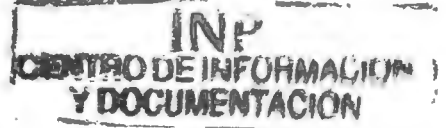


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



FACTORES DE RIESGO EN LA EVOLUCION DEL
PACIENTE CON NEUTROPENIA SECUNDARIA A
QUIMIOTERAPIA Y QUE DESARROLLA FIEBRE.

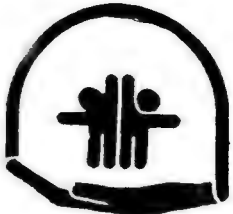
TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA :

DRA. DULCE MARIA MORALES QUIROZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRIA

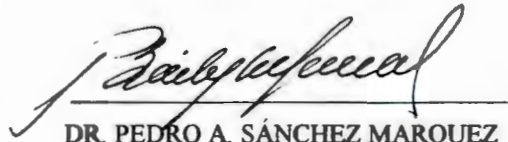


INP

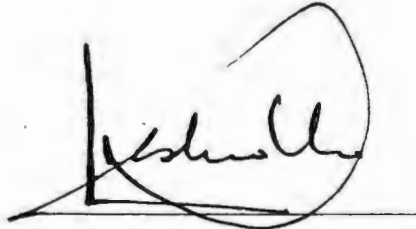
MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2000

**FACTORES DE RIESGO EN LA EVOLUCIÓN DEL PACIENTE CON
NEUTROPENIA SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA Y QUE DESARROLLA
FIEBRE.**



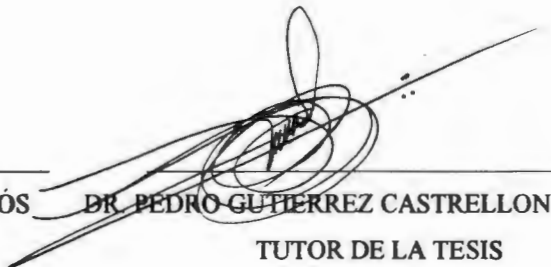
DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO



DRA. ROCIO CARDENAS CARDÓS
TUTOR DE LA TESIS



DR. PEDRO GUTIÉRREZ CASTRELLON
TUTOR DE LA TESIS

FACTORES DE RIESGO EN LA EVOLUCIÓN DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA Y QUE DESARROLLA FIEBRE

* Dra. Rocío Cárdenas Cardós, ** Dr. Roberto Rivera Luna, *** Dr. Pedro Gutiérrez C.,
**** Dr. Luis Xochihua Díaz, ***** Dra. Dulce María Morales Quiroz.

RESUMEN

Justificación: El paciente neutropénico que desarrolla fiebre, a menudo se caracteriza por la falta de hallazgos clínicos significativos, que permitan establecer la presencia clara de focos infecciosos, así como por un mayor riesgo de que la infección progrese más rápidamente, se complique y pueda ser la causa de muerte. Lo anterior justifica el inicio casi inmediato de tratamiento antimicrobiano empírico. No se han evaluado en forma sistemática los factores que puedan influir significativamente en la evolución de estos pacientes.

Objetivos: Evaluar en el niño neutropénico que desarrolla fiebre 1) Sus características epidemiológicas, 2) Los factores de riesgo capaces de modificar la evolución, 3) Conocer la flora microbiana de los diferentes procesos infecciosos e 4) Investigar los perfiles de sensibilidad y/o resistencia de las cepas aisladas.

Material y Método: Investigación observacional, comparativa, prospectiva y transversal en la que se incluyeron todos aquellos niños ingresados al Instituto Nacional de Pediatría del 01 de enero al 31 de Diciembre de 1999, menores de 18 años, cualquier género, con neutropenia y fiebre, excluyéndose pacientes con coexistencia de patologías que por si mismas dificulten el estudio de la neutropenia y la fiebre (Nefropatías, cardiopatías, endocrinopatías) y/o presencia a su ingreso de complicaciones que por si mismas impidan valorar la causa de la fiebre. Una vez captadas las variables de interés se efectuara calculo de riesgo univariado y multivariado mediante regresión logística, considerando un valor de significancia de $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron en el estudio un total de 72 niños. La edad y genero fueron similares en ambos grupos. No se observaron diferencias significativas para la evolución (sobrevivencia-muerte), estancia hospitalaria ni necesidad de cambio de antimicrobiano en relación con la edad del paciente, tipo de neoplasia, fase de tratamiento, la coexistencia de choque, mucositis y/o anemia severa. La neutropenia sin otro factor de riesgo predice tendencia a menor muerte y necesidad de cambio de antimicrobiano.

Conclusiones: 1) No se consideran factores de riesgo significativas que influyan en la probabilidad de muerte, mayor estancia y/o necesidad de cambio de antimicrobiano la edad del paciente, el tipo de neoplasia, la fase de tratamiento, la coexistencia de estado de choque al ingreso, mucositis, anemia severa, 2) La neutropenia sin otro factor de riesgo parece ser diferente en forma significativa para la poca probabilidad de muerte y de necesidad de cambio de antimicrobiano 3) Se justifica la realización de ensayos prolectivos donde se compare pacientes con neutropenia vs neutropenia + la coexistencia de algún otros factor de riesgo.

ANTECEDENTES

El paciente con alteraciones inmunológicas primarias o adquiridas, tiene inhabilidad para montar la respuesta inflamatoria adecuada, de ahí que los pacientes con procesos infiltrativos malignos que son objeto de tratamiento con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, esteroides y que cursan con neutropenia secundaria, se consideran en mayor riesgo de infección.

El paciente neutropénico que desarrolla fiebre, a menudo se caracteriza por la falta de hallazgos clínicos significativos durante la exploración física, que permita establecer la presencia clara de foco infeccioso.

El paciente con neutropenia y fiebre de origen infeccioso, tiene mayor riesgo de que la infección progrese más rápidamente hacia la gravedad, se complique y aún pueda ser la causa de muerte.

La situación planteada por el paciente con neutropenia y fiebre, implica la justificación bajo algunas circunstancias, del inicio casi inmediato de tratamiento antimicrobiano empírico. Para tal efecto se han diseñado *guías* de tratamiento. El propósito de estas guías, es proveer asistencia al médico en la toma de decisiones especificada en cada una de las guías. El diseño de las guías de tratamiento tiene su apoyo en el conocimiento de varios factores que son dinámicos y por ende, sujetos a cambios que deben ser evaluados periódicamente; con el propósito de ofrecer las mejores alternativas y reducir la morbimortalidad en este tipo de pacientes.

Marco Teórico de referencia del problema

En los niños con cáncer, las infecciones representan una causa importante de morbilidad y mortalidad, en ellos adquieren características de extrema gravedad por la rapidez de la evolución, así como por el compromiso de órganos y extensión del daño tisular. Las infecciones se ven favorecidas por el inmunocompromiso de los mecanismos de respuesta del huésped, dichos mecanismos son reducidos por el cáncer y el uso de quimioterapia (1-3).

La neutropenia es un efecto secundario esperado de la quimioterapia, la interrelación entre la severidad y la duración de la neutropenia con la infección aumenta en

forma significativa cuando la cuenta absoluta de neutrófilos (CAN), es menor a $500/\text{mm}^3$ (6).

El alto impacto que tienen las infecciones en los niños con cáncer y neutropenia sobre la morbimortalidad, ha conducido a justificar el manejo antimicrobiano agresivo en estos niños cuando ocurre un episodio febril.

Con el propósito de reducir el impacto que tienen las infecciones en el pronóstico de la enfermedad oncológica, se han diseñado diversas estrategias, tales como prevenir los episodios febriles por medio de antimicrobianos (7), reducción de la frecuencia y duración de la neutropenia después de la quimioterapia, utilizando factores que estimulen el crecimiento de colonias de granulocitos y/o macrófagos (G-GSF, GM-GSF) (8), o bien, utilizando recursos clínico-paraclínicos para una mejor discriminación de que el episodio febril, pueda ocurrir por infección bacteriana y así justificar el tratamiento con antimicrobianos (9,10).

Algunos aspectos recientes plantean nuevos horizontes en la epidemiología del paciente con neutropenia y fiebre, sobre todo en el cambio de la incidencia (aumento notable) de la severidad en términos de morbimortalidad, el nivel de inmunosupresión con el cual se tiene el mayor riesgo de infección, el incremento progresivamente creciente, de infecciones debidas a cepas bacterianas con diferentes patrones de resistencia a los antimicrobianos, tales como el enterococo vancomicina resistente, los estafilococos metilino resistentes, el bacilo tuberculoso multirresistente, así como *Pseudomonas*, enterobacterias, micosis como *C. albicans* y otras formas levaduriformes no *albicans* y coccidias como *Cryptosporidium*. Finalmente un tema de extraordinaria relevancia en el paciente con neutropenia y fiebre, es el impacto de los costos de intervención y la calidad de vida de los pacientes.

Características Clínicas del Paciente con Neutropenia.

Entre 48 y 60% (o incluso más) de los pacientes con neutropenia, quienes presentan un episodio febril, tienen infección evidente u oculta y aproximadamente 16-20% (o más) de estos pacientes con $\text{CAN} < 100/\text{mm}^3$ tienen bacteremia (5,11,12).

Al principio del episodio febril, la bacteremia es debida con más frecuencia a cocos aerobios Gram positivos, en particular *Staphylococcus* coagulasa negativa, *Streptococcus*

viridans y *Staphylococcus aureus*, así como a bacilos aerobios Gram negativos como *E. coli*, *K. Pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Las micosis pueden considerarse como una causa secundaria de infección en el paciente con neutropenia, sobre todo cuando han recibido más de un curso de antibióticos de amplio espectro, sin embargo, ocasionalmente es posible que algunas micosis sean la causa primaria. La disminución importante de neutrófilos se acompaña de una respuesta inflamatoria deficiente, poco evidente a la exploración física.

Los sitios primarios de infección a menudo incluyen el tracto gastrointestinal, donde la quimioterapia induce daño a la mucosa que facilita la colonización e invasión de organismos oportunistas. Las vías respiratorias superiores e inferiores son sitios de compromiso inicial, las infecciones periodontales y las mucocutáneas que presentan daño intertegumentario por maniobras armadas de exploración o tratamiento, pueden verse agredidas por la colonización de catéteres, sondas, cánulas, venoclisis, que representan la puerta de entrada a la infección.

Administración de antimicrobianos

La prescripción empírica de antimicrobianos de amplio espectro, es necesaria en los pacientes con neutropenia coincidente con episodio febril, ya que los apoyos diagnósticos disponibles, no son suficientemente rápidos, sensibles o específicos para identificar o excluir la causa microbiana de la infección. Si no se tratan, estas infecciones pueden ser rápidamente fatales en el paciente neutropénico. La tecnología diagnóstica molecular por ahora se debe considerar como una buena promesa a futuro.

En la evaluación de cada paciente, se debe intentar la relación entre el día del inicio de la fiebre con el día del último ciclo de la quimioterapia. Esto permite estimar la duración esperada de la neutropenia y correlacionar la acción pirógena de la medicación parenteral, más que el inicio de la fiebre por infección.

El examen físico debe ser extremadamente cuidadoso, a fin de reconocer signos y síntomas muy discretos de infección tales como en el periodonto, la faringe, en esófago bajo, en pulmón, períneo incluida al margen anal, lesiones de piel, fondo de ojo, sitios de punciones como médula ósea, catéteres, sondas, cánulas, zonas periunguales.

Los cultivos para bacterias y hongos deben realizarse coincidente o inmediatamente después del examen físico (15). Los hemocultivos de preferencia deben ser cuando menos dos. Las bacterioscopias de sitios superficiales con colecciones purulentas son de valor y justifican los cultivos, tal sería el caso de la bacterioscopia de orina recientemente emitida y su potencial cultivo. Es conveniente recordar el poco valor que representa la rutina para cultivos de mucosa nasal anterior, orofaringe, la misma orina y el recto cuando no hay lesiones.

Cuando el propósito es el control de infecciones cruzadas, motivado por la presencia de pequeños brotes epidémicos, la toma de cultivo en áreas respiratorias y rectales, permite conocer por ejemplo, la frecuencia de colonización con *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes (SAMR), *Streptococcus Pneumoniae* penicilina resistente (SpPR), especies de *Aspergillus* así como en el recto a *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente o *Enterococcus* spp. vancomicina resistente. Estos resultados pueden ser colectivamente útiles para el control de las infecciones hospitalarias.

En pacientes con diarrea son de interés las enterobacterias habituales como *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Aeromonas/Plesiomonas* y *Yersinia*, los virus como rotavirus y citomegálico, así como las coccidias (*Cryptosporidium* spp.).

En los pacientes con neutropenia la piuria puede estar ausente, lo mismo sucede en el LCR de pacientes con neutropenia, donde la inflamación de meninges y la pleocitosis pueden estar ausentes. La toma para cultivo debe tener una alta sospecha de compromiso del SNC por las bacterias u hongos.

Los estudios de imagenología deben tener apoyo clínico, tal como sería el caso de la radiografía de tórax.

Los exámenes de sangre para evaluar CAN, niveles de transaminasas, urea y creatinina, pueden servir para valorar la toxicidad de la quimioterapia, así como la derivada posteriormente por el tratamiento antimicrobiano agresivo.

La selección del régimen antimicrobiano inicial, debe hacerse en base al tipo, frecuencia y perfil de sensibilidad o resistencia de la flora dominante en cada Institución (16).

Se deben tomar en cuenta las interrelaciones medicamentosas como cisplatino, anfotericina B, ciclosporina y aminoglucósidos, al fin de reducir al mínimo la toxicidad asociada.

En los últimos años se ha tenido un cambio importante en los microorganismos involucrados en la etiología de la infección en pacientes neutropénicos. Históricamente la infección ha sido documentada clínicamente entre el 48-60% de los episodios febriles, en cambio no más del 50% de los cuales pueden ser documentados desde el punto de vista microbiológico por cultivos.

Los organismos Gram positivos pueden representar 60-70% de los casos documentados por cultivo, muchos de los cuales pueden tener variados patrones de resistencia.

Los *Staphylococcus* coagulasa negativos y los *Corynebacterium spp* producen infecciones indolentes con poca progresión durante algunos días, lo cual prolonga las estancias hospitalarias. El *S. aureus*, *S. viridans* y *S. Pneumoniae*, pueden causar infecciones aparatosas por su gravedad y progresión, así como complicaciones muy graves incluso conducir a la muerte por infecciones fulminantes (17). Ambos *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*, son la etiología más frecuente de infección en catéteres vasculares. Con frecuencia la infección es causa de retiro y nueva colocación de catéter. Mucho se ha trabajado en la selección inicial de monoterapia o asociaciones de fármacos antimicrobianos (18-45), pero independientemente de cual sea la selección, el paciente debe ser vigilado estrechamente sobre la no-respuesta al tratamiento, emergencia de infecciones secundarias, efectos adversos y desarrollo de resistencias bacterianas. La evaluación interpretativa clínico-microbiológica, debe ser esencial para cada paciente. En última instancia el tratamiento antimicrobiano como única intervención para la neutropenia persistente, puede suprimir pero no erradicar la infección.

Criterios de evaluación

Afebril dentro de los primeros tres días de tratamiento.- Si se identifica al patógeno, el régimen antimicrobiano puede cambiarse si es necesario, con el fin de proveer tratamiento específico óptimo, con menos efectos colaterales y menor costo; sin embargo, la cobertura de amplio espectro debe ser mantenida (46). - El lapso de administración debe seguirse por el mínimo de 7 días o bien, cuando se considere cura clínica y microbiológica por erradicación del patógeno y desaparición de signos y síntomas, así como tendencia a la resolución de la neutropenia $\geq 500\text{mm}^3$.

Si no se identifica al patógeno, el régimen inicial se continúa por lo menos 7 días. Si la neutropenia persiste, se requiere prolongar el tratamiento, vigilando muy de cerca la aparición de sitios de infección o fiebre. Aún con neutropenia de 500mm^3 es posible suspender la medicación antibiótica.

Ante la falta evidente del foco infeccioso y con cultivo positivo, se debe valorar el cambio de vía de administración parenteral (endovenosa) por la vía oral (47).

Persistencia de fiebre después de tres días de tratamiento.- La fiebre persistente por más de tres días, en pacientes en quienes no se ha identificado el foco de infección o el patógeno, se sugiere: 1. - la posibilidad de que el proceso no sea de origen bacteriano; 2. - que la infección bacteriana sea resistente a los antimicrobianos en uso; 3. - emergencia de una segunda infección; 4. - concentraciones séricas y tisulares de los antimicrobianos inadecuadas; 5. - que la fiebre sea de origen medicamentoso; 6. - infección en sitio avascular como en absceso y catéter. Al reevaluar al paciente el día 4 ó 5, se debe intentar identificar uno o más de los factores mencionados en la falta de respuesta. Recordar que algunos pacientes requieren para iniciar su recuperación, de 4 a 5 días de tratamiento.

Si la fiebre y la neutropenia persisten por 4 a 7 días sin tener evidencia de foco o de patógeno, se debe considerar como posibilidad: a.- continuar con el tratamiento como al inicio; b.-cambio de antimicrobianos; c.-agregar un antibiótico del tipo de la anfotericina B o del fluconazol. Como una cuarta opción muy controvertida, suspender todos los antimicrobianos y reevaluar cuidadosamente al paciente.

Duración general del régimen de tratamiento antimicrobiano

El marcador más sensible y a la vez más importante para establecer la duración del tratamiento, es la CAN. Si los neutrófilos son en cuantas $\geq 500\text{mm}^3$ para el día 7, y si además el paciente está afebril pero aún se considera neutropénico, se puede suspender el tratamiento. Si el paciente está afebril pero continua con cuentas $\leq 500\text{mm}^3$, se debe continuar si además se considera que no hay signos que hagan pensar en recuperación de la profunda neutropenia (48,49). Esto propicia el riesgo de superinfecciones bacterianas con cepas multirresistentes, así como presencia de micosis oportunistas (50).

Generalidades de la fiebre

La fiebre es la respuesta fisiológica compleja a la enfermedad no necesariamente de origen infeccioso. Su característica es el aumento de la temperatura mediada por una serie de productos hidrosolubles que modulan la respuesta, ahora conocidos como citocinas pirógenicas, generación de reactantes de fase aguda, así como numerosos sistemas fisiológicos, endocrinológicos e inmunológicos. La acción en su conjunto se conoce como **la respuesta febril**.

El organismo humano esta continuamente amenazado por microorganismos, como una contraparte crítica y como resultado de ello, los mecanismos de defensa deben mantenerse operativos durante toda la vida. La primera línea de defensa está representada por la piel y las mucosas íntegras, que forman una barrera impermeable a la gran mayoría de microorganismos. Cuando esta barrera se daña, se establece una vía de entrada para los potenciales patógenos. Algunos microorganismos son capaces por sí mismos de penetrar esas barreras y ganar acceso a los tejidos subyacentes, donde se encuentran con los mecanismos de defensa inmunológica y establecen las primicias de un foco infeccioso caracterizado por la reacción inflamatoria. Estos mecanismos pueden ser no específicos, ya que son dirigidos a un amplio rango de microorganismos, teniendo como sus representantes a los neutrófilos, que fagocitan y matan al agresor; la acción puede ser específica, dirigida en contra de un solo organismo mediante anticuerpos que media la inactivación del agente agresor.

La generación y mantenimiento de las respuestas inmunológicas, es controlada por una amplia red de pequeñas proteínas no estructurales de regulación intercelular que median una variedad de funciones inmunológicas, así como no inmunológicas locales o sistémicas. Las citocinas son inducidas por estímulos específicos tal como varios productos bacterianos y son responsables de la generación, estimulación y diferenciación de múltiples tipos de células, así como el control de producción de otras citocinas que pueden aumentar o disminuir la síntesis de productos proteicos, así como efectos biológicos de otros tipos de células o proteínas (55,56). La habilidad o la inhabilidad para generar ciertas citocinas a la infección, a menudo determinan el curso clínico de la infección y obviamente afectan la evolución del proceso en general. Cuando hay falta de control o incluso sobreproducción de las citocinas, pueden ser causa del estado de choque, falla multiorgánica o muerte (58).

Citocinas pirógenas.- Hasta ahora se han reconocido como inductoras de respuestas febril a la interleucina $IL-1(IL-1\alpha$ e $IL-1\beta)$, al factor de necrosis tumoral $TNF-\alpha$, la interleucina $IL-6$ y al interferón IFN (27-35).

Las cuatro citocinas pirógenas monoméricas tienen un peso molecular entre 17-30 KD en condiciones normales en individuos sanos son prácticamente indetectables, son producidas por una amplia gama de tejidos en respuesta al estímulo. Una vez liberadas, tienen una vida intravascular muy corta. Son pleiotrópicas, es decir, reconocen receptores en muchos tejidos. Son activas en cantidades de picomoles, las cuales son capaces de inducir la respuesta máxima. Una vez liberadas, estas citocinas pueden ser evidenciadas en todos los tejidos corporales, como respuesta a los considerados como pirógenos externos. Cada citocina reconoce y se une a su receptor específico, que para los fines de la termoregulación, están localizados en neuronas con cercana proximidad a la región preóptica del hipotálamo anterior, particularmente en el área proximal del órgano vasculosum de la lámina terminalis (59), aquí la interrelación citocina-receptor, activa de la fosfolipasa A2, liberando ácido araquidónico membrano plasmático, que es el sustrato de la vía de la ciclooxigenasa.

Algunas citocinas aumentan la expresión directa de la vía de la ciclooxigenasa, produciendo la liberación de un metabolito del ácido araquidónico, la prostaglandina PGE2. Este pequeño mediador lípido, fácilmente difunde la barrera hematoencefálica. La PGE2 es un mediador de atenuación termorregulatoria periférica, semejante a lo observado con los corticoesteroides. Otros antagonistas proveen durante el episodio febril, competencia contra la $IL-1$ y otras citocinas febriles (60).

Muchas de las condiciones que producen fiebre, también desencadenan la producción de las llamadas proteínas de fase aguda (61), a menudo consideradas como componentes cardinales de la reacción general de huésped al trauma o la infección. La respuesta febril y la presencia de las proteínas de fase aguda, son reguladas independientemente (62-63), biológicamente se agrupan en dos categorías positivas (aumento, como en el caso de la proteína C reactiva) y negativas (disminución como el caso de la albúmina). La mayoría se sintetizan en el hígado, en relación y como respuesta a la circulación de citocinas y otras hormonas. La determinación de alguna de ellas, puede tener valor diagnóstico y pronóstico del proceso de base que las genera.

Interleucina IL-1: La fuente son los monocitos, macrófagos, astrocitos, células endoteliales, queratinocitos, células dendríticas y fibroblastos; aumentan por la presencia del lipopolisacárido (LPS), por el FNT, INF- γ , GM-CSF, S zymosan, C5a, leucotrienos, PGE, IL-4, IL-6, IL-10, TGF- β , ácido retinoico, su presencia propicia aumento del FNT, IL-1 E IL-6.

La IL-1. - Está constituida por dos moléculas diferentes con actividad agonistas la IL-1 α y la IL-1 β , la primera esta predominantemente en la unión membranal, la segunda es secretada, lo que se refleja en la acción local y sistémica a los inicios de la respuesta inflamatoria. Se conoce como uno de los inductores más energicos pro-inflamatorios y quimiotáticos en el sitio de la infección, ya que regula la adhesión celular que finalmente conduce a un efectivo mecanismo de defensa. Bajo estas condiciones la IL-1 induce fiebre, respuesta linfocitaria y estimulación energética de proteínas de fase aguda. La sobreproducción o falta de control de la IL-1 puede ser parte de la enfermedad o su persistencia.

Interleucina IL-6: Producida por monocitos, macrófagos, células T o B, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales, queratinocitos, estoma de la médula ósea y algunos tumores. Aumenta con la producción del LPS bacteriano, IL-1, FNT, INF- β , virus mitogénicos. Actúa antagonica con esteroides y estrógenos. Actúa sobre FNT e IL-1. Por ahora es la citocina pirógena que mejor cumple con los postulados de Koch. Su acción biológica clásica es la inducción y control de la síntesis de las proteínas de fase aguda en respuesta de un agente lesional. Como acción adicional estimula el crecimiento y diferenciación de las células B productoras de anticuerpos.

La sobreproducción de IL-6 se relaciona con las enfermedades de tipo autoinmune como la artritis reumatoide. Es una citocina del grupo de las pro-inflamatorias, activando la respuesta de maduración y activación de neutrófilos, maduración de macrófagos, diferenciación de células CTL y NK, aumento de la expresión de IL-1 y del FNT. Bajo algunas condiciones puede tener acción antiinflamatoria y de protección.

Factor de necrosis tumoral FNT- α : Es producido por macrófagos, monocitos, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, astrocitos, células endoteliales mast cells, células de Kupffer, células NK y algunos tumores. Sé antagoniza con corticoesteroides, ciclosporina A, PGE 2, IL-4, IL-6, IL-10, TGF- β , vitamina D. Tiene efecto sobre IL-1 e IL-6. Es

responsable del choque tóxico, del aspecto grave de la caquexia, anorexia, hemorragia y necrosis de células tumorales, responsable de las reacciones más severas de la inflamación y del daño tisular.

Interferones: El **INF- α** (de linfocitos), el **INF- β** (de fibroblastos) y el **INF- γ** (inmune). Este último es producido por linfocitos T y células NK, aumenta por la inducción de lecitinas mitogénicas, IL-1 E IL-2. Sé antagoniza con corticoesteroides, ciclosporina A y vitamina D. Actúa sobre el FNT y la IL-1. Su bioactividad fundamental es sobre macrófagos, tiene acción antiviral, aumenta la acción de FNT y células NK, las proteínas de adhesión ICAM-1, IL-4 así como la respuesta de linfocitos B para la producción de anticuerpos.

Actividad Biológica De los Neutrófilos

Los neutrófilos tienen un papel importante en los mecanismos de defensa inespecífica del huésped fundamentalmente contra bacterias y hongos.

En huésped en respuesta a la acción de los microorganismos, puede desarrollar más de una estrategia para prevenir o resolver infección (64-68). Los organismos extracelulares se multiplican con una enorme facilidad a nivel exponencial del orden de 20/min, por ciclo, es así que una bacteria puede dividirse en 24 horas con una curva logarítmica de crecimiento exponencial de 2, especialmente en los líquidos orgánicos, en los espacios intersticiales y en la sangre, sitios todos ellos que contienen un número importante de nutrientes.

Para sobrevivir el huésped humano debe ser capaz de localizar a la bacteriana invasora en un rango de minutos a 2 horas. Esto se logra con la eficiencia de la respuesta inmune no específica, la cual comprende tres componentes mayores: a). - las barreras biofísicas tales como la mucina, ácidos grasos de la piel, el pH, proteasas y la acción ciliar; b). - fagocitosis realizada por el acúmulo de neutrófilos, macrófagos y los macrófagos fijos en los tejidos intersticiales, sangre y el sistema reticuloendotelial el cual es inducido por las citocinas, el complemento, anticuerpos y las proteínas de fase aguda; c). - activación del complemento (C) el cual puede mediar la opsonización y cigólisis bacteriana, así como proveer y ampliar la respuesta inflamatoria. Los tres compartimentos funcionan en una secuencia bien integrada.

Los organismos extracelulares cuando invaden al huésped humano, atraen inmediatamente a los neutrófilos, directamente por medio de la producción de péptidos tales como la formilmetionilfenilalanina e indirectamente vía de la liberación de fragmentos de C como C5a o por liberación de leucotrienos desde las plaquetas o los macrófagos resistentes (53). Los neutrófilos normales son reclutados en el área de infección dentro del límite crucial de dos horas, si no se logra esto, los organismos extra celulares se pueden multiplicar rápidamente, produciendo abscesos locales, celulitis o diseminación sistémica. Una vez que, los neutrófilos entran en el área de infección, ellos interactúan ingiriendo (fagocitosis) a los microorganismos, especialmente si ellos se encuentran adheridos a anticuerpos o complemento. Después de la ingestión se inicia la exocitosis, la degranulación y la iniciación de la muerte extra e intracelular, vía el metabolismo de oxígeno, así como cambios inflamatorios tisulares. El defecto en alguna de estas actividades de los neutrófilos, puede ser la razón de la mayor susceptibilidad a las infecciones con organismos extracelulares. No es fácil distinguir la diferencia entre los defectos de los neutrófilos, de aquellos relacionados con las deficiencias del complemento, sin embargo existen datos clínicos que permiten sospechar con razonable seguridad la presencia de una u otra e indicar los estudios pertinentes.

Los pacientes con defectos de neutrófilos usualmente sufren de abscesos de piel recurrentes, neumonías e infecciones de tejidos y mucosas superficiales. Los pacientes con defectos del complemento, desarrollan septicemias con bacterias encapsuladas y a menudo tienen fenómenos autoinmunes de tipo artritis, nefritis, vasculitis y erupciones urticariformes. Los pacientes con deficiencia en anticuerpos tienen predominantemente infecciones recurrentes sinopulmonares y gastrointestinales.

Para limitar el crecimiento de las bacterias invasoras, el huésped humano desarrolla en condiciones normales todos los eventos que se han comentado, sin embargo cuando existe alguna inmunodeficiencia, se puede observar persistencia de la infección bacteriana. Los pacientes con neutropenia no tienen una respuesta óptima de Estos mecanismos de defensa, bien sea por defecto en la calidad y/o el funcionamiento de los neutrófilos, así como en alguna forma, deficiencia transitoria de otros elementos requeridos en el proceso de la inflamación (69,70).

Los precursores de los neutrófilos proliferan en la médula ósea como consecuencia de la acción de los factores estimuladores de colonias incluyendo las células pluripotenciales, el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos e IL-3. Los corticoesteroides y los fragmentos del complemento (C3e), aceleran la liberación de los neutrófilos en la sangre periférica. Los neurotransmisores como la epinefrina y la norepinefrina, promueven la movilización desde las células marginadas hacia la circulación. Las glicoproteínas adhesivas incluyendo las selectivas como L-selectina y E-selectina, así como las integrinas como la fibronectina y los receptores del complemento (CR3 y CR4), promueven la adhesión de los neutrófilos.

Las selectinas están relacionadas con el abasto de neutrófilos a la circulación, mientras que las integrinas median la regulación de la extravasación de los neutrófilos. En respuesta a quimiotratantes como C5a, IL-8, PAF, leucotrienos y fragmentos de bacterias, los neutrófilos migran rápidamente hacia el foco de infección, en ese sitio interactúan con los organismos blanco para conducir a la inflamación.

El aumento de la adhesividad de los neutrófilos al endotelio puede resultar del daño térmico, hipoxia, septicemia bacteriana y formación de complejos inmunes. Las plaquetas se adhieren al endotelio vascular e igualmente liberan factores quimiotácticos, los que reclutan neutrófilos y fibroblastos (69,70). Estos eventos se producen en la inflamación y en la reparación del daño. Los niños con neutropenia tienen retardo en la acción de inflamación así como en la cicatrización.

La mayoría de las deficiencias primarias de los neutrófilos son congénitas y hereditarias. Los niños con estas deficiencias presentan neutropenias persistentes, infecciones repetidas, periodontitis, lesiones granulomatosas, eczema severo, candidiasis recurrente y otras infecciones con o sin la formación de abscesos.

Muchas infecciones y fármacos inducen neutropenia como un efecto colateral esperado, tal es el caso de la terapéutica antitumoral, inmunomoduladores o incluso con algunos antimicrobianos. La neutropenia se puede acompañar con alteraciones en la adherencia, quimiotaxis, fagocitosis y citolisis.

La cinética de los neutrófilos se puede dividir en cuatro grandes componentes: producción, almacén, migración y destrucción. La maduración de los neutrófilos se acompaña de efectos funcionales como la adhesión, la quimiotaxis, la fagocitosis, la

degranulación y la actividad citolítica vía metabolismo del oxígeno intracelular. La fase más crítica es la adhesión, prerequisite para iniciar la migración y activación para las demás funciones. La manipulación en las señales de las vías de transducción, puede ser una opción futura para la corrección de algunas alteraciones funcionales de los neutrófilos.

Las plaquetas en los mecanismos de defensa del huésped

Las plaquetas de los mamíferos son células inflamatorias especializadas. En esta capacidad ellas presentan algunas características como células electoras clásicas de la inmunidad mediada por células.

Se ha establecido con evidencias que las plaquetas contienen receptores y pueden ser estimuladas para liberar una amplia variedad de moléculas bioactivas, las cuales contribuyen en la regulación del tono vascular, aumentan la adhesividad tisular, aumentan la permeabilidad vascular, facilitan la disolución del coágulo y promueven la reparación tisular de las heridas. Todos estos son aspectos que tradicionalmente operan las plaquetas en el proceso de la hemostasis.

Los aspectos que demuestran que las plaquetas tienen un papel importante en los mecanismos de defensa del huésped contra la infección se resumen a continuación:

1. - Las plaquetas rápidamente responden hacia los sitios de infección o de trauma endovascular, así como a los estímulos quimiotácticos asociados con la colonización microbiana. Son las células más tempranas y predominantes en los sitios de colonización bacteriana del endotelio vascular (69,70);
2. - las plaquetas tienen receptores superficiales y granulaciones citoplasmáticas comparables en estructura y función a las de los neutrófilos, monocitos y macrófagos (71-73);
3. - las plaquetas se adhieren directamente a los patógenos y son capaces de internalizar, a fin de depurar el torrente sanguíneo para limitar la potencial diseminación hematogena (74-78);
4. - los patógenos bacterianos, micóticos, virales, y los protozoarios, son dañados o destruidos in vitro por las plaquetas activadas;
5. - las plaquetas ante la presencia de microorganismos, son capaces de iniciar o amplificar la fijación del complemento;
6. - las plaquetas humanas o de conejos liberan proteínas microbicidas (péptidos microbicidas de plaquetas PMPs estimulados in vitro por extracción ácida y los péptidos inducidos por trombina tPMPs) cuando son estimuladas in vitro por microorganismo asociados a la infección;
7. - las plaquetas generan productos

intermedios relacionados con el metabolismo del oxígeno, lo cual indica su contribución a la actividad antimicrobiana in vitro; 8. - la trombocitopenia aumenta la susceptibilidad y severidad de ciertas infecciones, 9. - los patógenos susceptibles a los PMPs, tienen menor capacidad para proliferar o tener diseminación hematológica in vivo, comparada con los microorganismos que son resistentes a la acción de los PMPs.

No hay duda que la participación de las plaquetas en los mecanismos de defensa del huésped, debe ser un campo atractivo en el estudio integral del paciente neutropénico febril, donde se puedan establecer criterios de diagnóstico y pronóstico en base a la declinación simultánea de neutrófilos y plaquetas o de uno u otro.

JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección en los niños con neutropenia secundaria a quimioterapia, radiaciones, inmunomoduladores y esteroides, presenta una gran cantidad de interrogantes. En el niño neutropénico, la fiebre puede ser el primero y único signo de infección. Otros signos y síntomas clínicos de la presencia de un proceso infeccioso no son evidentes para ser reconocidos con oportunidad. Una de las causas más importantes, es la disminución profunda de neutrófilos, elementos centrales en la respuesta inflamatoria. Cuando un niño neutropénico presenta un episodio febril, la causa más frecuente es la infección bacteriana. Más del 70% de las fiebres en los niños neutropénicos, tienen una infección primaria o secundaria. Durante la fase de inicio del proceso febril en los niños neutropénicos, es difícil y en ocasiones imposible, distinguir a los pacientes granulocitopénicos quienes posteriormente desarrollan una verdadera bacteremia, de aquellos considerados como de fiebre de origen oscuro o no determinado. Esta situación ha conducido a establecer como "rutina", que estos niños reciban en forma temprana, administración de antimicrobianos de amplio espectro, aduciendo que en ellos las infecciones, tienen curso rápidamente fatal. Aún cuando el tratamiento empírico es importante, el uso inapropiado de esos fármacos es un motivo de preocupación. Por todo lo anterior, resulta de gran importancia la identificación de aquellos factores inherentes al huésped, así como los relacionados con el tipo de infecciones y su resistencia, que puedan afectar significativamente la evolución del paciente con neutropenia secundaria a quimioterapia y que desarrollan fiebre, con el objeto de efectuar una identificación temprana de aquellos pacientes con riesgo significativo y así iniciar coberturas antimicrobianas germen-específica que pueda abatir las tasa asociadas de morbi-mortalidad.

OBJETIVO GENERAL

Efectuar un análisis de los factores de riesgo asociados a una mala evolución del paciente con neutropenia secundaria a quimioterapia y que desarrolla fiebre.

Objetivo primario

1. Establecer los factores de riesgo que afectan significativamente la evolución del paciente con neutropenia secundaria y que desarrolla fiebre.

Objetivos secundarios

1. Describir las características epidemiológicas del paciente neutropénico que desarrolla algún episodio febril.
2. Conocer la flora microbiana dominante en los diferentes procesos infecciosos que se desarrollan en el paciente neutropénico febril.
3. Investigar los perfiles de sensibilidad y/o resistencia de las cepas aisladas de diferentes fuentes de infección local o sistémica, en pacientes neutropénicos con fiebre.

HIPÓTESIS:

1. En el niño con neutropenia y fiebre, las neoplasias hematológicas, la neutropenia severa, la edad, el estado nutricional y el tratamiento con altas dosis de quimioterapia son factores de riesgo clínica y estadísticamente significativos para desarrollar altas tasas de mortalidad.

CLASIFICACIÓN DEL PROYECTO

Investigación observacional, comparativa, prospectiva y transversal

MATERIAL Y MÉTODOS

Población objetivo

Se incluirá en el estudio una muestra representativa, seleccionada en forma aleatoria de todos aquellos pacientes ingresados al Instituto Nacional de Pediatría del 01 de enero de 1999 al 31 de diciembre del 2000 portadores de cualquier patología potencialmente inmunosupresora y que reúnan los criterios de inclusión enlistados a continuación.

Criterios de inclusión

1. Edad de 1 mes a 18 años
2. Cualquier género
3. Portadores de neoplasias malignas sólidas o hematológicas, de deficiencias inmunológicas congénitas o adquiridas, enfermedades autoinmunes y/o receptores de órganos y tejidos.
4. Portadores de neutropenia y fiebre (Ver definiciones operacionales)
5. Contar con los estudios paraclínicos capaces de documentar la fuente de infección.

Criterios de exclusión

1. Coexistencia de patologías que por si mismas dificulten el estudio de la neutropenia y fiebre (Nefropatías, cardiopatías, endocrinopatías)
2. Presencia a su ingreso de complicaciones que por si mismas impidan valorar la causa de la fiebre.

Criterios de eliminación

1. Aparición durante el estudio de complicaciones que por si mismas impidan valorar la causa de la fiebre.
2. Solicitud de alta voluntaria.

Descripción del método

Evaluación inicial y de laboratorio

La evaluación pre-tratamiento es crítica, incluye historia clínica detallada de cada evento relacionado con el padecimiento de base y con la medición recibida, seguida de examen físico cuidadoso enfocado a los sitios de compromiso más habitual de infección como mucosas periorificiales, integridad de tegumentos epiteliales y primicias de inflamación, y obviamente reconocimiento de focos a distancia.

En forma adicional y previo a cualquier administración de fármacos antimicrobianos, se tomara biometría hemática con diferencial y cuenta total de neutrófilos, hemoglobina y hematocrito, cuanta de plaquetas, examen de orina con énfasis en la bacterioscopia de orina en fresco o en tinción, así como por lo menos dos hemocultivos con intervalos entre uno y

otro de cuatro horas. Si el paciente tiene colocado catéter a permanencia tomar tanto de vena periférica como de catéter. Otros estudios de bacteriología, micología o inmunoserológicos, serán realizados de acuerdo a la orientación clínica. Tales como urocultivos, coprocultivos o cultivos especiales. Lo mismo será en función de otros exámenes de bioquímica o inmunología.



VARIABLES DE IMPACTO PRIMARIO

1. Edad (años)
2. Género (masculino, femenino)
3. Tipo de neoplasia (ver hoja de recolección de datos para su codificación)
4. Estado nutricional (Valores Z de peso/talla, talla/edad, peso/talla)
5. Tiempo de hospitalización previo y número de hospitalizaciones
6. Número de catéteres utilizados y estancia promedio de cada catéter
7. Uso y tiempo de antibióticos previos
8. Cuenta de neutrófilos totales (No. cel./mm³)
9. Cuenta plaquetaria (No de cél./mm³)
10. Sitio infeccioso (Ver hoja de recolección de datos)
11. Gérmenes aislados
12. Esquema de quimioterapia
13. Etapa de tratamiento (inducción, consolidación, mantenimiento)
14. Días de aplicación de quimioterapia previas al desarrollo de cuadro febril
15. Número de hemocultivos
16. Tipo de antibióticos utilizados
17. Duración de los antibióticos

DEFINICIONES OPERACIONALES

Fiebre: En general una elevación de la temperatura claramente arriba de la normal para el paciente, constituye un episodio febril. Una sola toma oral de temperatura $\leq 38.3^{\circ}\text{C}$, en ausencia de una causa ambiental obvia, se considera como estado febril. La temperatura de $\leq 38.0^{\circ}\text{C}$, persistente por más de una a dos horas, se considera indicativa de estado febril (13). Es importante evitar el uso de termómetro rectal en los pacientes con neutropenia.

Ocasionalmente se observan pacientes neutropénicos febriles pero con síntomas compatibles de infección.

Neutropenia: Cuando la cuenta de neutrófilos disminuye a <1000 células por mm^3 aumenta la susceptibilidad a la infección, considerándose la relación inversamente proporcional a la cuenta de neutrófilos (11,12). Los pacientes con CAN de $\leq 500/\text{mm}^3$ son considerados de mayor riesgo de infección que aquellos pacientes con CAN de $1000/\text{mm}^3$. Los pacientes con CAN de $\leq 100/\text{mm}^3$, son los de máximo riesgo comparados con los que tienen CAN de $500/\text{mm}^3$.

Se considera de importancia establecer la dinámica de la neutropenia, con el propósito de conocer las determinantes de la infección. De ahí que no sólo interese el número circulante de neutrófilos, sino su tendencia de declinación en las CAN así como la duración de la neutropenia. Una rápida declinación de neutrófilos (por ejemplo $\leq 500/\text{mm}^3$ durante 10 días), es un factor de riesgo elevado (11,14).

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El estudio es longitudinal, el número aproximado de pacientes que asisten por mes es de aproximadamente entre 15 a 20 pacientes por mes, lo cual permitirá acumular durante dos años entre 360 y 480 pacientes.

Considerando el análisis de Shesselman para calcular riesgo promedio entre 1 a 3 con un alfa de 0.05 y 15 a 20% de pérdida al seguimiento, se necesita una muestra que oscila entre 60 y 200 pacientes (RR 3.0 60 pacientes, RR 2.0 120 pacientes, RR 1.0200 pacientes), por lo cual se ha deducido incluir 300 pacientes, número suficiente para permitir diversos análisis y obtener conclusiones válidas sobre los objetivos específicos planteados.

ANÁLISIS

La información colectada se incluirá en una base de datos estructurada a través de paquete Excell para Windows. La información se analizará en computadora personal Pentium II, con disco duro de 4 Gigabytes y velocidad de 130 MHz a través del paquete estadístico SPSS versión 8.0 para Windows.

Se efectuara descripción de las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión con calculo de promedio y desviación estándar para aquellas variables numéricas

con distribución Guadiana y mediante medianas y valores mínimos-máximos para aquellas variables categóricas y con distribución no Gaussiana.

Se efectuara el cálculo de riesgo mediante riesgos relativos, en forma puntual y con intervalos de confianza al 95%. Aquellos factores que demuestren una significancia estadística en forma univariada, se someterán a análisis multivariado de riesgos para morbi-mortalidad mediante análisis de regresión logística. El valor de significancia a considerar incluye $\alpha < 0.05$, $\beta 0.2$ y poder del 0.8.

ASPECTOS ETICOS

El presente estudio representa un estudio netamente observacional, de análisis de factores de riesgo, por lo que no implica ninguna maniobra adicional para el paciente. La toma de muestras sanguíneas, hemocultivos y otros procedimientos diagnósticos constituyen estudios que se efectuaran en forma rutinaria en todos estos pacientes como parte integral del tratamiento. Se efectuara una amplia explicación verbal y por escrito de los objetivos del estudio a los padres de los hijos candidatos a participar en el estudio y se solicitará carta de consentimiento informado para su participación.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

1. Octubre de 1998: estructuración del proyecto
2. Noviembre de 1998: Revisión por el comité
3. Diciembre de 1998: Aprobación por el comité
4. Enero de 1999 a Diciembre 2000: Captación y seguimiento de los pacientes
5. Enero 2001: Análisis de resultados y publicación.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 72 niños. Se consideraron variables de impacto primario la evolución del paciente (Sobrevida-muerte), los días de estancia hospitalaria y la necesidad de cambio de antimicrobiano.

Evolución del paciente (sobrevida-muerte)

La edad fue similar en ambos grupos (71.7 ± 43.9 vs 75.1 ± 32.3 , $p 0.8$), al igual que la distribución por género (88% y 84% de niños en cada grupo, $p .62$).

No se observaron diferencias significativas para la evolución de los pacientes en relación con el tipo de neoplasia ni la fase del tratamiento (Tablas 1-2)

Tabla 1. Frecuencia de muerte por tipo de neoplasia

Tipo de neoplasia	n	% de Defunciones
Leucemias	47	17
Linfomas	9	11
Tumores sólidos	2	50
Tumores neuroectodérmicos	7	0
Tumores óseos	3	0
Otros	3	0

$X^2 4.7$, 5 g.l., $p 0.45$

Tabla 2. Frecuencia de muerte por fase del tratamiento

Fase del tratamiento	N	% de Defunciones
Inducción a la remisión	54	11
Consolidación	15	20
Mantenimiento	3	33

$X^2 1.8$, 2 g.l., $p 0.41$

Se efectuó análisis univariado de la presencia al ingreso del paciente de choque, mucositis, edad menor de un año, anemia severa, foco infeccioso evidente como predictores significativos de la probabilidad de muerte sin encontrar significancia para alguno de dichos factores.

Estancia intrahospitalaria

No se observaron diferencias significativas en relación con la estancia intrahospitalaria, de acuerdo a la fase del tratamiento (Tabla 3)

Tabla 3. Días de estancia intrahospitalaria por fase del tratamiento

Fase del tratamiento	n	Estancia Hospitalaria (Días) x ± d.s
Inducción a la remisión	54	14.1 ± 16.0
Consolidación	15	12.1 ± 11.2
Mantenimiento	3	9.7 ± 7.1

X² Kruskall Wallis 1.2, p 0.81

Se efectuó análisis multivariado mediante regresión lineal múltiple teniendo como variable dependiente los días de estancia hospitalaria y como variables independientes la presencia de un foco infeccioso evidente, la edad del paciente, el tipo de diagnóstico y la fase del tratamiento sin evidenciar ninguna de estas variables como predictoras significativas.

Necesidad de cambio de antimicrobiano

No se observaron diferencias significativas en relación con la necesidad de cambio de antimicrobiano de acuerdo a la fase del tratamiento (Tabla 4)

Tabla 4. Necesidad de cambio de antimicrobiano por fase del tratamiento

Fase del tratamiento	N	Pacientes con cambio de antimicrobiano (%)
Inducción a la remisión	54	37
Consolidación	15	40
Mantenimiento	3	66

X² Kruskall Wallis 2.8, p 0.1

Se efectuó análisis multivariado mediante regresión logística, backward stepwise teniendo como variable dependiente la necesidad de cambio de antimicrobiano y como variables independientes la edad del paciente, el tipo de diagnóstico, la fase del tratamiento y la

presencia de foco infeccioso evidente, sin que ninguna variable fuera capaz de predecir en forma significativa la necesidad de cambio.

Importancia de la neutropenia como factor aislado

Finalmente se analizó la neutropenia como único factor aislado para predecir la probabilidad de muerte y de cambio de antimicrobianos, evidenciándose una tendencia a las diferencias estadísticamente significativas para aquellos pacientes con neutropenia + otro factor de riesgo para necesitar con mayor frecuencia cambio de antibiótico en comparación con aquellos pacientes solo con neutropenia, de los cuales solo 2 de 15 pacientes requirieron cambio de antibiótico (43.8 % vs 13.3 %, χ^2 3.2, p 0.06). En relación con la frecuencia de defunciones entre los grupos se observó que solo 1 de 15 pacientes solo con neutropenia falleció, en comparación con 9 de 57 de los pacientes con neutropenia + otro factor de riesgo (15.8 vs 6.6 %), sin observar no obstante diferencias significativas (χ^2 0.82, p .36)

Germen aislados

Al ingreso se tomó hemocultivo, urocultivo y cultivo del foco infeccioso identificado, encontrándose los gérmenes gram negativos como predominantes (Tabla 5)

Tabla 5. Germen aislado y sitio de aislamiento.

Sitio de aislamiento	Total	Positivos	Germen aislado
Hemocultivo	174	28	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>E. coli</i> <i>Salmonella enteritidis</i> <i>K. Pneumoniae</i> <i>Cándida albicans</i> <i>Estafilococo aureus</i> <i>Campilobacter spp.</i> <i>Estreptococo del gpo C</i> <i>Aeromona hydrophila</i> <i>Shigella boydii</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Acinetrobacter cloacae</i> <i>P. carinii</i> <i>Enterococo faecium</i>
Urocultivo	74	7	<i>E. coli</i> <i>Cándida spp.</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>K. Pneumoniae</i> <i>Cándida albicans</i>
Catéter	4	4	<i>P. aeruginosa</i> <i>Estreptococo faecium</i>
Coprocultivo	8	4	<i>Shigella sonnei</i> <i>Salmonella enteritidis del gpo. B</i> <i>Campilobacter spp.</i>
Sonda Foley	8	7	<i>E. faecalis</i> <i>Enterobacter cloacea</i> <i>K. Pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Estafilococo epidermidis</i>
Flictena	2	2	<i>P. aeruginosa</i>
Líquido Peritoneal	2	2	<i>Enterococo Faecium</i> <i>Acinetrobacter imoffii</i>
Aspirado de senos paranasales	2	2	<i>Estafilococo epidermidis</i>
Aspirado bronquial	2	2	<i>P. aeruginosa</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>
Aspirado de paladar	3	3	<i>P. aeruginosa</i> <i>Cándida albicans</i> <i>Estafilococo epidermidis</i>

Anexo 1. Formato de Recolección de datos

Proyecto: Factores de riesgo en la evolución del paciente con neutropenia secundaria a quimioterapia y que desarrolla fiebre.

1. No. de Paciente
2. Registro
3. Nombre
4. Edad (meses)
5. Genero (0= Masculino, 1= Femenino)
6. Tipo de neoplasia
(1. Leucemia aguda linfoblastica, 2. Leucemia aguda mieloblastica, 3. Enfermedad de Hodgkin, 5. Síndromes histiociticos, 6. Tumores primarios del SNC, 7. Retinoblastoma, 8. Tumor de Wilms, 9. Neuroblastoma, 10. Osteosarcoma, 11. Sarcoma de Ewing, 12. Rabdomiosarcoma, 13. Sarcoma partes blandas, 14. Tumores hepáticos primarios, 15. Tumores germinales gónadas, 16. Tumores germinales extragonadales, 17. Otros)
7. Peso (grms)
8. Talla (cm)
9. Numero de hospitalizaciones previas
10. Días de hospitalización en la última hospitalización
11. Numero de catéteres utilizados desde el diagnóstico
12. Duración (Días) del total de catéteres utilizados
13. Numero de antibióticos previos utilizados
14. Duración del último esquema antibiótico (Días)
15. Etapa de tratamiento antineoplásico
(1. Inducción, 2. Consolidación, 3. Mantenimiento)
16. Esquema de quimioterapia
17. Dosis de quimioterapia 1). Convencional, 2. Alta
18. Intervalo (días) entre la aplicación de la quimioterapia y el desarrollo del cuadro febril
19. Cuenta actual de neutrofilos totales (cél./mm³)

DISCUSION

De acuerdo a lo reportado en la literatura, en los niños con cáncer, las infecciones representan una causa importante de morbi-mortalidad, ya que las infecciones se ven favorecidas por el inmunocompromiso de los mecanismos de respuesta del huésped, que a su vez son reducidos por el cáncer y el uso de la quimioterapia.

De nuestros 72 pacientes estudiados, a todos a su ingreso se les realizó radiografía de tórax, EGO, biometria hemática, y cultivos para identificar foco infeccioso, sobre todo en aquellos en los que no fuera evidente este. La radiografía de tórax se encontró con alguna alteración en 5 pacientes con bronconeumonía, de los cuales solo 2 tenían síntomas respiratorios.

El EGO se reportó con algunas alteraciones en 10 pacientes, y de estos el urocultivo no muestra desarrollo de algún germen, por lo que un EGO patológico, no siempre es indicativo de IVU y menos de inicio de tratamiento antimicrobiano.

En cuanto al estado nutricional 66 pacientes se encuentran entre la percentila 25 y 50 y solo 6 por debajo de la percentila 3.

Se analizaron como potenciales factores de riesgo para una evolución tórpida (muerte), para la estancia hospitalaria y para la necesidad de cambio de antimicrobiano, la edad del paciente, el tipo de neoplasia, la etapa de tratamiento, el estado de choque, la mucositis al ingreso y la anemia severa entre otros, sin que ninguno de los anteriores halla demostrado significancia estadística, quizás debido a lo reducido del tamaño de la muestra.

Como punto interesante llama la atención que cuando el paciente ingreso solo con neutropenia sin ningún otro factor de riesgo, la necesidad de cambio de antimicrobiano fue prácticamente mínima (2 pacientes) y la mortalidad fue significativamente menor, con una tendencia a las diferencias estadísticamente significativas, por lo que se desprende de este estudio la necesidad de efectuar análisis comparativos de pacientes con neutropenia sola vs pacientes con neutropenia asociada a otros factores riesgo, quizás en forma tratamiento ambulatorio.

Los gérmenes aislados concuerdan con lo reportado en la literatura así como la sensibilidad de estos. Cabe mencionar que el esquema antimicrobiano inicial fue de cefalotina/amika en aquellos en los que no se documento foco infeccioso, requiriendo cambio en 2 casos por mala evolución y persistir febril.

La sensibilidad reportada para Enterococo, Acinetrobacter es meropenem y vancomicina, cefipime para Enterobacter , ciprofloxacina para Shigella Boydii y Listeria monocytogenesis sigue reportándose multiresistente

CONCLUSIONES

1. No se consideran factores de riesgo significativas que influyan en la probabilidad de muerte, mayor estancia y/o necesidad de cambio de antimicrobiano la edad del paciente, el tipo de neoplasia, la fase de tratamiento, la coexistencia de estado de choque al ingreso, mucositis, anemia severa.
2. La neutropenia sin otro factor de riesgo parece ser diferente en forma significativa para la poca probabilidad de muerte y de necesidad de cambio de antimicrobiano.
3. Se justifica la realización de ensayos prolectivos donde se compare pacientes con neutropenia vs neutropenia + la coexistencia de algún otros factor de riesgo.
4. La radiografía de tórax no se debe realizar de manera rutinaria, solo en aquellos pacientes con alguna sintomatología evidente.
5. Se recomienda realizar radiografía de senos paranasales, en aquellos pacientes con persistencia de fiebre por más de 72hrs de iniciado en tratamiento y sin identificación de foco infeccioso.

REFERENCIAS

1. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld a, Walxh TJ. The child with cancer and infection. I Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J. Pediatr* 1991; 119:679-94.
2. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld a, Walxh TJ the child with cancer and infection II. Nobacterial infections. *J. Pediatr* 1991; 119:845-57.
3. Riikonen P, Jalanko H, Hovi L, Saarinen UM. Fever and neutropenia in children with cancer: diagnosis parameters and presentation. *Acta Pediatr* 1993; 82:271-5.
4. Klustersky J. Febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol* 1993; 5:625-32.
5. Bodey GP, Bukley M. Sthe Ys, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Inter Med* 1996; 64:328-40.
6. Novakova IR, Donnelly JP, De Pauw b. Potential sites of infection that develop in febrile neutropenic patients. *Leuk Lymphoma* 1993; 10:461-7.
7. Bow EJ, Loewen R, Vaughn D. Reduced requirement for antibiotic therapy targeting gram-negative organisms in febrile, netropenic patients with cancer who are receiving antibacterial chemoprophylaxis with oral quinolones. *Clin Infect dis* 1995; 20:207-12.
8. Rikonen P. Sarinen UM, Makiperna A. Recombinant human ranulocytemacrophage colony-stimulating factor in the treatment of febrile, neutropenic patients with cancer who are receibing antibacterial.
9. Anaissie EJ, Vadhen-Raj S. Is it time to redefine the managment of febrile neurtopenia in cancer patients?. *Am J Med* 1999; 98:221-3.
10. Aquino VW, Pappo A, Buchanan GR, Tkaczewiski I, Mustafa MM. The chancing epidemiology of bacteremia in nuetropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:140-3.
11. Schimpff SC. Empiric antibody therapy for granulocitopenic cancer patients. *Am J Med* 1986; 80(Seppi 5c): 13-21.
12. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Haller G. the identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996; 77:791-8.

13. Hughes WT, Pizzo PA, Wade JC, Armstrong D, Webb CD, Young LS, Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment, of febrile episodes in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 1992; 15(Suppl 1): S206-15.
14. Dale DC, Guerry D, Wewerka JR, Bull JM, Cusid MJ. Chronic neutropenia *Medicina (Bealtime)* 1979; 58:128-44.
15. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein Mp. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:44-65.
16. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R y col 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25:551-73.
17. Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococco in neutropenic patients: a review. *Am J. Med* 1994; 97:256-64.
18. Kojima A, Shinkai T, Soejima Y. A randomized prospective study of imipenem-cilastain with or without amikacin as an antibiotic treatment for febrile neutropenic patients. *Am J Clin Oncol* 1994; 17:400-4.
19. Milik IA, Khan WA, Karim M, Aziz Z, Khan Ma. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low risk neutropenia : results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995; 98:224-31.
20. Link H, Maschemeyer G, Meyer P. Internacional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Ann Hematol* 1994; 69:231-43.
21. Rubistein E, Lode H, Grassi C, Antibiotic Study Group. Cefazidime monotherapy vs, Ceftriaxone/tobramycin for serious hospital acquired gram negative infections. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1217-28.
22. Gardembas-Paim M, Desablens B, Sensebe L, Lamy T, Ghandour C, Boasson M. Home tratment of febrile neutropenia: an empirical oral antibiotic regimen. *Ann.Oncol* 1991; 2:485-7.
23. Petrilli AS, Melaragno R, Barros KV. Fever and neutropenia in children with cancer: a therapeutic approach related to the underlying disease. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:916-6.

24. Hauser C, Urban C, Slavic I, Gamillscheg A, Lackner H. Imipenem antibiotic monotherapy in juvenile cancer patients with neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol* 1990; 7:229-41.
25. Krommery V, Koza I, Mardiak J. Netilmicin plus ceftriaxone versus amikacin plus ceftriaxone in the treatment of infections in granulocytopenic patients. *Chemotherapy* 1992; 38:74-6.
26. Blanc C, Pillet JP, Baauaters F. Ceftriaxone plus amikacin in neutropenic patients: a report on 100 cases. *Chemotherapy* 1991; 37: 382-8.
27. Schmid L, Jeschko M, Wilder-Smith. Ceftriaxone and amikacin versus ceftazidime and amikacin in febrile granulocytopenia. *Chemotherapy* 1991; 37:346-52.
28. Rossini F, Pioltelli P, Mingozzi S. Amikacin and ceftazidime as empirical antibiotic therapy in severely neutropenic patients: analysis of prognostic factor. *Support Care Cancer* 1994; 2:259-65.
29. Keft H, Hoepelman AI, Rozengerg AM. Cefipime compared with ceftazidime as initial therapy for serious bacterial infections and sepsis syndrome. *Antimicrob agents chemother* 1994; 38:415-21.
30. Cordonnier C, Herbrecht P, Pico JL. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. *Clin Infect Dis* 1997; 24:41-51.
31. Eggiman P, Glauser MP, Aoun M, Meunier F, Calandra T. Cefepime monotherapy for the empirical treatment of fever in granulocytopenic cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32(SupplB)151-63.
32. Rodzinski E, Kern WV, Reichle A. Once-daily versus thrice-daily dosing of netilmicin in combination with β -lactam antibiotics as empirical therapy for febrile neutropenic patients. *J Antimicrob chemother.* 1993;31:585-98.
33. Leyland MJ, Baystoon KF, Cohen J: A comparative study of imipenem versus piperacillin plus gentamicin in the initial management of febrile neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:843-54.
34. Johnson PR, Liu Yin JA. A randomized trial of high-dose ciprofloxacin versus azlocillin and netilmicin in the empirical therapy of febrile neutropenic patients. *J. Antimicrob Chemother* 1992;30:203-14.

35. Fauser AA, Lang E, Kochilling G, Daschner FD. A randomized clinical trial of ceftriaxone and teicoplanin as antibiotic therapy in febrile neutropenic patients and bone marrow transplant recipients. *Infection* 1994;22:271-5.
36. Jacobs RF, Vats TS, Pappa KA, Chaudhary S, Hletzel M, Becton DL. Ceftazidime versus ceftazidime plus tobramycin in febrile neutropenic children. *Infection* 1993;21:223-8.
37. Gibson J, Johnson L, Snowden L. A randomized dosage study of ceftazidime with single daily tobramycin for the empirical management of febrile neutropenia in patients with hematological diseases. *Int J Hematol* 1994;60:117-29.
38. Charnas R, Luthi AR, Ruch W. Once daily ceftriaxone plus amikacin vs three times daily ceftazidime plus amikacin for treatment of febrile neutropenic children.
39. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13:2165-76.
40. Cometta A, Calandra T, Gaya H. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic with cancer. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:1108-15.
41. Ramphal R, Bolger M, Oblon DJ. Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime: a randomized prospective study. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1062-7.
42. Cony-Makhoul P, Brossard G, Marit G, Pellegrin JL, Texier-Maugein J, Reiffers J. A prospective study comparing vancomycin and teicoplanin as a second-line empiric therapy for infection in neutropenic patients. *Br J Hematol* 1990;76(Suppl 2): 1062-77.
43. Viscoli C, Moroni C, Boni L. Ceftazidime plus amikacin versus ceftazidime plus vancomycin as empiric therapy in febrile neutropenic children with cancer. *Rev Infect Dis* 1991;13:397-404.
44. Raad IL, Whimbley EE, Rolston KV. A comparison of aztreonam plus vancomycin and imipenem plus vancomycin as initial therapy for febrile neutropenic cancer patients. *Cancer* 1996;77:1386-94.

45. Bradley JS, Faulkner KL, Klugman KP. Efficacy, safety and tolerability of meropenem as empiric antibiotic therapy in hospitalized pediatric patients. *Infect Dis J* 1996;15:749-57.
46. Pizzo PA, Ladisch S, Robichaud K. Treatment of gram-positive septicemia in cancer patients. *Cancer* 1980;45:206-7.
47. Shenep JL, Flynn PM, Hetherington SV. Continued intravenous antibiotic therapy versus early switch to oral cefixime in neutropenic children with cancer and unexplained fever: a preliminary report. In program and abstracts of the 23rd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. (Orlando, FL) 1994;8:1998-2004.
48. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA. Duration of empiric antibiotics therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 1979; 67:194-200.
49. Hughes WT, Patterson G. Post-sepsis prophylaxis in cancer patients. *Cancer* 1984; 53:137-41.
50. Crane L, Komszian S, Sauber A. Antibiotic therapy in febrile neutropenic patients; that is the optimum duration of therapy?: Program and abstracts of the 28th inter-science conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Los Angeles), Washington D.C. American Society for Microbiology 1988.
51. Mackowiak PA, Barlet JG, Borden EC, Glodblum JG, Hasday JD, Munford RS y Cik. Concepts of fever: Recent advances and lingering dogma. *Clin Infect Dis* 1997; 25:119-38.
52. Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA. A primer on cytokines; Sources, reports, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:742-80.
53. Yang KD, Hill HR. Assessment of neutrophil function disorders: practical and preventive interventions. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:303-19.
54. Yang KD, Hill HR. Immune responses to infectious diseases: and evolutionary perspective interventions. *Pediatr Infect Dis* 1996; 15:335-84.
55. Ballou M. Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin therapy. *Pediatr Infect Dis* 1994; 13:806-11.
56. Liles WC, Voorhis Van C. Review nomenclature and biologic significance of cytokines involved in inflammation and the host immune response. *J Infect Dis* 1995; 172:1573-80.

57. Stevens DL. Cytokines: an updated compendium. *Curr Opin Infect Dis* 1995; 81:175-80.
58. Glickstein LJ, Huber BT, Karouschi-death by overwork in the immune system. *J Immunol* 1995; 522-24.
59. Kluger MJ. Fever. Role of pyrogens and cryogens. *Physiol Rev* 1991; 71:93-127.
60. Mackowiak PA, Boulant J. Feve's glass ceiling. *Clin Infect Dis* 1996; 22:525-36.
61. Beisel WR. Metabolic response to infection. *Annu Rev Med* 1975; 26:9-20.
62. Kushner Y, Mackiewicz A. The acute phase response: an overview. En Mackiewicz A, Kushner Y, Baumann H eds. *Acute phase proteins: molecular, biology, biochemistry, and clinical applications*. Boca Raton FL: Press 1993:4-19.
63. Baumann H. Gauldie J. The acute phase response. *Immunology today* 1994; 15:74-80.
64. Yang KD, Hill HR, Funtional biology of the granulocyte-monocyte series. En: Bick RL, *Hematology, clinical and laboratory practice*. Baltimore Mosby.
65. Yang KD, Hill HR. Phagocyte function disorders: Pathophysiology, prevention and therapy. *J Peditr* 1991; 119:343-54.
66. Dale DC. Comparison of agents producing a neutrophil leukocytosis in man hydrocortisone, prednisolone, endotoxin and eticholanolone. *J Clin Invest* 1975; 56:808-13.
67. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346:425-34.
68. Long MW. Blood cell cytoadhesion molecules. *Exp. Hematol* 1992; 20:288-301.
69. Marcus AJ. Platelet function. *N Engl J Med* 1969; 280:1213-20, 1278-84, 1330-5.
70. Yeaman RM. The role of platelets in antimicrobial host defense. *Clin Infect Dis* 1997; 25:951-70.
71. Colman RW. Receptors that activate platelets. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991; 197:242-248.
72. MacFarlane DE, Walsh PN, Mills DC, Holmsen H, Day HJ. The role of thrombin in ADP-induced platelet aggregation and release: a critical evaluation. *Br J Haematol* 1975; 30:457-64.
73. Smith CW. Leukocyte-endotelial cell inteeractions. *Sem Hematol* 1993; (Suppl 4): 45-55.

74. Clawson CC, White JG. Platelet interaction with bacteria. II-Fate of bacteria. *Am J Pathol* 1971; 65:381-98.
75. Jaff MS, Mackenna De. MacCann SR. Platelet phagocytosis; a probable mechanism of thrombocytopenia in *Plasmodium falciparum* infection, *J Clin Pathol* 1985; 38:1318-19.
76. Joseph M. Generation of free radicals by platelets. En: Joseph M, the Immunopharmacology of platelets. London: Academic Press 1995.
77. Terada B, Baldini M, ebbs S, Madoff MA. Interaction of influenza virus with blood platelets. *Blood* 1996; 28:213-28.
78. Yeaman MR, Sullan PM, Dazin PF, Bayer AS. Characterization of staphylococcus aureus, platelet biding by quantitative flow cytometric analysis. *J Infect Dis* 1992; 166:65-73.