

159 11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

"RIESGO PARA DESARROLLAR INFECCION  
INVASIVA EN UN GRUPO DE PACIENTES  
PEDIATRICOS ONCOLOGICOS COLONIZADOS  
POR BACTERIAS MULTIRRESISTENTES"

297123



DIRECCION DE ENSEÑANZA

2000

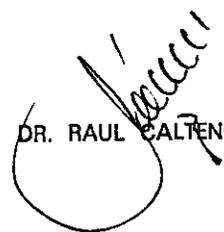
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

LA DRA. HÉLKHA PEREDO PINTO



ASESOR: DR. RAUL CALTENCO SERRANO

SEPTIEMBRE DE

2001





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



SUPDIRECCION DE  
ENSEÑANZA

### AGRADECIMIENTOS

A todos aquellos niños que son la mayor motivación en el largo recorrido de nuestra formación; a mi asesor Dr. Calenco, que impulso la realización de este trabajo, a mí adorada familia, a Roberto, que la inmensa distancia y largos días de separación en el futuro sean solo un recuerdo agradable. Gracias desde el fondo de mi corazón.

## INDICE

	Páginas
AGRADECIMIENTOS	2
ANTECEDENTES	4
OBJETIVOS	6
HIPOTESIS	6
DISEÑO DEL ESTUDIO	7
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	13
CONCLUSION	15
BIBLIOGRAFIA.	16
ANEXOS	18
CUADROS	23



COORDINACIÓN DEL  
ENSEÑANZA

## I. ANTECEDENTES

La colonización intestinal y faríngea se ha establecido como un factor de riesgo para desarrollar infección en el paciente con cáncer con neutropenia. Lo anterior ha sido propuesto con base en la epidemiología de las infecciones de pacientes con neutropenia <sup>(1)</sup>, donde se observa que del 70 al 80% de los microorganismos recuperados son parte de la flora endógena. Otro dato que apoya lo observado en relación a la colonización intestinal por algún microorganismo, como factor de riesgo para el desarrollo de infección sistémica, ha partido del efecto que tiene el modificar rápidamente la flora del paciente, así como la destrucción de la misma por la administración de antibióticos, los cuales pueden inducir infecciones graves secundarias a la hiperproliferación de cepas patógenas e incrementan la proporción de levaduras en el intestino favoreciendo fungemias en mayor proporción que un grupo control <sup>(2-4)</sup>. *C. albicans* es un componente normal de la flora gastrointestinal de personas inmunocompetentes <sup>(5,6)</sup>. Algunas evidencias derivadas de estudios experimentales en animales indican que la disminución en los neutrófilos, la función de linfocitos T y B permite a los patógenos invadir la submucosa gastrointestinal y diseminarse por vía hematógena a otros órganos así, la mucosa gastrointestinal en el paciente inmunocomprometido es probablemente la vía común de entrada de *C. albicans* en el cuerpo <sup>(7)</sup>.

El efecto citotóxico de la quimioterapia altera la integridad de la mucosa intestinal siendo invadida secundariamente por microorganismos oportunistas con una proliferación bacteriana secundaria donde la propia flora no patógena puede invadir al paciente. <sup>(8,9)</sup> Sin embargo en la literatura existen pocos trabajos que demuestren si la presencia o no de bacterias multirresistentes (principalmente de la familia *Enterobacteriaceae*) constituye un riesgo real (calculado) para desarrollar infección sistémica por estas bacterias.

Los organismos que colonizan al paciente oncológico forman parte de su propia flora, ya sean sensibles a antibióticos o sean multirresistentes, sin embargo, teóricamente podría ocurrir que si existe sustitución de la flora sensible por flora multirresistente podría ser un factor importante que incrementaría el riesgo de infección por este tipo de bacterias, ya sea por la administración de antibióticos o por la estancia hospitalaria. Es bien conocido el hecho de que los pacientes que se hospitalizan son colonizados posteriormente (dentro de las primeras 72 hrs posteriores a su ingreso) por agentes potencialmente patógenos, sufriendo cambios en su flora con disminución de

microorganismos Gram positivos e incrementándose la proporción de los microorganismos Gram negativos, los cuales son responsables de cerca de la mitad de las infecciones en los pacientes con cáncer <sup>(4,8,10-12)</sup>.

Entre los organismos que colonizan al paciente oncológico se encuentran: *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*; los microorganismos comúnmente adquiridos durante las hospitalizaciones son más virulentos y probablemente más resistentes al uso sistémico de agentes antimicrobianos que los de la flora normal <sup>(13-15)</sup>.

Ciertas cepas desarrollan resistencia para los agentes antimicrobianos sufriendo cambios en la pared celular, lo que se asocia con una capacidad alterada (mayor) para colonizar las células epiteliales <sup>(2)</sup>, por tal motivo, el mal uso de agentes antimicrobianos para enfermedades comunes puede representar un factor importante para que las bacterias expresen genes relacionados con la resistencia <sup>(16)</sup>.

Se conoce la existencia de factores de riesgo para la infección en los pacientes oncológicos siendo principalmente las siguientes: 1)Neutropenia profunda y prolongada, 2)Intensidad del manejo quimioterápico, 3)Administración de agentes antimicrobianos de amplio espectro y 5)Estancia hospitalaria prolongada <sup>(17-19)</sup>.

El espectro de organismos responsables de complicaciones infecciosas en pacientes inmunocomprometidos es amplio, prácticamente cualquier organismo puede tornarse invasivo al presentarse un deterioro importante de las barreras inmunológicas y no inmunológicas <sup>(13)</sup>. Los organismos predominantes están influenciados por los regimenes de tratamiento así como aquellos pacientes que permanecieron en sitios de cuidados intensivos <sup>(20)</sup>.

Durante las pasadas dos décadas, se ha visto un cambio en la epidemiología de los organismos responsables de la infecciones en pacientes neutropénicos <sup>(13,20)</sup>. Gram positivos, especialmente *Staphylococcus coagulasa negativo*, emergieron como causa de infecciones agudas asociadas con neutropenia y fiebre. El incremento en la prevalencia de estos organismos en pacientes de Estados Unidos y Europa puede deberse en parte al aumento del uso de vías de acceso intravenosas, catéteres permanentes, etc., en contraste con las poblaciones en países en vías desarrollo, dónde aun los organismos Gram negativos incluyen *P. aeruginosa*, *E. coli*, y

*Klebsiella sp.* aun son predominantes, similar a las infecciones en USA y Europa en los años 1960 y 1970.

En adición, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus*, así como *Streptococcus* y *Enterococcus*, son los principales Gram-positivos aislados, aproximadamente en más de la mitad de las infecciones microbiológicamente definidas. El punto más importante para la pronta evaluación e inicio de tratamiento empírico del paciente inmunocomprometido con infección bacteriana es el riesgo de una infección por Gram-negativos no tratada.<sup>(13,20)</sup>

## II. JUSTIFICACION:

La necesidad de conocer el riesgo de enfermar por bacterias multirresistentes en pacientes oncológicos que están colonizados por estos microorganismos se establece a partir de la observación de que los cuadros de infección sistémica por éstos, en pacientes con neutropenia de  $<500/\text{mm}^3$ , tienen una mortalidad asociada mayor que los que son producidos por microorganismos sensibles. No se conoce cuál es el riesgo relativo de desarrollar enfermedad por bacterias multirresistentes en los pacientes oncológicos que son atendidos en el Hospital Infantil de México que están colonizados por este tipo de bacterias.

## III. OBJETIVO:

Conocer si la colonización intestinal por microorganismos multirresistentes constituye un riesgo para desarrollar enfermedad por éstos, en una población de pacientes pediátricos con enfermedad oncológica y que reciben atención en un centro de Tercer Nivel.

## IV. HIPOTESIS:

El riesgo relativo de desarrollar enfermedad por microorganismos multirresistentes de una población de pacientes pediátricos oncológicos que está colonizado es por lo menos dos veces mayor que el de la población de pacientes pediátricos oncológicos que no está colonizada por dicha bacteria (Riesgo relativo mayor de 2 y Razón de Momios será mayor a 2).

*Klebsiella sp.* aun son predominantes, similar a las infecciones en USA y Europa en los años 1960 y 1970.

En adición, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus*, así como *Streptococcus* y *Enterococcus*, son los principales Gram-positivos aislados, aproximadamente en más de la mitad de las infecciones microbiológicamente definidas. El punto más importante para la pronta evaluación e inicio de tratamiento empírico del paciente inmunocomprometido con infección bacteriana es el riesgo de una infección por Gram-negativos no tratada.<sup>(13,20)</sup>

## II. JUSTIFICACION:

La necesidad de conocer el riesgo de enfermar por bacterias multirresistentes en pacientes oncológicos que están colonizados por estos microorganismos se establece a partir de la observación de que los cuadros de infección sistémica por éstos, en pacientes con neutropenia de  $<500/\text{mm}^3$ , tienen una mortalidad asociada mayor que los que son producidos por microorganismos sensibles. No se conoce cuál es el riesgo relativo de desarrollar enfermedad por bacterias multirresistentes en los pacientes oncológicos que son atendidos en el Hospital Infantil de México que están colonizados por este tipo de bacterias.

## III. OBJETIVO:

Conocer si la colonización intestinal por microorganismos multirresistentes constituye un riesgo para desarrollar enfermedad por éstos, en una población de pacientes pediátricos con enfermedad oncológica y que reciben atención en un centro de Tercer Nivel.

## IV. HIPOTESIS:

El riesgo relativo de desarrollar enfermedad por microorganismos multirresistentes de una población de pacientes pediátricos oncológicos que está colonizado es por lo menos dos veces mayor que el de la población de pacientes pediátricos oncológicos que no está colonizada por dicha bacteria (Riesgo relativo mayor de 2 y Razón de Momios será mayor a 2).

*Klebsiella sp.* aun son predominantes, similar a las infecciones en USA y Europa en los años 1960 y 1970.

En adición, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus*, así como *Streptococcus* y *Enterococcus*, son los principales Gram-positivos aislados, aproximadamente en más de la mitad de las infecciones microbiológicamente definidas. El punto más importante para la pronta evaluación e inicio de tratamiento empírico del paciente inmunocomprometido con infección bacteriana es el riesgo de una infección por Gram-negativos no tratada.<sup>(13,20)</sup>

## II. JUSTIFICACION:

La necesidad de conocer el riesgo de enfermar por bacterias multirresistentes en pacientes oncológicos que están colonizados por estos microorganismos se establece a partir de la observación de que los cuadros de infección sistémica por éstos, en pacientes con neutropenia de  $<500/\text{mm}^3$ , tienen una mortalidad asociada mayor que los que son producidos por microorganismos sensibles. No se conoce cuál es el riesgo relativo de desarrollar enfermedad por bacterias multirresistentes en los pacientes oncológicos que son atendidos en el Hospital Infantil de México que están colonizados por este tipo de bacterias.

## III. OBJETIVO:

Conocer si la colonización intestinal por microorganismos multirresistentes constituye un riesgo para desarrollar enfermedad por éstos, en una población de pacientes pediátricos con enfermedad oncológica y que reciben atención en un centro de Tercer Nivel.

## IV. HIPOTESIS:

El riesgo relativo de desarrollar enfermedad por microorganismos multirresistentes de una población de pacientes pediátricos oncológicos que está colonizado es por lo menos dos veces mayor que el de la población de pacientes pediátricos oncológicos que no está colonizada por dicha bacteria (Riesgo relativo mayor de 2 y Razón de Momios será mayor a 2).

*Klebsiella sp.* aun son predominantes, similar a las infecciones en USA y Europa en los años 1960 y 1970.

En adición, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus*, así como *Streptococcus* y *Enterococcus*, son los principales Gram-positivos aislados, aproximadamente en más de la mitad de las infecciones microbiológicamente definidas. El punto más importante para la pronta evaluación e inicio de tratamiento empírico del paciente inmunocomprometido con infección bacteriana es el riesgo de una infección por Gram-negativos no tratada.<sup>(13,20)</sup>

## II. JUSTIFICACION:

La necesidad de conocer el riesgo de enfermar por bacterias multirresistentes en pacientes oncológicos que están colonizados por estos microorganismos se establece a partir de la observación de que los cuadros de infección sistémica por éstos, en pacientes con neutropenia de  $<500/\text{mm}^3$ , tienen una mortalidad asociada mayor que los que son producidos por microorganismos sensibles. No se conoce cuál es el riesgo relativo de desarrollar enfermedad por bacterias multirresistentes en los pacientes oncológicos que son atendidos en el Hospital Infantil de México que están colonizados por este tipo de bacterias.

## III. OBJETIVO:

Conocer si la colonización intestinal por microorganismos multirresistentes constituye un riesgo para desarrollar enfermedad por éstos, en una población de pacientes pediátricos con enfermedad oncológica y que reciben atención en un centro de Tercer Nivel.

## IV. HIPOTESIS:

El riesgo relativo de desarrollar enfermedad por microorganismos multirresistentes de una población de pacientes pediátricos oncológicos que está colonizado es por lo menos dos veces mayor que el de la población de pacientes pediátricos oncológicos que no está colonizada por dicha bacteria (Riesgo relativo mayor de 2 y Razón de Momios será mayor a 2).

## V. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Este estudio se planeó como un estudio de casos y controles anidado en una cohorte, sin embargo dado que el número de pacientes que se colonizaron por bacterias multirresistentes no desarrolló enfermedad invasiva atribuible a dicho microorganismo colonizante, incluido en el estudio (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*) durante el período de tiempo señalado, se presenta en forma descriptiva el resultado del seguimiento durante 8 meses de los pacientes colonizados y los casos de bacteriemia observados en este grupo con su respectiva sensibilidad y resistencia.

### 1. LUGAR Y DURACION:

Áreas de hospitalización del Hospital Infantil de México "Federico Gómez". Durante un período de seguimiento de ocho meses.

### 2. UNIVERSO:

Pacientes con enfermedad oncológica que acuden a tratamiento al Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez" al Departamento de Oncología y otros servicios.

### 3. UNIDADES DE OBSERVACION:

Los pacientes con enfermedad oncológica que acuden a tratamiento al servicio de Oncología y otros servicios del Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez" que cuenten con coprocultivo y cultivo de exudado faríngeo previos a iniciar el seguimiento.

### 4. METODOS DE MUESTREO:

Se seleccionaron a los pacientes que fueron identificados como colonizados por bacterias multirresistentes y aquellos en cuyos cultivos no se lograron recuperar a estas bacterias. Ambos fueron considerados como grupos colonizados y no colonizados los cuales fueron seguidos a lo largo de 8 meses para establecer el número de pacientes que estando colonizados desarrollaron enfermedad por los gérmenes mencionados.

## 5. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Con base en la prevalencia observada para colonización por *Klebsiella pneumoniae* de 0.26% de una muestra de 176 pacientes <sup>(21)</sup>. Se aplicó la siguiente fórmula para cálculo de la muestra; obteniéndose un tamaño de muestra de 24 pacientes en el grupo de casos de bacteriemia y por lo menos 24 en el grupo control, sin embargo, considerando que se contrastarían dos controles por caso, se planeó realizar la comparación con 48 controles. <sup>(22)</sup>

$$N = \frac{[Z_a \sqrt{P(1-P)(1/q_1 + 1/q_2)} + Z_b \sqrt{P_1(1-P_1)(1/q_1)} + P_2(1-P_2)(1/q_2)]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

N= 24

Donde tenemos:

Z<sub>a</sub> = 1.645

q<sub>1</sub> = 0.04 (prevalencia de multiresistencia encontrada)

Z<sub>b</sub> = 0.84

q<sub>2</sub> = 0.013 (prevalencia de resistencia esperada)

P = q<sub>1</sub>P<sub>1</sub> + q<sub>2</sub>P<sub>2</sub>

P<sub>1</sub> = 1

N = Número total

P<sub>2</sub> = 0.30

## 6. MATERIAL Y METODOS:

El estudio se llevó a cabo entre la población pediátrica oncológica que acude al Hospital Infantil de México, al servicio de Oncología. Se incluyeron a los pacientes que se encontraran en cualquiera de las fases de tratamiento oncológico (inducción a la remisión, consolidación, intensificación o mantenimiento) que cursaran o no con neutropenia; sin importar su edad ni su diagnóstico primario (Leucemia de cualquiera que sea su estirpe y tumores sólidos).

Se realizó el estudio a los pacientes que acudieron para hospitalización al servicio de Oncología o a cualquier área de hospitalización, a los cuales se les había tomado previamente coprocultivo y cultivo faríngeo. A estos pacientes se les efectuó un seguimiento para detectar los microorganismos que fueron recuperados en cultivo de sitios habitualmente estériles tales como hemocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo, cultivo de líquido pleural, articular o peritoneal.

Se llenó una ficha con los datos generales de cada paciente, en la cual se anotó el resultado final del escrutinio a través del coprocultivo y cultivo faríngeo observado en el estudio de prevalencia, que incluyó el aislamiento microbiológico y la sensibilidad a los antibióticos.

Se siguieron a los pacientes colonizados y los no colonizados por microorganismos multirresistentes durante un período de 8 meses captando cuantos eventos infecciosos (con hemocultivos, cultivos de líquidos de sitios habitualmente estériles positivos), presentaron estos *pacientes comparados con el grupo de pacientes no colonizados*. Se tomó como evento infeccioso significativo (para motivos de este trabajo) solo si se pudo identificar al microorganismo causal.

#### **7. CRITERIOS DE INCLUSION:**

1. Paciente con padecimiento oncológico (Leucemia de cualquier estirpe histológica e inmunofenotípica, y tumores sólidos) menor de 18 años de edad y de cualquier sexo.
2. Que tuviera estudio de coprocultivo donde se pudiera haber establecido si estaba colonizado o no por bacterias multirresistentes.
3. Que tuviera un evento infeccioso por microorganismos multirresistentes (Hemocultivo, LCR, *Líquido articular, líquido peritoneal, positivos*) al momento del estudio.
4. Que aceptara participar en el estudio.

#### **8. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Paciente que no contara con coprocultivo y exudado faríngeo
2. Que fuera mayor de 18 años.
3. Que no tuviera estudio de aislamiento y sensibilidad de microorganismos aislados.

## 9. VARIABLES EN ESTUDIO:

- Edad:** Variable establecida en años. (variable cuantitativa discreta).
- Sexo:** Variable dicotómica donde solo se señala masculino o femenino. (variable nominal).
- Colonización intestinal:** Recuperación de bacterias multirresistentes (variable nominal).
- Padecimiento oncológico:** Diagnóstico clínico histopatológico designado por el servicio de oncología del Hospital Infantil México. (variable nominal).
- Fuente de Colonización:** Localización faríngea o rectal. (Variable nominal).
- Enfermedades infecciosas previas:** Nombre del padecimiento (Variable nominal).
- Recuperación de bacterias previas:** Nombre de la bacteria y fuente (variable nominal)

## 10. DEFINICIONES OPERACIONALES:

- Edad:** Tiempo cronológico en años de la vida postnatal de cada paciente.
- Padecimiento Oncológico:** Cualquier padecimiento que requiera del manejo con quimioterapia denominado leucemia de cualquier estirpe histológica, o tumor sólido.
- Bacteria multirresistente:** Bacteria Gram negativa (para este protocolo) que se recupere de coprocultivo a través de hisopado rectal fermentador o no fermentador de la glucosa, con características microbiológicas (bioquímicas) de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *E. coli* que muestre resistencia a mas de dos de los antimicrobianos de uso común.
- Quimioterapia :** Cualquiera de los medicamentos que se señalan a continuación, vincristina, arabinósido de citocina (Ara-C), metotrexate, L-asparaginasa, daunorrubicina, adriamicina, 5-fluorouracilo, etopósido (VP-16), ciclofosfamida, ifosfamida, con mayor o menor potencial de mielotoxicidad y de causar mucositis.
- Colonización por bacterias multirresistentes:** Recuperación de cualquiera de las siguientes bacterias de la garganta o del recto de un paciente con padecimiento oncológico: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* o *Escherichia coli*, con cualquier cuenta de colonias.
- Fuente de colonización:** Sitio de donde se obtuvo a la bacteria multirresistente, solo puede ser de faríngeo de recto para fines de este protocolo.

**Enfermedad invasiva por microorganismos multirresistentes:** paciente con cultivo positivo de sitio habitualmente estéril o que tomado de una fuente no estéril corresponda al patrón similar de susceptibilidad del primer aislamiento.

**Sitio habitualmente estéril:** sangre, líquido cefalorraquídeo, hueso, líquido peritoneal, líquido articular.

## VI. RESULTADOS.

Dentro del grupo de pacientes (n=176) (Cuadro N° 6) que contaban con coprocultivo y cultivo inicial solo se identificaron a 8 pacientes portadores de bacterias multirresistentes (Cuadro N°3). Cuatro (4/142) de ellos poseían *Escherichia coli*, solo dos eran portadores de cepas de *Klebsiella pneumoniae* (2/45) y solo uno se encontró con *Pseudomonas aeruginosa* (1/3) y otro mas con *Enterobacter cloacae* (1/12). En este pequeño grupo de pacientes solo uno (1/8)(Cuadro N° 2) de los que fueron identificados como portadores de bacterias multirresistentes desarrolló bacteriemia durante el evento de neutropenia subsecuente y que fue causada por una bacteria del mismo género y especie (paciente 4); en este caso *Escherichia coli*, sin embargo la bacteria aislada en forma subsecuente en hemocultivo no tuvo ni siquiera el mismo patrón de sensibilidad, ya que mientras que en el coprocultivo se aisló a *E. coli* resistente a amoxicilina, gentamicina, netilmicina y cefazidima, la bacteria aislada subsecuentemente solo tuvo resistencia a la combinación de trimetoprim/sulfametoxazol. El resto de los pacientes colonizados por bacterias multirresistentes no tuvieron bacteriemia en la que se recuperara a una bacteria del mismo género y especie de la que fue obtenida en coprocultivo o cultivo faríngeo. No hubo ninguna defunción dentro de este grupo de pacientes y hasta el momento de la redacción de este trabajo continúan en seguimiento.

Los pacientes que desarrollaron bacteriemia por cualquier tipo de bacteria en forma subsecuente después de haber obtenido el coprocultivo y el cultivo faríngeo fueron estudiados para buscar si la bacteria recuperada tenía similitud entre el patrón de sensibilidad y resistencia encontrado en el coprocultivo tomado al inicio del seguimiento. En este grupo se identificaron a 17 pacientes que tuvieron hemocultivo periférico con desarrollo bacteriano, (un paciente tuvo desarrollo de 2 bacterias en el hemocultivo), dentro de los cuales solo se identificaron a 4 que tuvieran una bacteria con mismo género y especie que el del obtenido en el coprocultivo previo (Cuadro N° 4). Tres (3/4) de estos pacientes tuvieron *Escherichia coli*, y solo uno con recuperación de *Morganella morganii*. El caso del paciente al cual se recuperó *Morganella morganii* en coprocultivo y hemocultivo tuvo también patrón de sensibilidad a los antibióticos idéntico. En este

caso deberá analizarse el material genómico de ambas cepas para establecer que se trata de la misma bacteria. De estos cuatro pacientes todos tuvieron aislamiento de un microorganismo con mismo género y especie que correspondió a *E. coli*, sin embargo el patrón de sensibilidad del coprocultivo fue diferente al de la *E. coli* recuperada en el hemocultivo. De los 17 pacientes a los cuales se pudo documentar bacteriemia por hemocultivo positivo, hubo dos defunciones, una de ellas atribuida a una sobreinfección por *Aspergillus sp.*

Con los datos anteriores se obtuvieron los valores de RPC y RR mediante el empleo de una tabla tetracórica para conocer el riesgo de colonización intestinal por cualquier bacteria identificada en coprocultivo, independientemente de que se tratara de una bacteria multirresistente o nó

:

1	7
16	160

donde los valores de la razón de productos cruzados y el riesgo relativo se anotan aplicando las fórmulas siguientes:

$$RPC: a/d/d.c= 1.4$$

$$RR: (a/a+b)/(c/c+d)= 1.5$$

Estos datos reflejan que el riesgo de un paciente pediátrico con enfermedad oncológica de estar colonizado por cualquier bacteria de las estudiadas en este trabajo es ligeramente mayor que el de la población de pacientes no colonizados para desarrollar bacteriemia. El riesgo para desarrollar enfermedad por bacterias multirresistentes se consideró inexistente, dado que no hubo ningún caso de enfermedad por cualquiera de estas bacterias. Aun cuando el riesgo de enfermedad para colonización por cualquier bacteria intestinal fue mayor a 1, el riesgo no parece ser tan importante ya que no rebasó el valor de la hipótesis, en el que debiera ser mayor a dos. El riesgo relativo de 1.5 el cual es discretamente mayor que el de la razón de momios apoya esta situación, de tal manera que si existe algún riesgo para desarrollar enfermedad éste parece ser poco significativo. Dado que lo que se presenta en este trabajo es un corte preliminar a los resultados del trabajo, deberá verificarse una vez reunida la muestra calculada.

## VII. DISCUSION.

El paciente con cáncer neutropénico se enfrenta a dos situaciones fundamentales, una representa la exposición a su flora endógena, y la otra la exposición a factores ambientales como pueden ser su casa o el hospital de acuerdo a la gravedad de las complicaciones agudas de la quimioterapia. El cambio epidemiológico en la etiología de los eventos infecciosos en el paciente neutropénico con cáncer observado durante las últimas décadas <sup>(20,24-26)</sup> ha sido planteado en función del desarrollo económico. Ya que mientras que los pacientes oncológicos en países desarrollados han tenido un incremento sustancial en la frecuencia de infecciones por cocos Gram positivos, especialmente *Staphylococcus coagulasa negativa*, en los países en vías de desarrollo, se tiene un patrón epidemiológico en el que las infecciones por Gram negativos como *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* y especies de *Klebsiella*, son los agentes predominantes, este patrón lo vivieron los países desarrollados en los 60s y los 70s <sup>(20)</sup>. Esto quizá obedece al cambio que ha ocurrido en el manejo de los pacientes en países desarrollados donde cada vez más, pueden ser tratados ambulatoriamente, mismos que no estarán expuestos a la flora nosocomial <sup>(27-30)</sup>. Es probable que los pacientes oncológicos que son atendidos en países en vías de desarrollo, puedan constituir una población que con mayor frecuencia se atienden en el hospital y por lo tanto puedan tener una mayor proporción de infecciones por bacterias nosocomiales (p.ej. bacilos Gram negativos).

Como se puede observar en este trabajo, la proporción de casos de pacientes que desarrollan enfermedad por bacterias multirresistentes es nula, sin embargo, el pequeño número reunido hasta el momento de la redacción de este trabajo, no ha mostrado un número importante de pacientes que estando colonizados por bacterias multirresistentes desarrolle bacteriemia por estos microorganismos. Solo tres pacientes desarrollaron bacteriemia por un microorganismo que fue recuperado en el coprocultivo inicial y aunque se trata del mismo género y especie (*E. coli*) el patrón de sensibilidad fue diferente, lo que sugiere que se trata de bacterias diferentes, lo cual tiene que ser aclarado a través del análisis genómico bacteriano.

Aun cuando no se ha reunido la muestra total calculada en el protocolo de investigación, es necesario resaltar que el efecto de la colonización intestinal, no parece ser un factor importante para el desarrollo de bacteriemias subsecuentes, por ejemplo cuando el paciente recibe tratamiento quimioterápico y cursa con neutropenia, ya que solo cuatro de los 176 pacientes desarrolló enfermedad estando colonizado por *E. coli*, tres pacientes, y uno por *Morganella morganii*. Es probable que muchos de los eventos infecciosos a los que se enfrenta el paciente con cáncer y neutropenia son adquiridos intrahospitalariamente; otros puedan ser causados por la flora endógena

no necesariamente multirresistente <sup>(20)</sup>, y otros puedan ser causados por exposición a bacterias multirresistentes, ya sea residentes en el tubo digestivo o sean adquiridos a través de la ruptura de las barreras naturales (catéteres, punciones, administración de la quimioterapia).

De esta manera, el papel que tiene la colonización intestinal por bacterias multirresistentes para el desarrollo de enfermedad (bacteriemia o sepsis) en el paciente neutropénico con cáncer deberá ser evaluado a través de un estudio de costo beneficio. Aunque se puede anticipar que dado el alto costo que tiene el realizar coprocultivos como escrutinio a la población total, al inicio del tratamiento y en forma subsecuente para identificar a los portadores de bacterias multirresistentes, este procedimiento podría representar un gasto importante comparado con el número de pacientes expuestos al riesgo (bajo número de pacientes colonizados) que podrían tener una evolución complicada.

El trabajo actual no parece apoyar el pensamiento común de que la colonización por bacterias multirresistentes es un factor necesariamente relacionado con la aparición de bacteriemias por este tipo de microorganismos.

El número de hospitalizaciones tampoco parece influir en la colonización intestinal por bacterias multirresistentes, aunque esto podrá ser mejor aclarado con la realización del segundo muestreo (coprocultivo) a la población para determinar si hubo un incremento notable en la colonización intestinal por bacterias multirresistentes. Resulta interesante que esta idea ha sido publicada recientemente, después de la realización del protocolo inicial de este trabajo de investigación, solo que con otro grupo de pacientes <sup>(23)</sup>. En este trabajo, el papel a la adquisición nosocomial de los agentes multirresistentes se atribuyó principalmente a la administración de antibióticos por vía endovenosa y al número de hospitalizaciones previas, aunque esta colonización fue estudiada en los primeros tres días de estancia en una unidad de cuidados intensivos y no fue evaluada posteriormente para saber si hubo incremento en la colonización.

El riesgo relativo y la razón de productos obtenidas (OR y RR respectivamente) tienen un valor similar, sin embargo el hecho de que el riesgo relativo sea discretamente mayor apoya que el riesgo de estar colonizado por cualquier bacteria de las que fueron incluidas en este trabajo para estudio es bajo para desarrollar enfermedad, lo que es apoyado por el cambio epidemiológico que viven actualmente los países en desarrollo, quienes han mejorado sus estrategias para el control de las infecciones nosocomiales, predominando ahora los microorganismos de piel como son los cocos Gram positivos.

## VIII. CONCLUSIONES.

1. La colonización intestinal por bacterias intestinales no parecen ser un factor de riesgo portante para el desarrollo de bacteriemias.
2. Las bacterias multirresistentes que colonizan a los pacientes pediátricos oncológicos incluidos en este estudio *no representan un riesgo para desarrollar bacteriemia.*
3. Es necesario realizar un análisis genómico de las bacterias que fueron recuperadas con mismo género y especie en coprocultivo y hemocultivo con mismo o diferente patrón de sensibilidad.
4. Este estudio apoya lo informado en la literatura actual donde se resalta la importancia de las infecciones nosocomiales en el grupo de pacientes inmunocomprometidos.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Bodey GP. Infection in cancer patients. *Am J Med* 1986; 81:11-26.
2. Mackowiak PA. The normal microbial flora. *N.Engl. J Med* 1982;307:83-9
3. Clasener H, Vollaarde EJ, Saene V, Long-term prophylaxis of infection by selective decontamination in leukopenia and mechanical ventilation. *Rev Infect Dis* 1987;9:295-328.
4. Pizzo PA. Infections complications in the pediatric cancer patient. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. JB Lippincott Co. Philadelphia 1993;1987-2013.
5. Gupta TP, Ehrinpreis MN. Candida-associated diarrhea in hospitalized patients. *Gastroenterol* 1988;94(Suppl A): A162
6. Jensen J, Warne T, Balish E. Resistance of SCID mice to *Candida albicans* administered intravenously or colonizing the gut: role of polymorphonuclear leukocytes and macrophages. *J.Infect Dis* 1993;167:912-9.
7. Rindum JL, Stenderup A, Holmstrup P. Identification of *Candida albicans* types related to healthy and pathological oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 1994;23:406-12.
8. Faistein V, Rodriguez V, Turck M. Patterns of oropharyngeal and fecal in patients with acute leukemia. *J Infect Dis* 1981;144:10-18.
9. Katz AJ, Mustafa MM. Management of fever in granulocytopenic children with cancer. *Pediatric Infect Dis* 1993;12:330-339.
10. Lee JM, Pizzo PA. Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7:937-957.
11. Verhoef J. Prevention of infections in the neutropenic patient. *Clin Infect Dis* 1993; 17(Suppl 2):359-367.
12. Schimpp SC, Young VM, Greene WH, et al. Origin of infection in acute non lymphocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1972;77:707-714.
13. Schimpff Sc. Infection prevention during profound granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1980;93:358-361.
14. Hughes WT,Chairman, Armosnrong et al.. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997;25:551-573.
15. Calva JJ, Osornio JS, Cerón C. Antimicrobial resistance un fecal flora:Longitudinal community based surveillance of children from urban Mexico. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1699-1702.
16. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Eng J Med* 1993;328:1323-31.

- 17 Schuller I Sa V, Lin L, et al. Investigation and management of *Clostridium difficile* colonization in pediatric oncology unit. Arch Dis Chil 1995;72:219-222.
18. LeFrock, J.L. Ellis C.A., and Weinstein L. The impact of hospitalization on the aerobic fecal microflora Am. J Med Sci 1979; 277:269-274.
19. Nourse C, Murphy H, Byrne C. Control of nosocomial outbreak of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* in paediatric oncology unit: risk factors for colonization. Eur J Peadiatr 1998;157:20-27.
20. Pizzo P.A. Fever in Immunocompromised patients. N Engl J Med 1999;341:893-900 .
21. Rocha RA, Caltenco S.R. Estudio de prevalencia de colonización intestinal y faríngea por microorganismos multirresistentes en pacientes oncológicos. Tesis de Pediatría 1999, HIM.
22. Bowner WS, Newman TB, Cummings SR, Designin a New Study: III. Diagnostic Test. En: Hulley SB, Cummings SR. Designing Clinical Research .Williams & Wilkins Baltimore 1988.
23. Toltzis P, Hoyen C, Spinner-Block S, Salvator AE, Rice LB. Factors that Predict Preexisting Colonization With Antibiotic Resistant Gram-Negative Bacilli in Patients Admitted to a Pediatric Intensive Care Unit. Pediatrics 1999; 103: 719-23.
24. Aquino VM, Pappo A, Buchanan GR, Tkaczewski I, and Mustafa MM. The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. Pediatr Infect Dis J 1995;14:140-3.
25. Koll BS, Brown AE. The changing epidemiology of infections at cancer hospitals. Clin Infect Dis 1993;17(Suppl 2): S322-28.
26. Lehrbecher T, Foster Ch, Vásquez N, Mackall CL, Chanock SJ. Therapy-Induced Alterations in Host Defense in Children Receiving Therapy for Cancer. J Pediatr Hematol Oncol 1997;19:399-417.
27. Patrick ChC, Shenep JL. Outpatient management of the Febrile Neutropenic Child With Cancer. Adv Pediatr Infect Dis 1999;14:29-42.
28. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The Identification of febrile, Neutropenic Children with Neoplastic Disease at Low Risk for Bacteremia and Complications of Sepsis. Cancer 1996;77:791-798.
29. Di Nubile MJ. Stopping antibiotic therapy in neutropenic patients. Ann Intern Med 1998;108:289-292.
30. Anaissie EJ, Vadhan-Raj. Is it time to redefine the management of febrile neutropenia in cancer patients. Am J Med 1995;98:221-231.

## ANEXO 1.

### PROCEDIMIENTO DE TOMA DE MUESTRA DE FARINGE Y DE RECTO.

Se realizará una búsqueda de microorganismos a través de la toma de cultivos de faringe y recto de acuerdo a las técnicas habituales:

1. Opacas grandes, lactosa negativas serán estudiadas inicialmente con la separación del resto de las colonias para una resiembra y para determinación de capacidad para fermentar la glucosa en medio de Klieger o TSI.
2. De corroborarse que se trata de un no fermentador se realizará la prueba de oxidasa y de ser positiva se realizará la identificación final, mediante pruebas bioquímicas.
3. De no haber una adecuada separación de las colonias se resembrará en otra placa de McConkey para lograr una identificación final y evitar contaminación de cepas.
4. Se realizará determinación de la susceptibilidad a los antimicrobianos por el método de Kirby-Bauer y se establecerá la sensibilidad de acuerdo a los valores de corte de la NCCLS para cada microorganismo. Ver tabla 1.
5. El reporte se anotará en la hoja de captura de datos de cada paciente y en una libreta de control del departamento de infectología.

Toma del exudado faríngeo: Descripción del procedimiento:

- 1.- Se inclina hacia atrás la cabeza del paciente y se ilumina bien la faringe. Se deprime la lengua hacia abajo con el abatelenguas de modo que pueda observarse la pared posterior.
- 2.- Se frota el hisopo de arriba abajo contra la parte posterior, de las amígdalas y pilares desprendiendo cualquier exudado depositado en ellas. Si existen seudomembranas desprender una fracción de las mismas.
- 3.- Debe evitarse tocar la lengua y las mucosas de la boca o encías.
- 4.- Se introduce el hisopo en el frasco con medio de transporte (medio de Stuart), marcado con color rojo, y se rotula claramente el frasco con el nombre del paciente y su número de registro. Se anota la hora en que fue efectuado el muestreo. Se inoculan en los medios de cultivo: MacConkey y EMB.

**ANEXO 2.**

**HOJA DE CAPTURA DE DATOS:**

Nombre: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ (años y meses) Sexo: \_\_\_\_\_ (M o F)

Edad al diagnóstico oncohematológico: \_\_\_\_\_ (años y meses)

Numero de Hospitalizaciones previas (por mas de 24 horas):

CAUSA Duración aproximada:

Fecha

1ª. \_\_\_\_\_

2ª. \_\_\_\_\_

3ª. \_\_\_\_\_

4ª. \_\_\_\_\_

5ª. \_\_\_\_\_

6ª. \_\_\_\_\_

7ª. \_\_\_\_\_

Colonización intestinal previa: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Microorganismo recuperado y fuente de recuperación previa: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Empleo de antibióticos previo al estudio:

Ambulatorios:	Durante Hospitalización.
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Padecimiento oncológico: \_\_\_\_\_

Etapa del padecimiento oncológico: \_\_\_\_\_  
(Inducción a la remisión, consolidación, mantenimiento).

Quimioterapia Empleada:

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA.**

Fuente de Colonización: Faríngea: \_\_\_\_\_ Rectal: \_\_\_\_\_

Enfermedades infecciosas previas: \_\_\_\_\_

Recuperación de microorganismos previos previos: \_\_\_\_\_

Recuperación de microorganismos sitios habitualmente esteriles:

Sitio: \_\_\_\_\_ Germen: \_\_\_\_\_ Sensibilidad: \_\_\_\_\_

### ANEXO 3.

Identificación microbiológica de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Definición microbiológica de *Klebsiella pneumoniae*:

Bacilo Gram negativo, perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae* y a la tribu *Klebsielleae*. Con formación de colonias en medio de Mac.Conkey, lactosa positivas, (húmedas) mucoides de entre 2 y 3 mm de diámetro y que dan positivas las siguientes pruebas bioquímicas: Citrato de Simmons, y manitol y negativas las siguientes: ácido sulfhídrico, Indol, rojo de metilo, fenilalanina, ornitina y positiva o negativa la prueba de Urea, y la de formación de gas. Es no móvil. Para diferenciar *Klebsiella pneumoniae* de *K. oxytoca*, se emplearan las siguientes pruebas.

	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. oxytoca</i>
Producción de Indol:	-	+
Formación de Gas:	+	-

Definición microbiológica de *Escherichia coli*:

Bacilo Gram negativo, perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae* y a la tribu *Escherichieae*. Con formación de colonias secas, (no mucoides), de 2 a 3 mm de diámetro, lactosa positivas en el medio de MacConkey, que dan positivas las siguientes pruebas bioquímicas: Rojo de metilo e indol y negativas las pruebas de ácido sulfhídrico, citrato de Simmons, dan positiva la prueba de formación de ácido y de gas.

Definición microbiológica de *Enterobacter cloacae*. Bacilo Gram negativo que fermenta la glucosa, y que puede o no fermentar la lactosa. Son bacilos móviles, realiza descarboxilación de lisina y ornitina, indol negativo.

Definición microbiológica de *Pseudomonas aeruginosa*: Bacilo Gram negativo, no fermentador de la glucosa, que da positiva la reacción de Oxidasa, lo mismo que la catalasa, móvil y que en medio de cultivo produce colonias opacas, con olor característico.

#### ANEXO 4

#### HOJA DE ACEPTACION PARA PARTICIPAR EN INVESTIGACION

A quien corresponda:

Yo..... declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio: “ *Riesgo para desarrollar infección invasiva en un grupo de pacientes pediátricos oncológicos colonizados por bacterias multirresistentes*”, que se realizará en el Hospital Infantil de México en el periodo comprendido 1999 al 2000.

Se me ha informado que el participar en este estudio no repercutirá en el costo de la atención médica que se me de y que toda la información que se otorga sobre mí identidad y participación será confidencial, excepto cuando yo lo autorice.

Para fines que se estime convenientes, firmo la presente.

-----  
Nombre y firma.

## CUADROS

### CUADRO 1

## BACTERIAS AISLADAS EN HEMOCULTIVO Y SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIOTICOS

GERME	Van	Ox	Cc	Ra	Sxt	Am	Amx	Ctr	Fep	Clp	Ipm	Mer	An	Ge	Net	Ctz	Atm	Cf	Fur
NES																			
1.SCN**	S									S	S		S	S	S	S			S
2.NF										S	S		S	S	S	S			
3.ECO					R			S		S	S		S	S		S	S		
4.ECO					R			S		S	S		S	S		S	S		
5.SAU	S	S			S								R	R					S
6.SCN	S	R			S	R													
7.PAE										S	S			S	S	S	S		
8.SCN	S																		S
9.SCN	S	S	S	S	S														
10.NF					S					S	S		S	S					
11.KPN					R					S	S	S	R	R	R				
12.SPN	S	S			R														
13.ENT	S																		
14.SPN	S	S	S	S															
15.ECO					R					S	S		S	S		S	S		
16.SCN	S	R			R								R			R			S
17.MNO					S					S	S		S	S		S	S		
18.SCN	S	S	S																

\*VA: Vancomicina; Ox: Oxacilina; RA: Rifampicina; Sxt: Trimetropin/sulfametoxazol; Am: Ampicilina; Amx: amoxicilina; Cbc: Cefotaxima; Fep: Cefepime; Ipm: Imipenem; Mer: Meropenem; An: amikacina; Ge: Gentamicina; Net: Netilmicina; Ctz: Ceftazidima; Atm: Aztreonam; Cf: Cefalotina. \*\* SCN: *S. coagulans* negativo; NF: no fermentador; ECO: *Escherichia coli*; SAU: *S. Aureus*; PAE: *P. aeruginosa*; KPN: *K. pneumoniae*; ENT: *Enterococcus*; MNO: *M. Morgagni*.

Fuente: Lab. Microbiología HIM.

**CUADRO N° 2  
AISLAMIENTOS BACTERIANOS HEMOCULTIVO**

MICROORGANISMO	NUMERO DE PACIENTES
<i>S. coagulasa</i> negativo	6
<i>Escherichia coli</i> *	3*
<i>S. pneumoniae</i>	2
BGNMF**	2
<i>K. pneumoniae</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	1
<i>Enterococcus</i>	1
<i>S. aureus</i>	1
<i>M. morgagni</i>	1

\*Un paciente con crecimiento en coprocultivo y en hemocultivo.

\*\* Bacilos Gram Negativos no fermentadores.

Fuente: Lab. Microbiología HIM 1999.

**CUADRO N° 3  
COPROCULTIVOS INICIALES CON BACTERIAS MULTIRRESISTENTES**

BACTERIA	NUMERO
<i>Escheria Coli</i>	4
<i>K. pneumonie</i>	2
<i>P.aeurginosa</i>	1
<i>E. cloacae</i>	1
Total	8

Fuente: Tesis de Pediatría. Dr. Antonio Rocha Marzo 1999 HIM

CUADRO N°4

COLONIZACION INTESTINAL PREVIA Y BACTERIEMIA POSTERIOR

Paciente	Coprocultivo	Hemocultivo
N° 160	<i>E. coli</i>	SCN
N° 155	<i>E. coli</i>	BGN NF
N° 170	<i>E. coli</i> *	<i>E. coli</i> *
N° 67	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>
N° 84	<i>E. coli</i>	SAU
N° 2	<i>E. coli</i>	SCN
N° 9	<i>E. coli</i> , KPN.	<i>P. aeruginosa</i>
N° 101	<i>E. coli</i>	SCN
N° 136	<i>E. coli</i>	SCN
N° 77	<i>E. cloacae</i>	KPN.
N° 56	<i>E. coli</i> , <i>M. morgagni</i>	SPN
N° 37	<i>S. marcescens</i>	ENT
N° 90	<i>E. agglomerans</i>	SPN
N° 105	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>
N° 171	<i>E. coli</i>	SCN
N° 125	<i>E. coli</i> , KPN. <i>M. morgagni</i>	MMO
N° 108	<i>E. coli</i> <i>E. agglomerans</i>	SCN

SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativo; BGNF: bacilo Gram -negativo no fermentador; ECO: *Escherichia coli*; SAU: *S. aureus*; PAE: *P. aeruginosa*; KPN: *K. pneumoniae*; ENT: *Enterococcus*; MNO: *M. morgagni*.

\* Un solo paciente con coprocultivo y hemocultivo positivo en seguimiento con desarrollo de *E. coli*.  
Fuente: Lab. Microbiología HIM 1999

**CUADRO N°5**  
**POBLACIÓN DE ESTUDIO POR DIAGNÓSTICO**  
**Y SEXO.**

DIAGNOSTICO	M	F	TOTAL
Leucemia Aguda Linfoblástica	67	31	98
Linfoma No Hodgkin	9	5	14
Tumores de SNC	5	5	10
Linfoma Hodgkin	8	1	9
Leucemia Aguda no Linfoblástica	2	6	8
Histiocitosis	6	2	8
Tumor de Senos endodérmicos	4	2	6
Osteosarcoma	3	2	5
Tumor de Wilms	2	3	5
Tumores hepáticos	2	3	5
Retinoblastoma	1	2	3
Rabdomiosarcoma	-	3	3
Sarcoma	1	-	1
Total	110	66	176

**CUADRO N° 6**  
**PACIENTES POR EDAD Y SEXO**

Edad	M	F	Total
Menos 2 años	6	6	12
2ª a 3 años	15	12	27
4 a 5 años	21	8	29
6 a 7 años	22	11	33
8 a 9 años	9	9	18
10 a 11 años	11	11	22
12 a 13 años	8	5	13
14 a 15 años	11	1	12
16 a 17 años	7	3	10
Total	110	66	176