



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**ASOCIACIÓN ENTRE EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN INCOMPLETO Y  
ENFERMEDAD INFECCIOSA GRAVE EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO  
CON CÁNCER.**

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

**PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**DRA. DIANA PÉREZ PEÑA ROSAS**

PROFESOR DEL CURSO:  
DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS

TUTOR DE TESIS:  
JESÚS REYNA FIGUEROA

ASESORA DE LA TESIS  
DRA. PATRICIA GALINDO DELGADO



**PEMEX**

MÉXICO, D. F. JULIO 2012



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.

---

**DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LÓPEZ**  
DIRECTOR

---

**DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA**  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

---

**DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

---

**DR. JESÚS REYNA FIGUEROA**  
TUTOR DE LA TESIS

---

**DRA. PATRICIA GALINDO DELGADO**  
ASESORA DE LA TESIS

## DEDICATORIA

*Quiero dedicar esta tesis a las personas  
que han caminado a mi lado a lo largo de mi carrera,  
a quienes me acompañaron siempre despiertos  
y sufrieron desvelos conmigo,  
aunque también satisfacciones y fueron luz en mi camino.  
A esas personas que siempre tuvieron un consejo sabio  
y un regaño a tiempo.*

*Quienes nunca dudaron de mí  
aunque la adversidad era grande,  
quienes no me dejaron sola a pesar del silencio.  
Quienes siempre me hicieron sentir acompañada  
a pesar de la soledad en los pasillos de un hospital  
y con quienes hoy comparto este triunfo,  
porque la mitad de los créditos es de ellos,  
así como este logro es de nosotros,*

*A ellos "Mi familia"*

*Muy en especial a mis padres Rafael Juan Pérez Peña Reyes y  
Silvia Raquel Rosas Orta*

*Quienes siempre han creído en mí y son mi inspiración  
lo hemos logrado juntos*

*.....gracias.*

## AGRADECIMIENTOS

*A la vida que me permitió despertar un día más para lograr este sueño.*

*A cada lugar y momento que hicieron hoy un bello recuerdo*

*A Aquellas personas especiales que contribuyeron a esta historia muy en especial a toda mi familia y a un miembro muy importante que forma parte de ellos Erwin quien ha sido cómplice de esta aventura, con quien he visto pasar alegrías y tristezas para llegar al final de la meta.*

*A cada uno de mis maestros que contribuyeron a mi enseñanza, sobre todo a quienes me brindaron su apoyo y comprensión durante la residencia médica, muy en especial a mi tutor quien fue guía indispensable, el Dr. Jesús Reyna Figueroa, así como a la Dra. Patricia Galindo Delgado y a mi Jefa De Servicio la Dra. Ana Elena Limón Rojas quien tiene toda mi gratitud y respeto.*

*A mi institución que me vio crecer como médico y ser humano y sobre todo a mis pacientes que me han enseñado a no rendirme y a luchar aunque todo parezca perdido y quienes me han demostrado que una sonrisa puede cambiar un instante de interminable dolor, aun sabiendo que el futuro es incierto, pero siempre con la esperanza de que el mañana llegará. . . .  
Gracias a la vida que me ha dado tanto.*

## ÍNDICE

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTOS	3
TÍTULO	5
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	6
MARCO TEÓRICO	8
JUSTIFICACIÓN	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
HIPÓTESIS	18
OBJETIVO PRIMARIO	19
OBJETIVO SECUNDARIO	19
TIPO DE ESTUDIO	20
DISEÑO	20
DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	20
CRITERIOS DE SELECCIÓN, INCLUSIÓN	20
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	21
MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	22
DEFINICIÓN DE VARIABLE	23
MATERIAL Y MÉTODOS	24
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES	41
REFERENCIAS	42

## **I. TÍTULO**

**ASOCIACIÓN ENTRE EL ESQUEMA INCOMPLETA DE VACUNACIÓN Y LA ENFERMEDAD INFECCIOSA GRAVE EN EL PACIENTE PEDIATRICA CON CÁNCER.**

## II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

En la edad pediátrica la transición epidemiológica evidencia el incremento de la prevalencia de las enfermedades oncológicas y la disminución de las enfermedades infecciosas. En realidad quien observa esa transición y toma decisiones basado en ella debe considerar la gravedad de las primeras en interacción con las segundas las cuales les confiere una mortalidad de cinco veces mayor si lo comparamos con los pacientes con cáncer que no se infectan.

En México, tanto el cáncer como las infecciones adquiridas intrahospitalariamente son dos problemas de salud pública, que en conjunto tienen uno de sus mayores retos la seguridad y efectividad del uso de vacunas en niños con compromiso del sistema inmune. El conocimiento de que estos niños tienen alto riesgo de presentar eventos adversos posteriores a la aplicación de vacunas; contrasta con el riesgo de padecer infecciones graves por microorganismos que pueden ser prevenidos por la vacunación.

Estudios previos han demostrado la asociación en el incremento de los procesos infecciosos en cáncer; pero ninguno de ellos ha evaluado si la vacunación interviene en la incidencia de estas enfermedades, ni han evaluado el riesgo que tiene un niño con cáncer que no tiene el esquema de vacunación completo de desarrollar sepsis de origen nosocomial.

Se han propuesto esquemas de vacunación para el paciente con cáncer, sin llegar a consolidarse por falta de estudios en los que se puedan basar



Conclusiones, uno de los primeros pasos es conocer si la falta de cumplimiento de un esquema completo favorece al desarrollo de infecciones graves, particularmente las de adquisición hospitalaria, que son por mucho la principal complicación en estos niños.

Reportamos el resultado de un estudio retrospectivo, con base hospitalaria de cáncer, entre pacientes con sepsis y sin sepsis, en un hospital de tercer nivel de atención del sistema de salud de petróleos mexicanos.

### III. MARCO TEÓRICO

Cada año se diagnostican más de 160,000 casos de cáncer en menores de 18 años de edad, y se estima que cerca de 90,000 de éstos morirán. Aunque esas cifras representan un porcentaje reducido del total de muertes por cáncer, cerca de 80% de esos niños en los países en desarrollo no tiene acceso a un tratamiento eficaz y uno de cada dos muere por esa causa. El cáncer es un factor creciente en la morbilidad mundial. En el año 2005, hubo 24.6 millones de personas con cáncer. Se calcula que en 2020 habrá 30 millones y podría ser mortal en más de 10 millones de personas al año. Se estima que los nuevos casos de cáncer al año aumentará de 10.9 millones en 2002 a 16 millones en 2020 si se mantiene la tendencia. Alrededor del 60% de esos casos se presentarán en las zonas menos desarrolladas del mundo. En la actualidad mueren de cáncer casi 7 millones de personas al año.<sup>1</sup>

En México, desde 1990 los tumores malignos representan la segunda causa de muerte en la población general.<sup>2</sup> En la población infantil, la menor mortalidad por la disminución o el control de las enfermedades infecciosas, los avances en la tecnología, así como la mejor atención médica, han permitido que el cáncer ocupe los primeros lugares de mortalidad (segunda causa de muerte en el grupo de 5 a 14 años de edad) a nivel nacional y se convierta en un factor cada vez más importante en la carga de morbilidad.<sup>3,4</sup> Los cánceres que con mayor frecuencia se dan en la infancia son: Leucemias 25%, Tumores de SNC 20%, Neuroblastoma 7%, Linfomas no Hodgkin y Tumor de Wilms 6% y Enfermedad de Hodgkin 5%.

Las infecciones en niños con cáncer y neutropenia son muy frecuentes. Las alteraciones inmunológicas que se presentan después de la administración de la quimioterapia, radioterapia o ambas, son múltiples y son las responsables de la adquisición de infecciones en estos pacientes.<sup>5,6</sup>

Hoy en día la utilización de tratamientos más intensivos y con mayor potencial curativo ha incrementado la supervivencia de los niños con cáncer. Sin embargo esta mayor agresividad de los tratamientos ha determinado, que aumente el número de pacientes inmunodeprimidos, así como el grado de inmunosupresión. Lo que condiciona mayor riesgo de infecciones siendo esta por tanto una complicación frecuente en los niños con cáncer.

Cerca de la mitad de los pacientes con neutropenia febril tienen una infección establecida u oculta<sup>7</sup> y alrededor de 10% a 30% tienen bacteriemia.<sup>8</sup>

Distintos factores predisponen al desarrollo de una infección; la neutropenia es, por sí misma, el principal factor de riesgo. Además del número de neutrófilos circulantes, la tasa de disminución del conteo absoluto de neutrófilos y la duración de la neutropenia son factores determinantes importantes.

Una disminución rápida y prolongada (conteo de neutrófilos menor de 500/mm<sup>3</sup> por 10 días) es un factor de riesgo para infección inminente. Además de los cambios cuantitativos, las anomalías en la función

fagocítica u otros déficits de la respuesta inmune pueden aumentar el riesgo de infección en un huésped neutropénico.<sup>9</sup>

Los focos infecciosos más frecuentemente detectados en estos pacientes incluyen el tracto alimentario (boca y tubo digestivo), la vía aérea superior e inferior, la piel y el tejido celular subcutáneo.<sup>7</sup> Las Infecciones sistémicas (sepsis, con todas variantes) neumonía, meningitis, abscesos de piel, abscesos de órganos internos, artritis séptica, endocarditis, osteomielitis. Relacionados en un porcentaje importante a factores de riesgo o métodos invasivos, tales como uso de catéteres centrales, urinarios, sondas, o uso de ventiladores.

Dichas infecciones en pacientes con cáncer y neutropenia en países subdesarrollados son en su mayoría causadas por bacilos Gram negativos,<sup>10</sup> a diferencia de los países desarrollados, en donde predominan los microorganismos Gram positivos.<sup>11,12</sup> Estos datos representan una modificación respecto a la información que se tenía hace aproximadamente tres décadas en países desarrollados, donde se sabía que alrededor de 80% de las infecciones en los pacientes con neutropenia y fiebre, en su mayoría, provenían de fuentes endógenas, y el resto estaba constituido por infecciones adquiridas en forma intrahospitalaria.<sup>13</sup> Los cambios en la proporción de infecciones causadas por microorganismos Gram negativos y Gram positivos se han tratado de explicar mediante la presión selectiva que ejercen los antibióticos sobre la flora de los pacientes oncológicos,<sup>10</sup> sobre

todo si se considera que difícilmente la flora intestinal de los pacientes haya cambiado durante los últimos 20 o 30 años.<sup>14</sup>

Los agentes etiológicos que con mayor frecuencia se aíslan son los propios de la flora endógena y varían según el sitio geográfico, instituciones, patología de base y terapia utilizada.<sup>14</sup> Entre los gérmenes más frecuentemente aislados destacan los bacilos Gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*), seguidos por los cocos Gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Enterococcus*).<sup>15,16</sup> Y secundariamente los adquiridos en comunidad como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Tosferina*, e *Influenza* como los más agresivos en el paciente inmunocomprometido. Los microorganismos que se han relacionado con enfermedad se presentan en función de la alteración inmunológica inducida por el tratamiento quimioterápico.<sup>17</sup> Los efectos que tiene el tratamiento de los padecimientos oncológicos sobre el sistema inmune se traslapan, ya que dos modalidades de tratamiento pueden afectar uno o varios aspectos de la inmunidad del paciente por ejemplo el tratamiento con esteroides y otros quimioterapéuticos afectan ambos la inmunidad celular, por otro lado, la quimioterapia y la radioterapia afectan la inmunidad innata y la función de las células fagocíticas. En este sentido, Lehmbacher y cols.<sup>17</sup> proponen un esquema que resulta una aproximación interesante a las repercusiones que

tienen las diferentes modalidades de tratamiento sobre la inmunidad de los pacientes oncológicos.

Otro de los factores que intervienen en la aparición de infecciones en pacientes neutropénicos es el tipo de tratamiento oncológico, el grado de inmunosupresión y la duración de la neutropenia secundaria al medicamento. El tipo de neoplasia es otro elemento importante para el desarrollo de infecciones, ya que algunas de ellas (como las leucemias mieloides) ocasionan un estado de inmunosupresión importante.

Actualmente existen recomendaciones bien establecidas que orientan al médico acerca de cómo vacunar al niño con cáncer, por lo que no hay pretexto para no proteger a estos pacientes de enfermedades que son prevenibles por vacunación. En los últimos años los programas de vacunación han logrado avances globales significativos en la mejora de la salud infantil. La OMS y la UNICEF reportaron en 2005 una cobertura global de inmunización de 78% para DPT y polio, 77% para sarampión y 55% para hepatitis B. Gracias a este esfuerzo se evitan al año alrededor de 3 millones de muertes en la infancia, considerando sólo sarampión, tuberculosis, tétanos neonatal, tos ferina y poliomielitis; a pesar de estos logros, anualmente fallecen 10.5 millones de niños menores de cinco años de edad a nivel mundial, de ellos 2.5 son a causa de enfermedades prevenibles por vacunación y la mayoría de estas muertes se presentan en países en vías de desarrollo. <sup>18</sup>

Los avances médicos para el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno han aumentado la sobrevivencia, teniendo como reto nuevas necesidades de salud, como lo es la vacunación. Sabemos que la inmunización adecuada del paciente oncológico mejora sustancialmente su calidad de vida, por lo que no se debe omitir.

En el niño las enfermedades crónicas representan una barrera, ya que aquellos que las padecen pueden estar hospitalizados o enfermos en el momento en que deben recibir la vacuna. En ocasiones, el personal de salud puede estar mal informado acerca de las contraindicaciones reales y diferir injustificadamente la vacunación ante enfermedades leves o la enfermedad de base. Así, los pacientes hospitalizados en centros de tercer nivel pueden tener factores de riesgo por esquemas incompletos, lo cual incrementa la vulnerabilidad a padecer enfermedades prevenibles por vacunación.

A nivel mundial, los esquemas de vacunación incompletos representan una cuestión trascendental y están relacionados con múltiples factores; entre los reportados en la literatura se encuentran: pobreza, costo a las familias, costo a los proveedores, inicio tardío de la vacunación, información deficiente del estado de vacunación y desconocimiento por parte del personal de salud de las contraindicaciones y edades adecuadas para la aplicación de las vacunas.<sup>19,20</sup>

En México el programa de inmunización es gratuito y se apoya principalmente en los servicios de atención primaria.

El esquema de vacunación en el primer año de vida incluye trece inmunógenos (BCG, IPV, DpaT, Hib, HB, vacuna contra rotavirus, vacuna conjugada heptavalente contra neumococo, influenza, sarampión, rubéola y parotiditis). La cobertura en 2007 para los menores de un año fue de 91% y de 98.2% para los niños de uno a cuatro años;<sup>19</sup> sin embargo, algunos grupos de niños pueden permanecer sin vacunas o con esquemas incompletos, incluso en aéreas con elevada cobertura de vacunación.

No olvidemos lo que se establece en la NOM-036-SSA2-2002, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, sueros, antitoxinas e inmunoglobulinas en el humano. En donde el esquema básico de vacunación debe completarse: en los niños a los doce meses de edad; cuando esto no sea posible, se ampliará el periodo de vacunación, hasta los cuatro años con once meses de edad y los adolescentes que no tienen antecedentes de haber recibido vacunación previa deberán ser vacunados con una dosis de SR; dos dosis de Td y dos dosis de anti hepatitis B.<sup>21</sup>

Como tal en la NOM se define Cartilla Nacional de Vacunación, al documento gratuito, único e individual, oficialmente válido para toda la República Mexicana que se utiliza para el registro y control de las acciones de vacunación, así como del peso y la talla en la población menor de 20 años de edad.<sup>21</sup>

El esquema básico de vacunación, está orientado a la aplicación, en menores de cinco años de edad, de ocho dosis de vacunas para la prevención



de diez enfermedades: poliomielitis con tres dosis de la vacuna VOP tipo Sabin; formas graves de tuberculosis con una dosis de BCG; tétanos, difteria, tos ferina, infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b y Hepatitis B con tres dosis de la vacuna, Pentavalente (DPT+HB+Hib), y sarampión, rubéola y parotiditis, con una dosis de triple viral (SRP).<sup>21</sup>

Esquema completo de vacunación, al número ideal de vacunas, dosis y refuerzos que debe recibir la población, de acuerdo con su edad. <sup>21</sup>

#### IV. JUSTIFICACIÓN

Uno de los máximos avances en la medicina preventiva es el desarrollo de vacunas, que protegen contra enfermedades consideradas graves a poblaciones particulares, específicamente pediátricas. Un número importante de padecimientos en todo el mundo han disminuido sus cifras de presentación gracias a la aplicación de estas vacunas, por ejemplo, poliomielitis, meningitis por neumococo, rotavirus, epiglotitis por *Haemophilus influenzae* tipo b, etc.

Los pacientes con cáncer reúnen características específicas, que en su momento no permiten la aplicación de un esquema completo de vacunación estando en desventaja con la población general, aun así diferentes estudios a nivel mundial han propuesto esquemas de vacunación para el paciente con cáncer, sin llegar a consolidarse por falta de estudios en los que se puedan basar conclusiones, uno de los primeros pasos es conocer si la falta de cumplimiento de un esquema completo favorece al desarrollo de infecciones graves.

Motivo por el cual proponemos este estudio, debido a que en el HCSAE, se atienden un número importante de casos de niños con cáncer y consideramos importante especificar el nivel de cumplimiento del esquema de vacunación, y la ponderación de este como factor que favorezca la presentación de infecciones graves.

## V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la fuerza de asociación entre un esquema de vacunación incompleto como factor de riesgo y el desarrollo de infecciones graves sistémicas en pacientes pediátricos con cáncer?

## VI. HIPÓTESIS

H0: Los pacientes pediátricos con cáncer con esquema de vacunación incompleto tendrán un riesgo  $\geq$  de 3 para el desarrollo de una enfermedad infecciosa grave de adquisición nosocomial.

HA: Los pacientes pediátricos con cáncer con esquema de vacunación incompleto tendrán un riesgo  $<$  3 para el desarrollo de una enfermedad infecciosa grave de adquisición nosocomial.

## **VII. OBJETIVO PRIMARIO**

1.-Evaluar si el esquema de vacunación incompleto es un factor de riesgo en el desarrollo de infecciones graves, en los paciente pediátricos con cáncer.

## **VIII. OBJETIVO SECUNDARIO**

1.-Conocer el porcentaje de cumplimiento de los esquemas de vacunación en el HCSAE en pacientes pediátricos con cáncer.

## IX. TIPO DE ESTUDIO

Estudio de retrospectivo, observacional, transversal.

## X. DISEÑO

Casos y controles

### a. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

**Pacientes:** Se estudiaron pacientes pediátricos (1-16 AÑOS) con cáncer atendidos en el HCSAE de petróleos mexicanos por los servicios de hematología y oncología, en el servicio de pediatría.

**Lugar.** HCSA servicio de pediatría.

### b. CRITERIOS

#### CRITERIOS DE SELECCIÓN:

1. Pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer.
2. Pacientes de edad de 1 a 16 años.

#### CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes pediátricos con cualquier tipo de cáncer sólido o hematológico.
2. Con tratamiento de quimioterapia
3. Que presenten sospecha de sepsis o infección grave.

4. Que cuente con cultivos de sangre, orina, u otro sitio considerado estéril.
5. Que cuenten con copia de cartilla de vacunación.
6. Aceptación por parte de los padres o tutores de la utilización de los datos.

**CRITERIOS DE EXCLUSION:**

1. Pacientes menores de un año de edad o mayores de 18 años.
2. Con datos en expediente incompletos o inexistentes.
3. Que no acepten facilitar la copia de cartilla de vacunación.

### **c. MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

#### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Por las características del estudio y del tiempo de inclusión y búsqueda de pacientes y datos, se establece una muestra por conveniencia, estudiando de enero de 2004 a diciembre de 2011.

#### **GRUPOS DE ESTUDIO**

**CASO:** Paciente con cartilla completa o incompleta la momento de la sospecha de infección y que se corroborada con cultivo positivo de algún sitio estéril

**CONTROL.** Paciente con cartilla completa o incompleta al momento de la sospecha de infección y que no pueda ser corroborada por tener los cultivos negativos.



#### d. DEFINICIÓN DE VARIABLE

Variable	Definición operativa	Estadística	Metodológica	Escala de medición	Unidades	Instrumento de medición
Edad	Años cumplidos	Independiente	Cuantitativa	Discreta	Numérico	Cuestionario
Tipo de cáncer	Leucemias Osteosarcoma Tumor de wilms Linfoma	Independiente	Cualitativa	Nominal	Tipo de cáncer	Cuestionario
Esquema de vacunación	Esquema de vacunación nacional	Independiente	Cualitativa	Nominal	Completo, incompleto	Cuestionario
Días de estancia intrahospitalaria	Tiempo de hospitalización	Independiente	Cuantitativa	Discreta	Numérico	Expediente electrónico
Uso de antibióticos	Administración de antibióticos durante su estancia intrahospitalaria	Independiente	Cualitativa	Nominal	Si y no	Expediente electrónico
Ciclo de quimioterapia	Fase de tratamiento en la que se encuentran en la realización del estudio	Independiente	Cualitativa	Ordinal	Esquema	Expediente electrónico
Uso de catéter	Catéter puerto y CVC	Independiente	Cualitativa	Nominal	Si y no	Expediente electrónico
Numero de neutrofilos	Cantidad de neutrofilos al momento del estudio	Independiente	Cuantitativa	Continua	Numérico	BH
Uso de NPT	Uso de NPT	Independiente	Cualitativa	Nominal	Si y no	Expediente electrónico
Uso de esteroides	Administraciones de esteroides en algún momento de su estancia intrahospitalaria	Independiente	Cualitativa	Nominal	Si y no	Expediente electrónico
Sexo	Características genotípicas	Independiente	Cualitativa	Nominal	Femenino y masculino	Expediente electrónico
Numero de internamientos	Número de veces que ha sido hospitalizado desde 2007 hasta el momento del estudio	Independiente	Cuantitativa	Discreta	Numérico	Expediente electrónico
Sepsis	Cuadros previos y recientes de sepsis desde el 2007 hasta el momento del estudio	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Numérico	Expediente electrónico

#### **e. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio de base hospitalaria, en el que se incluyeron los pacientes de hematología y oncología pediátrica, atendidos en los servicios de pediatría y terapia pediátrica del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, en el cual se atienden entre otros, pacientes referidos de estados como Veracruz, Guanajuato, Tabasco, Hidalgo, Distrito federal, Estado de México, Tamaulipas y otras regiones que tienen que ver con la producción y procesamiento de petróleo en México, y en los cuales habitan pacientes derechohabientes del sistema de salud petrolero.

La búsqueda basada en hospitalizaciones de individuos en edad pediátrica (0 a 17 años) con diagnóstico de cáncer en sus diferentes variedades, fue realizada entre 2004 y 2011, cruzando los datos en el área de informática y el informe diario del servicio de pediatría. Una vez identificados los pacientes se procedió a revisar el archivo clínico electrónico individual, buscando los eventos de sospecha de sepsis presentados durante los cinco años, los datos clínicos y de laboratorio, así como resultados de cultivos de sangre, líquido cefalorraquídeo y orina solicitados.

### **Resultados microbiológicos.**

Se consideraron los resultados de cultivos reportados en el expediente clínico y en su defecto en los reportes microbiológicos del laboratorio de microbiología del HCSAE Pemex. El procesamiento de los cultivos durante los años de estudio; se realizó mediante el método automatizado, Bact Alert.

### **Estrategia para conocer el estado vacunal de los pacientes.**

Se estableció de tres maneras la búsqueda de la información del estado vacunal 1) Obteniendo copia de la cartilla nacional de vacunación de cada individuo del expediente o solicitándole por medio de la trabajadora social y/o médico tratante una copia de la misma faxeada, escaneada o por correo electrónico a los investigadores. 2) Indagando en las notas de ingreso de cada evento en la parte de antecedentes no patológicos el estado vacunal del paciente, con respuesta binomial, completo o incompleto y/o realizando llamadas telefónicas a los padres de los pacientes para que refiriera el estado vacunal del niño en caso de hospitalización reciente y única.

### **Esquemas de vacunación tomados en cuenta y asignación de pacientes.**

**Año 2000 al 2006:** BCG al nacer, Sabin: Al nacer, 2, 4 y 6 meses más adicionales, Pentavalente (DPT+Hb+Hib) a los 2, 4 y 6 meses, DPT a los 2 y 4 años. Triple viral al año y 6 años, SR adicionales, Td Refuerzo a

partir de los 12 años, Hepatitis B a partir de los 132 años y al mes de la primera. En este grupo se incluyeron niños mayores de 5 años.

**Año 2007 al 2011:** BCG al nacimiento, hepatitis B al nacimiento, a los 2 y 4 meses, pentavalente acelular (toxoides diftérico, toxoide tetánico, Pertussis acelular, H influenzae y vacuna inactivada de polio a los 2, 4, 6 y 15 a 18 meses de edad. Triple viral al año y a los seis años, Influenza estacional a los seis meses y cada año, rotavirus monovalente 2 y 4 meses de edad, neumococo 2, 4 y 12 meses de edad en grupos especiales, varicela al año de edad y a los 4 o 6 años, hepatitis A al año y 6 a 12 meses después de la primera. Esquema en el que se incluyeron a niños de cinco años o menos.

Definiciones operativas.

**Nosotros consideramos las siguientes definiciones:**

a) Sospecha de sepsis: Paciente con cáncer, hospitalizado al menos durante 72 horas, que presentó fiebre mayor de 38 grados, o febrícula de 37.5 a 37.9 grados en al menos dos ocasiones durante 24 horas, y que ameritó la toma de cultivos de sangre, orina y/o líquido cefalorraquídeo. Así como biometría hemática.

b) Sepsis nosocomial corroborada: Igual que la anterior, pero con resultado positivo para algún microorganismo, en cepa pura.

c) Vacunación incompleta: Esquema de vacunación con ausencia de aplicación de al menos una dosis de las vacunas

contempladas en la cartilla institucional, o en caso de presentar todas las dosis, que alguna de ellas presentara un desfase entre dosis inicial y de refuerzo de al menos 90 días del intervalo recomendado. Debido a que esta definición tiene la limitación de la sub estimación, debido a que no en todos los casos se contó con la cartilla, adicionalmente tomamos en cuenta para el análisis la referencia del cumplimiento o no del esquema vacunal en el expediente del paciente. Para prevenir el sesgo, se tomó en cuenta dos situaciones 1) la cobertura alta de vacunación que se tiene en el sistema petrolero de sus pacientes al ser población cautiva y 2) la edad del paciente al momento del diagnóstico, ya que probablemente no tuvieran el esquema al corriente ni completo, si el diagnóstico se realizó en el tiempo en que aún se deberían de aplicar vacunas, debido a que se suspenden estas para iniciar esquema de quimioterapia.

#### **Análisis de sensibilidad.**

Nosotros consideramos algunas posibilidades de sesgo, comparando características demográficas de los pacientes con cartilla y sin cartilla, debido a que no se tiene la capacidad de encontrar el 100% de las cartillas de los pacientes. Primero debido a que la pérdida de sujetos pudiera ser superior al 5% de los pacientes con cáncer y sospecha de sepsis si no se incluyeran por no tener disponibilidad físicas de la cartilla. Comparamos las variables asociadas con presencia o ausencia de sepsis; para estudiar el potencial impacto de un muestreo parcial, realizamos

dos análisis estadísticos, en el primero tomando en cuenta todos los casos y el segundo tomando en cuenta solo los casos en los que se tenía acceso a la copia de la cartilla. Además debido a que existieron algunos pacientes que presentaron dos o más casos de sepsis y en algunos de ellos la aplicación de vacunas pudo haberse modificado a través del tiempo, se realizó un doble análisis el primero tomando en cuenta el primer caso de sospecha de sepsis de todos los pacientes y su estado vacunal del momento, y el segundo haciendo un análisis estadístico con sustitución (tomando en cuenta el número de eventos de sospecha de sepsis independientemente del número de pacientes), lo que da la posibilidad de evaluar las modificaciones en el estado vacunal que pudieran presentarse a través del tiempo que el sujeto ha sido expuesto a hospitalizaciones, lo que cambiaría la exposición al factor vacunal.

Establecimos además el porcentaje del cumplimiento vacunal en ambos grupos (sépticos vs no sépticos), y en el total de la población estudiada. Un análisis secundario que estableció el porcentaje de inmunógenos administrados en los sujetos y el riesgo de presentar sepsis nosocomial; independientemente de que la cartilla incluyera o no la vacuna.

### **Análisis estadístico**

Las variables categóricas se compararon usando Chi cuadrada, y la distribución normal de las variables continuas mediante la prueba de t de Student. Además se utilizó regresión logística bivariado y multivariada

para determinar los factores asociados a infección grave y calculó de razón de momios con intervalos al 95% de confianza. La razón de riesgos y la proporción de riesgo atribuible se calculó para las variables incluidas en el modelo final.

Se utilizó EPI Info versión 3.5.3; y SPSS ver 10, para el análisis estadístico.

### **Ética**

El estudio fue aprobado por el comité de investigación y de ética del HCSAE Pemex.

## XI. RESULTADOS

Un total de 218 eventos catalogados como probable sepsis en 46 niños diagnosticados con cáncer (4.6 eventos por paciente), fueron estudiados tomando en cuenta el periodo comprendido entre enero de 2004 a diciembre de 2011.

De acuerdo a la metodología planteada el análisis por número de eventos, se encontró que 120/218 (55%) no cumplieron con el esquema de vacunación de acuerdo a edad y tiempo. El análisis por número de casos 29/46(63.4%) tuvieron el esquema incompleto.

Las características demográficas se establecen en la tabla 1, en donde se establece que las variables estudiadas en niños que presentaron cartilla, y los que solo lo refirieron son homogéneos, asegurando la factibilidad del análisis.



TABLA 1. Cooperación de características demográficas entre individuos que presentaron cartilla y de los que se obtuvo datos por expediente clínico.

VARIABLE	CON CARTILLA GRUPO A	NO TIENE CARTILLA GRUPO B
<b>EDAD</b>	7.8	7.2
<b>TIPO DE CÁNCER</b>		
• LL	101	42
• TUMOR SN	20	0
• TUMOR DE WILMS	9	26
• LINFOMA	3	9
• OSTEOSARCOMA	0	8
• ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETO	60	56
• ESQUEMA DE VACUNACIÓN INCOMPLETO	83	29
<b>SEXO</b>		
• FEMENINO	71	50
• MASCULINO	62	35
• SEPSIS	107	61
• SIN SEPSIS	36	24
• SEPSIS CON ESQ. COMPLETO	37	46
• SIN SEPSIS ESQ. COMPLETO	23	10
• SEPSIS CON ESQ. INCOMPLETO	70	15
• SIN SEPSIS CON ESQ. INCOMPLETO	13	14
• ESQUEMA DE VACUNACIÓN 1994	114	85
• ESQUEMA DE VACUNACIÓN 2007	29	0

Un segundo análisis de características demográficas se realizó tomando en cuenta el número de pacientes, y el número de eventos. La homogeneidad no es un requisito dado que el análisis de los factores de riesgo para ambos grupos se hizo por separado (tabla 2)

**Tabla 2. Comparativo de las Características demográficas entre los casos y el número de eventos**

Variable	Casos n=46	Eventos n=218
Edad media (DE)	7.3(4.9)	6.28 (4.2)
Sexo n(%)		
Femenino	21(45.5)	121(55.5)
Masculino	25(54.5)	97(44.5)
Tipo de cáncer n(%)		
Leucemia	30	143
Tumor Willms	6	35
SNC	6	20
Osteosarcoma	2	8
Linfoma no Hodking	2	12
Esquema completo	17 (36.9)	98(45)
Esquema incompleto	29 (63.4)	120 (55)
Días de estancia	27.7	19.9
Sepsis confirmada	19 (41.3)	66 (30.2)
Vacuna de Hepatitis B	7(15.2)	15 (6.8)
Pentavalente	43 (93.4)	119 (55)
Rotavirus	7 (15.2)	15 (6.8)
Neumococo	4 (8.6)	15 (6.8)
Influenza	8(17.2)	21 (9.7)
DPT	32 (69.5)	162 (75)
Triple Viral	45 (97.8)	214 (99)

DE= Desviación estándar. DPT= Difteria, pertussis, tétanos

**Análisis de riesgo tomando en cuenta el número de pacientes.**

Tomando en cuenta el número de pacientes incluidos, se establece que la edad menor a cinco años, el uso de catéter no permanente, el uso de nutrición parenteral, y el esquema incompleto presentan un riesgo mayor a 2 para el desarrollo de infección nosocomial. (Tabla 3)

**Tabla 3 . Análisis de riesgo de las variables estudiadas en el total de niños incluidos**

Variable	Sepsis n=19	No sepsis n=27	OR (IC 95%)	P	Razón de riesgos	Proporción atribuible
<b>Edad</b>			2.38(0.71-8.1)	0.11	1.06	
≤ 5 años	9	12				0.56
>5 años	10	15				
<b>Sexo</b>					2.6	
Masculino	11	14	1.2(0.33-4.9)	0.68		0.16
Femenino	8	13				
<b>Días de estancia</b>				0.56	0.52	
≤14 días	4	15	1.5(0.27-9)			0.33
>14 días	5	12				
<b>Neutropenia</b>	10	11	1.62(0.42-6.2)	0.42	1.29	0.38
<b>Días catéter</b>			2.01(0.5-8.2)	0.26	0.65	0.50
≤ 14días	6	13				
>14 días	13	14				
<b>Días NPT</b>				0.15	0.3	0.79
≤14 días	6	26	4.88(0.39-133)			
>14 días	13	1				
<b>Esquema incompleto</b>				0.08	1.7	0.65
Si	12	10	2.91(0.74-11)			
No	7	17				

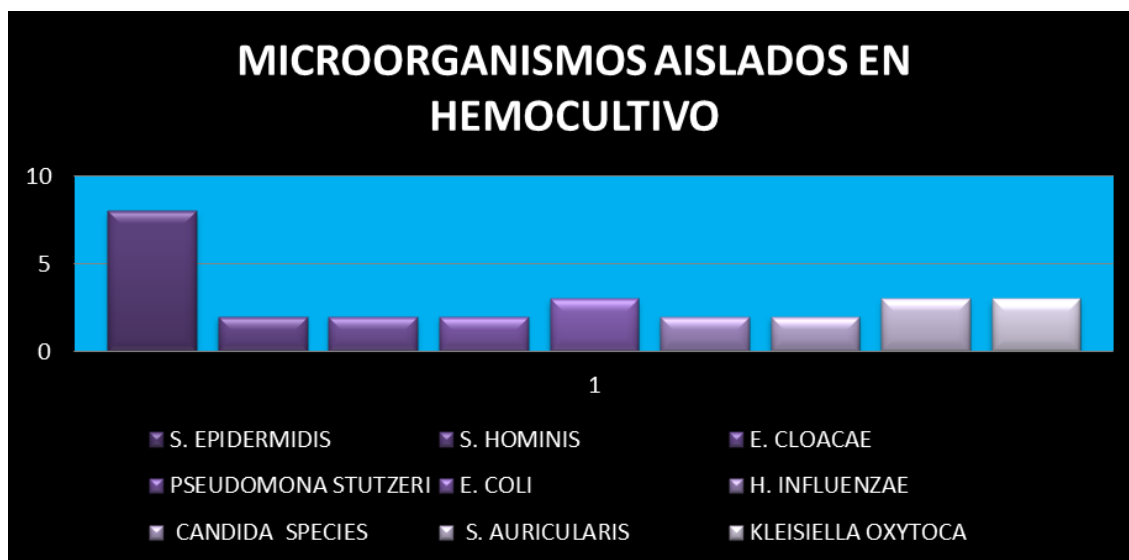
El análisis de factores de riesgo tomando en cuenta el número de eventos totales a través de los cinco años de estudio, presenta que solo la edad menor a cinco años presenta un riesgo mayor a 2, para el desarrollo de infecciones infecciosas graves. (Tabla 4).

**Tabla 4. Análisis de riesgo de las variables asociadas a infección grave en el total de eventos incluidos del HCSAE Pemex.**

VARIABLE	SEPSIS 168	NO SEPSIS 60	OR (IC95%)	P	Razón de riesgos	Proporción atribuible
<b>EDAD:</b>			2.99 (1.5-5.9)	<0.05	4.7	0.66
• <=5 AÑOS	91	17				
• >=5 AÑOS	77	43				
<b>SEXO</b>	60	43	0.22(0.11-0.44)	<0.05	0.49	- 5.3
• MASCULINO	108	17				
• FEMENINO						
<b>DIAS DE ESTANCIA</b>			-----	-----	-----	-----
• <=14 DIAS	0	9		---		
• >= 14 DIAS	168	51				
<b>NETROPENIA</b>			1.33(0.67-2.62)	0.38	1.08	0.24
• SI	122	40				
• NO	46	20				
<b>USO DE CATETER</b>			1.20(0.64-2.27)	0.54	1.32	0.26
• SI	100	33				
• NO	68	27				
<b>USO DE NPT</b>			1.08(0.30-4.15)	0.9	1.07	0.07
• SI	12	4				
• NO	156	56				
<b>ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETO</b>			1.25(0.66-2.36)	0.45	1.12	0.2
• SI	83	33				
• NO	85	27				

Los microorganismos aislados con mayor frecuencia son:

GRAFICA 1. Microorganismos aislados en hemocultivo.



GRAFICA 2. Microorganismos aislados en urocultivo.

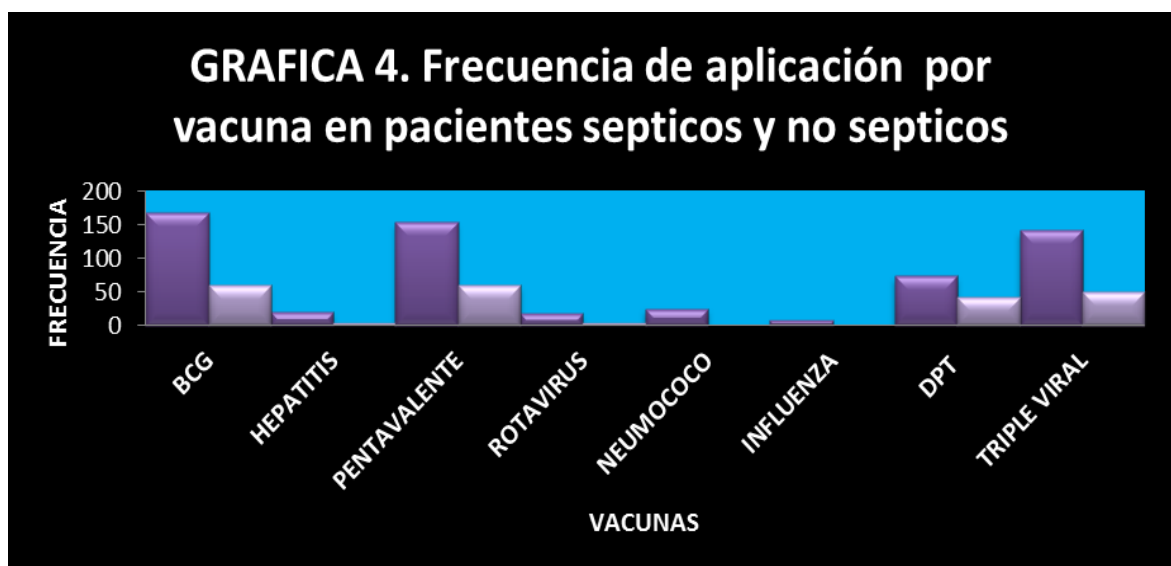


GRAFICA 3. Microorganismos aislados en punta de Catéter venoso central.



El análisis de aplicación de vacunas de manera individual en los pacientes y en los casos se establece en la gráfica 4.

GRAFICA 4.



## XII. DISCUSIÓN

En la actualidad algunos estudios han abordado la problemática que representa la inmunización contra agentes infecciosos que producen enfermedades que pueden ser prevenidas en el niño con cáncer, prácticamente el esquema de vacunación se interrumpe durante el tratamiento oncológico debido a las probables complicaciones que representan aplicar microorganismos vivos o atenuados en un paciente inmunocomprometido. Las últimas recomendaciones están dadas por la Academia Americana de Pediatría (AAP) y los centros de control de enfermedades (CDC).

El presente estudio representa un abordaje más a posteriori de intentar asociar el beneficio que produce el aplicar esquemas de vacunación amplios para la prevención de enfermedades que se consideran graves a nivel hospitalario. Básicamente los hallazgos obtenidos sugieren que un porcentaje de los casos de infección nosocomial encontrados en nuestra población estudiada pudieran ser prevenidos si se toma en cuenta una serie de factores dentro de los que se considera el esquema de vacunación completo previo al inicio de la quimioterapia (66% de acuerdo a la proporción de riesgo atribuible).



Un estudio previo realizado en población mexicana establecido que particularmente un servicio de salud de tercer nivel existen oportunidades perdidas para el adecuado cumplimiento del esquema de vacunación básicamente que la madre no tenga una ocupación y que el personal de salud no pregunte acerca del esquema de vacunación son los principales factores de riesgo encontrados para no cumplir con la vacunación de forma adecuada y oportuna.

Algunas limitaciones pueden considerarse en nuestro estudio a saber:

1.-El esquema de vacunación se comparó independientemente de la temporalidad y de la edad del paciente debido a que por el tamaño de muestra el análisis por clusters no fue posible, muy probablemente deba incrementarse la población en estudio; en este aspecto sin embargo tenemos a favor que el esquema de vacunación de los niños de Petróleos Mexicanos tiene diferencias importantes con el esquema nacional mexicano como lo son la aplicación de la vacuna de neumococo desde el año 2004, lo que implica que prácticamente el 100% de nuestra población tuvo la oportunidad de haber sido inmunizado con esta vacuna antes de identificarse el proceso oncológico. Lo mismo sucede con vacunas como varicela, hepatitis A que aunque de más reciente aplicación si marca diferencias de acuerdo a lo referido anteriormente.

2.-La forma como se obtuvieron los datos de vacunación en el 32.6% (consultando expediente clínico) no asegura que realmente hayan tenido completo o incompleto su esquema de vacunación y está a expensas de la adecuada respuesta del cuidador. Sin embargo por ser pacientes cautivos en el cual se cumplen prácticamente arriba del 95% de cobertura vacunal disminuye el sesgo que pudiera presentarse.

3.-Lo mismo sucede con los casos de infección confirmada por cultivo debido a la baja sensibilidad del estándar de oro y a las características clínicas similares que un niño con actividad tumoral o con datos de toxicidad por quimioterapia pueden presentar favoreciendo la sospecha de sepsis. Aun así el número de casos confirmados es mayor al de no confirmados guardando el porcentaje reportado en otros estudios.

Nuestros resultados reflejan que a pesar de ser una población cautiva continúan presentándose casos en los cuales el cumplimiento vacunal es bajo condición que se perpetua una vez que se hace el diagnóstico oncológico y no pueden aplicarse dichas vacunas. Esta cuestión lejos de ser competencia del oncólogo o del hematólogo debe ser tomada en cuenta por los médicos de primer contacto quienes llevan el control del estado de salud del paciente incluyendo el esquema de vacunación, seguramente el porcentaje de incumplimiento mejoraría dramáticamente.

### XIII. CONCLUSIONES

1.-Aproximadamente del 20% al 65% de los casos de infección nosocomial grave pueden estar asociados al esquema incompleto de vacunación a esto se suma algunos otros factores como el uso de catéteres y estancia prolongada.

2.- Aunque los microorganismo encontrados no son precisamente los que se cubren con el esquema de vacunación la asociación encontrada refleja que un buen estado inmunológico tanto celular como humoral es un factor que pudiera proteger en el desarrollo de infecciones graves en el niño inmunodeprimido con cáncer.

3.- Se deben desarrollar estrategias para mejorar el estado vacunal de la población general pediátrica antes incluso de que enferme gravemente por cáncer o alguna otra condición crónica que evite la aplicación de vacunas.

4.- De acuerdo a la tendencia mundial deben revisarse las recomendaciones hechas por los organismo internacionales en cuanto a los esquemas de vacunación y el manejo de inmunogenos en el paciente con cáncer, algunas cuestiones pudieran adaptarse a nuestro medio.

#### XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud, Unión Internacional Contra el Cáncer. Acción mundial contra el cáncer. Ginebra , Suiza.2° edición, 2005.
2. Mohar A, Frías-Mendivil M, Suchil-Bernal L, Mora-Macías T, et al. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. Salud Publica de México,1997;39:253-8.
3. Rivera LR. Cáncer en Niños. Las seis neoplasias malignas más frecuentes en pediatría. En: Programa de Actualización Continua (PAC) en Pediatría. Parte C libro 1. Asociación Mexicana de Pediatría AC. 2ª Ed. México 2004.
4. Fajardo GA, Mendoza SH, Valdéz ME, Mejía AM, Yamamoto KL, Mejía DAM, Ayón CA, Bolea MV, Frías VG, Rivera LR, y cols. Frecuencias de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. Bol Hosp Infan Mex 1996;53:57-66.
5. Callenco-Serrano R, Gómez-Barreto D. Manejo del paciente neutropénico febril. Bol Med Hosp Infant Mex 2000;57:404-15.
6. Jones RN. Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. Clin Infect Dis 1999;29:495-502

7. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002;34:730-51.
8. Amman RA, Aebi C, Hirt A, Ridolfi Lüti A. Fever in neutropenia in children and adolescents: Evolution over time of main characteristics in a single center, 1993-2001. *Support Care Cancer.* 2004;12:826-32.
9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 1997;25:551-73.
10. Aquino VM, Pappo A, Buchanan GR, Tkaczewski I, Mustafa MM. The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 14: 140-3.
11. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer. Emphasis on Gram positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999;29:490.
12. Freifeld A, Hatham, Pizzo P. Infectious complications in the pediatric cancer patients. En: Pizzo P, Poplack D. (Eds). *Principles and practice of pediatric oncology.* Filadelfia: JB. Lippincott Co., 1993:987-92.
13. Emori TG, Culver DH, Horan TC, Jarvis WR, White JW, Olson DR et al. National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS): Description of surveillance methods. *Am J Infect Control* 1991;19:19-35.
14. Gramarellou H, Antonladou A, Infectious complications of febrile leucopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:457-82.

15. Schnitzer B. Reasoning and decision making in hematology. En: Djulbegovic B. (Ed.). Nueva York: Churchill Livingstone, 1992:253
16. Pizzo PA. Management of Fever in Patients with Cancer and Treatment-Induced Neutropenia. N Engl J Med 1993;328(18):1323-32.
17. Lehrnbecher T, Foster C, Vázquez N, Mackall CL, Chanock SJ. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. J Pediatr Hematol Oncol 1997;19: 399-417.
18. Global immunization data, WHO. Internet. En línea, disponible en: <http://www.who.int/immunization/newsroom/GlobalimmunizationData.pdf>. Consultado el 30 de septiembre de 2008.
19. Reported coverage by country, year, and vaccine. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2008. Global summary. Internet. En línea, disponible en: [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/timeseries/tscoverage\\_bcg.htm](http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/timeseries/tscoverage_bcg.htm). Consultado el 30 de septiembre de 2008.
20. Holt E, Guyer B, Hughart N, et al. The contribution of missed opportunities to childhood immunization in Baltimore. Pediatrics 1996;97:474-80.
21. NORMA Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2002, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, sueros, antitoxinas e inmunoglobulinas en el humano.