

112387

4

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO



HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
" FEDERICO GOMEZ "  
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA



**ETIOLOGIA INFECCIOSA DEL PACIENTE PEDIATRICO  
LEUCEMICO CON NEUTROPENIA Y FIEBRE  
INFORME DE 5 AÑOS 2004**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**INFECTOLOGO PEDIATRA**  
P R E S E N T A :  
**DRA. NORMA ANGELICA MATIAS JUAN**



MEXICO, D. F.

2004



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.

**A mis padres por su amor y tiempo dedicado.**

**A los profesores que han participado en mi formación desde que inicié  
la carrera de medicina, a los que me permitieron  
iniciar el descubrimiento continuo de la infectología.**

**En especial, a los niños del Hospital Infantil de México.**

TUTOR:   
DR. JOSE DE JESUS CORTA LORENZO  
MEDICO ADSCRITO  
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA HIM



ASESOR:   
DR. JOSE JUAN MORALES AGUIRRE  
MEDICO ADSCRITO  
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA HIM

COORDINACION DE  
MANANZA

COAUTOR:   
DR. DEMOSTENES GÓMEZ BARRETO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE  
INFECTOLOGIA HIM



TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## 1. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es una de las principales neoplasias de la infancia, constituye el 25% de los cánceres en esta edad; en la actualidad dos tercios o más de estos niños pueden ser curados con el tratamiento contemporáneo que utiliza drogas antineoplásicas más efectivas en combinación con la profilaxis a sistema nervioso central implementado en la década de los 60's<sup>1</sup>. El tratamiento con quimioterapia tiene mayor efecto mielotóxico que de forma secundaria producen inmunosupresión, la misma que se ve agravada por los efectos propios del cáncer sobre el sistema inmunológico. Los eventos infecciosos secundarios a la neutropenia se han incrementado, de tal manera que se considera que es la complicación que con mayor frecuencia compromete la vida del paciente<sup>2,3,4</sup>.

El compromiso del sistema inmunológico en el paciente oncológico es multifactorial, los efectos del cáncer, la quimioterapia, radiación, desnutrición y el estado psicológico favorecen la afección principalmente del número y función de neutrófilos, también de los linfocitos T y B y las células fagocíticas de piel y membranas mucosas<sup>5</sup>.

La fiebre es la principal y en muchas ocasiones la única manifestación de infección, sin embargo, puede estar ausente en pacientes con neutropenia severa o por efecto de medicamentos como los esteroides o antiinflamatorios no esteroideos. Es importante tomar en cuenta que el paciente es más vulnerable a la infección bacteriana al inicio del periodo neutropénico<sup>6</sup>. De tal manera que cuando nos enfrentamos a un paciente con neutropenia, con o sin fiebre debe ser evaluado cuidadosamente, considerando como primera posibilidad del evento febril un evento infeccioso e iniciar el tratamiento antibiótico adecuado ya que los datos clínicos de infección pueden ser sutiles o incluso estar ausentes<sup>3</sup>. La mayoría de los informes de la literatura coinciden en que solo se identifica foco de infección en dos tercios de los pacientes con neutropenia y fiebre y con cultivos positivos solo en un 22%<sup>7,3</sup>.

Los sitios más comunes de infección incluyen: cavidad oral, pulmón, tracto gastrointestinal (incluyendo el área perianal), piel y tejidos blandos, se debe considerar tomar en cuenta que los pacientes inmunocomprometidos son vulnerables a más de un sitio de infección y que diferentes microorganismos pueden estar involucrados, además de que también pueden sufrir infecciones secundarias<sup>3,4</sup>. En México, Huerta y cols

encontraron como causa infecciosa a las infecciones de vías respiratorias altas en un 9.3%, infección de vías respiratorias bajas en 9%, Sx diarreico en 5.4% como causas principales, en los que el 7.5% desarrollaron sepsis y 1.8% choque séptico al ingreso<sup>8</sup>. Conforme aumenta la duración de la neutropenia incrementa el riesgo de infección por hongos, por lo que considerando el evento de neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer es urgente implementar un tratamiento empírico adecuado para cubrir esta posibilidad ya que en muchos de los casos la evolución es fatal.

## 2. ANTECEDENTES

En 1966 investigadores se preocuparon por establecer la relación entre el grado de neutropenia y el riesgo de infección, encontrando que pacientes con una cuenta total de neutrófilos (NT) menor o igual a 100 células tenían riesgo elevado. La disrupción de piel y mucosas por el efecto de la quimioterapia, aspirados de médula ósea y colocación de catéteres son factores de riesgo para que estos pacientes sufran diversas infecciones, locales y sistémicas. Intervienen el tratamiento antineoplásico empleado<sup>4,11</sup>, la desnutrición, tipo y estatus del cáncer. La incidencia de infecciones correlaciona con el grado de mucositis y más estrechamente con el grado de neutropenia<sup>9,10</sup>. El daño a mucosas ocurre principalmente con agentes como citarabina y metotrexate. El incremento en la susceptibilidad a la infección del paciente oncológico es debido al compromiso del sistema inmunológico, cuya causa es multifactorial, el tratamiento antineoplásico (quimioterapia y radiación) afecta el número y función de los neutrófilos, altera las barreras mucocutáneas y la función humoral y celular<sup>5,12</sup>.

La microbiología de estas infecciones es variable, sin embargo es importante determinar cuales son los agentes más frecuentes ya que de esto dependerá la instalación de un tratamiento oportuno y adecuado. En la mitad de los casos el paciente que ingresa con neutropenia y fiebre no se detecta foco de infección, del 15-20% de los pacientes con neutropenia severa tienen bacteriemia detectable al inicio del episodio febril. La fuente de estas infecciones hasta en el 80% de los casos es la flora endógena<sup>13</sup>

De acuerdo con Zimer, en algunos países se ha observado un cambio en la etiología de los gérmenes que se aíslan en el paciente neutropénico febril, de acuerdo a varios

autores hace dos décadas el 60-70% de las infecciones eran producidas por *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Klebsiella* y entre los cocos gram positivos *Staphylococcus aureus* era el principal, constituyendo estos el 40% de las causas infecciosas<sup>14</sup>, en la actualidad se reporta a *Pseudomonas aeruginosa*<sup>15</sup> y gérmenes Gram negativos como los más frecuentes. En Estados Unidos y Europa los cocos Gram positivos como *S. aureus*, *Staphylococcus coagulans* negativa (SCN), *Streptococcus* de grupo *viridans*, especies de *Enterococcus* han incrementado<sup>2,3,14,16</sup>. Este cambio en la epidemiología se debe a diversos factores, como son: la mayor utilización de quimioterápicos potentes que causan mucositis como el arabinósido de citocina y que por ende favorecen la invasión de gérmenes de la biota normal de la boca; incremento en la utilización de accesos vasculares de estancia prolongada y quizás lo más importante, la profilaxis con trimetoprim sulfametoxazol y quinolonas (que previenen las bacteriemias por Gram negativos, pero no por Gram positivos). Sin embargo, en países pobres continúan predominando los bacilos Gram negativos<sup>17</sup>. En México se han realizado escasas investigaciones al respecto. Pacheco y cols, reportan como causa de muerte eventos infecciosos en el 50% de los casos, hemorragia en el 3%, ambas en el 31% y por causas no oncológicas en el 24%<sup>18</sup>, por otra parte en el Hospital de San Paolo, Brasil se encontró proceso infeccioso en 47.2% de 299 pacientes con neutropenia y fiebre, con cultivos positivos en el 33.8%, los gérmenes más frecuentemente encontrados fueron *S. aureus* y *P. aeruginosa*<sup>19</sup>. Maclas y cols en un estudio para comparar dos esquemas antimicrobianos documentó un foco de infección en el 61% de los pacientes, siendo la infección de vías aéreas superiores la más frecuente<sup>20</sup>. Por otro lado se ha observado emergencia de nuevos patógenos como causa de infecciones invasivas y muy graves que comprometen frecuentemente la vida del paciente, bacterias que antes se consideraban de poca importancia; cocos Gram positivos como *Streptococcus mitis*, *S. salivarius* *Streptococcus* del grupo *milleri*, *Enterococcus* resistente a vancomicina, especies de *Leuconostoc* que se ha relacionado a sepsis, dolor abdominal, colitis y meningitis, *Corynebacterium jeikeium*; *Corynebacterium urealiticum*, *Rhodococcus equi*, *Stomatococcus mucilaginosus*, *Bacillus cereus*<sup>13</sup>. Gram negativos como *Stenotrophomonas maltophilia*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Capnocytophaga sp*, *Alcaligenes xylosoxidans*; *Chryseobacterium meningosepticum* y

*Burkholderia cepacia*. Anaerobios como *Fusobacterium nucleatum* y *Leptotrichia buccalis*. Además de éstos nuevos microorganismos, ha aumentado la frecuencia de cocos Gram positivos resistentes a vancomicina y a otros glycopéptidos como: *Enterococcus*, SCN y *E. coli* resistente a fluoroquinolonas, lo cual se ha relacionado de manera importante con el uso de quinolonas en la profilaxis del paciente con neutropenia<sup>14,17</sup>.

Es bien conocido que el paciente con neutropenia y fiebre tiene riesgo de desarrollar infección por hongos, principalmente por especies de *Candida* y *Aspergillus*<sup>21,22</sup>, sin embargo, otras especies de hongos también han contribuido en la etiología de los eventos febriles en el paciente neutropénico; se incluyen *Trichosporon beigeli*, *Trichosporon capitatum*, especies de *Fusarium*, *Pseudallescheria boydii*, *Turulopsis pintolopesii*, *Candida krusei*, *Geotrichum candidum*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Pichia furinosa*<sup>14</sup>. El riesgo de infección por hongos se incrementa con neutropenia severa y prolongada, con uso de antibióticos de amplio espectro, de esteroides y tiempo de estancia hospitalaria. Se observó mayor riesgo en pacientes con alto nivel de colonización incluso mayor que el uso de catéteres endovenosos<sup>5,17</sup>.

### **Bacteriemia y sepsis**

Los aislamientos microbiológicos de sangre se obtienen en el 10-15% de los pacientes con neutropenia y fiebre<sup>3,23</sup>. La bacteriemia por Gram negativos es causa importante de muerte en pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre, constituyendo el 42% de los aislamientos, siendo los más frecuentes: *E. coli*, *Klebsiella sp* y *P. aeruginosa*. En un estudio realizado en 70 pacientes pediátricos con bacteriemia por ésta última se encontró que el 50% de ellos eran oncológicos<sup>24</sup>. Otros agentes son *Vibrio parahaemolyticus*, *Campylobacter sp*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Chryseobacterium meningosepticum*. Bacilos Gram negativos anaerobios como *Fusobacterium nucleatum*, *Leptotrichia buccalis*<sup>15</sup>. Las bacteriemias por *Streptococcus* del grupo viridans en pacientes neutropénicos han sido asociadas con daño epitelial intestinal y de mucosa oral, cuando se emplean altas dosis de arabinocido de citarabina<sup>14,23</sup>. Aunque con poca frecuencia, se presentan bacteriemias polimicrobianas, que no son asociadas a catéter venoso central (CVC) en pacientes con mucocitis cuya evolución en general es fatal<sup>24,25</sup>. Se estima una incidencia de infección en los CVC de 3-7% y en los de larga

permanencia, siendo menor en los de larga permanencia (1-2%)<sup>25,26</sup>, y cuando ocurre, en la mayoría de las ocasiones es de un foco distante o por traslocación bacteriana (por vía hematógena). Se ha encontrado que el 50% de las infecciones por *Candida* sp de CVC permanentes la fuente es el tubo digestivo.

### **Infección respiratoria alta**

Al igual que un niño sano, es frecuente que el paciente neutropénico desarrolle otitis media aguda después de una infección respiratoria viral, los gérmenes más frecuentemente implicados en la literatura internacional son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, pero también participan otras bacterias Gram negativas que colonizan orofaringe y nasofaringe durante la hospitalización. La sinusitis en el paciente neutropénico es de etiología diversa, las bacterias ya mencionadas son las que con mayor frecuencia se relacionan, en el caso del paciente con neutropenia prolongada, los hongos se involucran con frecuencia<sup>27</sup>.

### **Neumonía**

La neumonía es una causa importante de morbimortalidad en el paciente inmunocomprometido, alcanzando una mortalidad del 40-50%; la incidencia en el paciente con neutropenia se ha estimado en 0.5-10%, esta baja incidencia es por la instalación de tratamiento empírico temprano con antibióticos de amplio espectro al inicio del episodio febril<sup>7</sup>. Pacheco y cols reportan que constituye el 40% de las causas de muerte<sup>18</sup>. Hoy en día no existen estudios grandes acerca de los agentes infecciosos involucrados como causa de neumonía, a menos de que coexista con bacteriemia, al respecto se ha informado la participación de bacterias Gram positivas como *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *Streptococcus* del grupo *viridans*, este último se ha encontrado relacionado en los pacientes con mucositis orofaríngea severa después de la administración de Ara C<sup>5</sup>; con menor frecuencia se han aislado *E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter calcoaceticus* y *Pseudomonas aeruginosa*, también se han involucrado *Corynebacterium jeikeium* y *Fusobacterium nucleatum* que causan infiltrados pulmonares nodulares; *Rhodococcus equi* causa pneumonitis supurativa, abscesos pulmonares y derrame pleural; *Bacillus cereus* y *Chryseobacterium meningosepticum* (14). Los hongos se presentan en pacientes con neutropenia prolongada; la mortalidad en neumonía por *Aspergillus fumigatus* es de 50-60%.

Especies de *Candida*, *Mucor* y *Fusarium* también se han involucrado con menor frecuencia. Las infecciones virales son de mayor importancia en pacientes con neutropenia y fiebre pero en especial en aquellos que se han sometido a trasplante de médula ósea<sup>6</sup>(TMO).

En un estudio realizado por Ewing y cols en 53 pacientes con neutropenia, fiebre e infiltrados pulmonares, que se presentaron en un 30% de los pacientes, se estableció etiología infecciosa en el 40% de los casos, con una mortalidad del 50%<sup>28</sup>.

#### **Infecciones en tubo digestivo, incluyendo cavidad oral**

La colitis neutropénica es una entidad clínica que solo se ha observado en pacientes con neutropenia secundaria a una enfermedad de base, tradicionalmente leucemia, Sx mielodisplásico, mieloma múltiple, anemia aplásica, neutropenia cíclica, SIDA y trasplantados de órgano sólido o TMO, es una entidad grave que compromete la vida del paciente, de causa multifactorial, se relacionan con los agentes quimioterápicos que dañan la mucosa del colon, por infiltración leucémica lo que favorece la traslocación de bacterias, en la fisiopatogenia participan también el compromiso de la irrigación sanguínea y la distensión de la pared intestinal<sup>2</sup>. En una revisión de 24 niños oncológicos con diagnóstico de colitis neutropénica, se observó una incidencia de 0.35% de los tratados con quimioterapia, más frecuente en pacientes con leucemia mieloide, los que recibieron Ara C y VP 16, el 100% presentaron fiebre, dolor abdominal e hipersensibilidad, el 92% diarrea. Solo 8 pacientes con hemocultivos positivos: *E. coli* en 3, *Klebsiella pneumoniae* en 2 y *Pseudomonas aeruginosa*, *Morganella morganii*, *Streptococcus* del grupo viridans y *Enterobacter taylorae* en un mismo paciente. En el HIM se encontró una incidencia de 1.9 por 1000 niños con cáncer con una mortalidad del 61.1%, el 50% de ellos tenían el diagnóstico de Leucemia, se encontraron 9 aislamientos; en orden de frecuencia *E coli*, *Enterobacter sp*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y SCN<sup>30</sup>.

Las infecciones del área perianal se presentan involucrando solo piel o formando abscesos, donde los agentes que se involucran con mayor frecuencia son los que tienen su hábitat en tubo digestivo.

Mucositis y esofagitis por candida, herpes simple o bacterias, son los cuadros encontrados con mayor frecuencia y a menudo pasan desapercibidos ya que no todos

los pacientes cursan con sialorrea y dolor retroesternal importantes que permitan el diagnóstico clínico, por lo que ante la mínima sospecha es importante descartar la entidad mediante estudios de gabinete, como una endoscopia principalmente.

### **Infecciones cutáneas**

Las infecciones cutáneas en el paciente neutropenico pueden tener diferentes presentaciones, y cada una de ellas ser producidas por diferente bacteria, por lo que es importante tener en cuenta los principales agentes microbiológicos involucrados para proporcionar el tratamiento antimicrobiano más adecuado.

Las lesiones que produce *P. aeruginosa* son: ectima gangrenoso, celulitis, pápulas, nódulos subcutáneos, petequias, equimosis, placas eritematosas elevadas parecidas a erisipela, conjuntivitis purulenta con pérdida de tejido y bulas hemorrágicas; estas lesiones tienen una evolución rápida, en promedio 12 hrs y pueden presentarse más de una lesión en un mismo paciente<sup>31</sup>, el cuadro inicia con bulas o pústulas hemorrágicas que evolucionan a úlceras gangrenosas con escaras negras rodeadas de un halo eritematoso, los pacientes evolucionan rápidamente a sépsis y muerte. Otros agentes pueden producir estas lesiones como *Aeromonas hydrophila*, *S. aureus*, *Serratia marcescens*, *E. coli*, *Klebsiella sp* y *Candida sp.*<sup>3,13,29</sup>. *Corynebacterium jeikeium* coloniza piel, axila y recto en neutropenicos, es causa de lesiones de piel, endocarditis y sépsis, *Corynebacterium urealiticum* se ha involucrado en infecciones de tejidos blandos escrotales, *Bacillus cereus* causa fascitis necrotizante. De las infecciones por hongos las infecciones por *fusarium* son las más graves, causa nódulos en piel necróticos y dolorosos, inicia con vesículas resultando en infección diseminada<sup>13</sup>.

### **Infección a sistema nervioso central.**

La infección a SNC es poco frecuente<sup>3</sup> se han asociado una diversidad de bacterias, tanto gérmenes habituales como neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b, así como *Listeria monocytógenes*, especies de *Leuconostoce*, *Corinebacterium jeikeium*, *Corynebacterium urealiticum*, *Rhodococcus equi*, *Stomatococcus mucilaginosus* y *Bacillus cereus*<sup>13</sup>

### **Infecciones sistémicas por hongos**

La incidencia de infecciones invasivas por especies de *Candida* en pacientes con enfermedades hematológicas se estima entre 10-30%. Los factores de riesgo para

candidemia incluyen el número de antibióticos previos, uso de CVC, hiperalimentación parenteral, esteroides, quimioterapia, múltiples transfusiones de sangre y colonización por el hongo.

La neutropenia profunda y prolongada es otro factor para el desarrollo de candidosis sistémicas, cuyos órganos más frecuentemente afectados son hígado, bazo, pulmón y riñón, generalmente la realización del diagnóstico coincide con la recuperación de neutrófilos y evidencia de lesiones por imágenes tomográficas<sup>31,33</sup>

La mortalidad relacionada a fungemia es del 39%, mayor en caso de micosis invasivas. Aunque las citocinas o transfusión de granulocitos se han utilizado en el tratamiento adyuvante con el fin de disminuir la morbilidad por estas infecciones ya que teóricamente contribuyen a mejorar algunos defectos inmunológicos producidos por la quimioterapia<sup>6,34,35</sup>, el tratamiento empírico antimicótico es hasta ahora la mejor opción.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso del tratamiento antibiótico empírico en pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre requiere del conocimiento epidemiológico de los patógenos implicados en los procesos infecciosos de cada país, así como de la flora existente en cada hospital y del control de antibióticos que se tenga. Esto se debe realizar con los lineamientos establecidos para el paciente neutropénico febril. Este estudio pretende resolver las siguientes preguntas:

1. ¿Cuáles son los eventos infecciosos más frecuentes en el paciente con Leucemia, neutropenia y fiebre que ingresa al Hospital infantil de México?
2. ¿Cuáles son los agentes infecciosos más frecuentemente aislados de los pacientes con leucemia, neutropenia y fiebre, y cual es su patrón de susceptibilidad a antimicrobianos?
3. ¿Cual fue la mortalidad asociada a estos eventos infecciosos?

### 4. JUSTIFICACION

El paciente oncológico con neutropenia y fiebre tiene un riesgo alto de tener infecciones por diversos microorganismos, en muchas ocasiones, incluso compromete la vida del

paciente. Debido al inmunocompromiso severo que presentan muchos de ellos es necesario proporcionarles un tratamiento antibiótico a tiempo y adecuado, que cubra las principales posibilidades microbiológicas que más frecuentemente están relacionadas y considerar que se cuenta con técnicas de laboratorio rápidas y sensibles. Por lo tanto es imprescindible identificar los principales agentes microbiológicos que con mayor frecuencia están implicados en este tipo de pacientes que ingresan al Hospital infantil de México con neutropenia y fiebre y evaluar los esquemas empíricos que se utiliza actualmente. Consideramos que los tratamientos antibióticos deben evaluarse a la luz de la microbiología, realizando este tipo de estudios con periodicidad y en forma prospectiva.

El presente estudio pretende documentar la etiología infecciosa y la susceptibilidad de los aislamientos obtenidos en los hemocultivos.

## 5. HIPOTESIS

Debido a que este estudio es retrospectivo, observacional y descriptivo no se emplea hipótesis.

## 6. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

A) OBJETIVO GENERAL Determinar las entidades clínicas infecciosas que se presentan más frecuentemente en el paciente con leucemia que presenta neutropenia y fiebre, así como conocer los agentes infecciosos más frecuentemente involucrados.

### B) OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Identificar la enfermedad infecciosa más frecuente en el paciente con neutropenia y fiebre con diagnóstico de base Leucemia.
2. Identificar los agentes infecciosos en pacientes con neutropenia y fiebre
3. Determinar la susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos bacteriológicos

## 7. MATERIAL Y METODOS

I. POBLACION EN ESTUDIO: Revisión de expedientes de niños del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" que hayan ingresado con el diagnóstico de leucemia, neutropenia y fiebre en un periodo de 5 años, de 1995 al 2000.

II. DISEÑO: Se realizará un estudio retrospectivo y analítico

III. GRUPOS DE ESTUDIO: Se estudiarán los expedientes de pacientes con leucemia, que durante su tratamiento quimioterápico hayan ingresado al hospital con neutropenia y fiebre.

### IV. CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### i. CRITERIOS DE INCLUSION

- Todos los niños menores de 18 años con diagnóstico de leucemia, que después de quimioterapia hallan presentado neutropenia y fiebre
- Todos los niños con neutropenia severa, sin fiebre, pero con otros datos clínicos de infección, como hipotermia, dolor abdominal, dificultad respiratoria o hipotensión.

#### ii. CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Todos los niños con neutropenia y fiebre con padecimiento oncológico de base diferente a leucemia
- Pacientes con leucemia sin neutropenia

#### iii. CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que no hayan completado por lo menos un ciclo de quimioterapia
- Expedientes que no tengan información completa.
- Pacientes a los cuales no se le hayan tomado los cultivos correspondientes

## V. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se revisarán los expedientes de los niños que hayan ingresado al HIM con Dx de leucemia, neutropenia y fiebre en un periodo de 5 años.

## VI. DEFINICION DE VARIABLES.

### **Neutropenia y fiebre**

La definición de neutropenia y fiebre puede variar de hospital a hospital, no obstante, se ha aceptado en general que una temperatura claramente identificada por arriba de lo normal en el paciente constituye un estado febril y neutropenia cuando la cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) disminuye por debajo de  $500 \text{ cel/mm}^3$  o de  $1000 \text{ cel/mm}^3$  y que se predice que va a disminuir. Neutropenia severa si la CAN es menor de  $100 \text{ cel/mm}^3$

### **Bacteriemia**

Presencia de bacterias en sangre confirmado por hemocultivo.

### **Respuesta inflamatoria sistémica**

Dos o más de los siguientes datos: fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea, leucocitosis o leucopenia y bandemia.

Fiebre. Temperatura mayor de  $38.2^\circ\text{C}$ . Hipotermia. Temperatura menor de  $36^\circ\text{C}$ . Taquicardia. frecuencia cardiaca sobre la percentila 90. Taquipnea. Frecuencia respiratoria por arriba de la percentila 50. Leucocitosis. Leucos de mas de  $12,000/\text{mm}^3$ . Leucopenia: leucocitos por debajo de  $4000/\text{mm}^3$ . Bandemia. más del 10% de bandas<sup>36,37,38</sup>

### **Sepsis**

Respuesta inflamatoria sistémica más un foco infeccioso, sospecha clínica de infección y/o aislamiento bacteriano de un sitio estéril.

### **Sepsis severa**

Sepsis con datos de hipoperfusión tisular. Cambios en el estado de alerta, oliguria, elevación del lactato.

**Choque séptico**

Sepsis severa que no responde a tratamiento con líquidos y aminas vasopresoras.

**Falla orgánica múltiple**

Cualquier combinación de coagulación intravascular diseminada, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y disfunción del sistema nervioso central.

**VII. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

- i. POBLACION OBJETO DE ESTUDIO: Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia y que durante su tratamiento antineoplásico cursaron con neutropenia y fiebre y se hallan hospitalizado o hallan acudido al hospital para su atención.
- ii. METODOLOGIA:
  - a) Se revisarán los expedientes de los pacientes con leucemia que durante su tratamiento antineoplásico hayan ingresado al hospital con neutropenia y fiebre.
  - b) Se tomarán los datos generales del paciente, la etapa del tratamiento antineoplásico y la quimioterapia empleada.
  - c) Se revisarán los reportes bacteriológicos de los cultivos tomados a cada paciente
  - d) Se revisará el patrón de susceptibilidad a antibióticos de los germenos aislados
  - e) La captura de la información se realizará en una base de datos.
  - f) Se procederá al análisis estadístico.

**VIII. ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizará el análisis estadístico con medidas de tendencia central. Se realizarán tasa de mortalidad de las distintas entidades infecciosas.

## 8. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS

Por ser un estudio retrospectivo no se hace mención

## 9. RECURSOS DISPONIBLES

- i. HUMANOS: Residente de 5to años de infectología
- ii. FISICOS: Expedientes médicos
- iii. MATERIALES: Un equipo de computo, impresora, diskets y hojas blancas.
- iv. FINANCIEROS: Los gastos generados por este trabajo de investigación serán aportados por los responsables del mismo.
- v. TIEMPO: Se tomará en promedio 4 meses para su elaboración total.

## 10. RESULTADOS:

Se solicitó la revisión al departamento de bioestadística de los expedientes de pacientes con diagnóstico de base de leucemia y que durante su tratamiento antineoplásico presentaron neutropenia y fiebre o neutropenia sin fiebre pero con otros datos de infección y que ameritaron ingreso hospitalario en un período de 5 años (1995-2000), de los cuales solo 102 expedientes se encontraban disponibles o completos. En total se encontraron 376 ingresos que variaron entre 1 y 13 ingresos por paciente, con una media de 3.5 ingresos por paciente, se eliminaron 14 ingresos debido a que no se tomaron cultivos en ellos. De los 102 pacientes, 96 tuvieron diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y 6 con leucemia no linfoblástica. Los días de estancia hospitalaria fueron en total 3362, con una media de 9.36 días paciente, con un rango de 1 a 112 días. El total de meses de seguimiento de los pacientes fue de 3254, con una media de 31.9 meses paciente.

De los 356 ingresos se tomaron en total 362 hemocultivos al ingreso, en promedio uno por paciente, resultando con 75 hemocultivos positivos que constituyen el 20.71%, en 5 pacientes se aislaron 2 diferentes bacterias y en un paciente 3, constituyendo en total 81 aislamientos bacterianos, de los cuales las *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa* fueron las aisladas con mayor frecuencia, alcanzando el 18.66 y 14.66% respectivamente; a diferencia de los cocos Gram positivos como *Staphylococcus coagulans* negativa (SCN) 12% y *Staphylococcus aureus* 10.66%; les siguieron: *Klebsiella pneumoniae* 8% y *S. pneumoniae* en 4 (4.81%) de los casos (tabla 1).

En 117 (32.60%) de los ingresos se diagnosticó neutropenia y fiebre sin encontrar una causa infecciosa, de los cuales en 27 (23%) se demostró bacteriemia. *P. aeruginosa* se aisló en el 13% de los hemocultivos (4 ingresos), en 1 hemocultivo creció con otro germen y en uno con 2 más. Las bacterias Gram negativas fueron las más frecuentes reportándose en 18/27 aislamientos (67%) y las Gram positivas fueron responsables de 13 bacteremias (48.1%). Con este diagnóstico se presentaron 3 defunciones de 117 (2.56%), una de ellas con hemocultivo positivo de *A. hydrophila*. (tabla2)

242 pacientes (67.4) ingresaron con neutropenia, fiebre y foco de infección evidente: 160 ingresaron con un sitio de infección (66.1%), 63 ingresaron con dos focos de infección (26.4%) y 15 con 3 focos de infección (6.2%), reportándose en total 438 eventos

infecciosos, que han sido considerados como patología individual para determinar su frecuencia, asociación como causa de bacteriemia y de muerte (tabla4).

Las gastroenteritis probablemente infecciosas (GEPI) se presentaron como casusa de la fiebre en 73/438 (16.6%), 27 de ellos ingresaron con un diagnóstico adicional y 6 con 2: 19 con infección de vias respiratorias (IVR) superiores, 5 IVR inferiores, 6 con mucositis, 4 con esofagitis, 1 con Endocarditis, 1 con Ascariasis, 1 con absceso en hombro, 1 con celulitis y 1 con absceso perianal. 18/73 presentaron bacteriemias (24.6%), el agente aislado con mayor frecuencia de hemocultivo fue *E. coli* en 5, *K. pneumoniae* en 2, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* y *Haemophilus influenzae* tipo b, uno en cada uno. Los Gram positivos crecieron en 9 hemocultivos; SCN en 3, *S. pneumoniae* en 2 y 1 bacilo Gram positivo, 1 *S. aureus* y 1 SBHGC. Se reportan 3 defunciones (4.1%), dos de las cuales cursaron con bacteriemias, una *E. coli* y 1 *E. cloacae* (tablas 2 y 4). Los coprocultivos de los pacientes con GEPI reportan *E. coli* enteropatógena en 5 pacientes, en 2 *P. aeruginosa*, en 2 *Campylobacter sp.*, *Shigella flexneri*, *S. boydii*, *Salmonella* del grupo B y D, *Enterobacter sp.* y *Enterococcus sp.* en un paciente respectivamente. Los parásitos encontrados como causa de la diarrea en pacientes con hemocultivos y coprocultivos negativos fueron en 4 pacientes, *Cyclospora cayetanensis*, *Criptosporidium*, *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica* respectivamente, constituyendo el 5.5% de las causas de diarrea (tabla 5).

Las infecciones de vias respiratorias bajas se presentaron en 65/438 casos al ingreso (14.84%) 8 cursaron con bacteriemias (12.3%), 3 con hemocultivos positivos a *P. aeruginosa*, *E. coli* en 2, 1 bacilo Gram negativo no fermentador (no identificado), 1 SCN y 1 *S. aureus*. Se presento una defunción con hemocultivo positivo para *S.aureus*. 30 pacientes ingresaron con neumonía o bronconeumonía (BNM) como único diagnóstico, 22 con un diagnóstico adicional y 9 con 2 diagnósticos como se esquematiza en la tabla 3. En un paciente se realizó broncoaspirado diagnosticandose como una neumonía por *Mycoplasma sp*(tabla6)

En cuanto a las infecciones de vias respiratorias altas se reporta con mayor frecuencia OMA en 42 pacientes (1 bacteriemia por *E. coli*), sinusitis en 29 (1 bacteriemia por *K. pneumoniae*), 14 con faringoamigdalitis, 9 con faringitis y 2 con absceso retrofaríngeo como se observa en la tabla 4. No ocurrieron defunciones por estas causas. Los exudados

FALTA DE ORIGEN  
TESIS CON

faringeos en las faringoamigdalitis reportaron en 1 *P. aeruginosa* y 2 con SBHGG, se realizó una miringotomía en un paciente con OMA reportando *S. pneumoniae*, un exudado faringeo en un paciente con absceso periamigdalino reportó SBHGG (tabla 6)

Cuando el motivo del ingreso fue mucositis, ésta se presentó en 20 pacientes, 3 presentaron bacteriemias, un hemocultivo con dos bacterias diferentes. ( tabla 4 y 6) 9 pacientes tenían como antecedente la aplicación de metrotexate.

Diez pacientes ingresaron con el diagnóstico de absceso perianal, 3 de ellos con bacteriemia: 2 por *P. aeruginosa* y *E. coli* en 1. 11 ingresaron con colitis neutropénica, en 2 de ellos se demostró bacteriemia por *P. aeruginosa* y *E. coli*, estos mismos se encontraron en coprocultivos (tabla 4 y 6).

Ocho con diagnóstico clínico de esofagitis, se realizaron 5 biopsias, ninguna fue enviada a cultivo, el estudio histopatológico reportó 2 esofagitis por hongos, uno por el grupo herpes y solo en 2 reporta inflamación aguda y ulceración sin inclusiones virales ni visualización de levaduras ni pseudomielisios.

Las infecciones de vías urinarias se presentaron en 5 pacientes 1.4%, 3 cursaron con bacteriemia por *E. coli*, 1 con *P. aeruginosa*, los urocultivos fueron positivos para *E. coli* en 3 pacientes, *Enterococcus sp.*, y *Enterobacter cloacae* respectivamente (tabla 2 y 6).

Las infecciones en tejidos blandos y hueso se presentaron en 18 pacientes 5.1%. siendo más frecuentes las infecciones de piel: 9 celulitis, 1 ectima, 4 de ellos con hemocultivos positivos por *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *E. cloacae* este último aislado de la lesión también, *E. coli* de una punción aspiración. 6 abscesos, 3 con hemocultivos positivos y 5 aislamientos del sitio afectado 3 correspondieron a los agentes aislados en sangre *E. coli*, *E. cloacae*, *S. aureus*; del drenaje de la secreción de los abscesos se obtuvo *E. coli* en 2. Dos pacientes ingresaron con osteomielitis, uno de calcáneo y otro de esternón, en el primero se aisló de sangre un bacilo Gram negativo no fermentador no identificado y del segundo un *Streptococcus* del grupo viridans de hemocultivo y *Salmonella* del Grupo D del sitio de lesión (tabla 6).

Las infecciones oculares se presentaron en 6 pacientes (1.4%), 2 celulitis periorbitarias uno de los cuales cursó con OMA y BNM y se aisló de hemocultivo y de flictena en párpado *P. aeruginosa*, los otros 4 cursaron con blefaritis sin cultivos positivos.

En cuanto a las infecciones relacionadas a catéteres permanentes se colocaron en total 26 catéteres permanentes, las bacterias asociadas a estos en pacientes con neutropenia y fiebre fueron 2 (7.6%), un paciente desarrolló endocarditis por Neumococo y otro solo cursó con bacteriemia aislandose *P. aeruginosa*, en promedio esta infecciones se presentaron un año después de colocado el catéter.

12 pacientes ingresaron con neutropenia y fiebre (nyf) y una infección viral, en 4 se considero como la causa de la fiebre y se obtubieron hemocultivos negativos (Herpes simple, uno en región genital y uno labial, herpes zoster y varicela), en 8 se diagnosticó otra causa infecciosa, 4 con GEPI, 2 con neumonía, 1 con OMC y 1 con absceso lumbar (por *E. coli*). (tabla 7)

Del total de pacientes nueve se presentaron al ingreso con sepsis 2.5% y 8 con choque séptico o que evolucionaron a éste en pocas horas tras el ingreso 2.22%, las patologías asociadas con mayor frecuencia fueron: 3 con neutropenia y fiebre uno con bacteriemia por *K. pneumoniae*, 3 GEPI, 3colitis neutropenica, 2 con infecciones de tejidos blandos con hemocultivos positivos por *E. cloacae* y *S. aureus*, uno cursó con otitis y 1 con celulitis perianal, tiflitis+neumonía 1, GEPI+neumonía de focos multiples con hemocultivo positivo por *E. coli*, un paciente se presentó con celulitis periorbitaria , OMA y BNM, se aisló de sangre *P. aeruginosa*. Uno cursó con mucositis. En total 5 hemocultivos positivos de los pacientes con sepsis y 2 de los que ingresaron por choque séptico

## DISCUSION Y CONCLUSIONES

En el presente estudio, se revisaron 102 expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia, cada uno de ellos, durante el tratamiento antineoplásico ingresaron entre 1 y 13 ocasiones por neutropenia y fiebre, se obtienen hemocultivos positivos en el 20.71%, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura donde se informa bacteriemia en un 15-20%<sup>13,16</sup> de los pacientes, sin embargo, se reportan 8 hemocultivos con bacilos Gram positivos, 7 de ellos con crecimiento posterior a 96 hrs, y solo uno resultó con crecimiento a las 24 hrs de *Bacillus* sp, *P. aeruginosa* y *A. hydrophila*, ambas relacionadas a procesos septicemicos en estos pacientes, 7 se obtubieron como crecimientos puros; los diagnósticos de ingreso de estos pacientes fueron neutropenia y fiebre sin foco en 5, 1 con GEPI, 1 con OMA y 1 con mucositis. También se encuentran 9 hemocultivos con SCN (uno con *P.*

*aeruginosa*) y 8 con bacilos Gram Positivos ( uno con crecimiento de *P. aeruginosa* y *X. Alcaligenes*) con crecimiento posterior a 96 hrs y solo en un hemocultivo se reportó crecimiento en 48 horas y uno con *Sarcina* sp (7días), por el tiempo de crecimiento y la escasa correlación de estos aislamientos con el cuadro clínico se consideraron como contaminaciones, sin embargo, los bacilos Gram positivos no son identificados de rutina en nuestro hospital, por lo que bacterias de importancia clínica en el paciente neutropénico febril, como especies de *Bacillus*, *Corynebacterium* y *Listeria* pueden pasar desapercibidos al no ser identificados. Restando estos 14 hemocultivos considerado como contaminados tenemos 61 hemocultivos positivos, es decir 16.89%, porcentaje bajo debido a que en promedio solo se toma un hemocultivo por paciente a su ingreso a urgencias en lugar de dos como lo recomienda Pizzo y cols<sup>13</sup>. Hubo 6 pacientes con aislamiento de más de un germen en el que se demostró su relación con el proceso septicémico; y como se refiere en la literatura, los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia pueden cursar con infecciones polimicrobianas. Las sensibilidades de las bacterias aisladas de sangre se reportan en la tabla 8, cabe destacar que no todas las bacterias cultivadas de sangre tienen sensibilidad en la mayor parte de los casos porque no se solicitaron ya que se trató de pacientes que se egresaron en menos de 24 hrs o fallecieron en este lapso de tiempo, los porcentajes se realizaron con base al número de bacterias sometidas a la prueba de susceptibilidad a cada antibiótico, ya que no se realizó de manera uniforme.

Entre los diagnósticos de ingreso de los pacientes el 32.8% ingresaron por neutropenia y fiebre sin foco infeccioso, se asociaron a estos pacientes candidiasis oral en 15 e infecciones virales en 4, como son varicela, herpes zoster, hepatitis y herpes simple labial. Uno de los pacientes con hepatitis había recibido metotrexate, el cual se sabe incrementa transitoriamente las enzimas hepáticas<sup>40</sup>, esto es importante ya que el diagnóstico de hepatitis viral no corroboró con la evolución clínica en uno de los casos. Otras infecciones virales se presentaron relacionadas a otros focos de infección, GEPI en 4 casos, en un caso con hemocultivo positivo a *S. pneumoniae*, a neumonía en 2 casos, a OMC en uno y absceso lumbar en otro en el cual se aisló de hemocultivo *E. coli*.

En el presente estudio se ha encontrado a las bacterias Gram negativas, *P. aeruginosa* principalmente. Tres de los pacientes con neutropenia y fiebre sin foco de infección murieron, ninguno desarrolló sépsis, pero en un caso se detectó bacteriemia por *Aeromonas*

*hydrophila*. En los pacientes en los que se encontró un foco de infección determinado, el tubo digestivo se involucró con mayor frecuencia en un 39.8%, en total 124 casos.

Como se ha mencionado, el 32.8% presentan diagnósticos adicionales, y aunque sabemos que el paciente inmunocomprometido puede presentar más de un sitio de infección si es importante hacer una mejor evaluación de nuestros pacientes a su ingreso a urgencias y establecer bien las definiciones y los criterios diagnósticos de cada enfermedad, y descartar otras causas de los síntomas como en el caso de pacientes que ingresan con GEPI o infecciones de vías respiratorias superiores como faringitis y sinusitis ya que llama la atención que en pacientes con diagnóstico de GEPI presentaron bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae*, *E. cloacae*, H1b y cocos Gram positivos (tabla 2), los cuales no son causa de diarrea, incluso en el paciente inmunocomprometido y por lo tanto el tratamiento es retrasado, lo cual compromete la evolución del paciente, como es en el caso de neumococo resistente, además debemos tomar en cuenta los efectos colaterales de los quimioterápicos, por ejemplo, el etopósido es causa de diarrea en el 15% cuando se administra por vía intravenosa, si la administración es oral incrementa al 55%<sup>10</sup>, el paciente al cual se aisló H1b tenía el antecedente de haber recibido etopósido por vía oral.

En cuanto a las infecciones de piel y tejidos blandos, se presentaron celulitis en 9 pacientes, incluyendo dos casos de celulitis periorbitaria, uno de los cuales cursó con BNM y OMA y desarrolló sépsis por *P. aeruginosa*, 6 casos de celulitis se presentaron en sitios de venopunción realizados durante la aplicación de quimioterapia o en ingresos hospitalarios previos. Los abscesos se presentaron en 6 pacientes, 2 de los cuales fueron en la región lumbar asociados con punción lumbar para aplicación de quimioterapia intratecal, uno causado por *E. coli* y otro por *E. cloacae*, ambas con habitat en intestino. En dos casos se realizó el diagnóstico de osteomielitis, uno presentó bacteriemia por un bacilo Gram negativo no fermentador y de el hueso y punción aspiración del tejidos blandos afectados se aisló *P. aeruginos* (por las características es el mismo agente aislado de sangre) el segundo presentó bacteriemia por *Streptococcus* del Grupo viridans y de la aspiración osea se aisló *Salmonella* del Grupo D. Es importante mencionar que la mayoría de los eventos mencionados en este párrafo son de adquisición nosocomial tomando en cuenta la causa que las provocó, por lo cual se resalta la importancia de la prevención de éstas mediante el adecuado aseo de lavado de manos y mejora en las técnicas de asepsia y antisépsia para la

realización de procedimientos ya que no hay reportes en la literatura de infecciones locales relacionadas a punción lumbar.

Se detectó bacteriemia en el 13.79%, menor del porcentaje que se refiere en la literatura, lo cual, como ya comentamos es debido a la toma de un solo hemocultivo al ingreso del paciente, o bien, a su exclusión en pacientes en los que aparentemente no se reporta foco de infección y que no se realiza de manera adecuada un diagnóstico y presentan bacteriemias que no son detectadas. Por otra parte se detectan los agentes etiológicos responsables de las neumonías debido a que no se hace una búsqueda adecuada de aspirados bronquiales mediante cultivos cuantitativos por lo que tampoco podemos conocer cuales son los agentes que con mayor frecuencia producen neumonía en nuestro medio. Tampoco conocemos la etiología de las otitis o sinusitis ya que no se realizan punciones antrales ni timpanocentesis. Por lo que es importante que se utilicen con mayor frecuencia procedimientos invasivos en nuestros pacientes, para de esta manera conocer los agentes agresores y su patrón de susceptibilidad y así correlacionar nuestros diagnósticos con la causa etiológica y proporcionar un tratamiento más adecuado y oportuno a nuestros pacientes oncológicos.

En el presente estudio se han encontrado agentes bacterianos cuya causa de ingreso hospitalario ya es bien conocida, pero también hemos encontrado nuevos agentes bacterianos, infecciones polimicrobianas, aunque en porcentaje inferior, los cocos Gram positivos toman importancia creciente por las resistencias bacterianas, y el incremento en su presencia, gérmenes como *Streptococcus* del grupo viridans, ya mencionado en la literatura como causa de infecciones graves y septicemias<sup>41</sup>.

En total se presentaron 25 muertes: 13 durante el evento neutropénico y 12 fuera del mismo neutropenico, de las primeras se demostró bacteriemia en 9. Tres pacientes murieron dentro de las primeras 24 hrs después de ingresar al hospital, en los hemocultivos se reportó crecimiento de *E. coli*, *A. hydrophila* y *P. aeruginosa*. La bacteria que se aisló con mayor frecuencia fue *E. coli* en 3 casos y aunque dos pacientes presentaron bacteriemia por *P. aeruginosa* al ingreso, una respondió a tratamiento antibiótico, pero por una estancia hospitalaria de 90 días desarrolló sepsis nosocomial por *E. cloacae* y murió por esta causa.. Un paciente con diagnóstico de colitis neutropenica con bacteriemia por neumococo otro con BNM, sepsis severa y necrosis de nariz con bacteriemia por *S. aureus*, el primero

murió después de 8 días de tratamiento y el segundo después de 4 días. En 4 pacientes no se detectó bacteriemia y los diagnósticos fueron mucositis, GEPI y dos sin foco infeccioso, uno llegó con choque séptico y recaída hematológica.

Debemos hacer conciencia entre todo el personal médico que se enfrenta al paciente neutropénico febril la importancia de una atención oportuna y profesional y evitar que sean egresados sin tomarles los cultivos correspondientes, y sin verificar los mismos ya que en el presente trabajo observamos que los 14 pacientes que fueron eliminados no se les tomó un solo cultivo, así como los ingresos de pacientes en sepsis grave o choque séptico tenían hemocultivos positivos que no fueron revisados, la falta de realización de una mayor cantidad de pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos es debido a que no se percatan de la presencia de hemocultivos positivos.

La conclusión final del trabajo es que se deberá evaluar el esquema antimicrobiano utilizado en la actualidad como tratamiento empírico del paciente neutropénico febril en el Hospital Infantil de México, ya que en este estudio observamos que *E. coli* y *P. aeruginosa* son los agentes más comunes y tomando en cuenta la susceptibilidad y comportamiento ante los antibióticos de estos gérmenes consideramos que en el esquema inicial se debe incluir un antibiótico antipseudomonas, con lo cual mejoraría la evolución de nuestros pacientes, se disminuirían los días de estancia hospitalaria y con ello el riesgo de infecciones nosocomiales.

TABLA 1  
BACTERIAS AISLADAS DE HEMOCULTIVOS

Bacteria aislada	No	%
<b>Enterobacterias</b>	<b>25</b>	<b>33.3</b>
<i>E. coli</i>	14	18.66
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	8
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	5.33
<i>Salmonella D</i>	1	1.33
<b>BGN no fermentadores</b>	<b>21</b>	<b>28</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	14.66
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	2.66
<i>Aeromonas hydrophila</i>	2	2.66
<i>BGN no fermentador</i>	2	2.66
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	1.33
<i>Pseudomonas oryzae</i>	1	1.33
<i>Ochrobactrum anthrapi</i>	1	1.33
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	1.33
<b>Cocos Gram positivos</b>	<b>25</b>	<b>33.3</b>
SCN**	9	12
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	10.66
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	5.33
<i>Streptococcus viridans</i>	2	2.66
SBHGC	1	1.33
<i>Sarcina sp**</i>	1	1.33
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	1.33
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1.33
<i>Bacilos Gram positivos**</i>	8	9.66
<b>Total de hemocultivos positivos</b>	<b>75</b>	
<b>Hemocultivos con 2 bacterias</b>	<b>5</b>	
<b>Hemocultivos con 3 bacterias</b>	<b>1</b>	
<b>Total</b>	<b>81</b>	

\*\*algunos considerados como  
contaminaciones. Ver texto

25  
**TABLA 2.**  
**EVENTOS INFECCIOSOS CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS Y MORTALIDAD**

Evento infeccioso	Nh*	Nbn	%	BG-	no	%	BG+	n#	%	muer	%	Bact causal
nyf sin foco infeccioso	27	31	23	<i>E. coli</i>	3	9.7	BGP*	4	12.9	3	11.1	<i>A. hydrophila</i>
				<i>K pneumoniae</i>	3	9.7	SCN*	5	16.12			
				<i>P aeruginosa*</i>	4	13	<i>S aureus</i>	2	6.45			
				<i>Salmonella D</i>	1	3.2	<i>M. Catarrhals</i>	1	3.22			
				<i>B Cepacia</i>	1	3.2	<i>Sarcina sp</i>	1	3.22			
				<i>S. maltophilia*</i>	2	6.5						
				<i>A Hydrophila*</i>	2	6.5						
				<i>X Alcaligenes*</i>	1	3.2						
				<i>O antroplu*</i>	1	3.2						
GEPI	18	19	24.6	n=	18	58	n=	13	42			
				<i>E. coli</i>	5	26	BGP	1	5.26	3	16.6	<i>E. cloacae</i>
				<i>K pneumoniae</i>	2	11	SCN	3	15.78			<i>E. coli</i>
				<i>E. cloacae</i>	1	5.3	<i>S aureus</i>	1	5.26			
				<i>P aeruginosa</i>	1	5.3	<i>S pneumoniae</i>	2	10.5			
				<i>H influenzae b</i>	1	5.3	SBHGC	1	5.26			
				n=	52		n=	9	47.3			
IVR bajas	8	9	12.3	<i>E. coli</i>	2	22	SCN	1	22.2	1	12.5	<i>S. aureus</i>
				<i>P aeruginosa#</i>	3	33	<i>S aureus</i>	1	11.1			
				BGNMF	1	11	n=	3	33.3			
OMA	3		2.7	n=	6	67	BGP	1	33.3	0		
Sinusitis	3		2.7	<i>P aeruginosa#</i>	2	67	BGP	1	33.3	0		
				<i>E. coli</i>	1	9	SCN	1	10	0		
				<i>K pneumoniae</i>	1	9	n=	1	10	0		
OMC	2		2	<i>P aeruginosa</i>	2	18	<i>S aureus</i>	1	10	0		
Absceso periamigdalino	2		2	n=	1	10	<i>S pneumoniae</i>	1	10	0		
Faringoamigdalitis	1		1	n=	1	10	<i>S viridans</i>	1	10	0		
				n=	6	55	n=	5	45.5			
Absceso perianal	2	2	20	<i>P aeruginosa</i>	2	100	n=	1	50	1	50	<i>P. aeruginosa</i>
				n=	2	100	<i>S pneumoniae</i>	1	33.3	1	33.3	<i>S. pneumoniae</i>
Colitis neutropenica	3	3	25	<i>P aeruginosa</i>	1	33	n=	1	33.3			
				<i>E. coli</i>	1	33	n=	1	33.3			
				n=	2	67	n=	1	33.3			
Abscesos	4	4	66.6	<i>E. cloacae</i>	1	25	<i>S aureus</i>	1	25	0		
				<i>E. coli</i>	1	25	SCN	1	25			
				n=	2	50	n=	2	50			
Osteomielitis	2	2	100	BGNMF	1	50	<i>S viridans</i>	1	50	0		
				n=	1	50	n=	1	50			
Celulitis	5	5	50	<i>E. cloacae</i>	1	20	<i>S aureus</i>	1	20	1	20	<i>P aeruginosa</i>
				<i>E. coli</i>	1	20	n=	1	20			
				<i>P aeruginosa</i>	2	40	n=	1	20			
				n=	4	80	<i>S aureus</i>	1	16.6	1	16.6	
Mucositis	5	6	25	<i>E. coli</i>	2	33	BGP	1	16.6			
				<i>K pneumoniae</i>	1	17	n=	2	33.3			
				<i>E. cloacae</i>	1	17	n=	2	33.3			
				n=	4	67	n=	2	33.3			
IVU	2	2	40	<i>E. coli</i>	1	50	<i>S pneumoniae</i>	1	100	0		
				<i>P aeruginosa</i>	1	50	n=	1	100			
				n=	2	100	<i>S pneumoniae</i>	1	33.3	0		
Endocarditis	1	1	100	<i>K pneumoniae</i>	1	33	<i>S. viridans</i>	1	33.3			
				n=	1	33	n=	2	66.6			
Esofagitis	3	3	37.5	n=	1	33	n=	2	66.6			
TOTAL	92	97		n=56	58		n=41	42.2	13			

\*crecim 2o3 bacterias  
 #1 *P. oryzihabitans*  
 Nh\*=no. Hemos positivos  
 Nbn=no bacterias/hemo  
 BG+=Bacterias Gram +  
 BG-=Bacterias Gram-

TABLA 3..  
 DIAGNOSTICOS DE INGRESO PACIENTES CON NUETROPENIA Y FIEBRE

GEPI	39		Neumonía o BNM + GEPI	3
Neumonía o BNM	30		Neumonía o BNM + OMA	9
Faringoamigdalitis	9		Neumonía + mucositis	1
OMA	14		Neumonía + celulitis	1
OMC	3		Neumonía + OMC	1
Sinusitis	16		Neumonía + colitis neutropenica	1
Gingivitis	1		OMA + faringitis	1
Mucositis	13		Faringoamigdalitis + esofagitis	1
Esofagitis	1		Sinusitis + OMA	1
IVU	4		Sinusitis + faringitis	2
Abscesos	5		Sinusitis + OMC	1
Ectima	1		Mucositis + IVU	1
Celulitis	5		Mucositis + blefaritis	1
Colitis neutropenica	8		Mucositis + sinusitis	2
Blefaritis	2		Mucositis + faringoamigdalitis	1
Chalazión	1		Mucositis + colitis neutropenica	1
Osteomielitis	2		Mucositis + esofagitis	2
Absceso perianal	5		Colitis neutropenica + OMA	1
Sinusitis crónica	1		Colitis neutropenica + absceso perianal	1
GEPI + sinusitis	1		Absceso lumbar + absceso periamigdalino	1
GEPI + mucositis	6		Absceso perianal + faringoamigdalitis	1
GEPI + absceso perianal	1		Celulitis periorbitaria peridontitis sinusitis	1
GEPI + OMA	7		BNM OMA absceso perianal	1
GEPI + ascariis	1		BNM OMA celulitis periorbitaria	1
GEPI + endocarditis	1		BNM faringitis sinusitis	1
GEPI + esofagitis	2		BNM OMA sinusitis	3
GEPI + OMC	1		BNM OMA GEPI	1
GEPI + faringitis	3		Neumonía sinusitis faringoamigdalitis	1
GEPI + absceso hombro	1		GEPI OMA celulitis	1
BNM + sinusitis	4		GEPI OMA faringitis	2
BNM + necrosis nariz	1		GEPI OMA sinusitis	1
BNM + faringoamigdalitis	1		GEPI BNM esofagitis	1
			GEPI sinusitis esofagitis	1
Con foco infeccioso	239		GEPI=gastroenteritis NyF=neutropenia y	
NyF sin foco infeccioso	117		fiebre BNM= bronconeumonía	
Total	356		OMA=otitis media ag IVU=Inf vias urinarias	
			OMC=otitis media crónica	

TABLA 4  
DIAGNOSTICOS COMO CAUSA DE BACTERIEMIA Y MUERTE

EVENTOS INFECCIOSOS	No	Hemos +	%	muerdos	%	Hemos -	%	Muertos	%	Total/muertos	%
NyF sin foco infeccioso	117	27	23.07	1	3.7	90	76.92	2	2.22	3	2.56
GEPi	73	18	24.65	2	11.1	55	75.34	1	1.8	3	4.1
IVR bajas	65	8	12.3	1	12.5	57	87.7	0	0	1	1.53
OMA	42	3	7.14	0	0	39	92.8	0	0	0	0
OMC	6	2	33.3	0	0	4	66.6	0	0	0	0
Sinusitis	29	3	10.34	0	0	26	89.65	0	0	0	0
Mucositis	20	5	25	0	0	15	75	1	5	1	5
Faringoamigdalitis	14	2	14.28	0	0	12	85.71	0	0	0	0
Faringitis	9	1	11.11	0	0	8	88.8	0	0	0	0
Gingivitis	1	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0
Esofagitis	8	3	37.5	0	0	5	62.5	0	0	0	0
Absceso perianal	10	2	20	1	50	8	80	0	0	1	10
Celulitis	10	4	40	0	0	6	60	0	0	0	0
Colitis neutropenica	12	3	25	1	33.3	9	75	0	0	1	8.33
Abscesos	6	4	66.6	0	0	2	33.3	0	0	0	0
IVU	5	2	40	1	50	3	60	0	0	1	20
Blefarroconjuntivitis	3	0	0	0	0	3	100	0	0	0	0
Osteomielitis	2	2	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Absceso periamigdalino	2	1	50	0	0	1	50	0	0	0	0
Periodontitis	1	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0
Celulitis periorbitaria	1	1	100	1	100	0	0	0	0	1	100
Chalazion	1	0	0	0	0	1	100	0	0	1	100
Endocarditis	1	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	n=438	n=92		n=8		n=337		n=4		n=13	

NyF=neutropenia y flicve  
 IVU=inf vias urinarias  
 GEPi=gastroenteritis  
 OMA=obitis media aguda  
 OMC=obitis media crónica  
 IVR=inf vias respiratorias

ESTA TESIS NO SALE  
 DE LA BIBLIOTECA

TABLE 5  
 COPROCULTIVOS Y COPROPARASITOSCÓPICOS EN PACIENTES CON GEPI

Bacterias	n=	%	Parásitos	n=	%
<i>Shigella flexneri</i>	1	6.6	<i>Cyclospora cayentanensis</i>	1	6.6
<i>Shigella Boydii</i>	1	6.6	<i>Cryptosporidium</i>	1	6.6
<i>E. coli EP</i>	5	33.3	<i>Giardia lamblia</i>	1	6.6
<i>Salmonella D</i>	1	6.6	<i>Entamoeba histolytica</i>	1	6.6
<i>Salmonella B</i>	1	6.6			
<i>P. aeruginosa</i>	2	13.3			
<i>Enterobacter sp</i>	1	6.6			
<i>Campylobacter sp</i>	2	13.3			
Total	15	20.8	Total	4	5.5



TABLA 7  
 INFECCIONES VIRALES EN EL PACIENTE CON NEUTROPENIA Y FIEBRE

Virus	Sitio afectado	Dx adicionales	Hemocultivo +	Total	%
VHB	esófago	GEPI + sepsis	S. pneumoniae	5	1.4
				1	
VVZ	mucosa oral genital y oral panadizo herpético	GEPI + BNM + OMA		2	
				1	
				5	1.4
				1	
				1	
Hepatitis		OMC Absceso lumbar	E. coli	1	
				1	
				2	0.58
				1	
				12	
			Total =	3.34	
			%		



## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Pui CHH. Acute Lymphoblastic leukemia. *Ped Clin North Am.* 1997;4:831-40
2. Shenep, JL, MD Outpatient Management of the Neutropenic Child With Unexplained Fever. *Semin in Ped Infect Dis.* 2000; 11:105-112
3. Pizzo PA, MD. Fever in immunocompromised Patients. *New Engl J Med.* 1999;341:893-900
4. Rivera R, Baez F. Septicemias en pacientes con cáncer. *BoI Med Hosp Infant Méx.* 1980;37:511-520
5. Aquino D, Aquino V and Ansari. Immune System Recovery After Treatment for Cancer *Infect Med.* 1999;16:190-196
6. Collin BA, MD and Ramphal R, MD. Pneumonia in the Compromised Host Including Cancer Patients and transplant Patients. *Infect Dis Clin North Am.* 1998;12:781-801
7. Rodriguez LJ, Grazzutti ML, Rex JH and Anaisse. The Potential Role of Cytokine for Fungal Infections in Patients with Cancer: Is recovery from Neutropenia all that is Needed?. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1270-1274
8. Huerta JF, Olguin NH, Ayala JR, Morayta A and Suarez M. Prevalencia de infecciones en pacientes leucemicos ingresados al servicio de infectologia pediátrica durante 1980 a 1992. *Rev Enf Inf Ped* 1997;10:71-78.
9. Schimpff SC, Young VM, Greene WH, et al: Origins of infection in acute nonlymphocytic leukemia: Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med* 1972;77:707-714
10. Shenep JL: Combination and single-agent empirical antibacterial therapy for febrile cancer patients with neutropenia and mucositis. *Natl Cancer Int Monogr.* 1990;9:117-122
11. Castañeda JL. Infección bacteriana y por citomegalovirus en niños con cáncer. 1992;6:3-6.
12. Fisher RI, DeVita VT, Bostick F, et al. Persistent immunologic anomalies in long-term survivors of advanced Hodgking's diseases. *Ann Intern Med.* 1980;92:595-599

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

13. Pizzo AP. Infection complication in the child with cancer. *J Pediatr.*1981;98:341-355.
14. Zinner SH. Changing Epidemiology of infections in patients with Neutropenia and Cancer: Emphasis on Gram-positivos and Resistant Bacteria. *Clin. Infect. Dis.* 1999;29:490-4
15. Aquino V, Pappo A, Buchanan G, Tkaczewski I and Mustafa M. The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. *Ped Infect Dis J.*1995;14:140-3
16. Pearson E, MS and Patrich CC MD; Microbiological Techniques Used to Diagnose Infections in the Immunocompromise Patient. *Semin in Ped Infect Dis.*2000;11:142-147
17. Verhoef J. Prevention of Infections in the Neutropenic Patient. *Clin Infect Dis.* 1993;17(suppl):359-367
18. Pacheco A, Avila C, Silva M, Valencia P and Santos JI. Impacto de las infecciones en la mortalidad de niños con cáncer. *Bol Med Hosp Inf Méx.*1989;46:767-770
19. Petrilli AS, Bianchi A, Melaragno R, Camargo B, Kusano E, Mendonca S, Naspitz ChK. Evaluación de dos esquemas antimicrobianos en episodios de fiebre y granulocitopenia en niños con cáncer. *Bol Med Hosp Inf Méx.*1989;46:761-66
20. Macias M, Cardenas R, Esteva P, Reyes M, Mora I, Gonzalez N y Saltigeral P. Cefalotina amikacina VS cefalotina isepamicina en el tratamiento inicial del paciente neutropenico febril. *Rev Enf Inf Ped.*1999;13:308-13
21. Rodríguez LJ, Graziutti ML, Rex JH and Anaissie EJ. The Potential Role of Cytokine Therapy for Fungal Infections in Patients with Cancer: Is Recovery from Neutropenia all that is Needed?. *Clin Infect Dis.* 1998; 26:1270-8
22. Guot HIF, Fibbe WE and Wout JW; Risk Factors for Fungal Infection in Patients With Malignant Hematologic Disorders: Implications for Empirical Therapy and Prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 1994;18:525-532
23. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA. A Controlled Trial of Fluconazole to Prevent Fungal Infections in Patients Undergoing Bone Marrow. Transplantation. *N Engl J Med.* 1992;326:845-51

24. Grisaru G, MD, Lerner L, MD, Keller N, MD, Bereger H, MD, Passwell H, MD and Brazilai A, MD. *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia in children: analysis of trends in prevalence, antibiotic resistance and prognostic factors. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:959-962
25. Greene JN MD. Catheter-Related Complications of Cancer Therapy. *Infect Dis Clin North Am*. 1996;10:255-289
26. Rubin LG, Shih S, Shende A, Karayalcin and Lanzkowsky. Cure of Implantable Venous Port-Associated Bloodstream Infections in Pediatric Hematology-Oncology Patients without Catheter Removal. *Clin Infect Dis*. 1999;29:102-105
27. Bjerknes R, Bruslerud O and Solberg CO Hematologic malignancy. In: Cohen A. *Infectious Diseases*. Ed. Mosby. 1999 pp 501-23
28. Ewing S, MD; Glasmacher A, MD; Urlich B, MD; Wilhelm K, MD; Schafer H, MD and Nachtsheim KII, MD. Pulmonary Infiltrates in Neutropenic Patients With Acute Leukemia During Chemotherapy. *CHEST*;1998:444-451
29. Gómez. Neutropenic Enterocolitis. *Clin Infect Dis*. 1998;27:700-701
30. Sloas MM, Flynn PM and Patrick CC. Typhilitis in Children with Cancer: A 30-Year Experience. *Clin Inf Dis*. 1993;17:484-490
31. Beltrán HS, Mejía DA, Santos PJ. Tiflitis neutropénica en niños. *Bol Hosp Infant Méx*. 1995;52:420-5
32. Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwitz S and Strom BL. Risk factors for nosocomial candidemia: a case control study in adults without leukemia *Am J Med*. 1989;87:614-19
33. Haron E, Feld R, Tuftnell P, Patterson B, Hasselback R and Maltlow A Hepatic candidiasis: An increasing problem in immunocompromised patients. *Am J Med* 1987;83:17-26
34. Wong RM, García JA, Chavez A, Pacheco A. Lesiones cutáneas causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes inmunocomprometidos. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1998;55:659-664
35. Nemonaitis J. Use of Macrophage Colony-Stimulating Factor in the Treatment of Fungal Infections. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1279-1281

36. Lucas KJ, MD. Another Look at Granulocyte Transfusions in Neutropenic Patients with Cancer. *Infect Med.* 1996;13:79-80-82-92-129
37. Rangel MS, MD; Pittet D, MD; Costigan M, Hwang, Davis CH, PhD; Wenzel MD. The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). *JAMA.* 1995;273:117-123
38. Sáenz X, MD and Mc Cracken GH, MD; Sepsis, syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J. Ped.* 1993;123:497-505
39. Parker MM, MD. Pathophysiology of Cardiovascular Dysfunction in Septic Shock *New Hor.* 1998;6:130-137
40. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA and Calabresi P. Antineoplastic Agents. In: Goodman and Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics.* 9<sup>th</sup> Ed. Ed McGraw-Hill. 1996. pp1233-78
41. Marron A, Carratalá J, González E, Fernández A, Alcaide F and Gudiol F. Serious Complications of Bacteremia Caused by Viridans Streptococci in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Inf Dis.* 2000;31:1126-30