



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O. D.

**"PROFILAXIS DE INFECCION POR PNEUMOCISTIS CARINI EN
PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS SECUNDARIO A
ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA SECUNDARIA A
ENFERMEDADES NEOPLASICAS"**

TESIS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN :

LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

DRA. ERIKA EMMA GUILLEN BLANCAS



DIRECCION DE ENSEÑANZA

TUTORA Y ASESOR DE TESIS:
DRA. ANA ESPERANZA AYON CARDENAS



2000

MEXICO, D. F.

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.

*** PROFILAXIS DE INFECCIÓN POR PNEUMOCISTIS CARINI EN
PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS SECUNDARIO A ADMINISTRACIÓN DE
QUIMIOTERAPIA SECUNDARIA A ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS***

DR. FRANCISCO MEJIA COVARRUBIAS
JEFE DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA
TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA
H.G.M. O.D.

DR. ALEJANDRO ECHEGARAY DEL VILLAR
JEFE DE ENSEÑANZA
UNIDAD DE PEDIATRIA
H.G.M. O.D.

DRA. ANA ESPERANZA AYON CARDENAS
ONCÓLOGA PEDIATRA
TUTOR DE TESIS
H.G.M. O.D.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios la oportunidad de vivir , y poder realizar estos estudios para aprender a ayudar a los demás

Agradezco a mis padres la paciencia y dedicación al educarme y ayudarme a seguir adelante en este arduo camino

A mi maestra Dra. Ana Ayón, quien con sus enseñanzas nos ayuda a ser cada día mejores con nuestros pacientes y en la vida

A esos pequeños maestros los niños que nos dan la oportunidad de aprender con ellos, y así ayudar a otros, y que son la causa de nuestra dedicación

INDICE

	PAGINA
TITULO	1
FIRMAS DE AUTORIZACIÓN	2
INTRODUCCIÓN	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
JUSTIFICACIÓN	5
OBJETIVOS	6
DISEÑO DEL ESTUDIO	7
TAMAÑO DE LA MUESTRA	7
MATERIAL Y METODOS	8
UNIVERSO DE MUESTREO	9
LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO	9
TIEMPO DE VERIFICACION DEL ESTUDIO	9
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	10
ANTECEDENTES	11
RESULTADOS	31
CONCLUSIÓN	32
FIGURAS	35
BIBLIOGRAFÍA	36
GRAFICAS	I-VIII

INTRODUCCIÓN

En el Hospital General de México, en el Servicio de Oncología se ha llevado a cabo el tratamiento de pacientes con padecimientos oncológicos entre los que destacan el Osteosarcoma, Tumor de Wilms, Sarcoma de Ewing, Leucemia, Rabdomiosarcoma etc todos éstos implican un tratamiento integral para la erradicación de la neoplasia y prevención de complicaciones a que lleva la administración de medicamentos como quimioterapia y medidas terapéuticas como radioterapia en pro de la curación de los pacientes, se ha realizado, una labor importante, por lo que el objetivo de este estudio es determinar la efectividad de profilaxis con el uso de Trimetoprim con Sulfametoxazol, para prevenir la presencia de infecciones por gérmenes oportunistas como son Pneumocistis Carinii, y disminución de la frecuencia de infecciones por gérmenes gram negativos, éstas secundarias a disminución de los mecanismos de defensa secundario a la administración de quimioterapia o radioterapia. Por lo que se presenta la siguiente revisión

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dentro de los padecimientos pediátricos se encuentran las enfermedades oncológicas su tratamiento implica la necesidad de administrar medicamentos los cuales tienen como efecto disminución de células tumorales sin embargo aunado a esto también se presenta disminución de células normales como efecto colateral esto ; trae como consecuencia, mayor susceptibilidad a presentar infecciones, por gérmenes que normalmente no afectarían a un individuo, entre estos se encuentra *Pneumocistis Carnii*, o gérmenes gram negativos *Candida* virus, etc, por lo que es importante contar con terapéutica, profiláctica, ya que una vez instalado el proceso infeccioso se hace difícil su tratamiento y evoluciona de forma fatal llevando al individuo a la muerte, por ello se realiza este estudio

JUSTIFICACIÓN

Existe información internacional de la eficacia del uso de Trimetoprim con sulfametoxazol , como terapéutica preventiva en pacientes con inmunocompromiso, secundario a enfermedades que afectan el sistema inmune en sí o secundarias al efecto terapéutico, empleado, sin embargo en México no se encuentran estudios que comprueben dicha eficacia por lo que es importante contar con información que nos ayude a mejorar las condiciones terapéuticas y oportunidades de nuestros pacientes

OBJETIVOS

1.-DETERMINAR EFICACIA DEL TRIMETOPRIM CON SULFAMETOXAZOL COMO PROFILÁCTICO PARA LA INFECCIÓN POR PNEUMOCISTIS CARINI

2.-DISMINUCIÓN DE LA FRECUENCIA DE INFECCIONES POR GERMENES GRAM NEGATIVOS CON EL USO DE TRIMETROPRIM CON SULFAMETOXAZOL EN PACIENTES CON NEUTROPENIA SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA

3.-DETERMINACION DE MIELOSUPRESION SECUNDARIA A QUIMIOTERPIA POR MEDIO DE BIOMETRIA HEMATICA EN FORMA DE GRAFICAS, DESDE ENERO DE 2001 A ENERO DE 2002.

4.- VALORAR TIEMPO DE ESTANCIA HOSIPITALARIA EN PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE

DISEÑO DE ESTUDIO

Prospectivo longitudinal, observacional analítico, con seguimiento de 12 pacientes con enfermedades oncológicas pediátricas, durante el año de Enero de 2001 a Enero de 2002.

Se inicia la administración de trimetoprim con sulfametoxazol, a pacientes del servicio de Oncología Pediátrica, en quimioterapia o radioterapia, por la presencia de padecimientos oncológicos, por un año, se vigila la presencia de neutropenia y su asociación con padecimientos infecciosos principalmente causados por gérmenes gram negativos y por *Pneumocistis Carinii*, se revisa y dá seguimiento a 12 pacientes por un año con control por medio de BH a la semana de aplicada la quimioterapia y a las 2 semanas o hasta recuperación hematológica a los 14 a 21 días como refiere la literatura.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Doce pacientes con múltiples padecimientos oncológicos del Hospital General de México.

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron al azar a 12 pacientes del servicio de Oncología del Hospital General de México quienes recibieron durante un año TRIMETOPRIM CON SULFAMETOXAZOL como profiláctico administrado lunes, miércoles y viernes de forma ambulatoria dosis de 80 mg en niños menores de 10 kg y 160 mg en niños mayores de 10 kg, en base al trimetoprim; durante el tratamiento inmunosupresor, con quimioterapia y radioterapia, para prevención de infección de *Pneumocistis carini*, y se continua este hasta 6 meses después de la suspensión del tratamiento inmunosupresor

Se toman muestras para Biometría Hemática a la semana y a las 2 semanas de administrado el medicamento antineoplásico, y se verifica neutropenia, y su asociación con infecciones por gérmenes gram negativos o proceso que sugiera Neumonía por *Pneumocistis Carinii*

A los pacientes hospitalizados, se realiza expediente completo, con seguimiento continuo, y toma de cultivos, como urocultivo, hemocultivo, cultivo de secreciones, Examen General de orina, radiografía de torax, coprocultivo, exudado faringeo en los que se intenta corroborar germen causal

UNIVERSO DE MUESTREO

Se revisan 12 Pacientes Oncológicos

SEXO	EDAD	DIAGNOSTICO	TIEMPO DE SEGUIMIENTO
MASCULINO	13 AÑOS	PRIMARIO DESCONOCIDO	1 AÑO Y CONTINUA
MASCULINO	13 AÑOS	SARCOMA DE EWING	1 AÑO Y FALLECE POR ACTIVIDAD TUMORAL
MASCULINO	13 AÑOS	OSTEOSARCOMA	1 AÑO Y CONTINUA
FEMENINA	1 AÑO 6 MESES	RABDOMIOISARCOMA	6 MESES Y FALLECIO POR ACTIVIDAD TUMORAL
MASCULINO	3 AÑOS	TUMOR DE WILMS	11 MESES Y CONTINUA
FEMENINA	14 AÑOS	ASTROCITOMA	1 AÑO Y CONTINUA
FEMENINA	14 AÑOS	OSTEOSARCOMA	1 AÑO Y FALLECE POR ACTIVIDAD TUMORAL
FEMENINA	8 AÑOS	ASTROCITOMA ANAPLASICO	5 MESE Y FALLECE POR A.T.
MASCULINO	1 AÑO	RABDOMIOSARCOMA PARATESTICULAR	1 AÑO Y CONTINUA
MASCULINO	2 AÑOS	TUMOR DE WILMS	1 AÑO Y FALLECE POR A.T.
FEMENINA	14 AÑOS	TUMOR NEUROECTODERMICO PRIMITIVO	1 AÑO Y FALLECE POR A.T Y SANGRADO.
MASCULINO	13 AÑOS	OSTEOSARCOMA	1 AÑO Y FALLECE POR A.T.

LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Hospital General de México Servicio de Oncología Pediátrica.

TIEMPO DE VERIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Un año

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con tumores sólidos malignos, en el Hospital Geral de México , el edad pediátrica.

Que reciben tratamiento antineoplásico de acuerdo a su patología de base.

Que tienen un seguimiento adecuado, sin abandonar el tratamiento

Toma de exámenes paraclínicos de Biometría Hemática, Exámen General de Orina ,Urocultivo, Hemocultivo, cultivo de secreciones, radiografías de torax en caso de requerirse

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que no se apegaron al tratamiento indicado ni a la profilaxis

Reacciones alérgicas al Trimetoprim con sulfametoxazol, que contraindicaran su uso.

Pacientes que abandonaron la terapéutica

ANTECEDENTES

Entre los países del tercer mundo el cáncer es la causa más común de muerte debida a enfermedad en niños mayores de un año, se encuentran enfermedades malignas en cerca de 1 por 10 000 niños por año y representan aproximadamente 2500 muertes anualmente. Neoplasia significa literalmente " nuevo crecimiento" , y el nuevo crecimiento es la neoplasia. El término tumor se aplicó primero a la tumefacción debida a la inflamación, También las neoplasias pueden dar lugar a tumefacción, sin embargo ahora se aplica a neoplasia. La oncología se ocupa del estudio de los tumores o neoplasias, una definición podría ser " Una neoplasia es una masa anormal de tejido con un crecimiento que sobrepasa al de los tejidos normales y no se halla coordinado con él, y que persiste con el mismo carácter excesivo una vez concluido el estímulo que provocó el cambio". (19)

Los tumores hematopoyéticos (leucemias y linfomas) constituyen cerca del 40% de las enfermedades malignas pediátricas. De los tumores sólidos que constituyen el 60% restante, la mayoría son de origen ectodérmico, como tumores encefálicos neuroblastoma, tumor de Ewing y neuroepitelioma, mientras que el resto se origina de tejido embrionario o mesenquimatosos, los signos y síntomas pueden ser sutiles

Las causas de cáncer en niños aún se desconocen, , los trastornos genéticos tienen una función importante en algunos casos, por ejemplo retinoblastoma y tumores relacionados con neurofibromatosis, el exceso cromosómico en la trisomía 21 o la inestabilidad cromosómica , como en la anemia hipoplasica de Fanconi se acompañan de mayor frecuencia de cáncer. Una gran variedad de deficiencias inmunológicas se han relacionado con un aumento de la frecuencia de muchos tipos de cancer. Una vez establecido el diagnóstico se establece el plan terapéutico entre éstos se encuentra radioterapia quimioterapia o resección en caso de ser accesible o una combinación de estas (21)

Dentro de los factores relacionados con predisposición a padecer cáncer se encuentran algunos como son influencias ambientales, raciales, factores geográficos como son hábitos alimenticios en algunas profesiones por exposición a determinadas sustancias, medicamentos tomados durante el embarazo, o durante la vida exposición a rayos ultravioleta, asbestos, el tabaco, abuso de alcohol, la herencia, alteraciones cromosómicas

Existen carcinógenos que favorecen la formación de las neoplasias, como la oncogénesis vírica se ha demostrado que existen un gran número de virus que se ha demostrado tienen implicación en la formación de cánceres, en el humano cada vez se encuentran pruebas del origen viral del cáncer. Los virus oncogénicos son de ambos tipos :Acido

desoxirribonucleico y ácido ribonucleico (DNA y RNA) . de entre ellos se encuentra virus Papiloma. hepadnavirus, papovavirus, adenovirus virus herpes tipo D entre otros. (19)

Dentro de las acciones terapéuticas necesarias para combatir el cáncer se encuentran la administración de quimioterapia, así como radioterapia, estas son causantes de disminución de las defensas naturales lo que hace que los pacientes sean propensos a presentar infecciones, principalmente por gérmenes oportunistas, debido a que se pierden por ejemplo la integridad de la piel y otras barreras de defensa, o causan disminución de neutrófilos, una de las células encargadas de actuar y combatir una infección

Dentro de los medicamentos utilizados se encuentran:

Tratamiento antineoplásico

La finalidad del tratamiento antineoplásico es la curación lo cual requiere de la erradicación de todas las células que proliferan desordenadamente fuera de todo mecanismo de control normal Anteriormente la cirugía era la única alternativa de tratamiento que existía como medida terapéutica. Actualmente otra modalidad terapéutica es la radioterapia.

Donde debe tenerse en cuenta diversos factores como son :

- a) Radiosensibilidad, que es la sensibilidad innata de las células en radiación
- b) Radiorespuesta es la evidencia clínica de regresión tumoral, después de recibir dosis moderadas de radiación
- c) Radiocurabilidad que es tal relación entre el tumor y el tejido normal y la dosis curativa puede administrarse regularmente sin lesión excesiva de tejidos normales (6,19,20,)

La quimioterapia es la terapéutica adyuvante de elección en tumores sólidos y la única forma de tratamiento de casi todas las neoplasias hematológicas.

Se trata de lograr la muerte del total de las células con el empleo de varios agentes en forma simultánea y o secuencial y existe una relación inversamente proporcional entre el tamaño de la masa tumoral y el porcentaje de respuesta al tratamiento

La mayoría de los tumores humanos no tienen un tiempo de duplicación constante, sino que un tumor a medida que aumenta de tamaño, la tasa de crecimiento disminuye, la fracción de crecimiento descende y el volumen tumoral hace una meseta lo que se conoce como crecimiento gompertziano

La mayor parte de los citostáticos actúan sobre células que se encuentran en replicación y muchos de ellos tienen toxicidad selectiva en determinada fase del ciclo celular

El ciclo celular es el periodo de tiempo y el conjunto de modificaciones que sufre una célula desde su formación por división de otra preexistente hasta que se divide originando dos células hijas Un ciclo celular típico posee cuatro fases sucesivas: G1, S, G2 y M. La interfase comprende el tiempo en el que duplica sus elementos, fase S o de síntesis precedida de la fase G1 y posteriormente la fase G2, y finalmente fase de división o de mitosis fase M. El tiempo de duración del ciclo celular varía de una célula a otra y la diferencia se debe a las variaciones en la duración de la fase G1.

De ello se desprende que los antineoplásicos se dividen de acuerdo a la fase del ciclo celular en la que actúan.

Alcaloides de la Vinca: fase específicos fase M (mitosis)

Antibióticos antracíclicos : ciclo inespecíficos a nivel de DNA

Antimetabolitos: fase específicos fase S

Alquilantes: ciclo-específicos a nivel de DNA

De acuerdo a su mecanismo de acción se dividen en:

AGENTES ALQUILANTES

- Mostazas nitrogenadas
Metocloretamina, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Clorambucil, Melfalan
- Etilaminas:
Hexametilamina
Alquilsulfonatos
Busulfán
Nitrosureas
Carmustina, Lomustina
Tiazinas
Dacarbazina

ANTIMETABOLITOS

- Análogos del ácido Fólico:
Metotrexate
- Análogos de la pirimidina:
Citarabina
- Análogos de la purina
6 Mercaptopurina, 6 Tioguanina, 2 deoxicoformicin.

PRODUCTOS NATURALES

- Alcaloides de la Vinca
Vincristina, Vinblastina, Vindesina
- Epipodofilotoxinas
Etopósido, Tenipósido
- Antibióticos antitumorales
Doxorrubicina, Epirubicina, Daunorrubicina, Idarrubicina Mitoxantrona, Bleomicina

AGENTES DIVERSOS

- Metales pesados
Cisplatino
Hidroxiurea, Procarbazina, L- Asparaginasa

De los más utilizados en Pediatría se encuentran:

L-ASPARAGINASA: Enzima derivada de *Escherichia coli*.

Específico de fase G1 Hidroliza la asparagina, aminoácido esencial de las células tumorales

Dentro de sus efectos tóxicos a nivel hematológico se encuentran pruebas de coagulación alteradas por disminución de la síntesis de proteínas (fibrinógeno y factores de coagulación en particular AT III)

BLEOMICINA

Antibiótico Antitumoral

Ciclo dependiente con mayor efecto en fase G2 y M. Rompe las cadenas dobles y sencillas del ADN lo cual es mediado por radicales libres de oxígeno que son producidos por la formación del complejo bleomicina-hierro-oxígeno, siendo el primer paso la unión de la bleomicina al ADN.

Toxicidad hematológica: leve y poco frecuente

ARABINOSIDO DE CITOCINA

Antimetabolito antagonista de la pirimidina.

Fase S dependiente, detiene la progresión de G1 a S. Es metabolizado por las deoxicitidinquinazas para formar Ara-CTP que actúa como un inhibidor competitivo de la ADN-polimerasa, después de su incorporación en las cadenas de ADN. No actúa en células en reposo.

Toxicidad hematológica: leucopenia y trombocitopenia con nadir entre 5 a 7 días o hasta 28 días con dosis altas y recuperación en 2 a 3 semanas; anemia con cambios megaloblásticos.

CICLOFOSFAMIDA

Agente alquilante. Ciclo dependiente, no específico de fase, con mayor actividad en células de rápida proliferación. Como agente alquilante previene la división celular, en principio por la formación de enlaces cruzados, entre las bandas de ADN. Como la célula continúa la síntesis de otros elementos como ARN y proteínas este desequilibrio lleva a la muerte celular.

Toxicidad hematológica: leucopenia con nadir entre 8-14 días y recuperación en 1 a 2 semanas así como trombocitopenia menos severa que con otras drogas.

CISPLATINO

Metales pesados, semejante a los agentes alquilantes.

Mecanismo no es específico de fase pero las células son más sensibles en fase G1. Forma enlaces covalentes con las bases de ADN y se une a proteínas nucleares y citoplásmicas.

Toxicidad hematológica: leucopenia, y trombocitopenia no limitantes de la dosis.

CLORAMBUCIL

Agente alquilante.

Es ciclo dependiente no específico de fase. Produce enlaces cruzados con el ADN por activación de cadenas cloretil, dando lugar a un intermediario inestable el etileneamina.

Toxicidad hematológica: leucopenia y trombocitopenia relacionadas con la dosis: puede haber efecto acumulativo limitante de dosis en algunos pacientes.

DAUNORRUBICINA

Antibiótico antitumoral antracíclico

Ciclo dependiente actúa en todas las fases del ciclo celular, pero más en la fase S. Se une al ADN inhibiendo su replicación y la síntesis de ARN dependiente de ADN al intercalarse entre los pares de bases del ADN

Toxicidad hematológica:

Leucopenia con nadir entre 7 a 14 días con recuperación en 2 a 3 semanas después: anemia y trombocitopenia.

DEXAMETASONA

Potente corticoesteroide adrenal

Tiene actividad antiinflamatoria, inmunosupresora, antineoplásica, antiemética y muy poca actividad mineralocorticoide.

Como agente antitumoral se une a receptores específicos dentro de la célula tumoral para formar un complejo esteroide-receptor, el cual se une a la cromatina nuclear alterando la síntesis de proteínas y ARN m dentro de la célula, inhibiendo de esta forma la progresión del ciclo celular.

Toxicidad hematológica: leucocitosis.

DOXORRUBICINA

Antibiótico antitumoral antracíclico derivado del *Streptomyces peucetius* variedad caesius.

Es ciclo dependiente y actúa en todas las fases del ciclo principalmente en fase S. Tiene varios mecanismos de acción:

- 1) Se intercala entre los pares de bases del ADN lo que ocasiona interferencia con la síntesis de ADN
- 2) formación de complejos con el hierro o el cobre que contribuyen a la cardiotoxicidad por la formación de radicales libres de oxígeno.
- 3) Unión covalente del ADN al metabolito 7-deoxiglícóna.
- 4) Formación de radicales libres de oxígeno ocasiona peroxidación de los lípidos de membrana, ruptura de las bandas de ADN, oxidación directa de bases de purina o pirimidina tioles y aminos que están fuertemente asociados con la cardiotoxicidad
- 5) Inhibición de la ADN topoisomerasa I

Toxicidad hematológica: leucopenia, dosis limitante y anemia y trombocitopenia, El nadir ocurre entre el día 10 a 14 con recuperación hacia el día 21.

EPIRRUBICINA

Antibiótico antitumoral antracíclico análogo de la doxorubicina

Acción ciclo-dependiente, actúa en todas las fases del ciclo celular pero más en la fase S. Se intercala dentro del ADN para inhibir la síntesis de ácidos nucleicos y también inhibe la actividad de ADN y ARN polimerasas así como de la topoisomerasa II.

Toxicidad hematológica: leucopenia limitante de dosis anemia, trombocitopenia, con nadir alrededor del día 14.

ETOPOSIDO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Derivado semisintético de la epipodofilotoxina un compuesto natural extraído del *Podophyllum peltatum*.

Ciclo dependiente; actúa sobre fase S tardía y principalmente en fase G2. Inhibe la topoisomerasa II induciendo ruptura de las cadenas de ADN. Causa inhibición de las metafases previniendo tal vez que las células entren en mitosis. Otro mecanismo es la activación microsomal de intermediarios capaces de generar radicales libres de oxígeno.

FLUDARABINA

Antimetabolito de las purinas

Es similar al de otros análogos de nucleósidos como el ara-C. La fludarabina es rápidamente defosforilada en el suero a 2-fluoro-ara-A el cual entra a la célula y es fosforilado a 2-fluoro-ara-ATP por la deoxicitidincinasa y otras cinasas. La reducción en la síntesis de ADN celular es proporcional a la concentración de 2-fluoro-ara-ATP.

Toxicidad hematológica: leucopenia (principalmente linfopenia y granulocitopenia) y trombocitopenia relacionadas con la dosis, puede ser acumulativa y rara vez es limitante de dosis. La anemia es menos frecuente.

HIDROCORTISONA

Potente corticoesteroide adrenal.

Tiene actividad antiinflamatoria, inmunosupresora, antineoplásica y muy poca actividad mineralocorticoide. Se une a receptores específicos dentro de la célula tumoral para formar un complejo esteroide-receptor, el cual se une a la cromatina nuclear alterando la síntesis de proteínas y ARN dentro de la célula inhibiendo de ésta forma la progresión del ciclo celular.

Toxicidad hematológica: leucocitosis.

HIDROXIUREA

Sustancias diversas, Antimetabolito

Específico de fase S, aunque es posible que también detenga la célula en fase G1 del ciclo celular. Inhibe la síntesis de ADN inhibiendo la ribonucleosido reductasa, enzima que cataliza la conversión de ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos, un paso crucial en la síntesis de ADN. También inhibe la incorporación de timidina al ADN ocasionando daño directo al mismo.

Toxicidad hematológica: leucopenia que puede ser limitante de dosis, trombocitopenia, anemia, y eritropoyesis megaloblástica.

IDARRUBICINA

Antibiótico antitumoral antracíclico. Ciclo dependiente, actúa en todas las fases del ciclo celular pero más en fase S y M. La idarrubicina (4-demetoxidaunorrubicina) se liga al ADN con un efecto inhibitorio sobre las ADN-polimerasas y es más eficaz que la daunorrubicina en la inhibición de la síntesis de ARN. Incluye escisión del ADN, generación de radicales libres e interacciones con la membrana celular.

Toxicidad hematológica: leucopenia dosis con nadir en el día 10; trombocitopenia y anemia.

IFOSFAMIDA

Alquilante. Ciclo dependiente fase S. Su activación metabólica lleva a la formación de metabolitos altamente reactivos capaces de producir enlaces covalentes con proteínas y ADN.

Toxicidad hematológica: leucopenia dosis limitante con nadir entre los días 7 y 10, anemia y trombocitopenia menos frecuentes.

METOTREXATE

Antimetabolito. Específico de fase S. Análogo del ácido fólico que inhibe competitivamente a la dihidrofolato-reductasa, enzima que convierte el dihidrofolato en tetrahidrofolato vital para la transferencia de un carbono necesario para la síntesis del ácido timidínico (ADN) y ácido inosínico (ARN). Las células leucémicas tienen incrementada la síntesis de ácidos nucleicos y por lo tanto son más afectadas por la acción del metotrexate que las células normales.

Toxicidad hematológica: leucopenia y trombocitopenia relacionadas con la dosis y con el tiempo de exposición a la droga, la anemia es menos frecuente.

MITOXANTRONA

Antibiótico antitumoral derivado de la antracenediona. Ciclo inespecífico, produce enlaces cruzados en las cadenas de ADN (guanina-citosina) entre éstas y proteínas, inhibiendo así la síntesis de ADN y ARN.

Toxicidad hematológica: principalmente leucopenia con nadir en el día 12; anemia y trombocitopenia menos frecuentes.

MOSTAZA NITROGENADA

Prototipo de agente alquilante polifuncional.

Ciclo-dependiente principalmente en fase G₂ y S. El proceso básico de alquilación implica el ataque químico de un grupo alquilo hacia importantes nucleófilos celulares como son los grupos fosfato, amino, hidroxilo, sulfidrilo, carboxilo e imidazol en las bases de ADN que son los blancos para la formación de este tipo de enlaces covalentes.

Toxicidad hematológica: mielosupresión dosis limitante; linfopenia las primeras 24 horas, leucopenia y trombocitopenia en 8 días que se recupera en 3 semanas.

PREDNISONA

Glucocorticoide sintético.

Actividad antiinflamatoria, inmunosupresora, mineralocorticoide mínima y antineoplásica. Como agente antitumoral se une a receptores específicos dentro de la célula para formar un complejo esteroide-receptor; éste complejo se une a la cromatina, altera la síntesis de proteínas y ARN e inhibe la progresión del ciclo celular.

Toxicidad hematológica: leucocitosis con neutrofilia y trombocitosis.

PROCARBAZINA

Sustancias diversas. Agente alquilante.

Ciclo inespecífico con mayor actividad en fase S y G₂. Altera los procesos de transmetilación de los ácidos nucleicos; su autooxidación produce radicales libres que lesionan el ADN. Inhibe la síntesis de proteínas ARN y ADN.

Toxicidad hematológica: leucopenia y trombocitopenia que dura 2 a 3 semanas después de suspendida la droga: la anemia es menos frecuente

TENOPOSIDO

Derivado semisintético de una epipodofilotoxina extraída del *Podophyllum peltatum*.

Sincronizador celular. Bloquea la célula en metafase, causando inhibición de la mitosis y probablemente también actúa en la interfase G2-M

Toxicidad hematológica leucopenia dosis limitante, con nadir de 10 a 14 días iiiiiiiiii; anemia y trombocitopenia menos frecuente.

6-TIOGUANINA

Antimetabolito antagonista de las purinas

Acuta en fase S dependiente. Se transforma en un ribonucleótido que impide la formación de bases purínicas e inhibe la síntesis de ácidos nucleicos tras incorporarse al ADN. Se inactiva por metilación

Toxicidad hematológica: leucopenia y trombocitopenia, con nadir entre 10 a 14 días.

VINBLASTINA

Alcaloide natural aislado de la *Vinca rosea*.

Dependiente de fase M. Causa detención de la mitosis al unirse a la tubulina, inhibiendo su polimerización para formar microtúbulos.

Toxicidad hematológica: leucopenia dosis limitante, anemia y trombocitopenia

VINCRISTINA

Alcaloide natural aislado de la *Catharanthus rosea*.

Fase M dependiente. Inhibe la formación de microtúbulos por cristalización de proteínas del huso, deteniendo la metafase en el proceso de división celular. También inhibe la síntesis de ARN.

Toxicidad hematológica: mielosupresión leve y ocasional

VINDESINA

Alcaloide de la vinca semisintético.

Inhibe la mitosis, interrumpiendo el ciclo celular en metafase.

Toxicidad hematológica: leucopenia que puede ser dosis limitante, con nadir entre 4 y 10 días. Anemia y trombocitopenia menos frecuentes. (6,20,21)

El sistema inmune es el responsable de reconocer sustancias extrañas al organismo llamadas antígenos (Ag), eliminarlas y "recordar" que estuvieron presentes en el mismo, de tal forma de una nueva exposición al Ag produce una respuesta inmunológica. También se sabe que este sistema es responsable de la eliminación de células malignas. Se deduce que el sistema inmune ha fallado en cumplir apropiadamente sus funciones en caso de desarrollarse neoplasias.

La respuesta inmunológica se lleva a cabo por dos vías:

- a) Respuesta humoral: los linfocitos B reconocen y atacan al Ag y las células plasmáticas formadas producen anticuerpos contra el Ag específico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- b) En las respuesta celular, los linfocitos T (cooperadores, o citotóxicos) reconocen el agente agresor, matan directamente a los invasores o inducen la producción de Ac.
- c) El concepto conocido como "inmunitada natural" implica que si el sistema inmune es capaz de reconocer a las células tumorales, como extrañas, lo que es llevado a cabo por las células NK y los macrófagos. (6,20)

Alteraciones de la inmunidad humoral y celular

Las inmunoglobulinas juegan un papel importante contra las infecciones bacterianas. Ejemplos de alteración inmune celular son la Leucemia y el Mieloma múltiple donde existe una síntesis disminuida de inmunoglobulinas con infecciones piógenas recurrentes, lo mismo que la esplenectomía donde además de las infecciones por bacterias encapsuladas puede haber infecciones graves por staphylococcus y bacilos gramnegativos. Alteraciones en la inmunidad celular se presentan en enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin que predisponen al desarrollo o reactivación de infecciones por organismos bacterianos intracelulares: virus, hongos o protozoarios y micobacterias (3,20)

Neutropenia : las alteraciones cualitativas y cuantitativas de los neutrófilos son las principales responsables de infecciones por bacterias y hongos. El número de infecciones bacterianas y micóticas aumenta dependiendo de la profundidad y duración de la neutropenia. La cifra crítica que predispone da un mayor riesgo de infección es de 500 neutrófilos /mm³ o menos (1)

Gérmenes causantes de infección.

Prácticamente todos los organismos pueden ser responsables de cuadros de infección durante el período de neutropenia y el predominio ha variado con el tiempo. En la década de los 70s las infecciones eran debidas a gérmenes gramnegativos; posteriormente en la década de los 80; aumentaron las infecciones por grampositivos debido al uso de antibióticos de amplio espectro empíricamente dirigidos contra gramnegativos y el uso rutinario de catéteres intravenosos entre otros factores. Así como incrementaron en las infecciones por hongos hasta en un 20%. Los microorganismos causantes de infección son en gran medida provenientes de la flora endógena del paciente, transmitidos por el personal médico y paramédico o introducidos a través de procedimientos invasivos. En más de 50% de los episodios de fiebre no es posible establecer el diagnóstico etiológico y se presentan como fiebre de origen desconocido.

El espectro de gérmenes cambia de acuerdo al tiempo de evolución del episodio febril : en los primeros 5 días 50% de las infecciones son por bacterias grampositivas 40% por gramnegativas y 10% por hongos. Después de este tiempo los grampositivos son responsables del 30% de las infecciones, los gramnegativos del 30% y los hongos de 40% siendo las especies de candida las que se encuentran con mayor frecuencia. (6,9,12,20)

En el Hospital General de México el 93% de los pacientes con padecimientos hematológicos que mueren por complicaciones infecciosas presentan invasión por especies de *Candida* en algún órgano de la economía.

De los gramnegativos, las enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* de tubo digestivo se aíslan con mayor frecuencia y son infecciones de elevada mortalidad, motivo por el cual es imperativo el inicio de tratamiento antibiótico empírico con amplia cobertura para gramnegativos.

Los grampositivos de la mucosa orofaríngea como *Streptococcus viridans* o de la piel como *Staphylococcus aureus*, o epidermidis *Corynebacterium sp* o *Bacillus sp* pueden causar bacteriemia con una mortalidad significativa si no se tratan de forma oportuna.

En la infección por hongos el principal factor predisponente es la neutropenia favorecida en muchas ocasiones por ulceración de mucosas requiriendo tratamiento con antibióticos y esteroides, nutrición parenteral etc. Excepcionalmente son responsables del primer episodio febril en un paciente neutropénico teniendo en cambio un papel importante en la etiología de infecciones secundarias durante el tratamiento antibacteriano empírico (12,20)

Trimetoprim con sulfametoxazol como profiláctico en pacientes con neutropenia.

La infección es causa de mortalidad en pacientes con granulocitopenia; las infecciones en estos pacientes usualmente son causadas por gérmenes aeróbicos gram negativos que colonizan el canal alimentario. Se han implementado diversas medidas para reducir el crecimiento de estos gérmenes como antibióticos no absorbibles de amplio espectro como medida protectora, usándose con éxito en muchos centros (9,18)

Trimetoprim con Sulfametoxazol

La mayoría de los microorganismos gram negativos y grampositivos son sensibles al TMP. SMX pueden desarrollar resistencia cuando se usan de forma aislada.

Su acción resulta de sus acciones sobre dos pasos de la vía enzimática para la síntesis de ácido tetrahidrofólico. La sulfonamida inhibe la incorporación de ácido para amino benzoico en el ácido fólico y el trimetoprim previene la reducción del dihidrofolato a tetrahidrofolato. Además el trimetoprim es un inhibidor de alta selectividad de la dihidrofolato reductasa de organismos inferiores. Esta función es crucial en todas las especies.

Existe una relación óptima de las concentraciones de los dos agentes para el sinergismo y es igual a la relación de las concentraciones inhibitoria mínimas de los fármacos actuando en forma independiente. La relación es de 20 partes de sulfametoxazol por cada parte de trimetoprim.

Después de una sola dosis oral del preparado combinado, el trimetoprim se absorbe con mayor rapidez que el sulfametoxazol. Las concentraciones máximas sanguíneas de trimetoprim por lo general se alcanzan en 2 horas en la mayoría de los pacientes, mientras que las concentraciones máximas de sulfametoxazol se producen 4 horas después de la administración de una sola dosis oral. Las vidas medias del trimetoprim y el sulfametoxazol son de alrededor de 11 y 10 horas respectivamente.

El trimetoprim se distribuye y concentra con rapidez en los tejidos y cerca del 40% se une a las proteínas plasmáticas en presencia de sulfametoxazol. El volumen de distribución de la trimetoprima es casi nueve veces mayor que el del sulfametoxazol. El fármaco penetra con facilidad en el líquido cefalorraquídeo y el esputo también en bilis, y casi el 65% del sulfametoxazol se une a las proteínas plasmáticas.

Alrededor del 60% de la trimetoprim administrada y un 25 a 50% del sulfametoxazol en 24 hrs excretan por la orina.

Dentro de los efectos indeseables, se encuentran megaloblastosis, leucopenia, o trombocitopenia. Cerca del 75% de los efectos adversos afectan a la piel como dermatitis exfoliativa, el síndrome de Steven-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), son raros y ocurre principalmente en individuos añosos. Náuseas y vómitos constituyen la mayor parte de las reacciones gastrointestinales, siendo la diarrea ocasional. La glositis y la estomatitis son comunes. Se ha observado ictericia leve y transitoria, y parece tener las características histológicas de la hepatitis colestásica alérgica. Las reacciones del Sistema Nervioso Central consisten en cefalea, depresión, y alucinaciones, manifestaciones que se sabe son producidas por las sulfonamidas. Dentro de las reacciones hematológicas se encuentran la anemia (aplásica, hemolítica y macrocítica), trastornos de la coagulación granulocitopenia, agranulocitosis, púrpura, púrpura de Henoch Schonlein y sulfohemoglobinemia. Puede producirse una alteración permanente de la función renal en individuos con nefropatía (18).

Los pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA) reaccionan de forma adversa cuando se administra TMP SMX para tratar infección debida a *P. Carinii*, presentando fiebre, malestar, erupción y o pancitopenia; sin embargo se continua con el tratamiento solo reduciendo la dosis.

Para tratar infecciones por *Pneumocystis carinii*, el tratamiento con altas dosis de la combinación es efectivo para esta grave infección en los pacientes con SIDA o neutropenia grave; la incidencia de efectos colaterales es alta. Se han utilizado con éxito dosis orales menores.

La profilaxis en pacientes neutropénicos: se ha demostrado su efectividad con dosis bajas de 150 mg/m² SC de trimetoprim, para *Pneumocystis carinii*. Además se observó una protección significativa contra la sepsis causada por bacterias gramnegativas con la utilización de 800 mg de sulfametoxazol más 160 de trimetoprima dos veces por día en los pacientes con neutropenia grave.

Otro tipo de medidas utilizadas en mejora del paciente, se encuentra la aplicación o colocación de catéteres a permanencia, los cuales pueden ser sujetos de sufrir contaminación o infección.

Estos niños tienen acceso venoso limitado y los catéteres facilitan la administración de productos hemáticos y quimioterapia a largo plazo, y son bien aceptados por los pacientes, la mayor complicación asociada con los catéteres es la infección.

Las infecciones son la complicación más frecuente en el paciente con neoplasia hematológica y tratamiento con quimioterapia y radioterapia. Los enfermos inmunocomprometidos tienen un riesgo elevado para el desarrollo de infecciones, debido a la pérdida o deficiencia de los mecanismos básicos de defensa del organismo como son pérdida de la integridad de piel y mucosas. Neutropenia, inmunosupresión, microflora

endógena y gérmenes hospitalarios, cuerpos extraños : procedimientos invasivos, desnutrición y alimentación parenteral (9, 18, 20)

Alteración de los mecanismos de defensa:

Ruptura de barreras físicas.

La piel y las mucosas son la primera barrera de defensa contra la infección por lo que la pérdida de la integridad por la colocación de catéteres intravenosos tunelizados o no, múltiples venopunciones , aspirados y biopsia permiten la entrada a gérmenes que colonizan inicialmente en forma local, estableciendo la puerta de entrada para una infección diseminada La lesión de la mucosa del tubo digestivo producida por quimioterapia y o radioterapia y enfermedad periodontal previa y lesiones secundarias a infección por herpes o Candida constituyen las principales vías de entrada a procesos sépticos (7, 20)

Los niños con cáncer frecuentemente desarrollan fiebre durante el periodo de neutropenia resultado de su enfermedad o por la quimioterapia citotóxica La fiebre puede ser un signo clínico de bacteremia con progresión hacia septicemia con un resultado fatal. Los niños con cáncer que desarrollan fiebre con una cuenta total de neutrofilos menor de 500 por mm³, se admiten en un hospital para antibioticoterapia intravenosa, y una observación estrecha mientras se recuperan de la neutropenia

La indicación de la terapia antimicrobiana para pacientes febriles ha sido ampliamente estudiada sin embargo, la duración de la terapia antimicrobiana y el tiempo elegido para la hospitalización, no ha sido bien establecida. Muchas investigaciones concluyen que los pacientes deberían estar en el hospital y recibir terapia con antibióticos de amplio espectro mientras se recuperan de la neutropenia. Sin embargo la hospitalización prolongada dá como resultado un riesgo de exposición a patógenos nosocomiales, toxicidad de las drogas y a efectos psicológicos deletereos, en el niño y en su familia El costo de la hospitalización prolongada de los episodios febriles es enorme, por lo tanto se debe acortar la duración de hospitalización por fiebre y neutropenia

Muchos reportes dividen en categorías como alto o bajo riesgo de neutropenia y su manejo en los pacientes pediátricos , en base en la cuenta de neutrofilos duración de la neutropenia, disminución de la fiebre, apariencia física, y estado en remisión de la enfermedad

Se ha dicho que los pacientes con cancer tienen riesgo de desarrollar infecciones serias cuando es un reciente diagnóstico, mal estado general, cuenta de neutrofilos menor de 200 por mm³, o neutropenia prolongada mayor de 7 días

Pacientes con riesgo bajo son usualmente aquellos que se encuentran en fase de remisión de su proceso maligno, con buen estado general , neutropenia por menos de 7 días y existe evidencia de recuperación en médula ósea. (1,6)

La duración necesaria de hospitalización, en pacientes con cáncer o que desarrollan episodio de fiebre durante el periodo de neutropenia no esta bien establecido En un estudio clínico de investigación, el discontinuar la terapia antimicrobiana antes de recuperarse de la neutropenia tiene una alta incidencia de recurrencia de fiebre (14)

Es importante en el tratamiento del proceso infeccioso el uso de profilaxis principalmente durante la neutropenia y las medidas preventivas deben concentrarse en disminuir la frecuencia de infecciones bacterianas y micóticas para evitar la necesidad de iniciar tratamiento empírico. Estudios han demostrado disminución en el número de complicaciones infecciosas.

Los objetivos de la profilaxis son:

1 - Disminuir la adquisición y colonización por gérmenes presentes en fuentes ambientales como son alimentos, agua, aire, contacto con personal paramédico etc, a través de diferentes métodos de aislamiento, rigurosas medidas de asepsia en el cuidado de catéteres, disminuir al máximo los procedimientos invasivos, procesamiento de alimentos y estrictos cuidados en la higiene del enfermo.

2 - Manipular la flora propia del enfermo y limitar la adquisición de nuevos organismos durante la hospitalización, lo cual se logra con la administración de quimioprofilaxis antibacteriana y antimicótica.

Con diferentes esquemas:

Trimetoprim con sulfametoxazol (160/800 mg vía oral cada 12 horas)

Ciprofloxacina 250 mg VO cada 12 hrs

Norfloxacina 400 mg VO cada 12 hrs

Ofloxacina 200 mg VO cada 12 hrs

Antimicótica:

Nistatina 100,000 U (1 gotero) VO cada 4 hrs o

Ketoconazol 400- 600 mg / día VO o

Fluconazol 100 - 400 mg / día VO

3.- Acortar la duración y profundidad de la neutropenia y mejorar la respuesta humoral con el uso de Factores estimulantes de colonias granulocíticas (Neupogen) o factor de estimulante de colonias granulocitos monocitos (Leucomax), inmunoglobulinas, vacunas etc (4,17)

La neutropenia es el principal factor de riesgo para el desarrollo de infecciones y los lineamientos habituales para el inicio de tratamiento antimicrobiano como la identificación del germen causal previo al inicio del tratamiento no son válidos en estos casos, alrededor de 50% de los pacientes fallecen dentro de la primeras 72 horas de iniciado el proceso febril si no se inicia tratamiento empírico inmediato.

Cuando aún con las medidas de aislamiento y profilaxis antibacteriana y o antimicótica hay elevación de la temperatura a 38.5oC o más asociada con la severidad y duración de la neutropenia, se justifica plenamente el inicio de tratamiento antimicrobiano empírico, combinando un B- lactámico (cefalosporina de tercera generación, carboxipenicilina, ureidopenicilina o carbapenem) más un aminoglucósido. Esta es la asociación más frecuentemente utilizada por su amplia cobertura con interacción sinérgica frente a gramnegativos, prevención del desarrollo de resistencia y alta eficacia contra *Pseudomonas aeruginosa*.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Una vez iniciado el tratamiento empírico la respuesta se valora a las 72 hrs siendo diferente la conducta de acuerdo a la evolución de la fiebre, como se demuestra a continuación:

1 - Afebril: desaparición o modificación de la fiebre junto con mejoría clínica del enfermo a partir de iniciado el tratamiento

2 - Febril : se deberán tomar nuevos cultivos para bacterias y hongos y se agregará al manejo inicial un glicopéptido (vancomicina o teicoplanina) para reforzar la cobertura frente a gérmenes grampositivos y por la presencia de catéteres intravenosos.

Si después de 72 hrs de haber agregado un glicopéptido la fiebre persiste, se debe agregar anfotericina B en forma precoz (tercero o cuarto día) o tardía (séptimo o décimo día) con o sin modificaciones del esquema inicial

En base a los hallazgos de exploración, se valora agregar aciclovir o factor de transferencia si hay gingivitis, mucositis ulcerada o un proceso viral establecido

Si existe un foco infeccioso clínico evidente (vías respiratorias , cavidad oral , piel) se deberá administrar tratamiento con antibióticos

La aparición de un segundo episodio febril después de una respuesta inicial al tratamiento empírico éste suele estar producido por superinfecciones bacterianas resistentes a drogas o por hongos.

No está bien establecida la duración óptima del tratamiento antimicrobiano empírico exista o no documentación clínica o bacteriológica, pero como norma general se mantiene hasta la recuperación de la neutropenia, cuando los pacientes evolucionan favorablemente y se continúa el tratamiento un mínimo de 5 a 7 días después que la fiebre desaparece. La persistencia de la fiebre tras la recuperación de los neutrófilos debe hacer sospechar infección viral o micótica (6,17)

De lo anterior se derivan las siguientes conclusiones :

- a) Extremar al máximo las medidas profilácticas
- b) Inicio precoz del tratamiento empírico ante la aparición de fiebre
- c) Realizar todos los estudios necesarios para tratar de identificar al germen causante de infección
- d) Mantener el tratamiento antimicrobiano hasta 7 días después de recuperación de la neutropenia y hasta la desaparición de datos clínicos de infección (piel, mucosas, catéter, estado clínico) y erradicación bacteriológica de la infección
- e) Deben administrarse tratamientos completos, tanto antibacterianos como antimicóticos , debido a que las infecciones pueden reactivarse en posteriores periodos de neutropenia.

Evaluación del riesgo de infección en el paciente neutropénico

La asociación de neutropenia e infección en pacientes con neoplasia que reciben tratamiento mielosupresor, ha sido establecida desde hace tres décadas

La observación original de Bodey y colaboradores, mostró que el riesgo de infección aumenta con una cuenta de neutrófilos menor de 1000/ mm³ y es aún mayor con neutrofilos por debajo de 100/mm³ La duración de la neutropenia también influye en el

riesgo de infección , ya que los pacientes con neutropenias de corta duración (menos de 7 a 10 días) tienen menor posibilidad de desarrollar infección y responden mejor al tratamiento empírico que aquellos con neutropenias prolongadas (mayor de 15 días) y severas

Hasta hace poco , todos los pacientes neutropénicos febriles se hospitalizan para tratamiento antimicrobiano intravenoso empírico , lo que ha sido considerado necesario , debido a que un gran número de episodios febriles por neutropenia grave y prolongada, son causados por patógenos bacterianos y micóticos , asociado con complicaciones que incluyen choque séptico y muerte a menos que sean tratados en forma rápida y agresiva.

En los últimos años se ha introducido el concepto de evaluación del riesgo de infección durante la fase inicial de un episodio febril, lo que permite identificar subgrupos de pacientes con diferentes grados de riesgo, relacionado a factores como presencia de enfermedades concomitantes, estado de la neoplasia subyacente y otras características clínicas. La capacidad de identificar enfermos de riesgo , ha permitido cuestionar la práctica estándar de hospitalización en todos los pacientes neutropénicos febriles para antibioticoterapia, así como evaluar nuevas modalidades de tratamiento y la forma en que pueden ser administrados. Lo anterior debe ser ampliamente considerado, en relación al análisis de costo-beneficio , hospital -paciente.

El modelo de evaluación de riesgo establecido por Talcott y colaboradores permite dividir a los pacientes en cuatro grupos en base solamente a información clínica el primer día del episodio febril.(17)

Grupo 1: Paciente hospitalizado con neoplasia hematológica o Trasplante de medula osea (TMO) , son de alto riesgo , con morbilidad de 35% y mortalidad del 13%

Grupo 2: Paciente externo, con enfermedad concurrente (hipotensión, , disfunción orgánica, sangrado no controlable). Son de alto riesgo, complicaciones graves de 40% y mortalidad del 12%

Grupo 3: Paciente externo, sin enfermedad concurrente, pero con neoplasia progresiva no controlada. Riesgo alto a moderado , morbilidad del 25% y mortalidad del 18%

Grupo 4: Paciente externo, con neoplasia controlada, sin enfermedad concurrente, constituyen el 30 a 40% del total de los enfermos. Riesgo bajo menos del 3% desarrollan complicaciones graves y la mortalidad no está relacionada a procesos infecciosos (6,17)

En base a lo anterior se evalúan nuevas estrategias de trabajo como son:

a) Egreso hospitalario temprano con tratamiento antibiótico parenteral, administrado en casa . : pacientes con bajo riesgo, inician tratamiento antimicrobiano IV en el hospital y después de 48 horas de observación con buena respuesta y clínicamente estables, son egresados y se proporciona el medicamento para completar el tratamiento en casa IV

b) Tratamiento antimicrobiano oral intrahospitalario. Se comprobó el uso de ofloxacina oral (400 mg dos veces al día), contra el doble esquema intravenoso estándar. El porcentaje de respuestas fue similar con ambos esquemas de tratamiento. Otro esquema es cipofloxacina más amoxicilina con clavulanato contra ceftazidima (15,2^a)

NEUMONÍA POR PNEUMOCISTIS CARINII

Es una infección oportunista. En los últimos años ha incrementado su frecuencia, paralela a los avances en el tratamiento de enfermedades inmunológicas y neoplásicas.

Su identificación se realiza con secuencias de ADN que codifican al RNA ribosómico y se demostró que *Pneumocystis carinii* tiene mayor similitud con ciertos hongos que con protozoarios. La pared del quiste contiene quitina, B1 y 3 glucano que son componentes comunes de las paredes de células micóticas aunque también se hallan en ciertos protozoarios y algas. Sin embargo, a diferencia de los hongos, la pared del quiste no contiene ergosterol ni el factor 3 de elongación proteica característico. Los fármacos con actividad contra *P. Carinii* tienen efecto contra protozoarios. Entre ellos pentamidina, trimetoprim-sulfametoxazol y pirimetamina-sulfadiacina.

Se han identificado tres formas de desarrollo de este microorganismo: quistes, "esporozoitos" y trofozoitos. Los quistes existen en el tejido pulmonar y secreciones respiratorias como estructuras esféricas, miden aproximadamente 5 milimicras de diámetro. Pueden contener hasta 8 cuerpos ovales o esporozoitos de 1^a 1 milimicras de diámetro. Con menos frecuencia una tercera estructura extraquistica pleomórfica (trofozoito), con tamaño entre 2 y 5 milimicras de diámetro; se identifica en relación con quistes. (21,20,22)

Transmisión y epidemiología

Su transmisión es por vía aérea, se produce en niños con afección de las defensas, reportándose brotes en familias o en grupos de pacientes con cáncer hospitalizados en contacto íntimo, lo que sugiere la importancia del contagio en la diseminación de la enfermedad.

Los microorganismos se descubren en el esputo, secreciones faríngeas o aspirados traqueales de pacientes sintomáticos. Se ha demostrado que los quistes sobreviven en muestras desecadas de pulmón mantenidas a temperatura ambiente durante varios meses. Por lo tanto se concluyó que la enfermedad se localiza a nivel de pulmones lo que sugiere que la enfermedad ocurre como resultado de la inhalación del microorganismo. Por lo que el aislamiento de las vías respiratorias en pacientes sintomáticos previene la exposición a otros enfermos altamente susceptibles. No hay datos que apoyen el aislamiento de estos pacientes de los individuos sanos.

La infección asintomática por *P. Carinii* es prevalente en seres humanos. En estudios serológicos se ha demostrado que más de 90% de los adultos tienen anticuerpo contra este microorganismo y que aproximadamente 75% tiene anticuerpo adquirido antes de cumplir los cuatro años de edad.

Entre los niños con Síndrome de inmunodeficiencia adquirida la neumonitis por *P. carinii* puede ocurrir a cualquier edad aunque es más frecuente entre los tres y los seis meses.

PATOGENIA

La baja virulencia de *P. carinii* está recalcado por la afección baja en huéspedes indemnes, rara vez causa enfermedad pulmonar en individuos sanos a menos de que sea provocada.

Afecta más a individuos con leucemias agudas y linfomas que en aquellos que padecen tumores sólidos, así como el tipo de quimioterapia con o sin radioterapia.

Además, al relacionarse la desnutrición se ha asociado como otro factor del huésped que determina el desarrollo de infecciones por este microorganismo. Se ha informado de casos en pacientes con hipogammaglobulinemia congénita y adquirida, inmunodeficiencia combinada grave, inmunodeficiencias parciales y estados de inmunodeficiencia secundarios.

La deficiencia de IgA (Inmunoglobulina tipo A) no muestra susceptibilidad incrementada, los valores de IgA secretoria son normales en los pacientes afectados o en casi todos.

Las concentraciones de IgG (Inmunoglobulina G) aumentan en suero entre 4 a 6 semanas después de la infección y se cree que brindan inmunidad permanente a los que la padecen.

Es posible que el anticuerpo específico fije el complemento a la superficie de *P. carinii* lo que permite la posterior fagocitosis por macrófagos alveolares.

La inmunidad celular juega un papel importante. Existe capacidad de los esteroides para inducir infección por *P. carinii* en pacientes con deficiencia pura de células T y en huéspedes desnutridos donde existen respuestas alteradas celulares.

En lactantes niños y adultos con SIDA la cantidad de linfocitos T auxiliares sirve para predecir la enfermedad por *P. Carinii* y el uso de profilaxis.

- a) Recuento de linfocitos CD4 si es menor de 1500 /mm³ lactantes de 1 a 11 meses de edad
- b) Menor de 750/mm³ en los que tiene de 12 a 23 meses,
- c) Menor de 500 /mm³ en los de 24 meses a 5 años
- d) menor de 200 /mm³ para los que tienen 6 años de edad en adelante

PATOLOGIA

Los datos patológicos se limitan a los pulmones casi exclusivamente con presencia de microorganismos en los alveolos, de lactantes afectados, con extensos infiltrados intersticiales de células plasmáticas que distienden las paredes alveolares aumentando su grosor cinco a veinte veces más donde se observa exudado fibrinoso intralveolar.

Se divide en etapas. En la inicial se caracteriza por quistes y trofozoitos en el interior del citoplasma de las células unidas a las paredes alveolares, no son evidentes las respuesta inflamatoria o celular en los tabiques. No se vincula enfermedad clínica.

En la segunda etapa, que puede estar o no relacionada con síntomas y signos clínicos se caracteriza por descamación de células alveolares y aumento del número de quistes en el interior de los macrófagos alveolares.

En etapa final se caracteriza por alveolitis extensa, reactiva y descamativa, que se manifiesta por marcada vacuolización citoplásmica, de los macrófagos e infiltrados de células mononucleares y plasmáticas en el interior de los tabiques alveolares, así como cúmulos de microorganismos localizados en el interior de los macrófagos y en la luz de los alveolos. Esta etapa se vincula con la presencia de neumonitis, como manifestación clínica.

Ocasionalmente se ha descubierto *P. carinii* en el interior de ganglios linfáticos , bazo , hígado, retina, médula ósea aprato gastrointestinal , páncreas, corazón, suprarrenales , y sangre periférica.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La Forma de comienzo puede ser insidiosa con evolución clínica de tres o más semanas o fulminante y rápidamente progresiva en pocos días

El desarrollo clínico en los prematuros debilitados o marasmáticos entre los dos y seis meses de edad, presentan diarrea crónica y pérdida de peso antes del desarrollo de la sintomatología respiratoria. De manera característica el comienzo es insidioso con tos, taquipnea y dificultad respiratoria progresiva en el intervalo de una a cuatro semanas, en gran parte de los casos la fiebre es alta o es baja.

El índice de mortalidad se aproxima al 100% en casos no tratados , lo que refleja la gravedad de la enfermedad en personas con afección inmunitaria

En los lactantes la fiebre es alta. A menudo precede al comienzo de tos no productiva, taquipnea y disnea grave. La fiebre y la taquipnea así como la presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía ocurre entre el día 1 y 21 antes del diagnósticos. En 50%de los casos los signos físicos ocurren en 5 días anteriores al comienzo de la terapéutica,

La presencia de infiltrados varía entre 1 a 13 días antes de la muerte, y la duración total de la infección varía entre 4 y 21 días.

Se han observado diversas anomalías radiográficas en casos documentados de *Pcarinii* figura 2 y 3. Lo más frecuente es encontrar infiltrados parenquimatosos difusos bilaterales pero no existe un infiltrado específico para excluir o confirmar. Al principio es un proceso intersticial reticulonodular , después evoluciona a un proceso de predominio alveolar con coalescencia y formación de broncograma aéreo, , mas tarde tras la evolución de la enfermedad puede ocurrir opacificación completa de los campos pulmonares. Las adenopatías hiliares y derrames no son característicos.

Durante el tratamiento, las radiografías muestran una resolución gradual después de un periodo de latencia durante el cual puede empeorar. En un pequeño porcentaje se observa fibrosis intersticial residual. Se han documentado descubrimientos radiográficos poco comunes como son la distribución asimétrica, consolidació lobar, neumotorax y neumomediastino, densidades nodulares parenquimatosas localizadas y derrame pleural. (6, 20, 22)

DIAGNOSTICO

No hay datos clínicos lo suficientemente característicos para distinguir la neumonía por *P Carinii* de otras infecciones pulmonares oportunistas en niños susceptibles. Se han documentado infecciones mixtas con virus , bacterias ,hongos o parásitos con o sin *P carinii*.

Sólo se asegura un diagnóstico con la demostración del microorganismo en el tejido pulmonar o secreciones respiratorias a través del lavado broncopulmonar , biopsia endobronquial , por cepillado y la biopsia pulmonar transbronquial. Sin embargo debido a la morbilidad y la poca experiencia en niños no se justifica su uso regular.

Los métodos más confiables son las técnicas de penetración corporal como la biopsia pulmonar a cielo abierto, la biopsia cerrada mediante aguja o la aspiración percutánea mediante aguja

Para demostrar las formas quísticas en tejidos, aspirados o improntas se ha utilizado el método de Gomori, de nitrato de plata con metenammina y la tinción de azul de toluidina. Para un estudio más detallado de la morfología de esporozoitos intraquísticos y trofozoitos, las tinciones policrómicas como Giemsa Wrigth, Gram y azul de metileno son las más útiles.

En tejido se utiliza la tinción de Gomori, en combinación con hematoxilina y eosina. Los métodos serológicos desarrollados actualmente aunque no de utilidad sistemática con fines diagnósticos son el de fijación del complemento, inmunofluorescencia, ELISA y aglutinación en látex.

Los estudios hematológicos carecen de valor diagnóstico, sobre todo por las anomalías fundamentales que reflejan la enfermedad subyacente en pacientes afectados. Se sabe de casos aislados de eosinofilia, pero éste es poco común (6,20).

PRONOSTICO TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Antes de disponerse de agentes terapéuticos específicos, el pronóstico de sujetos con neumonía por *P. Carinii*, era malo, a pesar del tratamiento de sostén. Prácticamente todos los pacientes infectados con un proceso neoplásico o una inmunodeficiencia subyacente morían.

Se inició el manejo de acetionato de pentamidina, sin embargo se encontraron reacciones tóxicas desde raciones localizadas en los lugares de inyección a efectos sistémicos como alteración de la función renal, hepatotoxicidad, hipoglicemia, anomalías hematológicas, hipotensión e hipocalcemia.

Posteriormente se usó la pirimetamida junto con sulfadiacina en el tratamiento, sin embargo cuando se dispuso de una combinación hasta cierto punto similar como es el trimetoprim con sulfametoxazol se investigó el potencial valor terapéutico de tal agente. La eficacia del TMP SMX se demostró en el tratamiento de neumonía por *P. carinii* con poca toxicidad con este medicamento.

En la actualidad el trimetoprim con sulfametoxazol es el fármaco de elección para el tratamiento y prevención de la neumonitis por *P. carinii*. La dosis terapéutica es de 20 mg de trimetoprim y 100 de sulfametoxazol /kg /día vía oral en cuatro dosis fraccionadas. La dosis intravenosa es de 15 mg de trimetoprim y 75 de sulfametoxazol /kg / día en cuatro dosis. En pacientes con reacción importante a este medicamento puede utilizarse la pentamidina endovenosa con dosis diaria única en cantidad de 40 mg/kg.

Otros agentes se han investigado como son trimetoprim -dapsona, pirimetamidina y una hidroxinaftoquinona. En un estudio realizado en animales se demostró que la combinación de eritromicina -sulfametoxazol tiene actividad contra *P. carinii* a través de un mecanismo sinérgico.

En estudios en pacientes con SIDA se demostró que la neumonía por *P. carinii*, con administración de corticoesteroides temprana en la evolución de la neumonía moderadamente grave reduce la presentación de insuficiencia respiratoria y mejora la oxigenación (9,18).

La neumonía por *P. carinii*, puede ser eficazmente prevenida con quimioprofilaxis con trimetoprim con sulfametoxazol cuando se administra a dosis de 150 mg de trimetoprim y

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

750 de sulfametoxazol /m2 día o solo tres días a la semana. Se puede prevenir la PCP en más de 95% de pacientes con riesgo alto para la enfermedad.

Los pacientes en grupos de riesgo alto comprenden aquellos con cáncer o trastornos congénitos de inmunodeficiencia, receptores de trasplante de órganos los cuales deben ser puestos en régimen de quimioprofilaxis durante todo el periodo de riesgo, por ser personas inmunosuprimidos

Se han establecido los lineamientos para la prevención en pacientes con SIDA y lo recomendado es administrar TMP con SMX tres días a la semana .

En los que no se puede utilizar TMP SMX se recomienda la pentamidina en aerosol 300 mg una vez al mes par niños de cinco años o mayores y dapsona 1 0 mg /kg /día para los menores de cinco años de edad Se ha demostrado que las dosis diarias de dapsona o una dosis por semana es una profilaxis eficaz (18)

RESULTADOS

Se dio seguimiento a 12 pacientes de un total de aproximadamente 35 pacientes, de los que no existe predominio de sexo, con 5 pacientes femeninos y 7 masculinos con una variación de dos pacientes, no significativa, dentro de estos el rango de edad se ubica entre 1 año y 15 años, con mayor cantidad de pacientes en ambos extremos, como se puede apreciar en la grafica 1 y 2, los tumores encontrados son principalmente osteosarcoma, tumores del Sistema Nervioso Central y tumor de Wilms grafica 3.

Se puede apreciar en las graficas 4 y 5, la variación en la cifra de leucocitos con importante disminución principalmente posterior a la administración de quimioterapia, con un promedio de días de aparición de neutropenia entre 5 y 7 días variando desde 4 a 10 días como máximo y mínimo grafica 6, con disminución importante de la cuenta total de neutrófilos y clasificándose de acuerdo a la severidad en neutropenia leve por arriba de 500 neutrófilos, neutropenia moderada de 500 neutrófilos, y menor de 200 neutrófilos como severa y la mayor parte de nuestros pacientes llegan a tener neutropenia severa como se puede apreciar en la grafica 7

Como efecto de la administración de quimioterapia, se puede también observar como disminuye la cuenta total de otras series entre ellas plaquetas, hemoglobina, hematocrito y cuenta de monocitos graficados en grafica 9, 10 y 11

Se encontraron diferentes tipos de infecciones como se puede apreciar en nuestro cuadro de la figura, 1 con 2 pacientes corroborados por hemocultivo con desarrollo de germen gram negativo, sin embargo ninguno desarrollo neumonía secundaria a *Pneumocistis Carinii*, ni por sospecha de los pacientes con infección por germen gram negativo solo requirieron tratamientos cortos y con adecuada respuesta a los mismos, solo un paciente con desarrollo de candidiasis, que también responde a tratamiento que requirieron más tiempo de hospitalización, pero en general con buena respuesta a tratamiento antimicrobiano, y sin necesidad de utilizar medicamentos con mayor cobertura y toxicidad como vancomicina, imipenem y cefalosporinas de cuarta generación Grafica 12

Los pacientes continúan su seguimiento y tratamiento, en caso de no haber tenido complicaciones por fallecimiento secundarios a actividad tumoral o sangrado; de los casos reportados en esta revisión, se presentan aproximadamente 60% de fallecimientos y el resto continúa en quimioterapia y seguimiento, el tipo de complicaciones no se relacionó con infecciones sino complicaciones por actividad tumoral

CONCLUSIONES

Desde 1980, con la introducción de nuevos antibióticos potentes como son las cefalosporinas de tercera generación, carbapenemes monobactames y fluroquinolona se ha visto que estos agentes ofrecen nuevas opciones de manejo para pacientes febriles con neutropenia y cancer cotribuyendo a la reducción de la morbilidad, y mortlidad relacionada con infección bacteriana.

Desde 1970 los pacientes que se benefician con la administración de quimioterapia y con regimenes inmunosupresores para tratamiento de cáncer o para realizar transplante de médula ósea .

Con los periodos de neutropenia secundaria a la administración de quimioterapia, se han incrementado la frecuencia de infecciones bacterianas y no bacterianas o por hongos, virus o parásitos así como gérmenes oportunistas.

El manejo empirico de pacientes con neutropenia y fiebre a sido clave en el éxito de tratamiento integral de los mismos (12)

Cuando un paciente con neutropenia desarrolla fiebre, (usualmente definida como una temperatura mayor de 38.5 grados o más oral, en un periodo de 24 hrs), el paciente se trata inmediatamente con antibiótico empirico, realizandose un exámen fisico inicial con particular atención para detectar sitios ocultos de infección, como son cavidad oral y o área perianal Además se realizan cultivos en búsqueda de sitios de infección como son infección de vías urinarias, sangre, heces fecales y exudado faríngeo

Dado que se ha requerido el uso de catéteres para mantener un acceso venoso y disminuir el número de punciones venosas el riesgo de mayor infección en ellos siendo fácilmente colonizados por gérmenes gram positivos especialmente staphylococcus, corinebacterium, Bacillus especies, gérmenes gram negativos, Acitenobacter y Pseudomonas, sp u hongos, retirándose el cateter al comprobarse la colonización por los mismos. (5,6)

Cuando no existe una adecuada respuesta se puede continuar con manejo a base de cefalosporinas de tercera generación o incluso manejo con vancomicina o dependiendo del resultado del cultivo tomado

Otro tipo de antimicrobianos que últimamente se encuentran disponibles son Astreonam, que tiene una actividad significativa contra gérmenes gram positivos y o contra anaerobios

Se habla mucho del tiempo requerido de tratamiento, algunos pacientes dan el tratamiento por el lapso de tiempo en el que el paciente se encuentra con neutropenia y con fiebre. Si dura poco la neutropenia se detiene el uso de antibióticos aún antes de que se recobre la cuenta total de leucocitos

Sin embargo en la población con un tiempo mas prolongado de neutropenia, se llevan regimenes de 14 días o más dependiendo de la respuesta lo que implica mayor tiempo de hospitalización y tratamientos prolongados

Pacientes con neutropenia persistente que tienen clinica y microbiológicamente resolución de su padecimiento, infeccioso, y se encuentran afebriles por 14 días el tratamiento se puede discontinuar ésto en base a la toxicidad del antimicrobiano, la duración de la neutropenia, la seriedad de la infección inicial y presencia de factores predisponentes para infección subsecuente (6,8,12.)

Se puede requerir el cambio de la terapia empírica en base a los resultados de los cultivos o susceptibilidad observada de acuerdo a la institución donde se encuentren manejados.

Pacientes con el sistema inmune comprometido ya sea por padecimientos congenitos o adquiridos frecuentemente desarrollan infecciones por germen oportunistas causados por agentes tales como P. Carini, Candida Albicans, Aspergillus fumigatus, y Citomegalovirus Sin no son tratadas a tiempo estas infecciones conducen a la muerte. En pacientes con inmunocompromiso se reporta que Pneumocistis es uno de los germenes frecuentemente implicados como causa de muerte en pacientes con leucemia aguda linfoblástica que se encuentran en remisión. Por esto una terapia agresiva y oportuna mejora la supervivencia en pacientes de este tipo (14)

Se realizó un estudio con pacientes que padecían tumores sólidos que se encontraban bajo terapia inmunosupresora o con radioterapia. El diagnóstico se sospecha en parte en pacientes con letargo, fiebre, y con síntomas no específicos de sepsis, con síntomas respiratorios tos no productiva, incremento en la frecuencia respiratoria y con desarrollo posterior de disnea y algunos con anomalidades a la auscultación de campos pulmonares. Cuando se obtienen datos sugestivos de Pneumocistis Carini se obtiene una radiografía de Torax y se busca la presencia de infiltrados parahiliares o lobares. Pacientes con neutropenia y fiebre, así como baja saturación de oxígeno menor de 60%, se realiza una biopsia diagnóstica para realizar tinciones del tejido con hematoxilina y eosina, nitrato de plata y cultivo bacteriológico. Se reconoce a Pneumocistis Carinii con la tinción de Gram Wright, Giemsa (9)

El tratamiento en este caso es el uso de trimetoprim cuando se confirma el diagnóstico a dosis de 20 por kg, por 14 días, algunos pacientes desarrollan neumonía por otras causas, y éstos reciben el tratamiento de acuerdo al germen implicado. De los pacientes con diagnóstico con Pneumocistis Carinii la mayoría murieron, por lo anterior, es importante detectar los síntomas de forma temprana, y en la medida de lo posible dar un tratamiento profiláctico y medidas higiénicas. Los datos clínicos orientan a sospechar este tipo de infecciones por gérmenes oportunistas y se debe hacer una valoración por medio de radiografías donde se demuestra la presencia del infiltrado así como saturación de oxígeno a nivel arterial, ya que el diagnóstico de certeza es por histología. (6)

En este estudio prospectivo de 12 pacientes de los cuales 5 fueron femeninos y 7 masculinos sin una diferencia significativa por sexo, y edades comprendidas entre 1 año y 14 años, aproximadamente, con tumores sólidos con tratamiento antineoplásico a los que se les administró TMP SMX 3 veces por semana, a dosis de 80 mg por día en menores de 10 kg y 160 mg por día en mayores de 10 kg previniendo infección por Pneumocistis

Carinni. Ninguno de estos pacientes presentó datos clínicos o radiológicos de neumonía, por P Carinii, por lo que se concluye que la profilaxis con TMP SMX fue adecuada para los objetivos señalados 1 y 2, a pesar de los periodos de mielosupresión, observados, en este estudio, con hemocultivos positivos en 2 pacientes, con tiempo de hospitalización de aproximadamente 10 días y recuperación completa continuando con tratamiento oncológico, así como disminución en la estancia hospitalaria, y por lo tanto de la necesidad de antibióticos de tercera generación ya que de estos se uso en una proporción de 2 pacientes unicamente y por tiempo corto ya que se obtuvo mejoría, y en el resto de los pacientes no se corrobora proceso infeccioso, en los cultivos por lo que el tratamiento se dio en esquemas cortos, con lo que se obtuvo mejoría, y prevención de sobreinfección por gérmenes oportunistas intrahospitalarios

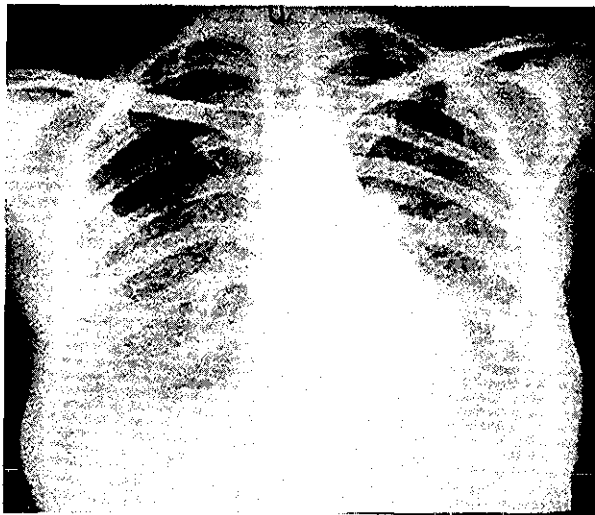
Por lo anterior, se continua su uso en los pacientes bajo tratamiento antineoplásico en el servicio de Oncología Pediátrica del H G M hasta el momento actual, siendo este estudio importante dado que no existen reportes en la literatura de la población pediátrica oncológica en nuestro país,

En un futuro próximo se realizará un reporte final en el cual el número de pacientes sea significativo para su publicación ,

Medicamentos administrados a pacientes hospitalizados además de trimetoprim
Clindamicina
Ceftazidime, cefalotina, ceftriaxone, cefotaxime.
Benzetacil, ampicilina, amoxicilina
Gentamicina, amikacina
Metronidazol
Anfotericina, ketonconazol, nizorl.Solo en un caso por candidiosis.
Imipenem solo en un paciente
Tetraciclina

Figura 1.

Pneumocystis carinii pneumonia



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

- 1 -Aquino Victor, Isabelle, Ikaewski y George R Buchanan. Early Discharge of Low Risk , Febril Neutropenic Children and Adolescents, with Cancer. Clinical Infectious Diseases. 1997, ;25: 74-78
- 2 - Bochud, Ph Eggiman, Th Calandra. G Van Melle, L. Saghafi, and P Francioli Bacteremia Due to Viridans Streptococcus in Neutropenic Patients with Cancer: clinical spectrum and Risk Factors. Clinical Infectious Diseases. 1994; 18: 25-31
- 2a - Bodey G P. Infections in cancer patients Am J. Med 1986;80:13
- 3 - Der Chering Liang , Shu Huey Chen et al . Granulopoiesis in Newly Diagnosed Childhood solid tumors, Pediatric Hematology and Oncology 14; 423-431..
- 4.-Hanita Elishoov, Reuven OR et al. Nosocomial Colonization, Septicemia, and Hickman/Broviac Catheter Related Infections in Bone Marrow Transp'lant Recipients. Medicine 1998 77:83-101
- 5.- HartornW. Critical appraisal of antimicrobials for prevention of infection in immunocompromised hosts Hematol Oncol Clinics of North America 1993;75:1051
- 6.- Alison G Fricfeld Thomas J. Walsh, and Philip A Pizzo Infectious Complications, in te Pediatric Cancer Patient Principles and Practice of Pediatric Oncology 3aEd. 1997 : 1069-1114.
- 7.- Philip R. Johnson, Michael D. Decker, Kathryn M Edwards, William Schaffner, and Peter F. Wright Frecuency of Broviac Catheter Infections in Pediatric Oncology Patients Clinical Infectious Disease 1996: 24:75-80
- 8 - Yoshinobu Kanda, Rie Yamamoto, Aki Chizuka, Tamae Hamaki, Miyuki Suguro, Chiaki Arai, Tomohiro Matsayama, Naoki Ikezako, Akiyoshi Miwa, Wolfgang Kern, Masahiro Kami, et al. Prophylactic Action of Oral Fluconzole agains fungal Infection in Neutropenic Patients Cancer. Oct 2000 89;7 :1611-1625.
- 9 - Carol A Kauffman MD, Marcia K Liepman, MD. Alice G Bergman, B S. Jeanne Mioduszewski R.N. Trimethoprim Sulfamethoxazole Prophylaxis in Neutropenic Patients American Journal of Medicine. 74599-606.
- 10.-Rejion Kebudi, MD Omer Görgün MD Inci Ayan MD Nezahat Gürler, MD Ferhan Akici MD, and Kurtulus Töreci, MD Randomized Comparison of Cefepime Versus

Ceftazidime Monotherapy for Fever and Neutropenia in Children With Solid Tumors
Medical and Pediatric Oncology 2001 36; 434-441

11 - Gary A Noskin, Larry Pietrelli, Gwen Coffey, Marc Gurwith, and Li Jung Liang
Amphotericin B Colloidal Dispersion for Treatment of Candidemia in Immunocompromised Patients. Clinical Infectious Diseases 1998; 26: 461-467

12 - Phillip A Pizzo, MD Marc Rubin, MD, Alison Frinfeld MD and Thomas J Walsh, MD.
The child with cancer and infection. Empiric therapy for fever and neutropenia and preventive strategies. The Journal of Pediatrics Nov 1991 119:5 pp 679-694.

13 - Phillip A Pizzo, MD Marc Rubin, MD Alison Frinfeld, MD and Thomas J Walsh, MD
The Child With Cancer and Infection. Nonbacterial infections. The Journal of Pediatric
December 1991 Vol 119 Num 6:845-857

14 - Maria Elena Snatolaya, Milena Villaroel, Luis Fidel Avendaño, and José Cofré
Discontinuation of Antimicrobial Therapy for Febrile, Neutropenic Children With Cancer: A Prospective study Clinical Infectious Diseases . 1997;25: 92-97

15 - Maschmeyer G. Hiddeman W Link H et al. Management of infections during intensive treatment of hematologic malignancies Ann Hematol 1997; 75-79

16 - Lawrence J. Wolff , MD. Marilyn S. Bartlett, M S Robert L. Baehner, MD Jay L Grosfeld, M.D. and James W Smith , M:D. The Causes of Interstitial Pneumonitis in Immunocompromised Children : An Aggressive Systematic Approach to Diagnosis. Pediatrics Vol 670 No 1 Jul 1977 41-45

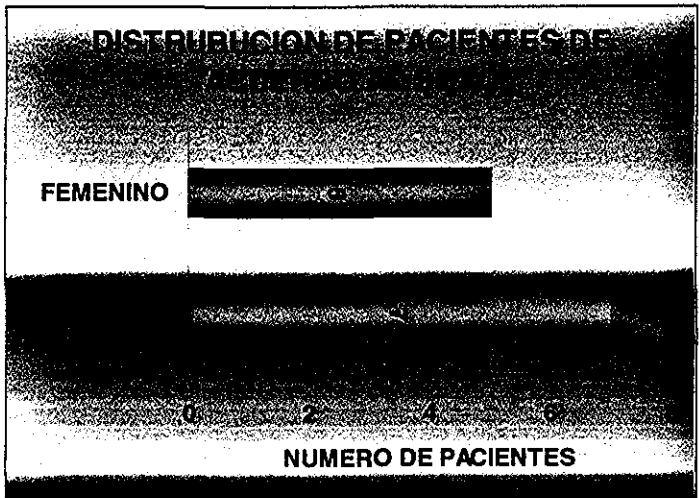
17 - Lee JW Pizzo PA - Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia Hematol/ Oncol clin North Am 1993; 7(5): 937

18 - Goodman y Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, México, Panamericana 1993: 1024-1027

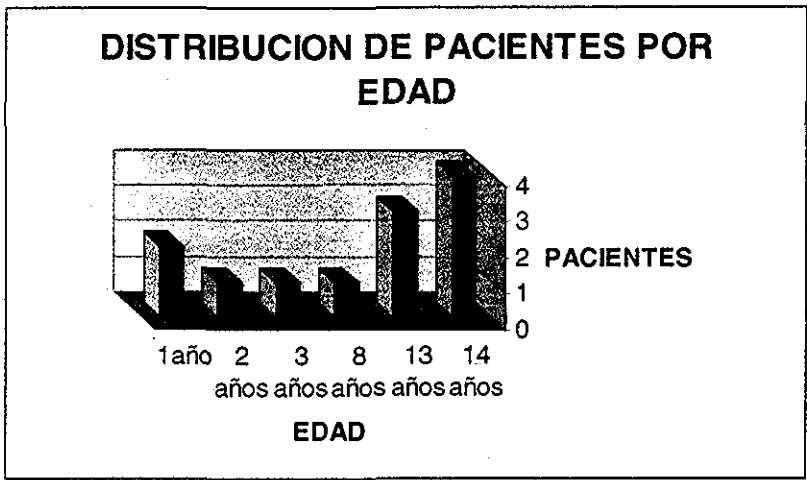
19 - Ramizi S Cotrn, Vinay Kumar, Stanley L. Robbins Patología Estructural y Funcional. Interamericana Mc Graw Hill. 4ª Edición. 247-315

20 - Maria Victoria Garcia Vidrios Eugenio Vazquez Meraz. Manual Terapéutico de Enfermedades Onco Hematológicas Ed Prado México D.F. 1999 : 1-92 y 105-126.

21 - Edward B arenson, MD Enfermedades Neoplasicas Diagnostico y tratamiento Pediatricos Manual Moderno 8ª Ed : 1361-1384

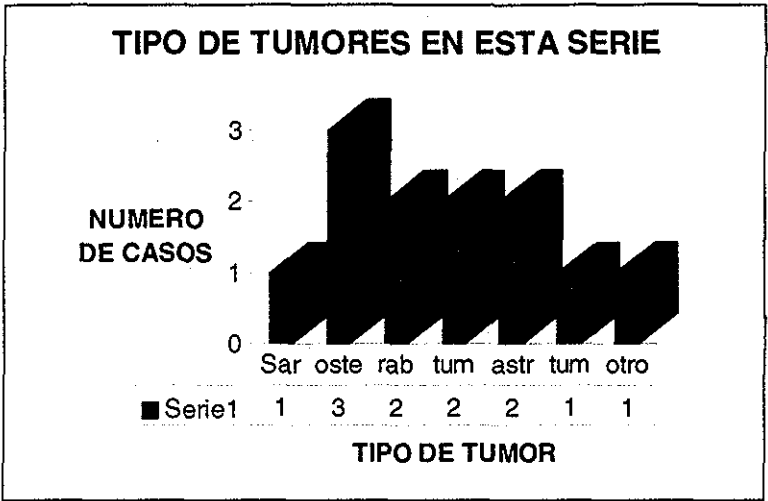


Grafica 1



Grafica 2

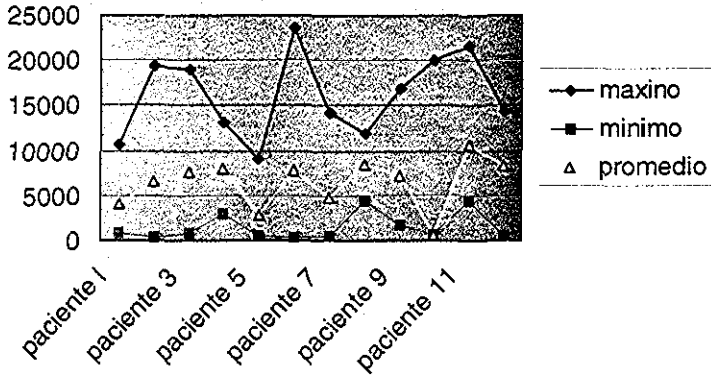
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



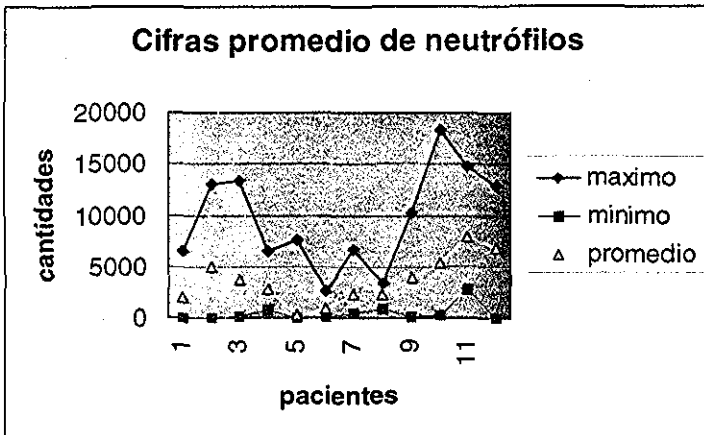
Grafica 3

Sar	Sarcoma de Ewing
oste	Osteosarcoma
rab	Rabdomiosrcoma
tum	Tumor de Willms
astr	Astrocitoma
tum	Tumor neuroectodermico primitivo
otro	Primrio desconocido

Cifras de leucocitos en pacientes del estudio

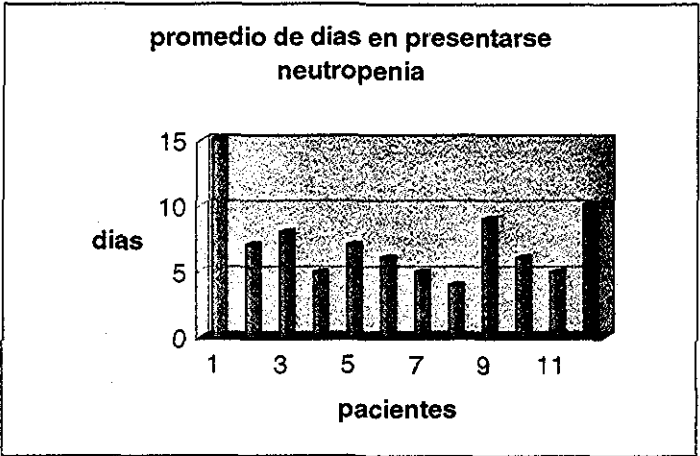


grafica 4

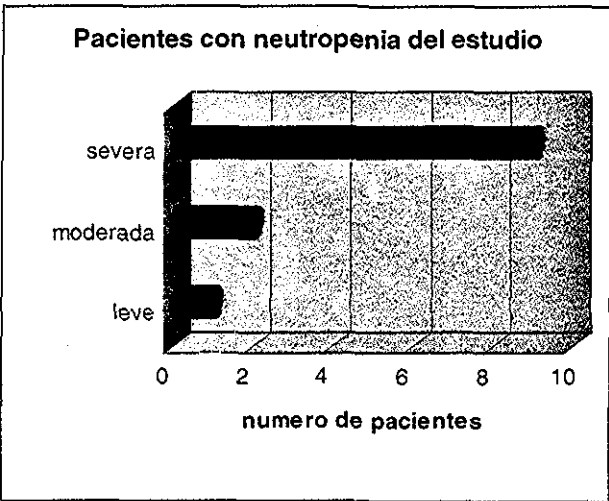


Grafica 5

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

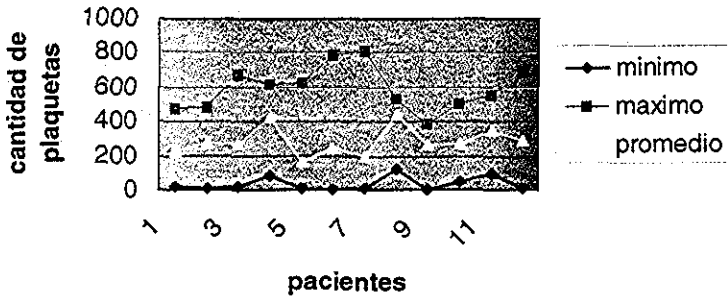


Grafica 6

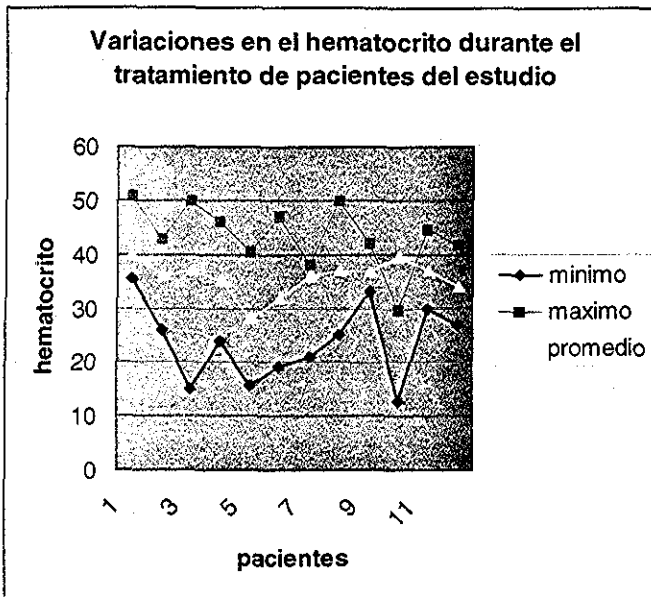


grafica 7

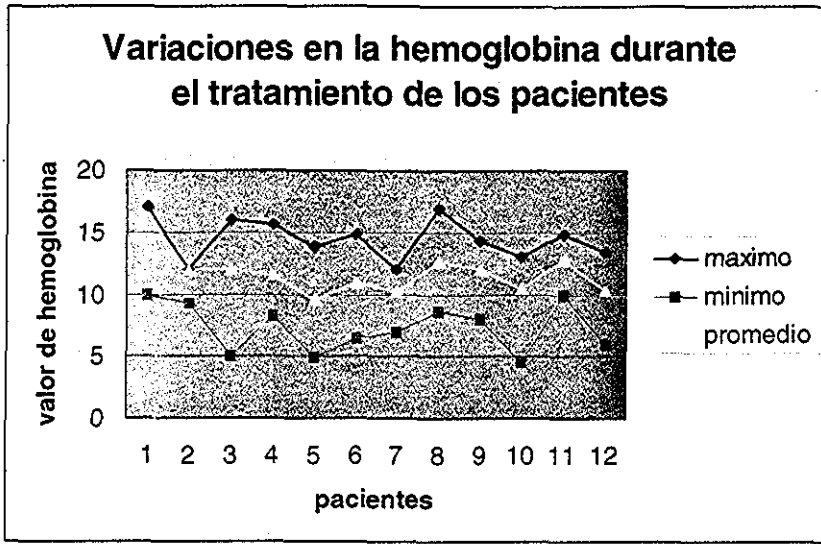
Cifra de plaquetas durante el tratamiento de los pacientes



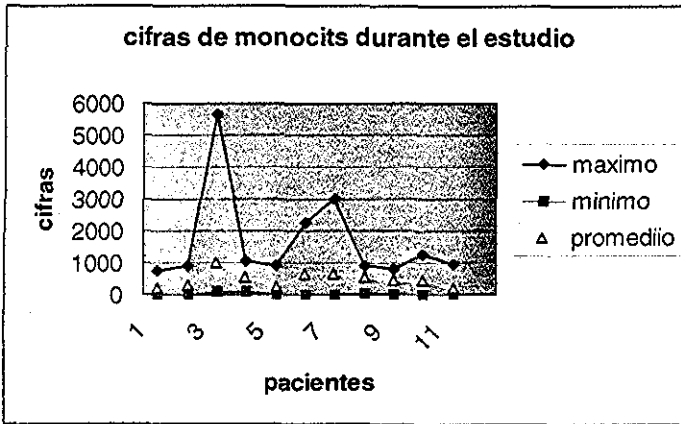
Grafica 8



Grafica 9



Grafica 10



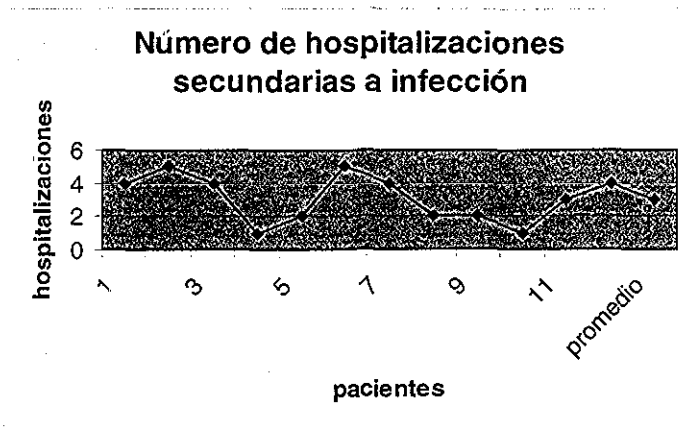
Grafica 11

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

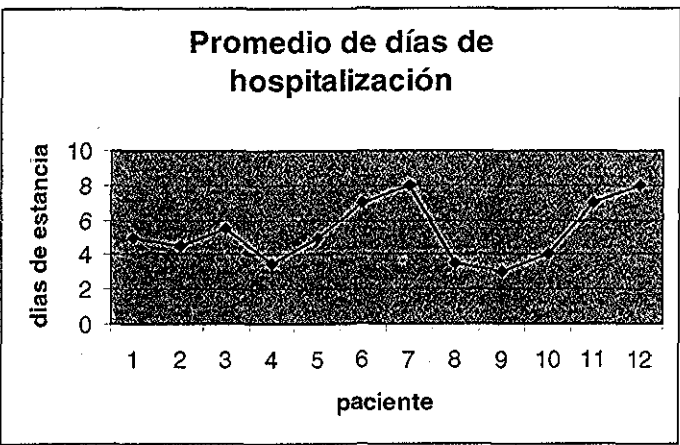
infecciones en nuestros pacientes



Infecciones por gram negativos	Otros procesos infecciosos
IVU por E cloacae	Tromboflebitis
Sepsis por Klepsiella en hemo	Amigdalitis
IVU con klepsiella	Neumonía
Enterobacter cloacae en en exudado	Neumonía Streptococcica
IVU por klepsiella penumoniae	Sinusitis
Sepsis por enterobacter cloacae en hemocultivo	Brucelosis
IVU por E coli	Leptospiras
	Candida



grafica 12



Grafica 13

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**