



**HOSPITAL DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

TÍTULO:

**MICROORGANISMOS AISLADOS DE HEMOCULTIVOS DE
PACIENTES CON LEUCEMIA Y NEUTROPENIA FEBRIL DEL
HOSPITAL DEL NIÑO “DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”.**

ALUMNO:

DRA. IRINA ISABEL VERA GRACIA.

ASESOR:

**DRA. ANDREA ELLIS IRIGOYEN.
DRA. MARCELA VARGAS VALLEJO.
DRA. ALINA ARGÜELLES GUERRERO.
DRA. LEOVA PACHECO GIL.**



Villahermosa, Tabasco. Septiembre del 2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



**HOSPITAL DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

TÍTULO:

**MICROORGANISMOS AISLADOS DE HEMOCULTIVOS DE
PACIENTES CON LEUCEMIA Y NEUTROPENIA FEBRIL DEL
HOSPITAL DEL NIÑO “DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”.**

ALUMNO:

DRA. IRINA ISABEL VERA GRACIA.

ASESOR:

DRA. ANDREA ELLIS IRIGOYEN.
DRA. MARCELA VARGAS VALLEJO.
DRA. ALINA ARGÜELLES GUERRERO.
DRA. LEOVA PACHECO GIL.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Dra. Irina Isabel Vera Gracia
FECHA: Septiembre del 2008.

Villahermosa, Tabasco. Septiembre del 2008.

RESUMEN

La neutropenia es el factor que predispone con mayor frecuencia a la infección en el paciente con cáncer. Por lo que es de gran importancia su reconocimiento y manejo, para obtener un mejor pronóstico del paciente. Por lo que se han realizado desde hace más de 10 años a nivel internacional consensos para establecer su estudio, diagnóstico y manejo adecuados. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA 2002) define la neutropenia como el recuento de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$, o $<1.000/\text{mm}^3$ y que tienda a disminuir de 500, y la fiebre como una toma aislada de temperatura $> 38,3^\circ$ o $\geq 38^\circ$ al menos durante una hora. La incidencia de los patógenos es muy variable de un centro a otro y dependerá de la prevalencia de los mismos en la comunidad o en el área hospitalaria.

El objetivo general de la investigación es identificar los gérmenes aislados en hemocultivos de pacientes con diagnóstico de leucemia hospitalizados y que presentan neutropenia febril, en el Hospital del niño "Rodolfo Nieto Padrón".

Para este fin, se realizaron hemocultivos a todos los pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril logrando el aislamiento de los microorganismos más frecuentes, teniendo en cuenta que la presencia de la neutropenia febril afecta al pronóstico de los pacientes con leucemia, se realizó un análisis de la asociación de la severidad de la neutropenia febril, los gérmenes identificados y la mortalidad, así como la severidad de la neutropenia febril, su duración y la estancia hospitalaria.

A partir de los resultados obtenidos se puede decir que el identificar los gérmenes más frecuentes en los episodios de neutropenia febril de los pacientes con leucemia aguda nos ayuda a establecer un manejo más adecuado de cobertura antimicrobiana y mejorar el pronóstico de este tipo de pacientes.

DEDICATORIA

A Dios:

Por la vida, por estar siempre a mi lado e iluminarme para tomar el mejor camino.

A mi madre:

María Teresa y Mamá Chabela porque son mis heroínas y que sin su amor, apoyo, enseñanzas, educación no hubiera podido ser lo que soy y hacer posible este hermoso sueño de ser Pediatra.

A mi amor:

José Felipe por todo su amor, paciencia y apoyo durante todo este tiempo. Te amo tanto. Gracias.

A mi hijo:

Nahim por ser la luz de mi vida y mi razón para seguir adelante, gracias bebé, te amo.

A mi padre, mis hermanos y mi tía Isabel:

Por todo su amor y apoyo que me han brindado al igual que a mi esposo pero sobre todo a mi hijo.

A mis tíos y primos:

Por estar siempre y darme todo su apoyo.

A mis amigos:

Gracias por su cariño y ese apoyo incondicional. Y por ser mi segunda familia lejos de mi casa. Los voy a extrañar por siempre.

A todos mis compañeros por su apoyo, por haber trabajado en tan grata cordialidad y respeto.

A mis hijos postizos del Hospital del niño por haberme hecho más alegre y ameno todos estos días. Y no sólo dejarme enseñarles sino por haberme dejado aprender de ellos.

A todos los médicos adscritos del Hospital del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” por toda su enseñanza.

A todos los pacientes del Hospital del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” por haberme enseñado que lo más importante es el ser humano y por permitirme aprender a través de ellos y querer ser mejor cada día.

ÍNDICE GENERAL

Resumen.	I
Antecedentes.	1
1. Marco Teórico.	3
1.1. Leucemias agudas.	3
1.2. Neutropenia Febril.	7
1.2.1. Tipo de gérmenes.	8
1.2.2. Evaluación del paciente.	11
1.2.3. Tratamiento.	14
2. Justificación.	17
3. Plantamiento del problema.	18
4. Objetivos.	19
4.1. Objetivo general.	19
4.2. Objetivos específicos.	19
5. Metodología.	20
5.1. Diseño del estudio.	20
5.2. Universo.	20
5.3. Muestra.	20
5.4. Definición de variables.	21
5.5. Criterios de inclusión.	22
5.6. Criterios de exclusión.	22
5.7. Método de recolección y base de datos.	22
5.8. Análisis estadístico.	22

5.9. Consideraciones éticas.	22
6. Resultados.	23
7. Discusión.	38
8. Conclusión.	40
9. Recomendaciones	42
10. Referencias bibliográficas.	43
11. Anexos.	47

ANTECEDENTES

El conocimiento de la neutropenia como el factor que predispone con mayor frecuencia a la infección en el paciente con cáncer, fue por primera vez reconocido en los años 60' asociándose a la quimioterapia. A inicios de la década de los 70' la introducción de la terapia antimicrobiana empírica precoz trajo consigo una importante disminución de la mortalidad por infecciones bacterianas^{1,2}.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA 2002) desde su consenso de 1990, define la neutropenia como el recuento de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$, o $<1.000/\text{mm}^3$ y que tienda a disminuir de 500, y la fiebre como una toma aislada de temperatura $>$ de $38,3^\circ$ o $\geq 38^\circ$ al menos durante una hora^{3,4}.

Los principales factores que condicionan la disminución absoluta del número de neutrófilos circulantes en los pacientes con leucemia son la infiltración tumoral de la médula ósea y/o los efectos tóxicos del tratamiento del cáncer^{1,3}. Esta situación se aprecia con mayor frecuencia en la leucemia que en los tumores sólidos.

En nuestra institución se han documentado 212 casos de pacientes con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda en los últimos cinco años; parte de esta población, ha cursado con neutropenia febril en algún período de su evolución.

Los agentes etiológicos identificados en las bacteriemias de los pacientes con episodios de neutropenia febril incluyen tanto cocos gram positivos como bacilos gram negativos^{4,5}. En los últimos años, muchos centros de atención han experimentado cambios en la etiología de las infecciones; en la década de

los 70' y principios de los 80', la frecuencia de las bacterias gram positivas aumentó marcadamente, transformándose en los patógenos predominantes de muchas instituciones^{5,6}.

En nuestra institución se realizó un estudio de investigación de noviembre de 1984 a noviembre de 1985, donde se estudiaron 12 episodios de neutropenia febril, teniendo como objetivo determinar la epidemiología de la sala de Hemato-oncología y establecer la eficacia de la terapéutica antimicrobiana utilizada en esa época⁷.

A lo largo de las dos últimas décadas se han logrado notables avances en el tratamiento del paciente neutropénico, dentro de lo más destacado es la reducción en la morbimortalidad por complicaciones infecciosas, como consecuencia de los progresos logrados en la prevención de las infecciones y en su tratamiento. El tratamiento empírico más eficaz en procesos febriles ha hecho que las infecciones por agentes etiológicos conocidos sean desplazadas por los fúngicos u otros agentes bacterianos con mayor resistencia a la terapéutica antimicrobiana, originando un incremento en la prevalencia de esta complicación^{8,9,10}.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. LEUCEMIAS AGUDAS

Las leucemias son un grupo de neoplasias malignas de los leucocitos de causa indeterminada, capaces de infiltrar cualquier parte de la economía, siendo las neoplasias más frecuentes en la infancia¹¹.

En los niños, son más comunes las formas agudas, y de éstas, las linfoblásticas constituyen más del 80%. La mielocítica crónica es la única forma crónica que se presenta en la niñez y constituye menos de 5% de los casos^{11,12}.

La leucemia linfoblástica aguda, es una de las primeras enfermedades malignas para las cuales se hicieron estudios clínicos terapéuticos a gran escala, ha servido como paradigma para la investigación de cáncer desde hace más de 50 años¹¹.

Hoy en día, la leucemia ha dejado de ser necesariamente mortal, es curable en más de las dos terceras partes de los niños si reciben tratamientos oportunos y completos. Este avance extraordinario se debe al empleo de poliquimioterapia, las profilaxis de las recaídas en el sistema nervioso central, la identificación y el uso de esquemas de quimioterapia adecuados para cada grupo de riesgo, así como el mejor tratamiento de apoyo^{12, 13, 14, 15}.

Se desconoce la etiología de estas neoplasias, pero se han asociado agentes químicos, físicos y biológicos. Es probable que el desarrollo de la enfermedad requiera de características inmunológicas especiales que tornen susceptible al huésped; existen anomalías cromosómicas que predisponen la presencia de la leucemia, como es el caso de los síndromes de Klinefelter, Down, ataxia-telangiectásica y Fanconi¹⁴.

Al parecer, la leucemia linfoblástica se desarrolla a través de mutaciones somáticas en células linfoides progenitoras por cambios cromosómicos o modificaciones de los genes que causan expresiones aberrantes o formación de proteínas quiméricas¹².

Las manifestaciones clínicas aparecen al abatirse una o todas las líneas celulares de la médula ósea, cuando los linfoblastos infiltran diversos tejidos o hay datos de hipercatabolismo¹³.

Los síntomas más frecuentes al inicio de la enfermedad son palidez 65%, fiebre 60%, púrpura 50%, dolor y ataque al estado general. De inicio gradual o abrupto, la anemia suele anteceder a los otros datos y llegar a ser grave^{11,13}.

La fiebre puede ser el primer síntoma. Las hemorragias espontáneas o después de traumatismos, suele expresarse como púrpura, epistaxis o gingivorragias. Por otra parte, se muestra hipoactivo, y pérdida de peso como evidencia de la actividad tumoral. Las artralgias y episodios febriles, suelen alterar la conclusión diagnóstica¹².

A la exploración física se confirman los datos de anemia, púrpura y ataque al estado general. La esplenomegalia es común, es dura e indolora y ocurre por infiltración blástica; la adenopatía puede estar presente, y el dolor en el tercio distal del esternón o en las tibias ocurre en más de 80% de los casos¹³.

La enfermedad puede progresar hasta sustituir casi por completo la médula ósea y agravar así la anemia, el sangrado y la tendencia a las infecciones. Son frecuentes las infiltraciones al sistema nervioso central, testículos y ovarios. Sin tratamiento conduce a la muerte antes de seis meses. La infiltración al SNC, se confirma con la demostración de blastos en LCR.

Aunado al cuadro clínico el diagnóstico, puede apoyarse en la evidencia de alteraciones en los elementos formes sanguíneos, tales como leucocitosis, o leucopenia. La trombocitopenia es habitual, la linfocitosis casi siempre es mayor de 60% y puede haber o no blastos en sangre periférica; su ausencia no descarta el diagnóstico¹¹.

El diagnóstico es histopatológico y solo debe establecerse después de practicar biopsia de médula ósea, en la que se muestra hiper celularidad con disminución de los megacariocitos e infiltración con más de 25% de linfoblastos^{13,14}.

Actualmente se emplean otros métodos diagnósticos, como tinciones citoquímicas, marcadores inmunes, inmunofluorescencia y citogenética; útiles también para puntualizar los grupos de riesgo e identificar poblaciones de mal pronóstico.

El diagnóstico diferencial se hace con enfermedades infecciosas, padecimientos hematológicos y otras neoplasias; en donde el curso clínico y la biopsia de médula ósea esclarecen el diagnóstico.

En cuanto al tratamiento, se debe partir del concepto de que la enfermedad en los niños es curable en un porcentaje alto de casos con los nuevos esquemas de quimioterapia¹⁴.

El tratamiento se divide en tres fases, cada una con sus objetivos, duración y recursos terapéuticos específicos.

La primera fase, de inducción a la remisión, tiene por objeto eliminar de la médula ósea, torrente sanguíneo y resto de las vísceras todas las células neoplásicas. Requiere de 6-24 semanas para completarse. Se emplean de cuatro a ocho fármacos, incluidos prednisona, vincristina, adriamicina y L-

asparaginasa como los básicos. El objetivo se logra en un 95% de los niños^{13,14,15}.

La segunda fase, de consolidación, tiene como objetivo asegurarse que la remisión de la leucemia ha sido completa, se emplean 2 o 3 fármacos y se logra la meta en más de 95% de los casos. En esta fase se incluye la profilaxis de la infiltración al SNC, busca eliminar de éste las células leucémicas que no fueron suprimidas con la quimioterapia de inducción. Requiere de 2 a 3 semanas y se emplea la medicación triple intratecal con methotrexate, hidrocortisona y citosina arabinósido. El objetivo planeado se cumple en 95% de los casos.^{14,15}.

La tercera fase, de mantenimiento, es la más prolongada. Tiene como objetivo mantener el organismo libre de blastos por 2 a 3 años, y que se logre restablecer la suficiencia de vigilancia inmunológica. Se emplean de cuatro a ocho fármacos, dependiendo del grupo de riesgo al que pertenezca el paciente. El objetivo se cumple en más de la mitad de los pacientes^{11,12,14}.

El curso de la enfermedad se vigila periódicamente, esto permite valorar lo justo de la quimioterapia y evitar aplasia o proliferación medular excesiva. El tratamiento se completa a los 30 meses de lograda la remisión.

El pronóstico es diferente para cada uno de los pacientes. Se considera que están en riesgo promedio de recaídas los niños de 2-10 años de edad con leucemia tipo L1 y con menos de 50,000 leucocitos en sangre periférica al tiempo del diagnóstico. Los que no reúnen estos requisitos tienen un riesgo alto de recaída. La desnutrición desempeña un papel negativo en el pronóstico^{14,15}. Las complicaciones de la leucemia son las recaídas en la médula ósea, SNC y otros órganos. Sucede en 25-35% de los casos y pueden ocurrir durante o

después de concluida la quimioterapia y depende de las características del paciente y de la leucemia.

Las complicaciones propias de la quimioterapia incluyen aplasia medular, alopecia, retardo en el crecimiento, etc. En la actualidad, la aparición de una segunda neoplasia ocupa el sexto lugar entre las neoplasias de los niños^{13,16}

La quimioterapia suele causar una mielosupresión considerable, y siempre tener un elevado índice de sospecha de sepsis en un niño neutropénico.

El niño con leucemia, puede presentar fiebre tanto al momento del diagnóstico como durante la evolución y tratamiento de la enfermedad, la cual puede ser por la enfermedad misma, como efecto colateral del tratamiento o por infección^{16,17}.

1.2. NEUTROPENIA FEBRIL

Los principales factores que condicionan la disminución absoluta del número de neutrófilos circulantes son la infiltración tumoral de la médula ósea y/o los efectos tóxicos del tratamiento del cáncer. Esta situación se aprecia mucho más frecuentemente en leucemia que en tumores sólidos^{6,8,18}.

Existe una estrecha correlación entre la intensidad, velocidad de instalación y la duración de la neutropenia con la frecuencia y severidad de las infecciones. El riesgo aumenta si las cifras absolutas de neutrófilos son menores de 500/mm³ y las infecciones más severas se aprecian cuando el número absoluto de neutrófilos es igual o menor de 100/mm³ o en los casos donde la disminución de los neutrófilos es muy rápida o la duración de la neutropenia es prolongada^{2,3,5}.

La neutropenia se puede clasificar de acuerdo con la intensidad, como: leve (500-1000/mm³), moderada (200-500/mm³) y severa (<de 200)¹⁷.

Los signos y síntomas de infección en el paciente neutropénico con leucemia son a menudo inaparentes o están ausentes. Entre el 48% y el 60% de los pacientes neutropénicos febriles tienen establecida una infección oculta y entre el 10% y el 20% de pacientes con cuenta de neutrófilos menor de 100/mm³ desarrollan bacteriemia^{12,14}.

Las infecciones constituyen una complicación frecuente en el paciente inmunocomprometido, incluye una mayor morbimortalidad, y un aumento importante de los costos derivados de hospitalizaciones y uso de exámenes con fines diagnósticos^{2,6,10}.

Las infecciones pueden además generar cambios en los plazos y tipos de quimioterapia contemplados en el plan original del tratamiento oncológico y en consecuencia, influir en su resultado⁶.

1.2.1. TIPO DE GÉRMENES

Los sitios primarios de infección son boca, orofaringe, esófago, intestino, recto, senos paranasales, pulmones y piel.

Los patógenos más comunes en la infección inicial son bacterias y virus, mientras que las bacterias resistentes, hongos y virus poco comunes son los responsables de infecciones ulteriores¹⁹.

En la infección inicial, los gérmenes Gram positivos más frecuentes son: *estafilococos aureus*, *estreptococos* y *enterococos* y los Gram negativos: *E. coli*, *Klebsiella sp* y *Pseudomona aueruginosa*^{6,16}.

Sin embargo la incidencia de los patógenos es muy variable de un centro a otro y dependerá de la prevalencia de los mismos en la comunidad o en el área hospitalaria, observándose en algunos países que la incidencia de los mismos ha ido variando con el tiempo con aumento de la frecuencia de gérmenes Gram positivos, relacionados en algunos casos con la mayor frecuencia de colocación de catéteres endovenosos de permanencia y la mejor cobertura antimicrobiana contra gérmenes Gram negativos^{5,17}.

La infección por bacterias ocurre en el 85-95% de los casos.

Cocos gram-positivos suponen el 60% de las bacteriemias documentadas, tras el aumento de su incidencia en los años 80- 90's. Causas relacionadas con este fenómeno son la pronta utilización de antibióticos frente a gram-positivos, el uso profiláctico de quinolonas y las infecciones por estafilococo asociadas a catéter^{5,19,20,21}.

El *Estafilococo coagulasa-negativo*, principalmente *S. epidermidis*. Representa la causa más frecuente en bacteriemia e infecciones de catéteres. *Estafilococo coagulasa positivo: S. aureus* produce infecciones graves con riesgo de shock séptico. *Streptococo beta-hemolítico* y *Streptococo viridans*, son patógenos habituales en la flora orofaríngea. Los enterococos principalmente *E. faecalis* constituyen la flora normal del tracto gastrointestinal y producen infecciones intraabdominales y urinarias^{6,19}.

Bacilos aerobios gram-negativos, producen el 30% de las bacteriemias y los microorganismos más frecuentes son: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*. Con un incremento de *Enterobacter sp.*, *Citrobacter sp* y *Serratia marcescens*. Y aunque en la actualidad son menos frecuentes, son muy importantes por su elevada mortalidad entre un 20-30%^{10, 19}.

Anaerobios, producen menos del 5% de las infecciones. Los más frecuentes son: *Bacterioides fragilis* y *Clostridium spp.* Pertenecen a la flora normal del tracto gastrointestinal.

Micobacterias, son poco frecuentes^{19,22}.

Hongos, la infección por hongos ocurre con mayor probabilidad tras tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y/o esteroides, y en casos de neutropenia prolongada o inmunodepresión celular. También son factores de riesgo los catéteres venosos centrales y la nutrición parenteral. Los hongos más frecuentes son: *Cándida spp.* (*C. albicans* y *C. tropicalis*). La infección va asociada a catéteres vasculares y puede limitarse a superficies (orofaringe, esófago), o producir infecciones profundas. La introducción de fluconazol y otros azoles ha condicionado la selección de *Cándida no albicans* resistentes (*C. Krusei*, *C. lusitaniae*). *Aspergillus spp.* (*A. fumigatus*, *A. flavus*): la aspergilosis invasiva supone una complicación de gran severidad; la vía de entrada es aérea. Se debe sospechar aspergilosis pulmonar en presencia de dolor pleurítico, hemoptisis y derrame pleural o infiltrado pulmonar localizado. Son menos frecuentes las infecciones por: *Tricosporum*, *Fusarium*, *Rizopus*^{20,21,23}.

Virus, son poco frecuentes las infecciones por virus. Se asocian preferentemente a situaciones de inmunodepresión celular en pacientes con linfomas y leucemias. Los virus más frecuentes son: virus respiratorios: *adenovirus*, *virus sinticial respiratorio*, *parainfluenza*, *influenza A y B*, *rinovirus*; Las reactivaciones de *VHS* y *VVZ*, son comunes en pacientes con leucemia, especialmente durante el periodo postquimioterapia o tratamiento

corticoesteroidal. Otros como *CMV*, juega un rol menor en pacientes neutropénicos^{23,24}.

La frecuencia de infecciones por *Pneumocystis jiroveci* (*ex-P. carinii*), ha sido reportada hasta en 45%, en LLA; dependiendo del tipo de quimioterapia y del grado de control de la leucemia^{23,24}.

1.2.2. EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL

Historia clínica completa.

Aparte de interrogar por los síntomas presentes, es importante conocer la historia de previas complicaciones infecciosas asociadas a la quimioterapia (determinadas infecciones tienden a recurrir en posteriores periodos neutropénicos: *candidiasis* invasiva, *Clostridium difficile*...), conocer la medicación asociada, por ejemplo el uso de corticoides, que aumenta el riesgo de patógenos oportunistas (*Pneumocystis carinii*), y conocer el tipo de quimioterapia y los días transcurridos desde su administración para poder estimar el grado y duración de la neutropenia^{4,1,8}.

Examen físico meticuloso:

Es preciso hacerlo al inicio y repetir el examen diariamente mientras dura la neutropenia, ya que una de las características del paciente con neutropenia febril es la ausencia de hallazgos físicos (aparte de la fiebre) o su presencia en grado mínimo. Debido a la ausencia de la respuesta inflamatoria, los típicos signos clínicos de infección pueden ser enmascarados y ser los únicos hallazgos el eritema y el dolor^{17,24}.

La exploración física será completa y deberá incluir:

- Piel y uñas: puede ser la puerta de entrada a una infección sistémica o una lesión característica de infección sistémica como el estoma gangrenoso por *Pseudomona aeruginosa*.
- Cavidad oral, orofaringe y senos paranasales: presencia de mucositis, gingivoestomatitis, aftas (riesgo de infección por *Streptococo viridans*, anaerobios o hongos).
- Pulmonar: una de las localizaciones más graves de infección, bien primaria o secundaria a infección en la circulación general.
- Abdomen (*enterococos*, *E. coli*, *Clostridium sp.*) linfadenopatías y hepatoesplenomegalia.
- Catéteres, vías venosas, heridas quirúrgicas y áreas de biopsia. El agente más frecuente es *S. epidermidis* (incluir palpación).
- Perineo y región perianal, son las localizaciones de potenciales fuentes de infección por aerobios gram negativos y anaerobios (inspección y palpación).
- Exploración neurológica y fondo de ojo: se debe considerar una endoftalmitis candidiásica en pacientes fungémicos con catéteres venosos centrales si presentan visión borrosa o escotomas^{9,22}.

Evolución de laboratorio y gabinete.

La evaluación inicial debe incluir:

1. Hemograma completo con diferencial de leucitos.
2. Bioquímica con enzimas hepáticas y función renal.
3. Hemocultivos de diferentes sitios, al menos dos muestras, incluyendo una vena periférica y uno de cada luz del catéter venoso central.
4. Urocultivo.

5. Radiografía de tórax: se debe tener presente que debido a la neutropenia se puede retrasar la aparición del infiltrado.
6. Si es indicativo: muestras para cultivo de esputo, lesiones cutáneas sospechosas, heces y toxina de *Clostridium difficile* si presenta diarrea, líquido pleural o peritoneal o cultivo de punta de catéter^{20,21}.
7. Serologías y detección de antígenos (*Legionella*, *Aspergillus*, *Cándida* y *Cryptococo neoformans*). En presencia de esofagitis interesa realizar una endoscopia digestiva con toma de muestra para cultivo y muestra para estudio histológico (se presentan exudados blanquecinos en infección por cándidas, y úlceras más frecuentemente por herpes o citomegalovirus)²⁴.
8. La punción lumbar no está indicada si no existe sospecha de meningitis ya que la neutropenia no aumenta el riesgo de esta patología y además puede asociarse trombocitopenia.

Otras exploraciones: La tomografía computarizada (TC), y la resonancia magnética nuclear dependerán de la clínica y evolución de cada paciente. El rendimiento de la TC es mayor que la radiología simple ante sospecha de sinusitis, neumonía o diseminación fúngica abdominal (lesiones parenquimatosas en “ojo de buey” en la candidiasis hepato-esplénica), así como en la detección de neumonía bacteriana con radiografía de tórax normal. El hallazgo en la TC de un halo de menor atenuación, rodeando un infiltrado pulmonar en un paciente con neutropenia severa es muy sugestivo de aspergilosis. Cuando la neutropenia se recupera, la aparición de una cavitación en el interior del infiltrado constituye el llamado “signo de la media luna”(aunque no es patognomónico de aspergilosis). La bacteriemia representa la

gran mayoría de las infecciones que se documentan microbiológicamente y sólo en el 35% de los pacientes con NF se presenta algún dato clínico o microbiológico que permita identificar la infección^{9,22}.

Cuando se asocia fiebre, neutropenia y neoplasia, todos los recursos deben estar destinados a descartar e instalar tratamiento empírico contra la infección, debido a que esta condición es la mayor causa de mortalidad. Se deben enfrentar tres situaciones principales:

- El paciente neutropénico afebril con riesgo elevado de infección, como lo es el paciente sometido a procedimientos invasivos.
- El paciente neutropénico febril con infección aparente.
- Y el paciente neutropénico con fiebre de origen desconocido cuya única sospecha de infección es la fiebre^{9,16,25,26}.

1.2.3. TRATAMIENTO

En todos los casos es necesario la administración de antibióticos en forma empírica, porque hasta el presente no hay pruebas diagnósticas de laboratorio que sean lo suficientemente rápidas, sensibles o específicas para identificar la causa infecciosa o no infecciosa de la fiebre. Los virus respiratorios, afectan en estricta relación con la estacionalidad.

La selección del tratamiento antimicrobiano inicial, además de los hallazgos exploratorios, factores predisponentes, debe considerar: tipo, frecuencia y susceptibilidad antimicrobiana de las bacterias aisladas en pacientes similares en un determinado hospital, existencia de alergias medicamentosas, disfunciones orgánicas y tiempo previsto de neutropenia^{3,922}.

A pesar de la menor frecuencia de afectación por bacterias gram negativas en la actualidad, debido a su historia natural fulminante y su elevada mortalidad, el primer objetivo en estos pacientes es la adecuada cobertura de gramnegativos^{19,22,26,27}.

Este se suplementará con otros antibióticos cuando lo indique la situación clínica del paciente. Existen 2 posibilidades en el tratamiento empírico inicial: monoterapia o terapia con 2 antibióticos.

La IDSA, considera que existen 4 antibióticos apropiados para su empleo como monoterapia: ceftazidima, carbapenem (imipenem y meropenem) y cefepime^{3,4}.

En la terapia de 2 antibióticos (sin vancomicina), se recomienda la combinación de un β -lactámico de amplio espectro que incluya pseudomona (ticarcilina, piperacilina, piperacilina/tazobactam, ceftazidima y cefepime) o carbapenem con un aminoglucósido (gentamicina, tobramicina, amikacina). El más utilizado ha sido ceftazidima+amikacina^{3,9,19,23,24}.

El motivo para usar vancomicina es el aumento de las infecciones por gram-positivos en pacientes neutropénicos.

Sus indicaciones son: Centros donde el *S. aureus meticilino resistente* es común, evidencia clínica de infección asociada a catéter, paciente que recibió profilaxis con fluoroquinolonas o presencia de daño mucoso evidente por quimioterapia/radioterapia, hemocultivo positivo a grampositivo, pacientes con hipotensión u otra alteración cardiovascular. La duración del tratamiento antimicrobiano, se relacionará con el grado de riesgo del paciente^{5,9,19,24}.

El tratamiento empírico antifúngico, se sugiere en los pacientes neutropénicos que persisten con fiebre o recurrencia de la misma, posterior a 7 días de

tratamiento antibiótico empírico. Se considera de primera elección la anfotericina B, debiéndose mantener el antifúngico mientras dure la neutropenia^{24,25}.

Aproximadamente 7% de todos los episodios febriles durante neutropenia pueden ser atribuidos a hongos. Es importante mencionar que los hongos son la principal causa de muerte en pacientes febriles²⁶. Además de que alrededor de 20% de los pacientes que presentan neutropenia severa con cuenta de neutrófilos menor de 100/mm³ y prolongada (> 10 días), tendrán una infección fúngica invasiva, que en la mayoría de los casos será causada por *Candida* sp o *Aspergillus* sp^{20,21,23}.

En la mayoría de los estudios, los hallazgos en los agentes etiológicos similares a lo informado en la literatura, se destaca la importancia de incluir estudios virales en el medio, continuar con los lineamientos establecidos para la cobertura antimicrobiana y dar la continuación pertinente para definir al ingreso, los pacientes con riesgo de infecciones intrahospitalarias y mayores complicaciones; conociendo los agentes infecciosos predominantes en la población^{9,27}.

En general se considera que la mortalidad promedio es del 15%^{22,28,29}. Los riesgos de muerte varían según varios factores:

1. Duración de la neutropenia.
2. Presencia de foco definido de infección.
3. Estado general del paciente (incluyendo su estado nutricional).
4. Diseminación neoplásica.
5. Enfermedades intercurrentes^{22,27,30}.

2. JUSTIFICACIÓN

La presencia de fiebre en un paciente con neutropenia es indicativo de que se ha establecido un proceso infeccioso evidente u oculto. Y la infección continúa siendo la primera causa de morbimortalidad en los pacientes oncológicos.

En nuestra institución no se cuenta con registro de los datos sobre la frecuencia de los episodios de neutropenia febril en pacientes con leucemia, ni de los gérmenes asociados para evaluar la magnitud del problema. Sólo se tiene el antecedente de un estudio realizado en 1986 en el cual se estableció los microorganismos aislados en este tipo de pacientes, sin embargo, los gérmenes presentes en cada centro hospitalario cambian constantemente debido a la generación y aplicación de nuevos antibióticos de mayor cobertura y la presencia resistencia antimicrobiana. Y debido a que los agentes etiológicos de los episodios de fiebre en pacientes neutropénicos difieren según el centro hospitalario limitan una terapéutica oportuna y efectiva.

Por lo que la identificación de los gérmenes causantes de patología nosocomial en pacientes leucémicos con neutropenia y fiebre en nuestro hospital permitiría modificar la terapéutica antimicrobiana haciéndola más específica y mejorando el pronóstico de los pacientes. Las infecciones pueden además generar cambios en los plazos y tipos de quimioterapia así como en el plan original del tratamiento oncológico, y en consecuencia, influyen en la evolución y pronóstico de los pacientes.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con leucemia presentan múltiples episodios de neutropenia y fiebre durante su evolución, constituyendo las infecciones una complicación frecuente, presentando mayor morbimortalidad y un aumento importante de los costos de hospitalización, uso de exámenes de laboratorio e indicación de antimicrobianos. Y puesto que la progresión de una infección en un paciente neutropénico puede ser rápida y que en los momentos iniciales la distinción clínica entre un paciente con un proceso infeccioso y uno no infectado puede ser difícil, la terapia antimicrobiana debe ser administrada rápidamente al inicio de la fiebre y dirigida hacia los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia en cada centro hospitalario. Por lo que es necesario conocer ¿Cuáles son los gérmenes aislados de hemocultivos de pacientes con diagnóstico de leucemia con neutropenia febril, en el Hospital del Niño Rodolfo Nieto Padrón?

4. OBJETIVOS

4.1. GENERAL

Identificar los gérmenes aislados en hemocultivos de pacientes con diagnóstico de leucemia hospitalizados y que presentan neutropenia febril, en el Hospital del niño “Rodolfo Nieto Padrón”.

4.2. ESPECÍFICOS

- i. Determinar la frecuencia de episodios de neutropenia febril en pacientes con leucemia.
- ii. Clasificar el grado de severidad de la neutropenia y su duración.
- iii. Establecer la etapa del tratamiento de la leucemia en la que se observa con mayor frecuencia episodios de neutropenia febril.
- iv. Establecer la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con neutropenia febril.
- v. Determinar el tiempo de hospitalización de los pacientes con neutropenia febril de acuerdo a su severidad.

5. METODOLOGIA DEL ESTUDIO

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Prospectivo, observacional, longitudinal y analítico.

5.2. UNIVERSO

La población de estudio está constituida por el total de pacientes del servicio de oncología en el Hospital del Niño “Rodolfo Nieto Padrón” del período de mayo del 2007 a mayo del 2008.

5.3. MUESTRA

- Pacientes con diagnóstico de leucemia hospitalizados que cursan con neutropenia febril, en el período señalado.

5.4. DEFINICION DE LAS VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDICION

Se estudiaron ocho variables:

Variable	Definición	Indicador	Tipo de variable	Instrumento de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Años	Cuantitativa	Expediente
Sexo	Distinción de género	Femenino Masculino	Dicotómica Nominal	Expediente
Fase del tratamiento	Tratamiento base de sustancias citotóxicas	1) Fase de inducción. 2) Fase de consolidación. 3) Fase de mantenimiento 4) Recaída hematológica	Nominal Policotómica	Expediente
Severidad de la neutropenia	Neutrófilos/mm ³	1) Leve (500-1000 /mm ³), 2) Moderada (200-500 /mm ³) 3) Severa (< de 200/mm ³).	Cualitativa Ordinal	IDSA 2002
Bacteremia	Desarrollo de microorganismo en sangre cultivada	1) Positivo 2) Negativo	Cualitativa	Hemocultivo
Germen aislado	Organismo microscópico, (bacteria, virus, parásito unicelular, hongo), capaz de producir enfermedad en el hombre.	<i>S. aureus</i> <i>S. coagulasa neg.</i> <i>Klebsiella pn.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Candida sp.</i>	Cualitativa Nominal	Hemocultivo
Estancia intrahospitalaria	Duración de la hospitalización	Días	Cuantitativa	Expediente
Defunción	Ausencia de signos vitales	1) Si 2) No	Cualitativa	Expediente

5.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con leucemia hospitalizados que presentan neutropenia febril.

5.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con leucemia y neutropenia febril hospitalizados que no se les haya realizado hemocultivo.

5.7. MÉTODOS DE RECOLECCIÓN Y BASE DE DATOS

- Hoja de recolección de datos.
- Hoja de cálculo en Excell.

5.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis de varianza con el programa SPSS 15.0 con la asociación de la severidad de la neutropenia febril, los gérmenes identificados y la mortalidad, así como la severidad de la neutropenia febril, su duración y la estancia hospitalaria.

5.9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Mediante consentimiento informado.

6. Resultados

Se estudiaron 27 pacientes hospitalizados en el servicio de oncología del período de 01 de mayo del 2007 al 01 de mayo del 2008, los cuales presentaron 49 episodios de neutropenia febril, correspondiendo a 1.8 episodios de neutropenia febril por cada paciente, sin embargo, en la LMA se tiene un promedio de 2.4 episodios de neutropenia febril por paciente y en LLA 1.6 episodios de neutropenia febril por paciente. De los 27 pacientes se tuvo una distribución por género de predominio masculino, siendo 67%(18/27) y 33%(9/27) pacientes del sexo femenino, quedando una relación de 2:1 hombres y mujeres.

Distribución por género

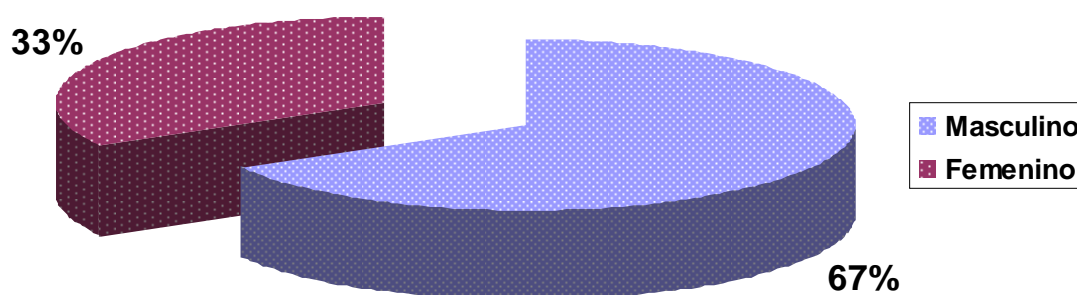


Figura 1.- distribución por género del total de 27 pacientes estudiados con neutropenia febril.

La edad promedio fue de 8 años, con una mínima de 3 meses y una máxima de 15 años. Con una distribución por edad agrupándolos en conjuntos por edades con predominio del 33%(9/27) en el grupo de 7 a 9 años de edad, siguiendo con el 30%(7/27) de 13 a 15 años.

Distribución por edad.

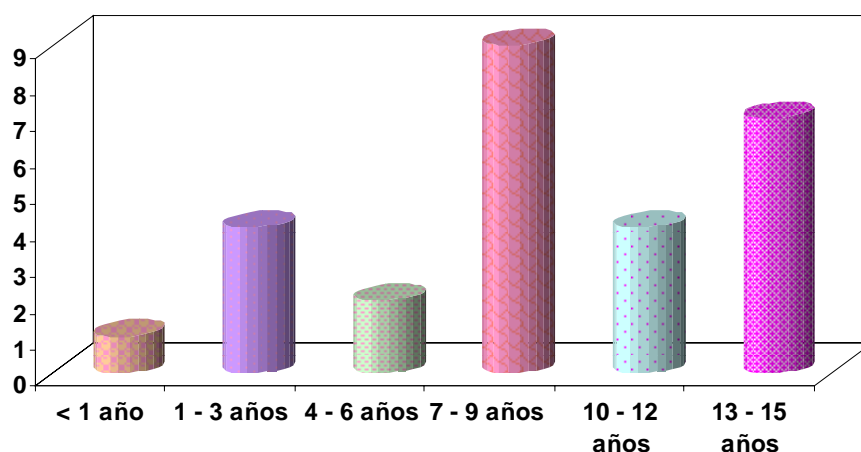


Figura 2.- Distribución por edades de los pacientes con NF.

La distribución geográfica del lugar de procedencia fue de predominio del área rural con 67%(18/27) y del área urbana fue de 33%(9/27) pacientes.

Distribución geográfica

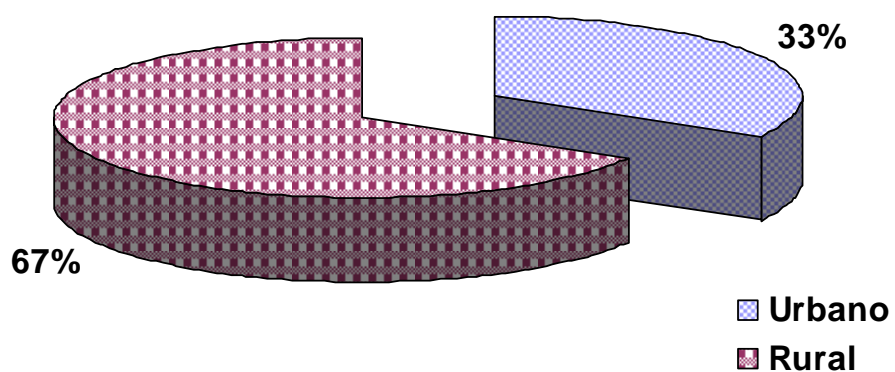


Figura 3.- Distribución por área geográfica de procedencia.

Se incluyeron pacientes de leucemia linfoblástica aguda siendo el 74%(20/27) del total de pacientes y un 26%(7/27) presentaron diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda.

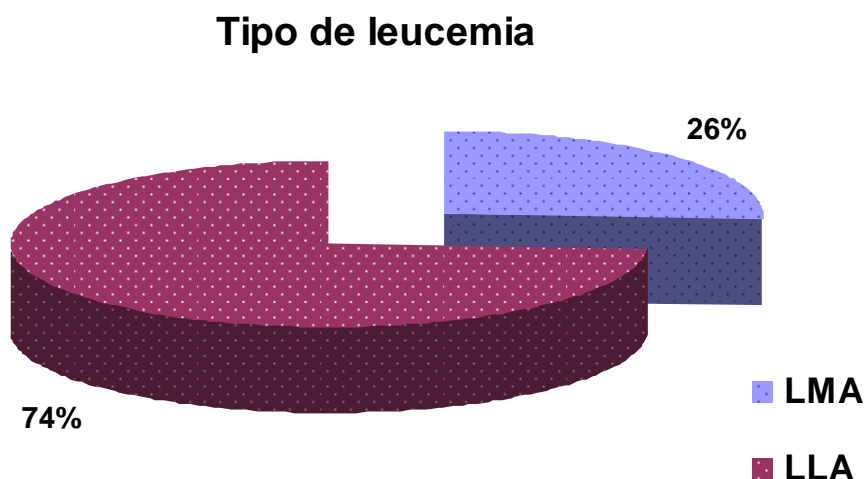


Figura 4.- Distribución de acuerdo al tipo de leucemia.

Con respecto a la severidad de la neutropenia se obtuvo una distribución del total de los 49 episodios de neutropenia febril, con un predominio de NF leve de 40%(20/49), el 32%(16/49) fueron moderadas y el 27%(13/49) fueron de tipo severa. De acuerdo al tipo de leucemia que eran portadores nuestros pacientes la distribución por episodios de NF fue del 65%(32/49) para Leucemia linfoblástica aguda y un 35%(17/49) de leucemia mieloblástica aguda. Sin encontrarse diferencia significativa entre cada tipo de leucemia con respecto a la distribución de la severidad de los episodios de neutropenia febril, no así del número de episodios por cada paciente como ya se ha mencionado. En la LLA el predominio de los episodios de neutropenia febril fueron leves representando el 40%(13/32), el 31%(10/32) fueron de tipo moderada y un 29%(9/32) de tipo severa. En la LMA la distribución por severidad de la NF fue muy semejante

con 41%(7/17) para neutropenia leve, 35% (6/17) neutropenia moderada y 25%(4/17) de neutropenia severa.

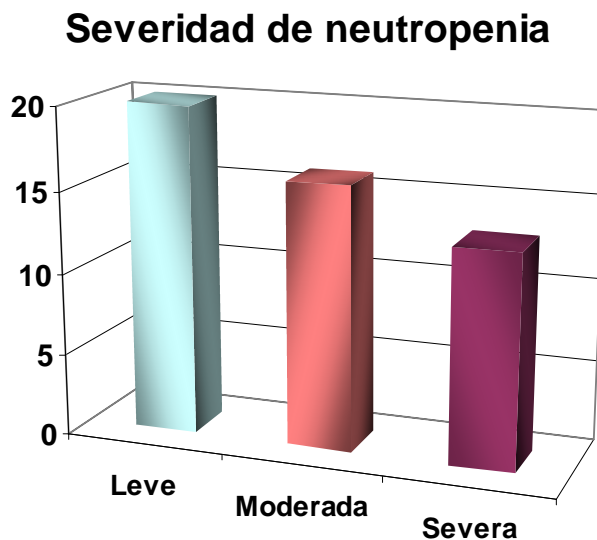


Figura 5.- Distribución de la neutropenia febril de acuerdo al grado de severidad dada por el conteo de los neutrófilos.

Se estudió la distribución del número de episodios de neutropenia febril según la etapa del tratamiento obteniéndose la mayor frecuencia en la etapa de inducción a la remisión con el 42%(21/49) y en la recaída hematológica con 30%(15/49), siendo menor en la etapa de la consolidación donde se encontraron ubicados el 18%(8/49) y en mantenimiento sólo el 10%(5/49).

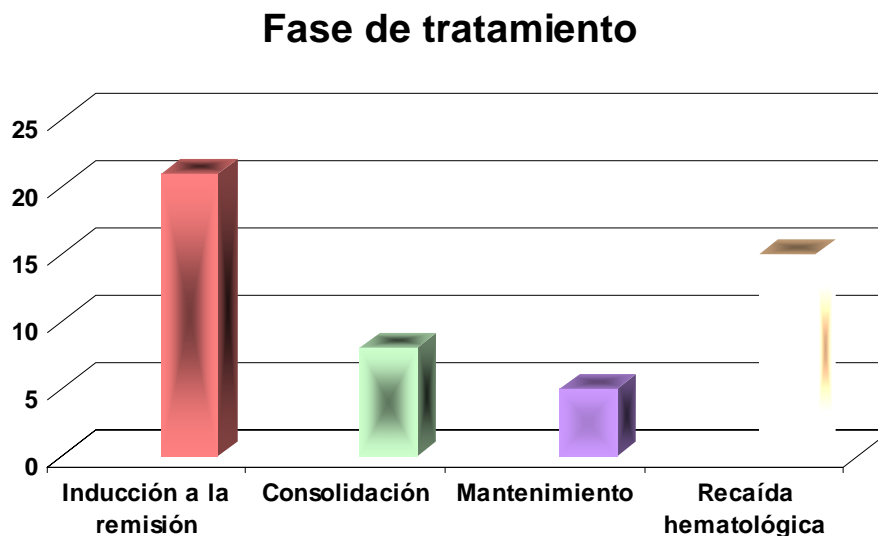


Figura 6.- Distribución de los episodios de neutropenia febril de acuerdo a la etapa de tratamiento en la que se encontraba la leucemia.

En lo que respecta a la distribución por gravedad de la neutropenia febril en cada etapa del tratamiento, se encontró que en la etapa de Inducción a la remisión el mayor porcentaje de episodios de neutropenia febril se encontraban con severidad moderada con el 42%(9/21), con NF leve y severa fue la misma distribución del 28%(6/21) para cada una. En la etapa de consolidación el 75%(6/8) tuvo NF leve y también con igual distribución para moderada y severa con el 12%(1/8) por cada una; en la etapa de mantenimiento la mayoría con un 80%(4/5) fue de tipo leve, 20%(1/5) moderada, y no se presentó de tipo severa. En la recaída hematológica predominó la NF severa con el 40% (6/15), el 34% (5/15) moderada y el 26% (4/15) leve.

Severidad de la neutropenia febril

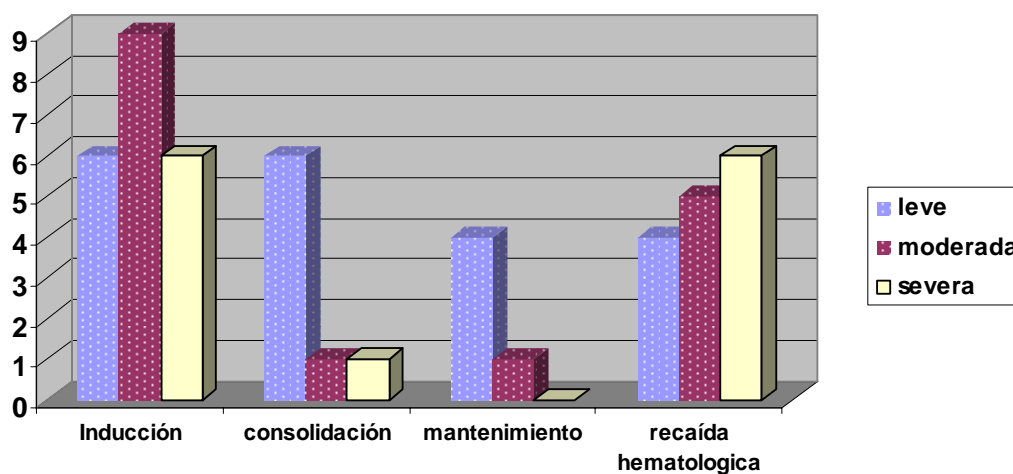


Figura 7.- Distribución de los episodios de neutropenia febril de acuerdo a la gravedad del episodio y a la etapa del tratamiento de la leucemia.

La duración de la estancia hospitalaria es inversamente proporcional a la cuenta de neutrófilos y directamente proporcional a la duración de la neutropenia, así que los episodios de neutropenia febril leve tuvieron una duración promedio de 5 días y de 34 días de estancia hospitalaria, los episodios de neutropenia moderada una duración promedio de 13 días y de 53 días de estancia hospitalaria y los episodios de neutropenia febril severa presentaron una duración de 15 días en promedio y una estancia hospitalaria promedio de 60 días. Lo cual es estadísticamente significativo siendo que por cada grado que aumenta la severidad de la neutropenia, aumenta la duración del episodio correspondiendo a casi tres veces más la estancia hospitalaria. Lo cual se representa en la figura 9.

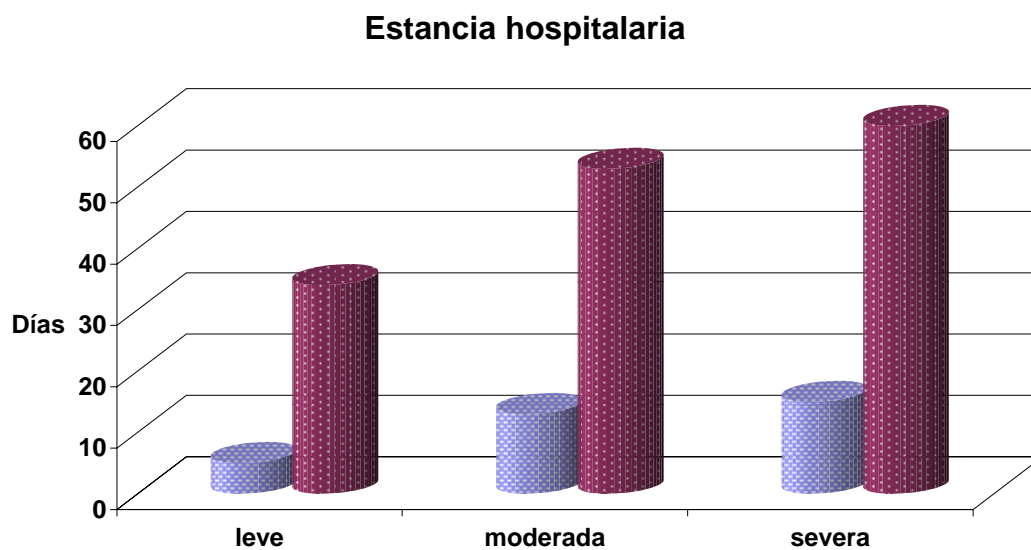


Figura 8.- Correlación de la duración de la neutropenia y la duración de la estancia hospitalaria según la gravedad del episodio de neutropenia febril.

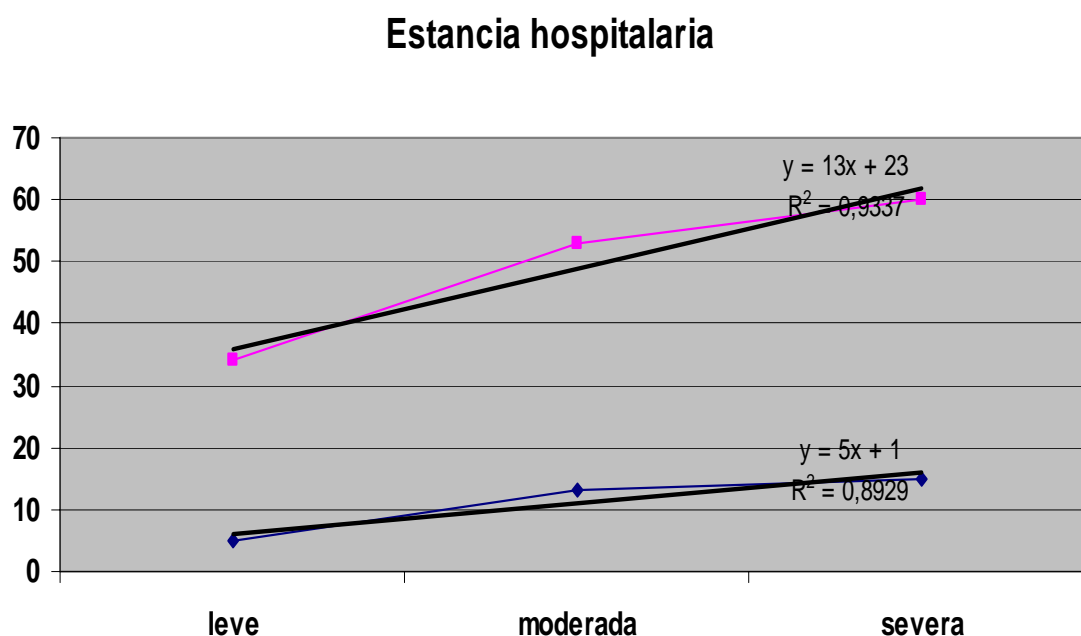


Figura 9.- Correlación entre la gravedad y la duración del episodio de neutropenia febril y la permanencia hospitalaria.

El aislamiento del microorganismo etiológico por medio de hemocultivo se obtuvo en un 37% (18/49) de los episodios de neutropenia febril.

Aislamiento del germen

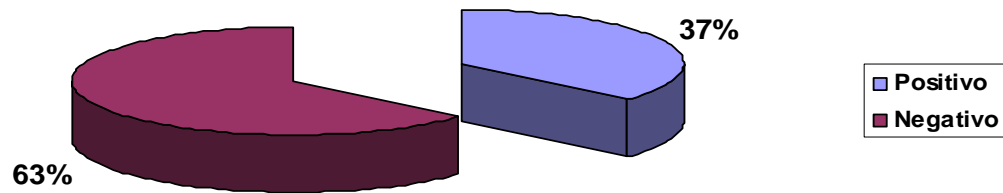


Figura 10.- Resultados de hemocultivos.

De acuerdo a el tipo de leucemia se obtuvo un resultado positivo del hemocultivo del 43% (14/32) del total de los episodios de neutropenia febril con leucemia linfoblástica aguda y en el 23% (4/17) del total de los episodios de neutropenia febril de la leucemia mieloblástica aguda.

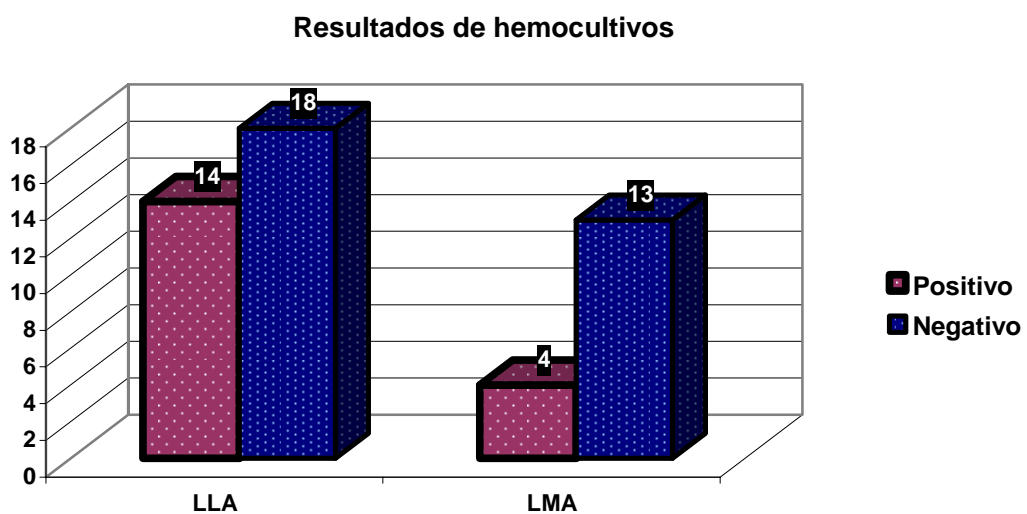


Figura 11.- Aislamiento de germen de acuerdo al tipo de leucemia.

La distribución de los hemocultivos positivos de acuerdo a la etapa del tratamiento de la leucemia fue del 55% (10/18) en inducción a la remisión y del 45% (8/18) en recaída hematológica, correspondiendo al 48% (10/21) del total de episodios de NF en fase de inducción a la remisión y al 53% (8/15) del total de episodios de neutropenia febril en recaída hematológica, sin obtenerse aislamiento de microorganismo en las fases de la leucemia de consolidación y mantenimiento.

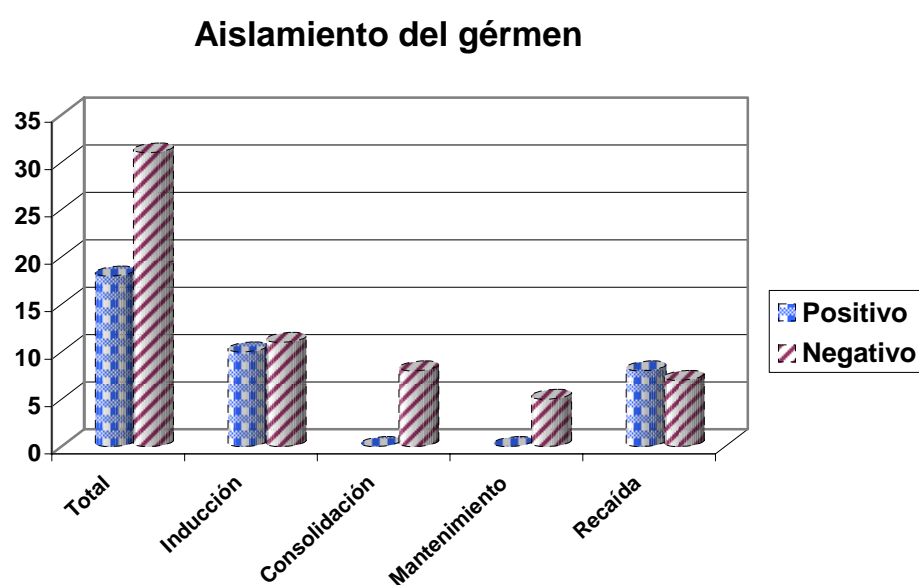


Figura 12.- Distribución de hemocultivos positivos en cada etapa de tratamiento de la leucemia.

La mitad de los hemocultivos positivos (9/18), presentaban neutropenia severa siendo el 69%(9/13) del total de episodios de neutropenia severa en los que se aisló un microorganismo. El 44%(8/18) de los hemocultivos positivos se encontraban con neutropenia moderada, representando el 50%(8/16) de los episodios de neutropenia moderada y se obtuvieron hemocultivos positivos en el 5%(1/18) únicamente de las neutropenias leves representando también el 5%(1/20) del total de episodios de este tipo de neutropenia.

En lo que respecta al tipo de microorganismo aislado se obtuvo que el 55%(10/18) pertenece a cocos gram positivos, el 39%(7/18) a bacilos gram negativos y el 6%(1/18) a hongos.

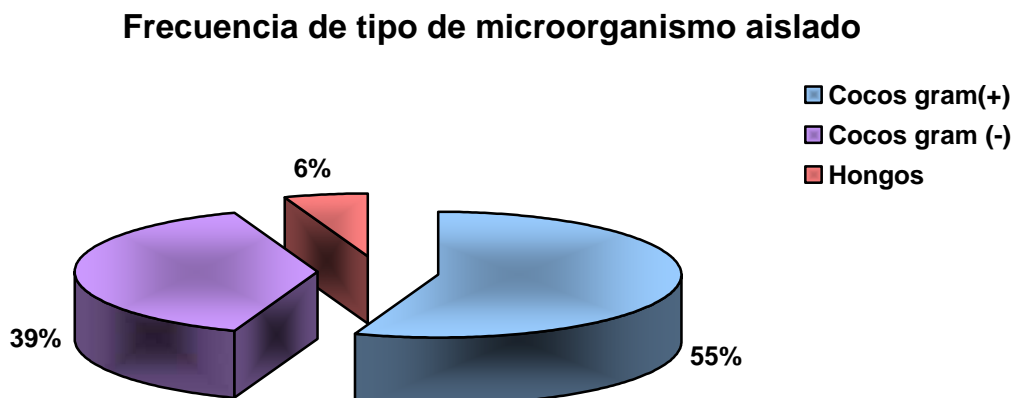


Figura 13.- Frecuencia del tipo de gérmen aislado de hemocultivos.

El microorganismo que se aisló con mayor frecuencia fue *S. coagulasa negativo* en el 38%(7/18), seguido de *Pseudomonas sp.* en el 22%(4/18), *S. aureus* en el 17% (3/18), *Klebsiella pneumoniae* en 11%(2/18), *Candida sp.* 6% (1/18), y *Tatumella* en el 6% (1/18).

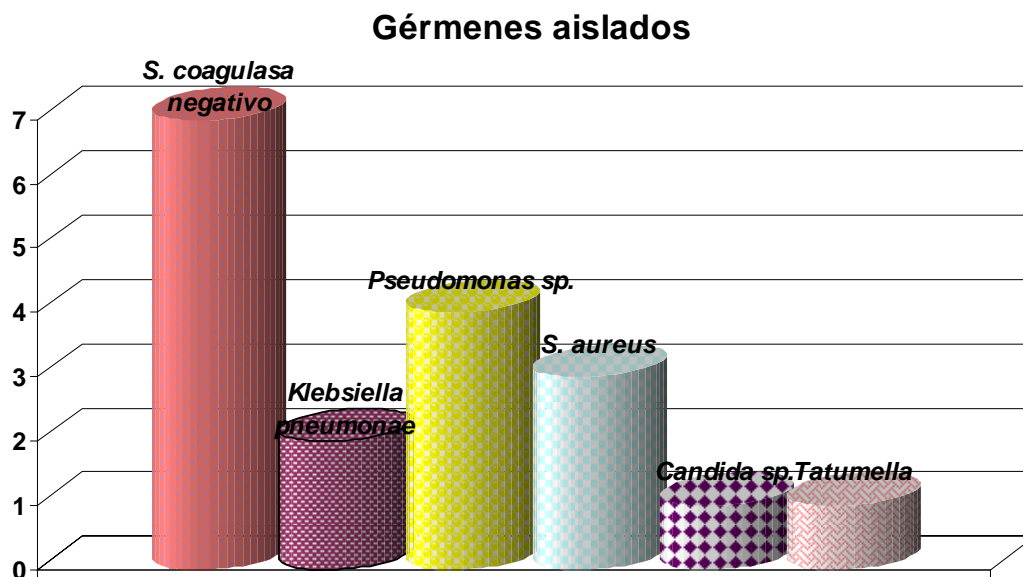


Figura 14.- Gérmenes aislados en hemocultivos de pacientes con neutropenia febril en el Hospital del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”.

El 57% (4/7) de los aislamientos de *S. coagulasa* negativo se encontraban en recaída hematológica y el 43% (3/7) en la etapa de inducción a la remisión, representando su aislamiento el 50%(4/8) de los gérmenes aislados en la recaída hematológica y el 30%(3/10) de los aislamientos en inducción a la remisión. Y presentándose su identificación únicamente en las neutropenias severas con un 55% (5/8) y un 25% (2/8) en las neutropenias moderadas; siendo el 71% (5/7) del total de los aislamientos de las neutropenias severas y el 29% (2/7) de las neutropenias moderadas. *Pseudomonas* sp. se aisló por igual en las etapas de inducción a la remisión y de recaída hematológica con el 50%(2/2). Correspondiendo al 20% (2/10) de los aislamientos en inducción a la remisión y el 25% (2/8) de la recaída hematológica, perteneciendo el 25% (1/4) en neutropenia moderada y el 75% (3/4) en la neutropenia severa, sin lograrse su aislamiento en neutropenia leve; que representan el 12% (1/8) de

los aislamientos de las neutropenias moderadas y el 33% (3/8) de los de las neutropenias severas. *S. aureus* se identificó en el 66%(2/3) en la etapa de inducción a la remisión y en el 34%(1/3) en recaída hematológica, constituyendo el 20% (2/10) de los aislamientos en la inducción a la remisión y el 12% (1/8) de las recaídas hematológicas, fue el único germen que se aisló en los tres grados de severidad de la neutropenia febril concerniendo el 33% (1/3) para cada una. Sin embargo, representó el 100% (1/1) de los aislamientos en neutropenia leve, el 12% (1/8) de los aislamientos de las neutropenias moderadas y el 11% (1/9) del total de aislamientos de las neutropenias severas. El aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* tuvo una distribución por igual en la inducción a la remisión y la recaída hematológica, aislándose el 10% (1/10) del total de los hemocultivos positivo de inducción a la remisión y el 12% (1/8) de los de recaída hematológica, encontrándose únicamente, (2/2), en la neutropenia moderada, correspondiendo al 25% del total de los aislamientos de las neutropenias moderadas. *Candida sp.* se encontró únicamente en la etapa de inducción a la remisión y en neutropenia febril moderada ya que sólo se aisló un solo caso. Perteneciendo al 10% (1/10) de los aislamientos de microorganismos en episodios de neutropenia en fase de inducción a la remisión y el 12% (1/8) de los aislamientos de neutropenias moderadas. *Tatumella* también se aisló en una sólo ocasión encontrada en inducción a la remisión donde representó el 10% (1/10) de los aislamientos de gérmenes y también sólo se encontró en neutropenia moderada, representando el 12% (1/8) de los aislamientos en este tipo de neutropenia febril. Obteniendo que en la inducción a la remisión y en la

neutropenia febril moderada se aislaron todos los tipos de microorganismos encontrados.

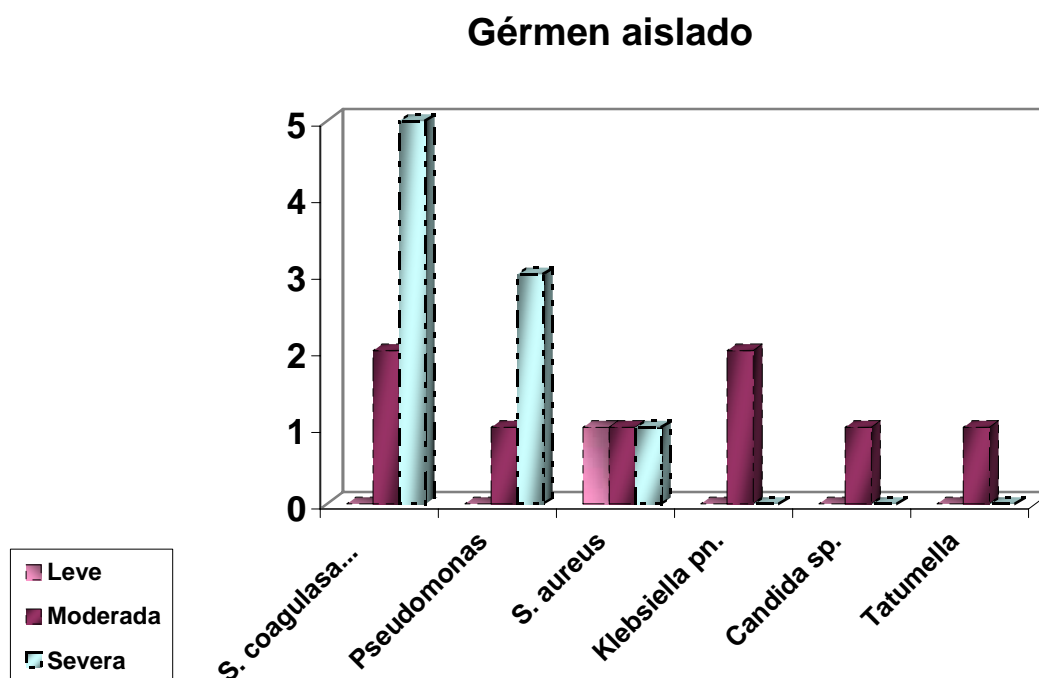


Figura 15.- Gérmes aislados en cada tipo de gravedad de la neutropenia.

En lo que atañe a el tipo de terapia antimicrobiana utilizada se obtuvo que en el 67%(33/49) de los episodios de neutropenia febril estudiados se administró una cefalosporina de 3^a generación, de las cuales el 55% (18/33), se trató de ceftriaxona, 33%(11/33) de ceftazidima y 12%(4/33) de cefotaxima. En el 39%(19/49) se administró un aminoglucósido asociado a otro antimicrobiano. En el 39% (19/49) se utilizó un antifúngico, de los cuales el 57%(11/19) correspondió a fluconazol, el 21%(4/19) a anfotericina B y 21%(4/19) a voriconazol. En el 20% (10/49) se administró un tipo de carbapenem. En el 16%(8/49) clindamicina; en el 14%(7/49) una cefalosporina de 4^a generación;

en el 12%(6/49) una cefalosporina de 2^a generación y únicamente en el 10%(5/49) se utilizó vancomicina. Los antivirales se utilizaron en el 8%(4/49) de los episodios de NF, al igual que el 8%(4/49) el beta-lactámico; en el 6%(3/49) metronidazol y en el 4%(2/49) TMP/SMX. De lo que en la mayoría de los episodios de neutropenia febril se administraron más de un antimicrobiano.

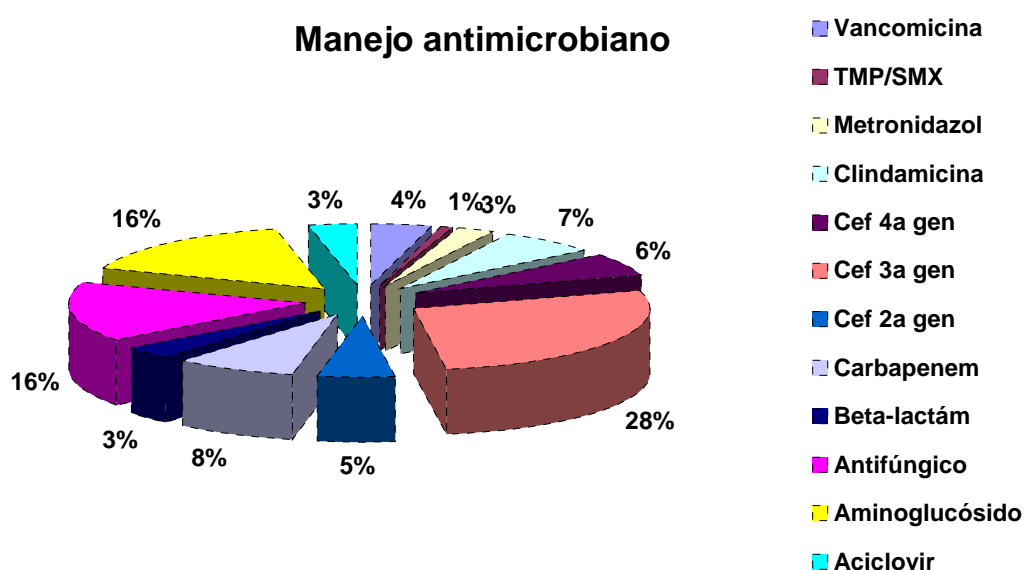


Figura 16.- Frecuencia del tipo de antimicrobiano aplicado en los pacientes con neutropenia febril.

Se presentó un 33% de mortalidad que corresponden a 9(27) pacientes estudiados, de las cuales el 55% (5/9) fueron de pacientes portadores de leucemia linfoblástica aguda, representando sin embargo sólo el 25% (5/20) del total de pacientes estudiados con LLA, y un 44% (4/9) de las muertes fue de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda, correspondiendo al 57% (4/7) del total de pacientes estudiados con LMA.

El 33% (3/9) de la mortalidad se encontraba en la inducción a la remisión, que representa el 14% (3/21) del total de episodios de neutropenia febril en esta fase del tratamiento y el 67% (6/9) se encontraba en recaída hematológica, correspondiendo al 40% (6/15) del total de los episodios de neutropenia febril que se encontraban en recaída.

En el 77% (7/9) de la mortalidad se aisló germen, representado el 38% (7/18) de mortalidad del total de hemocultivos positivos. El 33% (3/9) de la mortalidad se encontraba con neutropenia moderada, representando el 19% (3/16) de los episodios de neutropenia febril moderada, y el 66% (6/9) de la mortalidad cursaba con neutropenia febril severa, correspondiendo al 46% ((6/13) de los episodios de neutropenia severa.

En el 33% (3/9) de las muertes se aisló *S. coagulasa negativo*, representando el 42% (3/7) del total de los aislamientos de este germen, el 22% (2/9) de la mortalidad se aisló *Pseudomonas sp.* con un 50% (2/4) del total de aislamientos de la misma y en el 11% (1/9) de los fallecimientos se aisló *S. aureus* y *Candida sp.* que corresponde al 50% (1/2) y al 100% (1/1) del total de los aislamientos respectivamente para cada microorganismo.

Mortalidad por tipo de germen

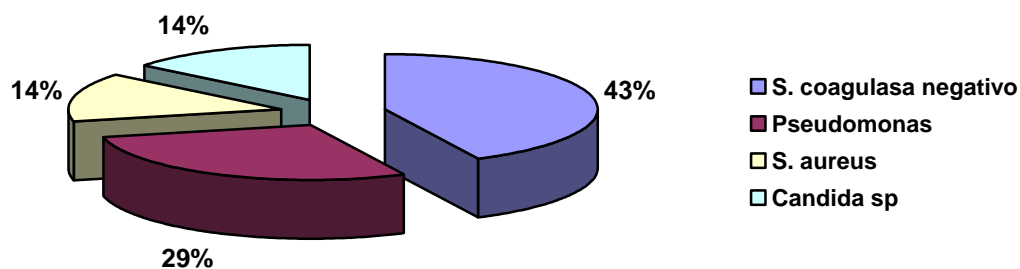


Figura 17. Mortalidad por cada tipo de microorganismo.

7. DISCUSIÓN

La neutropenia es la condición que se asocia con mayor frecuencia a infecciones en los pacientes pediátricos portadores de leucemia aguda y que influye en su evolución, esquema de manejo quimioterápico y sobre todo en su pronóstico^{2,6,10}. Los principales factores que condicionan la disminución absoluta del número de neutrófilos circulantes son la infiltración tumoral de la médula ósea y/o los efectos tóxicos del tratamiento del cáncer^{6,8,18}. Encontrando en este estudio que la distribución del número de episodios de neutropenia febril según la etapa del tratamiento de la leucemia fue mayor en la etapa de inducción a la remisión con el 42%(21/49) y en la recaída hematológica con 30%(15/49). Existe una estrecha relación entre la intensidad, velocidad de instalación y la duración de la neutropenia con la frecuencia y severidad de las infecciones^{2,3,5}. La duración de la estancia hospitalaria fue inversamente proporcional a la cuenta de neutrófilos y directamente proporcional a la duración de la neutropenia, así que los episodios de neutropenia febril leve tuvieron una duración promedio de 5 días y de 34 días de estancia hospitalaria, los episodios de neutropenia moderada una duración promedio de 13 días y de 53 días de estancia hospitalaria y los episodios de neutropenia febril severa presentaron una duración de 15 días en promedio y una estancia hospitalaria promedio de 60 días. Lo cual es estadísticamente significativo ya que por cada grado que aumenta la severidad de la neutropenia, aumenta la duración del episodio correspondiendo a casi tres veces más la duración de la estancia hospitalaria.

La incidencia de los patógenos es muy variable de un centro a otro y dependerá de la prevalencia de los mismos en la comunidad o en el área hospitalaria^{5,17}. En nuestra institución sólo se cuenta con un estudio previo realizado en el año de 1986 en el que se estudiaron 12 episodios de neutropenia febril de los cuales 9 tenían diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda, documentándose el aislamiento predominante de microorganismos gram negativos teniendo como gérmenes prevalentes a *E. Coli*, *klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Proteus vulgaris*, *Citenobacter*, *Shigella* y *Salmonella*⁷. En comparación del actual estudio que se encontró una prevalencia del 55% de microorganismos gram positivos que está muy cercano al 60% mencionado en la literatura actualmente tras el aumento de su incidencia en los años 80- 90's.^{5,19,20,21}. El *Estafilococo coagulasa-negativo*, principalmente *S. epidermidis*. Representa la causa más frecuente en bacteriemia e infecciones de catéteres^{6,19}. Correspondiendo al 38% (7/18) en este estudio, siendo por ende el más frecuente.

Los bacilos aerobios gram-negativos, producen el 30% de las bacteriemias y los microorganismos más frecuentes son: *E. coli*, *Klebsiella pneumonie*, *Pseudomona aeruginosa*^{10,19}. Representando el 39%(7/18) de nuestros aislamientos. Y aunque en la actualidad son menos frecuentes, son muy importantes por su elevada mortalidad entre un 20-30%^{10,19} muy semejante al 29% encontrado en este estudio.

8. CONCLUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos, se puede concluir que los episodios de neutropenia febril en los pacientes con leucemia mieloblástica aguda son más frecuentes, más severas y se relacionan con bacteriemias y que por ende, tienen mayor mortalidad que en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

La severidad y duración de la neutropenia febril está estrechamente relacionada con el tiempo de estancia hospitalaria, así como con el desarrollo de bacteriemia.

Al igual que en otras instituciones a nivel mundial en la nuestra prevalece el aislamiento de bacterias gram positivas con un aumento en la frecuencia del *S. coagulasa negativo* en este tipo de pacientes. Y que representa la tercera parte del total de defunciones de los pacientes leucémicos con neutropenia febril.

En un tercio de los episodios de neutropenia febril se logra el aislamiento del germen por medio de hemocultivo.

El aislamiento de un germen se relaciona con un alto grado de mortalidad y el aislar un germen en paciente con leucemia en recaída hematológica tiene un riesgo de probabilidad de más del 50% de fallecer.

La terapia antimicrobiana que se está aplicando a nuestros pacientes que presentan un episodio de neutropenia febril es acorde a la prevalencia con el tipo de bacterias que se han aislado, sin embargo, todavía se debe poner mayor atención a su especificidad ya que una tercera parte fallecen.

De acuerdo a los gérmenes aislados tenemos un sobretratamiento con antifúngicos, sin embargo, en el protocolo de manejo internacional de la neutropenia febril está establecido en la ruta crítica de la terapéutica por la duración de la neutropenia.

9. RECOMENDACIONES

Debido a que los patógenos han sufrido un gran cambio con respecto a su incidencia por la introducción de nuevos antimicrobianos y a que son muy variables de una institución a otra es importante realizar estudios de incidencia en la sala de oncología de cada institución regularmente, además de que al identificarlos podremos establecer un manejo más dirigido desde el inicio de la presentación de un episodio de neutropenia febril en pacientes con leucemia y así reducir la severidad de las infecciones, la estancia hospitalaria pero sobre todo el pronóstico de nuestros pacientes.

Por lo que se debe llevar una relación de los pacientes oncológicos que presenten episodios de neutropenia febril, así como un fichero de número de episodios, severidad y duración de la neutropenia febril por cada paciente ya que son factores de alto riesgo para la morbilidad y mortalidad.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Manterola A., Romero P. y cols. Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer. *Anales Sist. Sanitario Navarra*, 2004; 27: 3-43.
- 2) Santoya de P. E., Robagliati B. R. y cols. Concenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev. Chilena Infectología*, 2005; 22: 79-92.
- 3) Hughes WT, Armstrong D y cols. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J. Infect Dis* 2002; 161:987-993.
- 4) Hughes W.T., y cols. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *CID* 1997; 25: 551-73.
- 5) Vázquez R. J. G.; García M. M., y cols. Frecuencia de microorganismos aislados en pacientes pediátricos con neutropenia y fiebre que cuentan con dispositivos vasculares y su evolución clínica. *Enf. Inf. Microbiol* 2006; 26(3): 66-71.
- 6) Giamarellou H. y cols. Infectious complications of febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 457-82.
- 7) Rodolfo Ceballos León. Infecciones en el paciente neutropénico con neoplasia. Trabajo de Tesis de Hospital del niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón". Villahermosa, Tabasco. 1986. 31.
- 8) Corey L., Boeckh M. Persisten fever in patients with neutropenia. *N. Engl J. Med* 2002; 346; 222-224.

- 9) Santoya de P. M. E. y cols. Tratamiento selectivo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer: Comité de infectología Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA), Rev Chil Pediatr 2004, 21(3): 213-222.
- 10) Ramírez L. L. M., y cols. Episodios de neutropenia febril en niños con neoplasias malignas. Infectio 2003; 7(3): 137-146.
- 11) Pui C.; Relling M. y cols. Acute Lymphoblastic Leukemia, New England Journal of Medicine, 2004; 350: 1535-48.
- 12) Donadieu J., Hill C. Early response to chemotherapy as a prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a methodological review. Br Haematol. 2001; 115(1):34-5.
- 13) Reiter A., Schrappe M. y cols. Chemotherapy in 988 Unselected Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. Results and conclusions of the Multicenter Trial ALL-BFM 86. Blood, Vol. 84, No. 9, (November 1), 1994; pp 3122-3133.
- 14) Nachman J., Sather H. y cols. Augmented post-induction therapy for children with high-risk Acute Lymphoblastic Leukemia and a slow response to initial therapy. N Engl J Med 1998; 338: 1663-71.
- 15) Martínez M. La salud del niño y del adolescente. 5a Edición, México: Editorial El Manual Moderno, 2005: 1139-43.
- 16) Gamboa R. J. A. Neutropenia febril en el niño con cáncer. Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría. 2000; 63(1): 820-24.
- 17) Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. N Engl J Med 1999; 341: 893-900.

- 18) Santolaya M. E. Neutropenia febril en el niño con cáncer. Conceptos actuales sobre criterios de riesgo y manejo selectivo. Rev Med Chile 2001, 129(12): 1-8.
- 19) Santolaya M.E. Alvarez AM y cols. Prospective, Multicenter Evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. J Clin Oncol 2001;
- 20) Pérez A, y cols. Infección por hongos en catéteres venosos centrales. Rev Chil Pediatr 2002; 73: 489-94.
- 21) De Pauw BE. Treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. J. Chemother, 2001 Nov:13 Spec No 1(1): 181-92.
- 22) Breese C. C. N. Practice guidelines for fever and neutropenia. National Comprehensive Cancer Network Oncology. Engl J. Med. 2001; 13 (5a): 1917-1928.
- 23) Lucas KG. y cols. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complication of sepsis. Cancer 1996; 77(4): 791.
- 24) Miranda MG y cols. Empirical antimicrobial therapy in pediatric patients with neutropenia and fever. Risk factors for treatment failure. Arch Med Res 1998; 29(4): 331.
- 25) Rackoff WR. Y cols. Predicting the risk of bacteraemia in children with fever and neutropenia. J Clin Onco 1996; 14(3):919.
- 26) Rolston KV, y cols. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. Infect Dis Clin North Am 1996; 10(2): 223.

- 27) Kern W. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis.* 2001; 14: 415-422.
- 28) Hormaeche S.A. y cols. Neutropenia febril en menores con Leucemia linfoblástica aguda. *Rev Chil Pediatr* 2004 75(2): 146-152.
- 29) Paganini H.; Gómez S. y cols. Eficacia clínica de ceftriaxona más amikacina en el tratamiento empírico de niños neutropénicos febriles de bajo riesgo de mortalidad. *Medicina Infantil* 1998. Volumen V, No. 4: 244-248.
- 30) Mullen C. Ciprofloxacin in treatment of fever an neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 1138-1142.

11. ANEXOS**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

Nombre _____

Número de Expediente _____

1.-Edad _____

2.-Sexo _____

3.- Procedencia: Urbano () Rural ()

4.- Días de Estancia intrahospitalaria _____

5.- Diagnóstico:

Leucemia linfoblástica aguda _____ Leucemia mieloblástica aguda _____

6.- Fase del tratamiento:

Inducción a la remisión: _____ Consolidación: _____ Mantenimiento: _____

Recaída hematológica: _____

7.- Hemocultivo:

Fecha de toma _____ Positivo: _____ Negativo: _____

Gérmén aislado _____

8.- Neutropenia febril:

Leve: _____ Moderada: _____ Severa _____

9.- Duración: _____

10.- Mortalidad: si () no ()

Otros estudios realizados en relación a la NF:

Antibióticos empleados:

Observaciones:

