



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

**GERMENES CAUSALES DE SEPSIS EN EL  
SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA  
EN EL HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO**

**TESIS**  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

**ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

Presenta:  
**DRA. MARIANA LISSET HUITRON HERNANDEZ**

ASESOR:  
**DRA. MARTHA MARGARITA VELAZQUEZ AVIÑA**

México, D.F. Febrero 2015





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. CARLOS VIVERO CONTRERAS**

TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

---

**DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO O DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA  
HOSPITAL JUAREZ

---

**DRA. MARTHA MARGARITA AVIÑA VELAZQUEZ**

ASESOR DE TESIS

HJM 2377/14-R

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi madre Reyna Hernández Flores por darme tu apoyo incondicional, por guiarme con ese inmenso amor, cobijarme en esos días difíciles y por ser ese ejemplo de fortaleza ante todos los obstáculos, y ser responsable de ese carácter que me hace seguir adelante

A mi padre Felipe Huitrón García por tu esfuerzo diario para brindarme siempre un hogar, por tu ejemplo de honestidad y bondad.

A mis hermanas por ser un gran apoyo ante las adversidades, cómplices ante los retos y compañeras de vida.

A mis maestros por sus enseñanzas y retos proporcionados que ayudaron a ser lo que soy hoy en día.

A mi asesora de tesis por su apoyo incondicional, su paciencia y sus enseñanzas que hicieron que llegara a amar el difícil arte de la oncología.

A nuestros pacientes, esos niños que permiten que aprendas gracias a ellos, por inspirarnos fortaleza y porque son nuestros mayores maestros.

## INDICE

1. AGRADECIMIENTOS.....	3
2. INDICE .....	4
3. MARCO TEORICO .....	5
4. JUSTIFICACIÓN .....	18
5. OBJETIVO .....	19
6. MATERIAL Y METODOS .....	20
7. DISEÑO DE ESTUDIO .....	21
8. RESULTADOS .....	24
9. DISCUSION .....	32
10.CONCLUSIONES .....	36
11.BIBLIOGRAFIA .....	37

## MARCO TEORICO:

Los niños con cáncer en general presentan diferente tipo y gravedad de inmunocompromiso, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben. La presencia de neutropenia febril (NF) constituye una complicación frecuente y una emergencia infectológica, en cualquier tipo de cáncer. Se estima que un niño con cáncer recibe tratamiento quimioterápico en promedio por un periodo de dos años, en este tiempo se estima que presenta alrededor de seis episodios de NF. <sup>1</sup> Cerca del 80% de los pacientes con neoplasias y que reciben quimioterapia presentarán algún episodio de NF.

Se define como fiebre y neutropenia a la temperatura oral mayor o igual a 38.3°C sostenida por más de 1 hora <sup>1</sup> y neutropenia como la cuenta de leucocitos menor de 500 células o que se espere que pueda descender a menos de 500 células en 48 horas (normalmente tras quimioterapia) y si el recuento es menor de 100, se denomina neutropenia profunda. <sup>1</sup> La presencia de NF se asocia con alto riesgo de infección bacteriana grave y sepsis y este riesgo aumenta a medida que el número de neutrófilos disminuye.

En cuanto al riesgo de tener fiebre y neutropenia se divide en dos:

Se define con alto riesgo de fiebre y neutropenia por la presencia de dos o más factores cualquiera como:

Recaída, plaquetas <50,000, menos de 7 días de quimioterapia, cáncer hematológico, edad menor de 1 año

Presencia de alguno de los siguientes como factor único: PCR >90mg/dl, hipotensión arterial.

Bajo riesgo:

Pacientes que no presenten los factores previamente comentados.

Presencia de alguno de los siguientes como factor único: plaquetas <50,000, menos de 7 días de última quimioterapia.

Es importante detectar el tipo de riesgo ya que es directamente proporcional a la mortalidad. La mortalidad a nivel mundial por NF ha disminuido de manera constante, pero sigue siendo significativa las tasas son de menos de 5 % en pacientes con tumores sólidos (1 % en pacientes de bajo riesgo) y hasta un 11 % en algunos cánceres malignos hematológicos.

Es importante detectar un episodio de fiebre y neutropenia en pacientes con cáncer ya que se considera una emergencia oncológica, siendo el tratamiento oportuno uno de los pilares, siendo una recomendación universal un manejo agresivo desde su diagnóstico, siendo demostrado que aproximadamente el 60% de los episodios de fiebre y neutropenia son causados por alguna infección bacteriana con o sin bacteriemia.

El pronóstico es peor en pacientes con bacteriemia comprobada, con tasas de mortalidad a nivel mundial del 18 % en Gram -negativas y 5 % en bacteriemia Gram-positivas. La mortalidad varía de acuerdo a la puntuación pronostica MASCC (del inglés asociación multinacional para cuidados de soporte): del 3% si la puntuación MASCC es >21, pero hasta de 36 % si la puntuación MASCC es < 15.

<b>Puntuación MASCC<sup>8</sup></b>	
<b>Gravedad de la patología agregada : no o síntomas leves</b>	<b>5</b>
<b>Gravedad de la patología agregada: síntomas moderados</b>	<b>3</b>
<b>Gravedad de la patología agregada: síntomas graves 0</b>	<b>0</b>
<b>No hipotensión (presión arterial sistólica &gt; 90 mmHg)</b>	<b>5</b>
<b>Ninguna enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b>	<b>4</b>
<b>Tumor sólido / linfoma sin infección por hongos anterior</b>	<b>4</b>
<b>No deshidratación</b>	<b>3</b>
<b>Estado de pacientes ambulatorios (al inicio de la fiebre)</b>	<b>3</b>
<b>Puntuación mayor o igual a 21 están en bajo riesgo de complicaciones.</b>	
<b>Puntos atribuidos a la "carga de enfermedad" variable no son acumulativos.</b>	
<b>Por lo tanto, la puntuación máxima teórica es de 26.</b>	

Esta calificación MASCC es muy limitada en el grupo de pacientes pediátricos ya que fue hecha para adultos y es por lo que se realizaron nuevas clasificaciones de riesgo para este grupo de pacientes.<sup>9</sup>

En el 2010, Phillips B. y colaboradores realizaron un meta-análisis donde se analizaron las reglas de decisión clínica para clasificación de riesgos en la población pediátrica, encontrando dos estudios que utilizaron las mismas variables las cuales se denominaron como “escala Rackoff” para bacteriemia y la “escala Santolaya” para complicaciones de infecciones severas. Aunque al final no se pudo concluir que haya alguna más eficiente que otra, se concluyó que lo más cercano a una escala pediátrica de riesgo es la escala de Santolaya.<sup>9</sup>

Rackoff divide a los pacientes en tres grupos como de riesgo bajo, moderado y alto riesgo de bacteriemia. De acuerdo a su estudio, los parámetros más importantes son la cuenta absoluta de monocitos (CAM) menor a 100 monocitos /mm<sup>3</sup> y la magnitud de la fiebre (mayor de 39 °C); en este estudio prevalencia de bacteriemia es del 22% y de acuerdo a esto, el valor predictivo para bajo riesgo de bacteriemia es de 6%, para mediano riesgo es de 18% y para alto riesgo es de 49%.<sup>10</sup>

En el 2001, Baorto y colaboradores realizaron un estudio basándose en dicha escala en el periodo de 1990 a 1996 en varios hospitales en Estados Unidos, donde se identificaron 1996 periodos de NF como resultado que en los pacientes de bajo riesgo de bacteriemia el parámetro de corte para CAM es de 155 monocito por mm<sup>3</sup>, con una sensibilidad de 95% y especificidad de 17%.<sup>11</sup>

Santolaya y colaboradores por su parte realizaron un estudio prospectivo en el 2001 donde se demuestra la necesidad de tener un modelo predictivo para riesgo de infección bacteriana. Realizando un estudio prospectivo por 17 meses con un total de 447 episodios de fiebre y neutropenia en 257 pacientes pediátricos, encontrando que de estos 178 (40%) padecieron alguna infección invasiva bacteriana (IIB) definida como uno o ambos de los siguientes criterios: (1) bacteriemia definida como uno o más hemocultivos

positivos para cualquier patógeno a excepción de Estafilococo coagulasa negativo (que requiere dos o más hemocultivos) y (2) un cultivo obtenido de algún sitio estéril; encontrando que estos paciente cumplían con algunas variables que incluyeron en su modelo predictivo: <sup>7</sup>

<b>Proteína C Reactiva (PCR) mayor o igual a 90 mg/L</b>
<b>Hipotensión (TAM menor a 2 desviaciones estándar de la media para la edad )</b>
<b>Recaída de leucemia</b>
<b>Cuenta de plaquetas menor o igual a 50 000 / mm<sup>3</sup></b>
<b>Sesión de quimioterapia en un periodo menor o igual a 7 días<sup>7,12</sup></b>

El 2% de los pacientes no tuvieron ningún factor de riesgo, dos o más factores se asociaron a una infección invasiva bacteriana (IIB) en el 48%, un solo factor de riesgo se asoció a IIB en el 22%, la PCR elevada como único factor de riesgo tuvo un 38% de riesgo de IIB, comparado con el 17% cuando solo se tenía solo cuenta baja de plaquetas, y 21% si solo tenían quimioterapia reciente. Con lo anterior se concluyó que un niño con fiebre y neutropenia se considera con alto riesgo si tiene 2 o más factores o si tiene PCR  $\geq 90$ , hipotensión o recaída de leucemia como factores únicos. Se considera como bajo riesgo si no cuenta con factores de riesgo o cuenta baja de plaquetas o quimioterapia reciente como factores aislados. Demostrando con esto una sensibilidad de 90% y una especificidad de 65%, con un valor predictor positivo de 75% y un valor predictivo negativo de 87%. <sup>7</sup>

En base a este mismo estudio en 2002, Santolaya realizo nuevamente un estudio prospectivo donde se confirmó que dicha escala era funcional ya que el riesgo de IIB era de 78% en pacientes con dos factores de riesgo, de 83% con 3 factores y de 100% si los pacientes tenían 4 o más factores, en este estudio se encontró que la cuenta de CAM menor a 100 monocitos por mm<sup>3</sup> es un factor de riesgo para IIB pero sin significancia estadística. <sup>12</sup>

La evaluación clínica de ingreso es clave para tres aspectos: realizar una categorización de riesgo, detectar posibles focos de infección y orientar hacia la etiología del episodio. <sup>3</sup>, Esta evaluación incluye historia clínica completa, enfermedad de base y tratamiento. <sup>13</sup>

<b>Tabla 2 factores de alto riesgo de infección bacteriana invasora, sepsis y/o mortalidad en niños con cáncer, neutropenia y fiebre.</b>
Edad mayor de 12 años
Tipo de cáncer: leucemia, enfermedad de base en inducción, recaída o segundo tumor
Intervalo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre menor de 7 días
Predicción de duración de la neutropenia mayor de 7 días
Fiebre mayor de 39 °C axilar
Signos clínicos de sepsis
Compromiso respiratorio y/o intestinal
Co-morbilidad asociada
Recuento de neutrófilos menor a 100 cel/mm <sup>3</sup>
Recuento de plaquetas menor a 50,000 cel/mm <sup>3</sup>
Proteína C reactiva sérica mayor de 90 mg/L
Interleucina -8 mayor de 300 pg/ml
Presencia de bacteriemia

Las infecciones representan las complicaciones más frecuentes en los pacientes oncológicos y producen una significativa morbi-mortalidad.<sup>1</sup>

Especialmente revelador es el hecho de que, entre 800 casos documentados de bacteriemia, se observa una disminución significativa en ocho ensayos terapéuticos realizados desde 1978 hasta 1994 de la tasa de mortalidad general que disminuyó del 21% al 7%. En particular, en pacientes con bacteremia.<sup>13</sup>

Cerca del 80% de los pacientes con neoplasias y que reciben quimioterapia presentarán algún episodio de NF y al menos la mitad de los casos van a deberse a una infección evidente u oculta, aislándose el microorganismo en el 10 a 30% de los casos, en episodios de alto riesgo se pueden obtener cultivos positivos hasta en el 50% de los casos, mientras que en episodios de bajo riesgo se aíslan solo en el 5%.<sup>2</sup>

Klastersky menciona en el 2004, tras un estudio comparativo de varios autores, que el 10 a 15% de los pacientes con tumores sólidos presentan un cuadro de fiebre u neutropenia y más del 80% de paciente hematológico llegan a presentar durante más de un ciclo de quimioterapia, pero solo en el 20 a 30% se identifica el foco infeccioso y del 10 a 25% presentarán bacteriemia (mayor riesgo si tienen neutropenia profunda).<sup>14</sup>

Los reportes en la literatura comunican que a nivel mundial más de un tercio de las causas de muerte en pacientes con LLA se deben a complicaciones infecciosas. Asimismo, Ribeiro y colaboradores han reportado una mortalidad de 10%, secundaria a complicaciones. En un estudio en Honduras, se reportó que 64.6% de los niños con LLA presentan complicaciones únicamente durante inducción a la remisión con una mortalidad de 8%. Las más frecuentes son las complicaciones infecciosas.<sup>15</sup> En este estudio, Alvarado y Beckerat estudiaron un total de 96 pacientes diagnosticados con LLA, durante la fase de inducción a la remisión, en los que se presentó alguna complicación en 64.6% (62/96) de todos los casos estudiados. De acuerdo al riesgo, el 45.8% (44/96) reclasificaron como de alto riesgo y el 54.2% (52/96) como riesgo estándar. De los pacientes con alto riesgo, se complicó el 77.8% (34/44) y de los casos clasificados como riesgo estándar, se complicó el 53.8% (28/52), encontrándose diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.029$ ); las complicaciones infecciosas fueron las más frecuentes con 60.7%, seguidas de las hematológicas con 15.7%, renales 11.8% y endocrino metabólicas con 7.8%.<sup>16</sup>

En 2012 el HIM realizó un estudio de casos y controles con un enfoque cuantitativo, donde la unidad de análisis fue el expediente del paciente.<sup>15</sup> Se incluyeron pacientes pediátricos con LLA que presentaron complicaciones y requirieron hospitalización en nueve hospitales de México con distintas tasas de sobrevida y que tuvieran por lo menos 30 pacientes con LLA al año, para ver las complicaciones más frecuentes en pacientes oncológicos pediátricos durante el tratamiento, encontrando que en cuanto a fiebre y neutropenia 56 casos y 64 controles; de estos, los pacientes con choque séptico, la confirmación de fiebre a la llegada del paciente al hospital y la neutropenia profunda se relacionan con mayor riesgo de mortalidad.<sup>15</sup> Los aspectos de la evolución clínica relacionados significativamente fueron el desarrollo de SIRS durante la estancia hospitalaria y el aislamiento de algún microorganismo patógeno en los cultivos realizados. Destaca que menos del 20% de los niños con LLA reciben antibióticos profilácticos durante su tratamiento; en cuanto a la toma de cultivos, el uso de antivirales y del factor estimulante de colonias de granulocitos refleja una acción relacionada con la mala

evolución. Inicialmente, se consideró a la colocación de catéteres como una posible fuente de infección; sin embargo, no se observó que el catéter fuera la causa de la infección, ya que este se colocaba después del deterioro de los pacientes, por lo que se descartó del análisis, aunque no analizaron los gérmenes más comúnmente aislados en estos pacientes. Demostraron que la confirmación de la fiebre al ingreso al hospital, así como la neutropenia profunda son los indicadores de mayor riesgo de mortalidad.<sup>15</sup>

Según las guías de práctica clínica ESMO del 2010, el éxito en el diagnóstico y manejo de NF requiere reconocimiento rápido y manejo oportuno a la infección potencial. Además de la educación del familiar y del paciente para el reconocimiento oportuno de los primeros síntomas.<sup>17</sup>

Dentro del estudio de estos pacientes necesitamos exámenes de laboratorios como BH con recuento de plaquetas,<sup>3</sup> la detección de un recuento de neutrófilos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup>, recuento absoluto de monocitos (RAM)  $< 100$  células/mm<sup>3</sup>, al igual que un recuento de plaquetas  $< 50.000$  células/mm<sup>3</sup> son signos predictores de riesgo de infección y muerte, cada uno o dos días, según la condición y evolución del paciente, pruebas de función renal (sobre todo por tratamientos nefrotóxicos),<sup>1</sup> electrolitos séricos, pruebas de función, además de una radiografía de tórax en caso de haber sospecha de que el foco infeccioso sea a nivel pulmonar.<sup>3</sup>

Con la finalidad de precisar el diagnóstico en pacientes oncológicos se han utilizado pruebas no bacteriológicas, como la determinación de reactantes de fase aguda, entre los que se incluye la proteína c reactiva (PCR). A nivel sérico, la PCR se eleva cuando hay daño tisular y en presencia de infecciones bacterianas. Los procesos neoplásicos, la quimioterapia, las transfusiones de derivados sanguíneos incrementan poco su concentración.<sup>7</sup> Los reactantes de fase aguda, como PCR y procalcitonina elevadas, son predictores de alto riesgo de infección bacteriana invasora.<sup>1</sup>

Proteína C reactiva (PCR) cuantitativa sérica:

Se ha demostrado que su elevación se correlaciona con la presencia de infección bacteriana. Aumenta a partir de las ocho horas de comenzada la infección y alcanza su máximo entre las 24 y 48 horas del comienzo de la misma. Una cifra mayor a 90 mg/L es un predictor significativo de infección bacteriana invasora (IBI)<sup>1</sup>

En un estudio con pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos, empleando un valor de corte de 20 mg/L, Peltola y Jaakkola obtuvieron una sensibilidad de 89% y especificidad de 77% para discriminar entre infección bacteriana y viral. Santolaya y colaboradores obtuvieron una sensibilidad de 100% y especificidad del 76.6% con un valor de PCR de 40 mg/L en 75 niños con cáncer.<sup>18</sup>

Por otro lado, hay estudios que consideran la prueba como de poca utilidad. Con un nivel de corte de 50 mg/L, Riikonen y colaboradores observaron una especificidad de 100%, con una sensibilidad del 24%. Katz y colaboradores, al evaluar niveles entre 20 y 100 mg/L, observaron una sensibilidad de 22 a 71% y especificidad entre 32 al 71%, lo que sugirió que las variaciones se relacionaron con el microorganismo aislado.<sup>18</sup>

En un estudio que se realizó en el Hospital Infantil de México, el nivel de corte óptimo de PCR fue de 60 mg/L. En este punto, la sensibilidad (S) fue de 94%, la especificidad (E) de 94%, el valor predictivo positivo (VPP) de 96% y para el valor predictivo negativo (VPN) de 92%; esto traduce que la probabilidad de tener infección en sujetos con sospecha

clínica y con resultado positivo fue de 98%, y de no tenerla de 2% para los pacientes con PCR negativa y con baja sospecha de infección. Adicionalmente, se encontró que a ese mismo nivel de corte de PCR, la razón de verosimilitud señaló que es 15.6 veces más probable encontrar un resultado positivo en pacientes con infección. Por otro lado, un paciente con un resultado negativo de la prueba ( $< 60$  mg/L) tiene menos de una décima de probabilidad (0.06) de presentarse en un paciente con infección. A un nivel de PCR inferior a 30 mg/L, ninguno de los pacientes con neutropenia y fiebre, cultivos negativos y sin foco infeccioso cursó con infección. De la misma manera, todos los pacientes con un nivel superior de 100 mg/L presentaron infección bacteriana.<sup>18</sup>

Procalcitonina y citoquinas: son marcadores sensibles para la predicción precoz de sepsis en niños con NF. Su elevación es precoz y permite la detección rápida de la infección sistémica. En Chile, en 601 episodios de NF en niños con cáncer, se vio que Interleucina 8 (IL 8)  $> 200$  pg/mL al ingreso y  $> 300$  pg/mL a las 24 horas de evolución fue un buen predictor de sepsis, lo que no sucedió con procalcitonina pero hay que valorar si vamos a incluir reactantes de fase aguda, ya que tendríamos que tener de todos los pacientes.<sup>1</sup>

Tanto la PCR como la PCT son parámetros de laboratorio incluidos en algunos estudios para predecir el riesgo de complicaciones y el pronóstico del paciente.<sup>13</sup>

Fleishhback y colaboradores en el 2000 realizaron un estudio en Alemania, donde comparan varios mediadores de inflamación con el fin de determinar cual tiene más relevancia diagnóstica en episodios de NF, encontrando que la procalcitonina discrimina mejor infecciones severas (destacando que aumenta más si se trata de infecciones por bacterias gram- negativas) con un valor de corte en 0.3 mcg/L (sensibilidad de 64.3% y especificidad de 69.1%) seguido de IL-8 con un valor de corte de 50 pg/mL (sensibilidad de 67.2% y especificidad de 55.6%), lo anterior como predictores de falla orgánica múltiple, por su parte, la PCT y la PCR tienen una similitud como predictores de infecciones por Gram negativos con un punto de corte de 0.5 mcg/L (sensibilidad de 60% y especificidad de 85%) comparado con la PCR que con un valor de corte de 50 mg/L cuenta con moderada sensibilidad de 75% y especificidad de 73.2%.<sup>19</sup>

Santolaya, y colaboradores realizaron un estudio en el 2008, donde buscan predictores no clínicos de sepsis severa durante las primeras 24 horas de aparición de NF, encontrando que uno de los biomarcadores más importantes son la IL-8 y la PCT siendo el punto de corte de  $\geq 300$  pg/mL y de  $\geq 90$  mg/L respectivamente.<sup>20</sup>

Hemocultivos y cultivos específicos: en todos los niños con NF se recomienda tomar una serie de al menos dos hemocultivos periféricos, de punciones diferentes, separados cada uno de ellos por 20 minutos, y una serie de hemocultivos a través de cada lumen del catéter venoso central, en aquellos pacientes que lo tienen. La cantidad de sangre a extraer deberá ser proporcional a la cantidad de medio de cultivo del frasco, siendo en general aceptable una dilución de 1/5 a 1/10. El volumen recomendado en niños es entre 2 y 5 mL; en adolescentes es de 10 mL, similar al recomendado en adultos.<sup>1</sup>

La técnica de obtención adecuada es importante sobre todo la técnica de antisepsia ya que el mayor número de resultados positivos se debe a una contaminación por mala asepsia y antisepsia, el antiséptico más recomendado es preparación de alcohol isopropilo al 70% seguido de yodoformo o tintura de yodo; incluso hasta el sitio de

obtención es importante en ciertas series, como la de Bryan y Strand en donde se ha encontrado que es mayor la contaminación cuando se obtiene de catéter venoso central. Weinstein encuentra que en el primer hemocultivo se detectaron 91% de bacteriemias pero al tomar dos muestras se aísla un germen en el 99% de los casos. Una de las bacterias que se ha estudiado que requiere dos hemocultivos positivos mínimos para considerarse como positivo y no como contaminación es el *Staphylococcus coagulasa negativo*, ya que se ha encontrado que del 12 al 15% es contaminación. La técnica adecuada para obtener dos hemocultivos en sitios diferentes de punción y con un intervalo entre la toma de cada uno de 30 a 60 minutos (a excepción de pacientes críticos). Y en caso de tener acceso central, tomar tanto hemocultivo central como periférico.<sup>21</sup> La técnica de tiempo diferencial compara la velocidad con que se detecta crecimiento bacteriano en hemocultivos centrales versus periféricos, considerándose indicativo de bacteriemia relacionada a CVC la detección de crecimiento dos o más horas antes en el cultivo central que el periférico.<sup>22</sup> Otros factores que influyen son el tiempo de incubación, el medio utilizado para el cultivo, la atmósfera y los aditivos usados durante la incubación; de acuerdo al medio utilizado es la cantidad mínima recomendada, en la actualidad se recomienda para neonato de 1 a 2mL y en pacientes de un mes a dos años de edad una mínima de 3 a 5 mL y para niños y adolescentes se recomienda una muestra de hasta 10 mL de ser posible; esto se debe a que una dilución menor de 1:5 disminuye la sensibilidad, así como también el tiempo recomendado mínimo para una lectura adecuada es de cinco días siendo lo ideal siete días; en la actualidad, los medios de cultivo más utilizados son los BACTEC en los cuales se detecta la producción de dióxido de carbono así como también el cambio en el pH, completado con colorimetría y una detección específica y automática del germen aislado; Error! No se encuentra el origen de la referencia., el sistema automático tiene una sensibilidad de 81% y especificidad de 92%.<sup>22</sup>

Se deben de tomar cultivos específicos si hay infecciones localizadas, como por ejemplo en piel o mucosas o en sistema respiratorio.<sup>1</sup>

Según las guías ESMO para NF del 2010, durante la década de los 80's se reportaba predominio de infecciones causadas por bacilos Gramnegativos (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) posteriormente se observó un descenso de estos patógenos, y un aumento de cocos Grampositivos; en la actualidad tienen una frecuencia de 45 a 70% (ej. *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* grupo viridans) así como también un aumento en bacteremias.<sup>3</sup> Naurois y compañía encontraron que de los cultivos de sangre que son positivos, típicamente 70 % son positivos para Grampositivos.<sup>17</sup>

En las últimas dos décadas se ha observado un cambio en la epidemiología de las infecciones en pacientes con NF, que ha obedecido a diferentes factores: desde factores ambientales y geográficos, así como del hospedero; Error! No se encuentra el origen de la referencia. nuevos tratamientos quimioterápicos y su intensidad, mayor intensidad y duración de la neutropenia, presión de selección creada por el uso de profilaxis antimicrobiana, mayor uso de catéteres venosos centrales (CVC) mayor número de procedimientos invasores y mayor tiempo de internamiento de los pacientes;<sup>1</sup> así como también mayor predominio de mucositis oral severa y diarrea, que rompen la barrera protectora; Error! No se encuentra el origen de la referencia. presión selectiva por el uso de quimioprofilaxis y la terapia antibiótica empírica.<sup>23</sup> Elting y cols. demostraron en 1992 que el uso de fluoroquinolonas de manera profiláctica, es uno de los factores que

más se asocian al desarrollo de bacteriemia estreptocócica, especialmente cuando su uso es en combinación con bloqueadores H2 u otros antiácidos.<sup>24</sup> También se ha encontrado que muchos aislamientos de Gram-negativos son asociados a infecciones polimicrobianas.<sup>13</sup> La detección de estos cambios epidemiológicos en el momento oportuno es fundamental para el éxito de la terapia antibiótica empírica, la cual es un factor determinante de la supervivencia de los pacientes con neutropenia.<sup>23</sup>

Por ejemplo, Rotstein y cols. estudiaron en 1988 a 5031 pacientes en un periodo de 20 meses; de estos, el 12% desarrollaron infección nosocomial, en esta serie el tracto respiratorio fue el más frecuente de infección, seguido de bacteriemia e infección de herida quirúrgica. Los microorganismos más aislados fueron *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*.<sup>23</sup>

En cuanto a la epidemiología de las infecciones en Latinoamérica, respecto a las infecciones bacterianas, se las considera la complicación infecciosa más frecuente y se presentan en estadios tempranos del episodio. Entre 15 y 25% de los niños con NF presentarán bacteriemia, y otro porcentaje similar infecciones bacterianas localizadas. Las infecciones fúngicas usualmente ocurren más tardíamente dentro de los episodios de NF, y el médico clínico debe considerarlas en un niño que permanece con neutropenia profunda y fiebre luego de al menos 72 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado. Las infecciones fúngicas han aumentado su frecuencia durante la última década en niños con NF. Éstas se presentan como infecciones secundarias y sólo 5% lo hace en el comienzo del episodio de NF. *Candida* spp (p. Ej.: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) son las prevalentes dentro de este grupo, seguido de *Aspergillus* spp (p. Ej.: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*). En los últimos años se ha reportado la aparición de infecciones fúngicas emergentes resistentes a los antifúngicos de uso habitual (p. Ej.: *zygomycetes*).<sup>1</sup>

Las infecciones por *Pneumocystis jiroveci* se observan con mayor frecuencia en niños con leucemia que no reciben quimioprofilaxis rutinariamente y en pacientes que son tratados con medicamentos anti-linfocitarios.<sup>1</sup>

En México, Rodríguez-Peña y cols. describieron la epidemiología en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del periodo de enero a abril de 2012, analizando 106 eventos infecciosos en 56 pacientes, siendo la principal neoplasia LLA L2 en el 29.2% seguido de neuroblastoma (12.3%) y rhabdomyosarcoma (10.4%) osteosarcoma (6.6%) y linfoma Hodgkin y hepático (4.7% cada uno). En el 68.3% se documentó neutropenia, de los cuales el 41.5% fue neutropenia profunda y 69.8% trombocitopenia y solo el 31.7% cursaron sin neutropenia. El 53.8% se catalogaron como fiebre sin foco aparente, con 31.1% de infecciones nosocomiales dentro de las cuales encontramos que el 15.1% se relacionaron con infección de CVC. Solo se pudieron obtener once aislamientos (9.8%) microbiológicos, siendo las bacterias más frecuentemente aisladas los cocos Gram positivos en el 54.44 % siendo el más frecuente *Staphylococcus epidermidis* en tres casos *Enterococcus faecium* en dos casos y por último en un caso *Staphylococcus aureus*. En cuanto a los aislamientos de bacilos Gram negativos estos correspondieron al 36.3% dentro de los cuales los aislados fueron *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter cloacae* todos con reporte de un caso cada uno.<sup>5</sup>

En el Instituto Mexicano del Seguro Social, Fajardo- Gutiérrez encuentra una tasa de mortalidad en la población oncológica de  $66 \times 10^6$  en los años 1990 a 1994, aumentando

hasta  $71.7 \times 10^6$  en los años 1995 a 2000, siendo más importante en paciente portadores de leucemia, tumores del sistema nervioso central, retinoblastoma y tumores germinales con un incremento de 8.5%. A comparación de Estados Unidos, donde esta tasa disminuyó, en 1950 era de  $80 \times 10^6$  y para 2001 disminuyó a  $25 \times 10^6$ , lo cual se debió a la mejoría en el tratamiento ofrecido.<sup>5</sup>

Aunque la epidemiología actual indica que las bacterias Gram positivas son las más frecuentes difiere de hospital a hospital; por ejemplo, Vázquez y cols. realizaron un estudio retrospectivo observacional y transversal realizado en Centro Médico Nacional Siglo XXI, del IMSS, para determinar las especies bacterianas y su distribución porcentual de las bacterias aisladas en hemocultivos tomados a través de catéter venoso central (CVC) en pacientes con neutropenia severa y fiebre, así como analizar su evolución clínica de acuerdo con el tratamiento recibido, en el periodo de enero a diciembre del 2002, durante el cual se recabaron 61 hemocultivos tomados a través del catéter venoso central, de 29 pacientes que reunieron los criterios, los cuales presentaron 32 episodios de fiebre y neutropenia asociados a presencia de catéter venoso central (13 catéteres transitorios y 19 permanentes). La edad de los pacientes tuvo un rango de 1.3 a 15.3 años con mediana de 8.3 años, 17 (53.1%) fueron del género masculino, 19 de estos pacientes (59.4%) correspondieron a leucemias o linfomas. De estos hemocultivos, los bacilos Gram negativos fueron los microorganismos aislados con mayor frecuencia de los hemocultivos obtenidos a través de los CVC (72%); los cocos Gram positivos se aislaron en 28%. En conjunto las enterobacterias fueron los microorganismos aislados con mayor frecuencia. En forma individual, *Klebsiella* spp se aisló en 22% de los casos; *E. coli* en 12.5%, otros bacilos Gram negativos como *Acinetobacter* en 9% y *Pseudomonas* también en 9%. Los microorganismos Gram positivos aislados con mayor frecuencia fueron: *Staphylococcus* (22%), de los cuales *Staphylococcus coagulasa negativa* se encontró en 15.6%, En lo que se refiere a complicaciones, se reportaron dos eventos de choque séptico, identificándose como agente causal a *S. maltophilia*. Hubo tres defunciones con aislamiento de *S. maltophilia*, *E. coli* y *S. aureus*, respectivamente. En este centro, el tratamiento empleado es el que busca una adecuada cobertura contra *Staphylococcus*; sin embargo, con los resultados encontrados en este estudio, se hizo la recomendación de ampliar el esquema con cobertura hacia microorganismos Gram negativos.<sup>25</sup>

Estudios realizados en Chile reportan un predominio de cocos Gram positivos en bacteriemiias de niños con NF (*S. coagulasa negativa* 43% y *S. aureus*. 16%), datos similares son reportados en Argentina, pero en este último prevaleció *S. aureus* en una serie de 315 bacteriemiias.<sup>1</sup>

De manera particular, Chile cuenta con un mayor número de estudios reportados en cuanto a epidemiología en el periodo de 1994 a 1998. Ernesto Payá y cols. buscaron los agentes causales de los cinco principales hospitales de la capital, tomando en cuenta las guías clínicas previas del subcomité de Infectología del Programa Nacional Infantil de Drogas Antineoplásicas (PINDA), encontraron que las cepas mayormente aisladas fueron en orden de frecuencia: *Staphylococcus coagulasa negativa* (43%) y *Staphylococcus aureus* (16%) seguidos por *Escherichia coli*, *Klebsiella pp.* *Pseudomonas spp.* con una relativa estabilidad en los últimos doce años, encontrando que el aumento de estafilococo coagulasa negativo se debe a un aumento en el uso de catetes centrales.<sup>26</sup>

Según el Consenso del Manejo racional del paciente con cáncer neutropenia y fiebre publicado en Chile en 2005, donde se analizaron cinco hospitales en todo Chile, aunque

con cierta discrepancia, hay una mayor frecuencia en Gram positivos en un 46 a 59%, a diferencia de un 36% de Gramnegativos, siendo la infección por hongos solamente del 5%, de estas del 80 a 90% es causada por *Cándida sp.* También analizan el papel de infecciones virales, ya que son subdiagnosticadas por no contar con métodos fáciles y baratos en el medio, siendo las reactivaciones de virus herpes simple y varicela las más comunes, sobre todo en pacientes con cáncer hematológico y en especial postquimioterapia o tratamiento con corticoesteroides.<sup>22</sup>

Santolaya y cols. por su parte, **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** en su estudio prospectivo donde realizan un modelo predictivo de infección invasora bacteriana, encontraron que se aisló un patógeno en estos pacientes solo en el 20% de la totalidad de los pacientes con fiebre y neutropenia y en los pacientes clasificados con infección invasora bacteriana se aisló un patógeno en el 49%; de estos, el 26% fue para *E. coli*, 20% para *Staphylococcus aureus*, 18% *Staphylococcus coagulasa negativo*, 10% *Klebsiella sp.*, y 4% para *Streptococcus pneumoniae*,<sup>7</sup> lo cual coincide con la epidemiología de PINDA donde se demuestra que en Santiago el 75% de los microorganismos aislados son en orden *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*<sup>7</sup>

En el 2000 se publicaron los resultados de Gaytán- Martínez, quienes encontraron que el patógeno que más se aisló en pacientes por fiebre y neutropenia fue *Escherichia coli*.<sup>27</sup>

En el año 2010, Asturias y cols. realizaron un estudio para evaluar factores de riesgo de bacteriemia en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica en Guatemala, encontrando que de los 88 pacientes estudiados, se presentaron 102 episodios de NF y de estos solo en once (12.%) se aislaron algún tipo de bacterias, siendo las más comunes son los Gram negativos en un 64% con predominio de *Pseudomona aeruginosa* (18.2%) seguido de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii* (todos de 9.1% cada uno), seguidos de Gram positivos (36%) con predominio de *Aerococcus viridans* (18.2%), seguidos de *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus warneri* (cada uno con 9.1%).<sup>28</sup>

En un estudio en Honduras, Alvarado y Beckerat estudiaron un total de 96 pacientes diagnosticados con LLA, durante la fase de inducción a la remisión; de 29 cultivos tomados, trece (44.8%) fueron positivos, identificándose *Klebsiella pneumoniae* en 4/13 casos (30.7%), *Enterococcus aerogenes* en 3/13 casos (23%), *Citrobacter diversus* en 2/13 (15.3%), *Candida albicans* y *Serratia licuefaciensis* con un caso cada uno.<sup>16</sup>

Ernesto Rueda y cols. realizaron un estudio en la Universidad de Santander en Colombia, en el periodo entre enero de 2007 hasta enero del 2008, donde se estudiaron 35 episodios de neutropenia febril entre 21 pacientes. Un total de 23 (65,7%) episodios se dieron en hombres y 12 (34,3%) en mujeres. La edad promedio de los pacientes al momento del episodio de neutropenia febril fue de 5,6 años, con edades entre 0 y los 14 años; el 60,0% de los episodios se dieron en niños preescolares de menos de seis años de edad. Las enfermedades de base oncológica de los niños del estudio fueron: leucemia linfocítica aguda (17 pacientes, 48,6%), leucemia mielocítica aguda (siete pacientes, 20,0%), osteosarcoma (tres pacientes, 8,6%). Se encontró foco aparente de infección al ingreso en los pacientes de 31 de los episodios (88,6%). El sistema gastrointestinal fue el más comprometido, con 15 de los pacientes (42,5%), seguido nueve pacientes con compromiso del tracto respiratorio (25,7%), siete pacientes con compromiso de mucosas

(20,0%). Los diagnósticos más frecuentes de enfermedad fueron enfermedad diarreica aguda (seis pacientes, 15,3%), cinco con mucositis (12,8%) y cinco con sospecha de tiflitis (12,8%). Se tomaron hemocultivos en 32 (91,4%) de los eventos; de los cultivos tomados, 22 (68,8%) fueron negativos, 7 (21,9%) fueron positivos y los restantes estuvieron contaminados (9,4%). Los gérmenes cultivados fueron: dos *K. pneumoniae*, dos *S. aureus*, un *A. baumannii*, un *S. epidermidis* y otro para *Cándida parapsilosis*; siendo más comunes las bacterias Gram positivas.<sup>29</sup>

En el año 2009 se publicó un estudio realizado por Hakim Hana y cols. en el hospital de St. Jude en Memphis, Tennessee, donde se encontraron que de los 337 pacientes que habían presentado un periodo de NF durante el periodo 2004-2005, el 22% se le atribuía una etiología infecciosa únicamente por clínica, y en el 25% un patógeno fue aislado por algún método de laboratorio, la mayoría de estos hallazgos (63%) fue debido a una infección bacteriana, 34% debidos a algún virus, 2,4% por hongos, y solo un episodio por causa mixta; de las bacterias las más frecuente fueron *Streptococcus viridans* (trece casos) seguida de *Pseudomonas spp* (seis casos) y *E. Coli* (seis casos), es importante destacar que en el 93% de las bacteriemias que se detectaron, el hemocultivo se tornó positivo dentro de las primeras 24 horas y solo el 7% después de las 24 horas. En cuanto a las causas fúngicas comprobadas estas se debieron a *Pseudallescheria boydii*, *Cunninghamella spp* y *Aspergillus fumigatus*. En este estudio se encontró que los pacientes permanecieron febriles en una media de 1.1 días y en el 14% de los pacientes se presentó alguna complicación. La única diferencia en cuanto a la evolución clínica es que la duración de la fiebre de mayor en los pacientes que se detectó bacteriemia por Gram positivos.<sup>30</sup>

Castagnola y cols. en un estudio prospectivo descriptivo que se realizó en el Departamento de Hematología y Oncología del Hospital Infantil Gaslini en Italia, del periodo enero 2002 al 31 diciembre 2004 estudiaron a todos los pacientes admitidos por fiebre y neutropenia con cáncer hematológico o tumores sólidos, encontrando que en los casos donde había infección microbiológicamente documentadas (IMD) con bacteriemia se debió a una sola cepa de bacterias Gram-positivos en 46 casos (57%) y por bacterias Gram-negativas en 33 casos (41%); un episodio (2%) fue causado por una infección bacteriana mixta. En el caso de IMD sin bacteriemia, se debieron a bacterias Gram-positivas y bacterias Gram-negativas en ocho casos (38%) cada uno; un episodio (5%) fue causado por infección bacteriana mixta, un (5%) fue causado por micosis superficial, y cuatro (14%) se debieron a los virus. Las infecciones fúngicas invasivas se clasificaron como fungemia y sin afectación de órganos profundos en siete casos (33%), demostrando falla orgánica múltiple en ocho casos (38%), probable afección multiorgánica en dos casos (10%), y posible en cuatro (19%). La sangre, por medio de hemocultivos, fue la localización más frecuente de la infección (en el 55% de episodios), seguido por el tracto gastrointestinal (14%, incluyendo casos relacionados con la boca [5%], intestino [4%], y peri anal [5%]), celulitis de la piel y el tejido blando (13%), y vía respiratoria (8%, incluyendo los casos del tracto respiratorio superior [2%] y los pulmones [6%]).<sup>31</sup>

En Pakistán, siendo un país de tercer mundo, se realizó un estudio de 2009 a 2010 ya que se había encontrado que en este país, en muchos centros, el microorganismo mayormente aislado era la *Pseudomonas aeruginosa*, y en otros los Gram positivos con estafilococos, discrepando un poco de la literatura mundial; en este estudio, se demostró que en primer lugar el 90% de los aislamientos era en hemocultivos seguidos del tracto urinario; en su población, el 60% de los microorganismos aislados eran Gram positivos y el 37,8% por Gram negativos y solo el 2,2% por hongos; en cuantías, la más común fue

estafilococo coagulasa negativo en el 40.7% de los casos seguido de diversas especies de estreptococos (7.8%) seguido de especies de corinebacterias con un 5.6%; en cuanto a los Gram negativos, el más común fue *E. Coli* junto con *Pseudomona aeruginosa* (7.8% cada una) seguidos de *Klebsiella pneumoniae* con un 6.7%.<sup>32</sup>

Simon y cols. realizaron un estudio multicéntrico en siete centros de oncología pediátrica en Alemania y Suiza, del 2001 al 2005, detectando en este periodo 727 infecciones, de estos 36% fueron nosocomiales. Como hallazgo importante destacan que en el 64% fueron eventos de fiebre sin foco infeccioso aparente, correlacionándose además la neutropenia significativa con la gravedad clínica, de estas infecciones nosocomiales, el 58% se confirmaron por hemocultivos y de estas mismas, 89% se asociaron al uso de un catéter venoso central. El 65% correspondieron a cocos Gram positivos de estos el más común fue *Staphylococcus aureus* con un 36%.<sup>23</sup>

En Egipto, Youssef A Al-Tonbary y cols. realizaron un análisis retrospectivo entre enero de 2007 y enero de ¿Qué año? en la Unidad de Oncología Pediátrica en la Universidad de Mansoura. Se registraron 497 episodios de NF en 1564 pacientes, los sitios más frecuentes de los NF fueron en el torrente sanguíneo (42,7%), el tracto respiratorio (25,3%), el sistema urinario (22,2%) y el sistema nervioso central (9,8%), mientras que se encontró que el cuadro de fiebre de origen desconocido constituyó el 52,9% de casos. Se aislaron organismos Gram-positivos en el 64,5% (estafilococos 71,5%, Estreptococos 16%, y neumococos 7%), y los Gram-negativos representan el 30% (*E. coli* 48,6%, *Klebsiella* 15,7%, 35,7% de *Pseudomonas*, y *C. albicans* 5,5%). Un dato importante fue que los hemocultivos resultaron positivos más frecuentemente en verano.<sup>33</sup>

La Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica recomienda, en el consenso de diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer, que debe considerarse la emergencia de patógenos habituales pero con cambios en su susceptibilidad a antimicrobianos como *Enterococcus spp* resistentes a vancomicina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y/o cefalosporinas de tercera generación, *S. viridans* con resistencia a betalactámicos, y bacilos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido;<sup>1</sup> un número creciente de infecciones con cepas de *Candida* resistentes a fluconazol (por ejemplo, también se han reportado *Candida krusei* y *Candida glabrata*).

En estudios específicos en Chile, Payaá y cols. destacan las resistencias a antimicrobianos encontradas como es el caso de la resistencia a metilciclina del *Staphylococcus coagulasa negativa* en el 55%, así como las enterobacterias presentan una mejor susceptibilidad a aminoglucósidos e imipenem que a cefalosporinas de tercera generación, siendo la resistencia a esta última de un 20%; en cuanto a los bacilos no fermentadores, *Pseudomonas* son sensibles a amikacina, imipenem y ciprofloxacino pero menos sensibles a cefalosporinas (incluida la ceftazidima) así como también se encontró una resistencia del 100% a penicilina del *Streptococcus pneumoniae*.<sup>34</sup>

Vázquez y colaboradores en su estudio para determinar la epidemiología realizado en Centro Médico Nacional Siglo XXI, del IMSS encontraron que en cuanto a la sensibilidad antimicrobiana de los bacilos Gram negativos, sólo 5 de 23 aislamientos presentaron resistencia a cefepime, de ellos tres fueron *S. maltophilia* y uno *P. aeruginosa*; tres de 18 resultaron resistentes a cefotaxima y dos de 18 resistentes a amikacina. En 62% de los pacientes, la fiebre remitió antes de los primeros tres días de tratamiento, siendo

ligeramente más prolongada en los pacientes con aislamiento de bacilos Gram negativos. En éstos, la fiebre remitió en sólo 60% al tercer día de tratamiento, contra 66% de aquellos pacientes con aislamiento de cocos Gram positivos. Seis (26%) del primer grupo presentaron fiebre aún al quinto día de tratamiento. De los pacientes que incluyeron como esquema antimicrobiano empírico inicial dos antibióticos con actividad para Gram negativos, 72% remitió la fiebre en las primeras 72 horas de tratamiento, mientras que quienes recibieron un esquema inicial dirigido a cocos Gram positivos sólo en 27% se obtuvo remisión de la fiebre en las 72 horas iniciales.<sup>25</sup>

En Argentina Bard y cols. realizaron un estudio en Argentina durante el periodo 2006 a 2007 para conocer los patógenos más prevalentes, así como la respuesta a la antibióticoterapia empírica. Se registraron 140 episodios de neutropenia febril en 102 pacientes con diagnóstico oncohematológico. En 61 (43,57%) episodios hubo fiebre sin foco, en 29(20,71%) se realizó diagnóstico clínico y en 50 (35,71%) se contó con un diagnóstico microbiológico, de éstos, 41(29,28%) tuvieron hemocultivos positivos, el resto fueron gérmenes aislados en cultivos de otras muestras. Entre los hemocultivos, 38 (92,68%) fueron bacteriemias y 5 (12,19%) fungemias. Los gérmenes aislados en bacteriemias fueron 19 (43,18%) Gram positivos, 23 (52,27%) Gram-negativos y 2 (4,54%) anaerobios. Sólo dos (4,54%) episodios fueron polimicrobianos. Entre los Gram-positivos, los gérmenes más frecuentemente encontrados fueron: siete *Staphylococcus aureus* MS (meticilino-sensible); siete *Staphylococcus coagulasa-negativos*, uno MS y seis MR (meticilino-resistente) y dos *Streptococcus pneumoniae*. Entre los gérmenes Gram-negativos, los más frecuentemente hallados fueron: *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.* y *Serratia sp.* nueve, cuatro y tres respectivamente. Hubo ocho (5,71%) episodios con diagnóstico de infección micótica, cinco fungemias constatadas, una por *Candida albicans*, una por *Candida parapsilosis*, una por *Scedosporium apiospermum* y dos por *Aspergillus Niger*.<sup>35</sup>

Según el consenso de infectología de Latinoamérica, las infecciones fúngicas han aumentado su frecuencia durante la última década y se presentan como infecciones secundarias y solo el 5% al inicio de un episodio de NF. *Candida spp* son las prevalentes, seguido de *Aspergillus spp*. En Chile, sobre 445 episodios de NF el 9% presento diagnóstico de enfermedad fúngica invasora con prevalencia de *Cándida*. En Argentina se ha visto que el 50% de las candidemias fueron causadas por *C. albicans* y 17% por *C. Parapsilosis*. En Brasil hay un estudio que evidencio que la mortalidad asociada a hongos fue menor en niños 7.7% que en adultos 37.4%.<sup>1</sup>

Las infecciones por *Pneumocystis jiroveci* se observan con mayor frecuencia en niños con leucemia que no reciben quimioprofilaxis rutinariamente y en los tratados con medicamentos anti-linfocitarios.<sup>1</sup>

Al entender todos los factores de riesgo, epidemiología mundial y local, así como historia clínica y evolución de cada paciente es posible individualizar el tratamiento más adecuado a emplear.<sup>13</sup>

## **JUSTIFICACIÓN:**

Fiebre y neutropenia es la urgencia oncológica de tipo infeccioso más frecuente en el servicio de Urgencias Pediátricas en el HJM, debido a que ocasiona alta mortalidad, el tratamiento es basado en las guías internacionales, siendo este de manera empírica ya que solamente en el mejor de los casos se encuentra el germen causal. Sin embargo, no contamos en nuestro hospital con la epidemiología de los gérmenes más frecuentes causantes de sepsis en pacientes pediátricos oncológicos. Al conocer el comportamiento local de los episodios infecciosos en el paciente, nos ayudaría a individualizar el tratamiento y mejorar la morbimortalidad.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION:**

¿Cuáles son los gérmenes causales de sepsis más comunes en el servicio de oncología pediátrica en el hospital Juárez de México en el periodo de agosto 2012 a diciembre 2013?

## **OBJETIVO GENERAL**

Encontrar la frecuencia de los gérmenes que más se aíslan en hemocultivos en pacientes del servicio de oncología pediátrica

## **OBJETIVO PARTICULAR**

- Realizar una base de datos donde se incluyan los pacientes a los que se ha realizado hemocultivos y poder realizar estudios prospectivos acerca del tratamiento
- Detectar el germen aislado con mayor frecuencia.

## **PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS:**

Al ser un estudio observacional no se requiere de hipótesis

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

171 hemocultivos que se recaban del sistema BD en el laboratorio central del Hospital Juárez de México en el servicio de oncología pediátrica en el periodo 01 agosto 2012 a 31 diciembre 2013.

## **TIPO DE ESTUDIO:**

Observacional, retrospectivo, descriptivo,

## **MATERIAL Y METODOS:**

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes de 0 a 16 años 11 meses de edad.
- Ambos géneros
- Perteneciente al servicio de oncología pediátrica con diagnóstico de cáncer.
- Diagnóstico de fiebre y neutropenia según los criterios de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica
- Hemocultivos que se registren en el sistema de recolección electrónica de datos de laboratorio central.
- Pacientes que no haya tomado antibióticos previo a la toma de hemocultivo

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Toma de cultivos diferentes a BD BACTEC™ - Peds Plus

## **DEFINICION DE VARIABLE:**

**FIEBRE Y NEUTROPENIA:** la temperatura oral mayor o igual a 38.3°C sostenida por más de 1 hora; **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**<sup>¡Error!</sup> Marcador no definido. > 38,0°C espaciadas por al menos una hora. **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** Otros autores incluyen temperatura de 38 °C por 4 horas seguidas o tres episodios en un periodo de 24 horas; **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y neutropenia como la cuenta de leucocitos menor de 500 células o que se espere que pueda descender a menos de 500 células en 48 horas (normalmente tras quimioterapia) y si el recuento es menor de 100 se denomina neutropenia profunda. <sup>1</sup> en un paciente bajo cualquier tratamiento contra el cáncer

**HEMOCULTIVO:** sangre extraída ya sea de vía periférica o central vaciada en frasco con medio de cultivo donde se observa si hay crecimiento de algún microorganismo.

**GENERO:** se tomaron en cuenta los géneros masculinos y femeninos

**LAL AR:** leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo.

**SNC:** cualquier tipo de cáncer del Sistema Nervioso central

**OSM:** osteosarcoma

**LAL RH:** leucemia linfoblástica aguda de riesgo habitual

**TG:** tumor germinal

**SE:** Sarcoma Ewing

**LAM:** leucemia mieloide aguda

**LH:** linfoma de Hodgkin

**RMS:** rabdomiosarcoma

**NB:** neuroblastoma

**LNH:** linfoma no Hodgkin

**BACTERIA GRAM POSITIVA:** bacterias que se tiñen de azul oscuro o violeta por la tinción de Gram

**BACTERIA GRAM NEGATIVA:** bacterias que no se tiñen de azul oscuro o violeta por la tinción de Gram

**COCO GRAM +** bacterias que tienen forma esférica, que se tiñen de azul oscuro por la tinción Gram

**BACILO GRAM +** bacteria en forma de barra o vara que se tiñen de azul oscuro por la tinción Gram

**BACILO GRAM (-)** bacteria en forma de barra o vara que no se tiñen de azul oscuro por la tinción Gram

**COCOBACILO GRAM (-)** bacteria que combinan forma de bastón y esférica.

**LEVADURAS** cualquiera de los diversos hongos microscópicos unicelulares que son importantes por su capacidad para realizar la descomposición mediante fermentación de diversos cuerpos orgánicos, principalmente los azúcares o hidratos de carbono, produciendo distintas sustancias.

**CONSIDERACIONES ETICAS:** Este tipo de estudio es de investigación sin riesgo, por lo que no falta a la ética.

## **METODOLOGIA:**

Se recabaron los hemocultivos archivados en el sistema BD (Becton Dickinson) en el laboratorio central del Hospital Juárez de México del periodo 01 agosto 2012 al 31 diciembre 2013 tanto positivos como negativos únicamente del servicio de oncología pediátrica, y así se encontró la frecuencia de los gérmenes aislados en este periodo y de esta manera conocer la epidemiología del servicio.

## **ESTADISTICA:**

Se realizaron medidas de tendencia central midiendo desviaciones estándar, media utilizando un programa de estadística IBM SPSS Stats 20

**COSTO APROXIMADO DEL PROYECTO:** No aplica

## **CRONOGRAMA:**

Marzo 2014: captación de información

ABRIL 2014: captación de información y pacientes, elaboración de protocolo

MAYO 2014: Elaboración de protocolo, revisión de información, registro de protocolo de tesis

JUNIO 2014: Análisis de resultados, revisión de información

JULIO 2014: entrega de resultados y envío de publicación

## RESULTADOS:

Se estudió a pacientes pediátricos desde 0 hasta 16 años 11 meses, del servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Juárez de México en el periodo de agosto 2012 a diciembre 2013 que se encontraban en la base de datos de BD del laboratorio central por contar con hemocultivo durante algún periodo de fiebre y neutropenia.

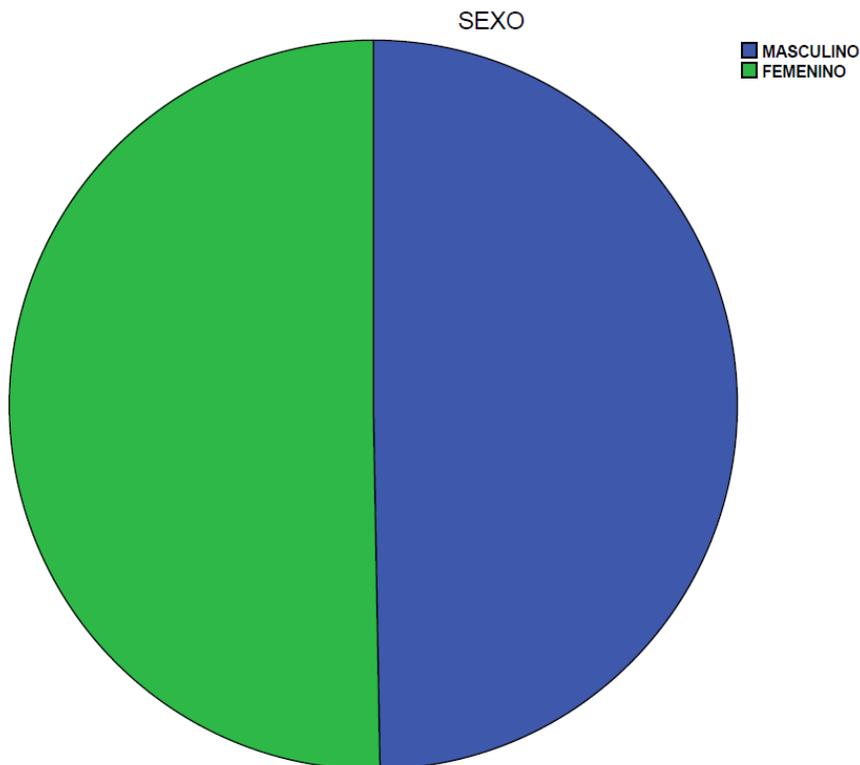
Se recabaron en total 171 hemocultivos: de los cuales el 49.7% eran de género masculinos y 50.3% del género femenino.

Tabla 1. Distribución de pacientes por género.

SEXO		
N	Válidos	171
	Perdidos	0

SEXO					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	MASCULINO	85	49,7	49,7	49,7
	FEMENINO	86	50,3	50,3	100,0
Total		171	100,0	100,0	

GRAFICA 1.- Distribución por género



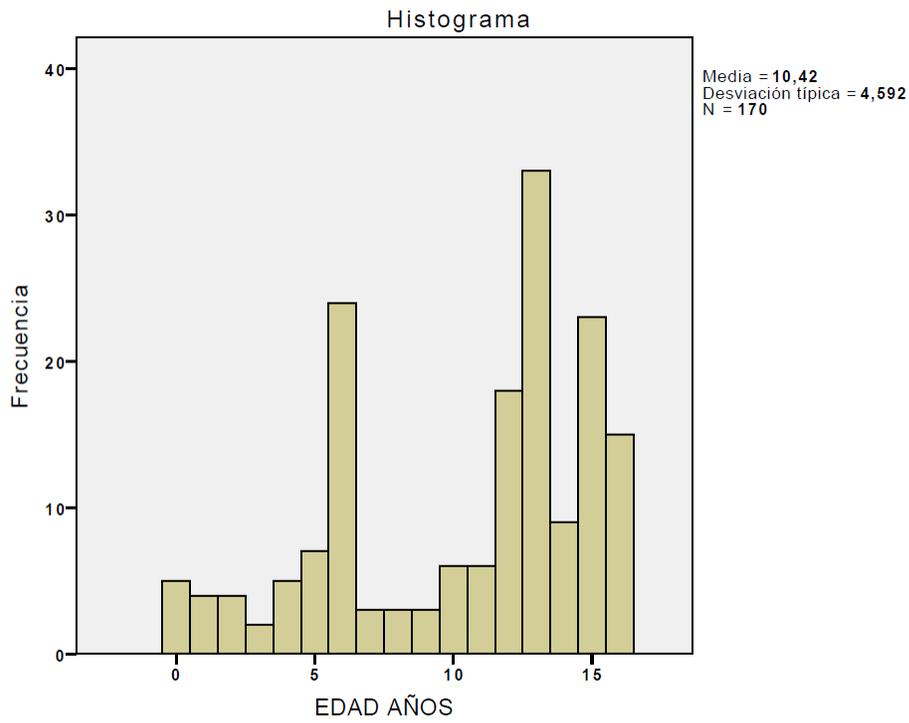
**TABLA 2.** Distribución por edades

EDAD AÑOS		
N	Válidos	170
	Perdidos	1
Media		10,42
Desv. típ.		4,592
Mínimo		0
Máximo		16

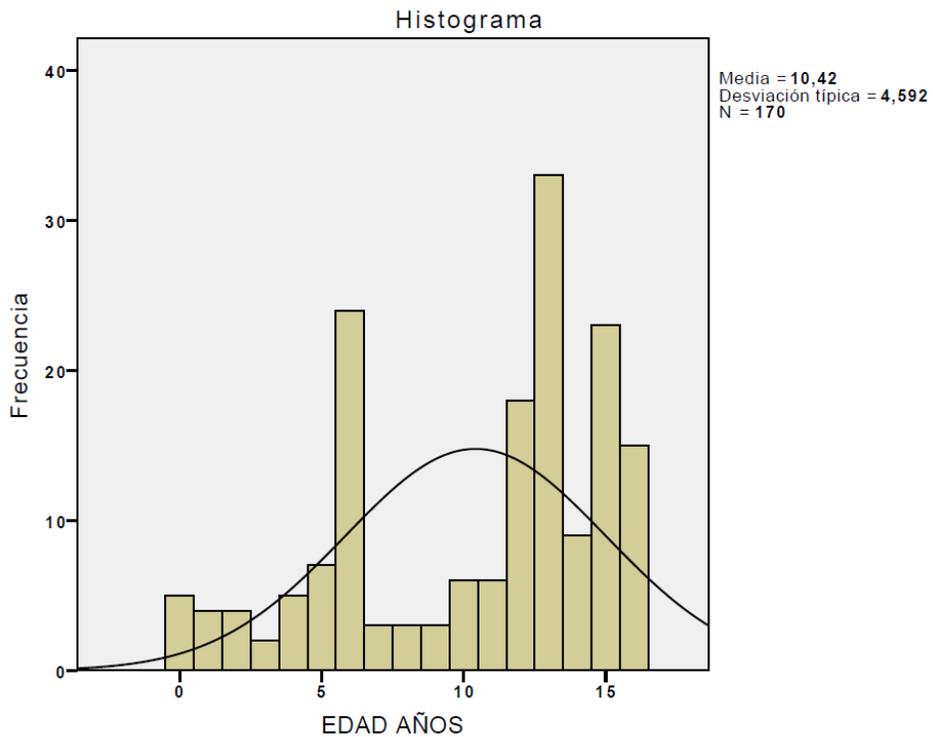
EDAD AÑOS					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	5	2,9	2,9	2,9
	1	4	2,3	2,4	5,3
	2	4	2,3	2,4	7,6
	3	2	1,2	1,2	8,8
	4	5	2,9	2,9	11,8
	5	7	4,1	4,1	15,9
	6	24	14,0	14,1	30,0
	7	3	1,8	1,8	31,8
	8	3	1,8	1,8	33,5
	9	3	1,8	1,8	35,3
	10	6	3,5	3,5	38,8
	11	6	3,5	3,5	42,4
	12	18	10,5	10,6	52,9
	13	33	19,3	19,4	72,4
	14	9	5,3	5,3	77,6
	15	23	13,5	13,5	91,2
	16	15	8,8	8,8	100,0
	Total	170	99,4	100,0	
Perdidos	Sistema	1	,6		
Total		171	100,0		

Se encontró que la media de edades de los pacientes es de 10.4 años; de estos, 33 son de trece años representando el 19.3%, seguido de los pacientes de seis años con el 14% y en tercer lugar pacientes de quince años. Siendo los menos frecuentes con 1.2% pacientes con edad de tres años seguidos de pacientes escolares de siete a nueve años cada uno de ellos con 1.8%

**GRAFICA 2.** Distribución por edades



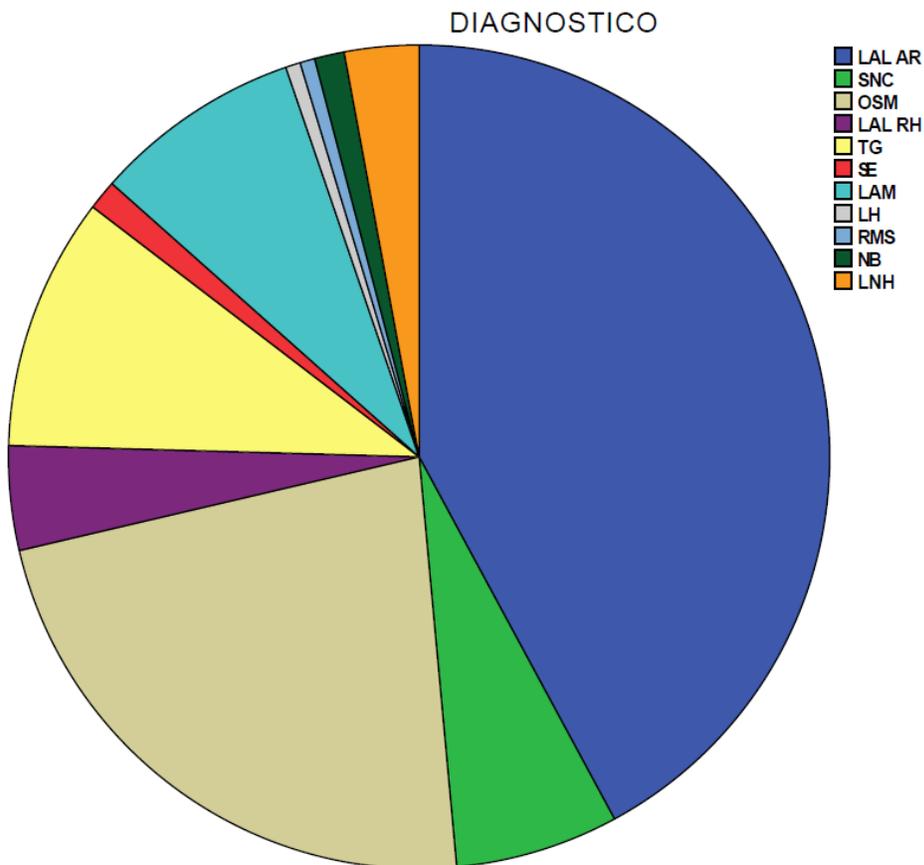
**GRAFICA 3.** Distribución por edades y desviación estándar



**TABLA 3.** Distribución por diagnósticos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	LAL AR	72	42,1	42,1	42,1
	SNC	11	6,4	6,4	48,5
	OSM	39	22,8	22,8	71,3
	LAL RH	7	4,1	4,1	75,4
	TG	17	9,9	9,9	85,4
	SE	2	1,2	1,2	86,5
	LAM	14	8,2	8,2	94,7
	LH	1	,6	,6	95,3
	RMS	1	,6	,6	95,9
	NB	2	1,2	1,2	97,1
	LNH	5	2,9	2,9	100,0
	Total	171	100,0	100,0	

**GRAFICA 4.**Distribución por diagnósticos



Se encontraron que de los 171 hemocultivos tomados, 72 de ellos pertenecían a pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto riesgo, representando el 42.1% del total de la muestra seguidos de 39 pacientes con osteosarcoma (22.8%), y en tercer lugar 17 pacientes con tumor germinal (9.9%); los menos frecuentes fueron un paciente con linfoma Hodgkin y uno con rhabdomyosarcoma.

Ya dentro de la epidemiología específica del hospital, encontramos que los gérmenes Gram positivos fueron los más aislados en 48 de los casos, representando el 28% (incluyendo resultados negativos) siendo el 53.9% tomando en cuenta únicamente los hemocultivos positivos, seguido de bacilos Gram negativos con 25 casos (14.6%); de todos estos, el germen que con mayor frecuencia se aisló en once casos fue *Staphylococcus epidermidis* con el 6.4%, seguido de diez casos de *Staphylococcus aureus* con un porcentaje de 5.8%, en tercer lugar encontramos nueve casos de *Staphylococcus hominis* (5.3%), seguido de *Escherichia coli* con seis casos que representan el 3.5%, en quinto lugar con cinco pacientes esta *Klebsiella pneumoniae* con 2.9%. Cabe destacar que se observaron tres casos de *Acinetobacter baumannii* que representa el 1.8% del total de los casos.

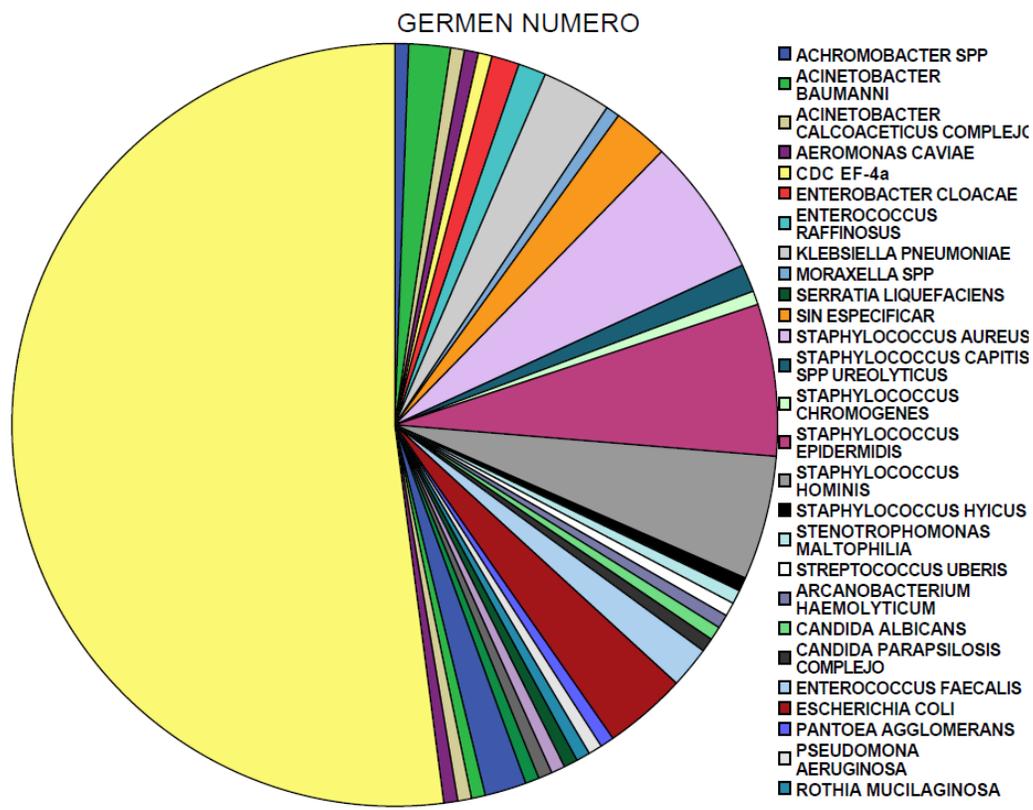
**TABLA 4.** Distribución por gérmenes aislados

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos <b>ACHROMOBACTER SPP</b>	1	,6	,6	,6
ACINETOBACTER BAUMANNI	3	1,8	1,8	2,3
ACINETOBACTER CALCOACETICUS COMPLEJO	1	,6	,6	2,9
<b>AEROMONAS CAVIAE</b>	1	,6	,6	3,5
<b>CDC EF-4a</b>	1	,6	,6	4,1
ENTEROBACTER CLOACAE	2	1,2	1,2	5,3
ENTEROCOCCUS RAFFINOSUS	2	1,2	1,2	6,4
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	5	2,9	2,9	9,4
<b>MORAXELLA SPP</b>	1	,6	,6	9,9
<b>SERRATIA LIQUEFACIENS</b>	1	,6	,6	10,5
<b>SIN ESPECIFICAR</b>	4	2,3	2,3	12,9
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	10	5,8	5,8	18,7
STAPHYLOCOCCUS CAPITIS SPP UREOLYTICUS	2	1,2	1,2	19,9
STAPHYLOCOCCUS CHROMOGENES	1	,6	,6	20,5
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS	11	6,4	6,4	26,9
STAPHYLOCOCCUS HOMINIS	9	5,3	5,3	32,2
STAPHYLOCOCCUS HYICUS	1	,6	,6	32,7
STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA	1	,6	,6	33,3
STREPTOCOCCUS UBERIS	1	,6	,6	33,9
ARCANOBACTERIUM HAEMOLYTICUM	1	,6	,6	34,5
<b>CANDIDA ALBICANS</b>	1	,6	,6	35,1
CANDIDA PARAPSILOSIS COMPLEJO	1	,6	,6	35,7

**CONTINÚA TABLA 4.** Distribución por gérmenes aislados

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
ENTEROCOCCUS FAECALIS	3	1,8	1,8	37,4
<b>ESCHERICHIA COLI</b>	6	3,5	3,5	40,9
PANTOEA AGGLOMERANS	1	,6	,6	41,5
PSEUDOMONA AERUGINOSA	1	,6	,6	42,1
<b>ROTHIA MUCILAGINOSA</b>	1	,6	,6	42,7
<b>SERRATIA LIQUEFACIENS</b>	1	,6	,6	43,3
STAPHYLOCOCCUS COHNII	1	,6	,6	43,9
STAPHYLOCOCCUS GALLINARUM	1	,6	,6	44,4
STAPHYLOCOCCUS HAEMOLYTICUS	3	1,8	1,8	46,2
STAPHYLOCOCCUS SAPROPHYTICUS	1	,6	,6	46,8
STREPTOCOCCUS ACIDOMINIMUS	1	,6	,6	47,4
STREPTOCOCCUS ANGINOSUS	1	,6	,6	48,0
<b>NEGATIVO</b>	89	52,0	52,0	100,0
<b>Total</b>	171	100,0	100,0	

**GRAFICA 5** Distribución de gérmenes aislados.



**TABLA 5** Distribución por diagnósticos y familia del germen aislado.

		FAMILIA NUMERO					
		COCO GRAM+	BACILO GRAM+	BACILO GRAM -	COCOBACILO GRAM-	SIN ESPECIFICAR	LEVADURAS
DIAGNOSTICO	LAL AR	15	1	8	1	1	1
	SNC	5	0	1	0	0	1
	OSM	13	0	10	0	2	0
	LAL RH	4	0	1	0	0	0
	TG	3	0	3	0	1	0
	SE	0	0	1	0	0	0
	LAM	4	1	0	0	0	0
	LH	1	0	0	0	0	0
	RMS	1	0	0	0	0	0
	NB	1	0	1	0	0	0
	LNH	1	0	0	0	0	0
<b>Total</b>		<b>48</b>	<b>2</b>	<b>25</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>2</b>

**TABLA 6** Distribución de casos negativos por diagnósticos

		FAMILIA ...	Total
		NEGATIVO	
DIAGNOSTICO	LAL AR	45	72
	SNC	4	11
	OSM	14	39
	LAL RH	2	7
	TG	10	17
	SE	1	2
	LAM	9	14
	LH	0	1
	RMS	0	1
	NB	0	2
	LNH	4	5
<b>Total</b>		<b>89</b>	<b>171</b>

Se reportaron que en el 52% de todos los hemocultivos encontrados no se aisló ningún germen, encontrando solamente en el 47.9% algún desarrollo.

**TABLA 7** Distribución de familias por sexo

		FAMILIA NUMERO					
		COCO GRAM+	BACILO GRAM+	BACILO GRAM -	COCOBACILO GRAM-	SIN ESPECIFICAR	LEVADURAS
<b>SEXO</b>	<b>MASCULINO</b>	21	1	8	0	1	2
	<b>FEMENINO</b>	27	1	17	1	3	0
<b>Total</b>		48	2	25	1	4	2

Siendo el género femenino donde más se aisló algún patógeno en general, y siendo también en el género femenino el mayor número de cocos Gram + en 27 casos contra 21 pacientes de género masculino. Siendo al contrario para casos de hemocultivos negativos donde el 58.4% fue para el género masculino contra 41.5% del género femenino

**TABLE 8.** Distribución de hemocultivos negativos y positivos por género

		FAMILIA ...	Total
		NEGATIVO	
<b>SEXO</b>	<b>MASCULINO</b>	52	85
	<b>FEMENINO</b>	37	86
<b>Total</b>		89	171

## **DISCUSION.**

La presencia de neutropenia febril (NF) constituye una complicación frecuente y una emergencia oncológica, en cualquier tipo de cáncer, siendo el tratamiento oportuno uno de los pilares, y una recomendación universal un manejo agresivo desde su diagnóstico, para ello es importante detectar con precisión el germen aislado para un tratamiento específico.

Todos nuestros hallazgos muestran que los microorganismos que más se aíslan son los Gram positivos en un 53.9% que comparado con literatura internación coincide en cuanto a la epidemiología de las infecciones en latinoamérica en las cuales también se ha encontrado que predominan los gérmenes Gram positivos, a diferencia de hace 30 años que predominaban los gérmenes Gram negativos, tal es el caso de múltiples estudios realizados en Chile según el Consenso del Manejo racional del paciente con cáncer neutropenia y fiebre publicado en Chile en 2005 donde se analizaron cinco hospitales en todo Chile aunque con cierta discrepancia hay una mayor frecuencia en Gram positivos en un 46 a 59%, a diferencia de un 36% de en bacteriemias de niños con neutropenia febril.

Nuestro estudio arroja que en el 49.1% de nuestros hemocultivos resultaron positivos, comparado con lo que Hakim Hana y colaboradores encontraron en el hospital de St. Jude en Memphis, Tennessee ellos encontraron que en el 25% un patógeno fue aislado por algún método de laboratorio, la mayoría de estos hallazgos (63%) fue debido a una infección bacteriana, siendo en su caso la bacteria más frecuente *Streptococo viridans*.<sup>30</sup>

Así mismo en nuestro propio medio también coinciden nuestros resultados, Rodríguez-Peña y colaboradas describieron la epidemiología en el Hospital Infantil

de México Federico Gómez del periodo de enero a abril de 2012, analizando 106 eventos infecciosos en 56 pacientes, siendo la principal neoplasia LLA L2 en el 29.2% seguido de neuroblastoma (12.3%) y rhabdomyosarcoma (10.4%) osteosarcoma (6.6%) y linfoma Hodgkin y hepático (4.7% cada uno), <sup>(5)</sup>esto es muy similar a nuestra epidemiología donde la mayoría también tiene el diagnóstico de LLA en el 42% con la diferencia de que en segundo lugar tenemos al osteosarcoma con un 22.8% y en tercer lugar el tumor germinal con 9.9%. Aunque en esta serie solo se pudieron obtener 11 aislamientos (9.8%) microbiológicos siendo las bacterias más frecuentemente aisladas los cocos Gram positivos en el 54.44<sup>a</sup> % siendo el más frecuente *Staphylococcus epidermidis* en 3 casos *Enterococcus faecium* en 2 casos y por último en 1 caso *Staphylococcus aureus*; contra 89 hemocultivos positivos (48%) en nuestro estudio, coincidiendo que el germen más frecuente es *Staphylococcus epidermidis* seguido *Staphylococcus aureus*

Contrario a lo que nuestro estudio arroja y lo que la epidemiología actual indica que las bacterias Gram positivas son las más frecuentes difiere de hospital a hospital por ejemplo Vázquez y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo Observacional y transversal realizado en Centro Médico Nacional Siglo XXI, del IMSS para determinar las especies bacterianas y su distribución porcentual de las bacterias aisladas en hemocultivos tomados a través de catéter venoso central donde las bacterias que más se aislaron fueron Gram negativos en el 75% de los casos <sup>(25)</sup> Al igual que Asturias y colaboradores en el 2010 en Guatemala encontraron que de los 88 pacientes estudiados solo en 11 (12.%) se aislaron algún tipo de bacterias siendo las más comunes son los gram negativos en un 64%

con predominio de *Pseudomona aeruginosa* (18.2%) seguido de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii* (todos de 9.1% cada uno).<sup>(28)</sup>

Nosotros encontramos que solo en el 2.2% de los casos se aisló una infección fúngica comparando con la literatura encontramos que Castagnola y colaboradores en el Hospital Infantil Gaslini en Italia las infecciones fúngicas se presentaron sin afectación de órganos profundos en 7 casos (33%).<sup>31</sup> Así mismo el Consenso de Epidemiología en Chile establece que las infecciones fúngicas usualmente ocurren más tardíamente dentro de los episodios de NF, y el médico clínico debe considerarlas en un niño que permanece con neutropenia profunda y fiebre luego de al menos 72 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado.<sup>1</sup>

Es primordial recalcar que este estudio es el primero en su clase y uno de los aportes más importantes es que al conocer nuestra epidemiología y saber que los gérmenes mayormente aislados son Gram positivos y más específicamente *Staphylococcus aureus* podemos establecer una pauta para el tratamiento específico de nuestros pacientes.

Aún quedan preguntas por hacer posterior a este estudio como cuál es el tratamiento adecuado de acuerdo a nuestra epidemiología e incluso si este debe cambiar de acuerdo a la patología de base, así como también el correcto abordaje desde su ingreso de paciente oncológico con neutropenia febril.

## **CONCLUSION**

Se encontraron que los gérmenes que más se aíslan en el servicio de Oncología Pediátrica son las bacterias Gram positivas lo cual coincide con la literatura universal, sobre todo a nivel de Latinoamérica y en México.

Nuestro estudio abre un parteaguas para ser la base de nuevos protocolos para el estudio de una de nuestras patologías más comunes, como lo es la neutropenia febril, tanto para un mejor abordaje a su ingreso, como para el tratamiento más adecuado y eficaz de acuerdo a nuestra epidemiología.

Sugerimos la realización de estudios prospectivos para la valoración adecuada del tratamiento de acuerdo a la epidemiología y aislamientos en hemocultivos en diversos centros hospitalarios, para así poder establecer un tratamiento estandarizado en México.

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Hugo et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev. chil. infectol.* [online]. 2011, vol.28, suppl.1 [citado 2014-07-22], pp. 10-38
2. Infectología Pediátrica Avanzada M. del C. Suarez y J. Saavedra Lozano Editorial Medica Panamericana 2014, p.p. 3-16
3. Alison G. Freifeld, et.al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. IDSA GUIDELINES. *ClinicalPracticeGuideline* 2011;52: e56-e93
4. Guia para el manejo de neutropenia asociada a fiebre en pacientes con cáncer posterior a quimioterapia. Hospital Infantil de México. 2012
5. Fajardo-Gutiérrez A. Mortalidad por cáncer en niños. *BolMed Hosp Infant Mex* 2005;62:1-3
6. Schottenfeld D, Fraumeni JF. *Cancer epidemiology and prevention*. 3rd ed. Oxford; New York: Oxford University Press, 2006
7. Santolaya ME, et.al. Prospective Multicenter Evaluation of risk factors associated with Invasive bacterial Infection in Children with cancer, neutropenia and fever. *J Clinical Oncology* 2001 19(14): 3415-3421
8. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl 1):S32–7.
9. Bob Phillips. Systematic review and meta-analysis of the discriminatory performance of risk prediction rules in febrile neutropenic episodes in

children and young people. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 46 ( 2010 ) 2950–2964

10. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996;14(3):919–24.
11. Baorto. E, et.al Clinical Parameters Associated with Low Bacteremia Risk in 1100 Pediatric Oncology Patients with Fever and Neutropenia. 2001. 92 (4) : 909-913
12. Santolaya ME, Alvarez AM, Avils CL, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. *Clinical Infectious Diseases* 2002;35(6):678–83
13. Claudio Viscoli, et.al Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification *CID* 2005;40 (Suppl 4)
14. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:3038–51
15. Zapata-Tarres, Marta et al. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2012, vol.69, n.3, pp. 218-225. ISSN 1665-1146.
16. Alvarado M, Peña A, Beckerat R. Complicaciones en la terapia de inducción a remisión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hemato-oncología pediátrica. *Honduras Pediátrica* 2004;2:1-6

17. J. deNaurois, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v252–v256, 2010
18. Penagos-Paniagua, Martín et al. Utilidad de la proteína C reactiva para el diagnóstico de infección bacteriana en el paciente pediátrico con cáncer, fiebre y neutropenia. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [online]. 2012, vol.69, n.5, pp. 376-383.
19. Fleischhack, G, Dubravka C. Hasan C. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. 2000 111: 1093-1102
20. Santolaya M.E, et al. Predictors of severe Sepsis Not Clinically Apparent During the First Twenty-Four Hours of Hospitalization in Children with cancer, neutropenia and fever. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2008;27(6): 538-543
21. Weinstein P.M. Current Blood Culture Methods and Systems: Clinical Concepts, Technology, and Interpretation of Results. 1996;40: 40-46.
22. Santolaya M.E., et al. Consenso Manejo Racional del Paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Revista Chilena de Infectología*. 2005; 22(supl 2): s80-S113
23. Rodríguez-Peña Y. et al. Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2013;12(3):150-155

24. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992; 14:1201–7.
25. Vázquez R., et al. Frecuencia de microorganismos aislados en pacientes pediátricos con neutropenia y fiebre que cuentan con dispositivos vasculares y su evolución clínica. *ENF INF MICROBIOL* 2006 26 (3): 66-71
26. Solis Yanohara, et al. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004- 2009. *Revista Chilena de Infectología* 2012; 29 (2):156-162
27. Gaytán-Martínez J, Mateos-García E, Sanchez-Cortés E, González-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res* 2000; 31:388–92
28. Asturias, et al. Evaluation of six risk factors for the development of bacteremia in children with cancer and febrile neutropenia. *Current Oncology*. 2010; 17 (2): 59-63.
29. Ernesto Rueda, Magda Lucero Trujillo, Luis Alfonso Díaz. La neutropenia severa febril en niños con cáncer. Estudio descriptivo en el Hospital Universitario de Santander. *Salud UIS* 2010; 42: 103-111
30. Hakim H., et al. Etiology and clinical course of Febrile Neutropenia in children with cancer. *J pediatric hematologic oncol*. 2009; 31 (9):623-629
31. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during

- chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2007; 45: 1296-1304.
32. Naveed.ur-Rhman S. et.al. Healthcare-associated infections among pediatric oncology patients in Pakistan: risk factors and outcome. J. Infect Dev Countries 2012; 5(6) 416-421
33. Youssef A.A. et.al. Nosocomial infections and fever of unknown origin in pediatric hematology/oncology unit: a retrospective annual study. World J Pediatr, 2011 7 (1) : 60-64
34. Payá G, et.al Agentes causantes de infecciones del torrente circulatorio en niños con cáncer, en cinco hospitales de Santiago (1994-1998). Rev Medica de Chile 2001; 129: 1297-1304
35. Bardossy AC, et.al. Neutropenia febril: agentes etiológicos y respuesta a antibiótico terapia empírica en el Hospital Privado S.A- Centro Médico de Córdoba durante 2006-2007. Experiencia Médica 2011; 29(1)