



Sepsis en el niño con cáncer: problemas en su identificación y retos para su disminución

Jesús Reyna-Figueroa, Alfredo Lagunas-Martínez, M. Fernanda Fernández-Bautista, Federico J. Ortíz-Ibarra y Vicente Madrid-Marina

Sepsis in children with cancer: problems to detect it and challenges to diminish it

Since 1992 the availability of the criteria of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) has improved the identification of subjects with sepsis. Sepsis remains a major hospital complication worldwide, responsible for thousands of deaths in children with cancer. Different biomarkers have been proposed for discrimination of septic child, who is not, but its introduction and routine use in control programs and surveillance has not been possible so far. The challenge in septic cancer remains valid subject and makes it a public health problem. The research accompanying the treatment of these children and introducing them, depend on their effectiveness, financing and universal availability of methods; but especially strategic planning based on that knowledge.

Key words: sepsis, cancer, pediatrics, public health, diagnosis, antimicrobial agents.

Palabras clave: sepsis, cáncer, pediatría, salud pública, diagnóstico, antimicrobianos.

Instituto Nacional de Salud Pública, México (JRF, AL, VM). Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos (MFF). Laboratorios Diagnómicos, México (FJO).

Conflictos de interés: inexistentes. Financiamiento: no hubo.

Recibido: 30 de abril de 2014
Aceptado: 1 de diciembre de 2014

Correspondencia a:
Jesús Reyna-Figueroa
jesusreynaf@gmail.com

Introducción

Desde 1992, la disponibilidad del concepto que identifica al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (en inglés *systemic inflammatory response syndrome*-SIRS) ha estandarizado la manera como se diagnostica sepsis, enfermedad considerada una de las principales causas de muerte en pacientes hospitalizados de todo el mundo. La sepsis afecta a todos los grupos de edad, lo que incrementa tanto el uso de antimicrobianos como de los recursos diagnósticos y favorece que la estancia hospitalaria sea prolongada¹. Con el consenso donde se acuñó el término de SIRS la Society of Critical Care Medicine (SCCM) y el American College of Chest Physicians (ACCP) establecieron cuáles son los datos clínicos y de laboratorio que se presentan como consecuencia de la activación general del sistema inmune y de las diferentes vías que convergen en torno a la inflamación². A partir de entonces, los datos utilizados para identificar al paciente séptico se han ido modificando, buscando discriminar un mayor número de verdaderos sépticos³.

En pacientes con neutropenia y fiebre (NF) por cáncer, las alteraciones hidroelectrolíticas, la reacción a transfusiones y la enfermedad injerto contra hospedero, entre otros, pueden causar sintomatología similar al síndrome séptico⁴, problema que adquiere importancia cuando se comprende que los criterios de SIRS no son valorables en el individuo con NF⁵.

La identificación temprana de sepsis en el sujeto con cáncer y NF se traduce en el uso adecuado de antimicro-

bios, en la mejoría del pronóstico y en la disminución de la mortalidad. Desafortunadamente, el sobrediagnóstico es un problema frecuente, por la inexistencia de un método altamente sensible y específico, favoreciendo que en este grupo de riesgo, el abuso de antimicrobianos incremente la aparición de microorganismos multi-resistentes⁶.

Se han hecho esfuerzos locales e internacionales con el objetivo de estandarizar los métodos con los que se identifique oportunamente al sujeto con NF y sepsis buscando que la toma de decisiones^{7,8} impacte positivamente en el manejo racional de las infecciones en estos pacientes⁹, con algunos éxitos particulares sobre todo en países industrializados, éxitos que, sin embargo, no han podido ser globalizados.

Epidemiología del cáncer y la sepsis en pediatría

En el transcurso de 100 años el cáncer pasó del octavo al segundo lugar como causa de muerte; la incidencia notificada en el año 1900 fue de 64,0 muertes/100.000 habitantes, mientras que en 2010 fue de 185 muertes/100.000 habitantes. En la edad pediátrica se considera la segunda causa de muerte con cifras notificadas de 20,3/100.000 niños^{10,11}.

En la región latinoamericana, según el consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (2011), existen pocos reportes de la epidemiología del cáncer pediátrico. Argentina notificó entre los años 2000



y 2005 un total de 7.621 casos de cáncer, mientras que Chile estimó 12 a 14 casos/100.000 niños bajo 15 años de edad⁷. En México, país no participante en este consenso, la leucemia es el cáncer más común en niños, con cifras que van de 60 a 100 nuevos casos/1 millón de habitantes/año, correspondiendo a leucemia linfoblástica aguda el 81,5%, además de ser la segunda causa de muerte en niños de edad entre 1 y 14 años¹².

Es de tal importancia la interacción entre cáncer y sepsis que autores como Danai P y cols. (2006), refieren que la incidencia de sepsis en sujetos con cáncer es mayor que la asociada con infección por VIH/SIDA (1.051,9), diabetes mellitus (700,8), enfermedad coronaria (550,2) e hipertensión arterial (203,5)¹³. Agregado a ello, se considera que los pacientes con cáncer tienen 9,8 veces más riesgo de desarrollar sepsis, que la población general¹⁴. En Estados Unidos de América (año 1995) se estableció que la sepsis grave representa 0,56 casos/1.000 habitantes por año, con una mortalidad nacional de 6,2/100.000 habitantes; 49% de ellos en sujetos con enfermedades inmunosupresoras¹⁵.

La complicación con sepsis en el niño con cáncer y NF de alto riesgo se estima en 15 a 25% y el riesgo de muerte está estrechamente vinculado a factores como la neutropenia⁷ y el uso de procedimientos invasores (catéteres principalmente)¹⁶ que explican porqué las cifras de sepsis en los hospitales no han disminuido contundentemente en comparación con otras enfermedades infecciosas con programas de prevención exitosos¹⁷. Junto a estos facto-

res favorecedores de la complicación infecciosa, se han identificado predictores de sepsis como: los niveles de Proteína C reactiva (PCR) ≥ 90 mg/L, hipotensión arterial, recaída de leucemia, recuento plaquetario $< 50,000/\text{mm}^3$ y quimioterapia < 7 días de iniciada la NF¹⁸. Particularmente el estado de vacunación incompleto¹⁹ y el uso de antimicrobianos previo al inicio de la quimioterapia²⁰ son factores descritos por nuestro grupo que se han encontrado asociados al desarrollo de sepsis y de colitis neutropénica [(OR 10,1; IC95%: 3-36; $p < 0,05$) y (OR 12,4; IC 95%: 3-51; $p: 0,00001$), respectivamente].

Microbiología de la sepsis y antimicrobianos

El cambio en el patrón epidemiológico de los microorganismos reportados en la sepsis del paciente oncológico ha sido constante; los cocos grampositivos fueron los principales agentes en la era pre-sulfonamida y *Staphylococcus aureus* fue el principal microorganismo aislado de 1950 a 1963; *Escherichia coli* y otras enterobacterias lo fueron más tarde. En los últimos doce años, las especies gramnegativas han disminuido la frecuencia con la que son aisladas volviendo al primer lugar los microorganismos grampositivos^{21,22}. Parte de esta última evolución se ha explicado por un incremento en el uso de procedimientos invasores que interrumpen la continuidad de piel y mucosas, v. gr. catéteres o cánulas endotraqueales. A pesar del cambio microbiológico, las bacterias gramnegativas aún juegan un papel importante en la mortalidad del niño con enfermedad oncológica, toda vez que un mayor número de especies multi-resistentes se han notificado alrededor del mundo siendo causantes de alta mortalidad. También los hongos, particularmente las especies de *Candida* y *Aspergillus* han ganado terreno en los últimos años como responsables de infecciones profundas en el niño con cáncer²³. Una distribución porcentual de los aislados en sangre de sujetos con cáncer se muestra en la Figura 1.

Es claro que en los niños con NF y sepsis, los microorganismos aislados en sangre provienen principalmente de dos ambientes: el hospitalario, asociado a la mencionada pérdida de barreras anatómicas y el intestinal, ricamente colonizado por microbiota entérica²⁴.

Se han publicado diferentes recomendaciones para el manejo antimicrobiano del paciente con cáncer y NF, en las que se pretende cubrir, en un inicio, a especies bacterianas productoras de β -lactamasas, *Pseudomonas* spp, bacterias anaerobias y especies de grampositivos de origen intestinal como *Enterococcus* spp²⁵. Las opciones de manejo y la cobertura microbiana inicial se describen en la Tabla 1.

Paradójicamente, la indicación de antimicrobianos, ya sea adecuada o inadecuada, puede favorecer una disbiosis enteral, y tornar al sujeto altamente susceptible a

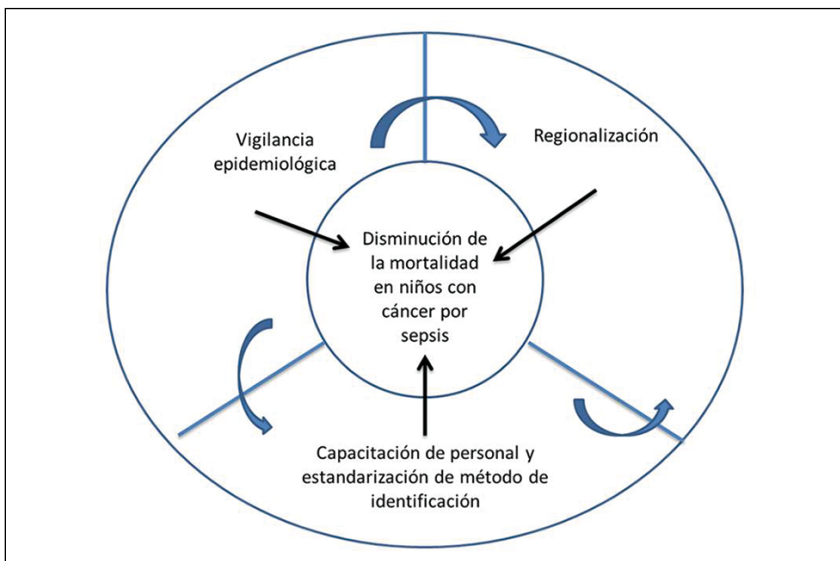


Figura 1. Porcentaje de microorganismos aislados en sangre de niños con neutropenia y fiebre años 2000 a 2012. *S marcescens* = *Serratia marcescens*, *C*= *Citrobacter*, *S. maltophilia*= *Stenotrophomonas maltophilia*, *SBH*= *Streptococcus* beta hemolítico, *Spn*= *Streptococcus pneumoniae*, *P*= *Pseudomonas*, *E coli*= *Escherichia coli*, *Sp*= Especies, *S aureus*= *Staphylococcus aureus*, *CNS*= *Staphylococcus coagulasa* negativa (Adaptada de Referencias 13 y 14)



Tabla 1. Recomendaciones de manejo antimicrobiano inicial (antes de resultado de cultivo sanguíneo) en niños con cáncer, neutropenia y fiebre

Característica	Recomendación	Cobertura antimicrobiana
Neutropenia y fiebre Alto riesgo	Cefepime	<i>Klebsiella</i> sp y <i>Escherichia coli</i> productoras de β-lactamasas de amplio espectro. Menos sensible a la inactivación por β-lactamasas cromosómicas inducibles producidas por <i>Enterobacter</i> sp, <i>Citrobacter</i> sp. Es activa contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Carbapenem	Activos contra enterobacterias que producen β-lactamasas clase 1 como <i>Enterobacter</i> sp, o de espectro extendido como <i>Klebsiella</i> sp. Activo contra <i>Bacteroides</i> sp
	Piperacilina/tazobactam	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Serratia</i> sp, <i>Klebsiella</i> sp, <i>Enterobacter</i> sp, <i>Citrobacter</i> sp, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria</i> sp. <i>Actinomicetos</i> , <i>Bacteroides</i> sp, <i>Clostridium</i> sp, <i>Fusobacterium</i> sp
Neutropenia y fiebre alto riesgo + complicaciones o sospecha de resistencia Agregar a la monoterapia	Aminoglucósidos	Bacilos gramnegativos, Uso importante como sinergistas en bacterias con capacidad de resistencia
	Fluoroquinolonas	Para bacilos gramnegativos y uso como sinergistas
Infección relacionada a catéter, piel o tejidos blandos, neumonía o inestabilidad hemodinámica	Vancomicina	Bacterias grampositivas, incluyendo <i>Staphylococcus</i> resistentes a metilicina
	Vancomicina	<i>Enterococcus</i> resistentes a vancomicina o vancomicina dependientes
Alergia a penicilina y/o cefalosporinas	Ciprofloxacina más clindamicina o aztreonam más vancomicina	Favorece la cobertura de bacilos gramnegativos, cocáceas grampositivas y anaerobios, así como <i>Pseudomonas</i> sp

Cuadro adaptado de referencia 7.

infecciones con patógenos como *Clostridium difficile* o *Salmonella* entérica serovar Typhimurium²⁶. A modo de ejemplo, en una revisión realizada, se estableció que el uso de piperacilina/tazobactam (41,9%), imipenem (25,7%), cefepime (17,5%), ciprofloxacina (2,7%) y otros (12,2%) favorecieron la infección por *C. difficile*²⁷. El estudio poblacional de la secuenciación masiva de ADN y la creación de plataformas han revelado la existencia fisiológica en el tracto intestinal, de cientos de diferentes filotipos bacterianos, predominando *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, así como pequeñas poblaciones de *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Verrucomicrobias* y *Fusobacterias*²⁸. Como consecuencia del uso de ampicilina, vancomicina, combinaciones de amoxicilina, metronidazol y bismuto o cefoperazona sola, ciprofloxacina y vancomicina, se ha encontrado un incremento en la carga intestinal de 16s ARNr de bacterias de las familias *Enterococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, y *Clostridiaceae* y la disminución de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*²⁹. Los cambios en la composición de la microbiota, sobre todo por disminución de *Bifidobacterium* spp y *Lactobacillus* spp, pudiera, en principio, favorecer el incremento de colonizadores resistentes en el intestino³⁰.

Diagnóstico de sepsis en el niño con neutropenia y fiebre post quimioterapia

La presentación clínica de la sepsis comparte características con otras enfermedades no infecciosas que

despiertan respuesta inflamatoria (ejs.: pancreatitis, quemaduras extensas, hemorragia masiva). También comparte la signología clínica y de laboratorio, independientemente del agente infeccioso que la gatille². De acuerdo al consenso de SIRS, modificado en 2005, las alteraciones en la temperatura corporal y en el recuento de leucocitos en sangre son considerados criterios mayores para el diagnóstico; aunado a ello, alteraciones en la frecuencia cardíaca, en la presión arterial sistólica, en la frecuencia respiratoria, la presencia de leucocitos inmaduros en el hemograma, y la disminución en la PCO₂, son los datos menores a considerar. Se evita así que la percepción basada en datos subjetivos, como la coloración de la piel o la respuesta a estímulos, considere un estado séptico de origen infeccioso inexistente³. No obstante, en sujetos con NF post quimioterapia, pueden presentarse en su mayoría los criterios de SIRS por anemia, deshidratación, hiperhidratación, falla cardíaca, uso de ventilador, uso de amins vasopresoras, de factor estimulante de neutrófilos, mucositis y por los efectos secundarios propios de la quimio o radioterapia.

Por ello, las posibilidades de identificar bacteriemia o fungemia se basan principalmente en los hemocultivos, siendo su principal ventaja conocer al microorganismo causal y la susceptibilidad antimicrobiana. La positividad del hemocultivo depende de la oportunidad de su obtención, del método utilizado (manual vs automatizado) y del uso o no uso previo de antimicrobianos a la toma del mismo. Un porcentaje importante de niños con NF estarán recibiendo profilaxis antimicrobiana, lo cual impacta en



la capacidad de la prueba de identificar bacteriemia. Para este grupo de pacientes, se ha estipulado que existe una mayor eficacia del cultivo al tomar la muestra de sangre del catéter central que la obtenida por punción periférica³¹. Desafortunadamente, en pacientes con NF, el hemocultivo presenta un número importante de falsos o genuinos negativos; realizar un segundo hemocultivo incrementa la detección de microorganismos en 10% de los casos³². También, la positividad puede estar dada por contaminación. Estas características favorecen las confusiones y en algunos grupos particulares, al acuñamiento de terminología que busca justificar el tratamiento antiinfeccioso, como ejemplo el concepto de “sepsis sin microorganismo aislado” utilizado en el individuo con un alta sospecha de infección sin aislamiento de microorganismos; donde la decisión de interpretar el resultado, de iniciar, continuar o suspender el tratamiento antimicrobiano se basa en el criterio y la experiencia del médico clínico³³.

Actualmente, la identificación de ADN bacteriano o micótico por medio de reacción de polimerasa en cadena (RPC multiplex) se ha investigado como una opción diagnóstica en este grupo de pacientes. Su resultado se obtiene dentro de las 24 h de solicitada, y es capaz de detectar ADN de bacterias grampositivas, gramnegativas y hongos, incluyendo *Aspergillus*, microorganismo importante en las infecciones del niño inmunosuprimido con cáncer. En su contra pesa la baja disponibilidad de la prueba, el costo y que no permite conocer la susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* del microorganismo detectado^{34,35}.

Marcadores séricos de sepsis

Alternativamente, se han estudiado biomarcadores para identificar sepsis o predecir bacteriemia, con la ventaja de presentar mejores resultados que el criterio clínico. Como ejemplo, la interleuquina-5 (IL-5) en concentraciones séricas > 8 pg/dL presenta sensibilidad (S) de 67% y especificidad (E) de 96%, mientras que para la proteína quimiotáctica de monocitos (en inglés *monocyte chemotactic protein-MCP-1*) > 1.650 pg/dl se encontró S de 80% y E de 82%³⁶. Se ha establecido también que las citocinas que tienen una vida media prolongada como interleuquina-6 (IL-6) pueden predecir DOM de manera oportuna; en NF, IL-6 tiene un valor predictor negativo (VPN) alto (89%) durante el primer día de fiebre lo que serviría para excluir a la bacteriemia/sepsis como causante de las manifestaciones clínicas. Este resultado, según la recomendación de los autores, es altamente significativos desde las 24 h del inicio de la fiebre y en episodios de más de tres días de evolución ($p < 0,05$)³⁷. Otros autores, definen a IL-6 como el mejor predictor de bacteriemia con punto de corte > 42 pg/

mL³⁸. Sin embargo, IL-6, se eleva en una gran variedad de estados inflamatorios. IL-8 se comporta en forma similar a IL-6, con un VPN de 82%, para excluir sepsis asociada a NF³⁹ y en la discriminación de episodios de bacteriemia de episodios sin bacteriemia cuando el punto de corte es > 130 pg/mL (S 72%, E 84%). Las concentraciones plasmáticas bajas de IL-8 en suero, por su parte, se han considerado como un predictor altamente sensible para pacientes con bajo riesgo de bacteriemia⁴⁰. Por otra parte, IL-10 tiene concentraciones plasmáticas altas dentro de las primeras 24 h de iniciada la fiebre, en bacteriemia por bacilos gramnegativos ($p < 0,001$) y por cocáceas grampositivas ($p < 0,05$) en comparación de niños no bacteriémicos⁴¹.

El péptido natriurético cerebral (en inglés *brain natriuretic peptide-BNP*) puede ser utilizado como marcador pronóstico en niños con NF que cursan una sepsis, si se encuentran niveles de $330,8 \pm 765,3$ pg/mL. El principal problema es que, de acuerdo a sus resultados, BNP se eleva también en sujetos con anemia, neumonía y tiempo prolongado de estancia hospitalaria con tiempos prolongados de neutropenia³⁶.

Otras moléculas que han mostrado aumento significativo de sus concentraciones séricas son CD25 (+), CD127 (-), CD8 (-), CD3 (+), y células T reguladoras. Otras, como las citocinas intracelulares Th1 (IFN γ , IL-2 y FNT α) han mostrado una disminución significativa en sangre de pacientes con aislamiento microbiológico⁴². Los niños con NF que presentan H-ficolina (activador de la vía de la lectina del complemento) a concentraciones séricas bajas < 14 mg/L presentan un riesgo de desarrollar bacteriemia de 2,24 [(IC 95% 1,38-3,65) $p: 0,004$]⁴³.

Otra opción se encuentra en los reactantes de fase aguda. La procalcitonina (PCT), precursor de la hormona calcitonina sintetizada por las células C tiroideas, presenta la ventaja de no modificarse con el uso de corticosteroides⁴⁴, ampliamente utilizados como parte de la quimioterapia de pacientes con cáncer. Junto con la proteína C reactiva (PCR), son los principales reactantes de fase aguda utilizados en niños con NF para detectar sepsis bacteriana. Existen revisiones sistemáticas que equiparan su utilidad en el diagnóstico de sepsis bacteriana. Procalcitonina es mejor biomarcador para predecir bacteriemia, mientras que PCR puede ser una mejor prueba en casos de emergencia⁴⁵; incluso predice la sepsis que aún no es aparente clínicamente dentro de las primeras 24 h de hospitalización. Ambas, sin embargo, tienen limitantes diagnósticas, toda vez que pueden elevarse en pacientes que reciben tratamiento inmunomodulador dirigido a células T, con soporte de granulocitos o con enfermedad injerto contra hospedero. Particularmente, procalcitonina presenta baja S y E para diagnosticar enfermedad micótica invasora (aspergilosis)⁴⁶.

Las cifras de S y E de los diferentes biomarcadores



analizados, ya sea para la identificación de bacteriemia o de sepsis, se muestran en la Figura 2.

Finalmente, la velocidad de hemosedimentación (VHS) es considerado un mejor predictor que el recuento leucocitario; sin embargo, su positividad en NF es un marcador inespecífico para el diagnóstico de sepsis, ya que puede modificarse en niños con anemia, hiper o deshidratación o acción del factor estimulante de neutrófilos.

Estrategias para el uso de biomarcadores

En el año 2011, Kibe y cols., publicaron una revisión que enaltece las propiedades de PCT en pacientes en estado crítico con sepsis; sin embargo, dentro de sus aclaraciones establecen que la revisión y sus conclusiones no puede ser aplicada a niños, a inmunosuprimidos, ni a sujetos con cáncer en estadio terminal⁴⁷.

El reconocer que los biomarcadores son producto de los mecanismos que explican el daño orgánico y celular en el sujeto séptico y que éstos en su mayoría pueden también estar alterados en individuos con cáncer, por tener vías de participación comunes en mecanismos fisiopatológicos de las neoplasias (hipoxia, daño tisular, inflamación y apoptosis) nos obligan a establecer si existen patrones diferenciales de los niveles séricos de biomarcadores entre el sujeto con cáncer séptico del que no lo está^{48,49}. Shomali y cols. (2012), establecieron como una estrategia para distinguir la fiebre causada por sepsis de la causada por actividad tumoral: el realizar dos mediciones de PCT: una basal y otra siete días después, encontrando que en el primer caso, la PCT disminuía significativamente, mientras que en los sujetos con fiebre por actividad tumoral, la PCT se mantuvo e incluso incrementó con respecto a los niveles basales⁵⁰. Las desventajas de esta propuesta son: que la evaluación fue realizada en sujetos no-neutropénicos, lo que obligaría a realizar un estudio similar pero en sujetos con neutropenia y que siete días después, cuando puede concluirse el origen de la fiebre, el costo por el uso de antimicrobianos y de recursos diagnósticos habrá sido devengado.

Actualmente en nuestro grupo, se está trabajando en establecer patrones diferenciales mediante la comparación de los niveles séricos de algunos biomarcadores como IL-10 y FNT- α en los siguientes grupos: sujetos con diagnóstico reciente de cáncer, sujetos que han recibido cinco a siete días de quimioterapia, en sujetos con NF y una evidencia sólida de sepsis (cultivo, biología molecular, la presencia de abscesos, neumonía u otro dato de infección), en el sujeto con fiebre y neutropenia sin evidencia de proceso infeccioso y sujetos con sepsis corroborada sin cáncer, considerados controles.

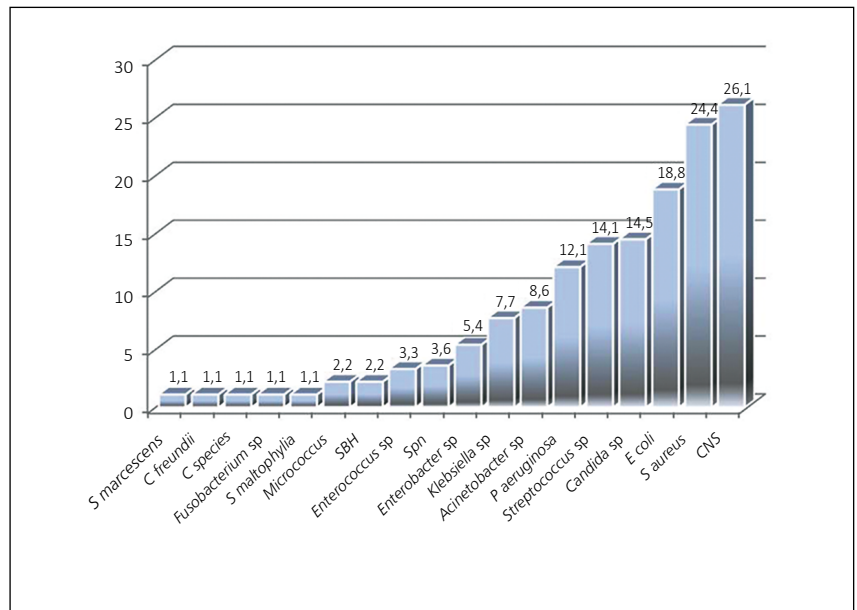


Figura 2. Eficacia de los biomarcadores reportados en la literatura médica para discriminar sepsis o bacteriemia en niños con neutropenia y fiebre por cáncer Sen= Sensibilidad, Esp= Especificidad, RVP= Razón de verosimilitud positiva, RVN= Razón de Verosimilitud negativa, RPC multiplex (Reacción en cadena de la polimerasa), IL (Interleucina), MCP-1 (Proteína quimiotáctica de monocitos), PCT (procalcitonina), PCR (Proteína C Reactiva), Hb (Hemoglobina), LLA (Leucemia linfoblástica aguda), BIRCP=Perfil de citocinas relacionado a infección bacteriana. Datos obtenidos de la búsqueda de artículos publicados en la base Pubmed, utilizando las palabras clave "biomarker, sepsis, neutropenic fever, children, bacteremia". La sensibilidad y especificidad de marcadores con más de dos referencias se muestran como promedio de los valores encontrados en ellos. La mejor sensibilidad es encontrada con la cuantificación de IL-6, seguida por IL-10. Mientras que la mejor especificidad se encuentra al cuantificar IL-5, y con la combinación de PCR, IL-8 y MCP-1.

Retos

• Diagnóstico situacional de sepsis

Los datos epidemiológicos publicados sobre sepsis en pacientes hemato-oncológicos son escasos, existiendo diferencias importantes en la etiología y la resistencia antimicrobiana entre los centros estudiados. Los análisis actualizados locales (hospitalarios, regionales y nacionales) deberían ser obligatorios para apoyar el tratamiento empírico adecuado⁵¹. Los pacientes con cáncer representan una población altamente heterogénea para los que se utilizan múltiples opciones terapéuticas, por lo que la creación de un sistema útil de identificación de sepsis, presenta desafíos significativos derivados de la complejidad de ambas enfermedades; la falta de un fenotipo claro, la influencia de los efectos de la quimioterapia y la capacidad de los tomadores de decisiones así como la poca disponibilidad de marcadores de uso rutinario complican su diagnóstico⁵².

Considerando que en el niño con NF el porcentaje de sospecha de sepsis es alto, los sistemas de vigilancia de infecciones hospitalarias deben establecer y determinar la concordancia entre los casos notificados y los detectados,

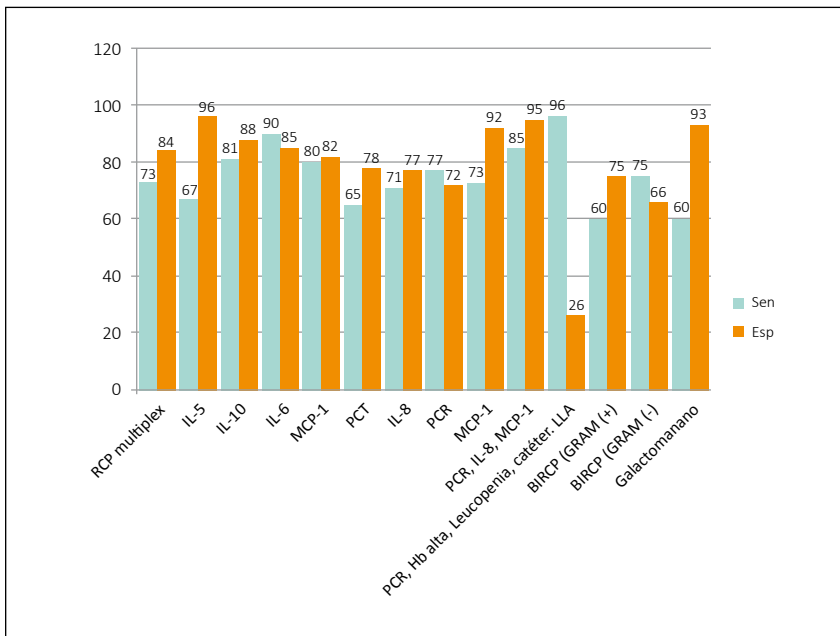


Figura 3. La disminución de la mortalidad en el sujeto con cáncer complicado con sepsis, requiere de una serie de políticas basadas en procesos que busquen aclarar muchas de las dudas que los médicos de las diferentes instituciones y de los diferentes niveles de atención tienen para una mejora en la atención y que puede basarse en los siguientes puntos: 1) Actualizar la epidemiología institucional, considerando microorganismos reemergentes. 2) Validar criterios diagnósticos clinimétricos y de biomarcadores. 3) Investigar resistencia antimicrobiana y adaptar esquemas de manejo. 4) Validar modelos de seguimiento con reactantes de fase aguda. 5) Uso de biología molecular para el diagnóstico de sepsis como apoyo al cultivo. 6) Formar grupos de investigación que impulsen la calidad de la investigación generada. 7) Facilitar herramientas metodológicas y técnicas que permitan disminuir desventajas entre instituciones y centros de atención médica, mediante la creación de centros de diagnóstico que atienda una región y no sólo una institución. 8) Fomentar la integración de grupos de trabajo, con el compromiso de difundir el conocimiento generado. 9) Evaluar periódicamente el impacto de las estrategias, modificando de acuerdo a resultados.

revalorando los esquemas de antimicrobianos y estableciendo un sistema de retroalimentación del sistema de vigilancia a los tomadores de decisiones. Para tal efecto, la validación de los casos notificados y de los esquemas antimicrobianos basados en la microbiología, son tópicos pendientes en muchos de los centros que atienden pacientes gravemente enfermos complicados con sepsis.

• Redefinición de prioridades

Queda claro que cada centro hospitalario debe tomar decisiones a partir de datos propios. Mientras que la investigación en la literatura científica de la epidemiología de otros centros, e incluso países, puede servir como un comparativo en el que se evidencien diferencias y similitudes. Para tal efecto, la capacitación de los tomadores de decisiones, debe ir encaminada inicialmente a estandarizar la estrategia de identificación que el centro hospitalario utilizará para decidir qué paciente debe recibir antimicrobianos, estableciendo el árbol de decisión para el cambio

o modificación del esquema. La evaluación periódica de la estrategia permitirá disminuir la variabilidad que conlleva tomar decisiones basados en la experiencia del médico⁵³.

Los biomarcadores, particularmente, han demostrado utilidad en diferentes estudios realizados en niños con cáncer, con el inconveniente que no detectan los microorganismos ni su susceptibilidad. No obstante, tienen la ventaja que las cifras del biomarcador elegido (por sensibilidad e incluso disponibilidad hospitalaria) puede ser monitoreado y utilizado como un marcador de mejoría o fracaso al tratamiento.

Esto implica, que necesariamente deba haber una mejoría en la infraestructura hospitalaria⁵⁴. Muchos países con pocos recursos, en la actualidad adolecen de centros hospitalarios, suficientes para una alta densidad poblacional por cada médico disponible; aunado a ello la pobre disponibilidad de pruebas diagnósticas, llevan a que no sea factible el reconocimiento y tratamiento temprano de sepsis. En regiones africanas, un ejemplo de la adaptación del manejo de la enfermedad al medio, es en sepsis neonatal donde el inicio de antimicrobianos pre-hospitalarios, con seguimiento del paciente en puestos de salud de avanzada ha sido propuesto para disminuir la mortalidad⁵⁵.

• Regionalización

En sitios donde no es factible tener infraestructura diagnóstica (que identifique el microorganismo y su susceptibilidad), la regionalización puede ser una estrategia que ayude a ello. Los centros regionales de diagnóstico para sepsis pueden ser una opción; inicialmente, un biomarcador como prueba rápida (por ejemplo PCR o PCT de las que se cuenta métodos de cuantificación rápidos) puede utilizarse en sitios de primer o segundo nivel en el niño con cáncer y sospecha de sepsis. Los pacientes deben recibir apoyo de hospitales de segundo y tercer nivel, a los cuales han de ser trasladados evaluando el costo/beneficio de ello. Y tomando de inmediato una prueba de biología molecular y hemocultivo para detectar al microorganismo. Las propuestas se encuentran sintetizadas en la Figura 3.

Agradecimientos. Un agradecimiento para el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt), por el apoyo con la beca para estudios doctorales en el Instituto Nacional de Salud Pública de Jesús Reyna Figueroa.

Resumen

Desde 1992 la disponibilidad de los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) ha mejorado la identificación de los sujetos con sepsis. La sepsis continúa siendo una de las principales complicaciones intrahospitalarias en todo el mundo, responsable de



miles de muertes en niños con cáncer. Se han propuesto diferentes biomarcadores para la discriminación del niño séptico del que no lo está; sin embargo su introducción y uso rutinario en los programas de control y vigilancia no ha sido posible hasta el momento. Los retos en el sujeto séptico con cáncer permanecen vigentes y lo convierte

en un problema de salud pública. La investigación que acompaña al tratamiento de estos niños y la introducción de los mismos, dependen de su eficacia, del financiamiento y de la disponibilidad universal de los métodos; pero sobre todo de la planeación estratégica basado en ese conocimiento.

Referencias bibliográficas

- 1.- Opal S. The evolution of the understanding of sepsis, infection, and the host response: a brief history. *Crit Care Clinics* 2009; 25(4): 637-63.
- 2.- Bone R C, Balk R A, Cerra F B, Dellinger R P, Fein A M, Knaus W A, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101(6): 1644-55.
- 3.- Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(1): 2-8.
- 4.- Williams M, Braun L, Cooper L, Johnston J, Weiss R, Qualy R, Linde W. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care* 2004; 8 (5): R291-8.
- 5.- Marshal J C. SIRS and MODS: What is their relevance to the science and practice of intensive care *Shock* 2000; 14(6): 586-9.
- 6.- Dhainaut J F, Claessens Y E, Janes J, Nelson D. Underlying disorders and their impact on the host response to infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 7): S 481-9.
- 7.- Paganini H, Santolaya M E. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chilena Infectol* 2011; 28 (Supl 1): 10-38.
- 8.- Lehnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30 (35): 4427-38.
- 9.- Santolaya M E, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán A, Morales R, et al. Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chilena Infectol* 2005; 22 (Supl 2): S79-S113.
- 10.- Heron M. Deaths: Leading causes for 2008. National vital statistics reports; vol 60 no 6. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2012. Available from: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr60/nvsr60_04.pdf. (accedido el 29 de julio de 2014).
- 11.- Jones D, Podolsky S, Greene J. The burden of disease and the changing task of medicine. *N Engl J Med* 2012; 366(25): 2333-8.
- 12.- Secretaría de Salud/Dirección General de Información en Salud, Base de Datos de Defunciones 2000-2008. Disponible en: <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/> /accedido el 29 de julio de 2014).
- 13.- Danai P, Moss M, Mannino D, Martin G. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest* 2006; 129 (6): 1432-40.
- 14.- Hodgkin K, Moss M. The epidemiology of sepsis. *Curr Pharm Des* 2008; 14(19): 1833-9.
- 15.- Watson R S, Carcillo J A, Linde-Zwirble W T, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (5): 695-701.
- 16.- Balk R A. Severe sepsis and septic shock definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin* 2000; 16 (2): 179-92.
- 17.- Yen C, Reyna F J, Sánchez U E, Hernández H L C, Tate J, Parashar U, et al. Monovalent rotavirus vaccine provides protection against an emerging fully heterotypic G9P(4) rotavirus strain in Mexico. *J Infect Dis* 2011; 204 (5): 783-6.
- 18.- Santolaya M, Alvarez A, Becker A, Cofré J, Enriquez N, O'Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever *J Clin Oncol* 2001; 19 (14): 3415-21.
- 19.- Reyna-Figueroa J, Pérez Peña R D, Galindo-Delgado P, Limón-Rojas A E, Madrid-Marina V. Association between an incomplete vaccination schedule and nosocomial sepsis among children with cancer. *World J Vaccines* 2013; 3(1): 10-15.
- 20.- Reyna-Figueroa J, García-Beristain J C, Galindo-Delgado P, Limón-Rojas A E, Madrid-Marina V. Antibiotics use before chemotherapy: A risk factor for developing neutropenic colitis in children with leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; August 5 (Epub ahead of print).
- 21.- Rangel F S. Epidemiología de la sepsis bacteriana. *Enf Infec Microbiol* 1999; 19 (4): 173-80.
- 22.- Velasco E, Byington R, Martins C, Schirmer M, Dias L, Goncalves V. Bloodstream infection surveillance in cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (6): 542-9.
- 23.- Yazıcı N, Akyüz C, Yalçın B, Varan A, Kutluk T, Büyükpamukçu M. Infectious complications and conservative treatment of totally implantable venous access devices in children with cancer. *Turk J Pediatr* 2013; 55 (2): 164-71.
- 24.- Reyna F J, Madrid M V. Intestinal microbiota, antibiotics and neutropenic colitis. *Indian J Appl Res* 2014; 4 (2): 1-3.
- 25.- Verna E. Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend? *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3 (5): 307-19.
- 26.- Micahil S, Sylvester F, Fuchs G, Isseman R. Clinical efficacy of probiotics: Review of the evidence with focus on children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43 (4): 550-7.
- 27.- Stecher B. Finding a sugary foothold: how antibiotics pave the way for enteric pathogens. *Cell Host Microbe* 2013; 14 (3): 225-7.
- 28.- Tunccan OG, Ulutan F, Karakus R. The frequency of *Clostridium difficile* toxin in neutropenic and non neutropenic patients with antibiotic associated diarrhea and analysis of the risk factors. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42 (4): 573-83.
- 29.- Ubeda C, Palmer E. Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends Immunol* 2012; 33 (9): 459-66.
- 30.- Murphy E, Cotter P, Hogan A, O'Sullivan O, Joyce A, Fouhy F, et al. Divergent metabolic outcomes arising from targeted manipulation of the gut microbiota in diet-induced obesity. *Gut* 2013; 62 (2): 220-6.
- 31.- Gandy W, Greenberg B. Successful medical management of neutropenic enterocolitis. *Cancer* 1983; 51 (8): 1551-5.
- 32.- Rosenblum J, Lin J, Kim M, Levy A S. Repeating blood cultures in neutropenic children with persistent fevers when the initial blood culture is negative. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (6): 923-7.
- 33.- Villegas S R, Muro F R, Garduño E J, Luisa C M, Madrigal M O, Estrada F J, Josefá G H. Diagnóstico etiológico de sepsis neonatal basado en factores de riesgo e índices hematológicos. *Enf Inf Microbiol* 2008; 28 (2): 51-9.
- 34.- Santolaya M E, Farfán M J, De La Maza V, Cociña M, Santelices F, Alvarez A M, et al. Diagnosis of bacteremia in febrile neutropenic episodes in children with cancer: microbiologic and molecular approach *Pediatr Infect Dis J*



- 2011; 30 (11): 957-61.
- 35.- Guido M, Quattrocchi M, Zizza A, Pasanisi G, Pavone V, Lobreglio G, et al. Molecular approaches in the diagnosis of sepsis in neutropenic patients with haematological malignances *J Prev Med Hyg* 2012; 53 (2): 104-8.
- 36.- Spasova M I, Terzieva D D, Tzvetkova T Z, Stoyanova A A, Mumdzhev I N, Yanev I B, et al. Interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, and C-reactive protein in febrile neutropenia in children with malignant diseases. *Folia Med (Plovdiv)* 2005; 47: 46-52.
- 37.- Aquino V M, Cost C, Gómez A, Bowers D C, Ramilo O, Ahmad N, et al. Predictive value of interleukin-5 and monocyte chemotactic protein-1 for bacteremia in children with febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012 Aug; 34(6): e241-e245.
- 38.- Urbonas V, Eidukaitė A, Tamulienė I. The diagnostic value of interleukin-6 and interleukin-8 for early prediction of bacteremia and sepsis in children with febrile neutropenia and cancer *Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34 (2): 122-7.
- 39.- Diepold M, Noellke P, Duffner U, Kontny U, Berner R. Performance of interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in pediatric oncology patients with neutropenia and fever for the assessment of low-risk. *BMC Infect Dis* 2008; 6: 8-28. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/28> (accedido el 3 de agosto de 2014).
- 40.- Abrahamsson J, Pahlman M, Mellander L. Interleukin 6, but not tumour necrosis factor- α , is a good predictor of severe infection in febrile neutropenic and non-neutropenic children with malignancy. *Acta Paediatr* 1997; 86 (10): 1059-64.
- 41.- Cost C R, Stegner M M, Leonard D, Leavey P. IL-8 predicts pediatric oncology patients with febrile neutropenia at low risk for bacteremia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35 (3): 206-11.
- 42.- Bayram I, Erbey F, Erdem S, Tanyeli A. Brain natriuretic peptide levels in pediatric cancer patients with febrile neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol* 2011; 28 (4): 294-8.
- 43.- Tang Y, Liao C, Xu X, Song H, Shi S, Yang S. Th1/Th2 cytokine profiles in G+/G- bacteremia in pediatric hematology/oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58 (1): 50-4.
- 44.- Schlapbach L J, Aebi C, Hansen A G, Hirt A, Jensenius J C, Ammann R A. H-ficolin serum concentration and susceptibility to fever and neutropenia in paediatric cancer patients *Clin Exp Immunol* 2009; 157 (1): 83-9.
- 45.- Chawes B L, Rechnitzer C, Schmiegelow K, Tvede M. Procalcitonin for early diagnosis of bacteraemia in children with cancer. *Ugeskr Laeger* 2007; 169 (2):138-42.
- 46.- Lin S G, Hou T Y, Huang D H, He S Y, Lin Y D, Zhang L Y, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of severe infection in pediatric patients with fever and neutropenia-a systemic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2012 ; 31 (10): e182-8.
- 47.- Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrobial Chemother* 2011; 66 (Suppl 2): S33-S40.
- 48.- Martínez A M, Pérez M J J, Gallegos C S, Sánchez Z F, Del Toro A S, Troyo S R, et al. Procalcitonin and C-reactive protein serum levels as markers of infection in a pediatric population with febrile neutropenia and cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 2009; 26 (6): 414-25.
- 49.- Bansal N, Houle A. Apoptosis: mode of cell death induced in T cell leukemia lines by dexamethasone and other agents. *FASEB J* 1991; 5 (2): 211-6.
- 50.- Shomali W, Hachem R, Chaftari A, Jiang Y, Bahu R, Jabbour J, et al. Can procalcitonin distinguish infectious fever from tumor-related fever in non-neutropenic cancer patients? *Cancer* 2012; 118 (23): 5823-9.
- 51.- Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore D M, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J infect* 2014; 68 (4): 321-31.
- 52.- Marshall J C. The PIRO (predisposition, insult, responde organ dysfunction) model:toward a staging system for acute illness. *Virulence* 2014; 5(1): 27-35.
- 53.- Retamar P, López P M D, Natera C, de Cueto M, Nuño E, Herrero M, et al. Reappraisal of the outcome of healthcare-associated and community acquired bacteremia a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 344. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/344>. (accedido el 27 de julio de 2014).
- 54.- Rinke M L, Milstone A M, Chen A R, Mirski K, Bundy D G, Colantouni E, et al. Central line maintenance bundles and CLABSIs in ambulatory oncology patients. *Pediatrics* 2013; 132 (5): e1403-12.
- 55.- Seale A, Mwaniki M, Newton C, Berkley J. Maternal and early onset neonatal bacterial sepsis: burden and strategies for prevention in Sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis* 2009; 9 (7): 428-38.