

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

EPIDEMIOLOGÍA MICROBIOLÓGICA EN NIÑOS  
CON NEUTROPENIA Y FIEBRE DEL SERVICIO DE  
ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
QUE PRESENTA

DR. MARCOS GONZALO MACHUCA LOZANO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

HI  
P

MÉXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

**TÍTULO:** EPIDEMIOLOGÍA MICROBIOLÓGICA EN NIÑOS CON  
NEUTROPENIA Y FIEBRE DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL  
INFANTIL PRIVADO.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
**DR. MARCOS GONZALO MACHUCA LOZANO**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:  
**PEDIATRIA MEDICA**

**AUTOR DE TESIS**

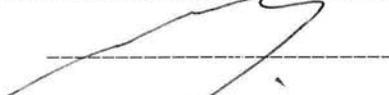
  
-----

DRA PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL

**ASESOR DE TESIS**

  
-----

DR HECTOR DAVID VERA GARCIA  
DIRECTOR MEDICO DEL HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

  
-----

DRA PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL  
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

  
-----



## DEDICATORIA

A mi esposa compañera fiel inseparable  
en todo momento, dueña de esta realidad,  
mas que yo.

A mis hijos: Andrés y Sebastián,  
generadores de mi inspiración por  
la pediatría

A mis padres forjadores de este sueño, ausentes  
en persona pero presentes en mi mente, a quienes  
guardo un agradecimiento eterno.

## NDICE

	<b>Pagina</b>
RESUMEN	1
ABSTRAC	2
ANTECEDENTES	3
PROBLEMA	8
HIPÓTESIS	9
OBJETIVO	10
MATERIAL Y METODOS	11
CRITERIOS DE SELECCIÓN	12
METODOS	13
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFÍA	24

## RESUMEN

La patología oncológica constituye una de las principales causas de consulta en hospitales de tercer nivel. Los avances conseguidos, han aumentado la sobre vida de estos pacientes. Esto trae como consecuencia el incremento de las complicaciones producto de la enfermedad y del tratamiento quimioterápico. Un ejemplo es "La Neutropenia y Fiebre", que se constituye en una verdadera urgencia oncológica. El abordaje y tratamiento de estos pacientes se ha visto influenciado por las características epidemiológicas de los microorganismos causantes. Se ha establecido el predominio de los agentes Gran Negativos, sin embargo en la actualidad múltiples estudios han demostrado un cambio en el comportamiento epidemiológico, reportando el incremento y predominio de agentes Gran Positivos. Todos concluyen en determinar, que las características de los gérmenes dependen del lugar, llegando incluso a establecer diferencias entre países desarrollados y en vías de desarrollo. El objetivo de esta tesis fue determinar el comportamiento epidemiológico de los gérmenes en paciente neutropénicos con fiebre. Se revisaron un total de 98 expedientes de hospitalización, con Neutropenia y Fiebre de los cuales se documentaron 29 casos con Hemocultivo positivo. Se dividieron en dos grupos de 1996 – 1999, y del 2000 – 2003. Los resultados obtenidos comparando los dos grupos fueron un incremento en la incidencia de Gran Positivos y la aparición de *Cándida* antes no reportados, como agentes causales.

## **ABSTRACT**

One of the principal causes for visits to third world hospitals are related to Oncological Pathology. Due to improvements in the field of Oncological Pathology, there has been an increased demand on medical facilities by patients seeking new treatment. As a result, more patients have experience complications and treatment side effects.

For instance, patients with Neutropenia and fever are categorized under sever medical needs. The treatment given to these patients has been influenced by the epidemiological characteristics from originating microorganisms called Gram Agents. The Gram Negative Agents have been predominant within patients diagnosed with Neutropenia.. However, in current multiple studies changes in the epidemiological behavior have shown predominance from the Gram Positive Agents. Experts in the field have come to the conclusion that the characteristics of germs depend upon the geographical location. In addition a strong correlation has shown differences of germs in underdeveloped and developing countries. The objective of this thesis was to establish the epidemiological behavior of germs in the neutropenia patients with fever. Out of a total of 98 hospital files of patients diagnosed with neutropenia with fever symptoms, 29 of this cases tested positive for Hemocultivo. The patients were locked at in two separate groups, 1996-1999 and 2000-2003. Comparing the two groups the obtained results showed an increased amount of Gram Positive Agents. The results also showed an appearance of Candida, a never seen before agent.

## ANTECEDENTES

Según el último consenso de los problemas de los niños con cáncer, la Academia Mexicana de Pediatría estableció, que los padecimientos oncológicos constituyen la segunda causa de muerte en niños de 5 a 14 años, según este informe se establece que anualmente en México se reportan 122 casos nuevos por millón de habitantes. (1) El tratamiento del niño con cáncer, genera múltiples retos, uno de ellos lo constituye la presencia de fiebre y neutropenia, complejo sintomático que mantiene una alta relación con procesos infecciosos severos en estos niños, y que influyen notablemente en la morbo-mortalidad.(2 – 3)

Se define como Neutropenia a la disminución de neutrófilos absolutos circulantes en sangre debajo de 1500 por  $\text{mm}^3$ , aunque se reporta que en Africanos Americanos la cuenta puede ser considerada como normal hasta 1000 cel. por  $\text{mm}^3$ , pudiendo variar su número y su relación proporcional con los linfocitos de acuerdo a la edad. Así mismo se ha establecido que una cuenta de neutrófilos de 1500 – 1000, se considera una neutropenia leve, de 1000 – 500 se considera moderada, y menor de 500 se considera grave, y crítica al menor de 100 células. Valores que están relacionados con la incidencia de procesos infecciosos siendo inversamente proporcional a la cuenta leucocitaria. (4 – 5)

Las causas de Neutropenia están relacionadas con factores extrínsecos a la médula ósea, como son: infección, medicamentos, trastornos inmunológicos, secuestro reticuloendotelial; y los relacionados con la médula ósea, mielopoyesis inefectiva, quimioterapia y radioterapia. Factores que en momentos determinados son participes de la evolución del paciente oncológico, repercutiendo directamente en los mecanismos de defensa, entre ellos la cantidad de neutrófilos. (5) En oncología los causales de neutropenia más importantes son principalmente:

el tratamiento tanto quimioterapia como radioterapia, la infiltración medular, y el hiperesplenismo. (8)

La fiebre constituye un signo clínico que tiene una gran relación con procesos infecciosos, debiendo recordar que existen otras causas de fiebre como son: medicación, drogas, procesos patológicos como el cáncer y agentes infecciosos generados por agentes virales, bacterianos y micóticos. En oncología las causas de fiebre pueden estar determinadas, por procesos infecciosos, o la enfermedad oncológica de base. Esta circunstancia ha sido en muchas ocasiones la causante de ignorar los procesos infecciosos en este grupo de pacientes inmunosuprimidos, asumiendo que pueda ser secundario a su enfermedad de base, con graves repercusiones que comprometen incluso la vida. Es por ello que la fiebre en un paciente oncológico y sobre todo neutropénico, debe ser considerada secundaria a un proceso infeccioso hasta que no se demuestre lo contrario.(6 – 9)

Se han establecido parámetros relacionados con la temperatura, para relacionar con un proceso infeccioso, dentro de estos tenemos: 1.- Fiebre de más de 38 C., por dos ocasiones en 24 horas. 2.- Fiebre mayor de 38 C, por espacio mayor de una hora. 3.- Una sola alza térmica superior a 38.3 o 38.5 de acuerdo a los autores. (6-7) Se debe tener en cuenta, que la expresión clínica de un proceso infeccioso, en un paciente neutropénico puede variar, por la poca respuesta del organismo, el uso de medicación como corticoides, la quimioterapia, y el paciente puede presentar hipotermia.

La asociación de estos dos parámetros constituye una urgencia oncológica, tomando en cuenta los múltiples factores que comprometen y empeoran la inmunidad del huésped; como son estado nutricional, integridad de mucosas, presencia de catéteres. Todo esto favorece que la incidencia de infección sea alta, teniendo variaciones de acuerdo al medio. Kenneth y colaboradores publican una incidencia del 12 – 27%. (2). Según estadísticas mexicanas referidas en el libro del Dr. Rivera se refiere una incidencia variable alrededor del 60%. Este último autor

además sugiere que existe una relación directa con la cuenta de neutrofilos; cuando los neutrofilos son menos 500 cel , se relaciona con una incidencia del 12%, y cuando los neutrofilos es menor de 100 tiene una incidencia de hasta el 100%. (8) Este hallazgo ha sido documentado ya por otros autores, quienes han considerado que la probabilidad de que un paciente adquiera una infección, esta en relación directa tanto con la intensidad como con la duración de la neutropenia. (2, 10)

Estos factores de riesgo han sido valorados en diversos estudios, en los cuales se ha determinado como factores de riesgo para infecciones severas: neutropenia profunda menos de 100 cel/mm<sup>3</sup>, persistencia de fiebre luego de 7 días de antibiótico terapia, persistencia de fiebre luego de 4 días de antibiótico, presencia de catéter central, documentación microbiológica de la infección, duración prolongada de la neutropenia según algunos autores mayor de 7 días, hospitalización prolongada antes de episodio febril, baja edad, profilaxis con sulfas y quinolonas.( 6, 15) De todos estos se han demostrado su valor predictivo y su relación con mortalidad principalmente. Neutropenia profunda – 100 cel/mm<sup>3</sup>, uso de quinolonas o sulfas como profilaxis, presencia de catéter central y persistencia de fiebre después de tres días de antibiótico. (3, 6)

La expresión clínica de las infecciones en pacientes granulocitopénicos, son variadas, de aparición brusca, por lo general graves, y no mantiene la misma expresividad clínica que en pacientes sanos. Algunos dilemas en el paciente neutropenico febril, es que en ocasiones, no se puede localizar el foco de infección, sin embargo los hemocultivos se encuentra positivos. Y en otros casos se identifica el foco infeccioso, y el germen no se consigue aislar. (10)

Existen múltiples publicaciones que intentan exponer la incidencia de los gérmenes que afectan a pacientes con Neutropenia existiendo relativa concordancia entre unos y con diferencias marcadas entre otros, por ello todos

concluyen en determinar, que la frecuencia de los gérmenes es variable y depende de cada hospital.

Según la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, han clasificado a las bacterias causales de Neutropenia y Fiebre como comunes, de frecuencia intermedia y no comunes. Tienen un predominio de los Gran Positivos: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecalis/faecium*, *Corynebacterium*. Los Gram negativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Pseudomonas aureginosa*. (7)

El consenso es unánime con respecto a la necesidad de usar antibiótico en el caso de esta asociación recordando la alta relación con procesos infecciosos severos. Sin embargo no existe un esquema unánime para la cobertura antibiótica, en 1997 la Sociedad Americana de enfermedades infecciosas establecieron las guías para el uso de antibióticos. (7)

De inicio sugiere tres esquemas: 1) si vancomicina es necesaria se recomienda Vancomicina + ceftazidima. 2) Si vancomicina no es necesaria se recomienda monoterapia a base de cefepime o meropenem. 3) Finalmente un amino glucósido + un beta lactámico con actividad antipseudomonas.

Se valora a los 3 días de tratamiento y si durante los mismos no ha existido alza térmica se establecerá la conducta de acuerdo: a) Sin etiología determinada dependerá: Bajo riesgo, cambio a antibióticos orales. Alto riesgo continuar los mismos antibióticos. b) Con etiología definida se ajusta el tratamiento mas apropiado.

Si hay persistencia de la fiebre durante los días 4 y 5 se considera: si no hay cambios continuar antibióticos, considerar suspender vancomicina si cultivos son

negativos. Si progresa enfermedad cambiar antibióticos. Si la fiebre persiste mas de 7 días se debe agregar anfotericina B con o sin cambios de antibióticos.

La duración de los antibióticos depende:

- Tres días sin fiebre: si la cifra de neutrofilos es mayor de 500 el día 7 se suspende antibióticos. Con neutrofilos menor de 500 dependerá si es de bajo riesgo, o alto riesgo para continuar el antibiótico.
- Si persiste fiebre con neutrofilos mayor de 500 se deben suspender los antibióticos luego de 5 días y si se mantiene cuenta de neutrofilos. Si la cuenta de neutrofilos es menor e 500 cel., se continua por dos semanas y se debe suspender al no detectar sitio de la infección.

Existe terapia concomitante que se puede utilizar en estos pacientes como : "Factores de estimuladores de colonias de leucocitos", y transfusión de Granulositos; terapéuticas, que cuentan con su apoyo científico con evidencia de contribuir en la mejoría de estos pacientes. (7 – 21)

En este hospital durante el año del 2002, se registraron 120 ingresos en el departamento de Oncología. Dentro de las causas de hospitalización se encuentran principalmente la administración de quimioterapia, estudios de diagnóstico en casos iniciales, procedimientos, y complicaciones. La complicación más común causante de ingreso lo constituye sin lugar a duda la Neutropenia y Fiebre. Durante el año del 2002 se registraron 13 ingresos por Neutropenia que constituye el 10% del total de los ingresos al servicio de Oncología, de los cuales se logro aislar algún microorganismo en cuatro ocasiones, y en tres se reportaron como gram positivos.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Se ha modificado la epidemiología microbiológica en los pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre del año 1996 a 2003 en el Hospital Infantil Privado?

## **HIPOTESIS**

Los microorganismos Gram negativos son los más frecuentemente aislados en niños con cáncer, neutropenia y fiebre y el tipo de aislamiento no ha cambiado en los últimos 8 años.

## OBJETIVO

### **Objetivo General:**

- Determinar si la epidemiología microbiológica en los niños con cáncer, neutropenia y fiebre se ha modificado en los últimos ocho años en el Hospital Infantil Privado.

### **Objetivos Específicos:**

- Conocer los microorganismos más frecuentemente aislados en niños con cáncer, neutropenia y fiebre en el Hospital Infantil Privado.
- Establecer si la epidemiología microbiológica en los niños con cáncer, neutropenia y fiebre se ha modificado en los últimos ocho años.

## MATERIAL Y METODOS

**Lugar del Estudio:** Hospital Infantil Privado

**Diseño del estudio.** Casos y controles.

**Tipo de estudio.** Etiología y causalidad.

**Nivel 1.** Por la aplicación de una maniobra. Observacional.

**Nivel 2.** Por la presencia de un grupo control. Analítico.

**Nivel 3.** Por la dirección del análisis. Efecto a causa.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN DE POBLACIÓN

### **Criterios de inclusión:**

1. Edad menor de 18 años.
2. Tener el diagnóstico de enfermedad oncológica.
3. Presencia de fiebre de  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$  en una ocasión o en dos ocasiones  $38^{\circ}\text{C}$ .
4. Cuenta de neutrófilos absolutos menor de 500.

### **Criterios de no inclusión:**

1. Paciente con Neutropenia y Fiebre que no tenga toma de Hemocultivo

### **Criterios de eliminación:**

1. Pacientes en quien no se encuentre resultado de Hemocultivo.
2. Resultado de Hemocultivo negativo.

## MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos en el archivo del hospital de los pacientes con cáncer y neutropenia atendidos entre el primero de enero de 1996 y el 31 de agosto del 2003 por fiebre.

Se registró de los expedientes clínicos el nombre, edad, sexo, diagnóstico, fase de tratamiento, cuenta de neutrófilos, toma y número de hemocultivos, resultado de hemocultivo (organismo aislado) y antibióticos usados. Todos los exámenes de laboratorio se realizaron en el Hospital Infantil Privado.

Se dividió al grupo general en dos subgrupos: los pacientes atendidos entre 1996 y 1999 fue el grupo temprano y aquellos ingresados entre el año 2000 y el 2003 fue el grupo tardío.

La información se capturó en una hoja de cálculo del programa SPSS 10.0 (SPSS, Chicago, Inc.).

### **Análisis estadístico.**

Se emplearon medidas de resumen. La mediana y límites intercuartiles para las variables cuantitativas y frecuencias simples para variables cualitativas. Para comparar variables cualitativas entre grupos se realizó prueba de Ji cuadrada y exacta de Fisher.

**Tamaño de la muestra.**

Se incluyeron todos los niños con diagnóstico de cáncer en quienes se realizaron hemocultivos de 1996 a 2003.

## RESULTADOS

Se recolectaron en total 98 casos de niños con cáncer, neutropenia y fiebre, al revisar los hemocultivos se encontraron positivos en 29 pacientes, quienes se incluyeron en el estudio. El 59% (n = 17) fueron hombres. La edad de los pacientes fue de 8 meses a 174 meses, mediana de 54 meses (liq. 32 – 105). En cuanto a su distribución anual, se observa una frecuencia mayor durante 1998 6 casos 20.7%, en segundo lugar 2003 con 5 casos 17.2%, los años que tuvieron menor incidencia fueron los de 1997, 1998, 2001.

El diagnóstico más frecuente fue la Leucemia Aguda Linfoblástica (n = 15) 51.7%, tumores del SNC (n = 5, 17.2%). Tabla 1.

PATOLOGIA	#	%
LAL	15	51.7
SNC	5	17.2
LA no L	2	6.9
T. Willms	2	6.9
Rabdomiosarcoma	2	6.9
Osteosarcoma	1	3.4
Neuroblastoma	1	3.4
T. Neuroectodérmico	1	3.4
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>100</b>

TABLA # 1: Diagnósticos de base de pacientes con Neutropenia y Fiebre

La mediana para la cuenta de neutrófilos absolutos fue de 115 (liq. 32 – 300). En los 29 pacientes se aisló al menos un microorganismo por hemocultivo. Los más frecuentes fueron *Staphylococcus epidermidis* (n = 6, 21%) y *Escherichia coli* (n = 6, 20.7%). Tabla 2.

<b>A. MICROBIANOS</b>	<b>#</b>	<b>%</b>
<i>S. epidermidis</i>	6	20.7
<i>E. coli</i>	6	20.7
<i>Candida</i>	6	13.8
<i>P. aureginosa</i>	3	10.3
<i>S. aureus</i>	2	6.9
<i>S. viridans</i>	2	6.9
<i>S. ominis</i>	1	3.4
<i>E. cloacae</i>	1	3.4
<i>E. aerogenes</i>	1	3.4
<i>X. mantofila</i>	1	3.4
<i>C. frenduii</i>	1	3.4
<i>A. woffi</i>	1	3.4
<b>TOAL</b>	<b>29</b>	<b>100</b>

**TABLA #2:** Agentes microbianos aislados en hemocultivos.

En el grupo temprano se incluyeron a 15 pacientes (52%) y 14 pacientes en el grupo tardío (48%).

La mediana para la edad en el grupo temprano fue de 4 años (liq. 2 años 7 meses a 6 años 2 meses). La mediana del valor de neutrofilos fue 82 NA (liq. 16 – 195).

En el grupo tardío la mediana para la edad fue de 4 años 5 meses (liq. 2 años 3 meses a 11 años con 4 meses). La mediana para la cuenta de neutrofilos fue de 200 células, (liq. 100 – 350).

El diagnóstico más frecuente fue la LLA (57 y 47%) para el grupo temprano y tardío respectivamente. La leucemia aguda no linfoblástica se presentó en el 14% de los pacientes del grupo temprano y los tumores del SNC en 33% del grupo tardío. Tabla 3.

1996 – 1999		2000 - 2003	
LAL	57.1 %	LAL	46.7 %
LA no L	14.3 %	SNC	33.3 %
Osteosarcoma	7.1 %	T. Willms	13.3 %
Rabdomiosarcoma	7.1 %	Rabdomiosarcoma	6.7 %
Neuroblastoma	7.1 %		
T. Neuroectodérmico	7.1 %		
<b>TOTAL</b>	<b>100 %</b>	<b>TOTAL</b>	<b>100 %</b>

**TABLA # 3: Incidencia de los padecimientos oncológico en cada grupo de estudio.**

En el grupo temprano los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Escherichia coli* (35.7%) *Staphylococcus epidermidis* (29%) y *Pseudomonas aureginosa* (14.3%).

En el grupo tardío los microorganismos más frecuentes fueron *Cándida albicans* (26.7%), *Staphylococcus aureus* (13%), *Staphylococcus epidermidis* (13%), y *Streptococcus viridans* (13%). Tabla 4.

1996 – 1999		2000 - 2003	
<i>E. coli</i>	35.7 %	<i>Cándida</i>	26.7 %
<i>E. epidermidis</i>	28.6 %	<i>S. aureus</i>	13.3 %
<i>P. aureginosas</i>	14.3%	<i>S. epidermidis</i>	13.3 %
<i>S. ominis</i>	7.1 %	<i>S. viridans</i>	13.3 %
<i>E. cloacae</i>	7.1 %	<i>E. aeorogenes</i>	6.7%
<i>X. mantofila</i>	7.1 %	<i>E. coli</i>	6.7%
		<i>P. aureginosa</i>	6.7%
		<i>C. freundii</i>	6.7%
		<i>A. woffi</i>	6.7%
<b>TOTAL</b>	100 %	<b>TOTAL</b>	100 %

**TABLA #4: Incidencia microbiológica, de acuerdo a grupo establecidos.**

## DISCUSIÓN

La Neutropenia es una entidad clínica que se encuentra en pacientes oncológicos resultado de su padecimiento primario o del tratamiento oncológico, que suele ser el condicionante, de una elevación en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Se ha establecido que de acuerdo al grado de neutropenia que tenga un paciente este puede ser más susceptible a procesos infecciosos, considerándose que cifras menores de 500 células como neutropenia severa y menos de 100 células como crítica. (4, 5, 8) En este estudio se estableció una media para la cuenta de neutrófilos de 115 cel. (liq. 32 – 300).

Se establece que una de las causas más importantes de hospitalización en pacientes oncológicos es la fiebre(22). La presencia de fiebre en un paciente neutropénico, constituye una urgencia oncológica, por su alta presencia de bacteriemias y procesos infecciosos (2, 8, 13) La incidencia de Neutropenia y Fiebre se ha reportado en varios trabajos variando del 12 al 17% .(2) En el Hospital Infantil Privado durante el año del 2002, el 2.6% de los ingresos correspondieron al servicio de oncología. La incidencia de Neutropenia y Fiebre fue del 9.2% del total de ingresos de oncología. (Archivo del Hospital Infantil Privado).

En cuanto al padecimiento oncológico, en este estudio existió un predominio de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica (LLA), seguido de Tumores del Sistema Nervioso Central, la cual es similar a lo encontrado en otros estudios (11, 15) en los cuales de forma similar la LAL es la enfermedad más frecuente,

existiendo una amplia ventaja de los procesos hematológicos malignos en comparación con los tumores sólidos, pero así también el segundo tumor en frecuencia reportado son los Linfomas, que en este estudio presento una baja incidencia. Estos resultados se evidencian como consecuencia de la frecuencia de los tumores en pediátrica (1, 24), ya que en la literatura consultada no se encontró una relación directa entre las patologías de base y Neutropenia y Fiebre. Si se describe que existen fármacos y quimioterapia intensa que causan neutropenias más severas y prolongadas: una a cuatro semanas; como el metotrexate, VP-16 y ciclofosfamida.(19) Lo que ha generado que la quimioterapia intensa sea un factor de alto riesgo para Neutropenia y Fiebre. (28)

Las bacterias Gran Negativas han sido a través de los años, los agentes comúnmente encontrados en pacientes que cursan con Neutropenia y Fiebre, con una incidencia variable dependiendo de los estudios, pero siempre con predominio sobre otro grupo de agentes. (11, 25)

Sin embargo desde la década de los 80 se ha reportado un incremento de la incidencia de infecciones ocasionadas con Gran Positivos encabezados principalmente por el *Estafilococo epidermidis* (20 – 2); con incidencias variables como Koll y colaboradores del 55 – 60%. Así también se ha notado un incremento en el reporte de Cándida en los hemocultivos. (3)

Con este antecedente, Buchanan y colaboradores realizaron un estudio intentando establecer si existe un cambio en la epidemiología bacteriológica, en bacteriemias de pacientes con Neutropenia y Fiebre, para lo cual tomo un periodo de tiempo de 6 años, lo dividió en dos grupos por la mitad y comparo entre los dos la incidencia de los gérmenes, notando en el primer grupo un predominio claro de los Gran Positivos 73%, en comparación del segundo grupo en donde correspondió a un 50% para Gram. positivos y negativos, demostrando un incremento en la incidencia de Gran Negativos. (11)

En este estudio que se realizó con metodología similar, se encontró que en el primer grupo *E. coli*, fue el agente más frecuente, y con predominio de los Gran Negativos con un 64.2%, en comparación con el segundo grupo en donde se reporta a los hongos *Cándida albicans*, y un predominio de los Gram Positivos en un 39.9%, contra un 33.4% de los Gran Negativos. Lo cual evidencia de forma contraria un incremento de Gran Positivos, y la presencia de *cándida* como agente causal.

La falta de similitud en resultados es también encontrada en otros estudios revisados, como Lucas y col con predominio de *S. epidermidis* (2), Nucci y colaboradores con predominio de *Cándida* (3), Arifin y col. Gran Negativos (16). Según la International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of The European Organization for Research and Treatment of Cancer y estadísticas en Estados Unidos se ha establecido una incidencia del 70% para Gran positivos (28), secundario al uso de quimioterapias intensas, catéteres de uso prolongado, uso de profilaxis con quinolonas y sulfas, antiácidos y bloqueadores H2.

En cuanto a estadística Mexicana en un estudio realizado en el Hospital Infantil de México se reportó un predominio de gram negativos con el 61.3% (28). En el mismo hospital Rocha y colaboradores, encontraron también un predominio de bacilos gram negativos con un 41%. (6)

Es evidente la falta de concordancia entre los resultados obtenidos en todos estos estudios, lo cual se justifica por las características de la población, lo cual inclusive ha llegado a generar la hipótesis: que en países desarrollados la flora más común son agentes gram positivos y que en países en vías de desarrollo siguen siendo los gram negativos. (25) Sin embargo los resultados de estudio tampoco concuerdan con esta teoría, lo cual se puede justificar quizá por el nivel socioeconómico que tienen los pacientes de este hospital, y además el uso de

estimuladores hematopoyéticos, lo cual ha sido descrito como factores que influyen de forma favorable en la evolución de estos pacientes, por lo que es aplicable la conclusión final de el estudio de Aquino y Buchanan que en cada hospital es imperativo vigilar los cambios epidemiológicos y las terapéuticas empíricas utilizadas. (11)

Con respecto al incremento de *Cándida* en este estudio, de cero aislamientos en el primer grupo a cuatro en el segundo, en primer lugar como ya notamos existe estudios con reportes similares. Sin embargo al buscar una justificación, se reviso varios aspectos relacionados con la técnica y medios de cultivos los cuales no han cambiado en los últimos 8 años. Lo que si llamo la atención al revisar los expedientes es que todos los pacientes, en los que se aisló *Cándida*, era su segundo evento de Neutropenia y Fiebre, y en los previos habían recibido esquemas antibacterianos de amplio espectro. Este hallazgo tiene ya su respaldo pues debemos recordar que uno de los factores de riesgo para candidemias es el uso de antibióticos de amplio espectro y por tiempo prolongados. ( 26, 27)

Se han determinado varios factores de riesgo para infección en pacientes con Neutropenia y fiebre como son: duración de la neutropenia, mayor de 7 días (6), presencia de catéter, duración de la fiebre mas de 3 días posterior al inicio de antibióticos, uso de profilaxis con quinolonas o sulfas.

## **CONCLUSIONES**

En el servicio de oncología del Hospital Infantil Privado, los gérmenes Gran Positivos, predominan sobre los Gran Negativos, y se ha incrementado el aislamiento de *Cándida* en Hemocultivos de pacientes con Neutropenia y fiebre.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rivera Luna Roberto. Los problemas de la hemato-oncología pediátrica en México. Boletín Médico del Hospital Infantil de México 2003; 60: 125-131.
2. Kenneth G Lucas, Arthur E. B, Donald Armstrong, Douglass Chapman, Glen Heller. The Identificación of Febrile, Neutropenic Children with Neoplastic Disease at Low Risk for Bacteremia and Complications of Sepsis. Cancer 1996; 77: 791-8
3. Nucci M, Spector N, Bueno A, Solza C, Peremains T, Bacha P and Pulcheri W. Risk Factors and Attributable Mortality Associated with Superinfections in Neutropenic Patients with Cancer. Clinical Infectious Diseases. 1997; 24 575-9.
4. Daniel D Shin MD, John E Godwin MD. Neutropenia; en Medicine instant acces to the minds of medicine. [http://mnet.medinet.net.mx/seguro/pediatria/amp/amp\\_libros.htm](http://mnet.medinet.net.mx/seguro/pediatria/amp/amp_libros.htm)  
September 6 2003
5. Laurence A. Boxer, MD and Alexander Blackwood, MD, PhD. Leukocyte Disorders: Quantitative and Qualitative Disorders of the Neutrophil, Part 1. Pediatrics in Review 1996; 17: 19 – 28.
6. Caltenco S R, Demóstenes G B., Calderón E , Castillo M R. Manejo del paciente neutropénico febril. Boletín Medico Hospital Infantil de México. 2000; 57: 404-415.
7. Walter Hughes, Chairman, Donald Armstrong, Gerald Bodey, Arthur Brown, Jhon E Edwards, Ronal Feld. Guidelines for the use of Antimivrobial Agents in Neutropenic Patients, with Unexplained Fever. Clinical Infectious Disease 1997; 25: 551 – 573.
8. Cárdenas R., Martínez Avalos A. Urgencias Oncológica en: Diagnostico del Niño con Cáncer. Edit Mosby. 1994: 7: 82-83.

9. Ron Fuerst MD. Fever Children; en *Medicine instant access to the minds of medicine*. <http://www.emedicine.com/aaem/topic194.htm> Febrero 2003.
10. Sánchez J Prats. Infección en el paciente oncológico pediátrico. En Sierra S. *Oncología pediátrica*. Barcelona: Interamericana-McGraw Hill, 1992: 193-208.
11. Aquino V, Pappo A, Buchanan G, Tkacsewski I, Muestafa M. The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1995; 14: 140 - 143.
12. Gorelick MH, Owen WC, Seibel NL. Lack of association between neutropenia and the incidence of bacteremia associated with indwelling central catheters in febrile pediatric cancer patients. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1991; 10: 506 – 510.
13. Kern Winfried, Heiss Monike and Steinbach Gerald. Prediction of Gran Negative Bacteremia in Patients with Cancer and Febrile Neutropenia by Means of Interleukin-8 Levels in Serun Targeting Empirical Monotherapy versus Combinación Therapy. *Clinical Infectious Disease*. 2001; 32: 832 835.
14. Pizzo Philip (chairman), Donald Aarmsstrong, Gerald Bodey, Ben de Pauw, Ronald Feld, Michael Glauser. The Design, Analysis, and Reporting of clinical Trials on the Empirical Antibiotic Management of the Neutropenic Patient. *The Journal of Infectious Diseases*. 1990; 161: 397 – 401.
15. C. Viscoli, M. Paesmans, M. Sanz, E Castagnola, J Klastersky, P Martino and colab. Association between Antifungal Prophylaxis and Rate of Documented Bacteremia in Febrile Neutropenic Cancer Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 32: 1532 – 1537.
16. Ariffin H, Navaratnam P, Lin HP. Surveillance study of bacteraemic episodes in febrile neutropenic children. *Int. J Clin Practice* 2002; 56(4): 237 – 240.
17. Santolaya ME, Álvarez AM, Becker A, Cofre J, Enríquez N, O’Ryan M, Paya E, and col. Prospective. Multicenter evaluation of risk factors associated

- with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenic, and fever. *Journal Clin Oncologic*. 2001;19(14): 3415-21.
18. Sommers LH, Hawkins DS. Meningitis in pediatric cancer patients: a review of forty cases from a single institution. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1999; 18(10):902-7.
  19. Balis F, Holcenberg J, Polpack D. General Principles of chemotherapy. En Pizzo. Principles, and practice of pediatric oncology. Philadelphia: J. B. Lippincott Co.; 1993; 197-245.
  20. Koll BS, Brown AE. The changing epidemiology of infections at cancer, hospitals. *Clinical Infectious Disease*. 1993; 17(suppl 2) S 322 – 328.
  21. Pui C H, Boyett JM, Hughes WT, Cris WM. A randomized, placebo-controlled trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor after remission induction therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal Medical*. 1997; 336: 1781 – 1787.
  22. Feifeld A, Hathorn J, Pizzo P. Infectious complications in the pediatric cancer patient. En Pizzo P. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: J. B. Lippincott Co.; 1993. 987 – 1020.
  23. Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, Pusek SN. Infection risk factors in febrile, neutropenic children and adolescents. *Pediatric Hematology Oncology* 1996; 13(3):217-29
  24. Rivera Luna R. Cancer en Niños: Las seis neoplasias malignas mas frecuentes en pediatría. PAC. Parte C Libro 1. 1997.
  25. Zinner S. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram positive and resistant bacteria. *Clinical Infectious Disease*. 1999; 29: 490.
  26. Vázquez TO, Campos RT, Martínez BI, De Colsa Ranero A., Mata RN, Ruiz G. Micosis profundas y oportunistas. En González N. *Infectología Clínica Pediátrica*. México 2004. Mc Graw Hill pp 993-1006.

27. Jones RN Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. *Clinical Infectious Disease*. 1999; 29: 295-502
28. Juárez EM, Gómez BD, Coria LJ. Pacientes con neutropenia y fiebre. . En González N. *Infectología Clínica Pediátrica*. México 2004. Mc Graw Hill pp 993-1006.