



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

Estudio descriptivo de la patologías infecciosas
 presentadas por los pacientes hospitalizados
 en la sala de oncología del Hospital Infantil de
 México Federico Gómez en el periodo
 comprendido de enero – abril de 2012.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
 EN:

INFECTOLOGIA

PRESENTA:

YAZMIN RODRIGUEZ PEÑA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. MARTHA JOSEFINA AVILES ROBLES

ASESOR DE TESIS:

DRA. ELISA DORANTES ACOSTA



Yazmin Rodriguez Peña

MÉXICO D.F.

FEBRERO 2013





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**Estudio descriptivo de las patologías infecciosas presentadas por los
pacientes hospitalizados en la sala de oncología del Hospital Infantil de
México Federico Gómez en el periodo comprendido de enero – abril de
2012.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. YAZMIN RODRÍGUEZ PEÑA

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México



DRA. MARTHA JOSEFINA AVILES ROBLES
Médica adscrita al Departamento de Infectología
Hospital Infantil de México Federico Gómez



DRA. ELISA DORANTES
Médica Adscrita al Departamento de Oncología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIA

*A mis padres ...
Quienes siempre me han apoyado en esta y todas las aventuras que decidí emprender
y nunca me han dejado desfallecer.*

*A mis hermanos y sobrinos que me han llenado con su cariño y están en todo
momento... los buenos y los difíciles.*

*A mi maestro...
enseñar a contar es bueno,
Pero enseñar lo que realmente cuenta es mejor.
Bob Talbert
Gracias.*

*A los niños que se han cruzado en el camino de mi profesión, me han brindado
alegrías y sonrisas, y a la vez grandes retos.*

*A mis amigas del alma, unas aquí y otras en mi país, por estar ahí siempre, por el
cariño como hermanas en esta etapa lejos de quienes más queremos.*

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme alcanzar este sueño.

*A la Dra. Martha Avilés por brindarme un gran apoyo y dedicación siempre, y
hacerme sentir en casa.*

*A la Dra. Elisa Dorantes por su apoyo, orientación, paciencia y compartir sus
conocimientos conmigo.*

*Al Dr. Rodolfo Jiménez por compartir su conocimiento y motivarme en este
tema de estudio.*

*A todos mis adscritos, por haberme apoyado siempre en este camino, no solo
con sus conocimientos, sino con su calidez.*

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
JUSTIFICACION.....	23
OBJETIVOS.....	24
MATERIAL Y METODO.....	25
METODOLOGÍA.....	29
ANÁLISIS ESTADISTICO.....	30
RESULTADOS.....	31
DISCUSIÓN.....	40
CONCLUSIONES.....	44
BIBLIOGRAFIA.....	45
LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS.....	48
ANEXOS.....	49

INTRODUCCIÓN

El cáncer es el crecimiento descontrolado de células anormales en el cuerpo.

Los progresos obtenidos en la segunda mitad del siglo XX en el diagnóstico, tratamiento y curación de las enfermedades malignas del niño y del adolescente constituyen uno de los logros más significativos en el campo de la oncología y puede asemejarse a otros múltiples logros alcanzados por la pediatría¹.

Todo esto ha significado que ahora en los albores del siglo XXI en pediatría oncológica, existan más posibilidades de curación (más del 65%) que de fallecer por una enfermedad maligna, lo contrario a lo ocurrido antes de la década de los años 60-70. Pero con un incremento en las complicaciones asociadas al tratamiento, dentro de ellas las patologías infecciosas y en un gran porcentaje los eventos de fiebre y neutropenia.

La mejoría de la mortalidad infantil dependiente de la disminución de las enfermedades infecciosas como neumonía y gastroenteritis, la desnutrición y los significativos avances en la atención del recién nacido explican la importancia que está adquiriendo el cáncer pediátrico, a pesar de su baja ocurrencia.

MARCO TEÓRICO

La incidencia del cáncer es baja en el niño en comparación con otras patologías pediátricas como las enfermedades respiratorias e infecciosas, lo que explica que el pediatra general no postule al cáncer como primera posibilidad diagnóstica, lo que a su vez incide en que el diagnóstico sea tardío en muchos casos. Existen muchos tipos diferentes de cáncer y se puede desarrollar en casi cualquier órgano o tejido, como el pulmón, el colon, la piel, los huesos o el tejido nervioso, o hematológicos.

Antes de la década del 50 se lograba la curación en un pequeño número de pacientes oncológicos, especialmente de aquellos tumores sólidos diagnosticados precozmente y por lo tanto extirpables quirúrgicamente. El retinoblastoma y el tumor de Wilms fueron los primeros tumores malignos que pudieron curarse con cirugía.

La quimioterapia comenzaba a desarrollarse en la década del 50 y logró mejorar las posibilidades de curación al ejercer una acción sistémica, por lo cual resultó eficaz en los cánceres hematológicos, que desde su inicio comprometen todo o gran parte del organismo, y también contribuyó a disminuir las recaídas que se producían por metástasis microscópicas a distancia (no evidenciables clínicamente) de los tumores sólidos tratados solo con cirugía:

En el niño, a diferencia del adulto, la gran mayoría de los tumores son de rápida progresión: leucemias, linfomas (el linfoma de Burkitt es el tumor de más rápido crecimiento de la especie humana), neuroblastoma, etc. Otra

dificultad en el diagnóstico de las afecciones malignas es la diversidad de la sintomatología que adoptan las diferentes neoplasias.

Todo aumento de volumen que no tenga características inflamatorias debe hacer sospechar una neoplasia. Actualmente, con los avances de la imagenología, es más fácil precisar y afinar la semiología clínica

Las neoplasias pueden presentarse en cualquier edad, pero cada tumor aparece con mayor frecuencia en algunas edades como se ve en la tabla 1.

Tabla 1. EDADES DE PRESENTACIÓN DE TUMORES EN LA INFANCIA

	Rango	Mediana
Leucemia linfoblástica	0-15 a	57,7% 1- 5 años
Leucemia mieloide	0-15 a	45% 3-10 años
Linfoma no Hodgkin	1a 6m-14 a	5 a 8 m
Enfermedad de Hodgkin	2 a 14 a	7 a 5 m
Sarcoma partes blandas	0 a 15 a	5 a
Wilms	0 a 13 años	2 a 9 m
Retinoblastoma	0 a 8 años	60,5% menor de 2 años
Osteosarcoma	5 a 15 años	3 a 1 mes
Neuroblastoma	0 a 15 años	11 años
Ewing	3 a 18 años	1 año 7 meses
T. testículo	1 a 15 años	11 años
T. ovario	1 a 8 m a 15 a	

Por otra parte hay una serie de síndromes genéticos que se asocian al desarrollo de un cáncer con mucho mayor frecuencia que en la población general. Todos ellos tienen baja incidencia, por lo cual solo mencionamos los más frecuentes en la tabla 2. A modo de ejemplo en el síndrome de Down la leucemia es 15 veces más frecuente que en la población general.

Tabla 2. SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS A CÁNCER

<p>Anomalias cromosómicas</p> <p>Trisomía 21 (síndrome de Down) 13q- Klinefelter XXY Trisomía</p>	<p>Leucemias Retinoblastoma Cáncer mama Mielodisplasia</p>
<p>Fragilidad del ADN</p> <p>Anemia de Fanconi Ataxia telangectasia Xeroderma pigmentoso</p>	<p>Leucemias Leucemias, linfomas Cáncer de la piel</p>
<p>Síndromes inmunodeficiencia</p> <p>Wiskott-Aldrich Inmunodeficiencia común</p>	<p>Linfomas Linfomas</p>
<p>Otras condiciones</p> <p>Neurofibromatosis Hemihipertrofia Aniridia Criptorquidia Disgenesia gonadal Malformaciones urinarias</p>	<p>Neurofibroma, glioma óptico, t. cerebrales T. Wilms, hepatoblastoma T. Wilms T. testiculares Gonadoblastoma T. Wilms</p>

ETIOPATOGENIA

Se han logrado importantes avances en los últimos años en la identificación de mecanismos genéticos y moleculares que explicarían el desarrollo del cáncer. En último término el cáncer puede considerarse una enfermedad

genética si se tiene en cuenta que la célula cancerosa sufre una mutación que la hace multiplicarse como un clon celular independiente.

EPIDEMIOLOGIA

En pediatría el cáncer oscila entre 155 (Nigeria) a 58,6 (India, Bangalore) por 1 millón; en Estados Unidos es 135,6 para la raza blanca y de 107,6 para la raza negra; en Europa las cifras varían desde 109 (Alemania) a 140 para Suecia, en Chile 112,5 por millón.

Respecto a la mortalidad por cáncer en la infancia, desde 1985 en Chile el cáncer ocupa el segundo lugar como causa de muerte desde los 5 a 15 años y desde 1990 ocupa el 5° lugar en los menores de 15 años.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER INFANTIL

El tratamiento moderno del cáncer infantil combina, según el tipo de neoplasia y según los factores de riesgo, diversas modalidades terapéuticas: cirugía, radioterapia, quimioterapia, trasplante de médula ósea. Desgraciadamente la mayoría de los tratamientos eficaces conllevan toxicidad y efectos colaterales que es necesario conocer y adoptar medidas para minimizarlos. Todo lo anterior explica que estos tratamientos deben efectuarse en centros acreditados que cuenten con los especialistas y con la experiencia y capacitación adecuados.

Cirugía

La cirugía sigue siendo un arma terapéutica esencial en muchos tumores sólidos: Wilms, sarcoma de partes blandas, neuroblastoma, osteosarcoma, retinoblastoma, t. testiculares, t. del ovario, t. cerebrales, sarcoma de Ewing.

Quimioterapia

La quimioterapia fue introducida a fines de la década del 40 por Goodman y Gilman (mostaza nitrogenada) y por Farber (aminopterina, precursor del

metotrexato), y es uno de los pilares del tratamiento del cáncer infantil. Actualmente hay en uso más de 30 drogas aprobadas internacionalmente e incorporadas en los protocolos .

En la actualidad se tiende a utilizar los agentes de quimioterapia en combinación para aprovechar el sinergismo, usándolos simultáneamente cubriendo un espectro más amplio de resistencia de "novo" de la célula cancerosa y para evitar la aparición de resistencia adquirida. Las drogas ejercen su acción de diversa manera y en distintas fases del ciclo celular interfiriendo la estructura y/o la función de los ácidos nucleicos. Algunas como la vincristina inhiben la fase M (mitosis); otras actúan en la fase S como los llamados antimetabolitos que interfieren la síntesis de los ácidos nucleicos, al introducirse en su estructura al poseer un parecido químico que engaña el proceso de síntesis, sustituyendo las bases purina (6 mercaptopurina) o interfiriendo con el metabolismo del ácido fólico que es esencial para la síntesis de la timidina methotrexato. Otras drogas con acción similar son las antipirimidinas: Ara C, tioguanina, hidroxiurea, 5 fluoruracilo. Los derivados de la podofilotoxina (etopósido y tenipósido) son cicloespecíficos interfiriendo la fase G2 a través de la interacción con la topoisomerasa II. Existen también quimioterápicos que son ciclodependientes pero no específicos como los alquilantes: mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida. Como lo sugiere su nombre, reaccionan con los ácidos nucleicos ya formados produciendo enlaces covalentes que alteran su función. También son fase inespecíficos algunos derivados de antibióticos como la doxorubicina, daunomicina, actinomicina D, bleomicina, mitomicina, cuya toxicidad impide usarlos como antimicrobianos. Las antraciclinas (doxo y daunorrubicina) cuyo mecanismo de acción es múltiple: radicales libres que rompen las hebras de ADN o inhibición de la topoisomerasa II. Los derivados del platino (cisplatino y carboplatino) también interfieren los ácidos nucleicos formando enlaces. La asparraginas destruye la l-asparragina, un aminoácido esencial en la síntesis de las proteínas ejerciendo su acción en la fase G1 del ciclo celular. Las nitrosureas (BCNU; CCNU) son también agentes alquilantes, pero son cicloindependientes.

Una de las importantes limitaciones de la quimioterapia es la toxicidad que se explica por su mecanismo de acción de interferir el ciclo celular que es común a todas las células del organismo, especialmente aquellas que tienen una gran multiplicación celular: sistema hematopoyético (anemia, neutropenia, trombocitopenia), sistema digestivo (mucositis, diarrea, tiflitis), piel y faneras (alopecia, dermatitis), gónadas después de la pubertad (esterilidad). También son afectados otros sistemas u órganos.

Radioterapia

Es otro procedimiento muy útil en numerosas neoplasias, ya que proporciona tasas elevadas de control local tumoral de la zona tratada: tumores cerebrales, sarcomas, Hodgkin, retinoblastoma, tumor de Wilms, leucemias y linfomas (como método profiláctico de compromiso tumoral del SNC).

Sin embargo, las secuelas que produce en los tejidos en crecimiento, así como también a largo plazo (aparición de segundos tumores) ha obligado a disminuir dosis o a prescindir de esta técnica en algunas circunstancias. Por otro lado los importantes avances tecnológicos han permitido disminuir toxicidad local.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), consiste en la infusión de estas células obtenidas de la médula ósea, la sangre periférica, el cordón umbilical o el hígado fetal, a un paciente que ha sido previamente acondicionado para recibir el injerto y constituye una terapéutica útil, en ocasiones única, para las enfermedades oncológicas.

INFECCIONES EN PACIENTES CON CÁNCER

La población con cáncer tiene ciertos factores predisponentes para sufrir patologías infecciosas dentro de las cuales se encuentran alteraciones en las

barreras naturales (piel y mucosas); alteraciones en la inmunidad innata y adquirida; presencia de cuerpos extraños (Ej. Catéter venoso central); tratamiento médico intensivo.

La fiebre y las infecciones son comunes en los pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer. Sin embargo, cuando un paciente es neutropénico, es decir cuando el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 500 células/mm^3 , el riesgo de una infección grave y sepsis es aún mayor.

FISIOPATOLOGÍA

Para entender el riesgo de sepsis en un paciente inmunocomprometido con cáncer, es importante entender la forma en que el sistema de defensa actúa en el cuerpo.

La primera línea de la inmunidad innata se compone de las membranas mucosas, que incluye las células especializadas de la piel, el tracto respiratorio, el tracto gastrointestinal y el tracto genitourinario.

Las membranas mucosas pierden su integridad por tumor, extirpación quirúrgica de un tumor local, radioterapia, enfermedad injerto contra huésped, y la quimioterapia. Por otra parte, los diferentes dispositivos invasivos (por ejemplo, el acceso venoso central, un tubo gástrico, un tubo de tórax o un catéter urinario), son fuente para la introducción de patógenos.

La principal alteración en la inmunidad innata está en la fagocitosis por neutrófilos, se generan alteraciones cuantitativas y cualitativas secundarias tanto a la neoplasia de fondo como por la quimioterapia y la radioterapia. Se sabe que la neutropenia es el factor de riesgo más importante para presentar infecciones y que la gravedad y duración de esta se correlacionan directamente con la incidencia de infecciones graves. La quimioterapia disminuye el número de neutrófilos, genera defectos en la quimiotaxis, producción de superóxidos, y en la fagocitosis; todo esto altera la acción

bactericida. Los glucocorticoides, parte importante en el tratamiento de los niños con cáncer, en dosis terapéuticas disminuyen la migración de neutrófilos, la fagocitosis y por tanto la actividad bactericida; estos también alteran la función de los macrófagos predisponiendo a infecciones por hongos, bacterias (ej. *Listeria monocitogenes*), protozoarios y virus.

La neutropenia febril ^{4,12} es una entidad bien conocida en los niños con cáncer, definida como un cuadro clínico que incluye fiebre expresada como temperatura >38.5°C de más de una hora de duración o 2 cifras de 38°C y recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 células/mm³ ó que se espere que descienda a este valor en las próximas 48 horas. Está relacionada con el alto riesgo de infección que caracteriza esta población.

El uso de antibiótico temprano de amplio espectro disminuye la mortalidad y otras secuelas; sin embargo, implica riesgos dados por los efectos adversos, resistencia, infecciones por hongos, efectos psicológicos; a pesar de estos riesgos, el tratamiento empírico es mandatorio, incluso antes que se aclare la etiología. El diagnóstico en los pacientes neutropénicos es difícil ya que la disminución en el número de neutrófilos está asociado con una menor respuesta inflamatoria. El riesgo de infección aumenta a medida que el número de neutrófilos disminuye. La tasa de la disminución y la duración de la neutropenia también contribuyen.

La utilización de biomarcadores²⁰ en el estudio de los pacientes con neutropenia febril ha sido analizado en diferentes estudios incluyendo Proteína C reactiva, procalcitonina, interleucina 6 (IL6) e interleucina 8 (IL 8), sin embargo la mayoría de los estudios son pequeños en cuanto al número de pacientes y de episodios analizados, por lo cual no se cuenta con conclusiones definitivas acerca de su utilidad.

La inmunidad adquirida depende de la función de los linfocitos B y T; la quimioterapia y la radioterapia genera alteraciones en la función de los linfocitos B y esto altera la producción de inmunoglobulinas, la opsonización,

la neutralización de toxinas bacterianas y la lisis bacteriana. Aún antes del inicio de quimioterapia se observa anergia contra ciertos antígenos en 30% de estos pacientes. La quimioterapia disminuye la cuenta de linfocitos T y con esto las subpoblaciones de los mismos, con una importante reducción en su función.

A todo lo anterior se agregan factores extras como la presencia de cuerpos extraños (catéteres venosos centrales, puertos, etc.), cuidado intensivo el cual involucra múltiple personal de salud y procedimientos invasivos (ej. ventilación mecánica), uso de antibióticos de amplio espectro, generando colonización por una flora distinta a la habitual y riesgo de incluir gérmenes multirresistentes; finalmente otro factor muy importante asociado es la desnutrición.

Los agentes quimioterapéuticos citotóxicos no discriminan entre células sanas y malignas. El resultado es que las células que crecen rápidamente, incluyendo los folículos pilosos, las membranas mucosas y las células hematológicas experimentan los efectos del agente. La pancitopenia es común en los pacientes oncológicos. Cuando los fármacos quimioterapéuticos se utilizan en combinación con radioterapia el período de neutropenia también se incrementa.

Conocer la etiología de los episodios de fiebre y neutropenia en pacientes con cáncer tiene importancia para implementar tratamientos antimicrobianos ajustados a la epidemiología de cada establecimiento, lo que tiene impacto en la morbilidad y mortalidad.

La microbiología de las infecciones ha cambiado en las últimas 2 décadas. Los Gram positivos, representan 55 a 60% de la etiología de las infecciones en pacientes con cáncer, y los Gram negativos corresponden de 40 a 50% de todos los aislamientos.

La microbiología ha cambiado, entre 1950 y 1960 predominaban los gérmenes Gram Positivos, posteriormente entre 1960 y 1980 la mayoría eran Gram negativos. Actualmente se refieren los Gram positivos como el grupo mas frecuentemente aislado: Estafilococo Coagulasa negativa (SCon) con porcentajes que van de 57 – 80% ^{1,3,9} el resto los representan *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. viridans*; y otras bacterias como *S. pneumoniae*, *Enterococcus* y *Corinebacterium* . En USA, en los últimos 15 años la incidencia varia de centro a centro ya que de 1995 a 1996 la incidencia de Gram positivos fue de 69% sin embargo, en otros centros entre 1997 y 1998 la incidencia de Gram positivos era igual que para Gram negativos; incluso hay estudios donde los Gram negativos representaron hasta 78%.

Safdar en el 2006 reporta que en los pacientes oncológicos las infecciones por bacterias Gram positivas han incrementado llegando a reemplazar a los gérmenes Gram negativos. En este estudio se refiere en el grupo de los Gram positivos: *S. aureus* y *Streptococcus sp.* como los más comúnmente aislados con 50% y 35% respectivamente. Los cocos Gram positivos coagulasa negativos representaron 20-22%, y observaron un incremento del 4 al 17% en aislamientos de *Corinebacterium*; en el grupo de Gram negativos: los bacilos entéricos fueron aislados de entre 56 - 63%, bacterias como *Eschericia coli* representaron 24%, y *Pseudomonas aeruginosa* 17%, bacilos Gram negativos no fermentadores como *Stenotrophomonas maltophilia* incrementó del 6 al 16%.²⁵

En una serie de 411 pacientes³, con 263 eventos infecciosos, el 65% de los aislamientos correspondieron a cocos Gram positivos, 26% correspondieron a *Stafilococcus aureus* y evidenciaron un incremento en la tasa de resistencia de los meticilino resistentes de 10% en el año 1993 a 29% en 2001. En Chile, nueva de 181 microorganismos aislados de hemocultivos, la frecuencia de cocos Gram positivos fue 56%, bacilos Gram negativos 42% y levaduras 2%, similar a lo descrito internacionalmente; posiblemente esta frecuencia sea atribuible al alto número de niños portadores de catéteres venosos centrales y

al uso de quimioterapias más agresivas con mayor incidencia de mucositis. En otros estudios hay mayor frecuencia de bacilos Gram negativos⁴ con 64% de aislamientos, estudio en el que la tasa de aislamiento fue del 11.5%. Grupo en el cual destacan *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* representan el 85% de estos; el resto fueron *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Proteus sp.* y *Citrobacter sp.* En 1-2% se reportaron bacterias anaerobias y otras más raras como las micobacterias, entre ellas: *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*.

Otro de los grupos de microorganismos involucrados son los hongos, más comúnmente aislados *Candida sp.* y *Aspergillus sp.*; otros menos comunes *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecii*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Fusarium sp.* y *Mucor sp.* En cuanto a los virus, en orden de frecuencia se encuentran Herpes simple, Citomegalovirus, VSR, Adenovirus, Enterovirus, Parainfluenza, Influenza. Algunos gérmenes descritos de forma infrecuente son virus de la Hepatitis, *Criptosporidium parvum*, *Toxoplasma gondii* y *Strongiloides stercoralis*.

Las bacteriemias son la forma más común de infección en los episodios de neutropenia febril (NF), con una positividad de los hemocultivos que va de 20 a 35% según distintas series. Las bacterias son los agentes etiológicos más frecuentemente involucrados en el inicio de los episodios de NF. Diferentes publicaciones analizan el espectro de los patógenos aislados en las bacteriemias de pacientes con cáncer y NF.

Se han identificado factores de riesgo de desarrollar bacteriemia; entre ellos la Proteína C Reactiva, hipotensión, tipo de cáncer, trombocitopenia, quimioterapia reciente, desnutrición. De la población pediátrica que presenta sepsis grave el 12.8% – 17.4% tienen cáncer, con una tasa de mortalidad de 5.5% si se excluyen los pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas. Las características del evento infeccioso incluyendo la gravedad, causa, duración, tipo de quimioterapia, van a determinar la

vulnerabilidad y el pronóstico del paciente. Por ejemplo se ha encontrado que la presencia de fiebre se relaciona en una 60% con infección bacteriana con o sin bacteriemia.

Tabla 3. Etiologías infecciosas en niños con neutropenia febril.

TABLE. Infectious etiologies in febrile neutropenic children				
Gram-positive bacteria	Gram-negative bacteria	Viral	Fungal	Other
<i>Staphylococcus</i> species	<i>Escherichia coli</i>	Herpes simplex	<i>Candida</i> species	<i>Pneumocystis jiroveci</i>
<i>Streptococcus</i> species	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Varicella-zoster	<i>Aspergillus</i> species	Protozoa
<i>Enterococcus</i> species	<i>Klebsiella</i> species	Respiratory syncytial virus	Zygomycetes	Chemotherapy-related fever
<i>Corynebacterium</i> species	<i>Enterobacter</i> species	Influenza A and B	<i>Fusarium</i> species	
<i>Bacillus</i> species	Anaerobes	Parainfluenza	<i>Scedosporium</i> species	
<i>Clostridium</i> species		Adenovirus	<i>Cryptococcus neoformans</i>	
		Rotavirus		
		Enterovirus		
		Cytomegalovirus		
		Epstein-Barr virus		
		Human herpes virus 6		
		BK virus		
		JC virus		

Data from Meckler, G., & Lindemulder, S. (2009). Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. Emergency Medicine Clinics of North America, 27(3), 528.

Estas diferencias ponen de manifiesto la necesidad del conocimiento institucional de los agentes causantes de bacteriemia prevalentes en los episodios de fiebre y neutropenia y su susceptibilidad. En el período 2004-2009, diversos estudios describen la distribución global de los microorganismos confirmando el predominio de aislamientos de Estafilococos coagulasa negativa, *E. coli* y *Streptococcus* grupo viridans, que actualmente superan a *Klebsiella* spp, *S. aureus* y *Pseudomonas* spp, en relación al período anterior, en que ocupaban el octavo lugar en frecuencia.. Una probable razón para el aumento relativo de *Streptococcus* grupo viridans es el mayor daño de mucosas en pacientes tratados con citarabina, la que es utilizada en protocolos de leucemia mieloide aguda, razón por la que en algunos centros extranjeros se recomienda el uso empírico de vancomicina en episodios de fiebre y neutropenia en pacientes bajo este régimen terapéutico.

Actualmente se reporta que el 50 a 80% de los eventos de neutropenia y fiebre en pacientes con cáncer son de origen infeccioso. Y que durante la neutropenia y fiebre se presenta un riesgo del 60% de desarrollar alguna enfermedad infecciosa invasiva. Pizzo et al. en 1982 reportó que en el 52% de

los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda con fiebre y neutropenia se puede identificar algún foco infeccioso por clínica o laboratorio.

INFECCIONES NOSOCOMIALES EN LAS UNIDADES ONCOLÓGICAS

Las infecciones nosocomiales representan una causa mayor de morbilidad y mortalidad³, así como aumento en el gasto asociado a estancia hospitalaria, paraclínicos, medicamentos y recurso humano. De aquí que identificarlas puede llevar al diseño de estrategias encaminadas a la mejoría de la práctica clínica y de prevención.

El desarrollo de quimioterapéuticos antineoplásicos^{1,3} más potentes y los avances en la terapia de soporte han mejorado la sobrevida de pacientes con patología oncológica. El riesgo de complicaciones infecciosas incrementa con el grado de duración de la neutropenia. Sin embargo hay pocos estudios que analizan la ocurrencia de infecciones nosocomiales.

Una significativa proporción de pacientes oncológicos con infección nosocomial no cursan con neutropenia³ en el momento del diagnóstico, por lo tanto el seguimiento de esta población no se limita al tiempo de la neutropenia.

En el seguimiento de las infecciones nosocomiales¹ en unidades de hemato-oncología la fiebre de origen desconocido aparece como la causa más común e importante. Rotstein *et al* encontraron que el porcentaje de infecciones nosocomiales correspondió a 37.9%, siendo la bacteriemia fue la causa más común de infección nosocomial, seguido de neumonía e infección de vías urinarias. En poblaciones pediátricas la fiebre de origen desconocido corresponde a la tercera parte. Así mismo, Wang *et al*, en China, estudiaron

las infecciones nosocomiales en pacientes con patología hematológica, de 21456 pacientes, se presentaron 1604 eventos de infecciones nosocomiales con una tasa anual entre 5.4 – 14.1% en un seguimiento de 10 años.

Fajardo² *et al*, encontraron en el Instituto Mexicano de Seguro Social que la tasa de mortalidad en población oncológica entre 1990 y 1994 fue de 66×10^6 y entre 1995 y 2000 de 71.7×10^6 , siendo la mayor frecuencia en pacientes con leucemia, tumores de sistema nervioso central, sistema nervioso simpático, retinoblastoma, tumores hepáticos y tumores germinales. En Estados Unidos en el 2001 la tasa de mortalidad fue de 25×10^6 en niños de 0 a 4 años de edad. Entre 1998 y 2002 Rizo-Rios encontró en población mexicana una tasa de mortalidad de 26.7×10^6 en menores de 20 años comparado con 9×10^6 en el mismo grupo de edad en Estados Unidos.

En cuanto a la causa de infección en población oncológica Engelhart¹ describió 116 pacientes: con leucemia aguda 77 (66.4%), mieloma múltiples 21(18.1%), linfomas no Hodgking 10(8.6%), leucemia crónica 6(5.2%) y otras 2(1.7%), en los cuales la causa de infección nosocomial fue dividida en 3 grupos: 1. infección específica clínica, 2. infección con microorganismo específico y 3. fiebre aparentemente de origen no infeccioso. Siendo el segundo grupo el más frecuente.

Simon³ en 411 pacientes de los cuales 120 (46%) tenían leucemia aguda, linfoma 29 (11%), tumor sólido fuera del sistema nervioso central 70 (27%), tumores de sistema nervioso central 34 (13%), recaída 54 (21%). De los cuales se documentaron 263 infecciones: Fiebre sin foco 153 (58%), bacteriemia 95 (36%), neumonía 20 (8%) aspergilosis 26 (10%), infección de sitio quirúrgico 15 (6), infección por *Clostridium* 24 (9%), infección de tracto urinario 8 (3%) y ventriculitis un paciente.

En un análisis de todas las bacteriemias en 49 hospitales de Estados Unidos durante 7.5 años, obteniendo 24179 eventos, de los cuales 3432 (15%) fueron

en pacientes en edad pediátrica y 243 (2.8%) con patología hematooncológica de base. En ellos predominaron los estafilococos coagulasa negativos 98 (44.7%), *Stafilococcus aureus* 17 (7.8%) y *Klebsiella sp* 16 (7.3%)

De 102 episodios de fiebre y neutropenia⁴ en 88 pacientes, se encontró una relación significativa entre la Proteína C Reactiva y el recuento de plaquetas. Santolaya⁵ analizó 447 episodios de fiebre y neutropenia en niños identificando como factores de riesgo de bacteriemia, la PCR mayor de 90 mg/L, hipotensión, recaída de leucemia, trombocitopenia menor de 50.000 y 7 días o menos de la más reciente quimioterapia. Velásquez⁸ incluyó la desnutrición como un sexto factor de riesgo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las complicaciones infecciosas en los pacientes oncológicos tienen una importante tasa de morbilidad, de allí que sean motivo de investigación en todo el mundo. Teniendo en cuenta la necesidad de brindar no solo un adecuado tratamiento, sino de poder encontrar estrategias encaminadas a reducir las mismas, es necesario conocer las características propias de cada institución. La microbiología de los procesos infecciosos en los pacientes con cáncer ha cambiado a través del tiempo y de la misma manera los tratamientos antibióticos.

Los pacientes oncológicos corresponden a uno de los tipos de pacientes más frecuentemente vistos en el Hospital Infantil de México, cuya patología de base es causa de significativa morbilidad y mortalidad relacionada al tratamiento y a la evolución de la enfermedad como tal, con una constante exposición al medio intrahospitalario y por ende el riesgo de presentar infecciones nosocomiales.

JUSTIFICACIÓN

El Hospital Infantil De México brinda atención a una amplia población pediátrica con cáncer, la cual presenta una importante morbilidad infecciosa esperada en relación al tratamiento inmunosupresor.

Es importante conocer las complicaciones infecciosas y la microbiología de nuestros pacientes, ya que esto repercutirá en una mejor atención tanto desde el punto de vista preventivo como terapéutico, reduciendo la estancia hospitalaria y complicaciones asociadas a la misma.

Este trabajo representa una oportunidad de conocer las características de los procesos infecciosos en este tipo de pacientes y analizar nuestra casuística con relación a otros centros tanto de países desarrollados como en vía de desarrollo. De este último punto se desprende la posibilidad de identificar situaciones susceptibles de intervención médica preventiva.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Describir las características de las enfermedades infecciosas en la población oncológica atendida en la sala de oncología del Hospital infantil de México Federico Gómez en el período comprendido entre Enero y Mayo de 2012.

Objetivos Secundarios:

1. Describir las características de las patologías infecciosas que presentan los niños con cáncer.
2. Conocer qué porcentaje de las infecciones documentadas durante el periodo de estudio corresponden a infecciones nosocomiales.
3. Describir si se identifican factores de riesgo en los pacientes con cáncer para presentar complicaciones infecciosas.
4. Describir las complicaciones de los procesos infecciosos en nuestra población de estudio.
5. Conocer los principales agentes microbiológicos relacionados a los procesos infecciosos en pacientes con cáncer.
6. Proponer medidas encaminadas a la prevención de infecciones nosocomiales en la población con patología oncológica de base.

MATERIALES Y MÉTODO

Diseño de Estudio:

Estudio descriptivo observacional, serie de casos.

Población de Estudio:

Los pacientes en edad pediátrica hospitalizados en la sala de oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez .

Periodo y sitio de estudio:

Sala de oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez del 1 de enero al 30 de abril de 2012.

Criterios de Inclusión:

Pacientes hospitalizados en la sala de oncología que se encuentren cursando con un proceso infeccioso en el periodo de estudio.

Criterios de Exclusión:

Pacientes oncológicos hospitalizados en la sala de oncología del HIM hospitalizados que no presentaban un proceso infeccioso.

Criterios de eliminación:

Pacientes con expediente incompleto, que carezca de información referente a las variables de estudio.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable resultado

Evento infeccioso:

- Cualquier patología infecciosa en pacientes oncológicos hospitalizados en la sala de oncología del Hospital Infantil de México.

- Pacientes con patología oncológica de base quienes cumplan alguna de las siguientes características a su ingreso
 - Cuadro clínico infeccioso con foco aparente
 - Cuadro clínico infeccioso sin foco aparente, dentro del cual se incluye evento de fiebre y neutropenia
 - Neutropenia considerada como recuento absoluto de neutrófilos inferior a 500 o mayor y que se espere que en las próximas 48 horas entrará en ese rango

- Evento infeccioso adquirido intrahospitalariamente
 - Inicio posterior o igual a 72 horas de estancia hospitalaria y que al momento del ingreso no se encontraba en período de incubación
 - Egreso reciente y cuyo periodo de incubación inicio antes de la salida del hospital pero que no fue evidenciada en ese momento
 - Nuevo evento infeccioso a nivel hospitalario luego que el previo estaba resuelto

Variables Confusoras

- a) Edad. Tiempo en años que ha vivido el paciente.
- b) Sexo. Condición orgánica femenino o masculino.
- c) Diagnóstico oncológico: Patología de base oncológica que es la principal patología de paciente.

- d) Tipo de tumor: Clasificación de la patología de base entre tumores sólidos y hematológicos.
- e) Días al evento: Periodo comprendido entre la más reciente quimioterapia y el día de diagnóstico del evento infeccioso.
- f) Fiebre y neutropenia: Paciente oncológico de base con historia de quimioterapia quien presenta cuadro clínico que incluye fiebre expresada como temperatura $>38.5^{\circ}\text{C}$ de más de una hora de duración o 2 cifras de 38°C y recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 células/ mm^3 ó que se espere que descienda a este valor en las próximas 48 horas.
- g) Respuesta inflamatoria sistémica:
- h) Sepsis grave cuando ha habido requerimiento de cargas de cristaloides
- i) Choque séptico Cuando el paciente cumple criterios de choque séptico y requiere dentro de la terapia de soporte manejo con aminas.
- j) Diagnóstico infeccioso: Nombre de la patología infecciosa con que cursa el paciente.
- k) Neutropenia en paciente oncológico: recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 células/ mm^3 .
- l) Neutropenia profunda: recuento absoluto de neutrófilos menor a 100 células/ mm^3 .
- m) Trombocitopenia: recuento de plaquetas inferior a 150000 células/ mm^3 .
- n) Tratamiento: Esquema antibiótico utilizado en un evento infeccioso.
- o) Infección nosocomial: a la multiplicación de un patógeno en el paciente o en el trabajador de la salud que puede o no dar sintomatología, y que fue adquirido dentro del hospital o unidad médica.
- p) Complicaciones: Patologías nuevas secundarias y asociadas al evento infeccioso.
- q) Tratamiento de egreso: Manejo antimicrobiano y/o antiviral indicado al egreso para ser recibido de forma ambulatoria.
- r) Aislamiento: microorganismo aislado de una muestra biológica.
- s) Sitio del aislamiento. Lugar de procedencia de la muestra identificada con crecimiento de algún microorganismo.

- t) Progresión: Cambio de esquema antimicrobiano y/o antiviral durante un evento infeccioso.
- u) Defunción: caso de fallecimiento durante el estudio.

Además se utilizó la terminología relacionada con el estudio de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana (ver anexo 1).

METODOLOGÍA

Se revisó el expediente de los pacientes hospitalizados en la sala de oncología en estudio para obtener la información de los eventos infecciosos utilizando una hoja de recolección de datos preestablecida (anexo 1), incluyendo las variables demográficas, tipo de cáncer, quimioterapia y las características del episodio infeccioso.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva e inferencial. Realizamos estadística descriptiva con medias, y frecuencias de los datos obtenidos.

Se realizó estadística inferencial, para comparar las diferencias entre las medias de dos grupos con distribución normal se utilizó la prueba T de Student. Para comparar las diferencias estadísticas entre medias de 3 o más grupos con distribución normal se utilizó el análisis de varianzas (ANOVA). La significancia estadística se consideró cuando el valor de p resultó ser menor de 0.05

Se utilizó el programa Excell para Windows y el SPSS versión 15.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

- La información para este protocolo se obtuvo del expediente clínico, no involucró muestras biológicas ni intervenciones.
- Se mantuvo la confidencialidad de la información del expediente clínico.

RESULTADOS

Se analizaron 104 eventos infecciosos en 56 pacientes oncológicos. El porcentaje de eventos en pacientes de sexo femenino fue 59.4% (63) y masculino 40.6% (43). El promedio de edad fue de 7.36 años, una edad máxima de 16 años y mínima de 1 año. Con respecto al tipo de tumor, correspondieron a tumores sólidos 52 (49.1%) y hematológicos el 54 (50.9%). Sin diferencias entre el número de eventos infecciosos en pacientes con cáncer hematológicos y sólidos. (Tabla 1)

Tabla 4. Distribución de eventos infecciosos por tipo de tumor

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SOLIDO	52	49.1%
HEMATOLOGICO	54	50.0%
TOTAL	104	100%

Las principales neoplasias que se asociaron a infección fueron: La LLA L2 en 31 (29.2%) eventos, seguido de neuroblastoma 13 (12.3%), rhabdomyosarcoma 11 (10.4%), osteosarcoma 7 (6.6%) y linfoma Hodgkin, LMA M1 y sarcoma hepático 5 (4.7%) cada uno. (Tabla 2)

Tabla 5. Distribución de los procesos infecciosos por tipo de tumor.

TIPO DE TUMOR	F	%
BLASTOMA PLEURAL	2	1.9
EPENDIMOMA ANAPLASICO	3	2.8
HEPATOBLASTOMA	2	1.9
HISTIOCITOSIS	2	1.9
LINFOMA	3	2.8
LINFOMA HODGKING	5	4.7
LINFOMA LINFO	1	0.9
LLAL1	4	3.8
LLAL2	31	29.2
LMAM1	4	3.8
LMAM2	1	0.9
LMAM4	5	4.7
MEDULOBLASTOMA	2	1.9
NEUROBLASTOMA	13	12.3
OSTEOSARCOMA	7	6.6
RABDOMIOSARCO	11	10.4
RETINOBLASTOMA	1	0.9
SARCOMA EWING	1	0.9
SARCOMA HEPAT	5	4.7
TUMOR NEUROEC	3	2.8
Total	106	100.0

*F= frecuencia

En 37 (34.9%) eventos se documentó datos de respuesta inflamatoria sistémica, un porcentaje igual presentó sepsis grave y 24 (22.6%) choque séptico. Teniendo en cuenta la definición de infección nosocomial 33 (31,1%) cursaron con eventos adquiridos intrahospitalariamente.

En el 58.5% (56) de los eventos infecciosos el tratamiento inicial correspondió a cefalosporina de cuarta generación y aminoglucósido (cefepima y amikacina) el cual corresponde a nuestro esquema de primera línea en el paciente oncológico con fiebre y neutropenia sin datos de choque séptico. En el 21.7% (20) de los casos se uso carbapenémico con glucopéptido (meropenem – vancomicina), esquema utilizado en nuestra

institución en el caso de pacientes oncológicos con choque séptico. En cuatro de los pacientes con esquema de choque séptico se utilizó un antimicótico a su ingreso ante proceso fúngico asociado probable.

En 30 eventos (28.3%) se realizó algún cambio en el manejo antimicrobiano, expresado como escalamiento, des-escalamiento y/o asociación de otro medicamento.

Del total de eventos infecciosos 26 (25%) presentaron neutropenia, 44 (41.5%) neutropenia profunda y 33 (31.7%) no presentaron neutropenia.

La relación de días Así mismo, 74 (69.8%) presentaron trombocitopenia en diferentes grados.

En 55 (53.8%) de los eventos no hubo un foco infeccioso aparente; en los restantes se documentaron 7 (12.7%) episodios de neumonía, 6 (10.9%) colitis neutropénicas, 5 (9%) infecciones relacionadas a catéter confirmada o sospechada, 4 (7.2%) episodios de varicela, 4 (7.2%) de celulitis, 3 (5.4%) de mucositis. Otras patologías fueron descritas en una ocasión, tales como absceso perianal, sinusitis, esofagitis, infección de herida quirúrgica

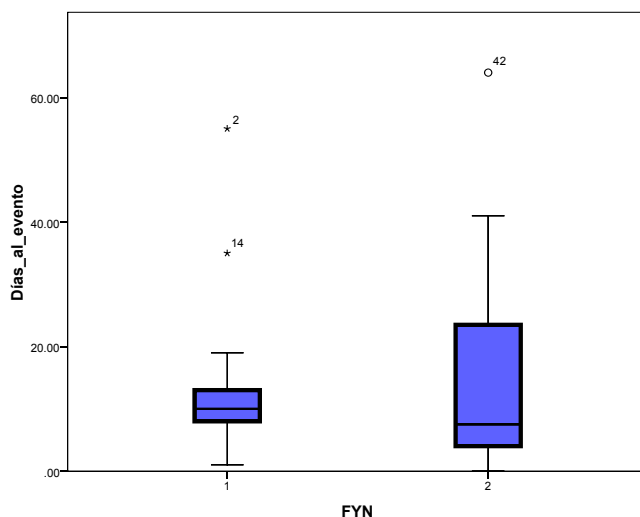
Las infecciones nosocomiales correspondieron a 33 (31.1%) eventos, dentro de los cuales encontramos 5 (15.1%) infecciones relacionadas a catéter venoso central sospechada o confirmada, 4 (12.1%) neumonías, 3 (9%) eventos de varicela, 2 (6%) eventos de mucositis y 1 (3%) evento de celulitis, esofagitis, infección de herida quirúrgica y sinusitis.

Dentro de las complicaciones descritas la más frecuente fue la necesidad de transfusiones sanguíneas en 28 (26.4%) e ingreso a la unidad de cuidados intensivos más transfusiones en 13 (12.3%) eventos. Otras complicaciones menos frecuentes incluyeron coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal, derrame pleural y disfunción orgánica múltiple.

Se obtuvieron 11 (9.8%) aislamientos microbiológicos, cifra que se encuentra por debajo de las registradas en otras series, donde el porcentaje de aislamiento es alrededor del 20 - 30%. 54.5% (6) correspondió a cocos Gram positivos: 3 *S. epidermidis*, 2 *E. faecium* y 1 *S. aureus*. Los bacilos Gram negativos fueron: 1 *E. aerogenes*, 1 *E. cloacae*, 1 *E coli*, y 1 *K. pneumoniae*. Se tuvo 1 aislamiento de *Candida albicans*.

Durante el estudio hubo una defunción por choque séptico y disfunción orgánica múltiple. 2 de los paciente estudiados por eventos infecciosos fallecieron posterior a la resolución del mismo por progresión de la enfermedad de base.

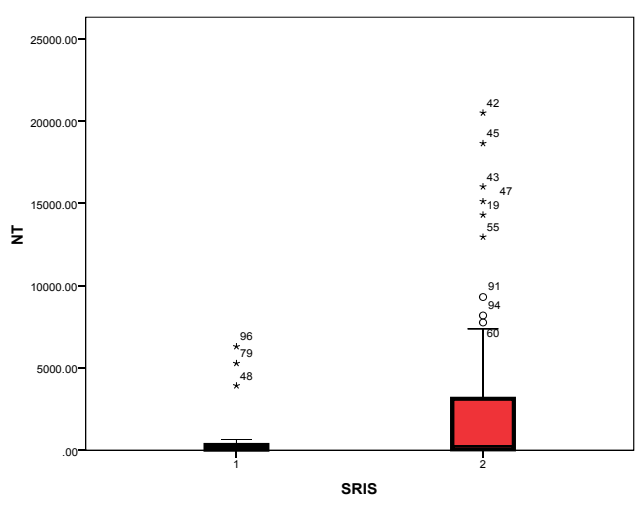
La presencia o ausencia de fiebre y neutropenia respecto a los días entre la más reciente quimioterapia y el día del evento infeccioso, tuvo una media de 11.1 y 12.8 días respectivamente (p 0.000, y DS de 6.67 vs 15.83), como se esquematiza en la gráfica 1.



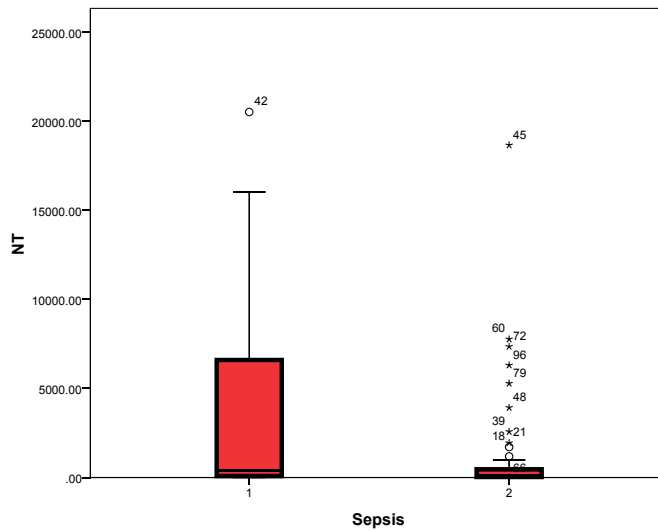
Gráfica 1. Distribución del número de días entre la fecha de la más reciente quimioterapia y el evento infeccioso, en relación al diagnóstico de fiebre y neutropenia.

Dentro de los eventos infecciosos en los cuales se documentó fiebre y neutropenia, el promedio de recuento absoluto de neutrófilos (RAN) fue de 204. El promedio de RAN en pacientes con respuesta inflamatoria sistémica fue de 563 (máximo de 6300) (p 0.000), en los pacientes con sepsis grave el promedio de RAN fue 3862 (máximo de 20501) (p 0.000) y en pacientes con choque séptico el promedio de RAN fue 1772 (máximo de 18644) (p 0.528). (Gráficas 2, 3 y 4)

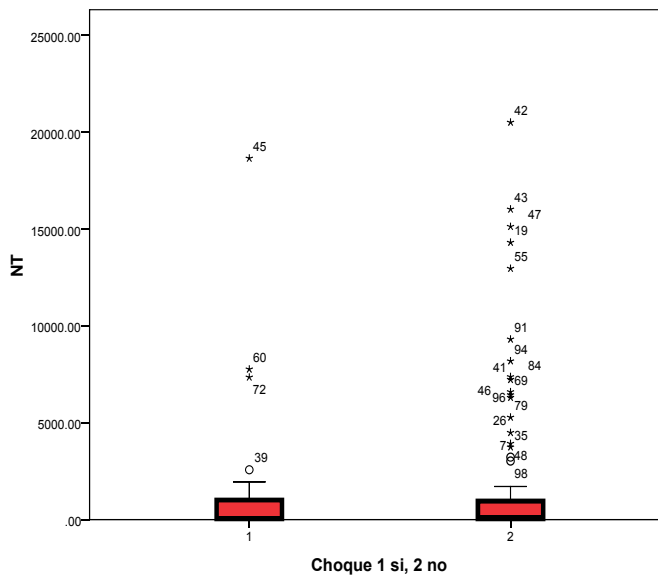
Sin embargo, no hubo una distribución homogénea en ninguno de los grupos y en todos se incluyeron pacientes con cifras extremas como se observa en las gráficas 2, 3 y 4, por lo anterior no pudimos asociar el valor de neutrófilos absolutos con un mayor riesgo de infección en ninguno de ellos. Es posible, que con una muestra más grande que la presentada en el actual estudio sea posible homogenizar la muestra y los valores distantes de la media tengan menor impacto en los resultados, ya que los resultados actuales presentan DS de 3.3, 11.91 y 9.22 respectivamente.



Gráfica 2. Distribución del valor de neutrófilos absolutos con respecto a los eventos de SIRS.

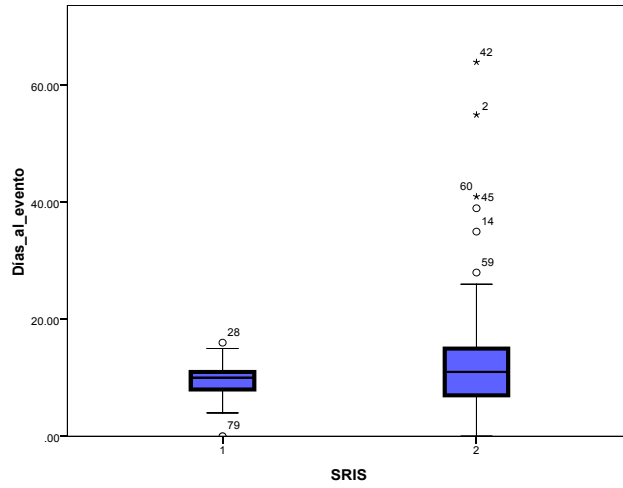


Gráfica 3. Distribución del recuento de neutrófilos absolutos con respecto a los eventos de sepsis.

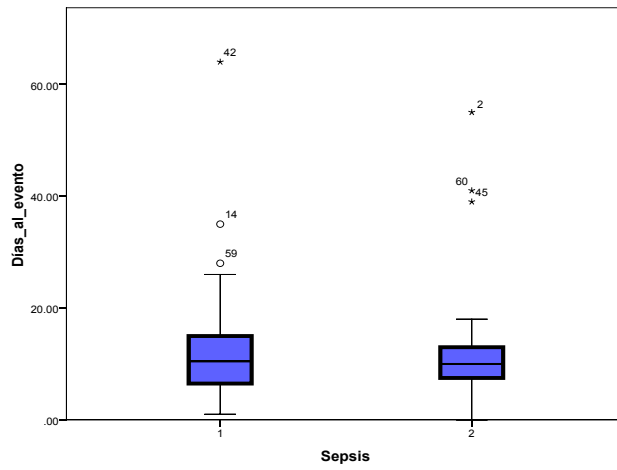


Gráfica 4. Distribución del recuento de neutrófilos absolutos con respecto a los eventos de choque séptico

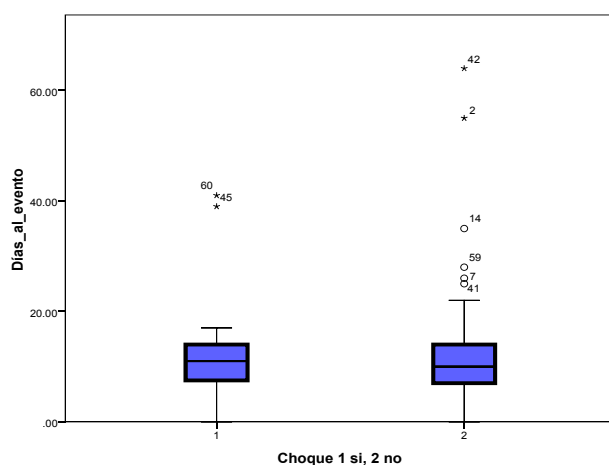
El número de días entre la más reciente quimioterapia y el inicio del evento infeccioso con relación al cuadro clínico fue para el grupo de respuesta inflamatoria sistémica en promedio 9.4 días (p 0.001), con sepsis 12.9 días (p 0.016) y con choque séptico 12.6 días (p 0.863). (Gráficas 5, 6 y 7).



Grafica 5. Distribución del número de días entre la fecha de la más reciente quimioterapia y el evento infeccioso, en relación al cuadro clínico de SIRS.

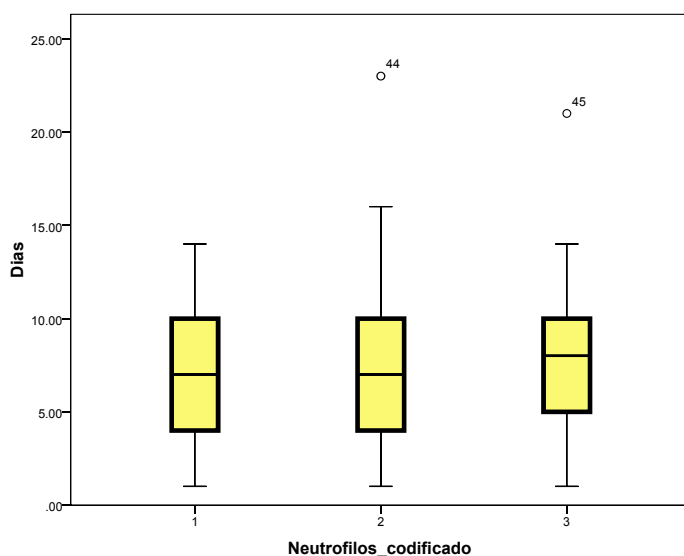


Gráfica 6. Distribución del número de días entre la fecha de la más reciente quimioterapia y el evento infeccioso, en relación al diagnóstico de sepsis.



Gráfica 7. Distribución del número de días entre la fecha de la más reciente quimioterapia y el evento infeccioso, en relación al diagnóstico de choque séptico.

Se realizó análisis de varianzas (ANOVA) para conocer si existían diferencias estadísticamente significativas entre los días a partir de la última quimioterapia al evento infeccioso, estratificando a los pacientes de acuerdo a su número de neutrófilos (con neutropenia, neutropenia profunda y sin neutropenia). Se obtuvo una p de 0.619 lo que demuestra que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los días entre los grupos comparados.



Gráfica 8. Análisis ANOVA entre los días con respecto a la más reciente quimioterapia y RAN.

A pesar que en la mayoría de los eventos infecciosos el tratamiento fue administrado de forma hospitalaria, en nueve eventos se completó de forma ambulatoria, el esquema utilizado en 5 casos correspondió a amoxicilina con ácido clavulánico y ciprofloxacina, el cual está acorde a las guías de manejo de fiebre y neutropenia internacionales.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizaron 104 eventos infecciosos en 56 pacientes oncológicos hospitalizados en la sala de oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con y sin neutropenia. 44 (41.5%) con neutropenia profunda.

De los 104 eventos infecciosos, 79 (74.5%) cursaron con el diagnóstico de fiebre y neutropenia y 40 (38.46%) tenían un foco infeccioso evidente. Coincide con lo descrito en la literatura en la cual la mayoría de los procesos infecciosos carecen de sitio primario de infección y que corresponden a bacteriemias primarias en un huésped susceptible.

Dentro de las infecciones nosocomiales 5 fueron infección relacionada a catéter sospechada o confirmada, representando un 15.1% del total, el cual es un porcentaje elevado de una infección que con un adecuado manejo estéril del catéter puede ser prevenible. Respecto a los aislamientos, llama la atención que en nuestro estudio identificamos 2 bacilos Gram negativos (*E. cloacae* y *E. aerogenes*) los cuales contrastan con la literatura de países desarrollados en la cual usualmente corresponden en mayor porcentaje a cocos Gram positivos.

De los 4 casos de varicela 3 fueron de adquisición nosocomial durante momentos en que la sala de oncología se encontraba cerrada por varicela. Si bien los pacientes oncológicos presentan un compromiso inmunológico de base, es conocido el incremento de la morbilidad y complicaciones de la varicela en este grupo de pacientes. El mecanismo de transmisión de la

varicela es aéreo y por contacto, por lo que si no se realizan las adecuadas medidas de aislamiento de los pacientes con varicela (habitaciones únicas, lavado de manos frecuente, mínimo flujo de personas), se tiene un mayor riesgo de diseminar la enfermedad como creemos que sucedió en estos casos.

En total hubo 7 casos de neumonía, cuatro de ellos nosocomiales, una complicada con empiema.

Un porcentaje importante de las infecciones (31%) se catalogaron como nosocomiales, lo cual debe generar una reflexión en cuanto a aumentar o implementar medidas de prevención de infecciones, tales como el apego al lavado de manos, cumplimiento de medidas de aislamiento, protocolos de manipulación y curación de dispositivos invasivos, como catéteres venosos, sondas urinarias, entre otros; así como reevaluar las razones de larga estancia hospitalaria, los casos en que sea posible reducir la misma ; en el manejo ambulatorio, considerar si los filtros para identificar pacientes en riesgo aumentado de infección al momento de administración de quimioterapia son adecuados, este último punto, teniendo en cuenta que se presentaron dos casos en los cuales el inicio del evento infeccioso correspondió a las primeras 24 horas posterior a la administración de la misma.

Los eventos que cursaron con datos de respuesta inflamatoria y sepsis grave presentaron p (0.001 y 0.016) significativa con respecto a los días de la más reciente quimioterapia y el inicio del evento infeccioso. Sin embargo, en el caso de los pacientes con choque séptico la media del tiempo entre la reciente quimioterapia y el evento infeccioso fue de 12.66 días, con una desviación estándar amplia de 9.22 (p de 0.863). Esta amplia desviación de días se explica porque algunos de los pacientes con choque séptico tenían una larga estancia intrahospitalaria sin haber recibido quimioterapia reciente.

De lo anterior se puede considerar que si excluimos los 2 casos erróneamente diagnosticados, el 90.9% de los pacientes oncológicos con choque séptico, recibieron el esquema de primera línea recomendado por las guías de nuestro hospital y por centros de referencia internacionales.

Del total de eventos infecciosos 29 (28.3%) requirieron cambio del esquema antimicrobiano, de los cuales el 11 (37.8%) fue por ruta crítica, 4 (13.7%) tenían manejo de choque y requirieron adición de antimicótico, 5 (20.6%) se cambio el esquema a tratamiento dirigido a foco, 2 (6.8%) se adicionó antiviral, en 2 (6.8%) se utilizo terapia de des-escalamiento. Los restantes 4 (13.7%) episodios, son los que más preocupan, ya que corresponden a pacientes que evolucionan a choque séptico. No se pudo encontrar una correlación respecto al tiempo de su más reciente quimioterapia ya que esta variable fue tan diferente como de 1 a 9 días y el escalamiento del antibiótico fue en promedio a lo 3.5 días. Tres de estos cuatro eventos fueron de adquisición nosocomial, sin que sus cifras de neutrófilos y plaquetas fueran orientadoras de la gravedad del cuadro.

De estos cuatro eventos más que conclusiones, encuentro interrogantes que considero pueden ser importantes hacia futuro, tales como si hubo o no error de apreciación en la valoración inicial, hay algún factor de alto riesgo no identificado, los reactantes de fase aguda hubieran sido de utilidad o simplemente correspondieron a la evolución natural de su episodio? Pero llama de forma muy fuerte la atención el que tres de cuatro sean nosocomiales, lo cual va de la mano del porcentaje importante de infecciones nosocomiales en este estudio. En la literatura se encuentran cifras dispares que van de tasas anuales entre 5.4 y 14.1% en China en una serie de 21456 pacientes, hasta 37.9% en una serie más pequeña de 116 pacientes, aunque por el tipo de estudio no es posible obtener nuestra incidencia de infecciones nosocomiales, nuestra cifra se ubicaría hacia las cifras altas con relación a lo descrito. Las medidas de prevención deben ir encaminadas en especial a reducir el riesgo de infección, tales como lograr una cultura del lavado de

manos, reducir el personal encargado de la manipulación de catéteres endovenosos, esclarecer protocolos de manejo y cuidado de los mismos.

CONCLUSIONES

Los episodios infecciosos son frecuentes en la población de pacientes oncológicos del Hospital Infantil de México, como es esperado por su patología de base; con un porcentaje observado de infecciones nosocomiales que si bien, está dentro de las cifras reportadas por algunos centros, corresponde con las más altas citadas y por lo mismo no ideales.

En la población de estudio no se encontraron diferencias significativas en cuanto a sexo, edad, tipo de tumor, recuento absoluto de neutrófilos, ni tiempo transcurrido entre la más reciente quimioterapia y el inicio del evento infeccioso.

A pesar que existen múltiples reportes que analizan la asociación inversa entre el recuento absoluto de neutrófilos y el riesgo de infección, así como de mala evolución, en este estudio no hubo hallazgo similar, posiblemente secundario a que se incluyeron todos los eventos infecciosos y no exclusivamente los correspondientes a fiebre y neutropenia, es posible que un estudio con una población mucho más amplia arroje resultados más concluyentes.

En 80.2% de los eventos analizados se utilizaron los esquemas de tratamiento antimicrobiano empírico de primera línea; del total de eventos 28.3 requirieron algún cambio de esquema antibiótico, el 10.7% correspondió a cambio por ruta crítica y 3.79% por choque séptico, de lo anterior podemos inferir que en el HIM aún hay respuesta adecuada a la actual primera línea de antibiótico.

No es posible por el diseño del estudio establecer la frecuencia de infecciones nosocomiales para poder compararnos con otros centros, sin embargo el porcentaje fue alto, lo cual debe generar una reflexión sobre las medidas preventivas de enfermedad infecciosa en estos pacientes, tales como lavado de manos exhaustivo, disminución flujo de personal tanto externo como interno, uso de soluciones antisépticas adecuadas, medidas de aislamiento dentro de las recomendaciones internacionales, estandarización de la técnica de manipulación y curación de dispositivos de invasión y limitación del tipo de personal a cargo de estas actividades.

Otro punto a considerar, es la importancia de la valoración estricta en el momento del inicio de quimioterapia, para evitar su administración en pacientes que pudieran estar debutando con un nuevo evento infeccioso.

BIBLIOGRAFIA

1. Steffen Engelhart. Surveillance for nosocomial infections and fever of unknown origin among adult hematology-oncology patients. *Infection control and hospital epidemiology* Vol 23 N°5 2002. P244-248.
2. Fajardo – Gutierrez A. Mortalidad por cáncer en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex.* Vol 62. Enero-febrero 2005.
3. Simon A. Healthcare – associated infections in pediatric cancer patients. *BMC infectious diseases* 2008, 8:70. Bonn Germany.
4. E J Asturias. Evaluation of six risk factors for the development of bacteremia in children with cancer and febrile neutropenia. *Current oncology* Vol 17·2.
5. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J clin oncol* 2001; 19: 3415 – 21.
6. Castagnola E. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Inf Dis* 2007; 45. 1296 – 1304.
7. Wisplinghoff H. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *BSI in US CID* 2004: 39 (August) 309.
8. Hamidah A. Cefepime plus amikacin as initial empirical therapy of febrile neutropenia in paediatric cancer patients. *Singapore Med J* 2007; 48(7): 615.
9. Hakim H. Etiología y curso clínico de la neutropenia febril en niños con cáncer. *J pediatr hematol oncol.* 2009 sept; 31(9): 623-629.
10. Lautaro Vargas P. Cáncer en pediatría. Aspectos generales. *Rev. chil. pediatr.* v.71 n.4 Santiago jul. 2000
11. Cordonnier C. Risk factors for Gram-negative bacterial infections in febrile neutropenia. *Haematologica* 2005; 90:1102-1109.
12. Maria E. Santolaya, MD. Predictors of Severe Sepsis Not Clinically Apparent During the First Twenty-Four Hours of Hospitalization in Children With Cancer, Neutropenia, and Fever A Prospective, Multicenter Trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal* • Volume 27, Number 6, June 2008 .

13. Paige Johnson. Fever and Neutropenia in the Pediatric Oncology Patient , MSN, RN.
14. Yanahara Solís. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004- 2009. *Rev Chil Infect* 2012; 29 (2): 156-162.
15. Steffen Engelhart, md., H. Kramer, md, mph, phd. Surveillance for nosocomial infections and fever of unknown origin among adult hematology–oncology patients. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Vol. 32, No. 11 (November 2011), pp. 1079-1085.
16. Hilmar Wisplinghoff . Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study.. *CID* 2004;39 (1 August) • 309.
17. Michael H Kramer . Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland Arne Simon,. *BMC Infectious Diseases* 2008, 8:70.
18. Antonio Piralla Multicenter nosocomial outbreak of parainfluenza virus type 3 infection in a pediatric oncohematology unit: a phylogenetic study., *Haematologica* 2009, 94(6).
19. Ottavio Ziino Outpatient management of febrile neutropenia in children with cancer... *Pediatric Reports* 2011; 3:e8.
20. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. Phillips et al. *BMC Medicine* 2012, 10:6 .
21. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America
22. Alison G. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(4):e56–e93
23. Susanna Livadiotti A survey on hematology-oncology pediatric AIEOP centers: prophylaxis, empirical therapy and nursing prevention procedures of infectious complications. *Haematologica* 2012 ;97(1).
24. Wang, MD Nosocomial Infections Among Aihua Pediatric Hematology Patients Results of a Retrospective Incidence Study at a Pediatric Hospital in China. *J Pediatr Hematol Oncol* □ Volume 30, Number 9, September 2008
25. Robert S Phillips. Predicting infectious complications in neutropenic children and young people with cancer . *Systematic Reviews* 2012, 1:8.
26. Ann Chang. Minimizing Complications Related to Fever in the Postoperative Pediatric Oncology Patient. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2006 23: 7.5
27. NORMA Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales.

INDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Edades de presentación de tumores en la infancia.

Tabla 2. Síndromes genéticos asociados a cáncer.

Tabla 3. Etiologías infecciosas en niños con neutropenia febril.

Tabla 4. Distribución de eventos infecciosos por tipo de tumor.

Tabla 5. Distribución de los procesos infecciosos por tipo de tumor.

Gráfica 1. Distribución del número de días entre la fecha de la más reciente quimioterapia y el evento infeccioso, en relación al diagnóstico de fiebre y neutropenia

Gráfica 2. Distribución del valor de neutrófilos absolutos con respecto a los eventos de SIRS.

Gráfica 3. Distribución del valor de neutrófilos absolutos con respecto a los eventos de sepsis.

Gráfica 4. Distribución del valor de neutrófilos absolutos con respecto a los eventos de choque séptico.

Gráfica 5. Distribución del número de días entre la fecha de la más reciente quimioterapia y el evento infeccioso, en relación al cuadro clínico de SIRS

Gráfica 6. Distribución del número de días entre la fecha de la más reciente quimioterapia y el evento infeccioso, en relación al cuadro clínico de SIRS

Gráfica 7. Distribución del número de días entre la fecha de la más reciente quimioterapia y el evento infeccioso, en relación al cuadro clínico de SIRS

ANEXO 1

Terminología relacionada con el estudio de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana

Catéter venoso central (CVC). Presencia de un dispositivo endovascular para la administración de líquidos intravenosos en un vaso sanguíneo de la circulación central.

Otros dispositivos invasivos. Presencia de un dispositivo dentro del organismo del paciente diferente a un CVC.

Procedimientos quirúrgicos. Realización de alguna cirugía previa al aislamiento.

Caso de infección nosocomial: a la condición localizada o generalizada resultante de la reacción adversa a la presencia de un agente infeccioso o su toxina, que no estaba presente o en periodo de incubación en el momento del ingreso del paciente al hospital y que puede manifestarse incluso después de su egreso.

Factores de riesgo de infección nosocomial: a las condiciones que se asocian con la probabilidad de ocurrencia de infección nosocomial dentro de las que se encuentran el diagnóstico de ingreso, la enfermedad de base o enfermedades concomitantes del paciente, el área física, procedimientos diagnósticos y terapéuticos, el propio sistema hospitalario, políticas, el paciente mismo, la presencia de microorganismos o sus toxinas, la falta de capacitación, disponibilidad del personal, de evaluación, garantizar los insumos, la estandarización de los procesos y la calidad de éstos.

Periodo de incubación, al intervalo de tiempo entre la exposición y el inicio de signos y síntomas clínicos de enfermedad en un huésped hospitalario.

Prevención de infección nosocomial, a la aplicación de medidas para evitar o disminuir el riesgo de adquirir y/o diseminar las infecciones nosocomiales.

Riesgo de infección nosocomial, a la probabilidad de ocurrencia de una infección intrahospitalaria.

Bacteriemia.

Es la que se presenta con síntomas de infección localizados a cualquier nivel con hemocultivo positivo.

Bacteriemia relacionada a catéter venoso central. Hemocultivos cualitativos incubados con sistema automatizado obtenidos a través del catéter y de punción periférica con tiempo de positividad de más de dos horas (catéter periférico) o cuantitativos 10³ UFC (catéter periférico) más datos de respuesta inflamatoria sistémica.

ANEXO 2. Hoja de recolección de datos

REGISTRO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LA SALA DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ POR PATOLOGIA INFECCIOSA

Llenar este formato cada vez que se tome un hemocultivo central, un hemocultivo periférico o ambos.

Caso Número: _____ Hemocultivo: Central Periférico Fecha _____

Hora: _____

Nombre de quien realiza el procedimiento _____

Nombre: _____	Registro: _____
Fecha de ingreso: dd/mm/aa _____	Sexo: masculino <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/>
Edad: _____	DIAGNOSTICO ONCOLOGICO
Catéter No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Central <input type="checkbox"/> Periferico <input type="checkbox"/>	Días catéter a la toma del hemocultivo _____

Fecha de diagnóstico oncológico _____

Fase de tratamiento: 1. Inducción _____ 2. Recaída _____ 3. Remisión _____

Nombre protocolo de quimioterapia: _____ Fecha de más reciente quimioterapia _____

ACT	ADR	ARAC	ASP	CFA	CDDP	DAUNO	HDMTX	6MP	PDN	VCR	DEXA	MITOX	VP16	IFOS

OTRO: _____

ACT: actinomicina, ADR: doxorubicina/adriamicina, ARAC: citarabina, ASP asparaginasa, CFA ciclofosfamida, CDDP cisplatino, DAUNO daunorrubicina, HDMTX altas dosis de metotrexate, 6MP mercaptopurina, PDN prednisona, VCR vincristina, DEXA dexametasona, MITOX mitoxantrona, VP16 etopósido, IFOS ifosfamida

DIAGNOSTICO INFECTOLOGICO

DIAGNOSTICO	SI	NO	DIAGNOSTICO	SI	NO
Fiebre y neutropenia			neumonía		
Sepsis sin foco			Colitis neutropénica		
Sepsis con foco			Infección urinaria		
Choque séptico rta. líquidos			Infección relacionada a catéter		
Choque séptico rta. aminas			celulitis		
Choque refractario			Infección por hongos		
Disfunción multiorgánica			virus		
OTROS			otros		

Infección por hongos/virus: Cuál _____

Otra: Cuál _____

INFECCION NOSOCOMIAL	SI	NO
-----------------------------	----	----

DATO CLINICO	SI	NO	VALOR	DATO CLINICO	SI	NO	VALOR
Taquicardia				Fiebre/hipotermia			
Taquipnea				Aumento O2			
Hipotensión				Aumento aminas			
Mala perfusión							

EF:

Oxígeno suplementario: Días: _____

FASE 1	FASE 2	FASE 3

DISPOSITIVO	SI	NO	DIAS	DISPOSITIVO	SI	NO	DIAS
Tubo orotraqueal				Sonda vesical			
Catéter venoso central				Sonda pleural			
Catéter puerto				Sonda mediastinal			
Derivación ventrículo-peritoneal				Sonda abdominal			

ANTIMICROBIANOS	FECHA INICIO	FECHA FINAL	DIAS

Pruebas de laboratorio más cercanos a la fecha del hemocultivo:

PRUEBA	VALOR	PRUEBA	SI	NO
Leucocitos		Leucocitosis/leucopenia		
Neutrófilos		Neutropenia		
		Neutropenia profunda		
Bandas		Bandemia		
Hb		Anemia		
Plaquetas		Trombocitopenia		
PCT		Aumentada		
PCR		Aumentada		
pH		Acidosis metabólica		
Ag galactomanano				
Ag candida				
RespiFinder				

Otras: _____

HEMOCULTIVOS

	Bact-Alert	Vitek 2
Central: H-		
Periférico: H-		

OTROS CULTIVOS

FECHA	ORIGEN	+ / -	FECHA	ORIGEN	+ / -

AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO

FECHA	ORIGEN MUESTRA	MICROORGANISMO	TRATAMIENTO EL DIA DE LA TOMA	TRATAMIENTO ACTUAL

 SUSCEPTIBILIDAD: S: SENSIBLE, I: INTERMEDIO, R: RESISTENTE,

MICROORGANISMO	VA N	OX A	AM K	CEF E	CEFTA Z	PIPTA Z	IM I	CIPR O	LEV O		

 COMPLICACIONES GENERALES

COMPLICACION	SI	NO	FECHA
ALTERACIÓN CONCIENCIA			
ARRITMIA			
SANGRADO (TRANSFUSION)			
INSUFICIENCIA CARDIACA			
COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA			
CUIDADO INTENSIVO			
FALLA RENAL			
OTRAS			

 EVOLUCION VIVO MUERTO