



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**

HOSPITAL DEL NIÑO Y DESARROLLO INTEGRAL DE LA FAMILIA (DIF) HIDALGO

TEMA

**“ETIOLOGÍA Y CURSO CLÍNICO DE LAS INFECCIONES EN PACIENTES CON
TUMORES SÓLIDOS EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF DE PACHUCA,
HIDALGO DEL 2006 A OCTUBRE DEL 2014”**

**QUE PRESENTA LA MÉDICO CIRUJANO
LORENA ISLAS MORALES**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

**DRA. ALICIA HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
CATEDRÁTICA TITULAR DEL PROGRAMA**

**DRA. BEATRIZ ADRIANA SÁNCHEZ REYES
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIATRICA**

ASESOR DE TESIS CLÍNICO

**DR. ALBERTO VIZUETH MARTÍNEZ
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD
ASESOR DE TESIS METODOLÓGICO**



**PERIODO DE LA ESPECIALIDAD
2011-2014**

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión la Tesis titulada:

“ETIOLOGÍA Y CURSO CLÍNICO DE LAS INFECCIONES EN PACIENTES CON TUMORES SÓLIDOS EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF DE PACHUCA, HIDALGO DEL 2006 A OCTUBRE DEL 2014”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA, QUE SUSTENTA LA MÉDICO CIRUJANO:

LORENA ISLAS MORALES

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C.ESP. JOSÉ MARÍA BUSTO VILLARREAL
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD DE LA U.A.E.H.

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA
DEL ICSa

M.C. ESP. NORMA PATRICIA REYES BRITO
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DR. SERGIO LÓPEZ DE NAVA Y VILLASANA
ASESOR UNIVERSITARIO

DR. MARIO ISIDORO ORTÍZ RAMÍREZ
PROFESOR INVESTIGADOR
Y ASESOR UNIVERSITARIO

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO Y DESARROLLO INTEGRAL DE LA FAMILIA DIF HIDALGO

DR. MARCO ANTONIO ESCAMILLA ACOSTA
DIRECTOR DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

DR. JERÓNIMO MARTÍNEZ TREJO
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF

DRA. ALICIA HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
CATEDRÁTICA TITULAR DEL PROGRAMA

DRA. BEATRIZ ADRIANA SÁNCHEZ REYES
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
ASESOR DE TESIS CLÍNICO

DR. ALBERTO VIZUETH MARTÍNEZ
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD
ASESOR DE TESIS METODOLÓGICO



**U A E H
BIBLIOTECA**

**Dedicado a todos los niños,
que con su alegría iluminan nuestro andar
y nos renuevan cada día.**

AGRADECIMIENTOS

A Dios Nuestro Señor.

A mi familia por su amor, su ejemplo de superación cada día y formación de buenos valores, por su apoyo y comprensión.

A mi madre por su valor y fortaleza.

A Mahanaim A. López R. por su invaluable compañía y apoyo incondicional.

A la Dra Beatriz A. Sánchez Reyes ya que sin ella esto no hubiese sido posible; gracias por sus conocimientos brindados, por su confianza y paciencia; pieza clave para la exitosa culminación de ésta meta.

Al Dr Alberto Vizueth M. por su acertada y valiosa dirección del presente trabajo, por su tiempo y paciencia.

A mis maestros, compañeros y amigos por sus enseñanzas, consejos y ayuda.

Al Hospital del Niño DIF por brindarme la oportunidad de superarme como persona y como profesionista.

A todos ustedes, MIL GRACIAS.

ÍNDICE

	Página
1.- Agradecimientos.....	3
2.- Resumen	5
3.- Abstract	6
4.- Marco Teórico	7
6.- Marco Referencial.....	41
7.- Planteamiento del Problema.....	46
8.- Resultados	47
9.- Discusión.....	61
10.- Conclusiones.....	63
11.- Bibliografía.....	65

RESUMEN

Introducción: Las infecciones asociadas a fiebre y neutropenia en el paciente oncológico constituyen una urgencia oncológica frecuente; en nuestro hospital ésta complicación se presenta hasta en el 43% de los pacientes con tumores sólidos. El conocimiento de los gérmenes aislados propios de cada hospital ayuda a implementar un tratamiento empírico oportuno y eficaz.

Objetivos: Analizar los agentes etiológicos su así como el curso clínico y frecuencia de las infecciones asociadas a fiebre y neutropenia en los pacientes con tumores sólidos en el Hospital del Niño DIF de Pachuca. Así como determinar el patrón de sensibilidad y resistencia de los agentes etiológicos aislados.

Material y métodos: Se analizaron de manera retrospectiva 212 expedientes del Hospital del Niño DIF de los pacientes con tumores sólidos que hayan presentado la definición operacional de infección durante un periodo comprendido de enero del 2006 a octubre del 2014

Resultados: Se encontró que el 43% de los pacientes con tumor sólido presentaron uno o más episodios de infección (neutropenia y fiebre); con una relación de 2.4 eventos por pacientes. El rhabdomiosarcoma fue el tumor con más números de eventos, seguido del osteosarcoma, linfoma no Hodgkin y sarcoma de Ewing. Los factores de riesgo más frecuentes en nuestra población fueron el antecedente de administración de quimioterapia, presencia de catéter venoso central, conteo plaquetario $<50\,000/\text{mm}^3$ y la presencia de metástasis. El 58% no presentaron foco de infección. La mucositis fue la causa más frecuente en los pacientes con foco clínico. El 31% presentó infección nosocomial. El 78% egresó a su domicilio y de estos el 48% lo hicieron en menos de 7 días. Se registraron complicaciones en 24%, el choque séptico fue la principal causa. Se registró la presencia de bacteriemia en 21.5% (45 eventos). Los gérmenes aislados con mayor frecuencia fueron los bacilos gramnegativos, siendo *Escherichia coli* el más frecuente. El porcentaje de resistencia de los bacilos gramnegativos a ceftriaxona fue del 38%; con sensibilidad del 100% a amikacina, imipenem y meropenem; y 87% a cefepime y ciprofloxacino y 83% a cefotaxima. Los cocos grampositivos fueron resistentes en un 75% a clindamicina; con sensibilidad del 100% a vancomicina, rifampicina, teicoplanina y linezolid.

Conclusiones: Los episodios infecciosos con fiebre y neutropenia son frecuentes en los pacientes con tumores sólidos del Hospital del Niño DIF. El diagnóstico infectológico más frecuente es fiebre sin foco infeccioso evidente. El tumor que presentó más eventos de infección fue el rhabdomiosarcoma. El porcentaje de infecciones nosocomiales observadas en este estudio es similar a las cifras reportadas por otros centros hospitalarios. La complicación más frecuente fue el choque séptico. El agente etiológico más frecuente son los bacilos gramnegativos, siendo *Escherichia coli* la más común. Existiendo cada vez más, resistencia a las cefalosporinas de 3ra generación y lincosamidas; sin embargo no se logró la toma de sensibilidad a todas las cepas, por lo que el reporte se debe tomar con reserva.

ABSTRACT

Introduction: Infections associated with fever and neutropenia in patients with cancer are a common oncologic emergencies; in our hospital represents 43% of patients with solid tumors. Knowledge of own isolated pathogens in hospital helps implement timely and effective empiric treatment.

Objectives: Analyze the etiologic agents and their clinical course and frequency associated with fever and neutropenia in patients with solid tumors and infections in the Children's Hospital of Pachuca DIF. And determine the pattern of sensitivity and resistance of the isolated bacteria.

Material and methods: We retrospectively analyzed 212 files DIF Children's Hospital of patients with solid tumors who submitted the operational definition of infection over a period from January 2006 to October 2014.

Results: We found 43% of solid tumor patients had one or more episodes of infection (neutropenia and fever); with a relation of 2.4 events per patient. Rhabdomyosarcoma tumor was the most number of events, followed by osteosarcoma, No Hodgkin Lymphoma and Ewing's sarcoma. The most common risk factors in our population were history of chemotherapy, presence of central venous catheter, platelet count $<50,000 / \text{mm}^3$ and the presence of metastases. 58% had no source of infection. Mucositis was the most common cause in patients with a clinical focus. 31% had nosocomial infection. 78% egress to his home and of these, 48% did so in less than 7 days. Complications occurred in 24%, septic shock was the main cause. The presence of bacteremia occurred in 21.5% (45 events). The most frequently isolated bacteria were gram-negative bacilli, *Escherichia coli* being the most frequent. The resistance of gram-negative bacilli to ceftriaxone was 38%; with 100% sensitivity to amikacin, imipenem and meropenem; and 87% to cefepime and ciprofloxacin and 83% to cefotaxime. Positive cocci were resistant 75% to clindamycin; with 100% sensitivity to vancomycin, rifampicin, teicoplanin and linezolid.

Conclusions: Infectious episodes with fever and neutropenia are frequent in patients with solid tumors in Children's Hospital DIF. The most frequent diagnosis patient's infection is fever without obvious source of infection. The tumor presented more events of infection was rhabdomyosarcoma. The percentage of nosocomial infections observed in this study is similar to the figures reported by other hospitals. The most common complication was septic shock. The most common etiologic agents are gram-negative bacilli, *Escherichia coli* being the most common. Existing increasingly resistant to 3rd generation cephalosporins and lincosamides; however taking all strains sensitivity was not achieved, so the report should be taken with reserve.

MARCO TEORICO

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define al "cáncer" como un término genérico para un grupo de más de 100 enfermedades malignas que pueden afectar a cualquier parte del organismo¹; es la generación rápida de células anormales diseminándose a otros órganos dando lugar a formación de metástasis². El factor causal es multifactorial, mutaciones somáticas en 85% de los casos y 15% transmitido por genes; existe evidencia que es resultado de mutaciones en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de células tumorales³.

Todos los tipos de cáncer, tienen un proceso patológico común, las células cancerosas, crecen descontroladamente, adquiriendo la capacidad de invadir órganos vecinos proceso denominado metástasis. A medida que el cáncer se va extendiendo, consume cada vez, mayor parte de los nutrientes y destruye órganos, huesos y debilita sus defensas contra otras enfermedades⁴.

El cáncer infantil representa un grave problema de salud pública. Es la segunda causa de muerte en niños de 5 a 14 años, según el Sistema Nacional de Información en Salud. En el país se registran más de 4,000 casos al año y, globalmente, esta cifra asciende a 175,000, según cifras del proyecto GLOBOCAN 2008, de la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) perteneciente a la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁵.

Antecedentes Históricos

Una de las primeras evidencias de cáncer que se tienen registradas son de masas tumorales encontradas en los huesos fosilizados de hombres prehistóricos que datan de hace más de 1.5 millones de años. Se tienen registros de momias egipcias con carcinoma nasofaríngeo y sarcoma osteogénico que datan de hace 5 000 años aproximadamente. Fueron los egipcios que reconocieron por primera vez que había distintos tipos de tumores, los cuales debían ser tratados de formas distintas.

Hipócrates (460-370 A.C.), en Grecia, le dio el nombre de "oncos" a las masas tumorales y uso por primera vez el término carcinoma (cangrejo); así mismo observó que mientras

algunos tumores eran extraídos fácilmente, otros tipos de tumores eran tratados con mayor éxito si se les untaban lociones que contenían cobre, plomo, azufre o arsénico.

El fenómeno de la metástasis (*meta*, más allá; *stasis*, alojamiento) fue reconocido por Galeno alrededor del año 200 A.C. Fue hasta el siglo XIX (D.C.) que, gracias al microscopio, personas como Johannes Müller y Karl von Rokitanski le otorgaron al cáncer su base como enfermedad celular⁶.

Introducción

En los últimos 2 decenios, los avances en el tratamiento del niño con cáncer han mejorado la calidad de vida y el tiempo de supervivencia. Sin embargo, la terapéutica de las complicaciones de esta entidad patológica constituye un dilema para el médico tratante que debe enfrentar estas situaciones, ya que la atención adecuada y temprana evita que estas complicaciones puedan ser letales o, en su defecto, que queden secuelas. Dentro de estas complicaciones se encuentran las urgencias oncológicas, la más frecuente y causante de mortalidad son las infecciones⁷.

Las urgencias oncológicas pueden ocurrir en cualquier momento durante el curso de un niño de la atención para el cáncer. Algunas ocasiones son la manifestación inicial de cáncer o se desarrollan a medida que se hace el diagnóstico; otros surgen como consecuencia de la terapia, y algunos la desarrollan en el momento de la progresión del cáncer o recurrencia.

Las urgencias oncológicas se clasifican en: urgencias hematológicas, urgencias metabólicas, urgencias compresivas y urgencias infecciosas.⁷

Dentro de las urgencias hematológicas (que son las más frecuentes) se encuentra la anemia, trombocitopenia, hiperleucocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitosis y coagulación intravascular diseminada (cid); dentro de éstas la urgencia hematológica más frecuente es la anemia, sin embargo la **toxicidad hematológica más frecuente es la neutropenia** tanto por la falta de producción medular como por la aplicación de quimioterapia.

Las urgencias metabólicas en pediatría corresponden al síndrome de lisis tumoral, hipercalcemia, hipocalcemia, acidosis metabólica y secreción inapropiada de hormona antidiurética.

En las urgencias compresivas se incluyen el síndrome de vena cava superior, síndrome de mediastino superior, síndrome de compresión radicular y taponamiento cardiaco.

Se considera que después de las urgencias hematológicas las infecciosas son las que siguen en frecuencia. Éstas se deben principalmente a inmunosupresión consecutiva al tratamiento antineoplásico, la cual se acompaña de alteraciones en la función celular tanto de las células t como de las b. Los pacientes son sensibles a presentar anomalías sistémicas, ya sea por bacterias o por hongos. Éstas son las siguientes: neutropenia y fiebre, sepsis y choque séptico⁷.

Las urgencias oncológicas quizás aparezcan solas o varias al mismo tiempo. Por eso es importante que la terapéutica de las mismas sea ampliamente conocida por todos los médicos que están involucrados en el tratamiento del paciente oncológico.

Debido a que los signos y síntomas de inflamación son mínimos o están ausentes en los pacientes gravemente neutropénicos, la identificación de un proceso infeccioso en este tipo de pacientes es difícil. Aproximadamente en el 50% de los casos se localiza la infección y sólo en un 20% a 30% se identifica el agente etiológico causante de la misma⁸.

En la década de los 90's se acuñan los conceptos de neutropenia febril con alto y bajo riesgo de cursar con una infección bacteriana invasora⁵ esto se realiza ya que el abordaje terapéutico tradicional de los pacientes pediátricos con cáncer era el ingreso hospitalario a todos con la aplicación de antimicrobianos de amplio espectro; al realizar dicha distinción en bajo y alto riesgo logran identificar aquellos que requieren de terapéutica hospitalaria y disminuir efectos adversos de los medicamentos intravenosos y la morbilidad en los pacientes con bajo riesgo los cuales pueden llevar un tratamiento intradomiciliario⁸.

Definiciones de tumores sólidos:

Tumores sólidos: Presencia de masa sólida formada por células neoplásicas, ubicada en cualquier sitio anatómico. Entre ellas tenemos en pediatría⁹:

Tumores del sistema nervioso central (SNC)

Los tumores del SNC ocupan el segundo lugar en frecuencia y representan un 20% del total de procesos malignos. Biológica e histológicamente son un grupo heterogéneo de lesiones; varían desde grados bajos de malignidad, curables con medidas quirúrgicas locales, hasta altos grados de malignidad, con frecuentes diseminaciones por el neuroeje y a menudo con pronóstico fatal a pesar de la aplicación de todo tipo de medidas terapéuticas. Un 50% son de localización infratentorial (cerebelo y cuarto ventrículo). Un 20% ocupan la región selar/supraselar y/o diencefálica. El 30% restante ocupa áreas supratentoriales. Histológicamente se dividen en tumores gliales (astrocitomas y ependimomas) y tumores no gliales (meduloblastoma y otros tumores neuroectodérmicos primitivos); existen formas mixtas con elementos neuronales y gliales (ganglioglioma) y una miscelánea compleja (craneofaringioma, meningioma, germinales o tumores del plexo coroideo). En general los resultados terapéuticos en niños afectados con tumores del SNC están por debajo de la media de supervivencia respecto a otras enfermedades malignas, especialmente en el grupo de lactantes y/o niños con tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial.

Linfoma de Hodgkin⁹

Neoplasia del tejido linfoide (nódulos linfáticos y bazo) caracterizada por la proliferación de linfocitos, histiocitos, células inflamatorias y presencia de células características de origen monoclonal (Células de Reed-Sternberg). Caracterizado por la presencia de adenomegalias las cuales son de características no inflamatorias siendo de mayor tamaño a lo esperado; pueden cursar con hepatomegalia o esplenomegalia, así como síntomas B como fiebre >38°C, pérdida de peso del más del 10% en 6 meses, diaforesis nocturna, astenia, adinamia, fatiga.

Linfoma No Hodgkin

Son una serie de enfermedades neoplásicas derivadas del tejido linfoide que se originan en los órganos del sistema inmune (timo, bazo, ganglios y placas de Peyer). Es el tumor de más rápido crecimiento en pediatría duplicando su tamaño en 48hrs, dentro de las estirpes más comunes se encuentra el Linfoma de Burkitt, Linfoma linfoblástico y el Linfoma

anaplásico de células grandes, el Linfoma de Burkitt afecta principalmente las placas de Peyer por lo que su diagnóstico es mediante la palpación de una masa a nivel abdominal, el segundo lugar donde se encuentra es en el anillo de Waldeyer. A su diagnóstico se encuentra como una gran masa abdominal encontrándose en algunos casos datos de Obstrucción Intestinal.

Neuroblastoma

Es el tumor sólido extracraneal más típico de la infancia. Es un tumor que secreta catecolaminas debido a que deriva de las células primordiales de la cresta neural. Estas células normalmente dan origen a las glándulas suprarrenales y a las cadenas ganglionares simpáticas. Su probabilidad de supervivencia guarda una estrecha relación con diversos factores pronóstico, entre los que cabe destacar la edad del niño, el estadio tumoral, la amplificación del N-MYC y la clasificación histopatológica.

Nefroblastoma

El tumor de Wilms (nefroblastoma) es el tumor maligno primario de riñón derivado de células embrionarias renales. Es la entidad maligna de mejor pronóstico en la infancia. Las tasas de supervivencia están en un 93% de los casos. Debe tenerse especial cuidado con las formas de mal pronóstico (histología desfavorable/estadios avanzados). Su diagnóstico se realiza clínicamente con la palpación de una masa abdominal, hematuria microscópica o macroscópica, la presencia de Hipertensión Arterial sólo se presenta en el 25% de los casos.

Rabdomiosarcoma

Tumor maligno que deriva de células mesenquimatosas que darán origen a músculo esquelético. Representa el 7% de los tumores sólidos en niños de 0 a 14 años. Existen 4 localizaciones anatómicas de la enfermedad típicas: cabeza y cuello (35-40%), tracto genitourinario (20%), extremidades (15-20%) y tronco (10-15%). Más del 50% de los pacientes llega a curarse. El pronóstico viene condicionado por el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

Osteosarcoma

Principal tumor óseo maligno; representan el 5,6% de los tumores malignos pediátricos. Se desarrolla en las 2 primeras décadas de la vida (prevalece en adolescentes). La localización primaria habitual son las metáfisis de huesos largos.

Sarcoma de Ewing

El sarcoma de Ewing tiene predilección por la segunda década de la vida, y es excepcional por debajo de los 5 años y por encima de los 30 años. Generalmente se desarrolla en diáfisis de huesos largos, si bien en un 50% de los casos asienta en huesos planos (pelvis, costillas). Existe una forma extraósea, que cuando crece en la pared torácica se denomina tumor de Askin.

Tumores hepáticos.

Los tumores primarios de hígado se presentan en un 0.5 a 2% de los tumores malignos de la edad pediátrica. El 57% de estos tumores son malignos y el 60% de los benignos son hemangiomas o hamartomas, la mayoría de estos se presentan en los primeros seis meses de vida. El hemangioma cavernoso y el hemangioendotelioma son las dos lesiones benignas más frecuentes. El **hepatoblastoma** es el tumor hepático maligno primario más frecuente, es un tumor embrionario que presenta un modelo parenquimatoso epitelial derivado de las células precursoras de los hepatocitos; el cual se presenta clínicamente como una masa palpable asintomática. La supervivencia media del hepatoblastoma es del 70% de los casos. La supervivencia media del carcinoma hepatocelular es del 25%.

Tumores de células germinales

Los tumores de células germinales constituyen el 2% de las neoplasias malignas de la infancia. Se localizan tanto en la zona gonadal (ovario y testículo) como en una variedad de localizaciones extragonadales. Histológicamente se reconocen 5 tipos diferentes y con frecuencia son lesiones mixtas. Los factores pronósticos más importantes son el estadio tumoral en el momento del diagnóstico (un 90% en los localizados frente a un 20% en los metastásicos; supervivencia mayor de 5 años) y el subtipo histológico. Los de mejor pronóstico son los germinomas (90%) y los de peor el coriocarcinoma (25%)⁹.

Infecciones en niños con Cáncer

Los niños con cáncer 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 constituye una complicación frecuente y una emergencia infectológica. Se estima que un niño con una leucemia linfoblástica aguda (LLA) puede presentar alrededor de seis episodios de neutropenia febril, en los pacientes con tumores sólidos dependerá del tipo de tumor así como la estadio en que es diagnosticado, apertura de la piel por el mismo tumor entre otros. Las infecciones representan las complicaciones más frecuentes en todos estos pacientes y producen una significativa morbi-mortalidad. El abordaje diagnóstico, terapéutico y las medidas de prevención de las infecciones en forma apropiada constituyen un desafío para todo el personal de salud que trata a diario a estos enfermos¹⁰.

La **neutropenia** es un desorden de los granulocitos que se manifiesta con una disminución de la cuenta de neutrófilos. Las principales causas se deben a enfermedades infecciosas, desórdenes hematológicos y procesos oncológicos malignos, dependiendo de la duración, puede ser aguda o crónica.¹¹

Los neutrófilos son un componente vital del sistema de defensa del huésped, el riesgo de infección por diversos microorganismos, sobretodo bacterias y hongos, se incrementa si el número de neutrófilos totales disminuye a menos de la cifra de la población normal, lo cual se conoce como **neutropenia** o granulocitopenia; se consideran valores normales más de 2 000 células por mm³. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha descrito un sistema para conocer los diversos grados de neutropenia, con base en el conteo absoluto o total de neutrófilos, que se obtiene al sumar el porcentaje de neutrófilos segmentados y los neutrófilos en banda, para obtener un porcentaje de neutrófilos totales: este porcentaje se multiplica por el conteo total de leucocitos, de lo cual se obtiene la cifra total o absoluta de neutrófilos; una vez obtenida esta cantidad se define el grado de neutropenia con base en la clasificación de la OMS¹².

Clasificación de Neutropenia según la OMS¹²:

Grado I: NT < 2 000 células/mm³

Grado II: NT < 1 500 células/mm³

Grado III: NT < 1 000 células/mm³

Grado IV: NT < 500 células/mm³

El conteo de neutrófilos se reduce dada la mielotoxicidad favorecida por los agentes quimioterapéuticos de manera progresiva, hasta alcanzar su máximo (denominado **nadir**), el cual está dado cuando se llega a cifras más bajas de neutrófilos; tales cifras suelen obtenerse aproximadamente en los primeros 10 a 14 días posteriores a la aplicación de la quimioterapia; sin embargo, depende del tipo, la dosis y la combinación de la quimioterapia utilizada.

La recuperación medular después del tratamiento citotóxico en estas circunstancias, tiende a ocurrir entre el día 10 y el 14 después de la aplicación de la quimioterapia; esto se manifiesta por incremento de los monocitos en sangre periférica y del conteo de reticulocitos; posteriormente, ocurre aumento de neutrófilos y, al final, como evidencia de recuperación medular, se incrementaran las plaquetas¹².

Neutropenia severa: Es la cuenta absoluta de neutrófilos menor a 500 células/mm³ o una cuenta absoluta de neutrófilos que se espera que baje a menos de 500 células/mm³ en las siguientes 48 horas¹³. Dicha neutropenia es considerada un criterio de alto riesgo para infección a cualquier nivel (fiebre y neutropenia).

El término de neutropenia profunda se utiliza para designar a la cuenta absoluta de neutrófilos <100 células/mm³. Lo anterior preferentemente obtenido del conteo manual.¹³

La **fiebre** en el paciente oncológico se debe a diversas causas, sin embargo puede ser el único signo de una infección de base severa ya que en estos pacientes, los síntomas y signos típicos de inflamación están atenuados o ausentes.¹³

Fiebre: En un paciente oncológico se define como el registro de una temperatura oral o equivalente en una sola medición de >38.3°C o una temperatura oral de >38°C durante al menos 1 hora continua.^{13, 14, 15, 16}

Otros autores la definen como una medición de temperatura axilar de 38.5°C o más; o dos o más mediciones de >38°C en un periodo de dos horas^{17, 18}.

En México la fiebre relacionada a neutropenia se define como una temperatura > 38.3°C de más de una hora de duración, o 2 mediciones de 38°C espaciadas por al menos una hora, con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a 500 células/mm³ o cuando se espere que la cifra descienda a este valor en las próximas 48 horas. La presencia de neutropenia y fiebre se relaciona con alto riesgo de infección bacteriana

grave y sepsis. El riesgo de infección aumenta a medida que el número de neutrófilos disminuye¹⁹

Posibles causas de fiebre en pacientes con cáncer y neutropenia:

- **Trastorno infeccioso:** Es la infección como tal donde se divide por las manifestaciones clínicas en:
 - o **Infecciones fundamentadas clínicamente o con foco clínico:** Comprenden alrededor del 25% de todos los episodios febriles.
 - o **Infecciones con fundamento microbiológico:** Cuando puede aislarse el agente causal, conforma casi el 30% de todos los episodios febriles.
 - o **Fiebre sin foco identificado:** Encontrándose casi el 45% de los episodios febriles²⁰.

Así también se divide por agente etiológico:

- o **Bacteriana**
- o **Viral**
- o **Micótica**
- o **Parasitaria**

- **Trastorno no infeccioso^{20, 21}:**
 - o **Por el tumor:** Por actividad tumoral. Estas pueden ser por:
 - Necrosis
 - Liberación de citosinas
 - Hemorragia: Hemorragia en espacios cerrados.
 - Pirógenos: Absorción pasiva de productos bacterianos pirógenos de la luz intestinal a través de la superficie de la mucosa del intestino dañada por la terapéutica citotóxica.
 - Vasculitis (tromboflebitis)
 - Obstrucción
 - o **Otras causas no relacionadas con el tumor^{20, 21}**
 - Medicamentos: Dosis altas de ARA-C, Anfotericina B, entre otros.
 - Estados concomitantes
 - Transfusión de hemoderivados: Concentrado eritrocitario, plaquetario.

Debido a que la fiebre puede ser el único dato de infección, con frecuencia es difícil para el clínico conocer con exactitud si el episodio febril se origina de un trastorno infeccioso, y más problemática aún es la ubicación del mismo, ya que debido a la inmunodeficiencia, el enfermo casi nunca manifiesta ni localiza el episodio infeccioso debido a la escasa respuesta inflamatoria ante la infección^{13, 20}.

La aparición de fiebre debe considerarse un indicador de infección hasta demostrar lo contrario¹³.

La mayoría de las infecciones en sujetos neutropénicos se produce a causa de microorganismos que colonizan las superficies epiteliales, como piel y mucosas gastrointestinal y respiratoria (altas y bajas).

Se debe buscar de modo intencionado tanto en el interrogatorio como en la exploración física datos que nos hagan sospechar el foco infeccioso; dentro de estas patologías se encuentran:

Bacteriemia: Crecimiento de un organismo, que no sea considerado como contaminante en un hemocultivo durante un episodio febril²².

La frecuencia de bacteriemia en el enfermo neutropénico febril es de 10 a 30%. Puede ser primaria (en la que no se conoce su origen) o secundaria (hay un foco infeccioso evidente)^{13, 23}.

Los sitios con infección más frecuentes que generan bacteriemia son: pulmones (neumonías), cavidad oral (mucositis), vías gastrointestinales (en particular colitis neutropénica), piel y tejidos blandos, así como relacionadas con catéteres intravasculares.

El diagnóstico específico se realiza al efectuar el hemocultivo, cuya muestra ha de obtenerse de manera idónea antes de la utilización de cualquier antibiótico en caso de que el paciente tenga un catéter central se recolecta la muestra de cada uno de los lúmenes y periférica; la cantidad de la muestra varía de acuerdo al sistema de hemocultivo utilizado, pero por lo general va de 1 a 5ml.

Se han encontrado como agentes causales de las Bacteriemias a cocos grampositivos como *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, especies *Enterococcus*, *Streptococcus viridans* y *Streptococcus pneumoniae*, así como bacilos gramnegativos como *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, especies de *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, especies de *Citrobacter* y de *Proteus*, bacilos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Acinetobacter*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*²⁵.

Cuando la neutropenia es grave y prolongada (mayor a 2 semanas) hay que considerar la presencia de *Candida*¹³. Hoy en día ésta constituye una de las 5 principales causas de infección hospitalaria, con tasas de mortalidad de casi 40 a 60%. Otros factores para candidemia son el uso de esteroides, presencia de catéter central, utilización de antimicrobianos de amplio espectro, alimentación parenteral. Si bien el hallazgo de candidemia no es un factor de mortalidad más alta, sin embargo lo es el retraso en el tratamiento específico, ya que por desgracia no todas las candidemias se diagnostican en vida. Así también ha surgido una transición en el tipo de *Candida*, ya que se ha encontrado que anteriormente la causa más frecuente era la *Candida albicans*, actualmente se han encontrado incremento en la frecuencia por *Candida no albicans* siendo cepas más invasoras con mayor resistencia antimicótica (predominio de *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* y *Candida krusei*).

Tratamiento: La terapéutica se dirige al uso de antimicrobianos contra el foco infeccioso que origino la bacteremia, en caso de no encontrar el agente causal el tratamiento será empírico, pero ofreciendo siempre protección contra agentes gramnegativos, con la consideración de la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias. Para ello se sugiere usar una cefalosporina de tercera o cuarta generación, o carbapenémicos con o sin sinergia con aminoglucósidos. El uso de vancomicina no debe establecerse de manera sistemática a menos que el foco infeccioso sea el catéter central, mucositis extensa o infección grave de piel y tejidos blandos²⁴.

Casi siempre la duración del esquema antimicrobiano es de 10 a 14 días; evaluando la evolución del paciente, estado clínico, desaparición de la fiebre, hemocultivo de control negativo, curación clínica de la bacteremia, recuperación medular, etc¹³.

Cuadros Infecciosos Específicos:

Infecciones relacionadas a catéter

A partir de la introducción de catéteres a largo plazo el tratamiento intravenoso en pacientes con cáncer ha sido favorecido de modo radical, no obstante estos dispositivos también han incrementado la morbimortalidad, ya que en más del 15% de estos catéteres se presentan complicaciones, de las cuales la infección es la más frecuente¹³.

Hay varios sitios de entrada para los microorganismos; el principal es en el lugar de inserción del catéter, ya sea una inoculación en el momento de ésta, o bien durante la manipulación incorrecta, en el cual se involucran especialmente los microorganismos de la piel del sujeto (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*), o bien agentes colonizadores de las manos del mismo personal de salud que maneja los catéteres (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, enterobacterias, enterococos, especies de *Acinetobacter*, entre otros)²⁴.

Otras vías son la superficie externa del catéter (infección extraluminal); la superficie interna del catéter (infección intraluminal), la cual principalmente se origina de la manipulación de los conectores, contaminación de las soluciones infundidas, previamente contaminadas, y que de modo secundario infecten el catéter (alimentación parenteral, medicamentos, soluciones, hemoderivados, etc). Otra forma es por la presencia de bacteriemia-fungemia originada en otro sitio que en ocasiones puede contaminar el catéter²⁵.

Las infecciones pueden ser:

- Locales: Infección del sitio de inserción, celulitis, absceso subcutáneo, infección del túnel.
- Sistémicas: Bacteriemia-fungemia relacionada con catéter, sepsis vinculada con catéter, tromboflebitis séptica, endocarditis; que se pueden acompañar de siembras sistémicas como osteomielitis, embolias sépticas en piel, etc.

El cuadro clínico en las infecciones locales del catéter se pueden manifestar como secreción purulenta a través del sitio de inserción del catéter, celulitis con eritema, induración, dolor con secreción purulenta o sin ella, que el proceso inflamatorio se localice en los 2cm de diámetro del sitio de inserción del catéter o de la aguja²⁴.

Datos de tunelización con la presencia de celulitis mayor a 2cm de diámetro, con extensión a lo largo del trayecto subcutáneo.

Cuando el paciente se presente asintomático con presencia única de fiebre, sin otros datos que sugieran el sitio de infección; si presenta catéter central deberá sospecharse que éste es el origen de la fiebre, sobre todo si presenta sintomatología como fiebre o de bacteremia al manipular el catéter. O bien con ayuda de los Hemocultivos que son el estándar de oro²⁶.

Una forma de diagnosticar y tener que el catéter central es el causante de la infección es al retirar el catéter, y que el microorganismo aislado en el hemocultivo sea el mismo que crezca en la punta de catéter con más de 15 colonias²⁴. Diagnóstico con catéter in situ se realiza con los Hemocultivos positivos para el mismo microorganismo tomados tanto a nivel central como periférico; determinando el origen de la infección al catéter central si el crecimiento de colonias en el hemocultivo central es de al menos 4 veces mayor que el del periférico; o bien la rapidez del crecimiento bacteriano; si el tiempo de diferencia de crecimiento de hemocultivo central y periférico es de 2 horas se considera que el catéter es la fuente de bacteremia. Para que este método sea válido los hemocultivos deben obtenerse de manera simultánea y con el mismo volumen de sangre¹³.

Tratamiento: Antibioticoterapia y el retiro del catéter, sin embargo siempre hay que individualizar la terapéutica en cada caso; tomando en cuenta si es una infección local o sistémica, estado clínico del paciente y conteo de neutrófilos totales, presencia de complicaciones (endocarditis, émbolos sépticos); microorganismo aislado, virulencia y modelo de resistencia. Se puede iniciar tratamiento empírico si no se tiene el germen causal cubriendo *Staphylococcus* y bacilos gramnegativos; casi siempre se inicia con dicloxacilina o vancomicina en combinación con algún aminoglucósido o una cefalosporina de tercera generación, en caso de que el enfermo se encuentre bacterémico o con datos de toxicidad sistémica la protección debe ser amplia y enérgica. Si el paciente con datos de deterioro clínico o los cultivos persistan después de 48 a 72 horas a pesar del amplio esquema antibiótico entonces se retirará el catéter^{27, 28}.

Para conservar el catéter el paciente debe cumplir con ciertas condiciones: que el paciente este estable hemodinámicamente, sin datos de sepsis ni de otra siembra hematógica distante, que no haya datos locales de infección, cultivos negativos a las 48 a

72 horas de iniciar el tratamiento específico; microorganismos potencialmente tratables y de fácil erradicación²⁹.

Las indicaciones para retiro del catéter incluyen: que el paciente persista bacterémico tanto clínica como bacteriológico después de 48 a 72 horas a pesar de la terapéutica antimicrobiana correcta; datos de tunefitis o absceso subcutáneo, celulitis con más de 2cm de extensión; tromboflebitis sépticas, presencia de siembras hematógenas (endocarditis, tromboembolismo séptico, osteomielitis, otras); microorganismos difíciles de erradicar, recurrencia de la infección cuando el antibiótico se ha suspendido. Cuando la infección es por especies de *Cándida* el catéter debe retirarse ya que la mayoría de los casos la candidemia persiste o recurre después del tratamiento antifúngico^{13, 24, 29}.

Otitis Media Aguda

En pacientes con cáncer la Otitis Media Aguda en ocasiones no es tan evidente cuando hay neutropenia. Puede tratarse de otalgia únicamente, siendo el único dato, aunque en la exploración física solo se observe leve hiperemia de la membrana timpánica. En relación con la causa casi siempre se observan infecciones monomicrobianas los más frecuentes por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* no tipificables, *Moraxella catarrhalis*, también pueden hallarse microorganismos como *Staphylococcus aureus*, enterobacterias, e incluso *Pseudomonas aeruginosa*³⁰.

Sinusitis Aguda

La sinusitis puede expresarse dependiendo el grado de neutropenia, a un paciente sin neutropenia los agentes que producen la sinusitis son los mismos que en un paciente sin cáncer; por lo tanto deberá abarcarse *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* no tipificables, *Moraxella catarrhalis*, en el paciente neutropénico es posible encontrar también *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacterias y agentes anaerobios, sobretodo si el paciente tiene algún tipo de obstrucción (por el mismo trastorno tumoral, dispositivos como sonda nasogástrica, tubo nasotraqueal, etc)³¹.

En los pacientes con neutropenia profunda y prolongada son en especial sensibles a las sinusitis micóticas, el *Aspergillus spp.*, especialmente el *Aspergillus flavus*, son los que producen infecciones en esta localización con más frecuencia, los cuales suelen generar manifestaciones sumamente agudas y progresivas con rapidez, con importante destrucción ósea y fácil diseminación a nivel intracraneal a través de la placa cribiforme; a nivel clínico

predomina el dolor facial, edema o induración de la cara o del párpado, puede haber halitosis, secreción nasal purulenta, o sanguinolenta; cambios violáceos que pueden llegar a ser escaras necróticas en narinas y paladar blando³².

En paciente con neutropenias graves pueden faltar los datos de inflamación y presentar únicamente dolor o rubicundez facial. Lo ideal es evaluarse con estudios de imagen ya sean series radiográficas o de manera idónea cortes tomográficos o de resonancia magnética³².

Neumonía

Grupo de infecciones que se presentan con mayor frecuencia³³. Los factores predisponentes más importantes de su aparición comprenden neutropenia debida a quimioterapia, alteración en el número y función de los linfocitos, uso de esteroides, afectación de las barreras de piel y mucosas, así como colonización de las mismas. Siempre hay que evaluar el estado actual del sistema inmunitario, valorar si hay neumopatía previa, detectar si hay otros factores que simulen neumonía (hemorragia, infiltración tumoral, radiación, quimioterapia e insuficiencia cardiaca, etc), conocer los agentes epidemiológicos y los factores predisponentes, definir el tiempo de instalación y de las manifestaciones (manifestaciones rápidas se relacionan con agentes bacterianos gram positivos o gramnegativos, incluso con agentes virales, si su evolución es más gradual y manifestaciones inconstantes se relaciona con agentes atípicos (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Nocardia*, micobacterias, hongos filamentosos); definir la gravedad del cuadro, especificar el tipo de síntomas respiratorios, evaluar si hay manifestaciones extrapulmonares, efectuar valoraciones clínica y radiográfica³⁴. Las neumonías por virus del herpes se caracterizan por tos seca, fiebre, dolor torácico, disnea, también puede referirse dolor lumbar o abdominal. La neumonía por *Pneumocystis jiroveci* comprende a un cuadro subagudo, con tos, fiebre de baja intensidad, disnea, taquipnea progresiva, insuficiencia respiratoria y cianosis.

La radiografía de tórax para el diagnóstico de infección respiratoria baja tiene poca sensibilidad³⁵. Pese a esto, y dada la disponibilidad global de este examen en todos los niveles de salud, se recomienda indicar la radiografía de tórax en caso que el paciente presente signos y/o síntomas de la vía respiratoria^{10, 13, 14}.

Si se observan **infiltrados localizados**:

Precoces: Aparecen junto con la fiebre. Se debe iniciar el estudio con hemocultivos, tinción de Gram directa y cultivo de secreción respiratoria. La etiología es generalmente bacteriana, siendo los agentes más frecuentemente involucrados *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp* y *Pseudomonas aeruginosa*¹⁸.

Refractarios: Definidos por la falta de respuesta clínica luego de 72 horas de tratamiento antimicrobiano. Su presencia constituye una indicación perentoria para el estudio etiológico con técnicas invasoras, como lavado bronco alveolar (LBA), de preferencia, o biopsia pulmonar abierta en segundo lugar, procedimiento que entraña mayor riesgo en un paciente que habitualmente está grave. Los microorganismos involucrados son los mismos que en los infiltrados precoces, sumándose otras bacterias como *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium spp*, *Nocardia spp*, *Stenotrophomonas maltophilia* y hongos como *Aspergillus spp* y *Pneumocystis jiroveci*¹⁸.

Tardíos: Son aquellos que aparecen más allá del séptimo día de tratamiento en la evolución de un episodio de neutropenia y fiebre. Es necesario aplicar en estas circunstancias técnicas diagnósticas invasoras como lavado bronco alveolar (LBA) o biopsia pulmonar abierta. Los hongos son los agentes de más alta sospecha especialmente *Aspergillus spp*, pero también puede tratarse de otras especies como *Pneumocystis jiroveci*, *Fusarium spp*, *Mucor spp*, etc¹⁸.

Infiltrados difusos: Ya sean precoces, refractarios o tardíos, los agentes más frecuentemente relacionados son virus respiratorios, como Virus Sincitial Respiratorio, Adenovirus, Parainfluenza, Influenza, Metapneumovirus, otros agentes virales del grupo herpes como CMV y virus varicela-zoster, *Pneumocystis jiroveci*, *Mycobacterium spp* y bacterias atípicas como *Mycobacterium pneumoniae* y *Chlamydomphila pneumoniae*³⁶.

Mucositis Oral

La mucositis es la alteración que se produce sobre las mucosas corporales (desde la orolabial hasta la anogenital) como consecuencia del tratamiento quimio y radioterápico.

La mucositis que aparece en los labios, la lengua, las encías, el paladar y la faringe se denomina estomatitis. Se produce en un porcentaje que oscila entre un 30 y un 50% de

los pacientes en tratamiento con quimioterapia y hasta en el 90 o 100% de los que reciben radioterapia sobre la cavidad oral (principalmente si la dosis excede los 4.000-6.000 cGy).³⁷

La mucositis se produce por la destrucción de queratinocitos basales no pudiendo realizar éstos su recambio, formando pseudomembranas por 1-2 semanas, periodo de susceptibilidad a bacteriemia y sepsis; acontece después de 7-10 días posquimioterapia, cerca del peor momento del conteo de neutrófilos; la mucosa no queratinizada bucal es la más afectada. La mucositis es un proceso biológico de 4 fases mediadas por citoquinas³⁸:

1. Fase inflamatoria vascular: causada por la liberación de citoquinas inflamatorias del epitelio.
2. Fase epitelial: debido a los agentes citotóxicos que actúan en la fase S del ciclo celular.
3. Fase ulcerativa/microbiológica: ruptura de barreras mucosas (alto riesgo de infección).
4. Fase curativa: depende de la renovación de las células de proliferación y diferenciación.

Los fármacos que más frecuente causan mucositis oral son los del grupo de anti-metabolitos como metotrexato, 5-fluorouracilo, citarabina, 6-mercaptopurina y otros como melfalán, busulfán, ciclofosfamida, etopósido, doxorubicina, arabinósido de citosina e ifosfamida que contribuyen al daño tisular. El metotrexato y etopósido se secretan por saliva, produciendo una mayor toxicidad oral. Aunque no todos los pacientes con quimioterapia desarrollan mucositis, algunos autores han descrito la asociación con factores de riesgo que pueden incrementar su desarrollo³⁸.

Se describe a la edad como un factor de riesgo, ya que los pacientes más jóvenes tienen una tasa de mitosis epitelial más rápida y más receptora del factor de crecimiento epidérmico en el epitelio. Otros factores como mucositis previa, desnutrición y neutropenia grave, son importantes ya que hay mayor riesgo de colonización microbiana y fúngica, y aumento de citoquinas proinflamatorias en la mucosa oral. La etiopatogenia de las lesiones orales en el paciente pediátrico oncológico como la mucositis oral, aún no está bien definida, es una lesión frecuente posterior a la quimioterapia presentándose entre un 18%-20% en el primer ciclo, el 50% de ellas requieren de intervención médica de acuerdo a la severidad³⁸.

Esofagitis

Algunos medicamentos quimioterapéuticos y la radiación del mediastino pueden originar esofagitis, siendo la *Candida* el agente infeccioso más habitual, seguida por la viral generada por herpes simple, la bacteriana y en ocasiones, por citomegalovirus. El cuadro clínico se caracteriza por dolor o malestar retroesternal, disfagia, psialorrea, náuseas, vómito. Puede coexistir con candidiasis oral, pero su ausencia no la descarta.

La causa precisa es difícil de establecer, por lo que al tener a un paciente con sintomatología característica de esofagitis se recomienda el uso de antimicóticos de forma empírica, sólo en casos especiales (sobre todo en pacientes sin mejoría clínica posterior al inicio de tratamiento antimicótico) se indica la realización de estudio endoscópico para una visualización directa, obtención de biopsia y cultivos. Es muy importante comentar que la desaparición de los síntomas no indica por necesidad la erradicación de *Candida*; se sabe que la mejoría clínica no siempre se correlaciona con la mejoría endoscópica, por lo que la duración del tratamiento se extiende por lo menos 14 días después de la supresión de los síntomas³⁹.

Colitis Neutropénica

Complicación frecuente y grave de la terapéutica con quimioterapia en sujetos con cáncer, sin embargo en los pacientes con tumores sólidos su frecuencia es considerablemente menor³⁹. Se caracteriza por dolor abdominal y fiebre. Como dato universal existe neutropenia y aumento del grosor de la pared intestinal a nivel de colon principalmente⁴⁰.

Los factores de riesgo para la aparición de Colitis neutropénica son precisamente toxicidad de la mucosa intestinal; favorecida por quimioterapéuticos, sobre todo al nivel de íleo terminal, apéndice y ciego. Donde se produce edema, congestión vascular y hemorragia de la mucosa, ulceración de la misma y necrosis transmural. Debido a que esta mucosa se encuentra colonizada por múltiples microorganismos entéricos no se puede afirmar si existe un agente causal específico. Dada la gran variedad de microorganismos que se han aislado, podemos considerar una probable etiología polimicrobiana⁴¹ (anaerobios, enterobacterias, enterococos, *Pseudomonas*, *Candida*, entre otros). Tales episodios que lesionan la mucosa, aunados a la neutropenia del paciente, permiten la translocación bacteriana, con el surgimiento de bacteremia y sepsis. Hoy en día esta complicación tiene una mortalidad de hasta el 7%³⁹.

En pacientes con neutropenia y cuadro clínico sugestivo de Enterocolitis Neutropénica, debe realizarse estudio radiológico, preferentemente tomografía⁴² o ultrasonido abdominal para medir el grosor de la pared intestinal⁴³. Las alteraciones documentadas en la tomografía incluyen colección líquida, dilatación del ciego, cambios inflamatorios en tejidos blandos pericecales, masa inflamatoria en el cuadrante inferior derecho, neumatosis intestinal y aumento en el grosor de la pared del ciego⁴³. Los hallazgos en las radiografías simples de abdomen son totalmente inespecíficos, puede observarse en ellas niveles hidroaéreos, aumento en el grosor de la paredes intestinales, edema interasa y gas libre en zona hepática ante perforación intestinal. En el Ultrasonido abdominal se mide el grosor de la pared intestinal el cual es mayor de 4mm⁴¹.

Infecciones de piel y tejidos blandos

Han de considerarse siempre que se trate de infecciones locales, o bien, que sea la manifestación de una infección sistémica expresada a nivel cutáneo. La revisión de las lesiones debe efectuarse de forma sistemática, lesiones primarias vs lesiones secundarias, distribución de las lesiones, tiempo de evolución, tipo de progresión de las lesiones, síntomas asociados (locales o sistémicos). La piel es un indicador diagnóstico, y además, cuando se lesiona, puede ser una vía de entrada directa para los microorganismos⁴⁴.

Infecciones como impétigo se relaciona con *S. pyogenes*, *S. aureus*, impétigo buloso con *S. aureus*, celulitis con *S. aureus*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* tipo b, enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, hongos, micobacterias, en la erisipela con *S. pyogenes*; foliculitis y furunculosis *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacterias, anaerobios⁴⁴. En el paciente inmunosuprimido puede tener cuadros infecciosos cútaneos los cuales pueden extenderse, diseminarse en la piel y sistémicamente (molusco contagioso, dermatofitos, herpes zoster). Pueden tener infecciones sistémicas con diseminación hematógica a piel o tejidos blandos como sucede con el ectima gangrenoso el cual es una lesión que inicia con un área de eritema, edema y dolor, que rápidamente evoluciona a una vesícula o bula hemorrágica, con necrosis central y persistencia de un halo eritematoso alrededor de la lesión (progresión rápida desde 12 a 24h) siendo el germen causal más frecuente de dichas lesiones las *Pseudomonas aeruginosa*, otros agentes causantes de ectima son enterobacterias, especies de *Candida* y de *Aspergillus*⁴⁵.

Infecciones del Sistema Nervioso Central

Son infrecuentes en el paciente con cáncer, sin embargo quien lo presenta tiene una mortalidad de hasta el 60% a pesar de llevar adecuado control del trastorno de base. Los microorganismos son similares a los que afectan al enfermo inmunocompetente⁴⁶. Si la presión intracraneal lo permite se realizará punción lumbar con estudio del Líquido cefalorraquídeo con citológico y cultivo, tinción de Gram, Ziehl-Neelsen, tinta china, antígeno contra *Cryptococcus*. Tal vez haya otros factores que simulen una infección del SNC (medicamentos, quimioterapia, radioterapia, trastornos vasculares, metástasis, infiltración al SNC, etc.)⁴⁷

Infecciones genitourinarias

Las infecciones a este nivel no son frecuentes en el paciente con cáncer; en el paciente neutropénico con $<100\text{cels/mm}^3$, sólo el 10% de los pacientes podría presentar piuria, por lo que puede haber una infección del tracto urinario sin encontrar leucocituria, por lo que en caso de que presente sintomatología urinaria se deberá tomar Urocultivo⁴⁸; los factores predisponentes son instrumentación urinaria, intervención quirúrgica, introducción de sondas, fenómenos obstructivos mecánicos por el tumor mismo o por disfunción neurológica espino-radicular. Los agentes principalmente involucrados incluyen enterobacterias como *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella* y de *Proteus*; entre otros agentes se encuentran las *Pseudomonas aeruginosa*, enterococos, *Candida*¹⁸.

Infecciones cardiovasculares

La endocarditis es muy poco frecuente, el factor predisponente más importante es la presencia de catéter intravascular. El hallazgo de émbolos sépticos en piel o siembras hematógenas en otros órganos obligan a descartar infección endocárdica o intravascular⁴⁹.

Etiología de la Fiebre y Neutropenia

Se dice que los episodios de fiebre y neutropenia en los pacientes con cáncer, se deben a 4 principales causas¹⁶:

- Infecciones bacterianas demostradas.
- Infecciones bacterianas probables.
- Infecciones virales agudas.
- Infecciones fúngicas.

La principal etiología es de origen bacteriano con alto riesgo de presentarse bacteriemia. La etiología menos frecuente es la fúngica⁵⁰.

En 70-80% de los pacientes no se documenta el agente etiológico infeccioso y únicamente se documenta en aproximadamente el 23%, variando de un 10-25% de todos los pacientes, sobre todo en los pacientes con neutropenia prolongada y/o profunda.^{13, 50, 51}. En México se ha reportado bacteriemia en 8-36% de los eventos.¹⁹ De acuerdo al estudio realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el 2013 (Rodríguez Peña et al) obtuvieron un aislamiento microbiológico en el 9.8% de los casos con fiebre y neutropenia. El 90.9% de dichos aislamientos el patógeno más frecuente fueron agentes bacterianos, de las cuales el 70% se documentaron como bacteriemias. Las bacterias más frecuentemente aisladas fueron los cocos Gram positivos en el 54.5%. Los bacilos Gram negativos correspondieron al 36.3% y obtuvieron un aislamiento de *Candida albicans*¹⁹.

Los agentes etiológicos aislados con mayor frecuencia en pacientes con fiebre y neutropenia^{12, 19}:

- Grampositivos: Estafilococo coagulasa-negativo, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas meticilinoresistentes), especies de *Enterococcus* (incluyendo cepas resistentes a vancomicina), *Streptococcus el grupo viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.
- Gramnegativos: *Escherichia coli*, Especies de *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, Especies de *Enterobacter*.
- Otros: *Clostridium difficile*, anaerobios, especies de *Candida*, especies de *Aspergillus*.

Microorganismos aislados con menor frecuencia:

- Gram-positivos: Especies de *Bacillus*, *Listeria monocytogenes*, *Stomatococcus*.
- Gram-negativos: Especies de *Proteus*, Especies de *Serratia*, Especies de *Citrobacter*, *Acinetobacter iwoffii*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia cepacia*.
- Otros: Especies de *Nocardia*, *Mycobacterium tuberculosis*, Micobacterias atípicas.

Otros microorganismos relacionados:

- Hongos: *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Zigomicetos*.

- Virus: Virus herpes simplex 1-2, Virus varicela zoster, Citomegalovirus, Virus de Epstein-Barr, Virus herpes 6, Enterovirus, virus respiratorios.
- Parásitos: *Toxoplasma gondii*, *Babesia*, *Strongyloides stercoralis*.

Factores de Riesgo:

Existen diversos factores de riesgo que contribuyen a que el paciente con cáncer tenga una inmunidad alterada dentro de estos existen^{12, 16, 52}:

Colonización en piel y mucosas: La colonización se da por gran variedad de microorganismos, muchos de ellos son patógenos, otros oportunistas y también resistentes a los antimicrobianos habituales. La mayoría de las infecciones es ocasionada por esta flora endógena.

Alteración en la piel: La pérdida de integridad cutánea favorecen la entrada de microorganismos^{12, 52}.

Alteración en mucosas: Otra vía de entrada, en especial la mucosa digestiva, que es la más frecuente afectada por la quimioterapia, y es un nicho para la proliferación bacteriana y su consiguiente diseminación local o sistémica^{12, 13, 52}.

Alteración de Neutrófilos: Factor más importante. Puede ser consecutiva a la neoplasia misma (leucemia, linfoma) o bien por la toxicidad de la quimioterapia y/o radioterapia^{16, 52}.

Cuantitativa: El conteo absoluto de neutrófilos predice el riesgo de infección, la rapidez de su instalación, el tiempo de recuperación.

Cualitativa: Principalmente en las neoplasias hematológicas, quimioradioterapia, uso de opiáceos, antibióticos y esteroides, con alteración en la quimiotaxis, actividad bactericida, producción escasa de superóxido^{12, 52}.

Alteración de Linfocitos T: El uso de agentes citotóxicos propicia disminución de los CD4, que no se recuperan hasta los 6 meses de suspendida la quimioterapia. La radioterapia y los esteroides condicionan disfunción linfocitaria. Predisponiendo a infecciones intracelulares^{12, 52}.

- **Alteración de los linfocitos B:** Puede tener alteración en la función de los linfocitos B, con decremento de anticuerpos^{12, 52}.
- **Tipo de tumor sólido en contraposición con hematológico:** El tipo de neoplasia indica la gravedad, el pronóstico y las complicaciones, pero sobretodo dicta la terapéutica específica: tipo de quimioterapia, radioterapia, intervención quirúrgica, etc^{12, 19}.

Edad del paciente: Los extremos de la vida siempre serán más vulnerables.

Estado nutricional: Determina la sensibilidad a la infección así como la reacción y la recuperación de la misma^{12, 50}.

- **Quimioterapia:** Ocasiona cambios directos, tanto en la línea celular como en la humoral, ocasiona neutropenia con diversos grados de severidad como en duración; con alteración cualitativa en la función de los neutrófilos, con inclusión de alteraciones en la quimiotaxis, la fagocitosis y la acción bactericida. Así también con depresión de la función celular de las células B como T, con actividad opsónica disminuida, aglutinación inadecuada, lisis bacteriana ineficaz de las toxinas bacterianas.

Algunos agentes citotóxicos (antimetabolitos como el metotrexato, 5-fluoracilo, ARA-C; inhibidores de la topoisomerasa II como el etopósido; agentes alquilantes como la ciclofosfamida; antraciclinas como la doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina), no sólo dañan los tejidos hematopoyéticos sino también las superficies epiteliales, como las células de la mucosa gastrointestinal, favoreciendo la invasión de la microflora endógena favoreciendo una diseminación sistémica. El periodo de máximo daño y denudación de las mucosas coincide con el nadir de la neutropenia.^{12, 52}

Los agentes asociados a mielosupresión más frecuentemente son:

Mielosupresión grave: Arabinósido C, Idarrubicina, Daunorrubicina, Doxorubicina, L-asparginasa.

Mielosupresión marcada: Vinblastina, Carboplatino, Carmustina (nitrosoureas), Ciclofosfamida, Hidroxiurea, Mecloretamina, Mitomicina C, 6-Mercaptopurina, Metotrexato, 6-Tioguanina, Fludarabina.

Mielosupresión moderada: Busulfán, Clorambucil, Cisplatino, Actinomicina D, Etopósido, Ifosfamida, Procarbazina, Thiotepa, Taxol, Mitoxantrona, 5-Fluoracilo.

Mielosupresión leve: Vincristina, Estreptozocina, Hexametilmelamina, Dacarbacina¹².

Radioterapia: Favorece neutropenia y disfunción de linfocitos T; puede lesionar piel, mucosas y otros tejidos expuestos.

Corticoesteroides: Inhiben la quimiotaxis, la fagocitosis y la muerte intracelular. Propician linfocitopenia, supresión de hipersensibilidad tardía y producción de citosinas⁵².

Uso de antimicrobianos: El uso de estos ocasiona modificación súbita de la flora endógena; además, se seleccionan cepas resistentes y multiresistentes, así como aparición de microorganismos oportunistas.

Esplenectomía o infiltración en bazo: El bazo favorece la filtración de microorganismos y antígenos, hecho que hace posible la opsonización y que colabora de manera activa con la formación de anticuerpos. Su afección por infiltración (primaria o metastásica) o su eliminación por esplenectomía (Linfoma de Hodgkin), predispone a infecciones graves por microorganismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae tipo b* y *Neisseria meningitidis*, y algunas enterobacterias.

Asignación de riesgo:

En la década del 90 se acuñó los conceptos de Fiebre y Neutropenia con alto y bajo riesgo de cursar con una infección bacteriana invasora (IBI), lo que permite emplear estrategias diferenciadas según el riesgo que entrañe cada episodio¹⁷. La asignación del riesgo al abordaje inicial de estos pacientes es de suma importancia, ya que eso va a determinar la antibioticoterapia empírica a utilizar; vía de administración, lugar del

tratamiento y duración de la terapia antibiótica, ayudando a identificar también a los pacientes que pueden ser tratados con antibioticoterapia vía oral⁵³ así como evaluar de manera correcta las posibilidades de presentar una infección grave con alta mortalidad¹³.

Pacientes de alto riesgo (tratamiento intrahospitalario) ^{12, 13, 22, 54, 55, 56:}

Neutropenia:

- Velocidad de instalación después de la aplicación de la quimioterapia: Instalación rápida < 7 días.
- Grado de Neutropenia: Neutropenia severa (≤ 500 células/mm³), teniendo mayor riesgo una neutropenia profunda con un Recuento Absoluto de Neutrofilos <100mm³.¹³
- Duración de la Neutropenia: Prolongada >7 días.
- Sin datos de recuperación medular: monocitos¹².

Fiebre:

- Nadir temprano: Inicio temprano de la fiebre (en los primeros 10 días de aplicada la quimioterapia).
- Fiebre de alto grado (> o igual de 39°C)
- Con datos que sugieran Bacteriemia, Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica Sepsis, Hipoperfusión tisular, Choque.

Síntomas y comorbilidad:

- Vómito, dolor abdominal, diarrea.
- Localización del foco infeccioso (datos gastrointestinales, datos respiratorios, mucositis grave, infección local del catéter central).
- Hemorragia, datos de sepsis, hipoperfusión o choque.
- Evidencia de insuficiencia hepática (aminotransferasas >5 veces lo normal) o insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

Paciente

- Menor de 1 año.
- Desnutrición aguda.

Además de los anteriores, existen estudios que sugieren también como factores de alto riesgo los siguientes: ^{17, 18, 22, 50, 51, 56, 57};

- Nivel sérico de PCR >90 mg/L.
- Recuento de plaquetas <50 000/mm³
- Edad >12 años.
- Nivel sérico de interleucina 8 >300 pg/ml⁵¹.
- Hipotensión arterial.

O alguno de los siguientes tipos de cáncer^{17, 22, 50, 58}:

- Leucemia en recaída.
- Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo.
- Leucemia Mieloide Aguda.
- Linfoma no Hodgkin B o de células grandes.
- Neuroblastoma etapa IV.
- Recaída de tumores sólidos.

Pacientes de bajo riesgo (candidatos a terapia oral ambulatoria): ^{12, 13, 55, 59}

- Ausencia de factores de riesgo.
- Periodos breves de neutropenia (≤ 7 días).
- Sin o con pocas comorbilidades.
- Menos de 7 días de la última quimioterapia
- Recuperación medular: Recuento de plaquetas < 50 000/mm³ y monocitosis
- Fiebre después de 10 a 14 días de quimioterapia.
- Sin datos clínicos de bacteriemia.
- Estabilidad hemodinámica, respiratoria, metabólica.
- Sin datos de focalización.

La Asociación Multinacional de Tratamiento de Soporte en Cáncer (MASCC) ha desarrollado un sistema de puntuación para identificar a los pacientes de bajo riesgo (puntuación ≥ 21). La estratificación del riesgo de estos pacientes prevé el uso de antibióticos por vía oral o el alta precoz mediante el soporte de la hospitalización domiciliaria en pacientes identificados como de bajo riesgo para desarrollar complicaciones graves o morir⁶⁰. Sin embargo su sensibilidad y especificidad de dicha escala fue de 86,3% y del

62%, respectivamente. El valor predictivo fue del 56%; el valor predictivo negativo fue de 92,3%⁶⁰. Encontrando que dicha escala tiene sus limitaciones y su uso es subjetivo, ya que fue diseñada para pacientes adultos⁵³.

Por lo que Santolaya y cols en el Comité de Infectología del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA) realizaron un modelo de predicción para el riesgo de Infección Bacteriana Invasiva, observando en 447 episodios de Fiebre y Neutropenia 5 parámetros detectables al momento del ingreso que estuvieron asociados a un riesgo significativamente mayor de Infección Bacteriana Invasiva los cuales fueron¹⁷:

Nivel sérico de proteína C reactiva (PCR) > a 90 mg/L

Hipotensión arterial

Recaída de leucemia

Recuento de plaquetas < a 50.000/mm³

Intervalo de tiempo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre < 7 días

Con una sensibilidad de 92%, especificidad de 68%, valor predictor positivo de 78% y negativo de 90%¹⁷. Porto y cols identificaron que los factores asociados a complicaciones infecciosas severas son: edad menor a 5 años, uso de catéter venoso central, temperatura mayor a 38.5°C, intervalo menor de 7 días posterior a la quimioterapia, Hb <7g/dL, presencia de foco clínico de infección en la primera revisión⁶¹.

Sin embargo no ha habido suficientes estudios para probar la confiabilidad de dichos estudios, así como se notan deficiencias para la correcta clasificación de los pacientes, en un estudio realizado en el Centro Médico Nacional Siglo XXI en el 2008, notan que dichas escalas no tienen un buen desempeño para clasificar a los episodios en alto o bajo riesgo de desarrollar una Infección Bacteriana Invasiva⁶².

Por lo que se propone que para la estratificación se utilicen marcadores biológicos como una herramienta adicional para la evaluación del riesgo⁵³.

Diagnóstico:

El diagnóstico preciso en estos pacientes puede ser un reto, por lo que se debe estar pendiente de signos clínicos sugerentes así como estudios de complemento para poder asegurar un tratamiento exitoso.⁶³

Historia clínica detallada:

Se debe interrogar de inicio el tipo de enfermedad de base, la quimioterapia recibida, infecciones y hospitalizaciones previas, profilaxis y tratamientos antimicrobianos recibidos⁶³. Síntomas específicos, información sobre profilaxis antimicrobiana, exposición a infecciones, infecciones previas documentadas, colonización por patógenos, coexistencia de causas no infecciosas de fiebre como administración de hemoderivados, sin olvidar comorbilidades presentes.^{12, 13}

Exploración física:

Se hace énfasis que se lleve a cabo una exploración física muy detallada para detectar posibles sitios de infección¹³. Medición de la temperatura corporal, medición de signos vitales; la presencia de fiebre por sí sola es un signo de alarma de infección⁶³. Realizar una búsqueda cuidadosa de signos en piel (especialmente sitios de procedimientos, catéteres, pérdida de la continuidad), mucosas, orofaringe, conductos auditivos región periodontal, tracto gastrointestinal, respiratorio, urinario, uñas.^{13, 18, 59}

Pruebas de laboratorio iniciales^{12, 13, 17, 18, 59}:

1. Biometría hemática completa con diferencial de leucocitos (repetir al menos cada 3 días).
2. Niveles séricos de creatinina y urea (repetir al menos cada 3 días).
3. Electrolitos séricos.
4. Pruebas de función hepática.
5. Marcadores séricos de inflamación: PCR, interleucinas, procalcitonina (resultados inconsistentes en estudios, no se recomienda su utilización para la guía de decisiones).

Cultivos:

El cultivo de otros sitios que figuran a continuación debe ser guiado por la clínica, no se deben realizar de forma rutinaria^{12, 13, 17, 18, 59}.

1. Al menos 2 hemocultivos.
2. En caso de contarse con catéter venoso central, se deben tomar muestras de cada uno de los lúmenes. Además de una muestra de sangre periférica al mismo tiempo que se realiza el central.

3. Si no cuenta con catéter venoso central: 2 hemocultivos de diferentes sitios de venopunción.
4. El hemocultivo debe contener no más de 1% del volumen total sanguíneo (70 ml/kg). Algunos autores recomiendan 2 ml en lactantes, 4 ml en preescolares y 6 ml en escolares.
5. Otros cultivos de sitios sospechosos de infección según hallazgos clínicos.
 - a. Materia fecal: Una muestra de heces en un paciente con diarrea deben ser evaluado con un ensayo de toxina Clostridium difficile. Cultivo para patógeno bacteriano, examen de huevos y parásitos sí ha viajado a zonas endémicas.
 - b. Orina: Cultivo de orina, se indica si existen signos o síntomas de infección del tracto urinario, si hay sonda urinaria o el examen general de orina es anormal.
 - c. Líquido cefalorraquídeo: Examen y cultivo de líquido cefalorraquídeo se indica si se sospecha de meningitis.
 - d. Piel: Cultivo, tinción de Gram y citológico de la aspiración o biopsia de las lesiones cutáneas sospechosas de ser infectadas.
 - e. Muestras respiratorias: Las muestras de esputo para cultivo bacteriano en caso de presentar tos productiva. En pacientes con infiltrado de etiología incierta visible en las radiografías de tórax se sugiere toma de muestras de las vías respiratorias bajas obtenidas por lavado bronco alveolar.
 - f. Lavado nasal o BAL especialmente para pacientes con sospecha de infección por el virus sincitial respiratorio, en especial durante un brote o durante el invierno. Los ensayos deben ser enviados para la detección de adenovirus, influenza A y B, y parainfluenza.

Pruebas de gabinete^{12, 13, 17, 18, 59}:

1. Radiografía de tórax, solamente para pacientes con signos o síntomas respiratorios, algunos autores la recomiendan de inicio.
2. TAC de tórax cuando se sospeche la presencia de neumonía fúngica.
3. USG y TAC abdominal cuando se sospeche Colitis Neutropénica.
4. Ecocardiograma en sospecha de endocarditis.
5. RMN en candidiasis diseminada.

Reactantes de fase aguda:

Los reactantes de fase aguda merecen un apartado especial, ya que constituyen un área de controversia sobre su utilidad en pacientes con fiebre y neutropenia, aunque IDSA no recomienda su utilización, existen muchos otros autores que si la recomiendan. Los más ampliamente utilizados en pacientes oncológicos son la PCR y la procalcitonina.⁵³

Existen quienes justifican su utilización con la finalidad de precisar el diagnóstico, ya que los signos y síntomas en estos pacientes son pocos y en caso de no ser diagnosticados a tiempo, se corre el riesgo de una infección mortal.^{53, 64}

Se ha reconocido que la PCR se eleva en los procesos inflamatorios y que puede ser sugerente bajo ciertas circunstancias de una infección bacteriana frente una viral con reportes de sensibilidad del 89% y especificidad del 77% con valores mayores de 20 mg/L y también se ha reportado sensibilidad del 100% y especificidad del 76.6% con valores mayores de 40 mg/L. Sin embargo otros estudios demuestran con valores >50 mg/L una sensibilidad del 24% con una especificidad del 100%. Lo anterior, puede ser especialmente importante en los pacientes oncológicos, ya que la actividad cancerígena, así como la quimioterapia y la transfusión de hemoderivados elevan poco sus valores séricos^{63, 65}. Sin embargo existen quienes la consideran como un marcador pobre para el diagnóstico diferencial^{51, 66}. En un estudio realizado en CMN siglo XXI, se encontró como significativo para infección bacteriana y de utilidad un punto de corte de PCR de 60 mg/L, igualmente encontraron que con valores <30 mg/L ningún paciente cursó con cuadro infeccioso y con valores >100 mg/L, todos los pacientes cursaron con cuadro infeccioso.⁵³

Se ha propuesto a la procalcitonina (prohormona de la calcitonina producida durante una infección sistémica) como marcador para el diagnóstico de infecciones bacterianas activas incluso de más utilidad que la PCR al igual que para infecciones por hongos, la cual se eleva hasta 24-48h de iniciado el proceso inflamatorio. Se ha reportado que la procalcitonina se eleva más rápido (entre las primeras 8-24 horas de iniciado el proceso inflamatorio) que la PCR y que es un marcador independiente a esta. Su elevación >0.5ng/ml se ha reportado como significativa de sepsis de origen bacteriano en pacientes con fiebre y neutropenia, especialmente en los pacientes con procesos oncológicos hematológicos, algunos autores prefieren utilizar como punto de corte 1.2 mg/ml con una sensibilidad de 65% (algunos estudios reportan sensibilidad hasta del 90%) y una

especificidad de 96%, aunque muchos autores consideran que su utilización rutinaria todavía no puede ser recomendada.^{13, 53, 63, 64, 66}

Otros marcadores propuestos como útiles son la interleucina 6 y la interleucina 8, la cual también se incrementa antes que la PCR con un valor significativo >60 ng/L. Se ha propuesto la interleucina 8 como el mejor marcador de infección bacteriana con una sensibilidad hasta del 100% y aún más en combinación con la procalcitonina,^{51, 53, 66} el problema que se ha encontrado es el costo tanto para la realización de la determinación de las interleucinas como de la procalcitonina.

Tratamiento:

Antibioticoterapia empírica recomendada:

Se recomienda que los pacientes con fiebre y neutropenia inicien manejo antibiótico empírico de amplio espectro de manera urgente (en las primeras 2 horas después de la presentación) hasta que se encuentren disponibles los resultados de los hemocultivos, para prevenir morbilidad seria y mortalidad. El inicio inmediato de la antibioticoterapia es un indicador de atención de calidad en esta población pediátrica.^{13, 18, 19, 67, 68}

Pacientes de alto riesgo:

Hospitalización y tratamiento intravenoso con monoterapia con un agente β -lactámico con cobertura para *Pseudomonas* debido a la alta morbilidad asociada a estas infecciones, se debe iniciar un tratamiento que cubra los patógenos que más rápidamente puedan amenazar la vida.^{13, 59}

Se han reportado muy elevadas tasas de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación e incluso a esquemas terapéuticos más elevados, incluso agentes carbapenémicos.^{18, 54, 57, 59}

Se recomienda la utilización de cualquiera de los siguientes: Piperacilina/tazobactam o carbapenémicos o ceftazidima o cefepime.^{13, 50, 59, 69}

Otros antibióticos como los aminoglucósidos (en infecciones causadas por gram-negativos), fluoroquinolonas y/o vancomicina se pueden agregar al tratamiento inicial para el manejo de complicaciones o si hay resistencia antimicrobiana sospechada o comprobada, pero no se deben utilizar de inicio en pacientes oncológicos.^{13, 17, 18, 69, 70}

En Europa existen diferentes políticas en los principales centros hospitalarios, la mayoría de los cuales inician su manejo con piperacilina/tazobactam más un aminoglucósido y otros prefieren la utilización de cefalosporinas más aminoglucósidos, algunos más una combinación de carbapenémicos más aminoglucósido ya que en las guías europeas se recomienda la cobertura de los agentes gram-negativos resistentes.^{57, 71}

Esquemas recomendados en América latina, incluyen combinación de β -lactámico con acción estafilocócica (dicloxacilina) + aminoglucósido + cefalosporina de tercera generación con o sin actividad antipseudomonas.¹⁷

La Sociedad Latinoamericana de Infectología recomienda igualmente iniciar el manejo con cefalosporina de tercera o cuarta generación con cobertura antipseudomonas. Si existe reporte de microorganismos productores de beta lactamasas se recomienda iniciar manejo con piperacilina/tazobactam¹⁸. En pacientes con muy alto riesgo, recomiendan la combinación de los beta-lactámicos ya mencionados con un aminoglucósido, sin embargo no es una recomendación absoluta debido a la posibilidad de complicaciones y a la falta de estudios que demuestren la eficacia de dicha combinación.

Pacientes de bajo riesgo:

Es importante diferenciar a los pacientes con riesgo bajo, para evitar tratamientos y hospitalizaciones innecesarias.^{57, 70, 72}

Deben iniciar tratamiento oral o antibiótico en un hospital y después se puede valorar su manejo ambulatorio.

El tratamiento oral se recomienda con ciprofloxacino o levofloxacino más amoxicilina con ácido clavulánico o en monoterapia.^{13, 70}

Los esquemas utilizados en los países de Europa es similar a las recomendaciones del IDSA, de hecho entre su población se estima que 2/3 de sus pacientes no ameritan hospitalización⁷¹.

Autores chilenos al igual que la Sociedad Latinoamericana de Infectología recomiendan para esta población ceftriaxona intravenosa sola o en combinación con aminoglucósido o cefalosporina de cuarta generación en monoterapia por 24-48 horas y posteriormente continuar con manejo vía oral.^{17, 18}

Cada vez es más común la infección por agentes multirresistentes, principalmente entre las especies *Klebsiella* y *Escherichia coli*, se debe tener en cuenta los patrones de resistencia hospitalarios, los factores de riesgo del paciente para resistencia y los factores de riesgo del paciente para la aparición de complicaciones.^{13, 18, 57, 69}

Modificación del tratamiento:

La modificación del tratamiento debe estar guiada por los datos clínicos y microbiológicos.

Los pacientes deben ser monitorizados muy estrechamente para valorar la respuesta al tratamiento, efectos adversos, aparición de infecciones secundarias y la aparición de organismos resistentes.¹³

El tiempo medio de defervescencia en pacientes con tumores sólidos es de 2 días.¹³

La fiebre persistente en un paciente que se encuentra estable, rara vez requiere cambio en el esquema antibiótico inicial.^{13, 73} Sin embargo, en Europa, muchos de los esquemas antibióticos iniciados son cambiados si el paciente persiste febril después de 24-96 horas de iniciado el tratamiento.^{57, 71}

La adición de antibióticos específicos o los cambios al esquema inicial debe ser decidido en base a cambios clínicos o los resultados de los cultivos más que por el patrón de la fiebre. Los pacientes que permanezcan hemodinámicamente inestables después de las dosis iniciales con los agentes estándar para fiebre y neutropenia, deben recibir cobertura para gram-negativos y gram-positivos resistentes y anaerobios. La mayoría de los cambios se realizan del segundo al cuarto día de iniciada la terapia empírica pero solamente se recomiendan cuando el paciente presenta sintomatología específica o deterioro hemodinámico.¹³

La cobertura antifúngica se recomienda en pacientes de alto riesgo que persisten con fiebre después de 4-7 días de esquema antibiótico amplio y que no tienen un foco infeccioso evidente.^{13, 17, 18, 59, 71}

Se recomienda toma de nuevos hemocultivos cuando se presenta fiebre recurrente o persistente más de 3 días después de iniciada la antibioticoterapia empírica, así como también realización de otras pruebas específicas dependiendo de los signos y síntomas. Pero no se deben tomar hemocultivos seriados en pacientes febriles, a menos que el paciente presente cambios clínicos. Después de que la fiebre ceda con los antibióticos empíricos, cualquier fiebre recurrente debe ser evaluada con hemocultivos como un nuevo episodio de posible infección.^{13, 18, 57, 73} Según algunos autores, se recomienda la evaluación de la eficacia del tratamiento antibiótico a las 72 horas de iniciado este y posteriormente al día 5 y al día 7, se puede catalogar a la evolución como favorable o desfavorable de acuerdo a los siguientes criterios: estado hemodinámico, curva térmica, hallazgos del examen físico, niveles de PCR^{17, 18}.

Existen algunas recomendaciones sobre mediciones seriadas de PCR al día 2 y 3 de manejo y después de acuerdo a evolución clínica. Así como de recuento de neutrófilos absolutos y plaquetas al día 2 de manejo y luego cada 2 días hasta que los neutrófilos absolutos sean $>500/\text{mm}^3$ y las plaquetas $>50\ 000/\text{mm}^3$. Igualmente hemocultivos de control al día 3 de manejo en los que resultaron positivos y luego cada 2 días hasta su negativización.^{17, 18}

Cuando se identifica un microorganismo en los hemocultivos, la terapia debe dirigirse específicamente contra ese microorganismo y su patrón de sensibilidad.¹³ Cuando se aísla un agente gramnegativo, puede ser tratado con β -lactámico o carbapenémico más aminoglucósido o con fluoroquinolona para mejor cobertura de posibles patógenos multiresistentes.¹³

Duración del tratamiento:

En los pacientes con fiebre y neutropenia, se debe continuar el tratamiento hasta que el paciente se mantenga afebril por al menos 2 días y que haya signos claros de recuperación medular, por lo menos hasta que la cuenta absoluta de neutrófilos sea mayor a $500\ \text{células}\ \text{mm}^3$.^{13, 17, 18, 51, 57, 70, 73}

En pacientes con aislamientos en hemocultivos, se puede requerir tratamiento de 10-14 días, siendo el mínimo tiempo de 7 días.^{13, 17, 18} Si se ha completado el tratamiento y el paciente presentó una buena evolución, pero permanece neutropénico, se puede administrar profilaxis oral hasta la recuperación medular¹³

MARCO REFERENCIAL

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial en menores de 20 años, se estima que cada año son diagnosticados más de 160 000 nuevos casos y ocurren 90 000 muertes asociadas a esta patología.⁷⁴ Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es un problema de salud pública desde 1990, ya que a nivel mundial se estima que cada año se diagnostican 15 casos de cáncer infantil por cada 100 000 niños menores de 15 años⁷⁵.

Un estudio realizado en Europa en el 2005 (EUROCORE) identifica que para todos los tipos de cáncer, la supervivencia a 5 años ha ido aumentando, mostrando una supervivencia del 65% en los años 1983-1985 al 75% en 1992-1994. En el 2005 la supervivencia aumenta a un 80%⁷⁶.

En Estados Unidos en 1975, solo cerca de 50% de niños diagnosticados con cáncer antes de los 20 años de edad sobrevivía al menos 5 años⁷⁴, en el período de 2004 a 2010, incrementa dicha supervivencia a más del 80% de los niños diagnosticados con cáncer⁷⁷. De acuerdo a la National Cancer Institute (NCI), en el 2008 en Estados Unidos los primeros tres lugares en frecuencia de acuerdo al tipo histológico del tumor lo ocupan las leucemias (37%), el segundo lugar los tumores del sistema nervioso central (16.7%) y en tercer sitio los linfomas (15.5%), posteriormente le siguen los tumores del sistema simpático (neuroblastoma), el tumor renal (tumor de Wilms), retinoblastoma, hepatoblastoma y osteosarcoma⁷⁴.

Este mejoramiento en el pronóstico y supervivencia se relaciona con los avances en el tratamiento⁷⁶. En países desarrollados la mortalidad por cáncer infantil ha disminuido significativamente, lo que no ocurre en países en vías de desarrollo, donde existe una tendencia al incremento en la incidencia.⁷⁸ En Latinoamérica debido a los recursos limitados y al aumento de la población infantil la supervivencia de los niños con cáncer se encuentra entre un 70-75%. En Argentina por ejemplo, entre los años 2000 y 2005 fue la primer causa de muerte en niños⁷⁹. En Chile, datos del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA) estiman una incidencia de 12 a 14 casos por cada 100.000 niños menores de 15 años, lo que extrapolado a toda la población, hace esperar 500 a 600 casos nuevos por año en el país⁸⁰.

En México en los últimos 50 años, la población ha crecido un 420%. En 1950, había en el país 25.8 millones de habitantes, en el 2010 el Censo Nacional de Vivienda y Población, INEGI, informó que hay 112, 336, 538 mexicanos, de los cuáles 46 millones son menores de 18 años. Actualmente la población menor de 20 años representa el 37.8% de la población total⁸¹. En 1971 el cáncer infantil era la décimo tercera causa de mortalidad infantil, incrementando progresivamente hasta situarse en el año 2000 en el segundo lugar de mortalidad en niños mexicanos de 1 a 14 años⁸². En este contexto la incidencia de cáncer infantil ha ido incrementando; actualmente en México se estima que existen anualmente entre 5,000 y 6,000 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años. Entre los que destacan principalmente las leucemias, que representan el 52% del total de los casos; linfomas el 10% y los tumores del sistema nervioso central el 10%⁸³.

En México para el 2010, la tasa de incidencia promedio fue de 8.9 por cada 100,000 habitantes menores de 20 años y la Tasa Media Nacional de Mortalidad fue de 4.89 por cada 100,000 menores de 18 años^{75, 83}. Siendo la segunda causa de mortalidad en el 2010, en el rango de edad entre 1 a 4 años de edad y la primera causa de mortalidad entre 5 a 14 años de edad y de 15 a 19 años la tercera en todo el sector salud⁷⁵ conforme a las cifras preliminares 2013 reportadas en el Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones (SEED).⁸³ Por lo que la sobrevivencia estimada en México varía de acuerdo al tipo de cáncer que presente, se estima una media de supervivencia nacional del 65%⁸³. En las Leucemias la tasa de supervivencia oscila entre el 80%, los Tumores cerebrales el 67%, los Linfomas hasta el 91% en casos de Linfoma de Hodgkin, y de 72% en casos de Linfoma No Hodgkin.

Como alternativa para encarar el creciente problema de salud pública que representa el cáncer infantil en México, y con la finalidad de dirigir las acciones para la prevención y el tratamiento del cáncer en menores de 18 años a nivel nacional, se creó la Dirección de Prevención y Tratamiento del Cáncer en la Infancia y Adolescencia, por decreto presidencial, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 5 de enero de 2005⁸⁴. En ese mismo año se creó el Registro Nacional de Cáncer de Niños y Adolescentes (RCNA), donde se obtiene información directa de las Instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud para su análisis estadístico. Se realiza la estructuración de las Unidades Médicas Acreditadas (UMA) para la atención de pacientes menores de 18 años con cáncer actualmente en México se cuenta con 54 unidades en todo el país⁸³.

La población inscrita en el RCNA en el período de 2005 a 2010, asciende a 2, 303 pacientes menores de 20 años, de los cuáles hay un predominio masculino equivalente a 54.9% del total de los casos. La incidencia relativa por millón de habitantes más alta se reportó en Baja California Sur (147), seguida por Colima (93) y Durango (88). Las de menor incidencia fueron Coahuila (5), Hidalgo (6.2) y Nuevo León (6.6)⁸⁴.

En Hidalgo existe solo una Unidad Médica Acreditada para niños sin derechohabencia, de acuerdo al reporte de casos con cáncer infantil del Hospital del Niño DIF, Hidalgo, en un período de seis años, comprendido entre 2006 y 2012 fue de 285 casos. El grupo de edad de presentación más frecuente fue en preescolares con 31.5%, seguido de los niños de 5 a 9 años con 31%. Las leucemias representan el 55.4% con 158 casos y los tumores sólidos equivalen al 44.5%⁸⁵.

La fiebre ocurre frecuentemente en conjunto con la neutropenia inducida por quimioterapia: 10-50% de los pacientes con tumores sólidos y >80% de los pacientes con malignidades hematológicas¹³. Lo que la convierte en la segunda causa de hospitalización en los niños con cáncer, induciendo una alta morbimortalidad en esta población pediátrica, especialmente en los que también presentan bacteriemia. Se ha descrito una mortalidad del 16% aproximadamente como consecuencia directa de la quimioterapia. Una de las principales complicaciones de estos pacientes son las infecciones, las cuales en muchas ocasiones se manifiestan únicamente como fiebre y neutropenia, por lo que se considera una emergencia infectológica.^{16, 18, 55, 67}

En Europa el problema es muy trascendental. Sin embargo, la mortalidad ha disminuido de manera muy importante en los últimos 20 años, aproximadamente de un 30% en los años 70 a un 1% en los años 90. Por ejemplo, en el país de Ucrania, se documentan 4 000 episodios anuales de fiebre y neutropenia.⁷¹

En Estados Unidos, la literatura varía, ya que se han reportado tasas de mortalidad del 5-20% dependiendo de las comorbilidades asociadas, incluso se ha reportado mortalidad mayor al 50% en pacientes con choque séptico, neumonía y bacteriemia documentada.⁵⁹

Un estudio en Chile, reporta en ese país una mortalidad del 3-4%, clasificando a sus pacientes en un 60% de alto riesgo y un 40% de bajo riesgo.¹⁷ En otros países de América Latina, se ha reportado una mortalidad del 2.5%.¹⁸

En México, en un estudio realizado en el Hospital Infantil de México, se reportó mayor prevalencia en las mujeres con un 59.4% y se reportó igual prevalencia en las neoplasias hematológicas que en los tumores sólidos¹⁹. Sin embargo, un estudio realizado en el Centro Médico Nacional de Occidente, reportó mayor prevalencia en hombres con un 55%.⁵⁸

Lo anterior puede variar dependiendo del lugar geográfico o los centros hospitalarios. Actualmente se aíslan con más frecuencia microorganismos grampositivos (57%) frente a un 35% de gramnegativos y un 9% bacteriemia polimicrobiana. Sin embargo, en algunos centros hospitalarios, se ha reportado mayor prevalencia de microorganismos gramnegativos. Cada vez es más frecuente encontrar microorganismos multiresistentes. La mortalidad es más elevada en pacientes con bacteriemia asociada a gramnegativos (18%) frente a un 5% de las bacteriemias por grampositivos.^{13, 18, 19, 54.}

Los hongos raramente son identificados como la causa temprana de fiebre en pacientes con neutropenia. *Cándida* se puede aislar en sangre cuando los pacientes presentan mucositis ya que este microorganismo puede pasar a la sangre al romper la barrera mucosa¹³. Se estima que los hongos son causantes del 5% de los episodios de fiebre y neutropenia, siendo los principales *Cándida spp* y *Aspergillus spp*.¹⁸

En India, los principales microorganismos aislados fueron los siguientes: 1.- *Klebsiella pneumoniae*, 2.- *Escherichia coli*, 3.- *Staphylococcus aureus* (siendo la mayoría multiresistentes), con un 8.9% de prevalencia de infecciones fúngicas.⁵⁴

En Estados Unidos, los grampositivos son los patógenos predominantes, en el siguiente orden: *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, en tercer lugar está el *Streptococcus* del grupo viridans. Entre los gramnegativos se encuentran en el siguiente orden: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* y *Pseudomonas aeruginosa*.⁶⁷

En Chile, las etiologías principales implicadas fueron las siguientes: *Escherichia coli* (26%), *Staphylococcus aureus* (20%), *Staphylococcus coagulasa negativo* (18%), *Klebsiella pneumoniae* (10%), *Pseudomonas aeruginosa* (5%).¹⁷ En Argentina se ha reportado como primera causa al *Staphylococcus aureus*.¹⁸

Hablando de nuestro país, en un estudio realizado en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, los principales agentes aislados en niños con fiebre y neutropenia, fueron los siguientes: 1.- *Staphylococcus aureus*, 2.- *Klebsiella pneumoniae*, 3.- *Escherichia coli*. En dos pacientes se aisló *Cándida*⁵³. En el Hospital Infantil de México, los principales microorganismos aislados fueron los gram-positivos.¹⁹ Sin embargo un estudio realizado en Guadalajara, Jalisco, reportó mayor prevalencia de bacterias gramnegativas en un 65% de los episodios, siendo la bacteria más frecuentemente aislada *Pseudomonas spp.*⁵⁸. En el estado de Hidalgo se realizó un estudio encontrando mayor prevalencia de microorganismos gramnegativos. Los principales gérmenes aislados fueron los siguientes: *Escherichia coli* (33%), *Cándida* (12%), *Enterobacter cloacae* (10%), *Staphylococcus epidermidis* (9%), *Klebsiella pneumoniae* (7%).⁸⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido al surgimiento de mejores esquemas terapéuticos para los pacientes con cáncer, así como a la optimización en el cuidado integral de los mismos, la supervivencia de estos pacientes se ha incrementado de manera notable; sin embargo los episodios infecciosos continúan siendo la principal causa de morbilidad en estos individuos^{12, 18}.

De acuerdo al Registro Nacional de Cáncer que en un total de 5 años hubo 2, 303 pacientes menores de 20 años con cáncer, con una incidencia en el estado de Hidalgo del 6.2; sabiendo que el 45% corresponde a tumores sólidos por lo que se espera en el estado de Hidalgo un total de 13 pacientes por año con tumores sólidos⁸⁵.

Se obtiene la información de que en el Hospital del Niño DIF se encuentra con un total de 236 pacientes con Tumores Sólidos registrados del 2006 al 2014, de los cuales fallecieron 50 pacientes (21%); se aclara que no se tiene información antes del 2006 por no haber registro, así como estar aún pendiente de completar la información hasta octubre del 2014, ya que aún no se cuentan con el registro de los últimos casos de éste año.

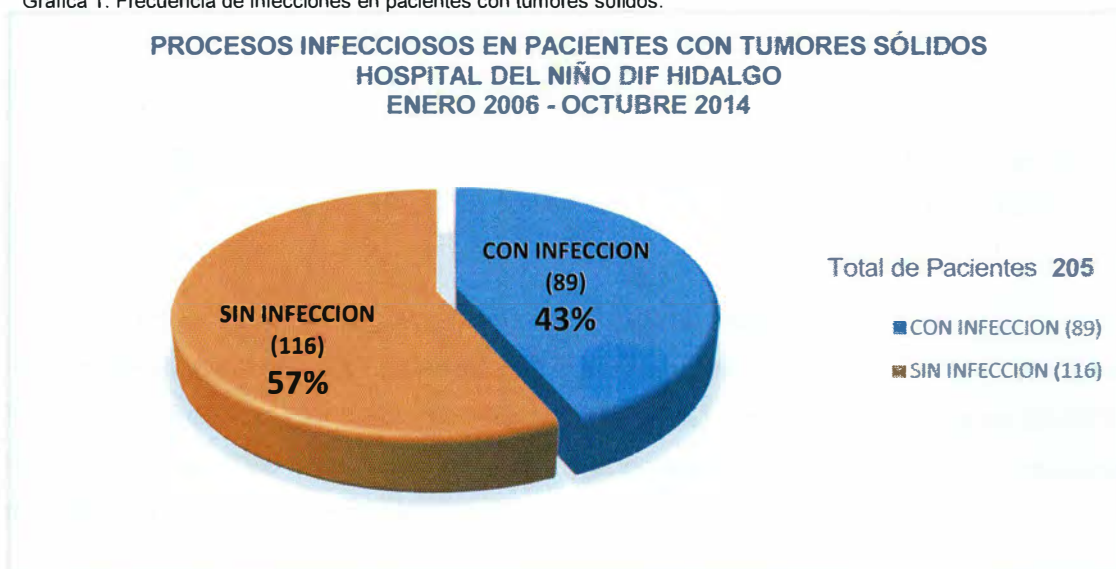
El riesgo de infección en estos pacientes se relaciona de manera directa con el grado de inmunosupresión¹³. Son varios los factores que contribuyen a que el enfermo con cáncer tenga una inmunidad alterada, y por tanto, muestre mayor riesgo de padecer episodios infecciosos, como son la pérdida de la barrera física de la piel y las mucosas, la cual puede alterarse por el tumor mismo, o bien, el más frecuente, por el tratamiento antineoplásico administrado (quimioterapia y radioterapia), además de la posibilidad de alteración por los procedimientos invasores (punciones, colocación de catéteres a permanencia, intervenciones quirúrgicas, entre otros)^{17, 18}. En nuestro medio no se tiene un análisis detallado sobre la incidencia de la Fiebre y Neutropenia así como de su curso clínico y foco de infección que pueden presentar. Así también existe un problema no sólo en la identificación del paciente de alto riesgo o bajo riesgo, sino en el tipo de antibioticoterapia a utilizar, las dosis de la terapéutica y las resistencias antimicrobianas locales. Por todo lo mencionado, surge la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los agentes etiológicos causales y la evolución clínica de las infecciones en los niños con Tumores Sólidos en el Hospital del Niño DIF de Pachuca, Hidalgo del 2006 a octubre del 2014?

RESULTADOS.

Se analizaron 212 expedientes clínicos de pacientes con el diagnóstico de tumores sólidos de enero del 2006 a octubre del 2014 en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, de los cuales se excluyeron 7 pacientes (2 por abandono de tratamiento, 3 por expediente clínico incompleto y 2 con diagnóstico final de leucemia). De los 205 pacientes que se estudiaron sólo 89 (44%) presentaron la definición operacional de infección (Gráfica 1); 37 (42%) correspondieron a escolares; 23 (26%) adolescentes; 20 (22%) preescolares; y 8 (10%) lactantes. Siendo más afectado el sexo masculino con 57 (64%) contra 32 (36%) que representó el sexo femenino.

Gráfica 1. Frecuencia de infecciones en pacientes con tumores sólidos.



Fuente: Expedientes Clínicos del Archivo del Hospital del Niño DIF.

Dentro de las características demográficas, los municipios donde se concentró la mayoría de los pacientes con tumor sólido e infección fueron: Pachuca con 7 (8%), seguido de Tulancingo 7 (8%), Huejutla 5 (6%), Jacala, San Agustín Tlaxiaca, Ixmiquilpan, Mineral de la Reforma, Mixquiahuala, Tezontepec de Aldama, Apan, San Salvador, Santiago de Anaya, Santiago Tulantepec, Singuilucan y Tlaxcoapan con 3 (3.4%) pacientes cada uno; del Estado de México se encontraron 6 (7%), Veracruz 4 (4.5%) y Puebla 3 (3.4%).

El tiempo de traslado al hospital en 18 (20%) es de 1 hora y en 40 (45%) más de 3 horas.

En relación al estado nutricional de los pacientes, 47 (52%) presentaron desnutrición, 1 (2%) obesidad y 41 (46%) eutróficos.

El nivel socioeconómico, de acuerdo a los registros de trabajo social, 51 (57%) se clasificó en nivel bajo, 36 (40%) en nivel muy bajo o de marginación y 2 (2.2%) en nivel medio bajo (Tabla 1).

En los 89 (44%) pacientes que presentaron la definición operacional de infección, se presentaron 209 eventos, con una relación 1:2.4; donde el linfoma no Hodgkin y osteosarcoma representaron el tumor sólido más frecuente en 17 (19%) cada uno, seguidos de rhabdomiosarcoma 14 (16%) y el sarcoma de Ewing 7 (7.8%).

Por número de eventos el rhabdomiosarcoma estuvo en el primer lugar con 61 (29%); le siguen osteosarcoma 51 (24%), linfoma de Hodgkin 33 (16%) y sarcoma de Ewing 19 (9%).

En relación al número de eventos de infección por paciente, 47 (53%) presentaron 1 evento, 14 (16%) 2 eventos, 10 (11%) 3 eventos, 1 (2%) 4 eventos, 1 (2%) 5 eventos y 1 (2%) 11 eventos.

De los factores de riesgo (Tabla 1); en 172 (82%) eventos tuvieron el antecedente de haber recibido quimioterapia 12 días previos al proceso infeccioso y de estos 28 (13%) fue en los primeros 6 días, presencia de metástasis en 77 (37%) eventos, radioterapia en 56 (27%), pérdida de continuidad en la piel en 39 (19%), recaída en 10 (5%) y la utilización de esteroides durante o 14 días previos en 9 (4%).

En 43 eventos (21%), el paciente se encontraba hospitalizado y en 20 (10%) tenían menos de 3 días de haber egresado de la institución (tabla 1).

En 193 (92%) se presentaron en el primer año de haber sido diagnosticado el tumor sólido.

En 109 eventos (52%) presentaron fiebre de alto grado y 100 (48%) fiebre de bajo grado (Tabla 1).

En 125 eventos (60%) cursaron con neutropenia profunda, 36 (17%) con neutropenia grado IV, 22 (11%) con neutropenia grado III, 14 (7%) con neutropenia grado II y en 12 (6%) neutropenia grado I. La presencia de trombocitopenia menor de 50 000 plaquetas/mm³ se presentó en 36 eventos (17%), 63 (30%) tuvieron un conteo menor de 30000 plaquetas/mm³

y en 110 (53%) tuvieron más de 50 000 plaquetas/mm³. En 174 (83%) eventos se presentaron niveles de hemoglobina <12g/dL y de estos 47 (23%) con cifras menores de 8 g/dL (tabla 1).

De los 209 eventos de infección se tomaron niveles de Proteína C Reactiva en 135 (65%) de los cuales 60 (44%) registraron un nivel de PCR mayor a 90mg/L y en 16 (12%) con niveles entre 60 a 89 mg/L. Los niveles de procalcitonina se determinaron sólo en 19 eventos (9%).

Tabla 1. Factores encontrados en el paciente con infección y tumores sólidos en el Hospital del Niño DIF del 2006 a octubre del 2014

Factores	Categorías	No de Pacientes	%
Estado Nutricional	Desnutrición	47	52%
	Eutrófico	41	46%
	Obesidad	1	1%
Nivel Socio-económico	Bajo	51	57%
	Muy Bajo o marginación	36	40%
	Medio Bajo	2	2%
TOTAL		89 pacientes	100%
Recaída		10	5%
Metástasis		77	37%
Ruptura de la piel		39	19%
Catéter Venoso Central		106	51%
Uso de Esteroides		9	4%
Radioterapia		56	27%
Uso de Quimioterapia antes del evento	< 6 días	28	13%
	7 a 12 días	144	69%
	Más de 1 mes o no se administró	12	6%
Fecha de última hospitalización	Estaba hospitalizado	43	21%
	Menos de 3 días	20	10%
	Más de 3 días	146	69%
Tipo de Fiebre	Alto grado	109	52%
	Bajo grado	100	48%
Grado de Neutropenia	Profunda	125	60%
	Grado IV	36	17%
	Grado III	22	11%
Anemia	> 12g/dL	35	17%
	< 8g/dL	47	23%
Plaquetas	< 50 000 - > 30 000	36	17%
	< 30 000	63	30%
Monocitos	< 100 000	163	78%
	< 40	50	37%
PCR	40 – 60	9	7%
	60 – 90	16	12%
	> 90	60	44%
	No se tomó	74	35%
Niveles de Procalcitonina	Mayor de 0.5	16	84%
	No. de muestras tomadas	19	9%
TOTAL		209 eventos	100%

Fuente: Expedientes Clínicos del Archivo del Hospital del Niño DIF.

El tiempo que pasó desde el inicio de la fiebre y la primera dosis de antibiótico, fue menos de 24 horas en 110 eventos (53%), en la primera semana en 97 (46%) y más de 1 semana en 2 (1%).

De los 209 eventos de infección, en 121 (58%) no se documenta foco infeccioso; de estos, 104 (87%) el diagnóstico fue fiebre y neutropenia, 9 (7%) sepsis y 8 (6%) choque séptico.

A los que si se les identificó foco infeccioso 88 (42%) eventos, 30 (34%) correspondieron a mucositis, 17 (18%) neumonía, 11 (13%) infección de piel y tejidos blandos, 10 (11%) gastroenteritis infecciosa, 8 (9%) infección de vías urinarias, faringitis y otitis media aguda 3 (4%) cada una, colitis neutropénica y meningitis 2 (2%) cada uno, infección en el sitio de inserción del catéter central, mastoiditis y laringotraqueitis 1 (1%) cada uno.

De los 121 eventos en los que no se evidenció foco clínico a su ingreso, 58 (48%) lo presentaron posteriormente y de estos, 11 (19%) mostraron hasta 2 focos clínicos. En 20 (34%) de estos 58 eventos se diagnosticó neumonía, 19 (33%) mucositis, 7 (12%) infección de vías urinarias, 6 (10%) infección de piel y tejidos blandos, 6 (10%) colitis neutropénica, 3 (2%) otitis media aguda, varicela e infección del sitio de inserción del catéter central 2 (1%) cada uno, faringitis aguda, otitis externa, gastroenteritis y miositis 1 (1%) (Tabla 2).

Se registraron 51 (24%) complicaciones en los 209 eventos; de los cuales 46 (90%) fue con choque séptico o sepsis grave y 5 (10%) con derrame pleural que ameritó colocación de sonda de toracostomía.

En relación a la evolución, 163 (78%) eventos egresaron por mejoría; de los cuales 79 (48%) lo hicieron en menos de 7 días, 62 (38%) entre 7 a 14 días y 22 (13%) después de 15 días; 28 (13%) continuaron hospitalizados por causas no infecciosas.

De los 18 (20%) pacientes que fallecieron; 6 (33%) cursaban con linfoma no Hodgkin, 4 (21%) rhabdomyosarcoma, 3 (17%) osteosarcoma, 3 (17%) sarcoma de Ewing; 1 (6%) hepatoblastoma y 1 (6%) con retinoblastoma. Las causas que condujeron directamente a este desenlace fueron en 8 (43%) choque séptico, 4 (21%) choque mixto (séptico e hipovolémico), sepsis, estado epiléptico por metástasis al sistema nervioso central, derrame pleural extenso, insuficiencia renal de tipo obstructivo por infiltración tumoral, síndrome de Steven Johnson y fibrilación ventricular en 1 (6%) cada uno (Tabla 2).

Otras comorbilidades asociadas fueron: 10 (56%) con alteraciones electrolíticas, 7 (39%) con insuficiencia renal aguda, 4 (21%) con crisis convulsivas, 4 (21%) con neumonía, 3 (17%) con hemorragia pulmonar, 2 (11%) con derrame pleural, hemorragia cerebral, íleo metabólico (con probable perforación intestinal), falla hepática y colitis neutropénica en 1 (6%) cada uno (Tabla 2).

De las 18 defunciones, en 12 (67%) se documentó recaída o metástasis, 14 (78%) tenían el antecedente de administración de quimioterapia 12 días previos, 3 (17%) de radioterapia y 10 (56%) presentaron infección nosocomial.

La antibioticoterapia se inició en menos de 1 hora posterior a su ingreso o de iniciada la fiebre en 2 pacientes (11%), en 5 (28%) después de 2 a 4 horas, 4 (22%) entre 5 a 8 horas, 2 (11%) entre 9 a 12 horas, 2 (11%) ya tenían antibiótico, 2 (11%) se desconoce el intervalo de tiempo y en 1 (6%) no se logró iniciar el antibiótico ya que fallece a las 4 horas de su ingreso.

Tabla 2. Evolución clínica de los eventos de infección en pacientes con tumores sólidos en el Hospital del Niño DIF del 2006 a octubre del 2014

Evolución Clínica		No de Eventos	Porcentaje	
Egreso a domicilio		163	78%	
Egreso a domicilio:	< 7 días	79	38%	
	8 a 14 días	62	30%	
	15 a 21 días	10	5%	
	>21 días	12	6%	
Curación o mejoría de la infección sin egreso a domicilio por causas no infecciosas.		28	13%	
Ingresos sin foco clínico y lo desarrolla en su estancia.	58 eventos (48%)	Dos focos clínicos	11 eventos (19%)	
Ingresos sin foco clínico de infección y lo desarrolla durante su estancia.	Neumonía	20	34%	
	Mucositis	19	33%	
	IVU	7	12%	
	Infección de piel y tejidos blandos	6	10%	
	Colitis neutropénica	6	10%	
	OMA	3	5%	
	Varicela	2	3%	
	Infección en el sitio del Catéter Central	2	3%	
Faringitis aguda, Otitis Externa, GEPI, Miositis		4	7%	
Complicaciones durante su estancia hospitalaria		51	24%	
Choque séptico/Sepsis Grave		46	22%	
Derrame pleural		5	2%	
Defunciones	18 pacientes	9% del total de eventos	20% del total de pacientes	
Causas de Defunción	Choque séptico	8	43%	
	Choque mixto (séptico e hipovolémico)	4	21%	
	Sepsis, estado epiléptico, derrame pleural extenso, insuficiencia renal de tipo obstructivo por infiltración tumoral, eritrodermia vs síndrome de Steven Johnson, fibrilación ventricular	6	36%	
	Otras comorbilidades			
	Alteraciones electrolíticas	10	56%	
	Insuficiencia Renal Aguda	7	39%	
	Crisis Convulsivas	4	21%	
	Neumonía	4	21%	
	Hemorragia pulmonar	3	17%	
	Derrame pleural	2	11%	
Hemorragia cerebral, íleo metabólico (probable perforación intestinal), falla hepática, Colitis Neutropénica		4	21%	

Fuente: Expedientes Clínicos del Archivo del Hospital del Niño DIF.

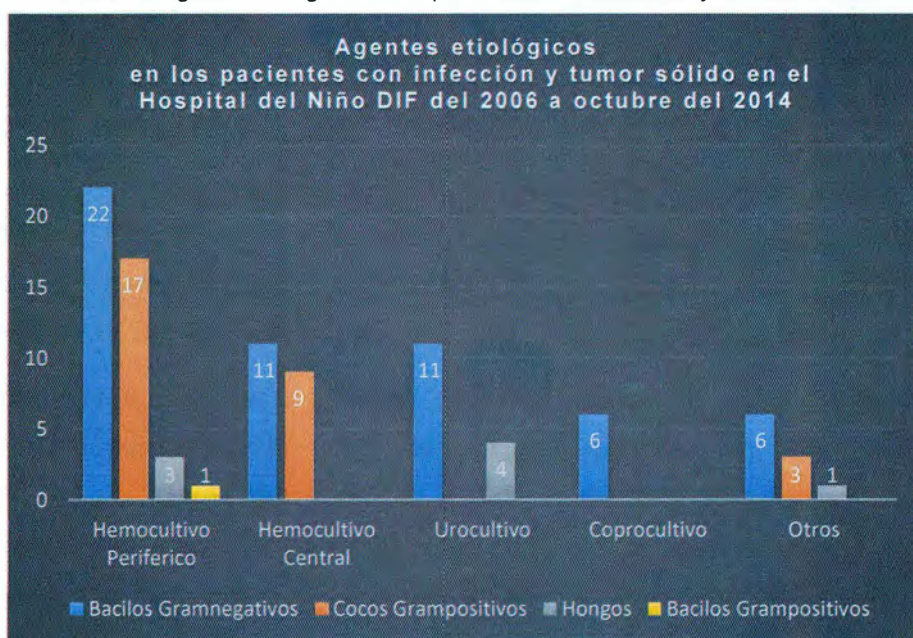
Se documenta la presencia de bacteriemia en 45 eventos (21.5%); de los cuales en 5 fue por aislamiento en catéter central (11%).

En los 209 eventos de infección, se tomaron 199 hemocultivos periféricos en 43 (22%) se obtuvo aislamiento microbiológico. En 22 (51%) fueron bacterias gramnegativas, 17 (40%) bacterias grampositivas, 3 (7%) hongos y en 1 (2%) bacilos grampositivos (Gráfica 2). De los 106 eventos que tenían catéter venoso central, se tomaron 72 hemocultivos centrales, aislando 20 (28%) agentes infecciosos. Correspondiendo 11 (55%) a bacterias gramnegativas y 9 (45%) bacterias grampositivas (Grafica 2).

Se realizaron 81 urocultivos; de los cuales, en 15 (19%) se documentó aislamiento del germen; 11 (73%) fueron bacterias gramnegativas y en 4 (27%) hongos. En otros cultivos de sitios normalmente estériles se obtuvieron un total 9 aislamientos, 3 (33%) en punta de catéter (*Cándida albicans*, *Staphylococcus epidermidis* y *Pseudomonas aeruginosa*), 1 (11%) en líquido cefalorraquídeo (*Enterobacter amnigenus*), 3 (33%) en impronta de piel (2 *Klebsiella pneumoniae* y 1 *Staphylococcus aureus*) y 3 (33%) en secreción de herida (2 *Pseudomonas aeruginosa* y 1 *Staphylococcus aureus*).

Se realizaron 26 coprocultivos, en 6 (23%) por las características clínicas o foco clínico del paciente se solicita sensibilidad (Gráfica 2).

Gráfica 2: Agentes etiológicos en los pacientes con infecciones y tumores sólidos



Fuente: Expedientes Clínicos del Archivo del Hospital del Niño DIF.

Se documentaron en los hemocultivos 16 (25%) aislamientos de *Escherichia coli*, 10 (16%) *Staphylococcus epidermidis*, 7 (11%) *Pseudomonas aeruginosa*, 5 (8%) *Enterobacter cloacae*, 5 (8%) *Staphylococcus aureus* y 4 (6%) con *Streptococcus pneumoniae* (Tabla 3).

Es de interés notar que en 19 (30%) de hemocultivos no se solicitó sensibilidad debido a: 12 (63%) por defunción y 7 (37%) se desconoce la causa (Tabla 3).

Tabla 3. Agentes etiológicos aislados en hemocultivos en pacientes con infección y tumor sólido en el Hospital del Niño DIF del 2006 a octubre del 2014

HEMOCULTIVOS	No de Cultivos	%	Sensibilidad solicitada	Causas por las que no se solicitó sensibilidad	
				Defunción	Se desconoce la causa
<i>Escherichia coli</i>	16	25%	14	2	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	16%	5	1	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	11%	3	4	
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	8%	5		
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	8%	4		1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	6%	3	1	
<i>Staphylococcus hominis</i>	3	5%	2	1	
<i>Cándida albicans</i>	2	3%	2		
<i>Salmonella typhi</i>	2	3%	2		
Otros: <i>Cándida tropicalis</i> , <i>Corynebacterium sp</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia fergusonii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Staphylococcus warneri</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>	9	18%	4	3	2
TOTAL	63	100%	44	12	7

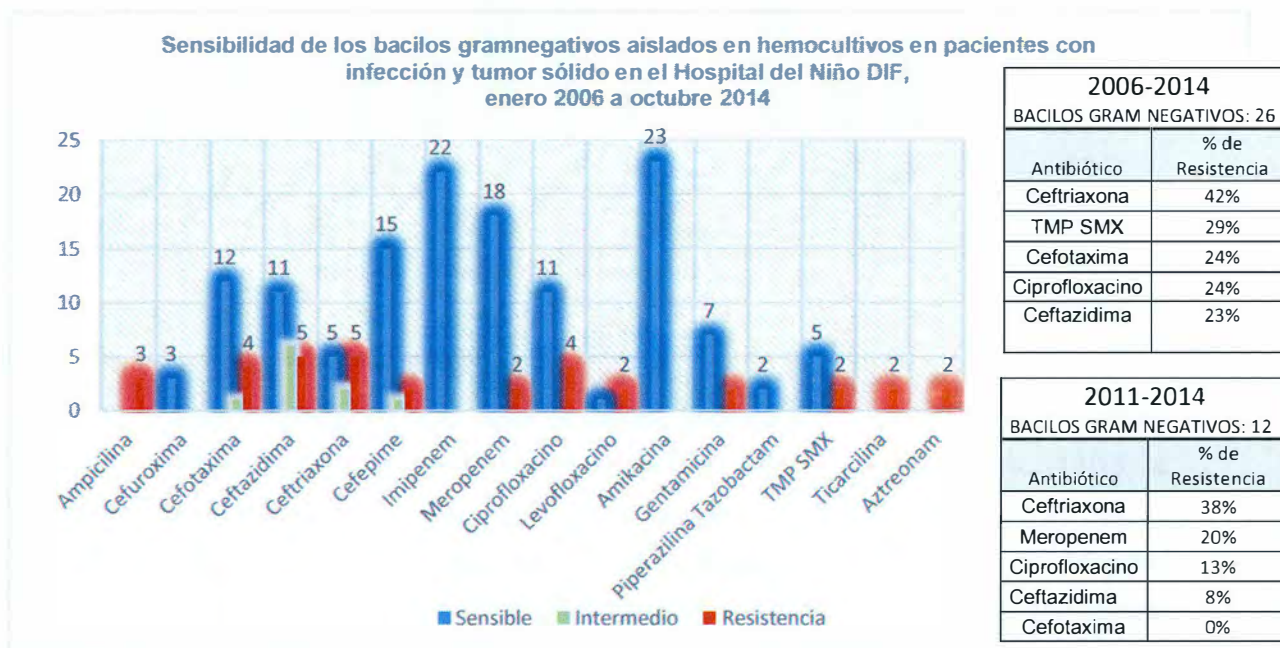
Fuente: Expedientes Clínicos del Archivo del Hospital del Niño DIF.

De los 15 urocultivos los gérmenes aislados fueron: 8 (53%) con *Escherichia coli*, 3 (20%) con *Cándida albicans*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Cándida glabrata* en 1 (7%) aislamiento cada uno.

En el análisis del 2006 al 2014 de los bacilos gramnegativos de los hemocultivos, presentaron una sensibilidad del 100% a la amikacina (23/23 cepas), imipenem (22/22) y meropenem (18/18). Con un porcentaje de resistencia del 42% (5/12) a ceftriaxona, 23% (5/22) a ceftazidima, 27% (4/15) a ciprofloxacino, 24% (4/17) a cefotaxima y 29% (2/7) a trimetoprim con sulfametoxazol. A 3 cepas se solicitó sensibilidad a levofloxacino (2/3 resistentes), ampicilina, ticarcilina y aztreonam (3/3) cada uno.

En los últimos 4 años (enero 2011 a octubre 2014); de 12 cepas aisladas se reporta una sensibilidad del 100% a imipenem (12/12) y amikacina (11/11); en un 87% a cefepime y ciprofloxacino (7/8) cada uno; 83% a cefotaxima (5/6), 58% a ceftazidima (7/12). Con un porcentaje de resistencia del 38% (3/8) a ceftriaxona y 20% (2/10) a meropenem (1 cepa fue *Enterobacter cloacae* y otra *Salmonella spp*). En 4 cepas, 2 fueron resistentes a gentamicina, al trimetoprim con sulfametoxazol (2/3 resistentes) y a la ampicilina (1/1).

Gráfica 3. Sensibilidad de los bacilos gramnegativos aislados en los hemocultivos del 2006 al 2014.

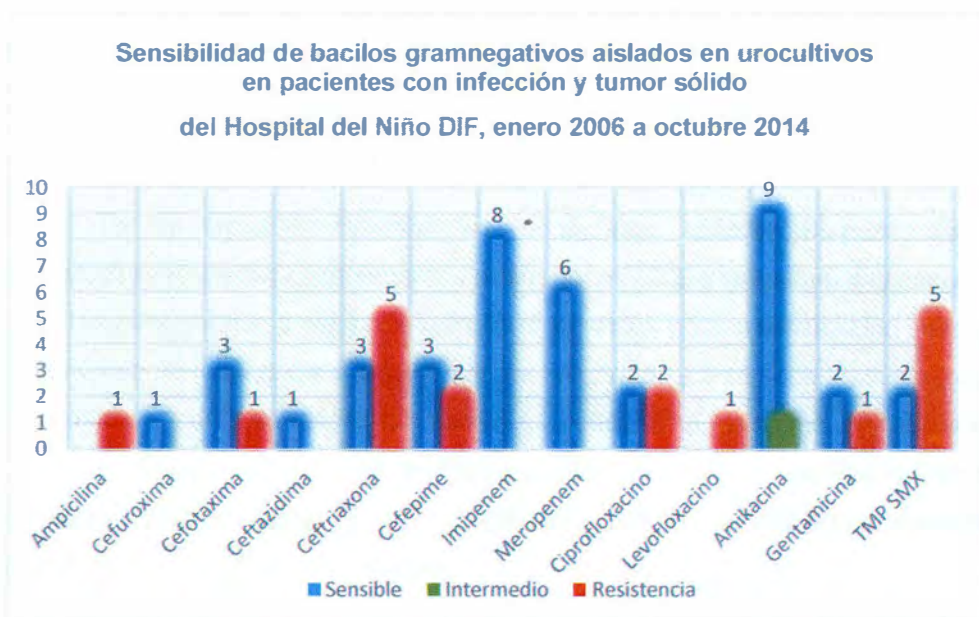


Fuente: Expedientes Clínicos del Archivo del Hospital del Niño DIF.

En los urocultivos 10 cepas fueron bacilos gramnegativos; siendo sensibles al 100% a imipenem (8/8), meropenem (6/6) y 90% (9/10) a amikacina. Con un porcentaje de resistencia del 71% (5/7) a trimetoprim con sulfametoxazol, 63% (5/8) a ceftriaxona, 50% (2/4) a ciprofloxacino y 40% (2/5) a cefepime. Se solicitó 1 sensibilidad a la ampicilina y al levofloxacino siendo resistente.

En las sensibilidades del 2011 al 2014 (8 aislamientos); el porcentaje de resistencia fue del 83% (5/6) a trimetoprim con sulfametoxazol, 67% (4/6) a ceftriaxona, 50% (2/4) a ciprofloxacino, 40% (2/5) a cefepime. Se solicitó sensibilidad a gentamicina siendo resistente (1/3) y a ampicilina (1/1).

Gráfica 4. Sensibilidad de los bacilos gramnegativos aislados en urocultivo del 2006 al 2014.



Fuente: Expedientes Clínicos del Archivo del Hospital del Niño DIF.

El análisis individual de cada cepa de bacilos gramnegativos en hemocultivos (enero 2006 a octubre 2014) fueron en *Escherichia coli* (14 cepas) sensibles 100% (13/13) a imipenem, meropenem y amikacina. Con un porcentaje de resistencia del 63% (5/8) a ceftriaxona, 50% (4/8) a ciprofloxacino, 30% (3/10) a cefotaxíma, a ceftazidíma y a cefepíme 20% (2/10) cada uno. Se solicitó sensibilidad a levofloxacino (2/2) y a ampicilina (1/1) siendo resistentes.

En los últimos 4 años (enero 2011 a octubre 2014) las cepas de *Escherichia coli* aisladas en hemocultivos (7), fueron sensibles 100% (7/7) a imipenem, (7/7) meropenem, (6/6) amikacina y (4/4) a cefotaxíma; 72% (5/7) a ceftazidíma. Porcentaje de resistencia del 60% (3/5) a ceftriaxona y 33% (1/3) a ciprofloxacino. Siendo resistentes a ampicilina (1/1), gentamicina (2/2) y a trimetoprim con sulfametoxazol (1/1), (no se solicitó sensibilidad a levofloxacino).

Las cepas de *Escherichia coli* aisladas en urocultivos (8) se reportaron sensibles el 100% a imipenem (6/6), meropenem (5/5) y a amikacina (7/7). Con un porcentaje de resistencia del 100% (5/5) a trimetoprim con sulfametoxazol, 83% (5/6 cepas) a ceftriaxona, 50% (2/4) a ciprofloxacino y 40% (2/5) a cefepíme. Siendo resistente a ampicilina (1/1) y a levofloxacino (1/1); (en el 2011 al 2014 es la misma sensibilidad).

De las cepas de *Enterobacter cloacae* aisladas en los hemocultivos (5) se reportaron sensibles en un 100% a imipenem (4/4), cefepime (3/3), amikacina (4/4) y ceftriaxona (2/2). Con un porcentaje de resistencia del 33% (2/3) a ceftazidima, 25% (1/4) a cefotaxima y 33% (1/3) a meropenem. Resistente a ampicilina (1/1).

De las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en hemocultivos (3); fueron sensibles al 100% (3/3) a amikacina y meropenem; (2/2) a cefepime, imipenem, ciprofloxacino y (1/1) a gentamicina; a ceftazidima 2 cepas sensibles y 1 con sensibilidad intermedia; ninguna cepa presentó resistencia a los antibióticos solicitados. La cepa de *Pseudomonas aeruginosa* aislada de la punta de catéter fue sensible a ceftazidima, cefepime, imipenem y meropenem, sin presentar resistencias a los antibióticos solicitados. La cepa de *Pseudomonas aeruginosa* aislada de la secreción de herida, fue sensible a cefepime, imipenem, meropenem, amikacina y gentamicina; resistente a ceftazidima.

Las cepas de *Salmonella typhi* aisladas en hemocultivos (2) fue sensible al 100% (2/2) a amikacina y ciprofloxacino; 1 cepa sensible a ceftriaxona, cefepime, imipenem, y trimetoprim con sulfametoxazol; 1 resistente a meropenem y a ceftazidima.

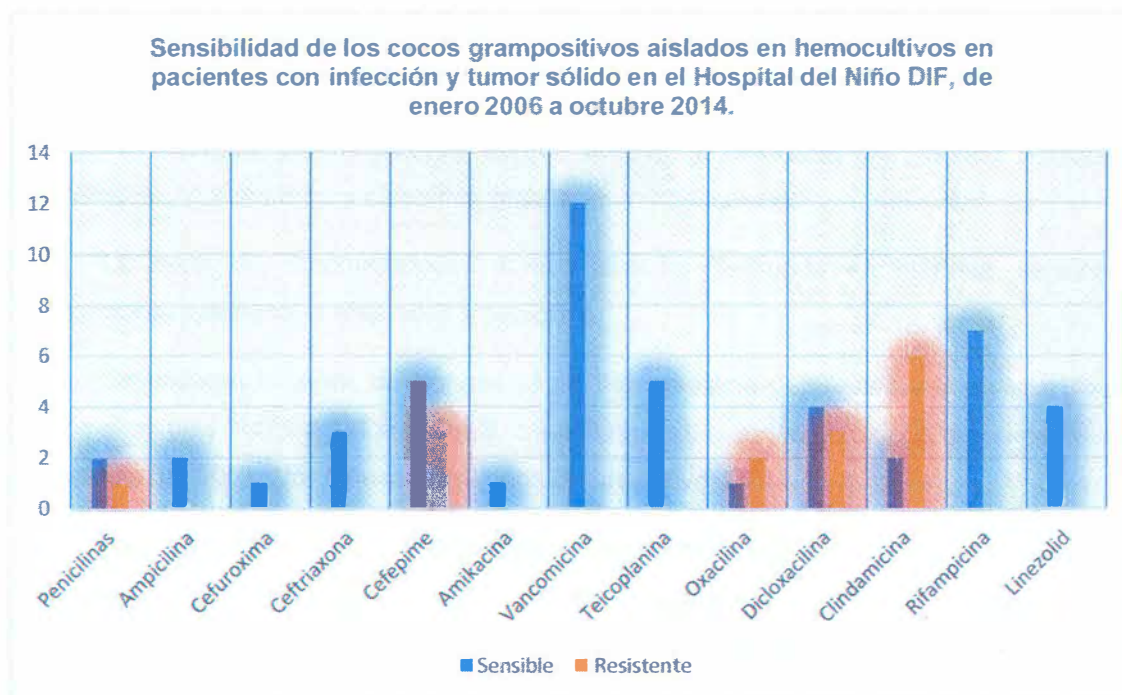
La cepa de *Escherichia fergusonii* aislada en hemocultivo fue sensible a la amikacina, cefepime, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacino, gentamicina, imipenem y levofloxacino; resistente al trimetoprim con sulfametoxazol.

La cepa de *Klebsiella pneumoniae* aislada en hemocultivo fue sensible a cefepime, ceftazidima, cefotaxima, ciprofloxacino y resistente a ampicilina. La cepa de *Klebsiella pneumoniae* aislada en impronta de piel fue sensible a amikacina y resistente a imipenem, meropenem, cefepime, ceftazidima y ceftriaxona. La cepa de *Klebsiella oxytoca* aislada en urocultivo fue sensible a amikacina, cefotaxima, ceftriaxona, imipenem, nitrofurantoina y trimetoprim con sulfametoxazol, sin resistencia a los antibióticos solicitados.

La cepa de *Enterobacter amnigenus* aislada en líquido cefalorraquídeo fue sensible a imipenem, meropenem, trimetoprim con sulfametoxazol, cefepime, ceftriaxona y ceftazidima, con sensibilidad intermedia a ampicilina.

Se aislaron 18 cocos grampositivos de enero del 2006 a octubre del 2014, de las cuales 1 (6%) se aisló en impronta de piel, 1 (6%) en secreción de herida y 1 (6%) en punta de catéter; los demás 15 (83%) se aislaron en hemocultivos, siendo estos sensibles al 100% a vancomicina (12/12), rifampicina (7/7), teicoplanina (5/5), linezolid (4/4 cepas), ceftriaxona (3/3). Con un porcentaje de resistencia del 75% (6/8) a clindamicina, 43% (3/7) a dicloxacilina y 38% (3/8) a cefepime. Resistentes a penicilina (1/2). Sensible a ampicilina (2/2).

Gráfica 5. Sensibilidad de los cocos grampositivos aislados del 2006 al 2014.



Fuente: Expedientes Clínicos del Archivo del Hospital del Niño DIF.

De enero del 2011 a octubre del 2014 se aislaron 12 bacterias cocos grampositivos en los hemocultivos; siendo sensibles al 100% a la vancomicina (10/10), rifampicina (7/7), teicoplanina (5/5); linezolid (4/4), y a la ampicilina (1/1); con un porcentaje de resistencia del 60% (6/10) a clindamicina y 45% (3/7) a dicloxacilina. Resistentes a ciprofloxacino (3/3).

Las cepas de *Staphylococcus aureus* que se aislaron en 4 hemocultivos fueron sensibles al 100% a vancomicina (4/4), rifampicina (3/3), linezolid (3/3), dicloxacilina (2/2), teicoplanina (1/1); con un porcentaje de resistencia del 50% (2/4) a clindamicina.

Las cepas de *Staphylococcus epidermidis* que se aislaron en 5 hemocultivos, tuvieron una sensibilidad del 100% a vancomicina (4/4), rifampicina (3/3), teicoplanina (3/3), linezolid (1/1); con un porcentaje de resistencia del 75% (3/4) a clindamicina y 50% (2/2) a dicloxacilina.

Las cepas de *Streptococcus pneumoniae* que se aislaron en 3 hemocultivos, tuvieron una sensibilidad del 100% a vancomicina (2/2), cefotaxima (2/2), ceftriaxona (2/2), cefepime (2/2), ampicilina (1/1), ceftazidima (1/1), meropenem (1/1) y ciprofloxacino (1/1); con un porcentaje de resistencia del 33% (2/3) a penicilinas.

La cepa de *Streptococcus mitis* aislada en un hemocultivo fue sensible a cefotaxima, ceftriaxona, ampicilina, vancomicina, y amikacina sensibilidad intermedia a clindamicina.

La cepa de *Staphylococcus epidermidis* aislado en punta de catéter fue sensible a vancomicina y resistente a dicloxacilina, clindamicina y rifampicina.

La cepa de *Staphylococcus aureus* aislado de impronta de piel fue sensible a clindamicina, vancomicina y cefepime; resistente a dicloxacilina.

La cepa de *Staphylococcus aureus* aislado de herida en piel fue sensible a vancomicina; resistente a ampicilina y penicilina.

Se aislaron 5 cepas de hongos (2 en hemocultivos periféricos y 3 en urocultivos) siendo sensibles 100% a anfotericina B, caspofungina y a voriconazol; con un porcentaje de resistencia del 20% (1/5) a fluconazol (cepa de urocultivo).

Sólo se aisló 1 bacilo grampositivo (*Corynebacterium sp*) el cual fue sensible a amoxicilina clavulanato, ampicilina, cefepime, gentamicina, linezolid, meropenem y tetraciclina; resistente a ceftriaxona, cefuroxima, clindamicina, eritromicina, penicilina y a trimetoprim con sulfametoxazol.

En relación a los esquemas antibióticos iniciales, de los 209 eventos; el más utilizado fue en 38 eventos (18%) la combinación de cefalosporinas de 3ra generación con lincosamida, seguido de 30 eventos (14%) cefalosporinas de 4ta generación con aminogluosido, 23 (11%) cefalosporinas de 4ta generación con lincosamida, cefalosporinas de 3ra generación con aminogluosido y cefalosporinas de 3ra generación, aminogluosido y lincosamida en 15 (7%) cada uno. Siendo las cefalosporinas más utilizadas en 94 (51%) la ceftriaxona y en 34 (19%) la ceftazidima.

Se realizaron ajustes en el tratamiento antibiótico en 101 eventos (48%), como segundo esquema en 13 (13%) la combinación de cefalosporinas de 4ta generación con aminogluosido, 12 (12%) cefalosporinas de 3ra generación con lincosamida, 7 (7%) cefalosporinas de 4ta generación con glucopeptido; 6 (6%) cefalosporinas de 4ta generación

con lincosamida y en 5 (5%) carbapenemico con aminoglicosido. Siendo en 33 (46%) el cefepime la cefalosporina más utilizada.

En 40 (19%) eventos se realizó un 3er cambio de esquema antibiótico; en 7 (18%) se utilizó la combinación de carbapenemico con glucopeptido, 5 (13%) cefalosporina de 4ta generación con aminoglicosido, 7 (18%) antifungicos y en 2 (5%) se agrega antiviral

En 11 (5%) se cambió a un 4to esquema antibiótico utilizando en 3 (27%) carbapenemico con glucopeptido y antifungico, 2 (18%) se agrega antifungico; combinación de cefalosporina de 3ra generación con lincosamida y antiviral, cefalosporina de 4ta generación con aminoglicosido, carbapenemico con glucopeptido, carbapenemico con glucopeptido y quinolona, carbapenemico, glucopeptido y aminoglicosido, monoterapia con carbapenemico en 1 evento (9%) cada uno.

Las causas del ajuste en el tratamiento antibiótico se documentó en 112 eventos; los motivos fueron por: 44 (39%) persistencia o reaparición de la fiebre, 23 (21%) aislamiento del germen causal y su sensibilidad, 18 (16%) choque séptico, 13 (12%) lesiones orales o KOH positivo, 3 (3%) disminución más severa del recuento absoluto de neutrófilos; sospecha de esofagitis, neumonía, lesiones en piel (sospecha de *Pseudomonas*) y Tzank positivo o sospecha de varicela en 2 (2%) cada uno; por fisura anal, expulsó 1 áscaris y sospecha de infección viral en 1 evento (1%).

DISCUSIÓN.

Las complicaciones infecciosas representan una de las causas más importantes de morbimortalidad en los niños con cáncer; en nuestro medio se encontró que el 43% de los pacientes con tumores sólidos presentan infección (fiebre y neutropenia); esperando la presencia de 2.4 infecciones por cada paciente, cifras similares a lo referido en la literatura donde reportan de 2 a 3 eventos de infección por paciente.

El rhabdomyosarcoma fue el tumor con más números de eventos, seguido del osteosarcoma, linfoma no Hodgkin y sarcoma de Ewing; difiriendo con lo reportado por el Hospital Infantil de México, Federico Gómez, donde el neuroblastoma, seguido del rhabdomyosarcoma, osteosarcoma y linfoma de Hodgkin son los más frecuentes en orden decreciente.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a sexo, edad, recuento absoluto de neutrófilos en comparación con la literatura.

Los factores de riesgo más frecuentes en nuestra población fueron el antecedente de administración de quimioterapia, presencia de catéter venoso central, conteo plaquetario $<50\ 000/\text{mm}^3$ y la presencia de metástasis; similar a lo que reporta Lona Reyes y colaboradores en un estudio donde analizan los factores de riesgo para bacteriemia en un Hospital del Occidente de México.

Se observa que el 47% ingresó a urgencias después de 24 horas de evolución, se desconocen las causas exactas por las que el familiar tardó en acudir al hospital, probablemente falta detectar oportunamente los datos de alarma y saber las complicaciones que esto desencadena.

Similar a lo que se reporta en la literatura universal (Freifeld A. y colaboradores, Rivera Luna, Lona Reyes), en la mayoría de los eventos (40 al 60%) la etiología permanece desconocida, sin determinar el sitio primario de infección como se observa en nuestro estudio donde se reportó del 58%.

En los pacientes que sí tuvieron foco infeccioso a su ingreso, la mucositis fue la causa más frecuente, seguido de neumonía, infección de piel y tejidos blandos, gastroenteritis infecciosa, infección de vías urinarias; contrastando con los reportes de Rodríguez Peña y colaboradores, donde las neumonías, seguidas de la colitis neutropénica y la infección del catéter fueron los reportados en su estudio.

La presencia de infección nosocomial fue similar a la documentada en el estudio del Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

En 24% se registró algún tipo de complicación; siendo la inestabilidad hemodinámica (choque séptico) la principal causa, lo cual es mayor a lo referido en otras series donde reportan la presencia de choque séptico en el 12.3% de los eventos (Rodríguez Peña y colaboradores).

En este estudio la bacteriemia (21.5%) fue similar a lo reportado por Lona Reyes (25.5%), pero mayor a lo reportado por Rodríguez Peña (11.6%).

Dentro de los gérmenes aislados, al igual que Lona Reyes y cols, fueron los bacilos gramnegativos los más frecuentes, sin embargo en su estudio se aisló más *Pseudomonas aeruginosa* y en nuestro medio fue *Escherichia coli*. Contrastando con otras publicaciones donde los cocos grampositivos son los más aislados (Rodríguez Peña, Cordonnier y cols, entre otros).

El porcentaje de resistencia de los bacilos gramnegativos se reporta con un 38% a ceftriaxona y en los cocos grampositivos fue la clindamicina con un 75%, incluso mayor que la dicloxacilina.

Presentando los bacilos gramnegativos una sensibilidad del 100% a amikacina, imipenem y meropenem; 87% cefepime y ciprofloxacino y 83% a cefotaxima. Los cocos grampositivos con sensibilidad del 100% a vancomicina, rifampicina, teicoplanina y linezolid.

Siendo las cepas de los urocultivos (bacilos gramnegativos) resistentes a ceftriaxona, trimetoprim con sulfametoxazol, cefepime y ciprofloxacino.

Por lo que, así como lo menciona la literatura universal (Santolaya y cols, Freifeld A, Rivera Luna), se recomienda que el esquema antibiótico utilizado en los pacientes con infección sea ajustado de acuerdo a las sensibilidades de los gérmenes de cada hospital.

CONCLUSIONES.

Los episodios infecciosos con fiebre y neutropenia son frecuentes en los pacientes con tumores sólidos del Hospital del Niño DIF. El diagnóstico infectológico más frecuente es fiebre sin foco infeccioso evidente, esto va en relación con la presencia de factores de riesgo encontrando en primer lugar la alteración en los neutrófilos cuantitativamente, el uso de quimioterapia, aunado con la presencia de catéter central y trombocitopenia confiriéndole al paciente una mayor alteración inmunitaria; sin embargo en el presente estudio no se realizó el análisis en la relación de los factores de riesgo con la infección.

El tumor que presentó más eventos de infección fue el rhabdomyosarcoma, sin embargo como en este estudio se analizó la infección en los tumores sólidos en general no se pudo documentar la relación directa de los factores que contribuyan a la causa de infección con el tipo de tumor.

Hay un retraso en el inicio del esquema antibiótico siendo una de las causas principales el ingreso posterior a 24hrs de iniciado la fiebre, pudiendo ser debida a desconocimiento de los datos de alarma y las consecuencias que esto produce; pero este estudio se realizó en base a los expedientes clínicos por lo que no se tiene la certeza de la causa en el retraso de la atención médica.

El porcentaje de infecciones nosocomiales observadas en este estudio es similar a las cifras reportadas por otros centros hospitalarios, pero debe generar una reflexión sobre las medidas para la prevención de infecciones (tales como el lavado de manos, la asepsia, antisepsia y uso adecuado de catéteres venosos centrales, evitar en lo posible la estancia prolongada en el hospital, entre otros) con el fin de disminuir la incidencia de estas infecciones especialmente en los niños con cáncer.

La complicación más frecuente fue el choque séptico presentado en 1 de cada 5 eventos por lo que se debe vigilar estrechamente al paciente y dar un manejo oportuno de las complicaciones que pudiera tener.

En los pacientes que fallecieron; 8 de estos fue por causa directa la infección sin embargo está relacionada con diversas comorbilidades, lo que se sugiere ahondar más en las causas de defunciones.

Actualmente predominan los microorganismos gramnegativos como los agentes causales de dichas infecciones. Existiendo cada vez más, resistencia a las cefalosporinas de 3ra generación y lincosamidas; sin embargo no se logró la toma de sensibilidad a todas las cepas, por lo que el reporte se debe tomar con reserva.

BIBLIOGRAFIA

1. Cotran RS, Kumar V, Robbins S. Patología estructural y funcional. 6° ed. USA: McGraw Hill: 1999.
2. Consultado en febrero de 2014. <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs297/es/index.html>
3. Rivera Luna R. El niño con cáncer. Los padecimientos más comunes para el médico no especialista. México: Editores de textos mexicanos, 2007. p. 1-20.
4. Michael JF, Susan R, Principles and Practice of Pediatric Oncology. Rheingold Chapter 38: Oncologic Emergencies, 6 ed. USA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2011. pp 845-850.
5. Globocan.iarc.fr (Internet). Francia: Globocan 2012 Dhata Sources and Methods; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/old/method/method.asp?country=484>
6. Udlap.mx (Internet). México: Departamento de Ciencias Químico-Biológicas, UDLAP; 2006 (citado 13 sept 2014). Antecedentes y Marco Teórico del Cáncer. Disponible en: http://catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/lqu/flood_g_ja/capitulo4.pdf
7. Rivera R, Hemato-oncología Pediátrica Principios Generales. 1ra ed. México: Editores de Textos Mexicanos; 2006. pp 77-81.
8. Torres G, Villasis MA, Miranda MG, et al, Aplicación de la Escala Infección Bacteriana Invasiva para clasificar los episodios de Neutropenia y Fiebre en alto y bajo riesgo en pacientes pediátricos con cáncer. IMSS Centro Médico Nacional Siglo XXI, 2008, pp 6.
9. Apcontinuada.com (Internet). Tipos de tumores sólidos. Disponible en: <http://www.apcontinuada.com/es/tumores-solidos-mas-frecuentes-infancia/articulo/80000058/>
10. Santolaya ME. Supportive care in children. Curr Opin Oncol 2010; 22 (4):323-9.
11. Meidani M, Khorvash F, Abolghasemi H, Jamali B. Procalcitonin and quantitative c reactive protein role in the early diagnosis of sepsis in patients with febrile neutropenia.
12. Rivera Luna R, Hemato-oncología Pediátrica Principios Generales. 1ra ed. México: Editores de Textos Mexicanos; 2006. pp 84-87.
13. Freifild A, Bow E, Sepkowitz K, et. Al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious Disease Society of America. CID. febrero 2011; 52: e56-e93.
14. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bown AE, Calandra T, et al. The infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia. Clin Inf Dis 2002; 34 (Supl 6): 730-751.
15. Díaz C, Aguado JM, Lizasoain M, Salavert M, Sanz MA, Jarque I. Evaluación individualizada del riesgo de infecciones en el paciente oncohematológico. Rev Esp Quimioterap. 2006 ; 16 (2); 117 -129.
16. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Kumar D, Gaur A. Etiology and Clinical Course of Febrile Neutropenia in Childrenwith Cancer. J Pediatr Hematol Oncol. Septiembre 2009; 31(9): 623-629.
17. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Payá E. Tratamiento selectivo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Comité de

- Infectología, Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA). *Rev Chil Infect* 2004; 21(3): 213-222.
18. Paganini H, Santolaya ME, Alvarez M, Araña M, Arteaga R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica.
 19. Rodríguez Y, Dorantes E, Moreno S, Avilés MJ. 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.
 20. Rivera Luna R, Hemato-oncología Pediátrica Principios Generales. 1ra ed. México: Editores de Textos Mexicanos; 2006. pp 88.
 21. National Cancer Institute (Internet). Alemania: MedNews Date Last Modified: 11/2002. Disponible en: <https://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/302327.html>
 22. Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, Knapp KM, Li C, et al. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatric Infect Dis J* 2010; 29:53-59.
 23. Garnacho Montero J, Capítulo 8.2 Infecciones en el paciente inmunodeprimido. En: Barranco Ruiz F, Blasco Morilla J, Mérida Morales A, et al. Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos. 1ra ed. España: Editorial Alhulia; 2002. pp 1032-1035.
 24. Rivera Luna R, Hemato-oncología Pediátrica Principios Generales. 1ra ed. México: Editores de Textos Mexicanos; 2006. pp 95-100.
 25. San Juan JA, Rodríguez A, Rello J, Jordá MR (eds). Infecciones por catéteres vasculares. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2002.
 26. Guía de Referencia Rápida. Prevención, diagnóstico y tratamiento de las Infecciones Relacionadas a Líneas Vasculares. Consejo de Salubridad General, 2013.
 27. Flynn PM. Diagnosis, management, and prevention of catheter-related infections. *Semin Pediatr Infect Dis* 2000; 11(2): 113-121.
 28. Gaur AH, Flynn PM, Giannini MA et al. Difference in time to detection: A simple method to differentiate catheter-related from non catheter-related bloodstream infection in immunocompromised pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 469-475.
 29. Bouza E, Burillo A, Muñoz P. Catheter-related infections: Diagnosis and Intravascular treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002;8(5):265-274.
 30. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004; 113(5):1451-1465.
 31. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice guideline: Management of Sinusitis. Technical report: Evidence for the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: a systematic overview. *Pediatrics* 2001; 108,3:798-808.
 32. García Ruiz JC, Amutio E, Pontón J. Infección fúngica invasora en pacientes inmunodeficientes. *Rev Iberoam Micol* 2004; 55-62.
 33. Cunha BA. Pneumonias in the compromised host. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15(2):591-612.
 34. Rivera Luna R, Hemato-oncología Pediátrica Principios Generales. 1ra ed. México: Editores de Textos Mexicanos; 2006. pp 102-104.

35. Renoult E, Buteau C, Turgeon N, Moghrabi A, Duval M, Tapiero B. Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer?. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 224-8.
36. Santolaya M E, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán AM, Morales R. Consenso de manejo racional del paciente con cáncer neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005; 22: S79-S111.
37. Grupo CTO (Internet). España: Urgencias Oncológicas, Mucositis 2013; Disponible en: http://www.grupocto.es/tienda/pdf/CM_UrgOnco.pdf
38. Castellanos A, Gutiérrez RI, Portilla J, et al, Factores de riesgo para lesiones orales en niños con leucemia aguda linfoblástica en quimioterapia. *GaMexOnc*. 2014 marzo-abril; 13 (02).
39. Rivera Luna R, Hemato-oncología Pediátrica Principios Generales. 1ra ed. México: Editores de Textos Mexicanos; 2006. pp 108.
40. Duran Pérez EG, Lujano Nicolás LA, Ornelas Escobedo E, Abdo Francis JM, Enterocolitis Neutropénica. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2010;73(3):202-208.
41. Picardi M, Camera A, Pane F, Rotoli B. Improved management of neutropenic enterocolitis using early ultrasound scan and vigorous medical treatment. *Clin Infect Dis* 2007;45:403-4.
42. Ullery BW, Pieracci FM, Rodney JR, Barie PS. Neutropenic enterocolitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2009;10:307-14.
43. Davila ML. Neutropenic enterocolitis: current issues in diagnosis and management. *Curr Infect Dis Rep* 2007;9:116-20.
44. Johnston DL, Waldhausen JH, Park JR. Deep soft tissue infections in the neutropenic pediatric oncology patient. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23(7):443-447
45. Reich HL. Nonpseudomonal ecthyma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(Suppl 5):S114-S117.
46. Dupont B. Fungal infections of the central nervous system. En: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds). *Clinical mycology*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003: 539.
47. Cunha BA. Central nervous system infections in the compromised host: A diagnostic approach. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15(2):567-590.
48. Herrera F, Contreras R, Isola I, Mykietiuik A. Is urine culture a useful diagnostic tool for the management of febrile neutropenia patients?. *Infectious Diseases Society of America, Final Program and Abstracts of the 44th Annual Meeting*. October 12-15, 2006, Toronto, Ontario, Canada. Abstract # 440. p 130.
49. Bruschi JL. Cardiac infections in the immunosuppressed patient. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15(2):613-638.
50. Asturias EJ, Corral JE, Quezada J. Evaluation of six risk factors for the development of bacteremia in children with cancer and febrile neutropenia. *Current Oncology* 2010; 17(2): 59-63.
51. Miedema K, M. de Bont E, Oude R, Van Vliet M, Oude C, Kamps W, Tissing W. The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT, and Strem-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2011; 19:1593-1600.

52. Meckler G, Lindemulder S. Fever and Neutropenia in Pediatric Patients with Cancer. *Emerg Med Clin N Am.* 2009; 27: 525-544.
53. Carvalho L, Bittencourt H, Tibúrcio AF, Lúcio A, Teixeira MM, Cerqueira J, Nobre V. Plasma levels of procalcitonin and eight additional inflammatory molecules in febrile neutropenic patients. *CLINICS* 2011; 66(10): 1699-1705.
54. Swati M, Gita N, Sujata B, Farah J, Preeti M. Microbial Etiology of Febrile Neutropenia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* Abril-Junio 2010; 26(2): 49-55.
55. Phillips R, Lehrnbecher T, Alexander S, Sung L. Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Performance of Risk Prediction Rules in Children and Young People with Febrile Neutropenia. *Mayo* 2012; 7(5): e38300.
56. Del Pont JM, Casanueva E. Consejo sobre el cuidado del paciente Oncológico Neutropénico Febril. Actualización 2008-2009. *Arch Argent Pediatr* 2010;108 (2): e47-e70-e47.
57. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European Guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Hematologic* 2013; 98(12): 1826-1835
58. Lona JC, Marín M, Cordero A, Gaitán J. Frecuencia de factores de riesgo para bacteremia en niños con cáncer, neutropenia y fiebre en un hospital de tercer nivel del occidente de México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013; 70(4): 304-309.
59. Lyman GH, Rolston K. How We Treat Febrile Neutropenia in Patients Receiving Cancer Chemotherapy. *Journal of Oncology Practice.* Mayo 2010; 6(3): 149-152.
60. Vizuete Arévalo E. Validación de la Escala Modificada de MASCC y el papel de los Marcadores Biológicos en la Estratificación del Riesgo Individual del Paciente con Fiebre Neutropénica Inducida por Quimioterapia y Neoplasia Sólida (tesis doctoral). España: Universidad Autónoma de Barcelona; 2011.
61. Porto PI, Braga KC, Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy induced febrile neutropenia. *J Pediatr Oncol.* 2006; 28; 665-670.
62. Torres Palomino G. Aplicación de la Escala Infección Bacteriana Invasiva para Clasificar los Episodios de Neutropenia y Fiebre en Alto y Bajo riesgo en pacientes pediátricos con cáncer (tesis doctoral). México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2008.
63. Yong D, Lee Y, Ahn S, Hee Y, Soo K. The Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Proteínas Early Diagnostic Markers of Bacteremia in Cancer Patients with Febrile Neutropenia. *Cancer Res Treat.* 2011;43(3):176-180.
64. Owen J, Lamoth F, Bally F, Knaup M, Calancra T, Marchetti O. Monitoring Procalcitonin in Febrile Neutropenia: What Is Its Utility for Initial Diagnosis of Infection and Reassessment in Persistent Fever? *PlosOne* Abril 2011; 6(4): e18886.
65. Penagos M, Villasís MA, Miranda MG, Tapia A, Rivera H, Bernaldez R, 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* 2012; 69(5): 376-383.

66. Phillips R, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart LA, Sutton AJ. 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. *BMC Medicine* 2012; 10:6.
67. Sung L, Johnston DL. Approach to febrile neutropenia in the general pediatric setting. *Paediatr Child Health* Enero 2007; 12(1): 19-21.
68. McCavit TL, Winick N. Time-to-Antibiotic Administration as a Quality of Care Measure in Children with Febrile Neutropenia: A Survey of Pediatric Oncology Centers. *Pediatr Blood Cancer*. Febrero 2012; 58(2): 303-305.
69. Aslan S, Caglar E, Yis R, Degirmenci S, Arman D. Bacterial Spectrum and Antimicrobial Susceptibility Pattern of Bloodstream Infections in Children with Febrile Neutropenia: Experience of Single Center in Southeast of Turkey. *Indian J Microbiol* Abril-Junio 2012; 52(2): 203-208.
70. Giurici N, Zanazzo GA. Consensus on diagnosis and empiric antibiotic therapy of febrile neutropenia. *Pediatric Reports* 2011; 3(4): 11-12.
71. Phillips B, Selwood K, Lane SM, Skinner R, Gibson F, Chisholm JC. Variation in policies for the management of febrile neutropenia in United Kingdom Children's Cancer Study Group centres. *Arch Dis Child* 2007; 92:4 95-498.
72. Phillips B, Wade R, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the discriminatory performance of risk prediction rules in febrile neutropenic episodes in children and young people. *Eur J Cancer* November 2010; 46(16): 2950-2964.
73. Hodgson H, Grundy PE, Robinson JL. Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *BMC Pediatrics* 2005; 5(10): doi:10.1186/1471-2431-5-10.
74. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH. Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
75. Secretaría de Salud del Estado de Veracruz. Cáncer en la Infancia y Adolescencia (Internet). México: Contra Cáncer Infancia y Adolescencia; 2014. Disponible en: <http://web.ssaver.gob.mx/saludpublica/files/2014/02/mensajero-Calnf.pdf>
76. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Kaatsch P, et al. Childhood cancer survival trends in Europe: A EURO CARE working group study. *Journal of Clinical Oncology*. Vol 23 Number 16 June 2005 pp 3742-3751.
77. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014.
78. Fajardo Gutiérrez A, Mejía Aranguré, M, Juárez Ocaña S, et al. El cáncer, un problema de salud que incrementa en el niño: un reto para conocer su epidemiología en los niños mexicanos. *Bol. méd. Hosp. Infant. Méx*; 58(10) oct. 2001 pp 721-742
79. Registro Oncopediátrico Argentino. Resultados 2000-2005. Fundación Kaleidos editores, Buenos Aires, 2006. Disponible en: <http://www.fundacionkaleidos.org/publicaciones>

80. Campbell M. Desarrollo de la Oncología pediátrica en Chile. *Rev Chil Pediatr* 2005; 2: 718-22.
81. Censo de Vivienda y Población 2010. [http:// www.inegi.org.mx](http://www.inegi.org.mx)
82. Calderón Guzmán D, Guevara A, Hernández García E, et al. Different types of cancer in children and their treatments in a Mexican pediatric hospital *Acta Pediatr Mex* 2009,30(6) pp299-304
83. Secretaría de Salud CENSIA (Internet). México: Cáncer Infantil en México; Última modificación: 28 de octubre de 2014. Disponible en: http://censia.salud.gob.mx/contenidos/cancer/cancer_infantil.html
84. Base de datos de Cáncer de la Dirección de prevención y tratamiento de cáncer en la infancia y adolescencia. México DF
85. Tenorio Jiménez MJ. Variedades histológicas de linfoma de Hodgkin, características clínicas, epidemiológicas, complicaciones asociadas al tratamiento y supervivencia en el Hospital del Niño DIF, Hidalgo. (trabajo para optar por el título de especialista en Pediatría). 2013. Hospital del Niño DIF, Hidalgo.
86. Herrera Palacios V. Agentes etiológicos, sensibilidad y resistencia de los microorganismos aislados en los pacientes onco-hematológicos con neutropenia y fiebre en el Hospital del Niño DIF del 01 de diciembre 2011 al 31 de diciembre 2012. trabajo para optar por el título de especialista en Pediatría). 2014. Hospital del Niño DIF, Hidalgo.