeur GM et al, International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. J Clin Oncol 1998 6: 1874-1881
6. Brodeur Gm et al; Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment, J Clin Oncol 1993, 11: 1466-1477
7. Charles A Sklar et al; The Long-term complications of chemotherapy in childhood genitourinary tumors: Urologic Clinics of North America; Aug 2000 Vol 27 (3)
8. Clayton PE et al; testicular damage after chemotherapy for childhood brain tumors J Pediatrics 1988 112: 922
9. De Vries CR et al; Hemorrhagic cystitis: a review J Urol 1990: 143: 1-7
10. Gershenson DM; menstrual and reproductive function after treatment with combination chemoterapy for malignant ovarian germ cells tumors J Clin oncol 1988 Vol 6: 270-279
11. Kushner BH et al; neuroblastoma and treatment-related myelodysplasia/leukemia J Clin Oncol 1998 ,16: 3880-3899
12. Loebstein R et al; Ifosfamide-induced nephrotoxicity in children: critical review of predictive risk factors 1998; Pediatrics 101 (1)
13. Meadows AT et al; Second malignant neoplasms in children: aun update from the late effects study group J Clin Oncol 1985 3: 532
14. Andriole GL et al; Cystotomy, temporar urinary diversion and bladder packing in the management of severe cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. J Urol 1990 : 143: 1006-1010
15. Abeloff; Clinical Oncology . 2n ed 2000 Churchill livingstone . Inc: 2368-2375

16. Walsh: Campbell's Urology, 7th ed. Copyright 1998 W. B. Saunders Company 2238-2246
17. Reyes Md. et al; Liver transplantation and chemotherapy for hepatoblastoma and hepatocellular cancer in childhood and adolescence: J Ped. June 2000 Vol. 136 (6): 795-804
18. Prichard J et al; Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a successful approach—results of the first prospective study of the International Society of pediatric Oncology: J Clin Oncol Nov 2000 18 (22): 3819-28
19. Ortega JA et al; Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. J Clin Oncol Jul 2000; 18 (14): 2665-75
20. Stocker JT et al; Hepatic Tumors in children Clin Liver Dis Feb 01 5 (81): 259-81
21. Venneth V.I. Rolston et al; New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia Clin Infect Dis 1999; 29: 515-21
22. Reuben Ramphal; Current issues in the management of febrile neutropenia; Clin Infect Dis 1999; 29: 489
23. Walter T. Hughes, et al; 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever; Clin Infect Dis 1997; 25: 551-73
24. Zinner; Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: Emphasis on gram-positive and resistant bacteria, Clin Infect Dis 1999; 29: 490-4
25. Feld R; vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons; Clin Infect Dis 1999; 29: 503-7
26. Walter T. Hughes, et al; 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer; Clin Infect Dis 2002; 34: 730-51
27. Jones; Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia; 1999 Clin Infect Dis 29: 495-502
28. Uchiyama M; A study of the therapy for pediatric hepatoblastoma: prevention and treatment of pulmonary metastasis; Eur J Pediatr Surg Jun 1999; 9 (3): 142-5

