

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

209

EVALUACION DE LA TERAPIA EMPIRICA EN 100
PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA
AGUDA L1 QUE CURSAN CON NEUTROPENIA Y FIEBRE.

299940

TESIS DE POSGRADO

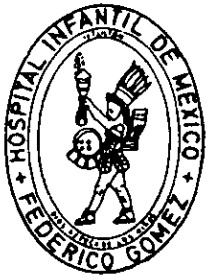
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN

P E D I A T R I A M E D I C A

P R E S E N T A :

DRA. VERONICA JANETT SANTOS SANCHEZ

TUTOR DE TESIS: DR. CARLOS AVILA FIGUEROA
ASESOR DE TESIS: DR. JOSE JUAN MORALES AGUIRRE



MEXICO, D.F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GOMEZ"

**EVALUACIÓN DE LA TERAPIA EMPÍRICA EN 100 PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA L1 QUE CURSAN
CON NEUTROPENIA Y FIEBRE**

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN PEDIATRIA
MEDICA PRESENTA:

DRA. VERÓNICA JANETT SANTOS SANCHEZ

Tutor de tesis: Dr. Carlos Avila Figueroa Asesor de tesis: Dr. José Juan Morales Aguirre

SUBDIRECCION DE
MANZA

DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM

2001

DEDICATORIA

A mis padres, por darme la vida, por nunca obstaculizar mis proyectos sino poner siempre escalones y ayudarme a subirlos, dándome apoyo en todas sus formas, haciendo siempre sacrificios jamás reprochados.

A ti, Salvador, por llegar a mi vida y permanecer a mi lado, por tu apoyo, amistad y amor incondicionales.

A mis compañeros Andrés, Vivian, Violeta, Ileana, Erika, Flor, Marypaz por su compañía en todo momento y su invaluable amistad.

A la Dra. Adell Grass por ser, sin saberlo, la razón por la que hoy dedico gran parte de mi vida a los niños al infundirme su amor hacia ellos y por compartir siempre con nosotros sus conocimientos de manera incondicional. Nos llevamos las mejores enseñanzas de Pediatría, pero sobre todo los más grandes valores para anteponer a todo a nuestros niños sin olvidarnos de continuar siendo seres humanos.

A nuestros niños, por ser una muestra constante de su amor a la vida, a nosotros y a sí mismos a pesar de sus inmerecidas adversidades, siendo la más grande satisfacción y recompensa por nuestro trabajo.

A Dios, por todo lo anterior y mucho más

INDICE

Contenido	Páginas
Definición del problema.....	2
Perspectiva histórica.....	2
Definición.....	3
Factores de riesgo.....	4
Abordaje clínico.....	6
Organismos infectantes.....	8
Sitios de infección.....	9
Tratamiento.....	12
Justificación.....	17
Planteamiento del problema.....	17
Objetivos.....	17
Metodología.....	17
Resultados.....	19
Resultados globales.....	54
Defunciones.....	59
Conclusiones.....	60
Referencias.....	61

EVALUACIÓN DE LA TERAPIA EMPÍRICA EN 100 PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA L1 QUE CURSAN CON NEUTROPENIA Y FIEBRE

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Aproximadamente 2000 niños o 4 de cada 100,000 menores a 15 años de edad son diagnosticados con leucemia en los Estados Unidos cada año. Tres cuartas partes de estos niños tienen leucemia linfoblástica aguda; el resto tiene leucemia aguda no linfocítica o leucemia crónica. Antes del desarrollo de la quimioterapia moderna, prácticamente todos los niños con leucemia de cualquier tipo morían unos cuantos meses después del diagnóstico. Sin embargo, con las formas ahora efectivas de tratamiento, la supervivencia a largo plazo libre de enfermedad de los niños con leucemia linfoblástica aguda se ha incrementado hasta un 60 a 70%. Como resultado, nos enfrentamos cada vez a un mayor número de niños en terapia antileucémica o bien sobrevivientes a largo plazo de la enfermedad (1) en quienes las complicaciones infecciosas representan la principal causa de mortalidad, siendo indispensable el uso adecuado de la terapia antimicrobiana.

PERSPECTIVA HISTORICA

La relación entre el grado de neutropenia y el riesgo de infección bacteriana o micótica en los pacientes con cáncer fue reconocida por primera vez hace aproximadamente 3 décadas. (2) Hace 2 décadas se demostró un incremento en la supervivencia de los pacientes con neutropenia y fiebre que fueron tratados empíricamente con antibióticos intravenosos de amplio espectro y antimicóticos (3-5), lo que llevó al uso universal de terapias antimicrobianas empíricas intravenosas de manera intrahospitalaria para todos los pacientes con neutropenia y fiebre.

Durante la década pasada, diversas investigaciones comenzaron a cuestionar el hecho de que los pacientes pudieran ser clasificados por el grado de riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas, además de delinear un grupo de pacientes de bajo riesgo quienes pudieran ser candidatos a recibir cursos cortos de antibióticos o bien, terapia empírica como pacientes externos. (6-8)

El papel de los neutrófilos en la inmunidad fue apreciado por primera vez al final del siglo XIX. Félix Birch-Hirschfeld, un patólogo alemán, observó que las bacterias inyectadas a la sangre eran capturadas por leucocitos. Peter Panwn, un patólogo danés amplió esta observación, sugiriendo que los leucocitos pudiesen tener un rol destruyendo bacterias invasoras. El patólogo ruso Élie Metchnikoff, notó que ciertas células del cuerpo a las cuales llamó "fagocitos", ingerían microbios y los destruían por digestión intracelular, un proceso al que determinó "fagocitosis". (9)

EVALUACIÓN DE LA TERAPIA EMPÍRICA EN 100 PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA L1 QUE CURSAN CON NEUTROPENIA Y FIEBRE

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Aproximadamente 2000 niños o 4 de cada 100,000 menores a 15 años de edad son diagnosticados con leucemia en los Estados Unidos cada año. Tres cuartas partes de estos niños tienen leucemia linfoblástica aguda; el resto tiene leucemia aguda no linfocítica o leucemia crónica. Antes del desarrollo de la quimioterapia moderna, prácticamente todos los niños con leucemia de cualquier tipo morían unos cuantos meses después del diagnóstico. Sin embargo, con las formas ahora efectivas de tratamiento, la supervivencia a largo plazo libre de enfermedad de los niños con leucemia linfoblástica aguda se ha incrementado hasta un 60 a 70%. Como resultado, nos enfrentamos cada vez a un mayor número de niños en terapia antileucémica o bien sobrevivientes a largo plazo de la enfermedad (1) en quienes las complicaciones infecciosas representan la principal causa de mortalidad, siendo indispensable el uso adecuado de la terapia antimicrobiana.

PERSPECTIVA HISTORICA

La relación entre el grado de neutropenia y el riesgo de infección bacteriana o micótica en los pacientes con cáncer fue reconocida por primera vez hace aproximadamente 3 décadas. (2) Hace 2 décadas se demostró un incremento en la supervivencia de los pacientes con neutropenia y fiebre que fueron tratados empíricamente con antibióticos intravenosos de amplio espectro y antimicóticos (3-5), lo que llevó al uso universal de terapias antimicrobianas empíricas intravenosas de manera intrahospitalaria para todos los pacientes con neutropenia y fiebre.

Durante la década pasada, diversas investigaciones comenzaron a cuestionar el hecho de que los pacientes pudieran ser clasificados por el grado de riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas, además de delinear un grupo de pacientes de bajo riesgo quienes pudieran ser candidatos a recibir cursos cortos de antibióticos o bien, terapia empírica como pacientes externos. (6-8)

El papel de los neutrófilos en la inmunidad fue apreciado por primera vez al final del siglo XIX. Félix Birch-Hirschfeld, un patólogo alemán, observó que las bacterias inyectadas a la sangre eran capturadas por leucocitos. Peter Panwn, un patólogo danés amplió esta observación, sugiriendo que los leucocitos pudiesen tener un rol destruyendo bacterias invasoras. El patólogo ruso Élie Metchnikoff, notó que ciertas células del cuerpo a las cuales llamó "fagocitos", ingerían microbios y los destruían por digestión intracelular, un proceso al que determinó "fagocitosis". (9)

Metchnikoff realizó progresos en sus observaciones a través de escritos prolíficos y se convirtió en el fundador de la teoría fagocítica de la inmunidad. Similarmente, estas observaciones tempranas permanecieron latentes por más de 65 años hasta que en los 50s y 60s surgió una apreciación clínica de la relación entre neutrófilos e infección. (10-15)

DEFINICION

La causa de ingreso más frecuente de los pacientes oncológicos es la fiebre, ya sea como manifestación clínica de la enfermedad oncológica o como parte de las complicaciones agudas relacionadas con el tratamiento de la misma, ya sea por lisis tumoral o por la adquisición de infecciones producto de su compromiso inmunológico. (16) La presencia de fiebre en el niño neutropénico requiere atención inmediata debido a que la infección puede ser rápidamente progresiva, pudiendo ser fatal el retraso en el tratamiento en espera de la identificación del foco infeccioso. Debe prestarse particular atención a los sitios más frecuentes de infección en el huésped neutropénico. Por ejemplo, las encías deben explorarse en búsqueda de eritema o candidiasis, el área perianal debe tanto inspeccionarse en búsqueda de inflamación como palparse buscando dolor, y el trayecto de los catéteres debe ser examinado para eritema, dolor o exudado tanto en el sitio de salida como en el túnel subcutáneo (17) por lo que la presencia de fiebre en un paciente con enfermedad oncológica debe ser considerada como posible manifestación de infección hasta que se demuestre lo contrario. (18)

Futuras estrategias en el manejo de dichos pacientes deben enfocarse en modalidades de diagnóstico mejoradas, utilización de factores de crecimiento y citocinas para mejorar la función de la médula ósea, y la adaptación continua de regimenes antimicrobianos en respuesta al surgimiento de patógenos y a la emergencia de resistencia.

Se debe realizar la búsqueda del agente causal y un seguimiento clínico intrahospitalario.

La epidemiología actual de las infecciones en pacientes oncológicos con neutropenia en países en vías de desarrollo continúa siendo en su mayoría por bacilos gram negativos (similar a la etiología de los países desarrollados en los años sesentas y setentas), en contraste con el predominio de gram positivos de los países desarrollados. (19) Hace 3 décadas alrededor del 80% de las infecciones en este tipo de pacientes tenía origen en el tracto digestivo y respiratorio, siendo el resto infecciones intrahospitalarias. El cambio en los agentes infecciosos se explica mediante la presión selectiva que ejercen los antibióticos profilácticos sobre la flora de los pacientes oncológicos. (20)

Los pacientes que cursan con neutropenia y fiebre e ingresan a un hospital para su atención pueden adquirir infecciones nosocomiales, siendo la principal causa los bacilos gram negativos. (21)

El patrón de organismos y los sitios habituales de infección en el niño con leucemia están influenciados por diversos factores, como la presencia de catéteres venosos centrales, incrementando la probabilidad de que se produzca un proceso infeccioso por un coco gram positivo, especialmente *Staphylococcus* coagulasa negativo. Los sitios de salida del catéter o los túneles subcutáneos pueden ser foco de infecciones locales de tejidos blandos. En todos los pacientes granulocitopénicos, el tracto respiratorio inferior es un sitio frecuente de infección por un amplio espectro de organismos y agentes oportunistas, incluyendo bacterias gram negativas, virus y hongos. Otros sitios comunes de infección incluyen la mucosa oral y gastrointestinal. Tanto *Candida* como los anaerobios orales pueden causar gingivitis severa.

Metchnikoff realizó progresos en sus observaciones a través de escritos prolíficos y se convirtió en el fundador de la teoría fagocítica de la inmunidad. Similarmente, estas observaciones tempranas permanecieron latentes por más de 65 años hasta que en los 50s y 60s surgió una apreciación clínica de la relación entre neutrófilos e infección. (10-15)

DEFINICION

La causa de ingreso más frecuente de los pacientes oncológicos es la fiebre, ya sea como manifestación clínica de la enfermedad oncológica o como parte de las complicaciones agudas relacionadas con el tratamiento de la misma, ya sea por lisis tumoral o por la adquisición de infecciones producto de su compromiso inmunológico. (16) La presencia de fiebre en el niño neutropénico requiere atención inmediata debido a que la infección puede ser rápidamente progresiva, pudiendo ser fatal el retraso en el tratamiento en espera de la identificación del foco infeccioso. Debe prestarse particular atención a los sitios más frecuentes de infección en el huésped neutropénico. Por ejemplo, las encías deben explorarse en búsqueda de eritema o candidiasis, el área perianal debe tanto inspeccionarse en búsqueda de inflamación como palparse buscando dolor, y el trayecto de los catéteres debe ser examinado para eritema, dolor o exudado tanto en el sitio de salida como en el túnel subcutáneo (17) por lo que la presencia de fiebre en un paciente con enfermedad oncológica debe ser considerada como posible manifestación de infección hasta que se demuestre lo contrario. (18)

Futuras estrategias en el manejo de dichos pacientes deben enfocarse en modalidades de diagnóstico mejoradas, utilización de factores de crecimiento y citocinas para mejorar la función de la médula ósea, y la adaptación continua de regímenes antimicrobianos en respuesta al surgimiento de patógenos y a la emergencia de resistencia.

Se debe realizar la búsqueda del agente causal y un seguimiento clínico intrahospitalario.

La epidemiología actual de las infecciones en pacientes oncológicos con neutropenia en países en vías de desarrollo continúa siendo en su mayoría por bacilos gram negativos (similar a la etiología de los países desarrollados en los años sesentas y setentas), en contraste con el predominio de gram positivos de los países desarrollados. (19) Hace 3 décadas alrededor del 80% de las infecciones en este tipo de pacientes tenía origen en el tracto digestivo y respiratorio, siendo el resto infecciones intrahospitalarias. El cambio en los agentes infecciosos se explica mediante la presión selectiva que ejercen los antibióticos profilácticos sobre la flora de los pacientes oncológicos. (20)

Los pacientes que cursan con neutropenia y fiebre e ingresan a un hospital para su atención pueden adquirir infecciones nosocomiales, siendo la principal causa los bacilos gram negativos. (21)

El patrón de organismos y los sitios habituales de infección en el niño con leucemia están influenciados por diversos factores, como la presencia de catéteres venosos centrales, incrementando la probabilidad de que se produzca un proceso infeccioso por un coco gram positivo, especialmente *Staphylococcus* coagulasa negativo. Los sitios de salida del catéter o los túneles subcutáneos pueden ser foco de infecciones locales de tejidos blandos. En todos los pacientes granulocitopénicos, el tracto respiratorio inferior es un sitio frecuente de infección por un amplio espectro de organismos y agentes oportunistas, incluyendo bacterias gram negativas, virus y hongos. Otros sitios comunes de infección incluyen la mucosa oral y gastrointestinal. Tanto *Candida* como los anaerobios orales pueden causar gingivitis severa.

Los anaerobios están también frecuentemente implicados en infecciones perirrectales. Las infecciones perirrectales pueden producir sepsis bacteriana por organismos anaerobios o mixtos; pudiendo requerir drenaje quirúrgico además de la antibioticoterapia sistémica. La mucosa orointestinal es uno de los pocos sitios en donde los pacientes parecen tener riesgo de episodios repetidos de infección. (22)

FACTORES DE RIESGO

Diversos factores han sido identificados en estudios clínicos de pacientes con cáncer que se han identificado con un alto riesgo de infección.

La relación de la severidad y duración de la neutropenia con el riesgo de infección ha sido reconocida desde el estudio de Bodey y colegas. Dichos investigadores y otros encontraron que los pacientes con una cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) menor a 100 células/mcl de sangre estaban en un riesgo especialmente elevado de infecciones severas, incluyendo bacteremias por gram negativos. (2,23,24) Aunque la CAN es un marcador dependiente para predecir el riesgo de infección, las dinámicas de neutropenia deben también ser tomadas en consideración, debido a que una CAN rápidamente descendente representa un riesgo mayor de infección que una reducción lenta. Un menor riesgo de infección es visto en pacientes con neutropenia cíclica comparado con la tasa en pacientes con neutropenia después de la quimioterapia. (25)

Se ha encontrado en diversos estudios que los pacientes con neutropenia prolongada tienen un mayor riesgo de complicaciones y una peor respuesta a la terapia que aquellos con neutropenia relativamente transitoria. (26-28)

El más alto riesgo de infección se presenta cuando la neutropenia es severa (menos de 100/mcL) y de duración mayor a una semana.

Se estima que un tercio de los niños con una CAN menor de 500 células/mcL desarrolla fiebre; en aquellos con neutropenia prolongada, la tasa se aproxima al 100%. Aunque la fiebre puede estar ocasionada por el cáncer subyacente, las infecciones son la preocupación predominante. De manera general, 20 a 25% de estos pacientes tienen bacteremias, 15 a 20% tienen infecciones focales no bacterianas y 40 a 60% tienen fiebre no explicada. (29,30,31)

Sólo una pequeña proporción tendrá una infección viral documentada o un foco identificado de infección. (33,34) Por lo tanto, la mayoría de los pacientes tiene una fiebre inexplicable. (35,31)

El tipo y status del cáncer, influyen también el riesgo. Los pacientes con leucemia en recaída tienen un riesgo incrementado de infección si son comparados con los pacientes en remisión o con pacientes con tumores sólidos o linfomas. (32)

Otros factores de riesgo son: disrupción de las barreras mucosas, presencia de un catéter venoso central, menos de 10 días del inicio de la quimioterapia y edad menor a los 12 meses. (28-31, 36-44)

El grado de daño a la mucosa causado tanto por los agentes quimioterápicos (citarabina o metotrexate) o la disrupción física de las barreras cutáneas secundarias a un procedimiento invasivo (aspirado de médula ósea o colocación de catéter venoso central) son factores de riesgo mayor para infección en el paciente oncológico neutropénico. En un estudio conducido en niños con cáncer, el riesgo de infección se correlacionó con el grado de mucositis más estrechamente de lo que se correlacionó con el grado de neutropenia. (45) Consistentemente con esta observación, la mayor parte de las infecciones en los pacientes con neutropenia se originaron de la propia flora microbiana del paciente. (46)

Los anaerobios están también frecuentemente implicados en infecciones perirrectales. Las infecciones perirrectales pueden producir sepsis bacteriana por organismos anaerobios o mixtos; pudiendo requerir drenaje quirúrgico además de la antibioticoterapia sistémica. La mucosa orointestinal es uno de los pocos sitios en donde los pacientes parecen tener riesgo de episodios repetidos de infección. (22)

FACTORES DE RIESGO

Diversos factores han sido identificados en estudios clínicos de pacientes con cáncer que se han identificado con un alto riesgo de infección.

La relación de la severidad y duración de la neutropenia con el riesgo de infección ha sido reconocida desde el estudio de Bodey y colegas. Dichos investigadores y otros encontraron que los pacientes con una cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) menor a 100 células/mcL de sangre estaban en un riesgo especialmente elevado de infecciones severas, incluyendo bacteremias por gram negativos. (2,23,24) Aunque la CAN es un marcador dependiente para predecir el riesgo de infección, las dinámicas de neutropenia deben también ser tomadas en consideración, debido a que una CAN rápidamente descendente representa un riesgo mayor de infección que una reducción lenta. Un menor riesgo de infección es visto en pacientes con neutropenia cíclica comparado con la tasa en pacientes con neutropenia después de la quimioterapia. (25)

Se ha encontrado en diversos estudios que los pacientes con neutropenia prolongada tienen un mayor riesgo de complicaciones y una peor respuesta a la terapia que aquellos con neutropenia relativamente transitoria. (26-28)

El más alto riesgo de infección se presenta cuando la neutropenia es severa (menos de 100/mcL) y de duración mayor a una semana.

Se estima que un tercio de los niños con una CAN menor de 500 células/mcL desarrolla fiebre; en aquellos con neutropenia prolongada, la tasa se aproxima al 100%. Aunque la fiebre puede estar ocasionada por el cáncer subyacente, las infecciones son la preocupación predominante. De manera general, 20 a 25% de estos pacientes tienen bacteremias, 15 a 20% tienen infecciones focales no bacterianas y 40 a 60% tienen fiebre no explicada. (29,30,31)

Sólo una pequeña proporción tendrá una infección viral documentada o un foco identificado de infección. (33,34) Por lo tanto, la mayoría de los pacientes tiene una fiebre inexplicable. (35,31)

El tipo y status del cáncer, influyen también el riesgo. Los pacientes con leucemia en recaída tienen un riesgo incrementado de infección si son comparados con los pacientes en remisión o con pacientes con tumores sólidos o linfomas. (32)

Otros factores de riesgo son: disrupción de las barreras mucosas, presencia de un catéter venoso central, menos de 10 días del inicio de la quimioterapia y edad menor a los 12 meses. (28-31, 36-44)

El grado de daño a la mucosa causado tanto por los agentes quimioterápicos (citarabina o metotrexate) o la disrupción física de las barreras cutáneas secundarias a un procedimiento invasivo (aspirado de médula ósea o colocación de catéter venoso central) son factores de riesgo mayor para infección en el paciente oncológico neutropénico. En un estudio conducido en niños con cáncer, el riesgo de infección se correlacionó con el grado de mucositis más estrechamente de lo que se correlacionó con el grado de neutropenia. (45) Consistentemente con esta observación, la mayor parte de las infecciones en los pacientes con neutropenia se originaron de la propia flora microbiana del paciente. (46)

La desnutrición es común entre los pacientes oncológicos con neutropenia debido a la ingesta nutricional limitada secundaria a los efectos del tumor o a la quimioterapia. La desnutrición puede afectar por sí misma todos los aspectos del sistema inmune. (47)

Estudios recientes sugieren que los pacientes que carecen de signos de sepsis o comorbilidad, quienes se vuelven afebriles y tienen evidencia de recuperación de la médula ósea en las siguientes 48 horas de admisión al hospital e inicio de la terapia empírica, se encuentran en bajo riesgo de desarrollar bacteremias, sepsis o ambas, y pueden ser candidatos a un curso corto intrahospitalario o manejo extrahospitalario en países desarrollados (48-50), lo cual es poco probable aún en países en vías de desarrollo.

Rubin y colaboradores (51) examinaron la respuesta de la terapia en relación con la duración de la neutropenia en pacientes con fiebre inexplicada. Los pacientes cuya CAN fue mayor a 500 células/mcl a los 7 días, respondieron a la terapia antinúcleotómica en el 95% de las veces, comparado con una respuesta de sólo 32% de los pacientes con neutropenia prolongada de al menos 14 días (P menor o igual a 0.001). La fiebre recurrente se observó en 30% de los pacientes con neutropenia de al menos 14 días o más comparado con 0.6% de aquellos con una menor duración de la neutropenia.

La presencia de una infección documentada ha mostrado tener un peor pronóstico en los pacientes con fiebre y neutropenia, (28,51) aunque esto es generalmente detectado retrospectivamente. Los pacientes con una infección documentada clínica o microbiológicamente tuvieron una peor respuesta que los pacientes con fiebre de origen desconocido. (28,47,52)

Hasta hace poco tiempo, se creía que todos los pacientes neutropénicos febriles tenían los mismos riesgos, y todos eran tratados de igual manera. Talcott et al (53,54) desarrollaron una regla predictiva de riesgo, la cual divide a los pacientes neutropénicos febriles en 4 grupos.

El grupo 1 incluye principalmente pacientes con enfermedades hematológicas malignas o receptores de trasplante de médula ósea que se encuentran hospitalizados en el momento en que se vuelven febriles. Este grupo se asocia con una morbilidad considerable y una mortalidad de aproximadamente el 13%.

El grupo 2 incluye pacientes externos con comorbilidad concurrente (hipotensión, deshidratación, sangrado incontrolable, falla respiratoria, hipercalcemia, etc) quienes frecuentemente desarrollan complicaciones y en quienes la mortalidad es aproximadamente del 12%.

El grupo 3 incluye pacientes sin comorbilidad pero con cáncer no controlado.

El grupo 4 consiste de pacientes externos clínicamente estables sin comorbilidad, y tumores responsivos quienes raramente desarrollan complicaciones serias y en quienes no ocurre mortalidad ($P < 0.001$ para el grupo 4 v grupos 1 al 3). Se considera que estos son pacientes de bajo riesgo, y representan aproximadamente 40% de todos los pacientes neutropénicos estudiados. Estos son pacientes generalmente considerados para antibioticoterapia fuera del hospital en países desarrollados. (55,56)

ABORDAJE CLINICO

Debido a que los datos clínicos característicos de infección están frecuentemente enmascarados en los pacientes neutropénicos, el diagnóstico preciso generalmente depende de una historia cuidadosa y un examen físico meticuloso, ya que es difícil que estos pacientes localicen un proceso infeccioso debido a la escasez de neutrófilos y a la pobre respuesta inflamatoria.

Antecedentes importantes incluyen el tipo de cáncer subyacente y el status del cáncer; régimen médico actual, profilaxis antimicrobiana y quimioterapia; duración del episodio de neutropenia actual; presencia de catéter venoso central y/u otro cuerpo extraño; episodios pasados de neutropenia y fiebre y etiología de los episodios; contactos con enfermos o exposiciones y viajes recientes. (56)

La exploración debe incluir sitios de biopsia o aspiración de médula ósea, sitios de venopunción, áreas intertriginosas tales como pliegues axilares o inguinales, y otros sitios de infección potencial.

La presencia de síntomas específicos que orienten a la localización del foco infeccioso tales como tos, dolor abdominal o perianal deben ser valorados cuidadosamente con particular atención en la piel, área perianal, y otros sitios de mucosas. Ciertos hallazgos clínicos, aunque sutiles, son suficientemente característicos para apoyar una evaluación diagnóstica posterior y frecuentemente una modificación de la terapia.

La mucositis, que generalmente es un efecto colateral de la quimioterapia citotóxica, puede complicarse por gingivitis necrozante. La infección en senos paranasales causada por agentes bacterianos u hongos puede presentarse simplemente con dolor e inflamación facial sutiles. (57)

La presencia de tos no productiva, especialmente si se asocia con dolor pleurítico en tórax, puede significar neumonía, y el patrón de infiltrado observado en la radiografía de tórax puede no ser sugestiva del patógeno. (58) El desarrollo de un infiltrado en las radiografías de tórax puede retardarse, y la única evidencia inicial de neumonía pueden ser los estertores y la polipnea. (56)

Un examen neurológico detallado debe realizarse en busca de una infección aguda, subaguda o crónica del SNC. De manera similar, las infecciones oportunistas por hongos pueden diseminarse a los ojos, especialmente en pacientes con fungemia y catéteres centrales. Deben realizarse exámenes fundoscópicos cuidadosos en el paciente neutropénico febril.

Las lesiones perianales son particularmente comunes en pacientes con leucemia aguda, especialmente en aquellos con una historia de problemas hemorroidales, pudiendo resultar en infecciones que pongan en peligro la vida. Aunque el examen rectal por tacto está generalmente contraindicado en los pacientes neutropénicos, la inspección y palpación cuidadosas de esta área deben realizarse, ya que la única evidencia de infección puede ser la presencia de dolor durante la evacuación. La celulitis perianal es frecuentemente sugerida por la presencia de dolor perianal y eritema. Aún en ausencia de induración, la infección polimicrobiana causada por entericos gram negativos y anaerobios debe ser sospechada y tratada. (59) El dolor abdominal puede ser el único síntoma en el paciente con tiflitis, un proceso necrosante que involucra el ciego e íleon terminal. (60)

Un examen diligente de la piel debe realizarse debido a que las lesiones de la piel pueden ser diagnósticas de infección micótica o bacteriana diseminada. El ectima gangrenoso, una lesión ulcerada frecuentemente cubierta con una escara necrótica, es visto típicamente en la infección diseminada por *Pseudomonas aeruginosa*, (61) la cual se caracteriza por manifestaciones cutáneas variadas que evolucionan de forma característica siendo inicialmente violáceas-equimóticas, evolucionando en horas o días hasta alcanzar su aspecto necrótico. (62,63)

Al inspeccionar el sitio de trayecto de un catéter central no debe buscarse franco eritema, sino más bien dolor a la palpación o presencia de secreción. (64)

Para aquellos pacientes con catéteres venosos centrales, deben obtenerse hemocultivos de cada lumen así como de una vena periférica.

Los catéteres con trombos representan un alto riesgo para infección debido a la colonización con bacterias. El uso de catéteres venosos centrales puede asociarse con el desarrollo de endocarditis, que obliga al retiro inmediato del catéter. Otras indicaciones para el retiro del catéter incluyen infección del túnel, fungemia, falla para erradicar una infección bacteriana local (p.e. sitio de salida) o infección micótica sistémica e inestabilidad hemodinámica a pesar del uso apropiado de antibióticos. (56)

El número y tipo de organismos asociados con infecciones de líneas centrales en el huésped inmunocomprometido continúa en incremento. Las infecciones causadas por *Staphylococcus coagulans* negativos siguen siendo las más comunes, seguidas por *Staphylococcus aureus*, bacilos entéricos gram negativos, enterococos y difteroides. (64-67)

Recientemente, las infecciones causadas por numerosos organismos gram negativos no enterobacterias, incluyendo *Bacillus circulans*, *Bacillus licheniformis*, *Brevibacterium casei*, *Flavimonas orzihabitans*, *Porphyromonas charolytica*, *Comomonas acidovorans*, y *Agrobacterium radiobacter* han sido identificados.

Las infecciones en el sitio de salida y la bacteremia sin comorbilidad pueden ser manejados con el catéter en su sitio y con antimicrobianos apropiados. Sin embargo, en casos de infección del túnel o tromboflebitis séptica, así como infección asociada con especies de *Candida*, es obligado el retiro del catéter.

Los estudios de laboratorio del paciente neutropénico febril deben incluir al menos dos hemocultivos periféricos, con atención especial para cultivar cada lumen del catéter venoso y cualquier secreción del sitio de salida. En el paciente neutropénico febril es de crucial importancia el obtener sangre, orina, esputo y otros fluidos (p.e. heces, líquido pleural y peritoneal en determinado caso) tanto para cultivos como para tinción de gram. Generalmente debe obtenerse un examen general de orina, así como muestra de heces en pacientes con diarrea con búsqueda de la toxina de *Clostridium difficile*. Las pruebas de función hepática y renal son esenciales para decidir el fármaco de elección y la dosis antimicrobiana. Las punciones lumbares no son necesariamente indicadas en ausencia de sospecha clínica de meningitis dado que la incidencia de meningitis no se ve incrementada por la neutropenia, y estos pacientes frecuentemente cursan con trombocitopenia severa que contraindicaría la punción lumbar.

Los estudios radiográficos, especialmente la tomografía computada puede ser útil si los signos y síntomas sugieren infección pulmonar o intraabdominal. En el paciente con dolor facial, cefalea o alteraciones en el estado de alerta, debe realizarse tomografía axial computada (TAC) de cráneo dirigida tanto a senos paranasales como a parénquima cerebral. En este contexto, la punción lumbar o resonancia magnética del cráneo también pueden ser de utilidad.

ORGANISMOS INFECTANTES

Se reporta que en los países desarrollados, la bacteremia en pacientes con neutropenia y fiebre es causada principalmente por cocos aerobios gram positivos, (35) incluyendo *Staphylococcus coagulasa* negativos, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus viridans*. Los bacilos aeróbicos gram negativos tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* que fueron los patógenos predominantes en los 70s han disminuido en incidencia en estos países, (68) no siendo así en países en vías de desarrollo como el nuestro.

Conforme las estrategias para el manejo de los pacientes oncológicos neutropénicos febriles ha evolucionado durante las 4 décadas pasadas y los factores de riesgo para infección han sido delineados, el espectro de agentes infecciosos se ha ampliado y la terapia antimicrobiana empírica ha sido adaptada.

Los patógenos en pacientes con infección documentada microbiológicamente, reportados en países desarrollados, incluyen predominantemente organismos gram positivos, notablemente *Staphylococcus* y *Streptococcus* alfa-hemolítico. Sin embargo, las infecciones causadas por enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y hongos, particularmente especies de *Candida* y *Aspergillus*, continúan siendo asociados con la tasa más alta de casos fatales.

La disponibilidad de metilina en los 60s resultó en una reducción substancial del 24 al 5% en la mortalidad causada por infección por *Staphylococcus aureus*. Desafortunadamente el éxito en el manejo de la infección estafilocócica fue seguido por un incremento en la infección por gram negativos, principalmente *Pseudomonas aeruginosa*, la cual tuvo un curso fulminante y una tasa de mortalidad del 70% o mayor. (37,38)

La eficacia de la terapia empírica (utilizando una combinación de carbenicilina y gentamicina) fue demostrada y reportada por Schimpff et al (3) en 1971, representando un gran avance en el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril.

Existen reportes de países desarrollados en los que más del 50% de los cultivos de bacterias encontrados en la sangre de pacientes pediátricos con cáncer con neutropenia y fiebre son bacterias gram positivas, siendo el *Staphylococcus coagulasa* negativo asociado a catéter el más común. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* alfa-hemolítico, enterococos y especies de *Corynebacterium* permanecen importantes etiológicamente, con tasas variables reportadas por diferentes centros médicos. (69,70)

Los enteropatógenos gram negativos representan 20 a 40% de los aislamientos en países desarrollados, siendo los más comúnmente identificados *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y el grupo *Enterobacter-Klebsiella-Serratia*. (71) Las bacterias anaerobias representan menos del 5% de las infecciones bacterémicas, con bacteroides y especies de *Clostridium* siendo los más comunes, especialmente en infecciones polimicrobianas.

Los patógenos micóticos representan aproximadamente 20% de los aislamientos en sangre. *Candida albicans* continúa siendo el aislado micótico más común, aunque en años recientes han surgido otras especies de *Candida*, posiblemente debido al uso diseminado de profilaxis con fluconazol. (72) La infección causada por especies de *Aspergillus*, generalmente *A. fumigatus* o *A. flavus*, continúa asociándose con gran morbilidad y mortalidad. (73) Los hongos resistentes a anfotericina incluyendo *Trichosporon*, *Fusarium* y *Pseudoallescheia*, ocurren menos frecuentemente pero son de importancia creciente. Las especies de *Histoplasma*, *Coccidioides* y *Cryptococcus* son comúnmente asociados con defectos de la inmunidad mediada por células más que con neutropenia.

El rol etiológico de los virus respiratorios en el niño neutropénico febril es subestimado. Un estudio sugiere que el virus sincitial respiratorio (VSR), parainfluenza e influenza están asociados con enfermedad significativa del tracto respiratorio inferior hasta en el 25% de los pacientes neutropénicos febriles. (74) Los herpes virus tradicionalmente han sido considerados como patógenos importantes, pero generalmente estos virus tienden a presentarse durante los periodos neutropénicos de remisión-inducción y en el paciente transplantado de médula ósea en quienes se identifican reactivaciones de infecciones por herpes virus simple (HSV) y citomegalovirus (CMV) (75)

La infección parasitaria (p.e. *Pneumocystis carinii*) se relaciona más al uso de corticoesteroides que a neutropenia. (76)

PRINCIPALES SITIOS DE INFECCION

PULMONAR

Varios investigadores han reportado tasas de mortalidad relacionadas a infección pulmonar del 60 al 70% en pacientes con leucemia. (77,78)

a) Organismos bacterianos- Los infiltrados pulmonares que se presentan tempranamente en los pacientes granulocitopénicos febriles deben considerarse de origen bacteriano: cocos gram positivos o bacilos gram negativos (*Enterobacteriaceae* o *Pseudomonas aeruginosa*) La neumonía por bacilos gram negativos en un paciente neutropénico tiene una alta mortalidad en las primeras 24 a 48 horas. Por lo tanto, dichos pacientes deben ser manejados agresivamente con antibióticos de amplio espectro con doble cobertura para estos organismos. Las combinaciones de un beta-lactámico antipseudomonas y un aminoglucósido o una fluoroquinolona oral (ciprofloxacina) pueden utilizarse. Las presentaciones de la neumonía bacteriana pueden variar de infiltrados focales a infiltrado difuso con derrames, o incluso la placa de tórax puede ser normal en etapas tempranas de la enfermedad.

Existe controversia acerca del mejor abordaje para realizar el diagnóstico con el menor riesgo para el paciente. El cultivo y tinción de gram de expectoración son fáciles de obtener, pero tienen un alto riesgo de contaminación con flora orofaríngea. (56)

b) Organismos micóticos- *Aspergillus* representa del 30% al 58% de todas las infecciones por hongos. (79-81) Los pacientes con neutropenia prolongada, aquellos con corticoesteroides y los pacientes con trasplante alogénico de médula ósea se encuentran en el mayor riesgo. La placa de tórax puede ser normal, mientras que la TAC de tórax puede mostrar nódulos subpleurales con o sin áreas de cavitación.

La aspergilosis pulmonar puede desarrollarse a pesar de bajas dosis de anfotericina B (0.5mg/kg), por lo que deben utilizarse las máximas dosis toleradas (1- 1.5mg/kg) La neumonía por *Candida sp* es poco común en pacientes con cáncer (82,83)

c) Mycobacterias- Los pacientes con cáncer que se encuentran recibiendo corticoesteroides y/o tienen supresión de células T se encuentran en alto riesgo de desarrollar tuberculosis pulmonar debido a reactivación de infecciones latentes. La enfermedad diseminada puede presentarse en muchas formas, tales como absceso cerebral o meningitis, empiema, pericarditis, peritonitis, absceso perinéfrico y osteomielitis. Debe iniciarse tratamiento inmediato.

d) Parásitos- La neumonía por *Pneumocystis carinii* es más frecuentemente observada en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, post trasplante de médula ósea y pacientes con

El rol etiológico de los virus respiratorios en el niño neutropénico febril es subestimado. Un estudio sugiere que el virus sincitial respiratorio (VSR), parainfluenza e influenza están asociados con enfermedad significativa del tracto respiratorio inferior hasta en el 25% de los pacientes neutropénicos febriles. (74) Los herpes virus tradicionalmente han sido considerados como patógenos importantes, pero generalmente estos virus tienden a presentarse durante los periodos neutropénicos de remisión-inducción y en el paciente transplantado de médula ósea en quienes se identifican reactivaciones de infecciones por herpes virus simple (HSV) y citomegalovirus (CMV) (75)

La infección parasitaria (p.e. *Pneumocystis carinii*) se relaciona más al uso de corticoesteroides que a neutropenia. (76)

PRINCIPALES SITIOS DE INFECCION

PULMONAR

Varios investigadores han reportado tasas de mortalidad relacionadas a infección pulmonar del 60 al 70% en pacientes con leucemia. (77,78)

a) Organismos bacterianos- Los infiltrados pulmonares que se presentan tempranamente en los pacientes granulocitopénicos febriles deben considerarse de origen bacteriano: cocos gram positivos o bacilos gram negativos (*Enterobacteriaceae* o *Pseudomonas aeruginosa*) La neumonía por bacilos gram negativos en un paciente neutropénico tiene una alta mortalidad en las primeras 24 a 48 horas. Por lo tanto, dichos pacientes deben ser manejados agresivamente con antibióticos de amplio espectro con doble cobertura para estos organismos. Las combinaciones de un beta-lactámico antipseudomonas y un aminoglucósido o una fluoroquinolona oral (ciprofloxacina) pueden utilizarse. Las presentaciones de la neumonía bacteriana pueden variar de infiltrados focales a infiltrado difuso con derrames, o incluso la placa de tórax puede ser normal en etapas tempranas de la enfermedad.

Existe controversia acerca del mejor abordaje para realizar el diagnóstico con el menor riesgo para el paciente. El cultivo y tinción de gram de expectoración son fáciles de obtener, pero tienen un alto riesgo de contaminación con flora orofaríngea. (56)

b) Organismos micóticos- *Aspergillus* representa del 30% al 58% de todas las infecciones por hongos. (79-81) Los pacientes con neutropenia prolongada, aquellos con corticoesteroides y los pacientes con trasplante alogénico de médula ósea se encuentran en el mayor riesgo. La placa de tórax puede ser normal, mientras que la TAC de tórax puede mostrar nódulos subpleurales con o sin áreas de cavitación.

La aspergilosis pulmonar puede desarrollarse a pesar de bajas dosis de anfotericina B (0.5mg/kg), por lo que deben utilizarse las máximas dosis toleradas (1- 1.5mg/kg) La neumonía por *Candida sp* es poco común en pacientes con cáncer (82,83)

c) Mycobacterias- Los pacientes con cáncer que se encuentran recibiendo corticoesteroides y/o tienen supresión de células T se encuentran en alto riesgo de desarrollar tuberculosis pulmonar debido a reactivación de infecciones latentes. La enfermedad diseminada puede presentarse en muchas formas, tales como absceso cerebral o meningitis, empiema, pericarditis, peritonitis, absceso perinéfrico y osteomielitis. Debe iniciarse tratamiento inmediato.

d) Parásitos- La neumonía por *Pneumocystis carinii* es más frecuentemente observada en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, post trasplante de médula ósea y pacientes con

tumores sólidos recibiendo altas dosis de corticoesteroides para metástasis cerebrales y de cordón medular. Inicialmente, las radiografías de tórax pueden ser normales, pero pueden progresar a infiltrados hiliares intersticiales bilaterales que pueden diseminarse hacia la periferia. En el paciente inmunocomprometido con cáncer, puede encontrarse más de un patógeno. *P carinii* y citomegalovirus (CMV) se ven conjuntamente en este grupo de pacientes. (56)

e)Virus- La causa más común de neumonía viral no estacional en pacientes hospitalizados con cáncer son los miembros de *Herpesviridae* (virus herpes simple, varicella zoster, CMV y virus herpes humano 6, (HHV-6) Otros virus como influenza, parainfluenza, virus sincitial respiratorio (VSR) y adenovirus también son vistos. (84,85)

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

a)Meningitis bacteriana- La frecuencia de meningitis ocasionada por *H influenzae* ha disminuido en un 82% debido a la introducción de la vacuna en contra de este organismo. *S pneumoniae* es ahora el organismo responsable más común en meningitis adquiridas en comunidad en niños (mayores de 1 año) y adultos. *Neisseria meningitidis* continúa siendo la segunda causa más común de meningitis en ambos grupos. Una preocupación epidemiológica es el alto número de infecciones con cepas de *S pneumoniae* resistentes. (86)

La tríada clásica de fiebre, rigidez de nuca y alteraciones en el estado mental se presentó solo en 2 tercios de las meningitis bacterianas adquiridas en comunidad en una serie, pero todos tuvieron al menos uno de estos hallazgos. Se presentaron crisis convulsivas en 23% de los pacientes, siendo generalizadas en más de 2/3 partes, con hallazgos de focalización en 28%. (87) Los hallazgos más característicos de meningitis bacteriana incluyen incremento en presión de apertura y proteínas elevadas. La hipoglucoorraquia se encuentra presente en aproximadamente la mitad de los casos, y la cuenta celular varía de cientos a varios miles de células por mm³. La tinción de gram de LCR es extremadamente importante en la determinación inicial de la cobertura antibiótica. (87)

Ningún estudio ha documentado claramente la correlación entre la duración de los síntomas y la evolución clínica. La mayoría de los estudios sugieren que una rápida esterilización del LCR reduce la mortalidad y las secuelas a largo plazo (88) Para la mayoría de los pacientes, ceftriaxona y ampicilina es una elección apropiada para cubrir *Listeria monocytogenes* y gérmenes gram negativos.

b)Meningitis viral- Las causas más comunes son enterovirus, herpes virus, y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) Algunos virus entran al SNC por la vía hematogena con replicación primaria en el sitio de entrada y diseminación hacia la circulación sistémica. Fiebre, fotofobia, cefalea, mialgias y náusea generalmente caracterizan a la meningitis viral aguda. El diagnóstico puede ser sugerido por la asociación de signos y síntomas sistémicos, tales como el rash de varicela, las lesiones genitales de herpes simple 2 o un rash maculopapular durante verano y otoño en enterovirus. La sospecha de meningitis viral se basa en la presentación clínica y la pleocitosis con linfocitos predominantes menor de 500 células en el LCR, una concentración normal de glucosa, proteínas ligeramente elevadas o normales y pruebas de antígenos bacterianos negativos. (89)

Otras infecciones poco frecuentes son meningitis tuberculosa, por criptococos, abscesos cerebrales, abscesos craneales y espinales epidurales y empiema subdural que generalmente se presentan como urgencias.

TRACTO GASTROINTESTINAL

a) Enterocolitis neutropénica- Se caracteriza por necrosis de todo el espesor del intestino, particularmente el ciego y colon ascendente, y generalmente afecta a pacientes con leucemia aguda. Los síntomas de presentación incluyen dolor abdominal difuso (algunas veces acentuado por corticoesteroides), vómito, diarrea (puede ser sanguinolento), y fiebre elevada. Los típicos signos peritoneales de abdomen agudo usualmente están ausentes o modificados por esteroides. El tratamiento debe incluir, entre otros, cobertura con antibióticos de amplio espectro. Si no se presenta peritonitis, los síntomas desaparecen con la resolución de la neutropenia.

b) Complicaciones anorrectales- Las infecciones perirectales pueden ocurrir durante el periodo de neutropenia, especialmente en pacientes con historia de hemorroides. En cualquier paciente leucémico que refiera dolor anal debe iniciarse el manejo. El examen de los pacientes neutropénicos con dolor rectal puede mostrar mínimos datos de sepsis. La induración con ausencia de fluctuación resulta de la falta de supuración debido a la ausencia de granulocitos. La induración puede representar infiltración leucémica y puede existir ulceración extensa. La presencia de crepitación puede asociarse con una infección invasiva por clostridios o una infección necrosante por microflora mixta. En ausencia de clara evidencia de infección drenable, los pacientes con infección anorrectal deben ser tratados inicialmente por medidas conservadoras con compresas, analgésicos y antibióticos de amplio espectro. Después de que los leucocitos y plaquetas del paciente han regresado a niveles normales, pueden realizarse procedimientos quirúrgicos en caso de ser necesarios.
(90)

PARASITOS

Además de las infecciones asociadas a neutropenia, los niños con leucemia tienen un alto riesgo para otras complicaciones infecciosas. *Pneumocystis carinii* es un protozoo que puede ocasionar neumonitis fatal en el huésped inmunocomprometido, casi siempre debido a reactivación del organismo latente adquirido previamente. La neumonía por *P carinii* puede ocurrir en cualquier momento durante el curso de la terapia anticáncer, no sólo cuando el paciente se encuentra neutropénico. Los signos y síntomas incluyen taquipnea e hipoxemia, así como neumonitis difusa evidente en la placa de tórax. El diagnóstico puede realizarse mediante identificación del *Pneumocystis* en esputo o lavado broncoalveolar; si estos estudios son negativos, el diagnóstico definitivo depende de la biopsia a cielo abierto. La incidencia de enfermedad debida a *Pneumocystis carinii* puede reducirse de manera importante con la administración de trimetoprim-sulfametoxazol 3 días consecutivos a la semana. (1)

VIRUS

Otra causa importante de infección en niños con leucemia es el virus de varicela zoster. Debido a que estos niños tienen deficiencias tanto en la inmunidad humoral como en la celular, son vulnerables a la varicela independientemente de su cuenta de neutrófilos. Se reportó en un estudio la evolución de 288 niños con cáncer e infección por varicela, (90) siendo la mortalidad entre los niños que no recibieron terapia antiviral del 7%. De estos niños, 26% tuvieron neumonía por varicela, con una mortalidad del 25%. De manera importante, 48% de los niños cuya cuenta absoluta de linfocitos era $<500/\text{mm}^3$ desarrollaron neumonía. En contraste, no se registraron defunciones entre los niños que recibieron terapia intravenosa con aciclovir en el momento del diagnóstico de varicela.

Los niños que se encuentran recibiendo quimioterapia y que son expuestos a la varicela deben recibir la inmunoglobulina varicela-zoster en las 72hrs siguientes a la exposición; si se desarrolla varicela, debe iniciarse de manera inmediata el tratamiento con aciclovir intravenoso (no oral), 1500mg/m2/día. La administración IV de aciclovir debe acompañarse de hiperhidratación para evitar toxicidad renal secundaria a la cristalización del aciclovir en los túbulos renales. (1)

HONGOS

Las infecciones por hongos son una importante causa de morbilidad en los pacientes con neutropenia prolongada, además de ser infecciones de difícil diagnóstico, ya que pueden requerirse múltiples hemocultivos para detectar una fungemia por *Candida*, la micosis más común y severa. Además, puede desarrollarse candidiasis hepatoesplénica en algunos pacientes cuando el hígado o bazo son sembrados con *Candida*. El cuadro clínico típico de la candidiasis hepatoesplénica se presenta en aquel niño que se recupera de la neutropenia pero persiste febril a pesar de una cuenta creciente de granulocitos. Estos niños pueden tener múltiples molestias abdominales, con niveles de fosfatasa alcalina elevados. El ultrasonido o tomografía abdominal muestran las características lesiones en ojo de buey en el hígado y bazo. Sin embargo, tanto los estudios de imagen como los cultivos son frecuentemente negativos. El diagnóstico definitivo en ocasiones puede hacerse sólo por biopsia hepática a cielo abierto. Desafortunadamente aún con tratamiento rápido, la candidiasis hepatoesplénica es difícil de erradicar, siendo frecuentemente necesarios cursos prolongados de anfotericina B.(1)

TRATAMIENTO

El siguiente gran avance en el manejo del paciente neutropénico febril fue el surgimiento de modificaciones en contra de la terapia antimicrobiana empírica que existía en el campo de las enfermedades infecciosas. Tradicionalmente, los pacientes con cáncer, como todos los otros pacientes, no eran tratados con antibióticos hasta que un organismo infectante era identificado, o al menos hasta que fuera evidente una infección que pusiera en peligro la vida. En 1971, Stephen Schimpff y colaboradores(3) reconocieron que la terapia empírica antimicrobiana era necesaria en el paciente neutropénico febril debido al alto riesgo de que la fiebre indicara una infección bacteriana severa en esta población. En una publicación centinela, estos autores demostraron que la terapia antibiótico empírica redujo la mortalidad secundaria a infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente oncológico crítico (gravemente enfermo) con neutropenia y fiebre. (3) Después de este estudio, la administración de la terapia empírica antimicrobiana se convirtió en una práctica estándar en el paciente neutropénico febril.

Posteriores avances en la quimioterapia para el cáncer y el manejo de las complicaciones infecciosas de la misma llevaron a una considerable mejoría en el pronóstico de los pacientes con cáncer durante los 70s. (91) Con la aceptación general del uso de los antibióticos empíricos en los pacientes neutropénicos con cáncer con fiebre inexplicada, el siguiente punto fue la duración de la terapia.

Los niños que se encuentran recibiendo quimioterapia y que son expuestos a la varicela deben recibir la inmunoglobulina varicela-zoster en las 72hrs siguientes a la exposición; si se desarrolla varicela, debe iniciarse de manera inmediata el tratamiento con aciclovir intravenoso (no oral), 1500mg/m²/día. La administración IV de aciclovir debe acompañarse de hiperhidratación para evitar toxicidad renal secundaria a la cristalización del aciclovir en los túbulos renales. (1)

HONGOS

Las infecciones por hongos son una importante causa de morbilidad en los pacientes con neutropenia prolongada, además de ser infecciones de difícil diagnóstico, ya que pueden requerirse múltiples hemocultivos para detectar una fungemia por *Candida*, la micosis más común y severa. Además, puede desarrollarse candidiasis hepatoesplénica en algunos pacientes cuando el hígado o bazo son sembrados con *Candida*. El cuadro clínico típico de la candidiasis hepatoesplénica se presenta en aquel niño que se recupera de la neutropenia pero persiste febril a pesar de una cuenta creciente de granulocitos. Estos niños pueden tener múltiples molestias abdominales, con niveles de fosfatasa alcalina elevados. El ultrasonido o tomografía abdominal muestran las características lesiones en ojo de buey en el hígado y bazo. Sin embargo, tanto los estudios de imagen como los cultivos son frecuentemente negativos. El diagnóstico definitivo en ocasiones puede hacerse sólo por biopsia hepática a cielo abierto. Desafortunadamente aún con tratamiento rápido, la candidiasis hepatoesplénica es difícil de erradicar, siendo frecuentemente necesarios cursos prolongados de anfotericina B.(1)

TRATAMIENTO

El siguiente gran avance en el manejo del paciente neutropénico febril fue el surgimiento de modificaciones en contra de la terapia antimicrobiana empírica que existía en el campo de las enfermedades infecciosas. Tradicionalmente, los pacientes con cáncer, como todos los otros pacientes, no eran tratados con antibióticos hasta que un organismo infectante era identificado, o al menos hasta que fuera evidente una infección que pusiera en peligro la vida. En 1971, Stephen Schimpff y colaboradores(3) reconocieron que la terapia empírica antimicrobiana era necesaria en el paciente neutropénico febril debido al alto riesgo de que la fiebre indicara una infección bacteriana severa en esta población. En una publicación centinela, estos autores demostraron que la terapia antibiótico empírica redujo la mortalidad secundaria a infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente oncológico crítico (gravemente enfermo) con neutropenia y fiebre. (3) Después de este estudio, la administración de la terapia empírica antimicrobiana se convirtió en una práctica estándar en el paciente neutropénico febril.

Posteriores avances en la quimioterapia para el cáncer y el manejo de las complicaciones infecciosas de la misma llevaron a una considerable mejoría en el pronóstico de los pacientes con cáncer durante los 70s. (91) Con la aceptación general del uso de los antibióticos empíricos en los pacientes neutropénicos con cáncer con fiebre inexplicada, el siguiente punto fue la duración de la terapia.

El tratamiento antibiótico de un paciente con neutropenia y fiebre debe ser siempre con la combinación de un beta-lactámico y un aminoglucósido y aunque durante los últimos diez años se ha hecho popular la monoterapia con fármacos como los carbapenems (meropenem, imipenem-cilastatina), ceftazidima o cefepime, no es algo que se recomienda en nuestro país (19) desde que la aparición de resistencia es esperada a un tiempo más breve con la monoterapia que con la terapia combinada. Además, los tratamientos que recomienda la literatura actual están establecidos en función de la epidemiología propia de los países desarrollados. Particularmente este grupo de pacientes debe ser vigilado estrechamente por la posibilidad de falta de respuesta al tratamiento, y en nuestro medio, no se recomiendan las prácticas que tienen otros países con mejores recursos que el nuestro, de dar de alta con manejo domiciliario. (91,92)

En el Hospital Infantil se maneja de manera inicial cefalotina-amikacina para el tratamiento de un paciente con neutropenia y fiebre sin foco aparente y se administra cefotaxima-amikacina cuando el cuadro de neutropenia y fiebre se acompaña de diarrea. (21)

De esta forma, cada centro que atiende a pacientes oncológicos debe establecer la epidemiología local de las infecciones en pacientes con neutropenia y fiebre y la sensibilidad a los antibióticos de dichos aislamientos para poder determinar los esquemas antibióticos iniciales y los alternativos. (19)

La respuesta al tratamiento antibiótico inicial se observa alrededor del día 5 con disminución o desaparición de la fiebre, por lo que de no observarse respuesta favorable se deberá adicionar anfotericina B al manejo con o sin cambio del esquema de antibióticos, (93,94,95) según cada paciente; sin embargo, esto no es absoluto y de aislarse un microorganismo o bien observar deterioro clínico, aparición de lesiones violáceas a distancia o un foco evidente, se deberán realizar los ajustes pertinentes.

Como se comentó, la modificación de los esquemas antibióticos debe individualizarse de acuerdo a la evolución del paciente así como de cultivos positivos o focos infecciosos evidentes. Por ejemplo, la evidencia de una infección relacionada a catéter tal como dolor sobre el túnel, eritema o drenaje en la salida del catéter requiere cobertura adicional para *S. epidermidis* (p.e. vancomicina); una infección perianal o en la mucosa oral puede requerir la adición de otro antibiótico para brindar protección contra una probable infección por anaerobios (p.e. clindamicina)(1)

En todos los casos, es importante recordar que la terapia inicial puede requerir ser modificada durante el curso de la neutropenia. Un examen físico completo debe realizarse al menos diariamente para valorar la emergencia de nuevos focos infecciosos, y deben tomarse hemocultivos diariamente si el paciente persiste febril. A pesar del hecho de que la mayoría de los pacientes responde a los antibióticos disminuyendo la fiebre, menos de la mitad de los pacientes neutropénicos febriles que iniciaron una terapia empírica muestran tener un foco determinado clínicamente, y de ellos, sólo aproximadamente la mitad tiene cultivos confirmatorios positivos. No obstante, en los casos en los que no se encuentra foco infeccioso, la cobertura con un antibiótico de amplio espectro se continúa hasta que el paciente se encuentra afebril y la cuenta de granulocitos se encuentra por arriba de 500/mm³. En el paciente cuya terapia se interrumpe antes de esto, aún si rápidamente se tornó afebril permaneciendo así durante el curso de la terapia, se encuentra en riesgo de complicaciones infecciosas posteriores, incluyendo recidiva de la fiebre o aún el inicio súbito de choque. Presumiblemente, por lo tanto, a pesar de la ausencia de confirmación microbiológica, muchos pacientes neutropénicos febriles tienen infecciones bacterianas que son controladas efectivamente por la antibioticoterapia empírica. (1)

Un tema de debate es si se debe reducir una cobertura de antibiótico en aquellos niños neutropénicos febriles en quienes se identifica un organismo específico. Aunque puede parecer deseable el limitar la cobertura en un intento por evitar algunos de los problemas asociados a los antibióticos de amplio espectro (diarrea), nunca es posible estar seguro de que la terapia específica para el organismo será adecuada en el niño neutropénico debido a que puede ocurrir bacteremia que involucre otro organismo. Por lo tanto, estos niños generalmente continúan con una terapia de amplio espectro, con modificaciones apropiadas para el tipo y sensibilidad del agente infeccioso.

Los resultados de dos estudios recientes por Philip Pizzo y colaboradores(4,5) del National Cancer Institute han influenciado enormemente el abordaje subsecuente de la duración de la terapia empírica antimicrobiana. En el primer estudio, 33 pacientes con cáncer con fiebre prolongada que se convirtieron afebriles fueron aleatorizados después de 7 días de terapia antibiótica empírica ya sea para continuar o discontinuar la terapia antibiótica. (4) Ninguno de los 16 pacientes que continuaron con el tratamiento tuvieron problemas. En contraste, 7 de los 17 pacientes que suspendieron la terapia tuvieron complicaciones infecciosas, incluyendo 2 pacientes con fiebre recurrente y 5 con infecciones documentadas, 2 de las cuales fueron fatales. Los resultados de este estudio apoyaron fuertemente la continuación de la terapia antibiótica empírica por más de 7 días si la neutropenia persistía, aún en el paciente que se había vuelto afebril. En un segundo estudio, 50 pacientes con cáncer quienes no tuvieron infección identificada pero que permanecieron febriles persistentemente aún después de 7 días de terapia empírica fueron aleatorizados en un ensayo para: 1. Suspender la antibióticoterapia, 2. Continuar la antibióticoterapia o 3. Continuar antibióticos con la adición de terapia empírica con anfotericina B. (5) Se desarrollaron sobreinfecciones en 9 de los 16 pacientes que suspendieron la terapia; 6 de estos pacientes tuvieron choque séptico y 1 tuvo una infección micótica. Seis de los 16 pacientes que continuaron la terapia antimicrobiana sin anfotericina B tuvieron sobreinfecciones subsecuentemente, 5 de las cuales fueron micóticas. Sólo 2 de los 18 pacientes que continuaron antibióticos con la adición de anfotericina B tuvieron desarrollo de infecciones- 1 paciente desarrolló infección diseminada por citomegalovirus, y el otro tuvo una neumonía fatal causada por *Pseudallescheria boydii*, un hongo resistente a la anfotericina B. Estadísticamente los pacientes que recibieron antibióticos junto con anfotericina B evolucionaron mejor que los pacientes que discontinuaron el tratamiento ($P= 0.013$), pero no significativamente mayor a los pacientes que recibieron sólo antibióticos. Este estudio fue, en un sentido, una ventana al futuro (nuestro presente) en el cual la terapia antibiótica empírica intensiva y la terapia antimicótica lleva a la emergencia de infecciones oportunistas exóticas y a resistencia microbiana. Es el deseo de la comunidad médica el minimizar las infecciones oportunistas, la resistencia microbiana y el costo de la terapia intrahospitalaria que está llevando los esfuerzos comunes hacia un uso más restringido de la terapia antimicrobiana y el manejo ambulatorio de los pacientes neutropénicos de bajo riesgo con fiebre inexplicada. (96)

Las indicaciones específicas para la administración de vancomicina incluyen: 1.evidencia de infecciones serias relacionadas a catéter; 2. daño mucoso (especialmente relacionado a dosis altas de citarabina, lo cual predispone a infecciones con estreptococo viridans, algunos de los cuales son resistentes a la penicilina); 3. profilaxis previa con quinolonas (lo cual también predispone a infección por estreptococo viridans); 4. conocimiento de colonización con *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus* meticilino resistente; o 5. hipotensión u otra evidencia de inestabilidad cardiovascular. (97)

Nuevo a las guías de IDSA es la sugerencia de que los pacientes de bajo riesgo que permanezcan afebriles después de 3 días de tratamiento pueden considerarse para terapia extrahospitalaria con antibioticoterapia intravenosa u oral (cefixime o una quinolona) con un seguimiento cuidadoso. (97)

Los pacientes de bajo riesgo son aquellos que se encuentran clínicamente en buenas condiciones en ausencia de cultivos positivos o infección discernible, sin signos de sepsis durante el episodio febril, con una CAN de 100 células/mcl o mayor y que hayan permanecido afebriles por al menos 48 hrs.

Para el paciente de alto riesgo o el paciente persistentemente febril, las guías de la IDSA sugieren que el tratamiento debe continuarse por un mínimo de 7 días en ausencia de una infección detectada. Si existe evidencia que sugiera progresión de la infección, la terapia debe ampliarse, potencialmente para incluir vancomicina, cobertura adicional para bacterias gram negativas, anfotericina B o una combinación de estas terapias. Si el paciente febril es de bajo riesgo, puede considerarse un cambio a la terapia oral después de 7 días de terapia intravenosa con seguimiento adecuado.

La adición de algunas alternativas a las guías de la IDSA para terapia intravenosa intrahospitalaria para pacientes selectos de bajo riesgo tendrán un impacto significativo en los costos asociados con el manejo del paciente neutropénico febril, y pueden ayudar a entretener el desarrollo de resistencia microbiana. Estudios recientes sugieren que puede ser tangible el expandir más allá el uso de tratamientos alternativos extrahospitalariamente sin comprometer la seguridad de los niños con neutropenia. Mientras que estas nuevas alternativas de abordaje no pueden ser endorsadas para el uso general en este momento, pueden considerarse para su uso en una base de cada caso en los pacientes con circunstancias especiales, o en ensayos clínicos conducidos con seguimiento institucional localizado y consentimiento informado de los pacientes o sus parientes.

Tres estrategias generales han sido utilizadas en el manejo extrahospitalario de los pacientes neutropénicos febriles. Cada uno de estos 3 abordajes se basa en la estadiación de los pacientes en grupos. El primer abordaje es el uso de antibióticos intravenosos extrahospitalarios. La segunda estrategia es el uso de antibióticos orales de amplio espectro extrahospitalariamente. El tercer y más controvertido abordaje es el suspender los antibióticos en los pacientes de bajo riesgo con un seguimiento externo cuidadoso. (98-110)

La administración extrahospitalaria de antibióticos intravenosos se ha vuelto factible en años recientes debido al desarrollo de sistemas contables para accesos venosos y bombas de infusión programables, junto con un rápido desarrollo de la industria de cuidados en el hogar en países desarrollados. Debido a que muchos pacientes oncológicos cuentan con accesos vasculares de larga duración para la administración de quimioterapia, estas poblaciones están particularmente preparadas para recibir antibioticoterapia en su hogar. Existen varios estudios que sugieren que los pacientes de bajo riesgo con vigilancia estrecha pueden ser manejados exitosamente con terapias intravenosas extrahospitalarias, pudiendo disminuir en 50% o más los costos comparados con la terapia convencional intrahospitalaria en países desarrollados(31-35, 68, 97-100, 111)

INTERRUPCION DEL TRATAMIENTO

Investigadores de The University of Texas Southwestern Medical Center en Dallas han manejado el abordaje de interrupción de la terapia antibiótica en niños neutropénicos con fiebre de bajo riesgo. Ellos han demostrado que los antibióticos pueden descontinuarse en los niños neutropénicos con evidencia de recuperación de la médula ósea con bajo riesgo de deterioro; (108, 112-115) sin embargo, se tiene un factor que desorienta a la interpretación de estos resultados ya que el 25% de los pacientes recibió terapia oral después de ser dados de alta para el tratamiento de un foco infeccioso específico. (108)

Jones y colaboradores también encontraron que el riesgo de infección es bajo en niños con evidencia reciente de recuperación de médula ósea a pesar de la neutropenia. (116)

Otros 2 grupos de investigadores han publicado estudios que apoyan la suspensión de la terapia antibiótica en pacientes neutropénicos con fiebre. (109,110) En uno de los estudios, 68 niños con neutropenia en Chile fueron aleatorizados para continuar o suspender la terapia antibiótica empírica con resultados similares. (110)

Estos resultados deben ser comparados con los obtenidos por Pizzo y colaboradores acerca de los resultados desfavorables de la suspensión del tratamiento en la situación mencionada. (4,5) Muchos oncólogos con experiencia e infectólogos no se encuentran de acuerdo con la suspensión de la terapia en pacientes con neutropenia una vez que la fiebre ha sido remitida. Aunque estudios recientes sugieren que existe que existe poco beneficio en la terapia antibiótica prolongada en el paciente neutropénico febril de alto riesgo, el margen de seguridad que se ofrece por la terapia antibiótica empírica oral o intravenosa puede tener gran significado en la práctica. De cualquier modo, todos coinciden en que la vigilancia clínica es esencial en el manejo del niño neutropénico febril y que deben tomarse decisiones prudentes para disminuir la emergencia de resistencia microbiana. (96)

FACTORES ESTIMULADORES DE COLONIAS

El uso de factores de crecimiento (Factor estimulador de colonias de granulocitos G-CSF) y el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) ha demostrado acortar el período de neutropenia. (117,118) Estos factores se recomiendan para pacientes con neutropenia prolongada o un curso complicado. Otras indicaciones pueden incluir pacientes con neutropenia profunda y una infección documentada que no responde a terapia antimicrobiana apropiada.

La utilidad de los factores de estimulación en los pacientes de bajo riesgo que son seleccionados para terapia oral se desconoce. Aún más, no existe evidencia de que los factores de crecimiento afecten la supervivencia total o la respuesta a los antibióticos, por lo que el costo debe ser valorado frente al beneficio esperado. La habilidad de estos agentes de convertir a un paciente de alto en uno de bajo riesgo se desconoce. La comorbilidad (mucositis asociada a quimioterapia a altas dosis) no es modificada por el uso de factores estimuladores. (96)

JUSTIFICACIÓN

El uso empírico de antibióticos en el tratamiento de neutropenia y fiebre en niños con leucemia en nuestro medio, se ha basado tradicionalmente en la administración de una cefalosporina de primera generación y un aminoglucósido; sin embargo, los tratamientos empíricos descritos en la literatura mundial se realizan de primera intención con una cefalosporina antipseudomonas y un aminoglucósido, basados en que *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los principales agentes observados en este grupo de pacientes en los países del primer mundo donde se han realizado dichos estudios, no habiendo estudios preeliminares sobre la prevalencia de gérmenes implicados en los eventos de neutropenia y fiebre en niños con leucemia de nuestro medio, por lo que el presente estudio pretende evaluar los esquemas de tratamiento antibiótico, evaluando además la morbilidad y mortalidad asociadas y los agentes etiológicos implicados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ¿Cuál es la evolución de los niños con leucemia que cursan con neutropenia y fiebre de acuerdo a los tratamientos antibióticos recibidos?
- ¿Cuáles son los patógenos aislados con mayor frecuencia en estos pacientes?
- ¿Cuál es la morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes?
- ¿Es el esquema de tratamiento antibiótico empíricamente utilizado adecuado para los patógenos aislados en nuestro medio en este grupo de pacientes?

OBJETIVOS

- Evaluar el tratamiento antibiótico empírico utilizado en pacientes leucémicos con neutropenia y fiebre y la respuesta a los mismos de acuerdo a su evolución.
- Describir los microorganismos aislados en este tipo de pacientes.
- Describir la morbilidad y mortalidad por infecciones en este grupo de pacientes.

METODOLOGÍA

MATERIAL Y MÉTODOS: Revisión de 100 expedientes de pacientes con leucemia linfoblástica aguda L1 analizando los días posteriores a quimioterapia para el internamiento, leucocitos y neutrófilos totales al ingreso, focos infecciosos en cada hospitalización, gérmenes aislados en los cultivos, esquemas antibióticos utilizados, días de estancia hospitalaria y mortalidad.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO: Pacientes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" con diagnóstico confirmado de leucemia linfoblástica aguda L1 y tratamiento con quimioterapia en un período comprendido entre los años 1997 y 2000.

SITIO: Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

PERIODO: Enero de 1997 a diciembre de 2000.

JUSTIFICACIÓN

El uso empírico de antibióticos en el tratamiento de neutropenia y fiebre en niños con leucemia en nuestro medio, se ha basado tradicionalmente en la administración de una cefalosporina de primera generación y un aminoglucósido; sin embargo, los tratamientos empíricos descritos en la literatura mundial se realizan de primera intención con una cefalosporina antipseudomonas y un aminoglucósido, basados en que *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los principales agentes observados en este grupo de pacientes en los países del primer mundo donde se han realizado dichos estudios, no habiendo estudios preeliminares sobre la prevalencia de gérmenes implicados en los eventos de neutropenia y fiebre en niños con leucemia de nuestro medio, por lo que el presente estudio pretende evaluar los esquemas de tratamiento antibiótico, evaluando además la morbilidad y mortalidad asociadas y los agentes etiológicos implicados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ¿Cuál es la evolución de los niños con leucemia que cursan con neutropenia y fiebre de acuerdo a los tratamientos antibióticos recibidos?
- ¿Cuáles son los patógenos aislados con mayor frecuencia en estos pacientes?
- ¿Cuál es la morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes?
- ¿Es el esquema de tratamiento antibiótico empíricamente utilizado adecuado para los patógenos aislados en nuestro medio en este grupo de pacientes?

OBJETIVOS

- Evaluar el tratamiento antibiótico empírico utilizado en pacientes leucémicos con neutropenia y fiebre y la respuesta a los mismos de acuerdo a su evolución.
- Describir los microorganismos aislados en este tipo de pacientes.
- Describir la morbilidad y mortalidad por infecciones en este grupo de pacientes.

METODOLOGÍA

MATERIAL Y MÉTODOS: Revisión de 100 expedientes de pacientes con leucemia linfoblástica aguda L1 analizando los días posteriores a quimioterapia para el internamiento, leucocitos y neutrófilos totales al ingreso, focos infecciosos en cada hospitalización, gérmenes aislados en los cultivos, esquemas antibióticos utilizados, días de estancia hospitalaria y mortalidad.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO: Pacientes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" con diagnóstico confirmado de leucemia linfoblástica aguda L1 y tratamiento con quimioterapia en un período comprendido entre los años 1997 y 2000.

SITIO: Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

PERIODO: Enero de 1997 a diciembre de 2000.

JUSTIFICACIÓN

El uso empírico de antibióticos en el tratamiento de neutropenia y fiebre en niños con leucemia en nuestro medio, se ha basado tradicionalmente en la administración de una cefalosporina de primera generación y un aminoglucósido; sin embargo, los tratamientos empíricos descritos en la literatura mundial se realizan de primera intención con una cefalosporina antipseudomonas y un aminoglucósido, basados en que *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los principales agentes observados en este grupo de pacientes en los países del primer mundo donde se han realizado dichos estudios, no habiendo estudios preeliminares sobre la prevalencia de gérmenes implicados en los eventos de neutropenia y fiebre en niños con leucemia de nuestro medio, por lo que el presente estudio pretende evaluar los esquemas de tratamiento antibiótico, evaluando además la morbilidad y mortalidad asociadas y los agentes etiológicos implicados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ¿Cuál es la evolución de los niños con leucemia que cursan con neutropenia y fiebre de acuerdo a los tratamientos antibióticos recibidos?
- ¿Cuáles son los patógenos aislados con mayor frecuencia en estos pacientes?
- ¿Cuál es la morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes?
- ¿Es el esquema de tratamiento antibiótico empíricamente utilizado adecuado para los patógenos aislados en nuestro medio en este grupo de pacientes?

OBJETIVOS

- Evaluar el tratamiento antibiótico empírico utilizado en pacientes leucémicos con neutropenia y fiebre y la respuesta a los mismos de acuerdo a su evolución.
- Describir los microorganismos aislados en este tipo de pacientes.
- Describir la morbilidad y mortalidad por infecciones en este grupo de pacientes.

METODOLOGÍA

MATERIAL Y MÉTODOS: Revisión de 100 expedientes de pacientes con leucemia linfoblástica aguda L1 analizando los días posteriores a quimioterapia para el internamiento, leucocitos y neutrófilos totales al ingreso, focos infecciosos en cada hospitalización, gérmenes aislados en los cultivos, esquemas antibióticos utilizados, días de estancia hospitalaria y mortalidad.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO: Pacientes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" con diagnóstico confirmado de leucemia linfoblástica aguda L1 y tratamiento con quimioterapia en un período comprendido entre los años 1997 y 2000.

SITIO: Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

PERIODO: Enero de 1997 a diciembre de 2000.

JUSTIFICACIÓN

El uso empírico de antibióticos en el tratamiento de neutropenia y fiebre en niños con leucemia en nuestro medio, se ha basado tradicionalmente en la administración de una cefalosporina de primera generación y un aminoglucósido; sin embargo, los tratamientos empíricos descritos en la literatura mundial se realizan de primera intención con una cefalosporina antipseudomonas y un aminoglucósido, basados en que *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los principales agentes observados en este grupo de pacientes en los países del primer mundo donde se han realizado dichos estudios, no habiendo estudios preeliminares sobre la prevalencia de gérmenes implicados en los eventos de neutropenia y fiebre en niños con leucemia de nuestro medio, por lo que el presente estudio pretende evaluar los esquemas de tratamiento antibiótico, evaluando además la morbilidad y mortalidad asociadas y los agentes etiológicos implicados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

-¿Cuál es la evolución de los niños con leucemia que cursan con neutropenia y fiebre de acuerdo a los tratamientos antibióticos recibidos?

-¿Cuáles son los patógenos aislados con mayor frecuencia en estos pacientes?

-¿Cuál es la morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes?

-¿Es el esquema de tratamiento antibiótico empíricamente utilizado adecuado para los patógenos aislados en nuestro medio en este grupo de pacientes?

OBJETIVOS

-Evaluar el tratamiento antibiótico empírico utilizado en pacientes leucémicos con neutropenia y fiebre y la respuesta a los mismos de acuerdo a su evolución.

-Describir los microorganismos aislados en este tipo de pacientes.

-Describir la morbilidad y mortalidad por infecciones en este grupo de pacientes.

METODOLOGÍA

MATERIAL Y MÉTODOS: Revisión de 100 expedientes de pacientes con leucemia linfoblástica aguda L1 analizando los días posteriores a quimioterapia para el internamiento, leucocitos y neutrófilos totales al ingreso, focos infecciosos en cada hospitalización, gérmenes aislados en los cultivos, esquemas antibióticos utilizados, días de estancia hospitalaria y mortalidad.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO: Pacientes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" con diagnóstico confirmado de leucemia linfoblástica aguda L1 y tratamiento con quimioterapia en un período comprendido entre los años 1997 y 2000.

SITIO: Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

PERIODO: Enero de 1997 a diciembre de 2000.

DISEÑO DE ESTUDIO: Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: -Pacientes pediátricos de nuestro hospital diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda L1 entre los años de 1997 y 2000 con quimioterapia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes oncológicos cuya leucemia no sea linfoblástica aguda L1 o quienes padezcan otro tipo de neoplasia.
- Pacientes con neutropenia y fiebre cuyo padecimiento no sea oncológico (VIH, otras inmunodeficiencias congénitas o adquiridas)

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Expedientes incompletos.

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA:

-Neutropenia: Cuenta total de neutrófilos menor a 500 o menor o igual a 1,000 con conocimiento de que disminuirá en los días siguientes.

-Fiebre: Medición de la temperatura corporal de 38.3°C en una ocasión o 3 o más determinaciones de 38°C.

-Tipo de paciente de acuerdo al riesgo al diagnóstico:

1. Riesgo habitual
2. Alto riesgo por: edad, hiperleucocitosis, infiltración, cromosoma Philadelphia (+), células T, células pre B, bcr-abl (+), masa intratorácica o abdominal.

-Sexo: Masculino o femenino.

-Edad al diagnóstico: Descrita en meses.

-Días postquimioterapia: Tiempo transcurrido en días entre su aplicación y el evento de hospitalización por neutropenia y fiebre.

-Leucocitos: Número total de leucocitos expresado en células/mm³ al ingreso de la hospitalización por neutropenia y fiebre.

-Neutrófilos totales: Número de neutrófilos totales calculado de acuerdo al porcentaje de segmentados más bandas al ingreso por neutropenia y fiebre, expresado en células/mm³, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Neutrófilos totales} = \text{leucocitos totales} \times (\% \text{segmentados} + \% \text{bandas})$$

-Número de esquemas antibióticos: Número de cambios en los esquemas antibióticos utilizados durante el periodo de internamiento por neutropenia y fiebre debido a mala evolución o a la identificación de microorganismos en cultivos no cubiertos con el esquema empleado.

-Días totales de antibiótico: Número total de días en tratamiento con los diferentes antibióticos durante el internamiento por neutropenia y fiebre.

-Número de ingresos totales: Eventos de neutropenia y fiebre que requirieron hospitalización desde el diagnóstico hasta la fecha de última cita.

-Días de estancia intrahospitalaria: Número de días transcurridos entre el ingreso y egreso del internamiento por neutropenia y fiebre.

-Mortalidad: Número de pacientes que fallecen en cualquier evento de hospitalización, el cual se medirá en porcentaje y tasa de mortalidad.

SELECCIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN:

Expedientes de pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

-Se utilizaron medidas de tendencia central.

RESULTADOS

DATOS GENERALES:

POBLACIÓN TOTAL: 100 pacientes

SEXO	No pacientes	Porcentaje
Masculino	67	67 %
Femenino	33	33%
Total	100	100%

EDAD AL DIAGNOSTICO:

-Rango de 6 a 199 meses.

-Promedio de edad al diagnóstico: 88.67 meses (7.38 años)

-Mediana de edad al diagnóstico: 83 meses (6.9 años)

SEGUIMIENTO EN MESES:

-Rango de 1 a 48 meses.

-Suma 1903 meses de seguimiento para los 100 pacientes.

-Promedio de 19 meses de seguimiento por paciente.

-La mediana para el seguimiento de pacientes fue de 16 meses.

RIESGO AL DIAGNOSTICO:

RIESGO AL DX	No pacientes
Riesgo habitual	20
Alto riesgo	80
Total	100

HOSPITALIZACIONES POR NEUTROPENIA Y FIEBRE

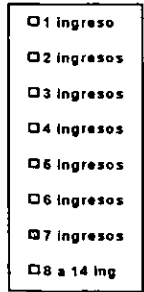
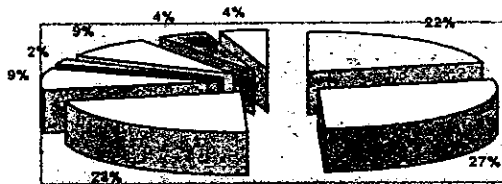
- Sin hospitalizaciones por neutropenia y fiebre: 7 pacientes / 100 (7%)
- Hospitalización después de 1ª quimioterapia: 60 pacientes / 93 (64.5%)
- Hospitalización al dx sin quimioterapia previa: 33 pacientes / 93 (35.4%)

NUMERO DE HOSPITALIZACIONES POR PACIENTE

-Se registraron un total de 296 ingresos en 100 pacientes:

Eventos neutropenia y fiebre	No de pacientes	Total de hospitalizaciones
0	7	0
1	20	20
2	26	52
3	21	63
4	8	32
5	2	10
6	8	48
7	4	28
8	1	8
9	1	9
12	1	12
14	1	14
TOTAL	100	296

- La mayoría de los pacientes (26%) tuvieron 2 ingresos por neutropenia y fiebre.
- El número de ingresos más frecuente fue de 1 a 3 por paciente (67%)
- El promedio de ingresos por paciente fue de 5.9.



INGRESO 1 (n= 93 pacientes)

-Cuarenta y cuatro pacientes (73.3%) ingresaron en el día 7 postquimioterapia o antes, con un promedio de 5.1 días, mediana de 4 días y un rango de 1 a 14 días posteriores a la quimioterapia para el ingreso por neutropenia y fiebre.

-El rango de leucocitos en el primer ingreso fue de 70 a 498,500, teniendo 68 pacientes (73.1%) <4,000 leucocitos (leucopenia) y 5 pacientes (5.37%) >100,000 leucocitos (hiperleucocitosis), con un promedio de 17,979 y mediana de 1,050 leucocitos.

-Cuarenta y dos pacientes (45.1%) tuvieron cuenta de neutrófilos totales (NT), en 10 pacientes (10.7%) se reportaron blastos y en 41 pacientes (44%) no se realizó diferencial por baja celularidad.

-En estos 42 pacientes las cuentas de neutrófilos totales al ingreso fueron:

< 100 NT: 17 pacientes (18.2%)

101 a 500 NT: 17 pacientes (18.1%)

501 a 1000 NT: 7 pacientes (7.3%)

>1000 NT: 1 (1%)

INFECCIONES

-Durante este ingreso se reportaron un total de 151 eventos infecciosos, con un rango de 1 a 4 y promedio de 1.62 eventos por paciente:

26 sin foco evidente

16 diarrea

14 otitis

13 faringoamigdalitis

10 neumonía

9 colitis neutropénica

8 choque séptico

8 infección de vías urinarias

8 celulitis

7 candidiasis oral

4 candidiasis esofágica

4 neumonía nosocomial

3 fisura anal

3 mucositis

2 flebitis

2 abscesos tejidos blandos

2 infecciones de catéter

2 absceso perianal

1 diarrea nosocomial

1 varicela

1 sinusitis

1 linfadenitis

1 herpes oral

- 1 candidosis hepatoesplenorenal
- 1 fistula perianal
- 1 gingivitis
- 1 blefaritis
- 1 osteomielitis

*El 8.6% de los pacientes cursó con choque séptico, representando el 5.2% de los eventos infecciosos de este ingreso.

CULTIVOS

1. Hemocultivos

-Durante el primer ingreso se tomaron 222 hemocultivos en 93 pacientes, de los cuales 189 fueron periféricos y 33 centrales.

-A los 93 pacientes se les tomaron hemocultivos periféricos, el rango fue de 1 a 8, un promedio de 2.3 y una mediana de 2 hemocultivos por paciente.

-Sólo a 13 pacientes se les tomó hemocultivo central, con un rango de 1 a 4, un promedio de 2.53 y una mediana de 3 hemocultivos centrales por paciente.

-Se reportaron 15 hemocultivos positivos en 14 pacientes (15% de los pacientes y 6.78% de los cultivos tomados); 12 periféricos y 3 centrales.

-Los hemocultivos periféricos fueron negativos en 81 pacientes (148 hemocultivos periféricos tomados, 1.8 hemocultivos tomados por paciente) y positivos en 12 pacientes (se requirieron 41 hemocultivos periféricos tomados, es decir, 3.4 hemocultivos por paciente para obtener positividad)

-Los hemocultivos centrales fueron negativos en 10 pacientes (23 hemocultivos tomados, 2.3 hemocultivos tomados por paciente) y positivos en 3 pacientes (se requirieron 10 hemocultivos centrales tomados, 3.3 hemocultivos por paciente para obtener positividad)

-En 54 pacientes se tomó sólo 1 hemocultivo periférico, con un 7.4% de positividad.

-En los pacientes en los que se tomaron 2 hemocultivos no se reportó positividad.

-En los pacientes con 3 o más hemocultivos, se tuvo un porcentaje de positividad del 40%.

-De los 14 pacientes con hemocultivos positivos, en 5 pacientes se aisló *Pseudomonas aeruginosa* (6 cultivos, repitiéndose en un paciente el aislamiento en hemocultivo periférico y central), siendo el 40% de los hemocultivos positivos (5.3% de los pacientes totales en este ingreso), y se aisló *Staphylococcus aureus* en 4 pacientes (4 cultivos) siendo el 26.6% de los hemocultivos positivos (4.3% de los pacientes totales en el primer ingreso)

-Ocho pacientes (5.3%) presentaron choque séptico, de los cuales 4 tuvieron hemocultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* (50%)

-Los gérmenes aislados en los 12 hemocultivos periféricos positivos (6.3%) fueron:

5 cultivos con *Pseudomonas aeruginosa*

4 cultivos con *Staphylococcus aureus*

1 cultivo con *Escherichia coli*

1 cultivo con bacilo gram positivo

1 cultivo con *Streptococcus viridans*

1 cultivo con *Streptococcus* beta-hemolítico grupo C

* En uno de los hemocultivos se aislaron 2 gérmenes: *P. aeruginosa* + *S. Aureus* (este paciente presentó choque séptico)

+De los 5 pacientes con hemocultivos periféricos para *Pseudomonas aeruginosa*, 4 (80%) tuvieron choque séptico, 3 (60%) tuvieron colitis neutropénica, 2 (40%) absceso perianal

-Los gérmenes aislados en los 3 hemocultivos centrales positivos (9%) fueron:

1 cultivo con *Pseudomonas aeruginosa*

1 cultivo con *Enterobacter cloacae* – choque séptico + neumonía

1 cultivo con *Sphingomonas paucimobilis* – choque séptico + colitis neutropénica

*En uno de los pacientes se aisló *Pseudomonas aeruginosa* tanto del hemocultivo periférico como del central. Este paciente tuvo un absceso perianal, colitis neutropénica y candidiasis oral y esofágica.

+Los 3 pacientes con hemocultivos centrales positivos tuvieron choque séptico.

2. Urocultivos

-Se tomaron 137 urocultivos en 91 pacientes (97.8%), con un rango de 1 a 5 urocultivos por paciente, promedio de 1.54 y mediana de 1 urocultivo por paciente.

-Se reportaron 4 urocultivos positivos:

1 *Pseudomonas aeruginosa* (también se aisló en hemocultivo periférico)

1 *Escherichia coli*

1 *Levaduras*

1 *Staphylococcus aureus*

1 *Klebsiella pneumoniae*

*En uno de los pacientes se obtuvieron 2 gérmenes en el urocultivo: *Staphylococcus aureus* + *Klebsiella pneumoniae*, teniendo también un hemocultivo periférico positivo para *Pseudomonas aeruginosa* + *Staphylococcus aureus*.

+En ningún paciente con urocultivo positivo se correlacionó clínicamente la infección de vías urinarias.

3. Coprocultivos

-Se tomaron 52 coprocultivos en 37 pacientes, con un rango de 1 a 4, promedio 2.45, mediana de 1 coprocultivo por paciente.

-Se reportaron 10 coprocultivos positivos:

2 *Escherichia coli*

1 *Levaduras*

4 *Pseudomonas aeruginosa* *

2 *Enterobacter cloacae*

1 *Klebsiella pneumoniae*

*En uno de estos 4 pacientes se obtuvo positividad en un hemocultivo periférico para *Staphylococcus aureus*, un cultivo de secreción positivo para *Candida albicans* y líquido peritoneal positivo para *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativo*.

*En 2 de estos pacientes se aisló también *Pseudomonas aeruginosa* en los hemocultivos periféricos.

+Sólo en 2 pacientes se correlacionó clínicamente una enfermedad diarreica.

4. Exudados faríngeos

-Se tomaron 23 exudados faríngeos en 20 pacientes, con un rango de 1 a 3, promedio 1.15 y mediana de 1 exudado faríngeo por paciente.

-Se reportaron 3 exudados faríngeos positivos:

1 *Streptococcus* beta-hemolítico grupo G

1 Levaduras

1 *Enterobacter cloacae*

+Sólo en 1 paciente se correlacionó clínicamente con faringoamigdalitis.

5. Líquido cefalorraquídeo

-Se tomaron 4 cultivos de líquido cefalorraquídeo en 4 pacientes, 1 cultivo por paciente, sin reportarse positividad en los mismos.

6. Secreción de abscesos

-Se tomaron 29 cultivos de secreción en 19 pacientes, con un rango de 1 a 4, promedio 1.52 y mediana de 1 cultivo de secreción por paciente.

-Se reportaron 8 cultivos positivos:

1 *Pseudomonas aeruginosa*

1 *Escherichia coli*

2 *Staphylococcus aureus*

2 *Serratia* sp (ambos en el mismo paciente, además con hemocultivo periférico positivo para *Pseudomonas aeruginosa*)

1 *Enterococcus* sp

1 *Candida albicans*

*Los 2 cultivos de secreción con *Serratia* sp se encontraron en el mismo paciente, teniendo además un hemocultivo periférico y coprocultivo con *Pseudomonas aeruginosa*.

7. Otros cultivos

-Se tomaron 4 cultivos de líquido peritoneal en 2 pacientes con un rango de 1 a 3 de los cuales se reportaron 3 positivos:

1 *Staphylococcus aureus*

2 *Staphylococcus epidermidis* (en el mismo paciente)

-Se tomaron 6 cultivos de punta de catéter en 6 pacientes, reportándose 1 positivo:

1 *Enterococcus* sp.

-Se tomaron 4 cultivos de broncoaspirado en 4 pacientes, siendo 3 positivos:

1 *Staphylococcus coagulasa* negativo

1 levaduras

1 con tres gérmenes: levaduras, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*

*El paciente con 3 gérmenes en broncoaspirado que incluye *Pseudomonas aeruginosa* tiene también 1 hemocultivo periférico y 1 central positivos para *P aeruginosa*.

-Se realizaron 2 mielocultivos en 2 pacientes, reportados negativos.

-Se tomaron 4 coproparasitoscópicos en 4 pacientes de los cuales se reportó 1 positivo:

1 *Giardia*.

-Se realizaron 7 improntas orales en 7 pacientes con 4 de ellas positivas:

1 *Candida* sp

1 *Candida albicans*

2 *Herpes zoster*

- Se cultivó el líquido obtenido de 1 toracocentesis reportándose negativo.
- Un cultivo de tejido de esófago obtenido por biopsia con reporte positivo para *Candida sp.*
- Se reportaron 2 cultivos de líquido de timpanocentesis negativos.

ANTIBIOTICOS

-Se utilizaron un total de 316 antibióticos en 93 pacientes en el ingreso 1, con un rango de 2 a 11 antibióticos por paciente, promedio de 3.3 y mediana de 2.5 antibióticos por paciente.

-Se utilizaron 166 esquemas antibióticos con un rango de 1 a 6, promedio de 1.78 y mediana de 1 esquema por paciente.

-El número de esquemas recibidos se distribuyó de la siguiente manera:

- 1 esquema: 53 pacientes (56.9%)
- 2 esquemas: 22 pacientes (23.6%)
- 3 esquemas: 10 pacientes (10.7%)
- 4 esquemas: 4 pacientes (4.3%)
- 5 esquemas: 2 pacientes (2.1%)
- 6 esquemas: 2 pacientes (2.1%)

-Cincuenta y tres pacientes recibieron sólo 1 esquema antibiótico siendo 24 cefalotina-amikacina (45.2%), 12 cefuroxime-amikacina (22.6%) y 6 cefotaxime-amikacina (11.3%)

-De los 53 pacientes que recibieron sólo 1 esquema antibiótico y que no requirieron cambios, 22 tuvieron neutropenia y fiebre sin foco infeccioso evidente; en el 90.9% de ellos se utilizó cefalotina-amikacina.

*Hubo 1 paciente con sepsis quien recibió ceftazidima-amikacina-metronidazol como primer y único esquema desde su ingreso.

-En total 40 pacientes (43%) en este ingreso recibieron cefalotina-amikacina como esquema inicial.

-De los 40 pacientes que iniciaron con cefalotina-amikacina como primer esquema, 16 requirieron cambio de antibiótico (40%)

-De los 53 pacientes que recibieron sólo 1 esquema antibiótico y que no requirieron cambios, 24 recibieron cefalotina-amikacina, no encontrándose foco infeccioso evidente en 20 de ellos; los otros 4 tuvieron: 2 faringoamigdalitis, 1 linfadenitis y 1 paciente con diarrea + neumonía.

-En el 83.3% de los pacientes que respondieron a cefalotina-amikacina como primer esquema no se encontró foco evidente de infección.

-El total de pacientes que recibió cefuroxime-amikacina como primer esquema fue de 15, de los cuales 12 respondieron al mismo (80%); 5 de ellos tuvieron neumonía de la comunidad, 4 otitis, 3 faringoamigdalitis, 2 neumonías nosocomiales, 1 diarrea, 1 sinusitis, 1 candidiasis oral, 1 neutropenia y fiebre sin foco infeccioso evidente.

-El total de pacientes que recibió cefotaxime-amikacina como primer esquema fue de 9, de los cuales 6 respondieron a este, (66%); 6 de ellos tuvieron diarrea, 1 neumonía + diarrea, 1 faringoamigdalitis + otitis y 1 infección de vías urinarias + diarrea.

**Sólo en 3 pacientes se utilizó ceftazidima-amikacina-clindamicina como primer esquema, y sólo en 1 paciente se utilizó ceftazidima-amikacina-metronidazol.

No se utilizó ceftazidima-amikacina en ningún paciente como primer esquema a pesar de que el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en hemocultivos correspondió al 40% de la positividad de los hemocultivos y al 3% de todos los cultivos (sin tomar en cuenta coprocultivos donde puede considerarse flora normal)

-Los días totales de antibióticos fueron 760, con un rango de 1 a 48, con un promedio de 8.1 días y mediana de 5.5 días de antibiótico por paciente.

ESTANCIA HOSPITALARIA

-El rango de días de estancia hospitalaria en este ingreso fue de 1 a 49, con un promedio de 10.2, mediana de 7 días por paciente.

-No se tuvieron defunciones en este ingreso.

INGRESO 2 (n=73)

-Sesenta y tres pacientes (86.3%) ingresaron en el día 7 o menos postquimioterapia, con un promedio de 4.6 días, mediana de 4 días y un rango de 1 a 11 días.

-El rango de leucocitos al ingreso fue de 100 a 17,400, con un promedio de 1362, con una mediana de 1000; 71 pacientes (97.2%) tuvieron <4000 leucocitos al ingreso.

-En 29 pacientes (39.7%) se reportó cuenta de neutrófilos totales:

< 100 NT: 10 pacientes (13.6%)

101 a 200 NT: 4 pacientes (5.4%)

201 a 300 NT: 7 pacientes (9.5%)

301 a 400 NT: 5 pacientes (6.8%)

401 a 500 NT: 2 pacientes (2.7%)

-28 pacientes tuvieron <500 NT

-Sólo 1 paciente tuvo 11,310 neutrófilos.

INFECCIONES

-Ocurrieron 112 eventos de infección, con un rango de 1 a 5 y promedio de 1.5 eventos por paciente:

20 diarreas

14 faringoamigdalitis

12 otitis

10 sin foco infeccioso evidente

10 neumonías

9 candidiasis oral

8 choque séptico

4 sinusitis

4 colitis neutropénica

3 neumonías nosocomiales

3 celulitis

2 varicela

2 mucositis

- 1 candidiasis esofágica
- 1 herpes zóster
- 1 infección relacionada a catéter (N)
- 1 fisura anal
- 1 absceso glúteo
- 1 celulitis axilar
- 1 gangrena de Fournier
- 1 IVU + meningitis aséptica
- 1 síndrome sinubronquial
- 1 flebitis

*Los eventos de choque séptico representaron el 10.9% de los pacientes y el 7.1% del total de los eventos infecciosos.

CULTIVOS

1. Hemocultivos

-Se tomaron 175 hemocultivos en 73 pacientes, 151 fueron periféricos y 24 centrales.

-A los 73 pacientes se les tomó hemocultivo periférico con un rango de 1 a 11, promedio de 2.06 y mediana de 2 hemocultivos periféricos por paciente.

-A 13 pacientes se les tomó hemocultivo central con un rango de 1 a 3, promedio de 1.84 y mediana de 2 hemocultivos centrales por paciente.

-Se reportaron 11 hemocultivos positivos en 10 pacientes (13.6% de los pacientes y 6.2% de los hemocultivos tomados), 7 periféricos en 6 pacientes y 4 centrales en 4 pacientes.

-Los hemocultivos periféricos fueron negativos en 67 pacientes (117 hemocultivos periféricos tomados, 1.7 hemocultivos por paciente) y positivos en 6 pacientes (se requirieron 34 hemocultivos periféricos tomados, es decir, 5.6 hemocultivos por paciente para obtener positividad)

-Los hemocultivos centrales fueron negativos en 9 pacientes (15 hemocultivos centrales tomados, 1.6 hemocultivos tomados por paciente) y positivos en 4 pacientes (9 hemocultivos centrales tomados, 2.25 hemocultivos por paciente para obtener positividad)

-En 34 pacientes (46.5%), se tomó sólo 1 hemocultivo, y se observó que en los 52 pacientes en quienes se tomaron sólo 1 ó 2 hemocultivos (71.2%) éstos se reportaron negativos (0% de positividad)

-En 21 pacientes (28.7%) se tomaron 3 o más hemocultivos, con una positividad del 47.6%.

-Los gérmenes aislados en los 7 hemocultivos periféricos positivos (4.6%) fueron:

3 *Escherichia coli*

2 *Klebsiella pneumoniae*

1 *Pseudomonas aeruginosa*

1 *Salmonella* grupo B

1 *Staphylococcus aureus*

1 *Serratia sp*

*En un paciente se aislaron 2 gérmenes en 2 hemocultivos periféricos: *Escherichia coli* + *Klebsiella pneumoniae*.

+El paciente con *Pseudomonas aeruginosa* en el hemocultivo periférico tuvo como foco infeccioso choque séptico y celulitis axilar.

-El 12.5% de los pacientes con choque séptico tuvo aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* del hemocultivo periférico.

-Los gérmenes aislados en los 4 hemocultivos centrales positivos (16.6%) fueron:

2 *Staphylococcus aureus*

1 *Klebsiella pneumoniae*

1 *Serratia sp*

-De los 8 pacientes con choque séptico en este ingreso, 6 (75%) tuvieron positividad en los hemocultivos.

2. Urocultivos

-Se tomaron 96 urocultivos en 68 pacientes, con un rango de 1 a 4 urocultivos, promedio de 1.31 y mediana de 1 urocultivo por paciente.

-Se reportaron 8 positivos:

1 *Escherichia coli*

3 *Enterococcus sp*

3 Levaduras

1 *Staphylococcus coagulasa negativa*

1 *Serratia sp*

2 *Klebsiella pneumoniae*

1 *Pseudomonas fluorescens*

+En ninguno de los pacientes con urocultivos positivos se correlacionó clínicamente una infección de vías urinarias.

3. Coprocultivos

-Se tomaron 38 coprocultivos en 28 pacientes, con un rango de 1 a 6, promedio de 1.35 y mediana de 1 coprocultivo por paciente.

-Se reportaron 6 positivos en 5 pacientes:

3 Levaduras

2 *Escherichia coli* enteropatógena E3

1 *Campylobacter sp*

Sólo 1 paciente tuvo correlación clínica con enfermedad diarreica.

4. Exudados faringeos

-Se tomaron 15 exudados faringeos en 13 pacientes, rango de 1 a 2, promedio de 1.15 y mediana de 1 exudado faríngeo por paciente.

-Se reportaron positivos en 6 pacientes:

2 *Streptococcus* beta-hemolítico grupo G

2 *Haemophilus sp*

1 *Pseudomonas aeruginosa*

1 bacilo gram negativo

1 *Citrobacter freundii*

1 Levaduras

*En 2 pacientes se aislaron 2 gérmenes (bacilo gram negativo + *Citrobacter freundii* y en el otro paciente levaduras + *Pseudomonas aeruginosa*)

+En 3 de los 6 pacientes en los que se aisló germen en el exudado faríngeo se correlacionó la positividad de los cultivos con infección clínica por faringoamigdalitis.

5. Líquido cefalorraquídeo

-Se tomaron 3 cultivos de líquido cefalorraquídeo en 2 pacientes, rango 2 a 3, mediana y promedio de 2.5 cultivos por paciente. Se reportaron negativos.

6. Secreción de abscesos

-Se tomaron 15 cultivos de secreción en 7 pacientes, rango de 1 a 3, promedio 2.14, mediana de 3 cultivos por paciente.

-Se reportaron 4 cultivos positivos en 3 pacientes:

1 *Staphylococcus aureus*

1 *Pseudomonas aeruginosa*

1 *Escherichia coli*

1 *Serratia sp*

*El paciente con *Pseudomonas aeruginosa* tiene el mismo germen en el hemocultivo periférico

7. Otros cultivos

-Se tomaron 7 cultivos de punta de catéter; se reportaron 4 positivos:

3 *Staphylococcus coagulasa* negativo

1 *Serratia sp* (tuvo también hemocultivo central con *Serratia sp*)

-Dos cultivos de broncoaspirado negativos

-Un cultivo de absceso glúteo: positivo para *Escherichia coli* (tuvo también hemocultivo periférico positivo para *E. coli* y *K. Pneumoniae*)

-Cuatro coproparasitoscópicos, se reportaron 3 positivos:

2 *Giardia*

1 *Blastocystis hominis*

*En un paciente se obtuvieron los 2 parásitos en una misma muestra.

-Nueve improntas orales: 4 positivas

2 *Candida sp*

1 *Candida albicans*

1 *Herpes zoster*

1 Levaduras

1 *Serratia marscecens*

1 *Enterococcus sp*

*En un paciente se aislaron 3 gérmenes (*Herpes zoster*+ *Candida sp* + levaduras) y en otro 2 gérmenes (*Serratia sp* + *Enterococcus sp*)

-Se tomó 1 cultivo de sonda pleural reportándose positivo para:

1 bacilo gram negativo (tuvo también 1 hemocultivo periférico con *Pseudomonas aeruginosa*)

-Dos cultivos de timpanoscentesis positivos:

1 *Streptococcus pneumoniae*

1 *Staphylococcus aureus*

1 *Staphylococcus coagulasa* negativo

*En un paciente se obtuvieron 2 gérmenes (*Staphylococcus aureus* + *Staphylococcus coagulasa* negativo) aislándose también *Staphylococcus aureus* del hemocultivo periférico.

- Un líquido peritoneal negativo
- Un líquido pleural negativo

ANTIBIÓTICOS

-Se utilizaron 238 antibióticos, con un rango de 2 a 9, un promedio de 3.2 y mediana de 2.5 antibióticos por paciente.

-Se utilizaron 126 esquemas antibióticos en 73 pacientes, con un rango de 1 a 5, promedio de 1.72 y mediana de 1 esquema por paciente.

-El número de esquemas antibióticos se distribuyó de la siguiente manera:

- 1 esquema: 45 pacientes (61.6%)
- 2 esquemas: 9 pacientes (12.3%)
- 3 esquemas: 14 pacientes (19.1%)
- 4 esquemas: 4 pacientes (5.4%)
- 5 esquemas: 1 paciente (1.3%)

-De los 45 pacientes con 1 sólo esquema antibiótico, 12 recibieron cefalotina-amikacina (26.6%), 10 cefuroxime-amikacina (22.2%), 7 cefotaxima-amikacina (15.5%).

-El resto de los pacientes con un sólo esquema (35.65%) recibieron diversos antibióticos, y sólo 1 de ellos recibió imipenem-amikacina como esquema inicial.

-En 31 pacientes (42.4%), se utilizó cefalotina-amikacina como primer esquema, requiriendo cambio de esquema 19 de ellos (61.2%); en 11 pacientes (15%) se utilizó cefuroxime-amikacina como primer esquema requiriendo cambio sólo 1 de ellos (9%) y en 7 pacientes (9.5%) se utilizó cefotaxime-amikacina como primer esquema sin requerir cambio de esquema.

-De los 12 pacientes que recibieron cefalotina-amikacina como único esquema y respuesta al mismo, 6 tuvieron neutropenia y fiebre sin foco infeccioso (50%) y 6 faringoamigdalitis (50%).

-De los 10 pacientes que recibieron cefuroxime-amikacina como esquema inicial y adecuada respuesta, sólo 1 tuvo neutropenia y fiebre sin foco, 6 tuvieron otitis, 2 sinusitis y 1 neumonía.

-De los 7 pacientes con cefotaxima-amikacina como esquema inicial y respuesta al mismo, 6 tuvieron diarrea y 1 una infección de vías urinarias + meningitis aséptica.

-Del resto de los pacientes que recibieron 1 sólo esquema con diversos antibióticos, la infección más común fue diarrea (7 pacientes, 43.75%),

-A pesar de que se aisló *Pseudomonas aeruginosa* en 16% de los hemocultivos periféricos positivos, sólo en 1 paciente se utilizó ceftazidima-amikacina-clindamicina como 1er esquema y en 2 pacientes se utilizó ceftazidima-amikacina como 2ª y 3ª elección respectivamente.

-De los 31 pacientes que recibieron cefalotina-amikacina como primer esquema, 19 (61.2%), requirieron cambio de antibióticos por mala respuesta al tratamiento; los que respondieron tuvieron infecciones leves (faringoamigdalitis) o no se encontró foco infeccioso, y los 6 pacientes que respondieron a un 2º esquema (19.3%), tuvieron infecciones de vías respiratorias superiores como foco infeccioso.

-Los días totales de antibiótico en el ingreso 2 fueron 427, con un rango de 1 a 28 días, promedio de 5.84 días y mediana de 3.5 días de antibióticos por paciente.

ESTANCIA HOSPITALARIA

-Días totales de estancia intrahospitalaria: 511, rango de 1 a 29, promedio de 6.9 y mediana de 5 días de estancia por paciente.

DEFUNCIONES

-El número de defunciones en este ingreso fue de 5, teniendo el 100% choque séptico, 20% diarrea y 20% abscesos en tejidos blandos. Se tuvieron hemocultivos positivos en 3 de ellos, siendo el 33.3% de los hemocultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa*, 33.3% positivo para *Staphylococcus aureus* y el 33.3% positivo para *Escherichia coli* + *Klebsiella pneumoniae*. Se reportaron cultivos de secreción positivos en 2 pacientes, siendo 50% positivos para *Escherichia coli* y 50% positivos para *Pseudomonas aeruginosa*.

-En 3 pacientes (60%) se utilizó cefotaxima dentro del esquema inicial, sólo en 1 de ellos se utilizó ceftazidima en el esquema inicial y en 2 pacientes dentro del 2° esquema.

-En 1 de los pacientes se utilizó cefalotina-amikacina como esquema inicial requiriendo cambio de esquema; no se aisló germen de los hemocultivos en este paciente.

INGRESO 3 (n=47)

-Treinta y seis pacientes (76.5%) ingresaron en el día 7 postquimioterapia o antes, con un rango de 1 a 19 días, un promedio de 5.7 y mediana de 5 días postquimioterapia.

-El rango de leucocitos al ingreso fue de 400 a 12,500, con un promedio de 1672 y mediana de 1100.

-Se tuvo cuenta de neutrófilos totales en 24 pacientes (51%) de los cuales:

< 100 NT: 5 pacientes (10.6%)

101 a 200 NT: 4 pacientes (8.5%)

201 a 500 NT: 7 pacientes (14.8%)

501 a 1000 NT: 5 pacientes (10.6%)

>1000 NT: 3 pacientes (6.3%)

-En 16 pacientes (66.6%) se tuvo una cuenta de neutrófilos totales <500.

INFECCIONES

-Se reportaron 69 eventos de infección en 47 pacientes, con un rango de 1 a 5 y promedio de 1.46 eventos infecciosos por paciente:

12 faringoamigdalitis

10 otitis

9 diarrea

9 neumonías comunidad

7 neutropenia y fiebre sin foco infeccioso evidente

5 neumonías nosocomiales

4 sinusitis

2 choque séptico

2 candidiasis oral

- 2 celulitis
- 2 infecciones de vías urinarias
- 1 flebitis
- 1 infección del sitio de venopunción
- 1 varicela
- 1 absceso perianal
- 1 absceso inguinal
- 1 mucositis
- 1 candidiasis hepatoesplenorenal *

*Este mismo paciente tuvo 3 eventos: infección de vías urinarias, mucositis y candidiasis hepatoesplenorenal.

-Se tuvieron 2 choques sépticos representando el 2.8% de los eventos infecciosos y el 4.2% de los pacientes en este ingreso.

CULTIVOS

1. Hemocultivos

-Se tomaron 105 hemocultivos en 47 pacientes de los cuales 84 fueron periféricos y 13 centrales.

-A los 47 pacientes se les tomó hemocultivo periférico con un rango de 1 a 6, promedio de 1.78 y mediana de 1 hemocultivo periférico por paciente.

-Se tomaron 13 hemocultivos centrales a 5 pacientes, con un rango de 1 a 4, promedio de 2.6 y mediana de 3 hemocultivos centrales por paciente.

-Se reportaron 6 hemocultivos positivos en 5 pacientes (10.6% de los pacientes, con un 5.7% de los hemocultivos tomados) de los cuales 5 fueron periféricos y 1 central.

-Los hemocultivos periféricos fueron negativos en 42 pacientes (66 hemocultivos periféricos tomados, 1.8 hemocultivos por paciente) y positivos en 5 pacientes (18 hemocultivos tomados, 3.6 hemocultivos por paciente para obtener positividad)

-Los hemocultivos centrales fueron negativos en 4 pacientes (9 hemocultivos centrales tomados, 2.25 hemocultivos por paciente) y positivos en 1 paciente (4 hemocultivos tomados, 4 por paciente para positividad)

-En 27 pacientes (57.4%) se tomó sólo 1 hemocultivo durante su ingreso, reportándose positividad únicamente en 1 de ellos (3.7%) y se observó que en los 37 pacientes en quienes se tomaron sólo 1 ó 2 hemocultivos el porcentaje de positividad fue del 2.7%

-En 10 pacientes (21.2%) se tomaron 3 o más hemocultivos, reportándose una positividad del 40%.

-Los gérmenes aislados en los 5 cultivos periféricos positivos (5.9%) fueron:

3 *Pseudomonas aeruginosa*

1 *Staphylococcus aureus*

1 *Streptococcus viridans*

1 *Bacillus sp*

1 *Aeromonas hydrophila*

*En un paciente se aislaron 3 gérmenes en el mismo cultivo: *P aeruginosa*, *Bacillus sp* y *Aeromonas hydrophila*. (fue el paciente sin foco infeccioso evidente)

+Dos de los 3 pacientes (66.6%) con *Pseudomonas aeruginosa* en el hemocultivo periférico tuvieron choque séptico, en el tercero no se encontró foco infeccioso evidente.

+El paciente con *Staphylococcus aureus* tuvo celulitis como foco infeccioso.

-El germen aislado en el único hemocultivo central positivo fue *Pseudomonas aeruginosa*, sin embargo, es el mismo paciente con el hemocultivo periférico reportado positivo para este germen.

-En 66.6% de los hemocultivos positivos se aisló *Pseudomonas aeruginosa*, representando el 6.3% de los pacientes del tercer ingreso.

-En 16.6% de los hemocultivos positivos se aisló *Staphylococcus aureus*.

-En los 2 pacientes con choque séptico (100%) se tuvieron hemocultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Urocultivos

-Se tomaron 63 urocultivos en 46 pacientes con un rango de 1 a 5, promedio de 1.3 y mediana de 1 urocultivo por paciente.

-Se reportaron 3 urocultivos positivos:

1 *Proteus mirabilis*

1 *Enterococcus sp*

1 *Staphylococcus coagulasa* negativo

+En ninguno de los pacientes se correlacionaron los urocultivos positivos con infección de vías urinarias.

3. Coprocultivos

-Se tomaron 20 coprocultivos en 18 pacientes con un rango de 1 a 2, promedio de 1.1 y mediana de 1 coprocultivo por paciente.

-Se reportaron 9 coprocultivos positivos en 8 pacientes:

1 *Klebsiella pneumoniae*

1 *Staphylococcus aureus*

1 *Enterococcus sp*

2 Levaduras

1 *Shigella flexneri*

1 *Enterobacter aerogenes*

1 *Shigella sonnei*

1 *Salmonella* grupo G

*En uno de los pacientes se aislaron 2 gérmenes: *Enterobacter aerogenes* + *Shigella sonnei*, correlacionándose clínicamente con diarrea en él y 2 pacientes más.

4. Exudados faríngeos

-Se tomaron 9 exudados faríngeos en 9 pacientes de los cuales sólo 1 se reportó positivo para *Klebsiella oxytoca*, correlacionándose clínicamente con faringoamigdalitis.

5. Secreción de abscesos

-Se tomaron 6 cultivos de secreción en 4 pacientes, rango de 1 a 2, promedio y mediana de 1.5 cultivos por paciente.

-Se reportó 1 cultivo positivo para *Escherichia coli*.

6. Otros cultivos

-Se tomaron 4 cultivos de punta de catéter, se reporta 1 positivo:

1 *Staphylococcus aureus*.

-Dos cultivos de broncoaspirado, los 2 positivos:

1 *Streptococcus viridans*

1 *Streptococcus viridans* + levaduras

-Se tomó 1 coproparasitoscópico, 1 impronta oral, ambos negativos.

-Se reportaron 2 timpanoscentesis tomadas positivas:

1 *Staphylococcus aureus*

1 *Haemophilus influenzae* tipo B + *Streptococcus pneumoniae*

-Se tomó 1 exudado pleural positivo para *Pseudomonas aeruginosa*. (este paciente tuvo aislamiento del mismo germen en el hemocultivo periférico)

ANTIBIOTICOS

-Se utilizaron 149 antibióticos, con un rango de 2 a 7, promedio de 3.1 y mediana de 2 antibióticos por paciente.

-Se utilizaron 79 esquemas antibióticos en 47 pacientes, con un rango de 1 a 4, promedio de 1.68 y mediana de 1 esquema antibiótico por paciente.

-El número de esquemas antibióticos se distribuyó de la siguiente manera:

1 esquema: 27 pacientes (57.4%)

2 esquemas: 10 pacientes (21.2%)

3 esquemas: 8 pacientes (17%)

4 esquemas: 2 pacientes (4.2%)

-De los 27 pacientes con 1 solo esquema antibiótico, 10 recibieron cefalotina-amikacina (37%), 11 cefuroxime-amikacina (40.7%) y 4 cefotaxime-amikacina (14.8%), representando estos 3 esquemas el 92.5% de los pacientes que recibieron 1 solo esquema antibiótico.

-En 18 pacientes (38.2%) se utilizó cefalotina-amikacina como primer esquema, requiriendo cambio del mismo 8 pacientes (44.4 %); en 11 pacientes (23.4%) se utilizó cefuroxime-amikacina como esquema inicial requiriendo cambio 4 de ellos (36.3%) y en 4 pacientes se utilizó cefotaxima-amikacina como primer esquema, requiriendo cambio 2 de ellos (50%)

-De los 10 pacientes con cefalotina-amikacina como único esquema y respuesta al mismo, 6 tuvieron neutropenia y fiebre sin foco infeccioso evidente (60%), 2 faringoamigdalitis (20%), 1 neumonía (10%) y 1 otitis (10%)

-De los 7 pacientes con cefuroxime-amikacina como esquema inicial y adecuada respuesta, 4 tuvieron otitis y 3 faringoamigdalitis con 2 neumonías, 1 sinusitis, 1 rinofaringitis y 1 candidiasis oral en conjunto a estas infecciones.

-Los 2 pacientes con cefotaxima-amikacina como esquema inicial y adecuada respuesta tuvieron diarrea como foco infeccioso.

-Se utilizaron 332 días de antibiótico, con un rango de 1 a 47 días, promedio de 7 y mediana de 3 días de antibiótico por paciente.

ESTANCIA HOSPITALARIA

-Días totales de estancia intrahospitalaria: 372, rango de 1 a 48 días, promedio de 7.91 y mediana de 4 días de estancia por paciente.

DEFUNCIONES

- Se tuvieron 3 defunciones durante este ingreso, teniendo 2 pacientes (66.6%) choque séptico, y 1 (33.3%)
- Un paciente (33.3%) tuvo defunción no relacionada a proceso infeccioso (recaída a sistema nervioso central con paro cardiorrespiratorio secundario)
- De los 2 pacientes con defunciones por procesos infecciosos, en 1 no se evidenció foco infeccioso, y en el otro se tuvo una celulitis (probable gangrena de Fournier)
- En 1 de los pacientes (33.3%), se aisló *Serratia sp* del hemocultivo central, urocultivo (junto con *Klebsiella pneumoniae*), cultivo de secreción (junto con *Staphylococcus aureus*) y punta de catéter.
- En 1 de ellos (50%) se utilizó cefalotina-amikacina como esquema inicial.
- Sólo en 1 paciente se utilizó ceftazidima como parte del 4° esquema.
- En ambos se utilizó cefotaxime.

INGRESO 4 (n=26)

- El promedio de días postquimioterapia para el internamiento fue de 7.05 en 24 pacientes, eliminándose 2 de ellos por tener 28 y 80 días postquimioterapia respectivamente (abandono o recaída de enfermedad), con un rango de 1 a 80 días (1 a 14 al eliminar estos 2 pacientes) con una mediana de 6.5 días.
- 17 pacientes (65.3%) ingresaron en el día 7 postquimioterapia o antes.
- El rango de leucocitos al ingreso fue de 300 a 146,000 con un promedio de 2209 leucocitos y una mediana de 1000.
- 12 pacientes (46.1%) contaron con cuenta de neutrófilos totales al ingreso:
 - <100 NT: 7 pacientes (58.3%)
 - 101-200 NT: 2 pacientes (16.6%)
 - 201-500 NT: 1 paciente (8.3%)
 - 501-1000 NT: 2 pacientes (16.6%)
- 10 pacientes tuvieron < 500 NT

INFECCIONES

- El total de eventos infecciosos en el tercer ingreso fue de 47 en 26 pacientes, con un rango de 1 a 4 eventos y promedio de 1.8 eventos infecciosos por paciente:
 - 11 faringoamigdalitis
 - 7 neumonía
 - 7 otitis
 - 4 sin foco infeccioso evidente
 - 3 diarrea
 - 3 fisura anal
 - 2 choque séptico
 - 1 neumonía nosocomial
 - 1 candidiasis oral
 - 1 sinusitis
 - 1 infección de vías urinarias

- 1 conjuntivitis
- 1 herpes zoster
- 1 candidosis hepatoesplenorenal
- 1 flebitis
- 1 absceso periodontario
- 1 candidiasis perianal

-De los 47 eventos de infección, 2 (4.2%) correspondieron a choque séptico, representando el 7.6% de los pacientes en este ingreso.

CULTIVOS

1. Hemocultivos

-Se tomaron 49 hemocultivos en 26 pacientes de los cuales 45 fueron periféricos y 4 centrales.

-A los 26 pacientes se les tomó hemocultivo periférico con un rango de 1 a 6, promedio de 1.73 y mediana de 1 hemocultivo periférico por paciente.

-Se tomaron 4 hemocultivos centrales en 3 pacientes con un rango de 1 a 2, promedio de 1.33 y mediana de 1 hemocultivo central por paciente.

-Todos los hemocultivos periféricos se reportaron negativos, y sólo se reportó 1 hemocultivo central positivo (25% de centrales) aislándose *Burkholderia cepacia*.

-El porcentaje de positividad de los hemocultivos en este ingreso fue del 2%.

-En 14 pacientes (53.8%), sólo se tomó 1 hemocultivo, reportándose en todos negativos.

2. Urocultivos

-Se tomaron 31 urocultivos en 23 pacientes, con un rango de 1 a 2 urocultivos, promedio de 1.34, mediana de 1 urocultivo por paciente, de los cuales sólo se reportó uno positivo :

1 *Proteus mirabilis*

+En este paciente se tuvo correlación clínica con infección de vías urinarias.

3. Coprocultivos

-Se tomaron 9 coprocultivos en 8 pacientes con un rango de 1 a 2, promedio 1.12, mediana de 1 coprocultivo por paciente; se reportó sólo 1 positivo con 2 gérmenes:

1 levaduras + *Pseudomonas aeruginosa* (choque séptico sin foco evidente)

4. Exudados faringeos

-Se tomaron 11 exudados faringeos en 10 pacientes sin positividad.

6. Secreción de abscesos

-Se tomaron 2 cultivos de secreción en 2 pacientes reportándose 1 positivo:

1 *Pseudomonas aeruginosa*

+Este paciente tuvo candidiasis oral + flebitis + absceso periodontario.

7. Otros cultivos:

-Se realizó cultivo de 1 punta de catéter reportándose positivo:

1 *Staphylococcus coagulasa* negativo (este paciente tuvo choque séptico + diarrea + otitis + fisura anal)

-Se tomaron 1 cultivo de broncoaspirado reportado negativo, 1 impronta oral negativa.

-Se realizó 1 cultivo de punta de sonda Foley positivo para 2 gérmes:

Enterococcus sp + Enterobacter agglomerans

-Dos timpanoscentesis negativas

-Un cultivo nasofaríngeo positivo:

1 *Streptococcus viridans*

+Se correlacionó clínicamente con otitis + neumonía nosocomial

ANTIBIOTICOS

-Se utilizaron un total de 78 antibióticos en este ingreso, con un rango de 2 a 7 y un promedio de 3 y mediana de 2.5 antibióticos por paciente.

-Se utilizaron un total de 45 esquemas antibióticos en 26 pacientes, con un rango de 1 a 6 esquemas, promedio de 1.73 y mediana de 2 esquemas por paciente.

-El número de esquemas antibióticos se distribuyó de la siguiente manera:

1 esquema: 14 pacientes (53.8%)

2 esquemas: 9 pacientes (34.6%)

3 esquemas: 1 paciente (3.8%)

4 esquemas: 1 paciente (3.8%)

6 esquemas 1 paciente (3.8%)

-De los 14 pacientes con 1 solo esquema antibiótico, 5 recibieron cefalotina-amikacina (35.7%), 6 cefuroxime-amikacina (42.8%) y 1 cefotaxime-amikacina (7.1%).

-En 12 pacientes se utilizó cefalotina-amikacina como primer esquema, requiriendo cambio de esquema 7 de ellos (58.3%); en 9 pacientes se utilizó cefuroxime-amikacina requiriendo cambio 3 de ellos (33.3%) y 1 paciente recibió cefotaxime-amikacina como esquema inicial con adecuada respuesta al mismo.

-De los 5 pacientes con cefalotina-amikacina como único esquema, 2 tuvieron faringoamigdalitis (40%) y 3 tuvieron neutropenia y fiebre sin foco infeccioso evidente (60%)

-De los 6 pacientes con cefuroxime-amikacina y adecuada respuesta, se tuvieron como focos infecciosos 2 otitis, 4 faringitis y 2 neumonías.

-El paciente con cefotaxima-amikacina tuvo diarrea como foco infeccioso.

-Los días totales de antibióticos del 4º ingreso fueron 169, con un promedio de 6.5 días por paciente y un rango de 1 a 39 días de antibióticos por paciente.

-Entre los 7 pacientes con cefalotina-amikacina que requirieron cambio de esquema antibiótico se tuvieron 2 eventos de choque séptico y 1 evento de neutropenia y fiebre sin foco infeccioso evidente como los de mayor relevancia.

-Ninguno de los pacientes tuvo ceftazidima en el esquema inicial.

-Los días totales de antibiótico fueron 169, rango 1 a 39, promedio de 6.5 y mediana de 3.5 días de antibiótico por paciente.

ESTANCIA HOSPITALARIA

-Días totales de estancia intrahospitalaria: 195, con un promedio de 7.5 días por paciente, mediana de 4.5 y rango de 1 a 40 días de estancia por paciente.

-No se tuvieron defunciones en este ingreso.

INGRESO 5 (n=18)

-El número de leucocitos al ingreso tuvo un rango de 4 a 2,600, con un promedio de 1130 leucocitos y una mediana de 924.

-Se tuvo cuenta de neutrófilos totales sólo en 6 pacientes de los 18:

<100 NT: 1 paciente (16.6%)

101-500: 4 pacientes (66.6%)

>500 NT: 1 pacientes (560 NT) (16.6%)

-Días postquimioterapia promedio para el ingreso: 5 días (se eliminó el de 42 días), con un rango de 1 a 42 días postquimioterapia y una mediana de 4 días.

-Sólo 2 pacientes ingresaron después del día 8 postquimioterapia; 15 pacientes (88.2%) ingresaron en el día 7 postquimioterapia o antes.

INFECCIONES

-Ocurrieron 26 eventos infecciosos durante este ingreso con un rango de 1 a 3 y promedio de 1.44 infecciones por paciente:

5 otitis

4 diarrea

3 sin foco evidente

3 faringoamigdalitis

3 sinusitis

2 infección de vías urinarias

1 neumonía

1 candidiasis oral

1 candidiasis hepatoesplenorenal (no resuelta)

1 colitis neutropénica

1 sepsis por hongos

1 mucositis

1 herpes oral

CULTIVOS

1. Hemocultivos

-Se tomaron 39 hemocultivos en 18 pacientes, 31 fueron periféricos y 8 centrales.

-A los 18 pacientes se les tomó hemocultivo periférico con un rango de 1 a 5, promedio de 1.72 y mediana de 1 hemocultivo periférico por paciente.

-Se tomaron hemocultivos centrales en 4 pacientes, con un rango de 1 a 3, promedio de 2 y mediana de 2 hemocultivos centrales por paciente.

-Se reportaron 4 hemocultivos positivos en 4 pacientes (22.2% de los pacientes, 10.2% de los hemocultivos tomados), 2 periféricos en 2 pacientes y 2 centrales en 2 pacientes.

-Los hemocultivos periféricos fueron negativos en 16 pacientes (26 hemocultivos periféricos tomados, 1.62 hemocultivos por paciente) y positivos en 2 pacientes (se requirieron 5 hemocultivos periféricos tomados, es decir, 2.5 hemocultivos periféricos por paciente para obtener positividad).

-Los hemocultivos centrales fueron negativos en 2 pacientes (3 hemocultivos centrales tomados, 1.5 hemocultivos por paciente) y positivos en 2 pacientes (5 hemocultivos centrales tomados, 2.5 hemocultivos centrales por paciente para obtener positividad)

-En 11 pacientes (61.1%) se tomó sólo 1 hemocultivo durante su ingreso, se reportaron todos negativos. Se observó que en los 13 pacientes en quienes se tomaron 1 a 2 hemocultivos se reportó positividad sólo en uno de ellos (7.6%)

-En 5 pacientes se tomaron 3 o más hemocultivos, con una positividad del 60%.

-Los gérmenes aislados en los 2 hemocultivos periféricos positivos fueron:

1 *Staphylococcus coagulasa* negativo

1 Bacilo gram negativo no fermentador

-Los gérmenes aislados en los 2 hemocultivos centrales positivos fueron:

1 *Rhodotorula rubra*

1 *Burkholderia cepacia*

1 *Pseudomonas maltophilia*

*El paciente con *Rhodotorula rubra* tuvo mucositis y sepsis por hongos.

*En uno de los cultivos se aislaron 2 gérmenes: *Burkholderia cepacia* y *Pseudomonas maltophilia* teniendo como foco infeccioso otitis + candidiasis hepatoesplenorenal.

+El 50% de los hemocultivos periféricos positivos correspondió a *Staphylococcus coagulasa* negativo y el 33.3% de los hemocultivos centrales fue positivo para *Pseudomonas maltophilia*.

2. Urocultivos

-Se tomaron 23 urocultivos en 18 pacientes, con un rango de 1 a 2 urocultivos, un promedio de 1.27 y mediana de 1 urocultivo por paciente.

-Se reportaron 2 positivos (8.6%):

2 *Escherichia coli*

1 *Proteus vulgaris*

*En uno de los urocultivos se aislaron los 2 gérmenes, teniendo éste paciente además un hemocultivo periférico con un bacilo gram negativo no fermentador.

+Uno de los cultivos se correlacionó clínicamente con infección de vías urinarias.

3. Coprocultivos

-Se tomaron 9 coprocultivos en 6 pacientes, con un rango de 1 a 2, promedio y mediana de 1.5 coprocultivos por paciente.

-Se reportó 1 positivo (11.1%) para levaduras

+Se correlacionó clínicamente con colitis neutropénica.

4. Exudados faríngeos

-Se tomaron 2 exudados faríngeos en 2 pacientes reportándose negativos.

5. Líquido cefalorraquídeo

-Se tomó 1 cultivo de líquido cefalorraquídeo que se reportó negativo.

6. Secreción de abscesos

-Se tomó 1 cultivo de secreción que se reportó positivo:

1 *Staphylococcus coagulasa* negativo

7. Otros cultivos:

-Se tomaron 3 cultivos de punta catéter, se reportó 1 positivo:

1 *Staphylococcus coagulasa* negativo (también se aisló de cultivo de secreción, tuvo colitis neutropénica como foco infeccioso)

-Se tomaron 2 improntas orales, positivas:

2 Herpes

*En 1 paciente se correlacionó clínicamente con candidiasis oral + mucositis + herpes oral y en el otro se reportó colitis neutropénica.

-Se tomó 1 coproparasitoscópico que se reportó negativo.

-Se tomó 1 broncoaspirado reportado positivo:

1 *Streptococcus viridans* y levaduras

ANTIBIOTICOS

-El número total de antibióticos empleados fue de 51, con un rango de 2 a 7 antibióticos promedio de 3 y mediana de 2 antibióticos por paciente.

-El número de esquemas empleados fue de 24, con un rango de 1 a 3 esquemas, un promedio de 1.3 y mediana de 1 esquemas por paciente.

-El número de esquemas requeridos para cada paciente fue:

1 esquema: 14 pacientes (77.7%)

2 esquemas: 2 pacientes (11.1%)

3 esquemas: 2 pacientes (11.1%)

-De los 14 pacientes que recibieron sólo 1 esquema antibiótico, 6 recibieron cefalotina-amikacina (42.8%), 3 cefuroxime-amikacina (21.4%) y 1 cefotaxima-amikacina (7.14%)

-En 7 pacientes (38.8%) se administró cefalotina-amikacina como primer esquema, requiriendo cambio sólo 1 de ellos (14.2%), teniendo como foco infeccioso otitis, requiriendo 3 esquemas antibióticos, recibiendo ceftazidima en el último de ellos y aislándose *Staphylococcus coagulasa* negativo de hemocultivo periférico.

-De los 6 pacientes con cefalotina-amikacina que respondieron al manejo, se tuvieron: 3 faringoamigdalitis (50%) y 3 eventos de neutropenia y fiebre sin foco infeccioso evidente (50%)

-De los 3 pacientes con cefuroxime-amikacina como esquema inicial y adecuada respuesta, se tuvieron 3 eventos de otitis, 2 sinusitis y 1 neumonía.

-En el paciente con cefotaxima-amikacina y adecuada respuesta, se tuvo diarrea como foco infeccioso.

+Sólo 1 de los pacientes recibió como primer esquema ceftazidima-cefotaxime-amikacina, teniendo como foco infeccioso una mucositis y sepsis por hongos; se aisló *Rhodotorula rubra* en hemocultivo central y requirió cambio de esquema a cefotaxima-amikacina-anfotericina B.

-Uno de los pacientes recibió ceftazidima durante su segundo esquema, aislándose *Staphylococcus coagulasa* negativo en cultivo de secreción y punta de catéter, teniendo como foco infeccioso colitis neutropénica.

-El número total de días de antibiótico fue de 82, con un rango de 1 a 16 días, un promedio de 4.55 y mediana de 2 días de antibiótico por paciente.

ESTANCIA HOSPITALARIA

-Los días totales de hospitalización fueron 107, con un rango de 1 a 17, un promedio de 5.94 y mediana de 3 días de estancia hospitalaria por paciente.

-No se reportaron defunciones en este ingreso.

INGRESO 6 (n=16)

-Doce pacientes (75%) ingresaron en el día 7 postquimioterapia o antes. El rango de días postquimioterapia para el ingreso fue de 1 a 14, con un promedio de 5.6 y mediana de 5 días postquimioterapia.

-El rango de leucocitos al ingreso fue de 500 a 79,400 con un promedio de 7925 leucocitos y una mediana de 950 leucocitos.

-Se cuantificaron neutrófilos totales en 7 pacientes (43.7%):

<100 NT: 2 pacientes (28.5%)

101-200 NT: 3 pacientes (42.8%)

<500 NT: 1 paciente (14.2%) (440 NT)

>1000 NT: 1 paciente (14.2%) (1974 NT)

INFECCIONES

-El número de eventos infecciosos fue de 28 en 16 pacientes, con un rango de 1 a 3, promedio de 1.75 eventos por paciente:

5 sin foco evidente

5 otitis

4 neumonía

2 choque séptico

2 faringoamigdalitis

2 diarrea

1 celulitis

1 candidiasis oral

1 fisura anal

1 colitis neutropénica

1 flebitis adquirida intrahospitalariamente

1 absceso perianal

1 mucositis

1 impétigo

*Los eventos de choque séptico correspondieron al 7.1% de los eventos infecciosos y al 12.5% de los pacientes en este ingreso.

CULTIVOS

1. Hemocultivos

-Se tomaron 40 hemocultivos en 16 pacientes, 32 periféricos y 8 centrales.

-A los 16 pacientes se les tomaron hemocultivos periféricos con un rango de 1 a 4 hemocultivos, promedio y mediana de 2 hemocultivos periféricos por paciente.

-Se tomaron 8 hemocultivos centrales en 3 pacientes, con un rango de 2 a 4, promedio de

2.6 y mediana de 2 hemocultivos centrales por paciente.

-Se reportaron 2 hemocultivos positivos en 2 pacientes (uno periférico y uno central), ambos positivos para *Staphylococcus coagulasa negativo*. (100% de los cultivos positivos)

+En uno de los pacientes se tuvo choque séptico sin foco infeccioso evidente.

-Los hemocultivos periféricos fueron negativos en 15 pacientes (28 hemocultivos tomados, 1.8 hemocultivos por paciente) y positivos en 1 paciente (4 hemocultivos tomados, se requirieron 4 hemocultivos por paciente para tener positividad)

-Los hemocultivos centrales fueron negativos en 2 pacientes (4 hemocultivos tomados, 2 hemocultivos por paciente) y positivos en 1 paciente (4 hemocultivos tomados, 4 hemocultivos por paciente para obtener positividad)

-En 11 pacientes se tomaron de 1 a 2 hemocultivos, reportándose negativos.

-En 5 pacientes se tomaron 3 o más hemocultivos, reportándose una positividad en los hemocultivos del 60%.

2. Urocultivos

-Se tomaron 20 urocultivos en 16 pacientes, con un rango de 1 a 2, promedio de 1.2 urocultivos por paciente, de los cuales se reportaron 3 positivos:

1 bacilo gram negativo

2 levaduras

3. Coprocultivos

-Se tomaron 8 coprocultivos en 7 pacientes, con un rango de 1 a 2, todos negativos.

4. Exudados faríngeos

-Se tomaron 4 exudados faríngeos en 3 pacientes, todos negativos.

5. Secreción de abscesos

-Se tomaron 5 cultivos de secreción en 4 pacientes, todos negativos.

6. Otros cultivos

-Se tomó 1 broncoaspirado que se reportó positivo:

1 *Staphylococcus coagulasa negativo* + *Enterococcus sp.*

*En este paciente se aisló también *Staphylococcus coagulasa negativo* del hemocultivo central (el mismo paciente sin foco infeccioso evidente)

-Dos improntas orales, 1 cultivo de punta de catéter y 1 cultivo de secreción vaginal todos negativos.

ANTIBIOTICOS

-Se utilizaron 54 antibióticos, con un rango de 1 a 9, promedio de 3.37 y mediana de 2 antibióticos por paciente.

-Se utilizaron 28 esquemas antibióticos en 16 pacientes, con un rango de 1 a 5 esquemas, promedio de 1.75 y mediana de 1 esquema por paciente.

-El número de esquemas utilizado fue:

1 esquema: 9 pacientes (56.2%)

2 esquemas: 4 pacientes (25%)

3 esquemas: 2 pacientes (12.5%)

5 esquemas: 1 paciente (6.2%)

-De los 9 pacientes con un solo esquema antibiótico, 5 recibieron cefalotina-amikacina (55.5%) y 2 cefuroxime-amikacina (22.2%)

-En 6 pacientes (37.5%) se utilizó cefalotina-amikacina como primer esquema antibiótico, de los cuales sólo 1 (16.6%) requirió cambio de esquema, teniendo choque séptico sin foco infeccioso evidente; se aisló *Staphylococcus* coagulasa negativo en el hemocultivo central, cambiándose el esquema a ceftazidima-clindamicina-amikacina por mala evolución del paciente y posteriormente se cambia a imipenem-vancomicina-clindamicina, amikacina-anfotericina B

-De los 5 pacientes que recibieron cefalotina-amikacina como esquema inicial con adecuada respuesta, 4 (80%) tuvieron neutropenia y fiebre sin foco infeccioso evidente y 1 (20%) faringoamigdalitis.

-Ninguno de los pacientes en este ingreso recibió ceftazidima como primer esquema.

-Los días totales de antibiótico en este ingreso fueron de 115, promedio de 7.18 y mediana de 3.5 días de antibiótico por paciente.

ESTANCIA HOSPITALARIA

-Los días totales de estancia hospitalaria fueron de 131, con un promedio de 8.18 días y mediana de 4.5 días por paciente.

DEFUNCIONES

-Se tuvieron 3 defunciones en este ingreso, el 100% con choque séptico, 1 de ellos sin foco infeccioso evidente (33.3%).

-Se reportaron hemocultivos positivos en 2 de ellos correspondiendo el 100% a *Staphylococcus* coagulasa negativo.

-Se utilizó cefalotina-amikacina en 1 paciente (33.3%) requiriendo cambio de esquema, utilizándose ceftazidima dentro del 2º esquema y meropenem-vancomicina en el 3er esquema.

-En 1 paciente (33.3%) se utilizó anfotericina B en el 3er esquema, cefepime en el 4º esquema y meropenem en el 5º esquema antibiótico.

INGRESO 7 (n=8)

-Seis pacientes (75%) ingresaron en el día 7 postquimioterapia o antes, con un rango de 2 a 10 días, promedio de 5.5 y mediana de 5.5 días postquimioterapia.

-El rango de leucocitos al ingreso fue de 500-1300, con un promedio de 707.5 y mediana de 630 leucocitos.

-Sólo en 2 pacientes se tuvo cuenta de neutrófilos totales, en uno 134 y en otro 750 NT.

INFECCIONES

-El número de eventos infecciosos registrados en este ingreso fue de 15 en 8 pacientes, con un rango de 1 a 3 y un promedio de 1.87 eventos infecciosos por paciente:

3 faringoamigdalitis

3 neumonías

3 otitis

2 celulitis

- 1 sinusitis
- 1 candidiasis oral
- 1 choque séptico
- 1 absceso perianal

*Los eventos de choque séptico representaron el 6.6% de los eventos infecciosos y el 12.5% de los pacientes en este ingreso.

CULTIVOS

1. Hemocultivos

- Se tomaron 16 hemocultivos en 8 pacientes, 14 periféricos y 2 centrales.
- A los 8 pacientes se les tomaron hemocultivos periféricos, con un rango de 1 a 3, promedio de 1.75 y mediana de 1.5 hemocultivos periféricos por paciente, todos negativos.
- Se tomaron 2 hemocultivos centrales en 2 pacientes; no se reportó positividad en ninguno de ellos.

2. Urocultivos

- Se tomaron 12 urocultivos en 8 pacientes, se reportaron negativos.

3. Coprocultivos

- Un coprocultivo reportado negativo.

4. Exudados faríngeos

- Un exudado faríngeo negativo.

5. Secreción de abscesos

- Tres cultivos de secreción, se reportaron 2 positivos (en el mismo paciente):

1 *Staphylococcus coagulasa* negativo

1 *Klebsiella pneumoniae*

1 *Enterobacter agglomerans*

*En uno de los cultivos se aislaron 2 gérmenes: *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter agglomerans*

6. Otros cultivos

- Dos improntas orales, ambas positivas para *Candida sp.*
- +En uno de ellos se correlacionó candidiasis oral + absceso perianal.
- Un cultivo de punta de catéter reportado negativo.

ANTIBIOTICOS

- El total de antibióticos empleados fue de 23, con un promedio de 2.87 y mediana de 3 antibióticos empleados por paciente
- Se utilizaron un total de 13 esquemas antibióticos en 8 pacientes, con un rango de 1 a 3, promedio de 1.62 y mediana de 1.5 esquemas por paciente.
- El número de esquemas utilizados por los pacientes fue:
 - 1 esquema: 4 pacientes (50%)
 - 2 esquemas: 3 pacientes (37.5%)
 - 3 esquemas: 1 paciente (12.5%)

- De los 4 pacientes con 1 solo esquema antibiótico, 1 recibió cefalotina-amikacina (25%) y 2 cefuroxime-amikacina (50%).
- En 3 pacientes (37.5%) se utilizó cefalotina-amikacina como primer esquema, requiriendo cambio 2 de ellos (66.6%), 4 pacientes recibieron cefuroxime-amikacina, requiriendo cambio 2 de ellos (50%)
- El paciente que recibió cefalotina-amikacina como primer y único esquema tuvo celulitis como foco infeccioso.
- Ninguno de los 8 pacientes recibió ceftazidima como primer esquema.
- El total de días de antibiótico en este ingreso fue de 32, promedio y mediana de 4 días de antibiótico por paciente.

ESTANCIA HOSPITALARIA

- Se reportaron 40 días totales de estancia hospitalaria en este ingreso, promedio y mediana de 5 días de estancia por paciente.
- No se reportaron defunciones en este ingreso.

INGRESO 8 (n=4)

- Tres pacientes (75%) ingresaron en el día 7 posterior a la quimioterapia o antes.
- El rango de días postquimioterapia fue de 2 a 11, promedio de 6 y mediana de 5.5 días postquimioterapia.
- El rango de leucocitos fue de 400 a 700, promedio de 525, mediana de 500 leucocitos al ingreso.
- Sólo en 1 paciente se tuvo cuenta de neutrófilos totales al ingreso, siendo de 415 NT

INFECCIONES

- El número de eventos infecciosos fue de 6 en 4 pacientes, con un rango de 1 a 2 y promedio de 1.5 eventos por paciente.
 - 1 diarrea
 - 1 faringoamigdalitis
 - 1 celulitis
 - 1 sin foco evidente
 - 1 mucositis
 - 1 celulitis labios mayores

CULTIVOS

1. Hemocultivos
 - Se tomaron 7 hemocultivos en 4 pacientes, de los cuales todos fueron periféricos con un rango de 1 a 3, promedio de 1.75 hemocultivos por paciente. Todos se reportaron negativos.
2. Urocultivos
 - Se tomaron 5 urocultivos en 4 pacientes, reportándose negativos.

3. Coprocultivos

-Se tomaron 2 coprocultivos en 2 pacientes, se reportaron negativos.

4. Exudados faríngeos

-Se tomaron 3 exudados faríngeos en 3 pacientes, se reportaron negativos.

5. Secreción de abscesos

-Se tomaron 2 cultivos de secreción en 2 pacientes reportándose 1 positivo:

1 *Pseudomonas aeruginosa* + *Proteus mirabilis* + *Enterococcus sp.*

*Este paciente tuvo como foco infeccioso diarrea + celulitis.

6. Otros cultivos

-Se tomó 1 coproparasitoscópico, se reportó negativo.

ANTIBIOTICOS

-Se utilizaron 13 antibióticos con un rango de 2 a 5, un promedio de 3.25 y mediana de 3 antibióticos utilizados por paciente.

-Se utilizaron un total de 7 esquemas antibióticos en 4 pacientes, con un rango de 1 a 3, promedio de 1.75 y mediana de 1.5 esquemas antibióticos por paciente.

-El número de esquemas antibióticos utilizados por paciente fue:

1 esquema: 2 pacientes (50%)

2 esquemas: 1 paciente (25%)

3 esquemas: 1 paciente (25%)

-De los 4 pacientes, 2 (50%) recibieron cefalotina-amikacina como primer y único esquema teniendo éstos: 1 faringoamigdalitis (59%) y 1 sin foco infeccioso evidente (50%)

-Ninguno de los pacientes recibió ceftazidima como esquema inicial a pesar de tener 1 cultivo de secreción con *Pseudomonas aeruginosa* + *Proteus mirabilis* + *Enterococcus sp.* (este paciente recibió ceftazidima en su 3er esquema)

-Fueron 19 días totales de uso de antibiótico en 4 pacientes, con un rango de 1 a 14, un promedio de 4.75 y mediana de 2 días de antibiótico por paciente.

ESTANCIA HOSPITALARIA

-El total de días de estancia hospitalaria fue de 22 en 4 pacientes, promedio de 5.5 y mediana de 3 días por paciente.

-No se reportaron defunciones en este ingreso.

INGRESO 9 (n=3)

- El 100% de los pacientes en este ingreso se hospitalizó en el día 7 posterior a la quimioterapia o antes.
- El rango de días postquimioterapia fue de 5 a 7, con un promedio de 5.6 y una mediana de 5 días postquimioterapia para el ingreso.
- El rango de cuenta de leucocitos fue de 500 a 3100, con un promedio de 1500 y mediana de 900 leucocitos al ingreso.
- Se tuvo cuenta de neutrófilos totales sólo en un paciente, menor a 500.

INFECCIONES

- Se tuvieron 5 eventos infecciosos en 3 pacientes, con un rango de 1 a 2 y promedio de 1.66 eventos por paciente:
 - 1 diarrea
 - 1 faringoamigdalitis
 - 1 choque séptico
 - 1 colitis neutropénica
 - 1 absceso perianal
- *El evento de choque séptico representó el 20% de los eventos infecciosos y el 33.3% de los pacientes en este ingreso.

CULTIVOS

1. Hemocultivos

- Se tomaron 6 hemocultivos de los cuales 5 fueron periféricos y 1 central.
- A los 3 pacientes se les tomó hemocultivo periférico con un rango de 1 a 2, promedio de 1.2 y mediana de 2 hemocultivos periféricos por paciente.
- Todos los hemocultivos se reportaron negativos.
- A 1 paciente (33.3%) se le tomó sólo 1 hemocultivo.

2. Urocultivos

- Tres urocultivos en 3 pacientes, negativos.

3. Coprocultivos

- Tres coprocultivos en 2 pacientes, negativos.

4. Secreción de abscesos

- Un cultivo de secreción positivo:
 - 1 *Morganella morganii* + *Escherichia coli*
- *En este paciente se tuvo como foco infeccioso un absceso perianal.

ANTIBIOTICOS

-Se utilizaron 7 antibióticos en 3 pacientes con un rango de 2 a 3 antibióticos, promedio de 2.3 y mediana de 2 antibióticos por paciente.

-Se utilizaron 3 esquemas antibióticos en 3 pacientes, los 3 recibieron sólo 1 esquema al cual tuvieron adecuada respuesta, ninguno de ellos recibió cefalotina-amikacina. Los 3 esquemas fueron: cefotaxime-amikacina, cefotaxime-amikacina-metronidazol y clindamicina-amikacina.

-Ningún paciente recibió ceftazidima dentro de los esquemas; el paciente con sepsis recibió cefotaxime-ampicilina-metronidazol.

-Se utilizaron antibióticos un total de 17 días, con un promedio de 5.6 días y una mediana de 6 días por paciente.

ESTANCIA HOSPITALARIA

-El total de días de estancia hospitalaria fue de 20 en 3 pacientes, rango de 4 a 7, promedio de 6.66 y mediana de 7 días de estancia hospitalaria por paciente.

DEFUNCIONES

-Se tuvo 1 defunción teniendo como foco infeccioso este paciente colitis neutropénica y choque séptico. Sus cultivos se reportaron negativos. Se utilizó cefotaxime-ampicilina-metronidazol como único esquema antibiótico.

INGRESO 10 (n=2)

-Ambos pacientes ingresaron en el día 7 postquimioterapia; los leucocitos al ingreso fueron de 800 a 1000, con un promedio y mediana de 900 leucocitos; no se tuvo cuenta de neutrófilos en ningún paciente.

INFECCIONES

-Se tuvieron 3 eventos de infección en estos 2 pacientes durante su ingreso, con un rango de 1 a 2 infecciones por paciente y un promedio de 1.5 eventos infecciosos por paciente:

1 faringoamigdalitis

2 otitis

CULTIVOS

1. Hemocultivos

-Se tomaron 2 hemocultivos en 2 pacientes, ambos periféricos y reportados negativos.

2. Urocultivos

-Se tomaron 2 urocultivos en 2 pacientes, reportándose 1 de ellos positivo:

1 *Morganella morganii*

3. Exudados faríngeos

-Dos exudados faríngeos negativos.

ANTIBIOTICOS

- Se utilizaron 4 antibióticos, 2 por paciente y 2 esquemas antibióticos, 1 por paciente.
- En los 2 pacientes se utilizó cefuroxime-amikacina como único esquema con adecuada respuesta (tuvieron infecciones de vías respiratorias superiores no complicadas)
- Los días de antibiótico fueron 7 en total, con un rango de 1 a 6, promedio de 3.5 y mediana de 3.5 días de antibiótico por paciente.

ESTANCIA HOSPITALARIA

- Fueron 9 días de estancia hospitalaria, con un rango de 2 a 7 días, promedio de 4.5 y mediana de 4.5 días por paciente.
- No se tuvieron defunciones en este ingreso.

INGRESO 11 (n=2)

- Uno de los 2 pacientes ingresó en el día 7 posterior a la quimioterapia (50%)
- El rango de días postquimioterapia para su internamiento fue de 7 a 11 días, con un promedio de 9 y mediana de 9 días postquimioterapia.
- El rango de leucocitos al ingreso fue de 400 a 900, promedio y mediana de 650; en ningún paciente se tuvo cuenta de neutrófilos totales.

INFECCIONES

- Se tuvieron 4 eventos de infección en 2 pacientes, con 2 focos infecciosos por paciente:
 - 2 neumonía
 - 1 otitis
 - 1 varicela
- *El paciente con neumonía tuvo además otitis y el paciente con varicela tuvo además neumonía, en éste último se aisló un *Staphylococcus coagulasa* negativo en el hemocultivo.

CULTIVOS

1. Hemocultivos

- Se tomaron 5 hemocultivos en 2 pacientes, todos periféricos, reportándose 1 (20%) positivo para *Staphylococcus coagulasa* negativo.
- El rango de hemocultivos fue de 2 a 3 con un promedio de 2.5 hemocultivos por paciente; en el paciente con positividad se requirieron tomar 3 hemocultivos para aislarse el germen.

2. Urocultivos

- Se tomaron 3 urocultivos que se reportaron negativos

3. Coprocultivos

- Se tomó 1 coprocultivo, negativo.

4. Exudados faríngeos

-Se tomó 1 exudado faríngeo positivo:

1 *Escherichia coli*

5. Otros cultivos

-1 punta de catéter positivo para *Enterobacter cloacae*.

ANTIBIOTICOS

-Se utilizaron 7 antibióticos, con un rango de 3 a 4, promedio y mediana de 3.5 antibióticos por paciente.

-Se utilizaron 4 esquemas en 2 pacientes con rango de 1 a 3, promedio y mediana de 2 esquemas por paciente.

-Los esquemas antibióticos se distribuyeron:

1 esquema: 1 paciente (50%)

2 esquemas: 1 paciente (50%)

-En ningún paciente se utilizó cefalotina-amikacina.

-En ninguno de los pacientes en este ingreso se utilizó ceftazidima en los esquemas antibióticos.

-Los días de antibiótico tuvieron un rango de 10 a 11 días, promedio y mediana de 10.5 días de antibiótico por paciente.

ESTANCIA HOSPITALARIA

-Los días de estancia hospitalaria fueron de 11 a 12, promedio y mediana de 11.5 días por paciente.

-No se tuvieron defunciones en este ingreso.

INGRESO 12 (n=2)

-Uno de los 2 pacientes (50%) ingresó en el día 7 posterior a la quimioterapia.

-El rango de días postquimioterapia para su ingreso fue de 7 a 8, con un promedio y una mediana de 7.5 días.

-El número de leucocitos al ingreso tuvo un rango de 1,000 a 17,000, con un promedio y mediana de 1,350; sólo en 1 paciente se tuvo cuenta de neutrófilos totales siendo de: 30 NT

INFECCIONES

-Se tuvieron 4 eventos de infecciones en 2 pacientes durante este ingreso, 2 eventos por paciente:

1 diarrea

1 sinusitis

1 choque séptico

1 infección vías urinarias

*El paciente con diarrea desarrolló choque séptico y el paciente con sinusitis tuvo además infección de vías urinarias.

*Los eventos de choque séptico representaron el 25% de los eventos infecciosos y el 50% de los pacientes en este ingreso.

CULTIVOS

1. Hemocultivos

-Se tomaron 4 hemocultivos, de los cuales 3 fueron periféricos y sólo 1 central, todos se reportaron negativos. El rango de hemocultivos periféricos fue de 1 a 2, con un promedio y mediana de 1.5 hemocultivos por paciente.

2. Urocultivos

-Se tomaron 2 urocultivos, negativos.

3. Coprocultivos

-Se realizó 1 coprocultivo, negativo.

4. Líquido cefalorraquídeo

-Se reportó 1 cultivo de líquido cefalorraquídeo, negativo.

5. Otros cultivos

-Se cultivó 1 punta de catéter, 1 punta de sonda Foley, ambos negativos.

ANTIBIOTICOS

-El número de esquemas antibióticos utilizados fue de 2, 1 por paciente, con 4 antibióticos totales, 2 por paciente. Se utilizaron como esquemas iniciales cefuroxime-amikacina y cefotaxime-amikacina respectivamente, no se requirieron cambios.

-En ambos pacientes se administraron antibióticos sólo durante 1 día intrahospitalariamente.

ESTANCIA HOSPITALARIA

-Los días de estancia hospitalaria totales fueron de 4, con un promedio de 2 días por paciente.

DEFUNCIONES

-Se tuvo 1 defunción con diarrea y choque séptico, reportándose todos los cultivos negativos, recibiendo cefotaxime-amikacina como único esquema antibiótico.

INGRESO 13 (n=1)

-Su ingreso fue al día 13 postquimioterapia, con una cuenta de leucocitos a su ingreso de 1000, 140 neutrófilos totales.

-Sólo se reportó 1 evento de infección en este paciente, siendo el foco una faringoamigdalitis.

-Se tomó sólo 1 hemocultivo periférico además de 1 urocultivo, 1 coprocultivo y un exudado faríngeo con resultados negativos.

-Se utilizó en este paciente sólo 1 esquema antibiótico a base de cefalotina-amikacina con adecuada respuesta al mismo, con un día de antibióticos y 2 días de estancia intrahospitalaria.

-No se tuvieron defunciones.

INGRESO 14 (n=1)

-Su ingreso fué al 7º día postquimioterapia, leucocitos a su ingreso de 1800, 720 neutrófilos totales.

-Se tuvieron 2 focos infecciosos: neumonía y faringoamigdalitis.

-Se tomaron: 1 hemocultivo periférico, 1 urocultivo, 1 exudado faríngeo, todos negativos.

-Se utilizó 1 esquema antibiótico en este paciente: cefuroxime-amikacina, con un total de 2 días de antibióticos y 3 días de estancia hospitalaria.

-No se tuvieron defunciones.

DEFUNCIONES

-Se tuvieron 13 defunciones entre los 100 pacientes estudiados.

-El rango de leucocitos al ingreso fue de 100 a 32,900; sólo en 4 de ellos se realizó cuenta de neutrófilos totales siendo en todos <500 NT.

-Las cuentas de leucocitos totales en los pacientes fueron:

4 pacientes <500LT, 2 pacientes < 1,000 leucocitos totales

-Sólo 1 de los pacientes tuvo una cuenta de leucocitos de 79,400 leucocitos pero con abundantes blastos.

-Los focos infecciosos al ingreso de estos pacientes fueron:

3 diarrea

2 neumonía

2 sin foco evidente

2 colitis neutropénica (CNTP)

2 abscesos tejidos blandos

1 íleo infeccioso

1 otitis media aguda

1 choque mixto

1 celulitis (probable gangrena de Fournier)

1 celulitis

-7 de los pacientes tuvieron choque séptico a su ingreso, el resto lo presentó durante su estancia intrahospitalaria, siendo en todos los casos la causa de la defunción choque séptico, CID, choque hipovolémico y falla orgánica múltiple. Sólo en 1 de los pacientes no se identificó un evento infeccioso como causa de muerte, sino infiltración a sistema nervioso central y paro cardiorrespiratorio secundario.

-Se tuvieron hemocultivos positivos en 6 pacientes, siendo:

1 *Staphylococcus aureus* (neumonía + íleo infeccioso)

2 *Staphylococcus coagulasa* negativo (1 sin foco, 1 neumonía + celulitis + CNTP)

1 *Pseudomonas aeruginosa* (absceso tejidos blandos)

1 *Serratia sp* (gangrena Fournier)

1 *Escherichia coli* + *Klebsiella pneumoniae* (absceso tejidos blandos)

-En el paciente sin foco evidente en el que se aisló *Staphylococcus coagulasa* negativo, se aisló el mismo germen + *Enterococcus sp* en cultivo de broncoaspirado.

-En el paciente con absceso de tejidos blandos con aislamiento en 2 hemocultivos de *Escherichia coli* + *Klebsiella pneumoniae*, se tuvieron también 2 cultivos de secreción positivos para *Escherichia coli* y 2 urocultivos positivos para *Enterococcus sp* + levaduras.

-En el paciente con infección de tejidos blandos con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en el hemocultivo, tuvo además aislamiento de un bacilo gram negativo no fermentador en el cultivo de sonda pleural y en exudado faríngeo, siendo en este último positivo además para *Citrobacter freundii*.

-En el paciente con gangrena de Fournier con aislamiento de *Serratia sp* en hemocultivo, se aisló el mismo germen en 4 urocultivos (con *Klebsiella pneumoniae*), 1 cultivo de secreción y 1 cultivo de punta de catéter. Tuvo además otro cultivo de secreción positivo para *Staphylococcus aureus*.

-En uno de los pacientes sin foco evidente con hemocultivos negativos, se aisló únicamente *Staphylococcus coagulasa* negativo de un urocultivo.

-En uno de los pacientes con diarrea a su ingreso y hemocultivos negativos, se aisló *Escherichia coli* en un urocultivo.

-Los pacientes con hemocultivos negativos tuvieron un rango de 2 a 6 hemocultivos tomados, siendo en los pacientes con positividad el rango de 6 a 14 hemocultivos tomados.

-Los esquemas antibióticos administrados tuvieron un rango de 1 a 5, con un rango de 2 a 9 antibióticos empleados, siendo en 3 pacientes cefalotina-amikacina el primer esquema, en 2 de ellos sin foco evidente y en 1 con diarrea, requiriendo todos cambio de esquema.

-Sólo en 1 paciente se utilizó ceftazidima como primer esquema, siendo su foco infeccioso absceso de tejidos blandos (con aspecto necrótico); en 3 pacientes se utilizó como segundo esquema, en 1 como 3er esquema y en 1 como 4º esquema.

-El rango de días de estancia antes de la defunción fue de 1 a 30, con un promedio de 8.75 días.

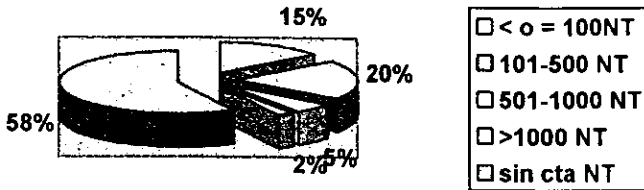
-El rango de tiempo posterior al diagnóstico para la defunción fue de 12 días a 35 meses; el 38.4% falleció dentro del primer mes después del diagnóstico (5 pacientes de 13), el 15% (2 pacientes) fallecieron después del primer mes y antes de los 6 meses posteriores al diagnóstico y el resto (6 pacientes), representando el 46%, fallecieron después del año posterior al diagnóstico, teniendo un promedio de supervivencia de 7.8 meses.

RESULTADOS GLOBALES

- Se analizaron un total de 100 expedientes de pacientes con leucemia linfoblástica aguda L1, de los cuales 93 tuvieron 1 o más ingresos por neutropenia y fiebre.
- Se tuvieron un total de 296 ingresos por neutropenia y fiebre.
- Del total de los 296 ingresos se observó que en 204 (68.9%) los pacientes ingresaron en el día 7 postquimioterapia o antes.
- El promedio de leucocitos al ingreso fue de 2,479.

NEUTROFILOS

- En 125 eventos (42.2%) se tuvo cuenta de neutrófilos totales.
- En 43 eventos la cuenta de neutrófilos fue igual o menor a 100 NT; en 60 eventos mayor a 100 NT pero menor a 500 NT; en 16 eventos mayor a 500 NT pero menor a 1,000 NT y sólo en 6 eventos la cuenta de neutrófilos totales fue mayor a 1,000.



EVENTOS INFECCIOSOS

-Se tuvieron un total de 470 eventos infecciosos durante los 296 ingresos por neutropenia y fiebre.

-Las principales causas de infección en este grupo de pacientes fueron:

1° faringoamigdalitis- 63 eventos

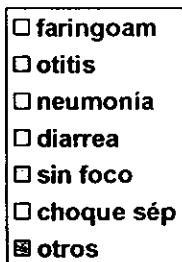
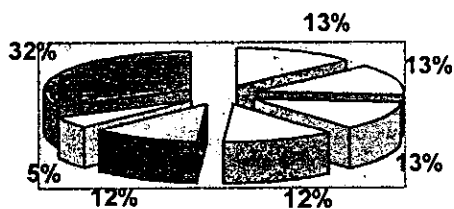
2° otitis- 61 eventos

3° neumonia- 59 eventos

4° diarrea- 58 eventos

5° sin foco evidente- 56 eventos

6° choque séptico- 24 eventos



CULTIVOS

-Los gérmenes aislados en los diferentes cultivos fueron:

A. Hemocultivos- Total de 672, 40 positivos (5.9% positividad)

1° *Pseudomonas aeruginosa*- 11 cultivos

2° *Staphylococcus aureus*- 8 cultivos

3° *Escherichia coli*- 4 cultivos

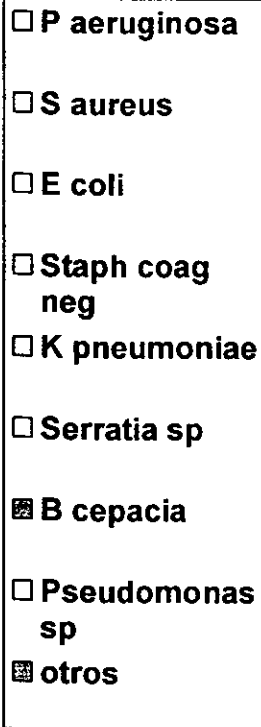
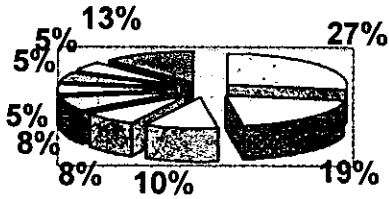
4° *Staphylococcus coagulans* negativo- 3 cultivos

5° *Klebsiella pneumoniae*- 3 cultivos

6° *Serratia sp*- 2 cultivos

7° *Burkholderia cepacia*- 2 cultivos

8° *Pseudomonas sp*- 2 cultivos



B. Urocultivos- Total de 399, 22 positivos (5.5% de positividad)

- 1° Levaduras- 27.2%
- 2° *Escherichia coli*- 18%
- 3° *Enterococcus sp*- 18%
- 4° *Klebsiella penumoniae*- 13.6%
- 5° *Staphylococcus coagulasa negativo*- 9%

C. Coprocultivos- Total de 145, 27 positivos (18.6% positividad)

- 1° Levaduras- 29.6%
- 2° *Pseudomonas aeruginosa*- 18.5%
- 3° *Escherichia coli*- 14.8%
- 4° *Enterobacter cloacae*- 7.4%

D. Exudados faríngeos- Total 73, 11 positivos (15% positividad)

- 1° *Streptococcus b hemolitico grupo G*- 27.2%
- 2° Levaduras- 18%
- 3° *Haemophilus sp*- 18%
- 4° *Pseudomonas aeruginosa*- 9%
- 5° *E coli*, *E cloacae*, *K oxytoca*- 27%

E. Secreción de abscesos- Total 64, 18 positivos (28.1%)

- 1° *Pseudomonas aeruginosa*- 22.2%
- 2° *Escherichia coli*- 22.2%
- 3° *Staphylococcus aureus*- 16.6%
- 4° *Serratia sp*- 16.6%
- 5° *Staphylococcus coagulasa negativo*- 11.1%
- 6° *Enterococcus sp*- 11.1%

F. Cultivos de punta de catéter- Total 25, 9 positivos (36%)

- 1° *Staphylococcus coagulasa negativo*- 5 cultivos (20%)
- 2° *Staphylococcus aureus*- 1 cultivo (11.1%)
 - Enterobacter cloacae*- 1 cultivo 11.1%
 - Serratia sp*- 1 cultivo (11.1%)
 - Enterococcus sp*- 1 cultivo (11.1%)

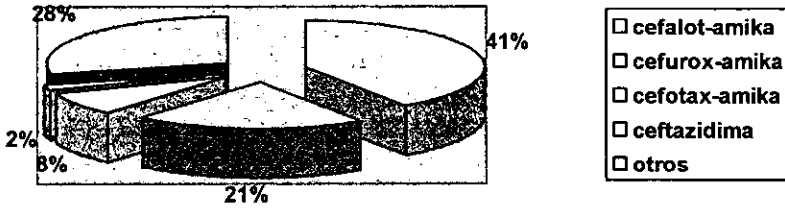
-De los 8 pacientes con aislamiento positivo en hemocultivos para *Pseudomonas aeruginosa*, 7 (87.5%) presentaron choque séptico, representando el 29% de todos los eventos de choque séptico.

-En 158 eventos se tomó sólo 1 hemocultivo (53.3%) y ninguno resultado positivo.

-En 138 eventos de hospitalización se tomaron 2 o más hemocultivos, en todos los pacientes en los que se tomaron 2 hemocultivos se reportaron negativos, y de los pacientes a los que se les tomaron 3 o más hemocultivos, salieron positivos en 43.4%

ESQUEMAS ANTIBIOTICOS INICIALES

- Los esquemas antibióticos empíricos utilizados en los 296 ingresos consistieron en:
 - Cefalotina-amikacina en 120 ingresos requiriendo cambio de esquema 55 de ellos (45.8%)
 - Cefuroxime-amikacina en 62 ingresos requiriendo cambio de esquema 17 de ellos (27.4%)
 - Cefotaxime-amikacina en 24 ingresos requiriendo cambio de esquema 5 de ellos (20.8%)
- En total se utilizaron estos 3 esquemas en 206 ingresos (69.5%), requiriendo cambio de esquema 77 de ellos (37.3%)
- Sólo en 6 eventos se utilizó ceftazidima dentro del esquema antibiótico inicial.
- Del total de 296 eventos de hospitalización se aisló *Pseudomonas aeruginosa* en 12 eventos (4% del total de eventos infecciosos)



DEFUNCIONES

- Se tuvieron 13 defunciones.
- Sólo en 4 de ellos se realizó cuenta de neutrófilos totales siendo en todos <500 NT.
- Se tuvieron 29 eventos de infección en las defunciones durante su último ingreso, siendo los focos infecciosos:
 - 1° diarrea- 10.3% de eventos
 - 2° neumonía- 6.8% de eventos
 - sin foco infeccioso evidente- 6.8% de eventos
 - colitis neutropénica- 6.8% de eventos
 - abscesos de tejidos blandos- 6.8% de eventos
- Siete pacientes (53.8%) tuvieron choque séptico a su ingreso, el resto lo presentó durante su estancia intrahospitalaria.
- En todos, excepto 1 paciente, la causa de la defunción fué choque séptico, coagulación intravascular diseminada, choque hipovolémico y falla orgánica múltiple.
- En el 46.1% de los pacientes con defunción se reportaron hemocultivos positivos, siendo los gérmenes:
 - 1° *Staphylococcus coagulasa* negativo- 33.3% de hemocultivos positivos
 - 2° *Pseudomonas aeruginosa*- 16.6%
 - Serratia sp*- 16.6%
 - Escherichia coli* + *Klebsiella pneumoniae*- 16.6%
- Los 3 pacientes en quienes se utilizó cefalotina-amikacina como primer esquema, requirieron cambio de esquema.
- Sólo en 1 paciente (7.6%) se utilizó ceftazidima como primer esquema, teniendo un absceso de tejidos blandos (con aspecto necrótico)
- El 38.4% de los pacientes fallecieron dentro del primer mes después del diagnóstico, el 15% falleció después del primer mes y antes de los 6 meses posteriores al diagnóstico y el 46% falleció después del año posterior al diagnóstico, con un promedio de sobrevivida de 7.8 meses.
- La tasa de mortalidad fue de 8.19 por 100 pacientes/año.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES:

1. Los gérmenes aislados en el Hospital Infantil de México en pacientes con neutropenia y fiebre no difieren de lo reportado en la literatura mundial para países de primer mundo. Esto contrasta con reportes previos a nivel nacional donde se refiere que el germen más frecuentemente aislado en este grupo de pacientes es *Staphylococcus sp* y otras enterobacterias como principales agentes y no consideran a *Pseudomonas aeruginosa* como causa principal.
2. El foco infeccioso más frecuente es faringoamigdalitis aunque sólo se documenta positividad en el 15% de los exudados faríngeos, lo que puede hacer pensar en un sobrediagnóstico y por lo tanto un incremento en los casos de neutropenia y fiebre sin foco evidente.
3. *Pseudomonas aeruginosa* constituye el germen más frecuentemente aislado en hemocultivos y cultivos de secreción en pacientes con leucemia linfoblástica aguda L1 que cursan con neutropenia y fiebre.
4. El segundo germen más aislado en hemocultivos fue *Staphylococcus aureus*, por lo que no se proporciona una cobertura adecuada con el esquema inicial más utilizado.
5. El esquema antibiótico inicial más utilizado es cefalotina-amikacina, sin embargo los pacientes con adecuada respuesta al mismo presentaron como evento infeccioso faringoamigdalitis o neutropenia y fiebre sin foco evidente; en ninguno se reportó una infección distinta a éstas o grave.
6. En todos los pacientes con cefalotina-amikacina como esquema inicial en quienes se identificó posteriormente foco se requirió el cambio de antibiótico por mala evolución clínica.
7. La toma de 1 a 2 hemocultivos por paciente no es suficiente para el aislamiento de gérmenes en los mismos. Los pacientes con positividad tuvieron 3 o más hemocultivos.
8. Sólo en 4.3% de los pacientes se utilizó ceftazidima como esquema inicial a pesar de que el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* representó el 27.5% de la positividad de los hemocultivos.
9. *Staphylococcus coagulasa negativo* se aisló sólo en 3 hemocultivos, por lo que el uso de vancomicina no se justifica como esquema inicial, esto concuerda con lo reportado en la literatura mundial.

REFERENCIAS

1. Berg S, Poplack D: Complications of leukemia. *Ped Rev* 12, 10:313-319, 1991.
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 64:328-340, 1966.
3. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, et al: Empirical therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 284:1061-1065, 1971.
4. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al: Duration of empirical antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 67:194-200, 1979.
5. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al: Empirical antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 72:101-111, 1982.
6. Joshi JH, Schimpff SC, Tenney JH, et al: Can antibacterial therapy be discontinued in persistently febrile granulocytopenic cancer patients? *Am J Med* 76:450-457, 1984.
7. Di Nubile MJ: Stopping antibiotic therapy in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 108:289-292, 1988.
8. Anaissie EJ, Vadhan-Raj S: Is it time to redefine the management of febrile neutropenia in cancer patients? *Am J Med* 98:221-231, 1995.
9. Bullock W: *The History of Bacteriology*. New York, Dover Publications, 1979, p259.
10. Spaet TH, Damesher W: Chronic hypoplastic neutropenia. *Am J Med* 13:35-45, 1952.
11. Kostmann R: Infantile genetic agranulocytosis. *Acta Paediatr (Stockholm)* 45:3S-78S, 1956.
12. Silver RT, Beal GA, Schneiderman MA, et al: The role of the mature neutrophil in bacterial infections in acute leukemia. *Blood* 12:814-821, 1957.
13. Browne EA, Marcus AJ: Chronic idiopathic neutropenia. *N Engl J Med* 262:795-798, 1960.
14. Baker RD: Leukopenia and therapy in leukemia as factors predisposing to fatal mycoses: Mucormycosis, aspergillosis, and cryptococcus. *Am J Clin Pathol* 37:358-373, 1962.
15. Miller SP, Shanbrom E: Infectious syndromes of leukemias and lymphomas. *Am J Med Sci* 246:420-428, 1963.
16. Freifeld A, Hathorn J, Pizzo P. Infectious complications in the pediatric cancer patient. In: Pizzo P, Poplack D, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott Co; 1993. p 987-1020.
17. Pizzo P. Granulocytopenia and cancer therapy. *Cancer*. 54:2649-2661, 1984.
18. Picazo JJ, Tieffenberg JA. Rationale of the conference. *Int J Hematol* 1988; 68 Supl 1:S7-8.

19. Caltenco-Serrano R, Gómez-Barreto D, cols: Manejo del paciente neutropénico febril. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 57,7: 404-415, 2000.
20. Jones RN. Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 29:495-502, 1999.
21. Rocha-Rivera JA, Peredo-Pinto H, Caltenco-Serrano R, Espinoza-de los Monteros LH, Pérez-Miravete A, Martínez-Avalos A, et al. Riesgo de desarrollar bacteremia por bacilos gramnegativos multirresistentes en pacientes pediátricos oncológicos. Estudio de cohorte (En prensa).
22. Y
23. Schimpff SC, Hahn DM, Broulillet MD, et al: Comparison of basic infection prevention techniques, with standard room reverse isolation or reverse isolation plus added air filtration. *Leuk Res* 2:231-240, 1978.
24. Schimpff SC, Gaya H, Klastersky J, et al: Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. *J Infect Dis* 137:14-29, 1978.
25. Dale DC, Guerry D IV, Wewerka JR, et al: Chronic neutropenia. *Medicine* 58:128-144, 1979.
26. Jones PG, Rolston KV, Fainstein V, et al: Aztreonam therapy in neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 81:243-248, 1986.
27. Bodey GP, Fainstein V, Elting LS, et al: b-lactam regimens for the febrile neutropenic patient. *Cancer* 65:9-16, 1990.
28. Rolston, KV, Berkley P, Bodey GP, et al: A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 152:283-291, 1992.
29. Rahiala J, Perkkio M, Riikonen P: Infections occurring during the course of anticancer chemotherapy in children with ALL: A retrospective analysis in 59 patients. *Pediatr Hematol Oncol* 15:165-174, 1998.
30. Jones GR, Konsler GK, Pusek SN: Infection risk factors in febrile neutropenic children and adolescents. *Pediatr Hematol Oncol* 13:217-229, 1996.
31. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, et al: Fever in the pediatric and young adult patients with cancer: A prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 61:163-165, 1982.
32. Rubin M, Hathorn JW, Marshall D, et al: Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. *Ann Intern Med* 108:30-35, 1988.
33. Schimpff SC: Empirical antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 80:13S-20S, 1986.
34. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, et al: The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk of bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 77:791-798, 1996.
35. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, et al: Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: A randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 13:165-176, 1995.
36. Hersh EM, Bodey GP, Nies BA, et al: Causes of death in acute leukemia: A ten year study of 414 patients from 1954-1963. *JAMA* 193:105-109, 1965.
37. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al: Qualitative relationships between circulating leukocyte and infection in patients with acute leukemia. *Am J Med* 64:328-340, 1966.
38. Whitecar JP Jr, Bodey GP, Luna M: *Pseudomonas* bacteremia in cancer patients. *Am J Med Sci* 260:216-223, 1970.

39. Sickler EA, Greene WH, Wiernik PH: Clinical presentation of infection in granulocytopenia patients. *Arch Intern Med* 135:715-719, 1975.
40. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al: 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 25:551-573, 1997.
41. Schimpff S, Scott DA, Wade JC: Infections in cancer patients: Some controversial issues. *Support Care Cancer* 2:94-104, 1994.
42. Ingram J, Weitzman S, Greenberg ML, et al: Complications of indwelling venous access lines in the pediatric hematology patient: A prospective study of external venous catheters and subcutaneous ports. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 13:130-136, 1996.
43. Mackall C, Fleister T, Brown M, et al: Age thymopoiesis and CD4+ T-lymphocyte regenerations after intensive chemotherapy. *N Engl J Med* 332:143-149, 1995.
44. Van de Meer J: Defects in host defense mechanisms, in Rubin R, Young L (eds): *Clinical Approach to Infections in the Compromised Host* (ed2). New York, NY, Plenum, 1994, pp33-66.
45. Shenep JL: Combination and single-agent empirical antibacterial therapy for febrile cancer patients with neutropenia and mucositis. *National Cancer Institute Monograph* 9:117-122, 1990.
46. Schimpff SC, Young VM, Greene WH, et al: Origins of infection in acute nonlymphocytic leukemia: Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med* 77:707-714, 1972.
47. Keusch GT: Nutrition and infections. *Compr Ther* 8:7-15, 1982.
48. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, et al: The identification of febrile neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 77:791-798, 1996.
49. Aquino VM, Tkaczewski I, Buchanan GR: Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. *Clin Infect Dis* 25:74-78, 1997.
50. Charnas R, Ridolfi Luthi A, Ruch W: Once daily ceftriaxone plus amikacin vs three times daily ceftazidime plus amikacin for treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 16:346-353, 1997.
51. Rubin M, Hathorn JW, Pizzo PA: Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. *Cancer Invest* 6:167-184, 1988.
52. Bodey GP, Elting LS, Narro J, et al: An open trial of cefoperazone plus sulbactam for the treatment of fever in cancer patients. *J Antimicrob Chemoter* 32:141-152, 1993.
53. Talcott JZ, Finberg R, Mayer RJ, et al: The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification on a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 148:2561-2568, 1988.
54. Talcott JA, Siegal RD, Finberg R, et al: Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 10:316-322, 1992.
55. Rolston KVI: Risk assessment, and risk-based therapy in febrile neutropenic patients. *Eur Clin Microbiol Infect Dis* 17: 461-463, 1998.
56. Quadri T, Brown A: Infectious complications in the critically ill patient with cancer. *Semin Oncol* 27,3: 335-346, 2000.
57. Kavanaugh KT, Parham DM, Hughes WT, et al: Fungal sinusitis in immunocompromised children with neoplasias. *Am Otol Rhinol Laryngol* 100:331-336, 1991.

58. Levine SJ: An approach to the diagnosis of pulmonary infections in immunosuppressed patients. *Semin Respir Infect* 7:81-95, 1992.
59. Glenn J, Cotton D, Wesley R, et al: Anorectal infections in patients with malignant diseases. *Rev Infect Dis* 10:42-52, 1998.
60. Sloas MM, Flynn PM, Kaste SC, et al: Typhlitis in children with cancer: A 30 year experience. *Clin Infect Dis* 17:484-490, 1993.
61. Wolfson JS, Saber AJ, Rubin RH: Dermatologic manifestations of infections in the compromised host. *Am Rev Med* 34:205-217, 1983.
62. Bisbe J, Gatell J, Puig J, Martínez JA, de Anta Jimenez M, Soriano E. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: univariate and multivariate analyses of factors influencing the prognosis in 133 episodes. *Rev Infect Dis* 10:629-35, 1988.
63. Bodey GP, Bolivar R, Fainstein V, Jadeja L. Infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Infect Dis* 5:279-313, 1983.
64. Carey CF, Dall L: Diagnosis of cellulitis in the compromised host. *Can J Infect Dis* 1:133-135, 1990.
65. Raad I: Intravascular catheter-related infection. *Lancet* 351:893-898, 1998.
66. Elishoov H, Or R, Strauss N, et al: Nosocomial colonization, septicemia, and Hickman/Broviac catheter-related infections in bone marrow transplant recipients. A 5-year prospective study. *Medicine* 77:83-101, 1998.
67. Engelhard D, Elishoov H, Strauss N, et al: Nosocomial coagulase-negative staphylococcal infections in bone marrow transplantation recipients with central vein catheter: A 5 year prospective study. *Transplantation* 61:430-434, 1998.
68. EORTC: Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 119:584-593, 1993.
69. Paganini H, Bologna R, Debbag R, et al: Fever and neutropenia in children with cancer in one pediatric hospital in Argentina. *Pediatr Hematol Oncol* 15:405-413, 1998.
70. Awada A, van der Auwera P, Meunier F, et al: Streptococcal and enterococcal bacteremia in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 15:33-48, 1992.
71. Aledo A, Heller G, Ren L, et al: Septicemia and septic shock in pediatric patients: 140 consecutive cases on a pediatric hematology-oncology service. *J Pediatr Hematol Oncol* 20:215-221, 1998.
72. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, et al: Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 325:1274-1277, 1991.
73. Warnock DW: Fungal infections in neutropenia: Current problems and chemotherapeutic control. *J Antimicrob Chemother* 541:95-105, 1998.
74. Cotton DJ, Yolken RH, Hiemenz JW: Role of respiratory viruses in the etiology of fever occurring during chemotherapy-induced granulocytopenia. *Pediatr Res* 18:272A, 1984 (abstr).
75. Wood MJ: Viral infections in neutropenia: Current problems and chemotherapeutic control. *Br Soc Antimicrob Chemother* 41:81-93, 1998.
76. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al: *Pneumocystis carinii* pneumonia: A comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* 100:663-671, 1984.
77. Bodey GP, Rodríguez V, Chang HY, et al: Fever and infection in leukemic patients: A study of 494 consecutive patients. *Cancer* 41:1610-1615, 1978.

78. Hildebrand FL, Rosenow EC, Haberman TM, et al: Pulmonary complications of leukemia. *Chest* 9:1233-1238, 1990.
79. Hagenssee ME, Bauwens JE, Kjos B, et al: Brain abscess following marrow transplantation: Experience at the Fred Hutchinson Cancer Research Center. *Clin Infect Dis* 19:402-408, 1994.
80. Pannuti CS, Gingrich RD, Pfaller MA, et al: Nosocomial pneumonia in adult patients undergoing bone marrow transplantation: A 9-year study. *J Clin Oncol* 9:77-82, 1991.
81. Walsh TJ: Management of immunocompromised patients with evidence of an invasive mycosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 7:1003-1008, 1993.
82. Bodey GP: Fungal infections complicating acute leukemia. *J Chron Dis* 19:667-672, 1966.
83. DeGregorio MW, Lee WM, Linker CA, et al: Fungal infections in patients with acute leukemia. *Am J Med* 73:543-548, 1982.
84. Whimbey E, Couch RB, Englund JA, et al: Respiratory syncytial virus pneumonia in hospitalized adult patients with leukemia. *Clin Infect Dis* 21:376-379, 1995.
85. Whimbey E, Champlin RE, Couch RB, et al: Community respiratory virus infection among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 22:778-782, 1996.
86. Quagliarello VJ, Scheld WM: Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 336:708-716, 1997.
87. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al: Acute bacterial meningitis in adults: A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 328:21-28, 1993.
88. Talan DA, Zibulewsky J: Relationship of clinical presentation to time to antibiotics for the emergency department management of suspected bacterial meningitis. *Ann Emerg Med* 22:1738-1748, 1993.
89. Pruitt AA: Infections of the nervous system. *Neurol Clin North Am* 16:419-447, 1998.
90. Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics*. 80:465-472, 1987.
91. Patrick ChC, Shenep JL. Outpatient management of the febrile neutropenic child with cancer. *Adv Pediatr Infect Dis* 14:29-47, 1999.
92. Chanock SJ. A review of antibacterial and antifungal therapy in the febrile child with neutropenia induced by antineoplastic therapy. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 4:459-72, 1997.
93. Pizzo PA. Fever in the immunocompromised patient. *N Engl J Med* 341: 893-900, 1999.
94. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 328:1323-32, 1993.
95. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al: 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 25:551-573, 1997.
96. Patrick C: Outpatient management of the febrile neutropenic child with cancer. *Adv Ped Inf Dis* 14: 29-46, 1999.
97. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al: 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 25:551-573, 1997.

98. Talcott JA, Whalen A, Clark J, et al: Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: A pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 12:107-114, 1994.
99. Martino P, Girmenia C, Raccach R, et al: Single daily dose ceftriaxone plus amikacin treatment of febrile episodes in neutropenic patients attending day hospital for hematologic malignancies. *Oncology* 49:49-52, 1992.
100. Mustafa MM, Aquino VM, Pappo A, et al: A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk of bacteremia. *J Pediatr* 128:847-849, 1996.
101. Preis S, Gobel U, Jurgens H: Outpatient treatment with ceftriaxone alone or in combination with teicoplanin in febrile neutropenic children and adolescents with cancer. *J Pediatr* 130:500-501, 1997.
102. Sahu S, Bapna A, Pai SK, et al: Outpatient antimicrobial protocol for febrile neutropenia: A nonrandomized prospective trial using ceftriaxone, amikacin and oral adjuvant agents. *Pediatr Hematol Oncol* 14:205-211, 1997.
103. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, et al: Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. 71:3640-3646, 1993.
104. Rolston KVI, Rubenstein EB, Freifeld A: Early empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. *Infect Dis Clin North Am* 10:223-237, 1996.
105. Lau RC, King SM, Richardson SE: Early discharge of pediatric febrile neutropenic cancer patients by substitution of oral for intravenous antibiotics. *Pediatr Hematol Oncol* 11:417-421, 1994.
106. Malik IA, Khan WA, Aziz Z, et al: Self administered antibiotic therapy for chemotherapy-induced, low-risk febrile neutropenia in patients with nonhematologic neoplasms. *Clin Infect Dis* 19:522-527, 1994.
107. Malik IA, Khan WA, Karim M, et al: Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: Results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 98:224-231, 1995.
108. Aquino VM, Tkaczewski I, Buchanan GR: Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. *Clin Infect Dis* 25:74-78, 1997.
109. Cohen KJ, Leamaer K, Odom L, et al: Cessation of antibiotics regardless of ANC is safe in children with febrile neutropenia: A preliminary prospective trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 17:325-330, 1995.
110. Santolaya ME, Villaruel M, Avendaño LF, et al: Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: A prospective study. *Clin Infect Dis* 25:92-97, 1997.
111. Mullen CA, Buchanan GR: Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: Identification and management of the low-risk patient. *J Clin Oncol* 8:1998-2004, 1990.
112. Shenep JL, Hughes WT, Roberson PK, et al: Vancomycin, ticarcillin and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N Engl J Med* 319:1053-1058, 1988.
113. Griffin TC, Buchanan GR: Hematologic predictors of bone marrow recovery in neutropenic patients hospitalized for fever: Implications for discontinuation of antibiotics and early discharge from the hospital. *J Pediatr* 121:28-33, 1992.

114. Bash RO, Katz JA, Cash JV, et al: Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 74:189-196, 1994.
115. Aquino VM, Buchanan GR, Tkaczewski I, et al: Safety of early hospital discharge of selected febrile children and adolescents with cancer with prolonged neutropenia. *Med and Pediatr Oncol* 28:191-195, 1997.
116. Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, et al: Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empirical antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition. *J Pediatr* 124:703-708, 1994.
117. American Society of Clinical Oncology Ad Hoc Colony Stimulating Factor Guideline Expert Panel: Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 12:2471-2508, 1994.
118. Freifeld A, Pizzo P: Colony-stimulating factors and neutropenia: Intersection of data and clinical relevance. *J Natl Cancer Inst* 87:781-782, 1995.