

Universidad Autónoma de Baja California
Facultad de Medicina de Mexicali



Hospital General de Tijuana
Instituto de Servicios de Salud de Baja California
Departamento de Enseñanza e Investigación

FIEBRE E INFECCIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CÁNCER. RESULTADOS A UN AÑO DE VIGILANCIA
ACTIVA EN EL HOSPITAL GENERAL TIJUANA

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA

PRESENTADO POR:

Dra. Zenia Iveth Santana Ramírez

TUTOR:

Dr. Enrique Chacón Cruz

Tijuana, B.C.2011

Universidad Autónoma de Baja California
Facultad de Medicina de Mexicali



Hospital General de Tijuana
Instituto de Servicios de Salud de Baja California
Departamento de Enseñanza e Investigación



FIEBRE E INFECCIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CÁNCER. RESULTADOS A UN AÑO DE
VIGILANCIA ACTIVA EN EL HOSPITAL GENERAL
TIJUANA

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
PEDIATRIA

PRESENTADO POR:

Dra. Zenia Iveth Santana Ramírez

TUTOR:

Dr. Enrique Chacón Cruz

Tijuana, B.C.2011

Fiebre e Infección en pacientes pediátricos con cáncer. Resultados a un año de vigilancia activa en el Hospital General Tijuana.

Área del conocimiento: Medicina

Tipo de investigación: Prospectivo longitudinal

Área de incidencia: Académicos

Responsable: Dra. Zenia Iveth Santana Ramírez

Asociados: Dr. Enrique Chacon Infectólogo Pediatra (Asesor principal)/Dr Mario Alberto Ornelas Sánchez Oncólogo Pediatra/Dra Paula Aristizabal Hematóloga Pediatra

Resumen: Este proyecto de investigación tiene como objetivo principal Identificar los factores de riesgo asociados a fiebre e infección en pacientes pediátricos con cáncer del área de oncología pediátrica del Hospital General Tijuana. Así también se evaluarán la incidencia de infección con diagnóstico de cáncer + infección /o neutropenia.

Material y Métodos: Es un estudio prospectivo, longitudinal, que comprende un año de vigilancia activa, del periodo comprendido del 1º. de abril de 2009 al 30 de abril de 2010, de pacientes del área de oncología pediátrica del Hospital General Tijuana. Hubo criterios de inclusión, eliminación y exclusión. El manejo de estos pacientes fue llevado a cabo por los servicios de oncología e infectología pediátrica basado en guías de manejo locales ya establecidas de tratamiento de acuerdo a los diferentes tipos de cancer e infección. Se tomaron diversos parámetros de laboratorio (de la biometría hemática recuento total de leucocitos, neutrofilos y linfocitos), Proteína C Reactiva, Velocidad de Sedimentación Global, plaquetas, hemoglobina, así como hemocultivos, urocultivos, cultivos de diversas secreciones, de catéter, así como las susceptibilidades antibacterianas, radiografía de tórax, etc.. Hubo diversas variables tomadas con un cuestionario que se aprobó y se logro realizar bajo la ayuda de infectología pediátrica, oncología y hematología pediátrica. El análisis estadístico se realizo en base a pruebas de tendencia central y dispersión, así como pruebas para comparar diferentes factores asociados a mayor o menor morbi/mortalidad, tales como χ^2 , prueba t , prueba z para comparar proporciones, etc., se definirá como estadísticamente significativo una $p < 0.05$.

Resultados: Se presentaron 55 episodios de fiebre y cáncer: 4.2/mes Y 1/Semana, edades promedio 7.8 AÑOS (0.24 – 18). En base a los diagnósticos oncológicos; 40 LLA(73%): 10 de alto riesgo y 6 recaídas (1 SNC), Osteosarcomas 4, LMA: 2, Linfomas: 2, SNC: 2, Retinoblastoma: 1, Timoma: 1, Neuroblastoma: 1, Otros sarcomas 1, tumor neuroectodermico 1. Días de quimioterapia previos al ingreso promedio 13.36 (0-6), uso de esteroides previos al ingreso 4.16 días en promedio (0-13), Radioterapia previa al ingreso solo en el 7%, promedio de episodios de neutropenia febril previos al ingreso 1.09 (0-7), promedio de días con neutropenia y fiebre del ultimo episodio: 8.25 (1-71).El 64% recibieron antibióticos previamente siendo múltiples esquemas los utilizados. La causa de hospitalización el 66% fue infecciosa, el 33% no infecciosa. Las mas comunes fueron neumonía, neutropenia y fiebre. Los neutrofilos absolutos al ingreso fueron: $>1,500$ - 62%, $< 1,500$ – 38%. El porthacat fue el cateter central mas utilizado, se realizaron hemocultivos en el en el 94.5%,de estos fueron positivos 33%, y negativos en 67%. Siendo, el 70% Gram negativos (Klebsiella sp, E.coli, Pseudomona).Se añadió antimicótico en el 20% de los pacientes. La mortalidad global fue de 5 casos (9%). Los días de hospitalización en promedio fueron de 16.54, con un rango de 2-71.

Conclusiones: La incidencia de Cáncer asociado a infección/Síndrome infeccioso en el Hospital General de Tijuana es frecuente (1 por semana). La Mayoría de los pacientes tienen antecedente de Quimioterapia +- colocación de catéter +- uso de esteroides. Así mismo, han recibido antibióticos previamente. El 54.5% de los pacientes ingresan con neutropenia y de estos el 30% con neutropenia severa. El 38% ingresan con linfopenia. Solamente 1/3 parte de los hemocultivos fueron positivos aislando en su mayoría gram negativos, principalmente klebsiella sp, E. coli y Pseudomonas sp. Los esquemas antibacterianos mas frecuentemente utilizados fueron clindamicina-ceftazidime o vancomicina-meropenem. La mortalidad no es mayor a otros centros (9%). Los días de hospitalización, pueden generar una carga económica

ÍNDICE

Contenido

Capítulo I

Introducción.....1

Capítulo II

Factores de riesgo.....1

Capítulo III

Incidencia de cáncer en niños.....3

Capítulo IV

Los Cánceres más comunes en Adolescentes.....4

Capítulo V

Infección En Niños Con Cáncer.....6

Capítulo VI

Mortalidad Por Cáncer En Niños.....9

Capítulo VII

Neutropenia Y Fiebre En Niños Con Cáncer.....11

Capítulo VIII

Planteamiento del problema y justificación de la investigación.....24

Capítulo IX

Objetivo general, objetivos específicos.....24

Capítulo X

Diseño Material y Métodos.....25

Capítulo XI

Resultados.....26

Capítulo XII

Conclusiones.....35

Capítulo XIII

Bibliografía.....36

Capítulo I

Introducción:

El cáncer ocurre cuando las células, por razones desconocidas, se dividen sin control u orden. Todas las partes del cuerpo están formadas por células, que normalmente se dividen para producir más células cuando el cuerpo las necesita.

Cuando ocurre el cáncer, las células continúan dividiéndose aunque ya no se necesiten nuevas células. El cambio de células normales a concentrarse requiere varias alteraciones genéticas diferentes y separadas. En algún momento, el crecimiento sin control provocado por los genes alterados, pueden producir un tumor que puede ser benigno (no canceroso) o maligno (canceroso). Los tumores malignos pueden invadir , dañar o destruir los tejidos cercanos y propagarse a otras partes del cuerpo. Un tumor benigno no se propaga a otras partes del cuerpo, pero el tejido local puede sufrir daño y es probable que se deba extirpar el crecimiento anormal. Los tumores benignos son curables con la cirugía ; y los tumores malignos requieren de cirugía, quimioterapia (tratamiento para curar el cáncer) y radioterapia. No siempre se requiere de las tres modalidades, pero eso se lo decide el oncólogo de acuerdo al tipo de tumor.

Capítulo II

Los Factores de Riesgo

Un factor de riesgo para el cáncer puede significar que hay mayor probabilidad de desarrollar cáncer.

Algunas personas tienen una probabilidad mayor que el promedio de desarrollar un determinado cáncer, debido a que tiene una o más factores de riesgo.

Los factores de riesgo pueden agruparse en cuatro categorías amplias que se pueden sobreponer. Para algunos cánceres, diferentes tipos de factores de riesgo pueden actuar juntos para aumentar el riesgo de cáncer.

1.- Factores De Riesgo Relacionados Con El Comportamiento O Con El Estilo De Vida.

Estas son cosas que las personas hacen, que aumentan la probabilidad de que desarrollen cáncer. Por ejemplo el fumar está fuertemente relacionado con el cáncer del pulmón y cierto tipo de rayos solares (los rayos ultravioleta) están relacionados con melanoma, una forma de cáncer en la piel.

El contacto prolongado con benceno y sus derivados (anilinas para calzado; derivados thinner; gasolina) son sustancias que pueden producir leucemias.

Los hijos de madre que fuman marihuana tienen mayor riesgo de desarrollar una leucemia .

Algunos factores no comprobados pero con cierta relación para desarrollar leucemia son fumigantes, insecticidas, el estar mucho tiempo cerca de fuentes electromagnéticas. Ciertos factores relacionados con el estilo de vida también pueden reducir el riesgo de desarrollar cáncer, tales como el comer abundantes cantidades de frutas, verduras y fibra disminuye el riesgo de cáncer del colon y recto.

2.- Factores de Riesgo Hereditarios

Existen genes alterados o modificados por el medio ambiente o por un proceso infeccioso y que se pasan de padres a hijos y hacen que una persona tenga más probabilidad de desarrollar cáncer. Un consejero genético puede ayudarnos a conocer que riesgo tiene una persona de padecer algún tipo de cáncer. Algunas personas se preocupan acerca de cómo se sentirían si saben que tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer, especialmente si no hay un método disponible para reducir el riesgo. Otras personas en cambio desean saber, sea lo que sea.

En este grupo sabemos que los niños que tienen una alteración genética como síndrome de DOWN tiene mayor incidencia de desarrollar leucemia.

También los niños con alguna malformación urinaria desarrollan más frecuente tumor de WILMS.

Otro cáncer hereditario es el Retinoblastoma que aparece en niños menores de dos años de edad como un reflejo blanco en los ojos.

3.- Factores de Riesgo Ambientales

Existen agentes como los asbestos y el radón que están Relacionados con un mayor riesgo de desarrollar cáncer. A veces las personas están expuestas en sus lugares de trabajo a agentes que causan cáncer, como son fumigantes, insecticidas, derivados del petróleo y productos agrícolas que pueden desarrollar leucemias, tumores del cerebro; tumores de los músculos.

4.- Factores por Enfermedades Previas

Ciertos problemas de salud pueden aumentar el riesgo de la persona de desarrollar algunos cáncer, por ejemplo:

POLIPOS en el colón. Es un crecimiento anormal del tejido de la capa interna de revestimiento del intestino.

CANCER PREVIO el haberse sometido a tratamiento de radiaciones o

Algunas quimioterapia para algún tipo de cáncer pueden tener posibilidades de desarrollar un tipo diferente de cáncer.

Personas que tengan una displasia ósea (alteración o un tumor benigno en hueso) pueden desarrollar un osteosarcoma (cáncer de hueso).

Si una persona tiene uno o más de estos factores de riesgo, él o ella tal vez deseará saber más acerca de los estudios para la prevención del cáncer. Esto se puede consultar con un Oncólogo de confianza.

Capitulo III

Incidencia de cáncer en niños

Saber si la incidencia de cáncer va en incremento o es más común, es algo que se ha estudiado, pero complejo de responder. La incidencia en el Centro de Registro de Shanghai, en un estudio de 1973 a 2005, ha notado que el cáncer es mas común de la edad de 0 a 14 anos, la incidencia es de 129 casos por millón de niños. Esto es publicado por la ICCC(Internacional Classification of Childhood Cancers). Los diagnósticos mas comunes no cambian comparados con los países orientales, son leucemia (34.5%), tumores cerebrales (20.2%), linfoma de Hodking (0.7%), tumor

Wilms (2.0%), sarcoma de Swing (0.5%). (12). No se ha notado un incremento o diferencia significativa entre el sexo femenino o masculino (annual percent change APC), 0.5% niños $P=0.57$, niñas 0.3% $P=0.75$, pero saber si la incidencia de cáncer es más común, no es fácil de contestar, ya que depende tanto de la detección de cáncer, el registro adecuado, el periodo de estudio, los subgrupos examinados, estudiar mejor los factores de riesgo que aun son desconocidos que quizá difieran entre las poblaciones y periodos. (12).

Capítulo IV

Los Cánceres más comunes en Adolescentes

Estos son tomados de la clasificación internacional de cáncer en niños. Definiéndose adolescente de los 15 a 19 años. Se reportan como los más comunes las leucemias, linfomas, tumores del sistema nervioso central, especialmente del cerebro, neoplasias embriológicas, como neuroblastoma o nefroblastoma.

De los linfomas el tipo Hodking es poco común en niños, pero en adolescentes es el más común de los linfomas malignos. Especialmente en blancos. De la familia de los no-Hodking, el linfoma de Burkitt, tiene predilección por el género masculino, se disemina progresivamente entre los 15 a 29 años de edad. En contraste con linfomas foliculares que no se presentan en niños, en adolescentes aparecen. (3)

Dentro de las leucemias, presentan incidencia baja, presentándose más la leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda. Teniendo menor pronóstico favorable a esta edad, esto explica la pobre supervivencia en esta edad con dichos padecimientos y enfatiza la importancia del tratamiento como factor pronóstico. Los subtipos de Leucemia mieloblástica aguda tomados de la clasificación FAB (French-American-British) menos comunes en adolescentes son el tipo FAB M4 (mielomonoblástica) y M5 (monoblástica). El tipo M3 (promielocítica) es más común. (3).

De los tumores de sistema nervioso central, se presentan craneofaringioma, adenoma pituitario, neurinoma del acústico, papiloma del plexo coroideo. A mayor edad se observa más la presencia de astrocitomas, gliomas, tumores neuroectodérmicos como meduloblastomas, y ependimomas. (3)

Los tumores endocrinos con excepción de la tiroides, son raros en adolescentes. El neuroblastoma es muy poco común en esta edad. Los carcinomas de tiroides apreciados tipo folicular, papilar y medular (más maligno). (3).

Dentro de los tumores de la piel, el melanoma es el cáncer primario mas frecuente. (3)

El cáncer testicular seminoma es el tumor sólido más común en adolescentes con curación arriba del 90%. Y en mujeres adolescentes y adultos jóvenes, el carcinoma de cerviz se presenta en un 18%, otros tumores de ovario. El disgerminoma es el tumor maligno mas común de células germinales con alto rango de cura. (3).

De los tumores malignos de hueso, al menos el 50% son osteosarcomas. Es mas común en genero masculino. El sarcoma de Ewing es raro en población no blanca. El osterosarcoma se presenta en huesos largos, especialmente en fémur distal, tibia proximal y humero proximal, el sarcoma de Swing afecta principalmente el esqueleto axial. el porcentaje de cura es 60% aproximadamente. Haciendo sombrío si hay metástasis. (3)

Los tumores del sistema digestivo son poco comunes en esta edad, presentándose carcinoma colo-rectal con importante predisposición hereditaria en 15-20%. Un 5% en no poliposis, y 1% poliposis. En contraste con los niños el hepatoblastoma es poco común, presentándose más hepatocarcinoma. (3)

Los tumores de la cavidad oral, el carcinoma nasofaríngeo, es endémico, solo ciertas áreas geográficas, asociado con tabaquismo, ingesta de nitrosaminas, infección de virus de Epstein Bar. Los tumores de glándulas salivales y carcinomas laríngeos son poco comunes.(3).

Los tumores primarios de pulmón son raros a esta edad. Lo mismo que el tumor de Wilms, pero el carcinoma de células renales esta bien descrito pero es infrecuente. El cáncer de vejiga es poco común , pero se presenta en las células transicionales secundario a neoplasias malignas después de haber recibido ciclofosfamida. (3)

Capítulo V

Infección En Niños Con Cáncer

Las infecciones son una causa significativa de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer. Durante los últimos 20 años, ha cambiado el predominio de gérmenes aislados de gram negativos a gram positivos e infecciones por hongos. Esto ha sido atribuido a uso de quimioterapia intensiva causando neutropenia severa, e incremento de uso de catéteres venosos centrales. (2) Por ejemplo los tumores solidos que reciben quimioterapia por 3 semanas, pueden presentar neutropenia el día 7 a 14. (19)

Históricamente, la sepsis y choque séptico, en pacientes pediátricos con cáncer era sinónimo de pobre pronóstico. (8) Actualmente con un buen tratamiento medico la mortalidad ha descendido al 5% (19)

La infección en estos pacientes afecta la calidad de vida, por la fiebre, el dolor, necesidad de prolongar su estancia hospitalaria, terapia intravenosa, e incremento en los costos de salud. (34)

La infección es definida como signos y síntomas de infección, con sitio identificado por examen físico o estudio de imagen. Además de lograr aislarse por métodos microbiológicos. (2). Las infecciones en sangre son la fungemia, bacteremia y septicemia. Así se pueden distinguir de las infecciones del tracto respiratorio superior faringitis, sinusitis, infecciones virales nasofaríngeas. Las del tracto respiratorio bajo traqueitis, bronquitis, neumonía. Otitis media se diagnostica clínicamente con síntomas óticos, mas disminución en la movilidad y color de la membrana timpánica. Dentro de las infecciones de piel se describen celulitis, herpes zoster, varicela, abscesos, infecciones locales por catéter central, impétigo, tina capitis, foliculitis, paroniquia, candidiasis vaginal.(2). Las infecciones del tracto urinario se describe como aquella con urocultivo con mas de 10 000 ufc por mm. Las infecciones del tracto gastrointestinal incluyen desde abscesos dentales, esofagitis, mucositis perioral, tiflitis, colitis, diarreas, parotiditis. Otras incluyen osteomielitis, conjuntivitis, hepatitis. (2)

Con respecto a la mucositis, que es inducida por los antineoplásicos principalmente 5-fluoracilo, metotrexato, ácido folínico, doxorubicina, etoposido, ciclofosfida por mencionar los más importantes, provoca dolor, restricción en la ingesta oral, y es un sitio importante para infecciones asociada con la flora endógena. Su presentación varía dependiendo de los antineoplásicos, frecuencia de administración, tipo, dosis, edad de paciente, estado oral. Y ocurre en el 40% de los pacientes y se requiere analgesia intravenosa para manejarla. Cuando se encuentran en protocolos de regímenes altos de quimioterapia el porcentaje incrementa hasta en un 60%. Los pacientes con neutropenia y mucositis incrementan el riesgo de septicemia 4 veces más que los pacientes sin mucositis y con neutropenia. (25). La mucotoxicidad está dada por los efectos inhibitorios de los agentes quimioterápicos en la replicación y proliferación de células mucosas de DNA, con reducción del epitelio basal. Resultando en atrofia, pérdida de colágeno, ulceración. El alto rango de replicación celular se hace susceptible a la citotoxicidad. Esto inicia tras los efectos mucotóxicos de la quimioterapia. El pico de severidad es a los 7-10 días de la terapia. La resolución es a las 2 semanas. Al romperse la barrera mucosa se hace susceptible a infecciones virales, micóticas, bacterianas. Incluyendo virus herpes que se demuestra en un 40-70% de los cultivos. *Candida albicans* es otro hongo frecuente hasta en 60-90% de los pacientes. De las bacterias los gram negativos y anaerobios son los más comunes. (25). Hay varias escalas de toxicidad de la mucositis, siendo el grado 0 cuando no hay síntomas, grado 1 cuando hay eritema, grado 2 eritema, úlceras y no puede ingerirse alimentos sólidos, grado 3 cuando hay úlceras y solo puede ingerir líquidos exclusivamente, grado 4 cuando no es posible la alimentación. Los factores de riesgo asociados a mucositis pueden relacionarse al paciente tales como: tipo de tumor, ya que los hematológicos tienen mayor riesgo que los pacientes con tumores sólidos. Los pacientes menores de 20 años de edad. Pobre higiene oral con afecciones periodontales, los relacionados a la terapia: como son uso de quimioterapia específicamente antimetabolitos, dosis y medicamento de radioterapia, terapia concomitante y radioterapia que involucre cabeza o cuello. Algunas medidas que se sugieren como profilaxis previo a quimioterapia son uso de polimixina B, tobramicina, anfotericina B en pacientes con radioterapia en cabeza o cuello. Los esteroides aun es controversial. Lo mismo que antibióticos específicos, se sugiere en general adecuada higiene.(25)

Con respecto a la tiflitis, o colitis neutropénica, es una inflamación necrotizante de colon, asociada al tipo de tumor, neutropenia severa y quimioterapia intensiva, su incidencia es de 0.35% a 2.5%, provocando ulceración y sangrado del intestino esto secundario a trombocitopenia y neutropenia severas, favoreciendo infección y cambio de la flora intestinal.(18) los síntomas son náusea, vómito, dolor abdominal, distensión abdominal, aumento de ruidos intestinales, fiebre, peritonitis. Se pueden realizar estudios como rayos x de abdomen, ultrasonido y tomografía de abdomen. (18)

Las neoplásicas hematológicas malignas son asociadas con más infecciones comparadas con tumores sólidos. (2). Los pacientes en etapa de remisión se infectan más por que duran más tiempo en esta fase que en la activa. El uso de catéter central predispone a los pacientes a infección. Se ha demostrado que la neutropenia sola no necesariamente es un alto factor de riesgo para infección, ya que hay pacientes sin neutropenia pero que reciben quimioterapia y cuentan con un catéter central y presentan infección. (2).

Los organismos gram +, representan la flora más infectante, los organismos gram – han contribuido a un número absoluto de mortalidad. La incidencia de gram+ (49%), gram – (34%), y hongos (10%) en el estudio consultado. Comparada con otros estudios (58%, 39%, 3% respectivamente). Los gérmenes asociados a catéter central son estafilococo coagulasa negativo (35%), s. aureus (5%). La infección no es la principal causa de mortalidad en estos pacientes. Cerca del 34 a 50% de las muertes en adultos con cáncer se asocia con gram negativos, E.coli, P.aeruginosa. Se ha disminuido además la mortalidad por infección en cáncer en niños debido a los tratamientos y mejor soporte de estos pacientes. Por lo que se enfatiza el uso de antibióticos empíricos para cubrir gérmenes gram negativos. (2).

La infección asociada a catéter central de inserción periférica (PICC), ha ido en incremento debido a la necesidad de uso de estos para largo tiempo de quimioterapia, antibióticos, nutrición, analgesia. Los PICC, muestran ventaja comparados con otros tipos de catéter tunelizados, o de implantación colocados por procedimientos quirúrgicos asociados con morbilidad significativa. (35)

Varias medidas son implementadas para prevenir infecciones como son: uso de antimicóticos tópicos, antibióticos profilácticos como trimetoprim-sulfametoxazol, uso de cubre boca, restricción de ciertas comidas, uso de antisépticos orales, agentes antibióticos no absorbibles, restricción social de contactos, sin embargo a pesar de recomendar estas medidas no se siguen en su mayoría observado mas en adolescentes, hay falta de apego por motivos como olvido, y falta de reconocimiento de la gravedad de la enfermedad de acuerdo al tipo de cáncer. (11).

Capítulo VI

Mortalidad Por Cáncer En Niños

No es posible inferir la incidencia a partir de la mortalidad. El tratamiento de los niños con cáncer se ha mejorado en forma importante, por lo cual la supervivencia ha aumentado, de ahí que la mortalidad no sea reflejo de la incidencia. No es posible estudiar la mortalidad de todas las neoplasias. Ya que para la mortalidad se utiliza la codificación de la Clasificación internacional de las enfermedades, y para las neoplasias la clasificación internacional para cáncer en niños. En México la mortalidad por cáncer tiene tendencia hacia incrementar a diferencia de países desarrollados que va en descenso, esto habla de la gran necesidad de establecer una mejor organización de los sistemas de salud y dar un mejor tratamiento a los niños con cáncer. (7)

Se ha registrado por la EORTC-IATG (Internacional Antimicrobial Therapy Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer), que de 1978 a 1994 ha disminuido la mortalidad del 21 a 7%. (35)

La falta de correlación entre la neutropenia severa y sepsis severa cada vez se demuestra mas ni con su estancia en unidad de cuidados intensivos, tampoco hay correlación con la mortalidad, sin embargo la duración de la neutropenia es un predictor independiente de mortalidad. Los pacientes con trasplante de medula ósea mas sepsis severa tienen mas riesgo de mortalidad que otros pacientes con cáncer. Los pacientes con infecciones micóticas están fuertemente asociados con mortalidad En 2/3 partes de

los pacientes no se aisla germen y en la tercera parte que si se aisla, no se relacionan con su mortalidad. (8).

Las infecciones invasivas por hongos incurren significativamente en la morbi-mortalidad de pacientes con neutropenia posterior a quimioterapia. (28) El riesgo de estas infecciones esta relacionado con la intensidad de los regimenes citotóxicos y duración de la neutropenia, varia del 2 al 40%. Los hongos mas asociados son *Aspergillus* y especies de *Candida*. La mortalidad puede variar del 30 al 60% y se incrementa en pacientes postransplantados de medula ósea. La infección incrementa la duración de hospitalización y los costos. (28). El diagnostico temprano y el tratamiento se ve reflejado en los resultados. Sin embargo es difícil establecer la infección asociada a hongos debido a que se manifiesta con síntomas y signos inespecíficos, la mayoría de los cultivos son negativos, y el daño a tejidos o examen histológico es difícil de obtener. No se recomienda de rutina el uso de antifúngicos en pacientes con neutropenia, esto se ha establecido desde el 2002 en las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas. Sin embargo en pacientes con trasplante de medula ósea si se recomienda usar fluconazol a 400mg por día via oral o intravenoso para prevenir este tipo de infecciones. Solo no se recomienda en pacientes postransplantados autólogos por leucemia aguda. (28). Se realizo un meta análisis publicado en el 2009, donde se demuestra que se pudo reducir la mortalidad en un 16% en los casos que se utilizo antifúngico como profilaxis en pacientes con leucemia aguda en inducción de quimioterapia. Así como un 50% la incidencia de infecciones por hongos. En el caso especifico de postransplantados de medula ósea hubo mayor impacto, reduciendo todas las cuasas de mortalidad y relacionadas con hongos. Sin importar si era halogenitos. No hay evidencia suficiente para demostrar que la profilaxis con antifungico sea de beneficio en pacientes con tumores sólido o autologos postransplantados de medula ósea. El antifúngico mas utilizado fue fluconazol seguido de itraconazol y posaconazol este ultimo con menores efectos adversos muy buena utilidad pero mayor costo. (28). En general se habla de una mortalidad del 5% ahora con los nuevos manejos antibióticos.(20)

Capítulo VII

Neutropenia Y Fiebre En Niños Con Cáncer

La neutropenia febril es una condición frecuente en los pacientes pediátricos con cáncer. Es solamente superada por pacientes en quimioterapia. (13)

Cerca de la mitad de los pacientes con neutropenia febril tienen una infección establecida u oculta, y alrededor de 10% a 30% tienen bacteremia.(13). El riesgo de neutropenia febril varía desde el 5-50% según el tipo o régimen de quimioterapia instalada. (20)

La fiebre se desarrolla en el 57-94% de los pacientes con neutropenia. Con un rango de 20 a 40 días con fiebre, la infección se documenta en el 56% de los casos, mientras que la bacteremia solo en el 24%. Por lo que el uso apropiado de antibióticos influye bastante en la mortalidad. (23)

Se define como fiebre la presencia única de una temperatura igual o mayor de 38.5 grados, o >38 grados en dos o más ocasiones durante un período de 12 horas.(13,26,1,20).

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) define la neutropenia como el recuento de neutrófilos <500/mm³ o <1000/mm³ que se prevea que vaya a bajar de 500, y fiebre como una forma aislada de temperatura de >38.3 grados o >= 38 grados al menos durante una hora. (16,10).

El número de neutrófilos circulantes, la tasa de disminución del conteo absoluto de neutrófilos y la duración de la neutropenia son factores determinantes importantes. Una disminución rápida y prolongada (neutrófilos <500/mm³ por 10 días), es un factor inminente para infección, las anomalías en la función fagocítica u otros déficits de la respuesta inmune pueden aumentar el riesgo de infección en estos pacientes. (13,1). La severidad de la infección es inversamente proporcional con el conteo de neutrófilos, esto es a menor conteo de neutrófilos más infección y más severidad, lo contrario con conteos elevados. (10). Así, un conteo de neutrófilos <500/mm³ incrementan el riesgo

de infección mas que un conteo <1000 , y un conteo <100 , es asociado con mayor riesgo que uno de $<500/\text{mm}^3$. (10)

El conocimiento de la neutropenia como el factor mas que mas frecuentemente predispone a infección en el paciente con cáncer. Fue por primera vez reconocido en los años 60, la concurrencia de otros factores como son: la invasión del tumor, como por tratamientos, toxicidad en forma de mucositis y utilización de catéteres vasculares), la exposición a patógenos hospitalarios y la alteración de otros mecanismos del sistema inmune tanto celular como humoral afectan y empeoran el pronostico. (16). Entre el 48-60% de los pacientes neutropénicos que inician con síndrome febril sufren una infección y el 20% de aquellos con neutropenia severa <500 , desarrollan bacteremia.(16,30)

La etiología de la neutropenia;1. En pacientes con enfermedad onco-hematológica se presenta neutropenia en diferentes situaciones-leucemia aguda-la causa es el desplazamiento de la medula ósea de las células normales por las células neoplásicas, con disminución de los neutrofilos normales circulantes. También los síndromes mielodisplásicos producen neutropenia por fallo de la medula osea. Otro mecanismo es la destrucción autoinmune de los neutrofilos debido a sustancias producidas por el tumor.

2. Quimioterapia mieloablativa:BCNU, cisplatino, carboplatino, DTIC, docetaxel, adriamicina, ifosfamida, CPT-11, metotrexate, topotecan.

El riesgo de infección en el paciente con neutropenia febril, depende de la gravedad de la neutropenia. *Intensidad*: la probabilidad y severidad de la infección es inversamente proporcional al recuento de neutrofilos <1000 cel/mm, con cifras <500 es riesgo es mayor que con 1000 y menor que con cifras de <100 . *Duración*: mayor riesgo a mayor duración. *Descenso* de las cifras de neutrofilos: a más rapidez mayor riesgo.

La evaluación inicial de estos pacientes debe tomar en cuenta la historia de ultima quimioterapia, profilaxis antibiótica, uso de esteroides, u otros inmunosupresores, historia reciente de infección, cirugía o procedimiento quirúrgico reciente, alergia a medicamentos. (30,26).

Los principales *factores de riesgo* que se deben considerar al ingreso del paciente con diagnóstico de neutropenia febril y que indican un mal pronóstico son los siguientes: presentación aguda de neutropenia, duración de la neutropenia, bacteremia, mal estado general, menor de 1 año, leucemia o linfoma, celulitis en cara, alrededor de catéter o perianal, gingivitis necrosante, mucositis grave, enteritis, dificultad respiratoria grave, enfermedad de base no controlada, compromiso de la médula ósea por enfermedad de base, expectativa de tener neutropenia mayor de 7 días, presencia de signos de enfermedad concomitante (falla renal, hepática, cardíaca, sangrado de difícil control, etc), plaquetas $<50,000/\text{mm}^3$, neutrofilos o monocitos menores de $100/\text{mm}^3$, quimioterapia reciente (últimos 7 días). *A las 48 horas*: hemocultivo positivo, estado febril, foco clínico sin control, signos de enfermedad asociada. (13)

Los factores de riesgo más comunes asociados son: sexo masculino, bajo nivel de educación materno, tipo de cáncer, quimioterapia intensiva, uso de factor estimulante de colonias de granulocitos, uso de catéter central, duración de la fiebre $<24\text{hrs}$ de admisión, intervalo de <7 días de la última quimioterapia, profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol, temperatura >39 grados, hipotensión, recuento <100 de neutrofilos, <100 monocitos, PCR $>90\text{mg/L}$, hemoglobina $<7\text{g/dl}$, conteo de plaquetas $<50,000/\text{mm}^3$. (30,1)

Se han asociado 5 variables que son independientes para provocar infección bacteriana invasiva, encontrándose al menos 2 o más de estos factores de riesgo en los pacientes que presentan mortalidad por fiebre, cáncer y neutropenia, estas son PCR igual o $>$ de 90mg/L , presencia de hipotensión, leucemia, conteo de plaquetas $<50,000/\text{mm}^3$, último episodio de quimioterapia en menos de 7 días. De estos lo que cuentan con riesgo mayor son los tres primeros, mientras que los 2 últimos se asocian con menor riesgo. (30,21)

Si no hay factores de riesgo se asocian con una infección bacteriana invasiva solo el 2% de los pacientes, mientras que con solo haber 2 factores de riesgo el porcentaje se eleva hasta 48%. Si hay un solo factor de riesgo esto se traduce en un 22%. Pero si es la PCR por sí sola el riesgo es de 38% comparada con 17% si fuera bajo nivel de plaquetas o 21% con reciente quimioterapia. (30,21)

El cáncer que mas se ha asociado con neutropenia febril es la leucemia linfocítica aguda, sobre todo durante la inducción a la remisión, con cero neutrofilos hasta en 74% de las ocasiones, 69% <100, 38% <200 neutrofilos. seguido de sarcomas, tumores sólidos, asociándose en mas del 57% con uso de quimioterapia, de factor estimulante de colonias de granulocitos y catéter central.(30)

Patógenos más frecuentes

La fuente de infección es frecuentemente la propia flora endógena, bacterias que residen en orofaringe, tracto gastrointestinal y piel. No existe una mayor predisposición a infecciones virales y parasitarias, y las infecciones fúngicas aparecen tras tratamientos prolongados con antibióticos. (16).

La infección por bacterias ocurre en el 85-95% de los casos. De estos, Los patógenos mas comúnmente involucrados en la neutropenia febril son: de los gram positivos como 45-70% (14,24): estafilococos tanto coagulasa negativo, estafilococo aureus, estreptococos (viridans, pneumoniae, pyogenes), enterococos, corynebacterium. (10). Estos relacionados a fenómenos como la pronta utilización de antibióticos frente a gram negativos, el uso profiláctico de quinolonas y las infecciones asociadas a catéter. Principalmente en este ultimo caso estafilococo coagulasa negativo. El estafilococo coagulasa positivo: S. aureus produce infecciones graves con riesgo de shock séptico. Los enterococos principalmente E. faecalis, constituye la flora normal del tracto gastrointestinal y producen infecciones intraabdominales y urinarias. Los estreptococos beta-hemolítico y viridans son frecuentes en la flora orofaríngea.(16).

De los gram negativos los mas comunes son: Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomona auroginosa, Enterobacter, Acinetobacter, Stenotrophomonas maltophilia, Pseudomona no auroginosa. (10) Estos representan el 30% aproximadamente de las bacteremias , Resaltando que el Enterobacter, Citrobacter sp y Serratia marcescens van en incremento. Los gérmenes gram negativos tiene mortalidad elevada del 20-30%. (16) Son en su mayoría los responsables de la mortalidad en pacientes con neutropenia febril. (22)

Aerobios: producen menos del 5% de las infecciones. Los más comunes son *Bacterioides fragilis* y *Clostridium spp.* (16).

En un metaanálisis realizado por Santoloya et al en 2001, en general el patógeno más comúnmente encontrado tanto en cultivos de sangre, orina, es *E. coli* 26%, seguida por *estafilococo aureus* 20%, y *estafilococo coagulasa negativo* 18% predominando este en infección asociada a catéter, otros por orden de importancia *Klebsiella sp*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus sp*, *Proteus sp* entre otros. (30)

En el caso de los hongos, ocurre con mayor probabilidad tras tratamiento de antibióticos de amplio espectro y/o esteroides y en casos de neutropenia prolongada o inmunodepresión celular. También son factores de riesgo los catéteres venosos centrales y la nutrición parenteral. (16). Otro sería la severidad de la neutropenia y la duración de esta. (6)

Las infecciones por hongos se asocian cuando han pasado más de 7 días con neutropenia, la *candida* es la más común (29), además de *Aspergillus*, mostrando incremento en los costos y hospitalización (10,27) estas infecciones especialmente la *candida* es asociada a catéteres vasculares y puede limitarse a superficies orofaríngea, esófago o producir infecciones profundas. La introducción de fluconazol y otros azoles ha condicionado la selección de *candida albicans* resistentes (*C.Krusei*, *lusitaniae*). (16)

El segundo hongo más común es *Aspergillus* este último se asocia cuando han pasado 2-3 semanas y persiste neutropenia. (10) Su vía de entrada es por aire, en el caso de *Aspergilosis pulmonar* se debe sospechar en presencia de dolor pleurítico, hemoptisis y derrame pleural o infiltrado pulmonar localizado. (16).

Las infecciones invasivas por *Aspergillus* en sistema nervioso central suelen ser muy agresivas y se presentan debido al inmunocompromiso que hay en estos pacientes, la vía de diseminación es por vía hematológica a través de senos paranasales o pulmón, la mortalidad es del 100%. (32)

El diagnóstico oportuno de estos patógenos influye de manera muy significativa en la mortalidad y pronóstico (27,32,5,22), sin embargo es difícil realizar estos diagnósticos ya que son muy inespecíficas las alteraciones, las afecciones en exámenes sanguíneos y los cultivos regularmente son negativos. (27)

Son menos frecuentes las infecciones por *Tricosporum*, *Fusarium*, *Rizopus*. (16) Pero han mostrado incremento de *Zygomycetes*, *Fusarium*, *Scedosporium* además de *Tricosporum*. (5). Sobre todo en pacientes con neutropenia severa <100 totales, por al menos 10 días, y uso de corticosteroides de manera prolongada con 600mg por al menos 1 mes. Se ha demostrado ampliamente que el tener esplenectomía es un factor de riesgo muy alto para infección invasiva por hongos principalmente *Aspergillus*. (5)

Virus son poco frecuentes. Se asocian principalmente a situaciones de inmunodepresión celular en pacientes con linfomas y leucemias. Los virus mas frecuentes son: Virus respiratorio, Adenovirus, Virus Sincitial Respiratorio, Parainfluenza, Influenza A y B, Rinovirus, Herpes virus: Zoster, Varicela, Citomegalovirus y Epstein Barr. (16).

Las infecciones por mucormicosis tambien se presentan en estos pacientes y se clasifican en rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutánea y formas diseminadas, la muerte ocurre en semanas de haberse instalado. (32)

Focos de Infección

Los focos de infección mas frecuentemente detectados incluye tracto gastroalimentario (boca y tubo digestivo), vía aérea superior e inferior, la piel y el tejido celular subcutáneo. (13)

Debido a que los signos y síntomas pueden ser muy sutiles, o suelen estar ausentes en un niño granulocitopénico, (13,10) especialmente si esta acompañado de un grado de anemia es impredecible un examen clínico muy minucioso. La piel y las mucosas son puertos de entrada muy comunes para microorganismos en estos pacientes. (16). El sitio anatómico primario de infección es el tracto gastrointestinal, debido al daño que provoca la quimioterapia en las mucosas y piel. (10) Se debe buscar en cavidad oral

mucositis (estreptococo viridans, anaerobios u hongos), dolor periodontal, en perineo y región perianal, abscesos perianales, fisuras sitios de infección por aerobios gram negativos y anaerobios, se debe no solo inspeccionar si no también palpar. Visualizar sitios de aspirado de medula ósea, heridas quirúrgicas, acceso vascular, (agente mas frecuente s. epidermidis), tejido alrededor de las unas. Faringe, pulmones y ojos. (16). Además de senos paranasales, gingivitis, aftas. (16)

Al menos la mitad de los pacientes con neutropenia febril presentan una infección oculta. (10,14)

Los diagnósticos que mas frecuentemente se han asociado a una infección bacteriana invasiva por orden de importancia son bronconeumonia, sepsis, infección asociada a catéter, enterocolitis, infección urinaria, tiflitis, bacteremia, celulitis, mucositis, absceso periodontal, endocarditis, meningitis. (30). Si el paciente persiste con fiebre y neutropenia por 7 días, se recomienda realizar una Tomografía de torax por posible infección por Aspergillus. (24)

La *evaluación inicial* debe incluir, hemograma completo con diferencial de leucocitos, bioquímica con enzimas hepáticas y función renal. Al menos 2 muestras para hemocultivos de diferentes puntos (uno de vena periférica y otro de catéter central si hay), urocultivo, radiografía de tórax teniendo en cuenta que dado a la neutropenia se puede retrasar la aparición de infiltrado.(16) cuando procede cultivo de esputo, lesiones cutáneas sospechosas, heces si se presenta diarrea, liquido pleural o peritoneal, o cultivo de punta de catéter. Sexologías y detección de antígenos. Si hay esofagitis realizar endoscopia digestiva con toma de muestra para cultivo o estudio histológico. La punción lumbar solo si existe sospecha de meningitis. Otras exploraciones incluyen tomografía, resonancia magnética dependiendo de la clínica y evolución del paciente. La tomografía es mejor que los rayos x convencionales en los casos de sospecha de sinusitis, neumonía o diseminación fúngica abdominal (lesiones en ojo de buey en la candidiasis hepato-esplenica). (16)

La enterocolitis neutropénica o tiflitis, es una entidad clínica que también debe sospecharse en pacientes que cursen con neutropenia severa, fiebre, intenso dolor

abdominal, difuso o localizado en fosa iliaca derecha, mas la presencia de diarrea, con o sin sangre. (31) El evento fisiopatológico cardinal es un compromiso inflamatorio séptico de la mucosa de intestino grueso que permite la traslocación de microorganismos desde la microbiota del tubo digestivo hacia el torrente sanguíneo. El estudio de estos pacientes se realiza con ultrasonido o TAC donde se evidencia el engrosamiento de la pared intestinal y mediante hemocultivos que aíslan en el 40% de los casos, microorganismos aeróbicos y anaeróbicos como: E. coli, klebsiella sp, Pseudomonas sp, Streptococcus sp, Bacillus sp, Enterococcus sp, Clostridium sp, y Bacteroides sp.(31)

Manejo de Neutropenia febril

Desde 1970, se estableció el uso empírico de antibióticos en la neutropenia febril debido a la alta mortalidad que se había mostrado cuando se presentaba la infección. Con esto se logro disminuir la morbilidad y mortalidad. (10) Además de lograr disminuir la mortalidad, Los pacientes pueden sufrir los efectos adversos de los medicamentos como la toxicidad de estos, infecciones nosocomiales, sobre infección por hongos, y un impacto tanto psicológico como financiero a nivel hospitalario. (30,31). Dado lo anterior se aconseja actualmente utilizar ciclos mas cortos de antibióticos , pronto egreso hospitalario, uso de antibióticos orales, manejo ambulatorio lo que ha sido muy benéfico tanto para los pacientes como para los hospitales. (30,31). Se ha logrado establecer criterios para clasificar a los pacientes que tienen alto riesgo, intermedio y bajo riesgo de presentar infección bacteriana invasiva, esto en varios estudios ya publicados basándose en dos parámetros. Magnitud de la fiebre y conteo total de monocitos, Demostrándose ya en varios estudios que los niños con fiebre, neutropenia, cáncer y bajo riesgo se manejan con egreso hospitalario pronto con buenos resultados, además obteniendo también un impacto económico importante(30,31). Otros autores utilizan como parámetro para clasificar a los pacientes el valor de la PCR, y el riesgo de desarrollar bacteremia como alto riesgo y bajo riesgo a lo contrario, manejándose estos últimos de manera ambulatoria y utilizándose solo 3 días de manejo antibiótico intravenoso. (30,31)

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos han demostrado disminuir la duración del a neutropenia pero en pacientes de bajo riesgo. (34). Estos agentes

aceleran la mielopoyésis y estimulan las funciones bactericidas de los neutrófilos maduros. Las indicaciones o recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, son: no se recomienda su uso de forma rutinaria, en pacientes con neutropenia febril. Se puede considerar su uso en pacientes con neutropenia de alto riesgo <100 , o complicada (neoplasia avanzada, sepsis, neumonía, infección fúngica, duración esperada menor de 7 días, celulitis, abscesos, hipotensión o disfunción orgánica). (16)

Otra manera de clasificarlos como bajo y alto riesgo es: si tiene >100 monocitos absolutos, PCR <90 mg/L ausencia de comorbilidad se considera riesgo bajo para desarrollar infecciones bacterianas severas, puede recibir terapia menos agresiva de antibióticos, menos estancia hospitalaria y terapia oral de antibióticos. (4) Sin embargo si la PCR es >90 , y hay hipotensión arterial se consideran un indicador importante de infección bacteriana sistémica. (15). Si no tiene estos, pero tiene plaquetas <50 mil, recibió quimioterapia 7 días previos se considera de bajo riesgo. (15).

Como ya se ha comentado el manejo tradicional con antibióticos ha llevado a varias desventajas: resistencia a antibióticos, toxicidad, larga estancia hospitalaria, sin tomar en cuenta que la fiebre puede estar causada por diversos motivos entre ellos, infecciones virales, transfusiones sanguíneas, medicamentos, malignidad, no todos los pacientes con neutropenia y fiebre es igual a infección bacteriana seria. (4)

Existen varias comorbilidades que hacen que el manejo sea más complejo, como son la sepsis, bacteremia, neumonía, mucositis severa, signos de choque, deshidratación, hipertensión, compromiso respiratorio, falla orgánica, cambio de antibióticos y estancia prolongada en el hospital. (21)

Las comorbilidades como mucositis, diarrea, vómito, incrementan el riesgo de prolongación de la fiebre, infección y manejo médico complejo. (21)

Un paciente con probable duración de la neutropenia más de 7-10 días, está en alto riesgo de cambio de esquema de antibiótico por falla, y estos pacientes regularmente son los que no hay respuesta pronta de la fiebre. (21)

Se ha demostrado que neutrofilos menos de 100, con temperatura de 39 grados o mas esta significativamente asociado con alto riesgo de bacteremia. (31).

Terapia inicial de antibióticos

Se debe instituir una terapia pronta en estos pacientes ya que las infecciones progresan de manera muy rápida. Las infecciones bacterianas no son fáciles de distinguir de las no bacterianas en pacientes con neutropenia y fiebre. (10)

La manera tradicional de manejo de los pacientes con neutropenia y fiebre había sido hasta que la neutropenia y la fiebre se resolvieran. Sin embargo hay ya diversos estudios que proponen utilizar tanto monoterapia o terapia combinada pero evaluando el riesgo de cada paciente, manejando a los de bajo riesgo con antibiótico intravenoso de manera inicial, seguido ya se de envió a su casa con manejo oral, retiro de antibióticos y observación en el hospital. O después de una estancia de 48 a 72 horas, si los cultivos son negativos, no hay foco infeccioso, no hay fiebre en las ultimas 48 horas, ausencia de comorbilidad, buenas condiciones clínicas, se envían de igual manera a casa con antibióticos por 48 a 72 horas, o hasta 7-10 días dependiendo del caso. (4) otros criterios tomados como de bajo riesgo son radiografía de tórax normal, neutrofilos >100/mm³, control de infección local, PCR <90mg/L, rápido acceso al hospital, teléfono y familia apegada. (4)

Algunos utilizados en monoterapia son cefalosporina de tercera generación antipseudomona como ceftazidima, cefalosporina de cuarta generación cefepime, carbapenemicos como imipenem-cilastina o meropenem. Para usar vancomicina en monoterapia únicamente seria cuando se sospeche de infección asociada a catéter, cultivos positivos a gram positivos, s. aureus metilcilinoresistentes o hipotensión. (10) pero no es recomendada de primera línea como monoterapia, categoría A, de no encontrarse dichas situaciones comentadas. (34). Otros esquemas utilizados son Piperazolina con tazobactam, cefepime o meropenem principalmente para gram negativos. (24)

Moxifloxacino ha demostrado ser tan eficaz en monoterapia que se compara su eficacia combinando ciprofloxacino + amoxicilina con acido clavulánico. (35)

Algunos estudios han demostrado que no hay diferencia significativa entre monoterapia o terapia combinada en los episodios de neutropenia no grave, ya que todos los medicamentos recomendados para monoterapia contienen buena cobertura para el manejo inicial. (10)

Dentro de la terapia combinada puede usarse: piperacilina-tazobactam+amino glucósido (gentamicina, tobramicina, amikacina), ticarcilina-acido clavulanico+amino glucósido, cefalosporina antipseudomonica+amino glucósido, carbapenemico+amino glucósido. Las ventajas de usar terapia combinada potencializan el sinergismo contra gram negativos, reduce el riesgo de resistencia, mayor espectro de cobertura. (10) las desventajas incluyen: mayor costo, incrementan toxicidad y la necesidad de medir los niveles de amino glucósidos.(10)

La farmacocinética se refiere a la dosis, frecuencia, y ruta de administración del medicamento y concentración en el sitio de acción donde se producirá el efecto. La farmacodinámica se refiere a la concentración del medicamento y la magnitud del efecto producido. (14).

En pacientes con neutropenia la farmacocinética cambia no tanto por la neutropenia si no por la severidad de la sepsis. (14)

Los aminoglicosidos, se han utilizado en combinación con b-lactámicos para manejo de neutropenias febriles, sin embargo debido a su nefrotoxicidad se ha preferido su uso solo, estudios recientes demuestran que utilizar monodosis de aminoglicosidos en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo por ser prolongada y severa, disminuye la nefrotoxicidad y muestra buen resultado. (17)

Duración de la terapia

Se requiere al menos de 3 a 5 días de manejo antibiótico para evaluar su efectividad. El factor mas importante para definir la duración de la terapia antimicrobiana es el conteo total de neutrofilos. Al menos 7 dias se debe dar de manejo a pesar de que los cultivos sean negativos. Si el paciente es de bajo riesgo y se ha identificado la infección

se puede cambiar el tratamiento intravenoso por amoxicilina ácido clavulánico o ciprofloxacino.(8) Si no se documenta infección no es necesaria la terapia antibiótica oral. (21).

Si el paciente es de alto riesgo se debe dar manejo intratevenoso, pero si la fiebre cede o el conteo de neutrofilos es $>500\text{mm}^3$ se debe detener el tratamiento al menos 48 horas posteriores a lo anterior. Si el paciente es de bajo riesgo y esta afebril de los días 3-5 del manejo empírico pero tiene recuento de neutrofilos $<500\text{mm}^3$, se debe continuar el manejo hasta que tenga afebril 5-7 días.(10)

Hay que reevaluar a los pacientes que persistan febriles en el día 5, ya que puede haber resistencia al medicamento, baja respuesta al manejo empírico, infección secundaria, algunos pacientes requieren al menos 5 días de manejo para resolución de la fiebre. Al reevaluarlos se realiza una examinación minuciosa, revisar los cultivos, sitios de catéteres, exámenes complementarios, radiografías, tomografías de acuerdo a la sospecha que se tenga. Si la fiebre persiste y los neutrofilos se encuentran $<500\text{mm}^3$, se debe continuar con los antibióticos por 2 semanas y reevaluar.si el paciente esta clínicamente estable y no se demuestra infección, los antibióticos se suspenden.(10).

Las fallas al tratamiento tanto oral como intravenosa se ha demostrado que es similar y es de aproximadamente el 25% de los casos. (21).

Modificación de la terapia inicial

Es un tema controversial. La decisión depende de factores severos, tipo de infección documentada, el patógeno involucrado, duración de la neutropenia, signos de infección y deterioro clínico, persistencia de la fiebre, se toma en cuenta también la sensibilidad del patógeno a antibióticos. (34), otra recomendación si persiste la fiebre y neutropenia es el uso de antifúngicos (categoría B). No se debe modificar la terapia si no ha pasado 72-96horas (categoría A), solo si hay resistencia del microorganismo corroborado por cultivos, efectos adversos a medicamentos, si se demuestra infección especifica por ejemplo de catéter, (34)

La adición de antifúngicos no se recomienda de rutina. (27) si se recomienda en pacientes transplantados de medula osea tipo halogénica y el de elección es el fluconazol. (27). El uso de antifúngicos se recomienda cuando han pasado de 5 a 7 días y persiste la fiebre y granulocitopenia. (26) La anfotericina B es la droga de elección, sin embargo es muy toxica. Para uso de fluconazol se comenta es efectivo con categoría B, y se indica únicamente bajo las siguientes circunstancias: no haber recibido profilaxis con fluconazol, negar historia previa de aspergillosis, no signos clínicos compatibles con aspergillosis, haber sido tratado en hospitales donde no hay alta incidencia de aspergillosis, haber sido tratado en lugares donde no hubo construcción reciente, la dosis recomendada es de 6-10mg/kg/día en una sola toma. La anfotericina B, se recomienda de 0.8mg/kg/día en una sola toma, diluida en dextrosa al 5% en una infusión continua de 4-6 horas, en pacientes con función renal normal. (34)

Tratamiento ambulatorio de la neutropenia febril

Solo se recomienda en pacientes con bajo riesgo. Como ventajas se obtienen evitar colocación de accesos venosos, disminuye la incidencia de infecciones nosocomiales con patógenos resistentes, mejora la calidad de vida de pacientes y familiares, disminuye los costos de tratamiento. Pero como desventaja principal riesgo de desarrollar complicaciones no manejables ambulatoriamente, mal cumplimiento del tratamiento y menor supervisión.(32).

Los pacientes candidatos serán los que cumplan con los siguientes criterios: tratamiento quimioterápico a dosis convencional de tumores sólidos en los que se prevea que la duración de la neutropenia será menor de 7 días. Pacientes con buena tolerancia oral y que la neutropenia la presenten mientras no estén hospitalizados, pacientes que presenten buen estado general sin otras comorbilidades. Tumor controlado. (32)

El manejo ambulatorio obviamente es menos costoso que el hospitalario, por lo que un paciente con bajo riesgo a pesar de su diagnóstico oncológico, debiera tratarse de manera ambulatoria a pesar de las preferencias del paciente ya que los costos de este manejo son elevadísimos, y se considera puede manejarse en casa con buena educación y antibióticos orales. (32)

Una terapia bien demostrada para este tipo de pacientes de bajo riesgo es amoxicilina con ácido clavulánico, otra opción es ofloxacino, con la certeza de su efectividad comparada con terapias intravenosas.(9)

Capítulo VIII

Planteamiento del Problema

Conocer cuáles son los factores de riesgo más asociados a infección en los niños con cáncer del Hospital General Tijuana.

Justificación

Las infecciones son una causa significativa de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer. Actualmente con un buen tratamiento médico la mortalidad ha descendido al 5%. La infección en estos pacientes afecta la calidad de vida, por la fiebre, el dolor, necesidad de prolongar su estancia hospitalaria, terapia intravenosa, e incremento en los costos de salud.

Capítulo IX

Objetivo General:

- Identificar los factores de riesgo asociados a fiebre e infección en pacientes pediátricos con cáncer del área de oncología pediátrica del Hospital General Tijuana.

Objetivos particulares:

1. Evaluar la incidencia de infección en estos pacientes.
2. Conocer la evolución de los pacientes con cáncer/infección +/- neutropenia.
3. Determinar los factores asociados con mal pronóstico +/- mortalidad.

Capítulo X

Material y Métodos:

Este es un estudio prospectivo, longitudinal, que comprende un año de vigilancia activa, del periodo comprendido del 1º de abril de 2009 al 30 de abril de 2010, de pacientes del área de oncología pediátrica del Hospital General Tijuana.

Criterios de inclusión:

Todos los niños con cáncer que presenten fiebre durante su hospitalización o bien todo niño con neutropenia con una edad de 0 a 16 años, se incluyeron todos los tipos de cáncer sin excepción.

Criterios de exclusión:

Todo paciente que no padezca cáncer, no estuviera en el periodo de edad comprendido, que no tuviera fiebre /infección/neutropenia.

Criterios de eliminación:

Todo paciente que cumpla criterios de inclusión pero que, por algún motivo haya decidido su egreso hospitalario previo a la culminación de su manejo, así también se eliminarán todos los pacientes que se haya descartado razonablemente un episodio infeccioso.

El manejo de estos pacientes fue llevado a cabo por los servicios de oncología e infectología pediátrica basado en guías de manejo locales ya establecidas de tratamiento de acuerdo a los diferentes tipos de cáncer e infección. Se tomaron diversos parámetros de laboratorio (de la biometría hemática recuento total de leucocitos, neutrofilos y linfocitos), Proteína C Reactiva, Velocidad de Sedimentación Globular, plaquetas, hemoglobina, así como hemocultivos, urocultivos, cultivos de diversas secreciones, de catéter, así como las susceptibilidades antibacterianas, radiografía de tórax, etc.. Hubo diversas variables tomadas con un cuestionario que se aprobó y se logro realizar bajo la ayuda de infectología pediátrica, oncología y hematología pediátrica.

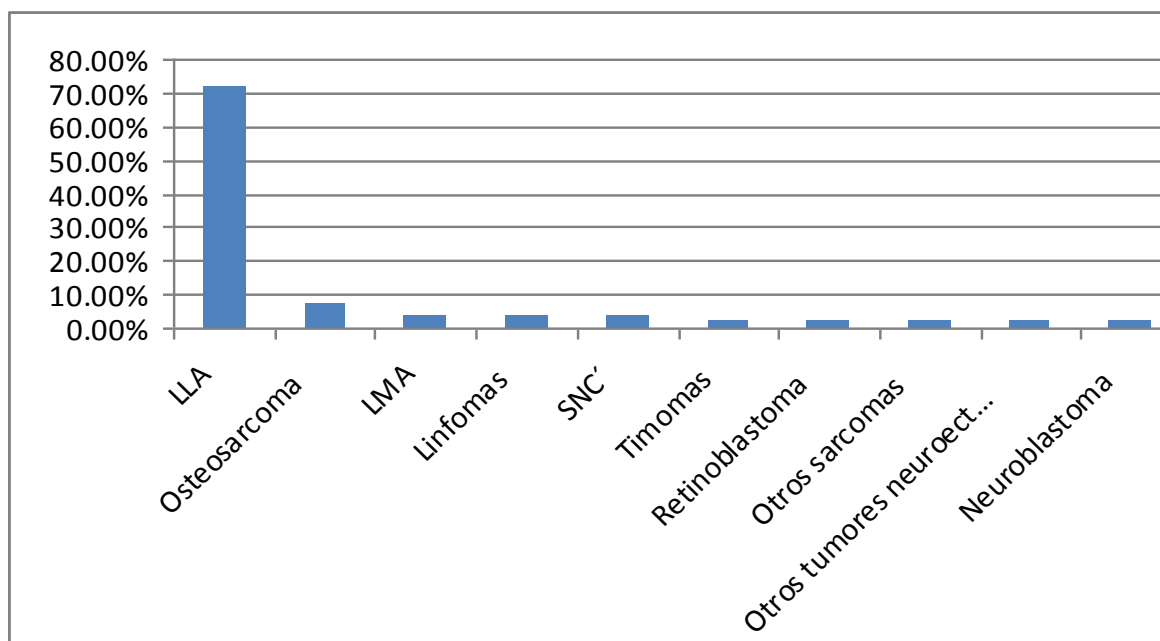
Las **variables dependientes** incluidas fueron: tipo de cáncer, neutropenia, fiebre, infección confirmada o no..

Las variables independientes: los factores de riesgo asociados como utilización de catéter central, uso de quimioterapia y tipos de agentes, uso de esteroides, uso de antimicrobianos previamente, radioterapia, numero de episodios de neutropenia febril, así como la fecha de ultimo evento de neutropenia febril, numero de tratamientos antimicrobianos, diagnósticos infecciosos previos, fecha de ultima hospitalización, uso de Factor estimulante de colonias de granulocitos, síntomas y signos clínicos al ingreso, causa de ultima hospitalización, estado de quimioterapia. Fecha de diagnostico oncológico.

El **análisis estadístico** Se realizo en base a pruebas de tendencia central y dispersión, así como pruebas para comparar diferentes factores asociados a mayor o menor morbi/mortalidad, tales como χ^2 , prueba *t*, prueba *z* para comparar proporciones, etc., se definirá como estadísticamente significativo una $p < 0.05$.

Capítulo XI

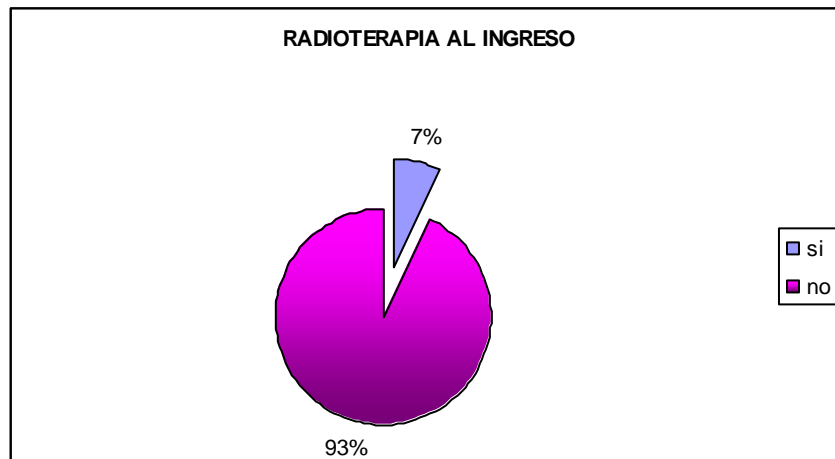
Resultados: Se presentaron 55 episodios de fiebre y cáncer: 4.2/mes Y 1/Semana, edades promedio 7.8 AÑOS (0.24 – 18).



40 LLA(73%): 10 de alto riesgo y 6 recaídas (1 SNC), Osteosarcomas 4, LMA: 2, Linfomas: 2, SNC: 2,Retinoblastoma: 1, Timoma: 1, Neuroblastoma: 1, Otros sarcomas 1, tumor neuroectodermico 1.

Días de quimioterapia previos al ingreso promedio: 13.36 (0-60).

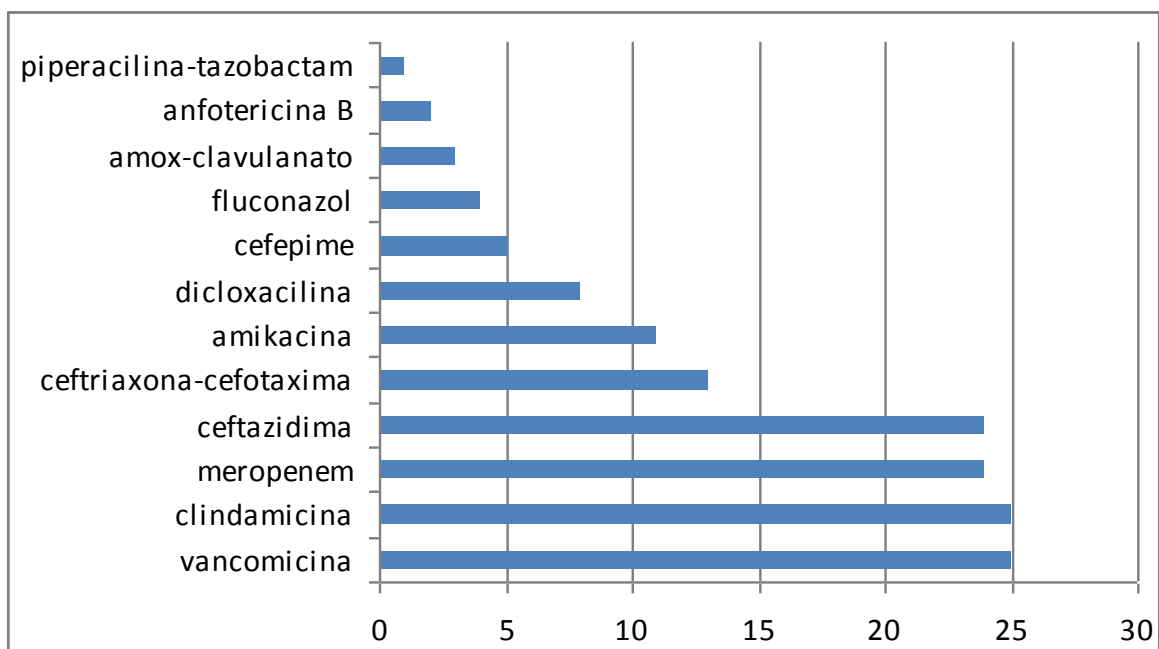
Uso de esteroides previos al ingreso 16 días en promedio (0-13).



Radioterapia previa al ingreso solo en el 7% (4), 51 no (93%).

Promedio de episodios de neutropenia febril previos al ingreso 1.09 (0-7), promedio de días con neutropenia y fiebre del ultimo episodio: 8.25 (1-71).

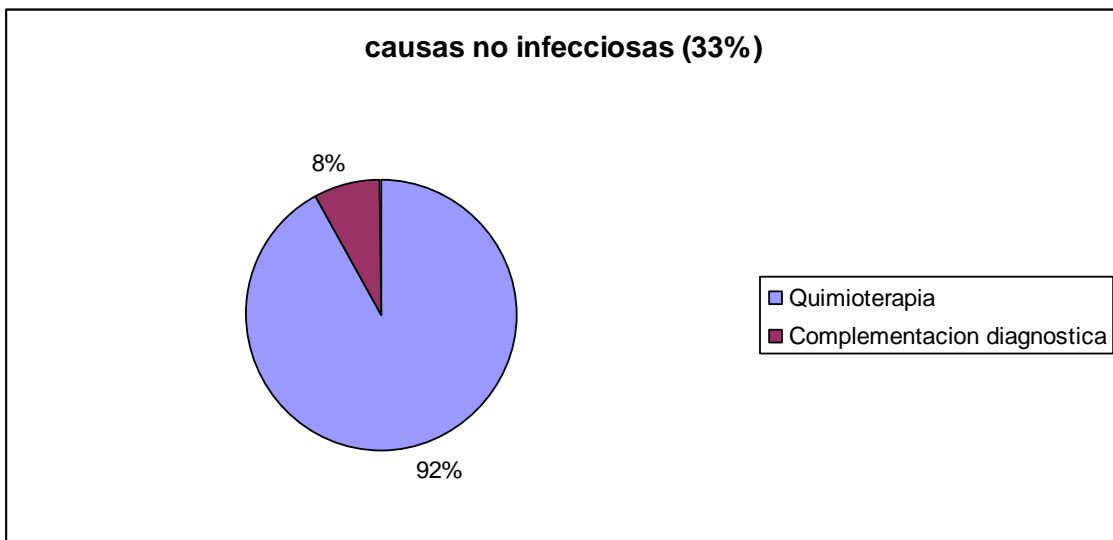
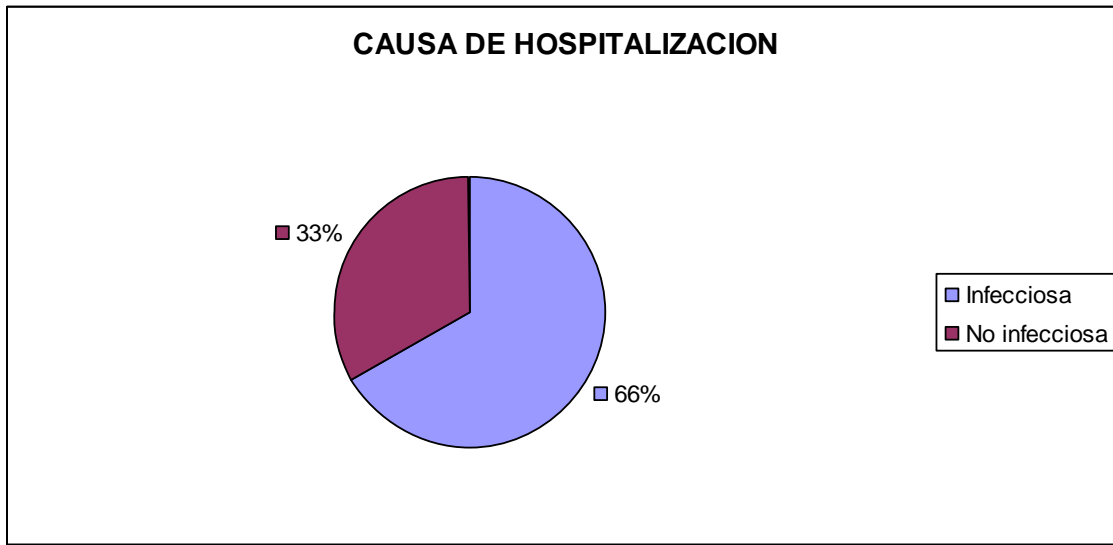
Antibióticos previamente administrados en episodios previos (el 64% recibieron):



Vancomicina: 25, Clindamicina: 25, Meropenem: 24, Ceftazidima: 24, Ceftriaxona O Cefotaxima: 13, Amikacina 11, Dicloxacilina: 8, Cefepime: 5, Fluconazol: 4, Amoxicilina/Clavulanato: 3, Anfotericina-B: 2, Piperacilina/tazobactam: 1.

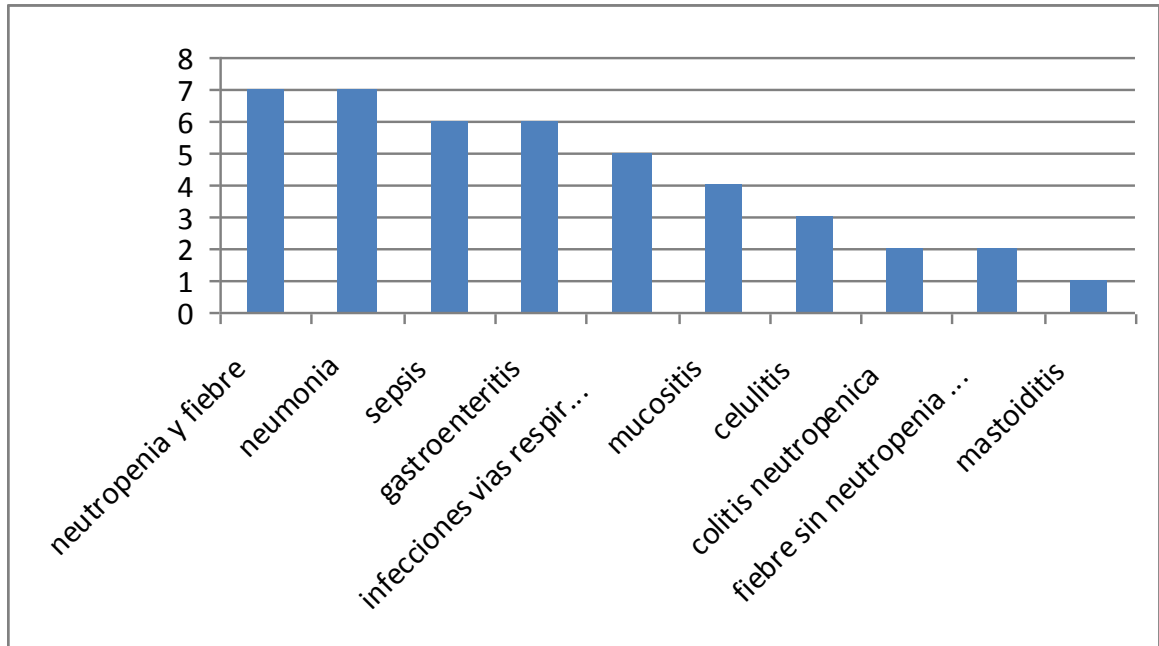
Días con antibióticos previos al ingreso 1-80 (AVG 16.2).

Causa de hospitalización el 66% infecciosa, el 33% no infecciosa (92% Acudían a quimioterapia y el 8% a complementación diagnóstica).

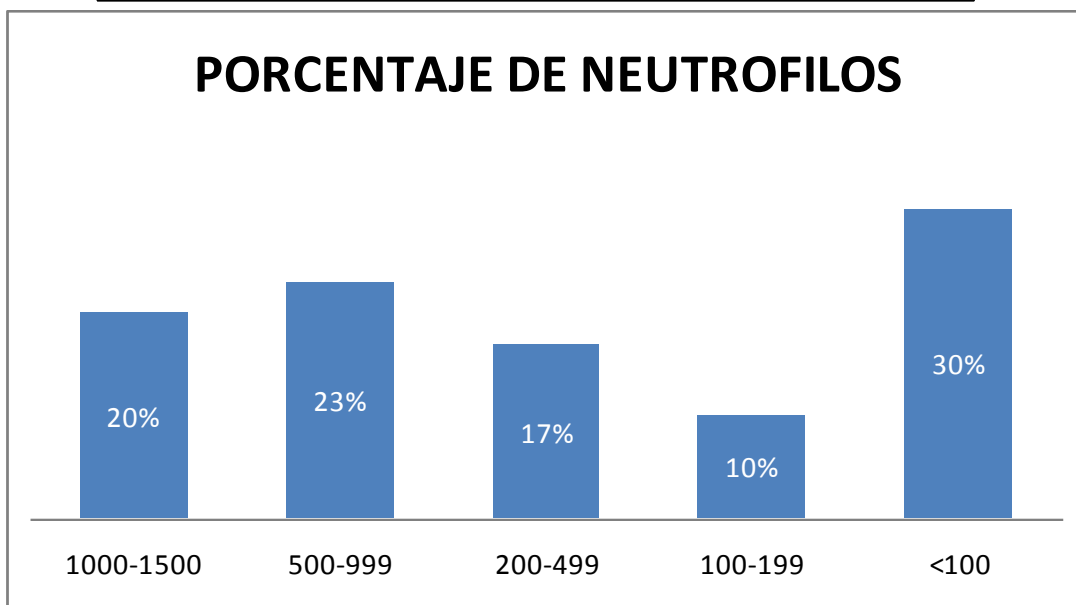
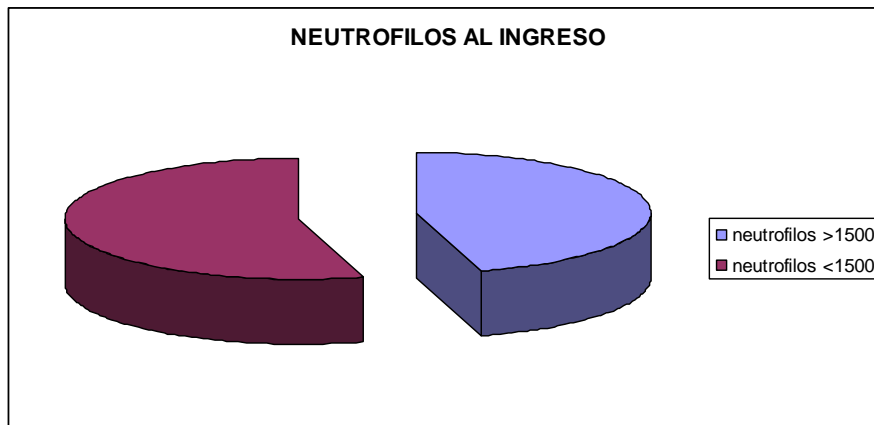


Dentro de las **causas infecciosas**, las mas comunes fueron neumonía, neutropenia y fiebre, en segundo lugar gastroenteritis, sepsis, otras menos comunes mucositis, infección de vías respiratorias altas y celulitis. Con resultados numéricos como sigue: 7:neutropenia y fiebre, 7 neumonía, 6 sepsis (1 con meningoencefalitis), 6

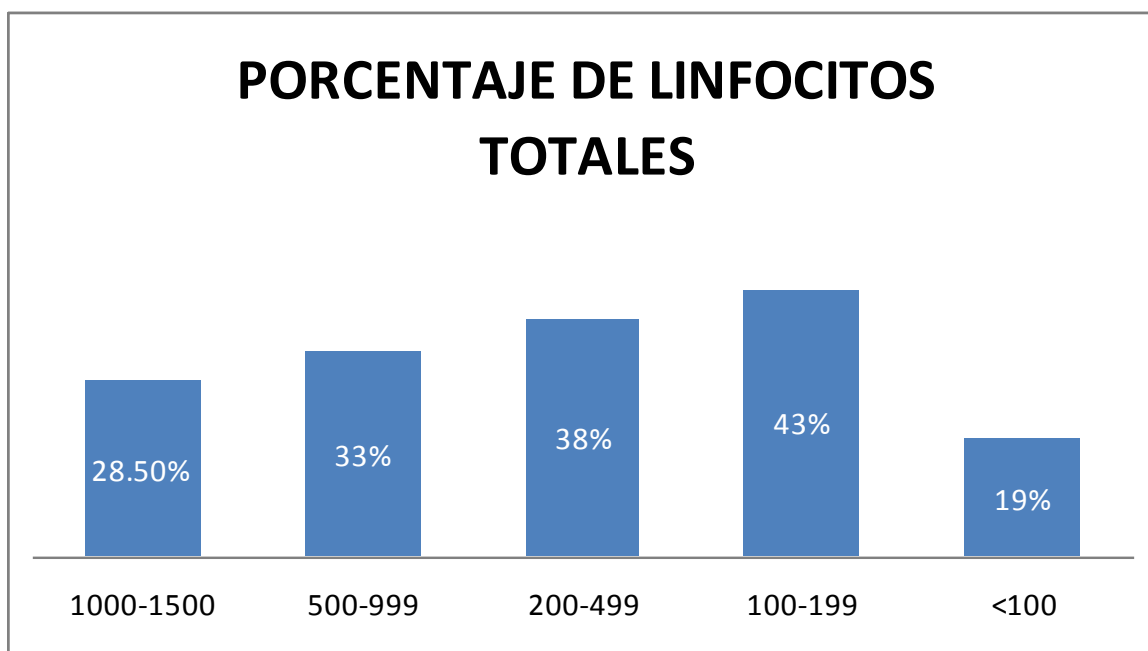
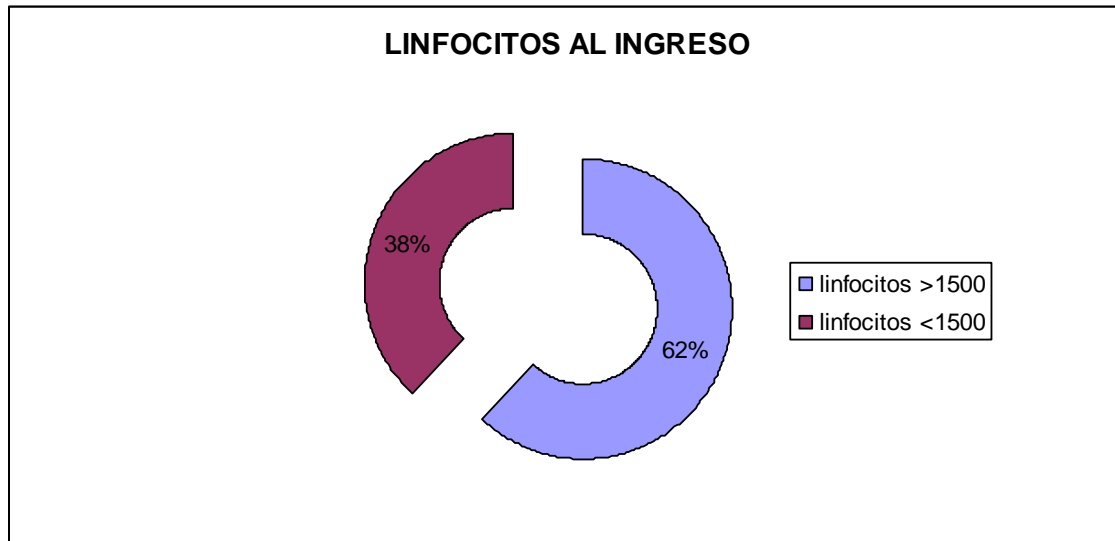
gastroenteritis (1 giardiasis), 5 infecciones de vías respiratorias altas, 4 mucositis, 3 celulitis, 2 colitis neutropénicas, 2 fiebres sin neutropenia y sin foco infeccioso, 1 mastoiditis.



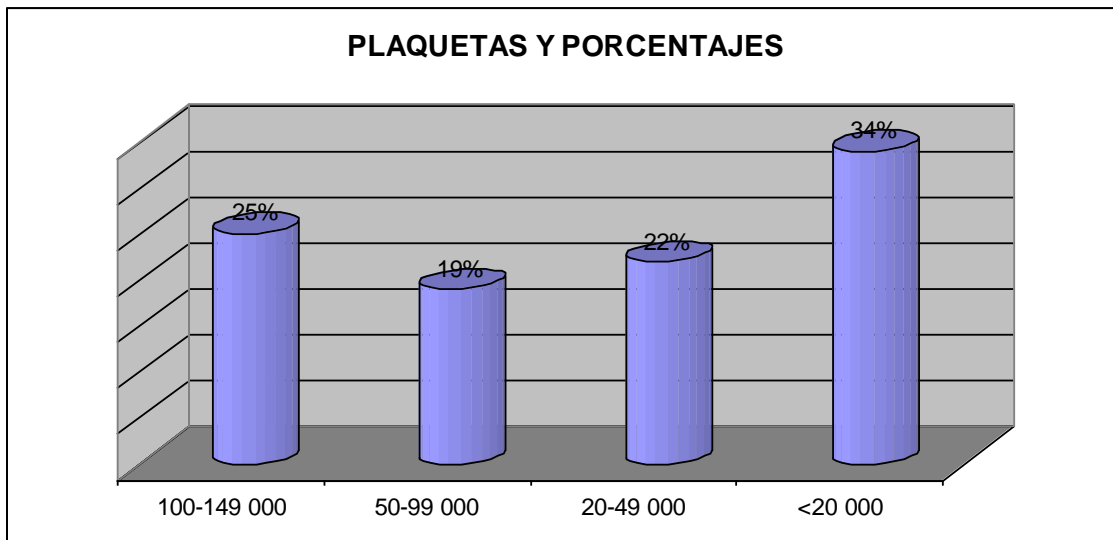
Los neutrofilos absolutos al ingreso fueron: > 1500 = 45.5%, < 1500 = 54.5% (1000 – 1500 = 20%, 500 – 999 = 23%, 200 – 499 = 17%, 100 – 199 = 10%, < 100 = 30%).



Linfocitos al ingreso: >1,500: 62%, < 1,500: 38% (1000 – 1500= 28.5%, 500 – 999 = 33%, 200 – 499 = 38%, 100 – 199 = 43%, < 100 = 19%).



Otros hallazgos hematológicos: Las plaquetas al ingreso fueron: >150,000 – 42%, ingresaron con plaquetopenia 58% (1/3 parte de estos < 20,000), <150,000 – 58%, (100 – 149,000 – 25%, 50 – 99,000 – 19%, 20 – 49,000 – 22%, < 20,000 – 34%).

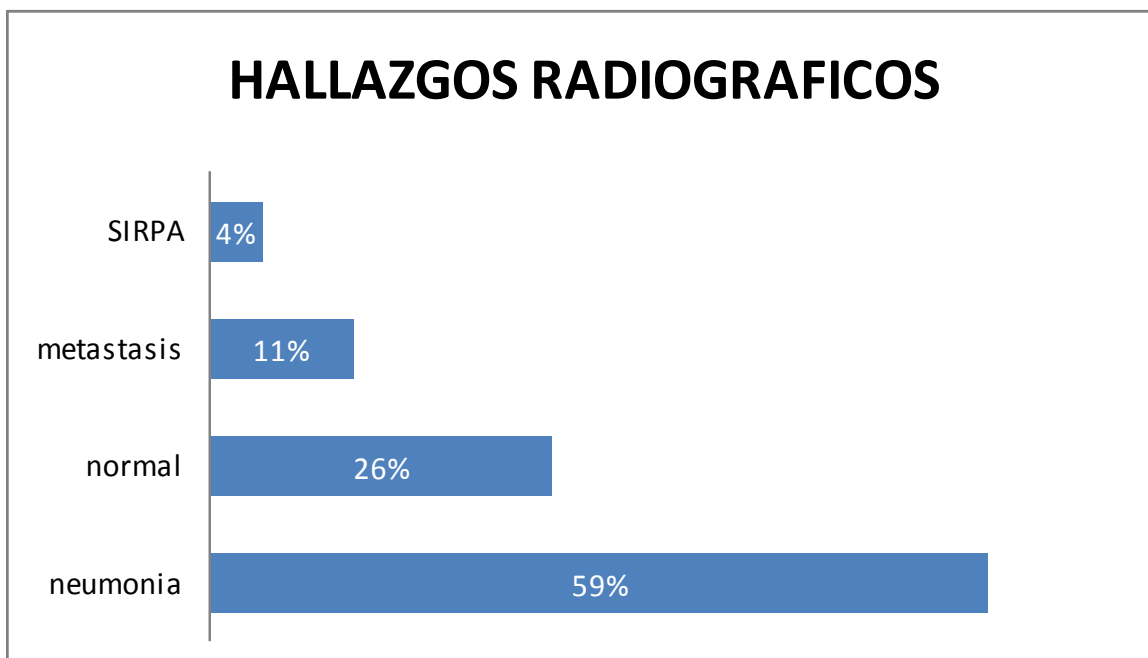


60% ingresaron con anemia hgb <10g, promedio de 9.6g (3.2 – 14.6).

PCR al ingreso Si se hizo = 51%: rango 0 – 320 semicuantitativa, No se hizo = 49%. No hubo asociación con PCR positiva con aislamientos en sangre.

VSG al ingreso Si se hizo= 42%: rango 0 – 79 mm/hr, No se hizo = 58%.

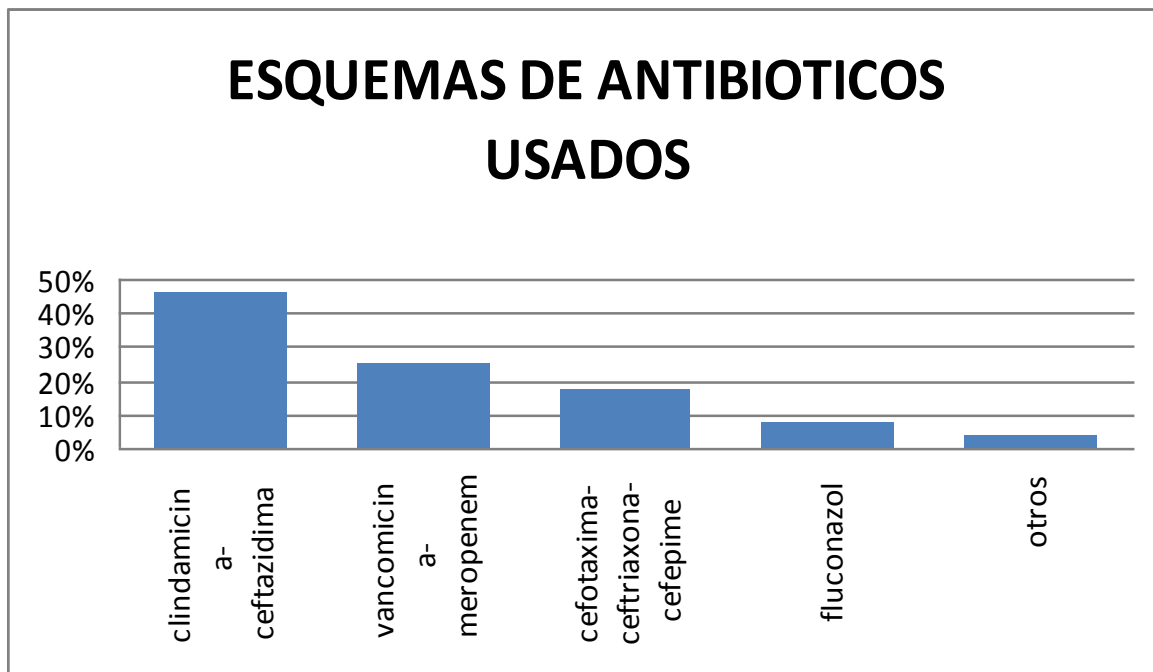
Radiografía No se hizo en el 45.5%. Si se hizo en el 54.5%. , De estos: Tórax 86%, Abdomen 11%, Senos paranasales 3%.



El hallazgo más común fue neumonía 59%, seguido de normal 26%, metástasis 11% y SIRPA 4%.

Con respecto al uso de catéter central al ingreso el 60% lo tenía (33), y el 40% no tenía (22). Los días con catéter en promedio fueron 23.6 (0-189), el catéter mas común fue el porthacat en un 53%, seguido de periférico, central (venodisección) y subclavio respectivamente. No hubo asociación con mortalidad, aislamiento, y días de hospitalización en relación con el uso del catéter.

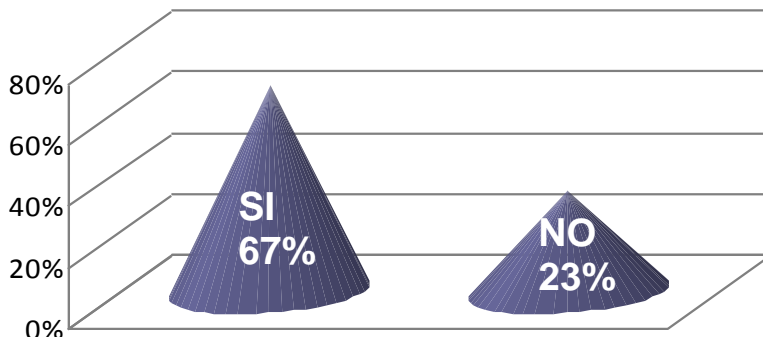
Con respecto al uso de antibióticos al ingreso: si recibió el 94.5%, no recibió el 5.5%, cuales esquemas de antibióticos el mas común fue clindamicina-ceftazidima (24=46%), seguido de meropenem-vancomicina (13=25%), menos frecuentes Cefalosporinas como cefotaxima, cefepime, ceftriaxona (9=17.3%), fluconazol (4=7.6%) entre otros.



Con respecto al uso de factor estimulante de colonias de granulocitos al ingreso, 67% lo recibió con un promedio de 8.06 (1-17) días. 33% no lo recibió.

Sin asociación a la disminución de la hospitalización ni mortalidad.

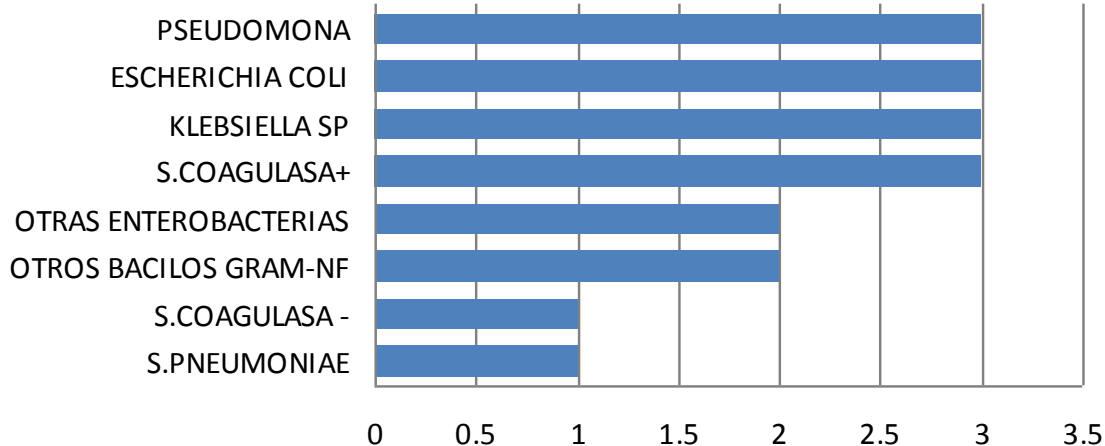
USO DE FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS



Hemocultivos tomados al ingreso (previo a uso de antibiótico), si en el 94.5%, no en el 5.5%. De estos fueron positivos en un 33% (17), y negativos en 67%.

De los cultivos positivos, el 70% (12) correspondió a Gram negativos (Klebsiella sp, E.coli, Pseudomona) y el 30% (5) a gram positivos (S. coagulasa +). Solo a 10/17 de los cultivos positivos se les realizo susceptibilidad in vitro.

BACTERIAS AISLADAS



Se cambio en el 36% de los casos el manejo antibiótico, de estos el 10% (2) por susceptibilidad in Vitro, los demás cambios fueron realizados por evolución del paciente. Se añadió antimicótico en el 20% de los pacientes, fluconazol 8, anfotericina B 2, e itraconazol 1.

La mortalidad global fue de 5 casos (9%), de estos en 3 pacientes (60%) fue por causa infecciosa de los cuales a 2 (66.6%) se les aisló germen 1 por E. coli y 1 por S. pneumoniae.

No hubo asociación entre bacterias aisladas, si hubo o no aislamiento, uso de antibióticos al ingreso, diagnostico de ingreso, uso de G-CSF, Grado de neutropenia o linfopenia, ni uso de catéteres con mortalidad.

Los días de hospitalización en promedio fueron de 16.54, con un rango de 2-71.

Capítulo XII

Conclusiones:

1. La incidencia de Cáncer asociado a infección/Síndrome infeccioso en el Hospital General de Tijuana es frecuente (1 por semana).
2. Las causas infecciosas probables son las mas frecuentes en el 67% de los casos.
3. Neutropenias febriles, infecciones respiratorias y gastrointestinales son las infecciones mas comunes.
3. La Mayoría de los pacientes tienen antecedente de Quimioterapia +- colocación de catéter +- uso de esteroides.
4. La mayoría de los pacientes han recibido antibióticos previamente.
5. El 54.5% de los pacientes ingresan con neutropenia y de estos el 30% con neutropenia severa <100 .
6. El 38% ingresan con linfopenia y de estos el 19% <100 .
7. El 67% requirió factor estimulante de colonias al ingreso.
8. Solamente 1/3 parte de los hemocultivos fueron positivos.
9. Los aislamientos mas frecuentes fueron gram negativo, principalmente klebsiella sp, E. coli y Pseudomonas sp.
10. El 94.5% de los pacientes recibió antibióticos al ingreso, de los esquemas antibacterianos mas frecuentemente utilizados fueron clindamicina-ceftazidime o vancomicina-meropenem.
11. El 36% recibió cambio de antibióticos.
12. El 20% de los pacientes recibió algún antimicótico añadido a su esquema de antibióticos.
13. La mortalidad no es mayor a otros centros (9%). Y 2/3 partes fueron asociadas a infección.
14. Los días de hospitalización, pueden generar una carga económica importante, fueron de 2 a 71 días con promedio de (16.5).
15. No hubo asociación entre bacterias aisladas, si hubo o no aislamiento, uso de antibióticos al ingreso, diagnostico al ingreso, uso de G-CSF, Grado de neutropenia o linfopenia, ni uso de catéteres, con mortalidad ni días de hospitalización.

Capítulo XIII

Bibliografía:

1. Almeida A, Sapolnik R, Mendonca N. New Guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *J Pediatr* 2007;83(2):S54-63
2. Auletta J, Riordan M, Nieder M. Infections in Children with Cancer: A Continued Need for the Comprehensive Physical Examination. *Journal of Pediatric Haematology/Oncology* 21(6):501-508, November/December 1999.
3. Barr R. Common cancer in adolescents. *Cancer Treatment Reviews* (2007) 33, 597-602.
4. Boragina M, Patel Hema, Reither S, et al. Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Oncology Patients: A Canadian Survey. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:521-526.
5. Chamilos G, Luna M, Lewis R, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care center: an autopsy study over a 15 year period (1989-2003). *The hematologic journal* 2006;91(7): 986-989
6. Cornely O, Ullman A, Karthaus M. Evidence based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Blood* 2006; 10 (9):3365-3372
7. Fajardo A, Mortalidad por cancer en niños. *Medigraphic*, Vol 62, enero-febrero 2005;pp1-3
8. Fiser R, West N, Bush A et al. Outcome of severe sepsis in pediatric oncology patients. *Pediatr Crit Care Med* 2005 Vol.6, No.5 531-536
9. Gupta A, Swaroop C, Agarwala S, et al. Randomized controlled trial comparing oral amoxicillin-clavulanate and ofloxacin with intravenous ceftriaxone and amikacin as outpatient therapy in pediatric low-risk febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(9):635-641
10. Kannangara S. Management of febrile neutropenia. *Community Oncology*; volumen 3 number 9; September 2006 pp 585-591
11. Lehrnbecher T, Laws H, Boehn A, et al, Compliance with anti-infective preventive measures: A multicentre survey among paediatric oncology patients. *European Journal of Cancer* 44(2008) 1861-1865
12. Logan G, Linabery A. Childhood Cancer Incidence: Is it Really Going Up?. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1-2.
13. Lopez P, Lopez E. Neutropenia febril en pediatría. *Asociación Colombiana de Infectología*, vol 12-1, 2008
14. Lortholary O, Lefort Agnes, Tod M et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:612-20.
15. Lortholary O, Lefort A, Tod M, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *Lancet infect Dis* 2008;8:620-624.
16. Manterola A, Romero P, Martinez E et al. Neutropenia y fiebre en el paciente con cancer, *An Sist Navar*:2004 vol.27,suplemento 3;33-43
17. Mavros M, Polysos K, Rafailidis P, et al. Once versus multiple daily dosing of Aminoglycosides for patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta analysis. *J Antimicrob Chemoter* 2011;66:251-259
18. Moran H, Yaniv I, Ashkenasi S, et al. Risk Factors for Typhlitis in pediatric patients with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:630-634

19. Naik J, Sathiyasselan S, Vasudev N. Febrile Neutropenia. *BMJ* 2011;342:103-106.
20. Naik J, Sathiyasselan S, Vasedey N. Easily Missed? Febrile Neutropenia. *BMJ* 2010;341:6981-6986
21. Orudjev E, Lange B. Overview Envolving Concepts of Management of Febrile Neutropenia in Children with Cancer. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:77-85
22. Paul M, Gaftergivi A, Goldberg E, et al. Infections in Hematological Cancer Patients: The Contribution of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Acta Hematol* 2011;125(1): 80-90
23. Paul M, Yahav D, Bivas A, et al. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *The Cochrane Collaboration* 2010;1-75
24. Paulus S, Dobson S. Febrile neutropenia in children with cancer. *Adv Exp Med Biol* 2009;634: 185-204
25. Pico J, Avila A, Naccache P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. *The Oncologist* 1998;3:446-451
26. Reynders D. Febrile Neutropenia in Childhood Cancer. *CME* 2010;28(7)
27. Robenshtok A, Gafter A, Goldberg E et al. Antifungal Prophylaxis in Cancer Patients After Chemotherapy or Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 25-Number 34, December 1 2007;pp 5471-5489
28. Robenshtok E, Gafter A, Goldberg E, et al. Antifungal Prophylaxis in Cancer Patients After Chemotherapy or Hematopoietic Stem-cell Transplantation: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007;25:5471-5489
29. Rosen G, Nielsen K, Glenn S, et al. Invasive Fungal Infections in Pediatric Oncology Patients 11 Year Experience at a Single Institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27: 135-140
30. Santolaya A, Alvarez A, Becker J, et al. Prospective, Multicenter Evaluation of Risk Factors Associated With Invasive Bacterial Infection In Children With Cancer, Neutropenia, and Fever. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 19, No 14 July 15, 2001;pp 3415-3421.
31. Santolaya M, Rabagliati R, Bidart T, et al. Rational Approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia. *Rev Chil Infect* 2005;22(supl 2):s79-s113
32. Sato T, Kaneda M, Ichikawa M, et al. Current Approaches to Management of Cerebral fungal infection in Pediatric Patients With Hematologic Disorders. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:249-253
33. Teuffel O, Amir E, Alibhai S, et al. Cost-Effectiveness of Outpatient Management for Febrile Neutropenia in Children With Cancer. *PEDIATRICS* 2011;127(2)e 279-e286
34. Viscoli C, Castagnola E, Caniggia M, et al. Italian Guidelines for the Management of Infectious Complications in Pediatric Oncology: Empirical Antimicrobial Therapy of Febrile Neutropenia. *Oncology* 1998;55:489-500
35. Viscoli C, Management of infection in cancer patients: studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG) *European Journal of cancer* 38(2002) s82-s87
36. Walshe L, Malak S, Eagan J, Sepkowitz K. Complication Rates Among Cancer Patients With Peripherally Inserted Central Catheters. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, No.15(August 1), 2002 pp 3276-3281

Agradecimientos

A Dios por darme fortaleza, vida, salud, por acompañarme, guiándome en este camino tan hermoso lleno de sabiduría, entendimiento, conocimientos, y alegría. Por darme amor y dejarme compartirlo a los demás, especialmente a mis niños.

A mi madre por su amor, sus consejos sabios, paciencia, apoyo incondicional, por mostrarme que la vida es hermosa y que cada día hay un motivo para vivir, por creer en mí y ser un gran ejemplo de lucha.

A mis hermanos y familia por su paciencia, apoyo, sonrisas y por entender las ausencias.

A mi prometido por su paciencia, apoyo, comprensión y sobre todo por su amor.

Al Doctor Enrique Chacón Cruz por ser una inspiración, una fuente de conocimientos, un hombre sabio, honesto, por impulsarme a ser mejor cada día, por su confianza brindada para realizar este trabajo, por todas sus enseñanzas, consejos, por predicar con el ejemplo en todo momento. Por mostrarme su apoyo y amistad.

Al Doctor Mario Alberto Ornelas por mostrarme el lado humano de la Oncología, sensibilizarme, por compartir mensajes de alegría y esperanza.

Al departamento de Oncología Pediátrica por recibirme con los brazos abiertos, su tiempo, ayuda y por su linda labor con estos niños tan especiales.

A mis niños, por dejarme aprender de ellos, por su cariño.

Al Hospital General y su personal, por darme la oportunidad de aprender, interactuar, crecer, utilizar sus instalaciones para lograr alcanzar esta meta en mi vida, y por su colaboración para realizar esta tesis.