



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE  
SONORA

*Comorbilidad en Leucemia Aguda Linfoblástica y  
Neutropenia Febril de Alto Riesgo en el período 2000  
2009 en el Hospital Infantil del Estado de Sonora*

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA:  
ESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA

PRESENTA: ***DRA. BERENICE NORIEGA ACUÑA***

HERMOSILLO, SONORA

MAYO, 2012



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 AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

***Comorbilidad en Leucemia Aguda Linfoblástica y  
Neutropenia Febril de Alto Riesgo en el período 2000  
2009 en el Hospital Infantil del Estado de Sonora***

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA**

**PRESENTA:**

***DRA. BERENICE NORIEGA ACUÑA***

**DRA. ELVA VAZQUEZ PIZAÑA**  
DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA,  
INVESTIGACIÓN Y CALIDAD HIES

**DR. LUIS ANTONIO GONZALEZ RAMOS**  
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL INFANTIL  
DEL ESTADO DE SONORA

**DR. GILBERTO COVARRUBIAS ESPINOZA**  
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO

**DR. HOMERO RENDÓN GARCÍA**  
DIRECTOR DE TESIS

HERMOSILLO, SONORA

MAYO, 2012

## **INDICE**

1. INTRODUCCIÓN
2. RESUMEN
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
4. ANTECEDENTES
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN
6. OBJETIVOS
7. JUSTIFICACIÓN
8. METODOLOGÍA
9. RESULTADOS
10. DISCUSIÓN
11. CONCLUSIONES
12. RECOMENDACIONES
13. BIBLIOGRAFÍA

## 1. INTRODUCCIÓN

La Neutropenia Febril en los pacientes oncológicos es reconocida como una de las complicaciones y limitaciones más importantes de la quimioterapia en términos de morbi-mortalidad, siendo las infecciones la principal consecuencia de ella.

Hay tres importantes determinantes del riesgo de infección asociado con neutropenia: conteo de neutrófilos absolutos, la relación entre la disminución de neutrófilos absolutos y la duración de la neutropenia. Otros factores relacionados con infección en el paciente con cáncer, descritos son la quimioterapia citotóxica, irradiación corporal total, anemia aplásica, infiltración de médula ósea por células leucémicas puede causar neutropenia e incrementar el riesgo de infección.

El conteo de neutrófilos absolutos incrementa el riesgo de infección con cifras  $<500$  células/ $\mu$  incrementan el riesgo de infección, así también; la neutropenia profunda  $<100$  células/ $\mu$ , incrementa precipitosamente el riesgo de infección bacteriana y fúngica.

El tiempo de duración de la neutropenia es un factor crítico adicional en determinar riesgo y resultados de infecciones. Lo cual, ha catalogado un incremento del proceso de infección a los casos que sufren neutropenia persistente por más de 7 a 10 días lo que se ha asociada con un incremento en el riesgo de infecciones severas o recurrentes.

El presente estudio, busca conocer la comorbilidad asociada a pacientes neutropénicos severos (grado III y IV), para realizar cambios pertinentes a tratamientos y buscar ser más específicos con el manejo; buscando disminuir las complicaciones, estancia intrahospitalaria y retraso en aplicación de tratamiento antineoplásico que genera la Neutropenia Febril.

## 2. RESUMEN

### INTRODUCCIÓN:

La Neutropenia Febril en los pacientes oncológicos es reconocida como una de las complicaciones y limitaciones más importantes de la quimioterapia en términos de morbi-mortalidad, siendo las infecciones la principal consecuencia de ella. Con este estudio se busca conocer la comorbilidad asociada a pacientes neutropénicos severos, buscando ser más específicos con el manejo y disminuir las complicaciones, estancia intrahospitalaria y retraso en aplicación de tratamiento antineoplásico que genera la Neutropenia Febril.

### METODOLOGIA:

Estudio retrospectivo, transversal; realizado en el Área de Oncología del HIES, en el período comprendido del 2000 – 2009 en pacientes con diagnóstico de Leucemia aguda linfoblástica que ingresaron con Neutropenia y fiebre de alto riesgo. Se incluyen pacientes que cumplan criterios de alto riesgo de neutropenia febril y tengan Leucemia. Se excluyen pacientes con diagnósticos diferentes, que hayan sido tratados previamente con manejo ambulatorio. Para el análisis estadístico los sujetos fueron evaluados por una prueba de Chi-cuadrada para variables categóricas. En el caso y variables continuas se determinó la media y su desviación estándar. Finalmente el análisis del estudio se realizó en el programa NCSS 0.7. Valores de  $p < 0.05$  fueron consideradas como significativas.

### RESULTADOS:

Se revisaron un total de 187 expedientes de pacientes ingresados al servicio de Oncología, con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica y neutropenia febril, de enero del 2000 a diciembre del 2009. De los cuales se descartaron 103 expedientes por no cumplir con los criterios de inclusión. Se ingresaron al estudio 84 pacientes de los cuales 44(52%) son de sexo masculino y 40(48%) de sexo femenino. El 73.8% (62) presentaron neutropenia grado IV y 26.2% (22) pacientes neutropenia grado III. En el período de estudio hubo 2 defunciones (2.4%) relacionadas con neutropenia febril.

### CONCLUSIONES:

La comorbilidad registrada fue determinada por los procesos infecciosos de tipo neumónico, bronconeumónico y manifestaciones de choque séptico en las fases de consolidación y mantenimiento en 50% de los sujetos estudiados.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Conociendo que la neutropenia febril es una de las complicaciones más comunes en los pacientes con cáncer durante la quimioterapia, y siendo los pacientes con leucemia los más afectados, el estudio se enfoca a ellos por ser los que más frecuentemente presentan eventos de neutropenia febril debido a la intensidad de sus tratamientos.

Se busca evaluar los cambios microbacterianos que se presentan en los pacientes con neutropenia y fiebre que cumplen con criterios de alto riesgo de infección, lo que nos permitirá conocer la comorbilidad infecciosa asociada al cáncer, en particular en las Leucemias agudas linfoblásticas, por ser las más frecuentes.

Es importante conocer si los regímenes antibacterianos están siendo efectivos en el control del proceso infeccioso, considerándose que se presentan 3 eventos graves por año en el paciente oncológico, lo que incrementa la mortalidad por infección.

## **4. ANTECEDENTES**

### **FIEBRE Y SUS MECANISMOS DE ACCIÓN.**

La fiebre en el paciente con neutropenia se define como una temperatura oral de >38.3 grados en una sola ocasión o una temperatura de >38 grados con duración de más de una hora. La producción de la fiebre en humanos es mediada por la acción de citoquinas proinflamatorias severas, principalmente IL-1, FNT alfa, e IL-6, así como mononucleares y macrófagos; estas citoquinas comparten propiedades proinflamatorias que inhiben la replicación bacteriana, incluyendo la inducción de la fiebre, síntesis hepática de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y fibrinógeno), activación de células B y T y cambios metabólicos como movilización de aminoácidos, disminución de hierro sérico y zinc y un incremento en el cobre sérico. Con la inducción de las quimocinas también se estimula la migración de polimorfonucleares, linfocitos y mononucleares y activan la función madura de los Polimorfonucleares como la quimotaxis, fagocitosis y destrucción de bacterias y hongos. (. Pizzo PA 2005).

### **NEUTROPENIA**

La OMS define neutropenia en cuatro grados, como se describe en la tabla 1. La neutropenia grave, de interés en el presente trabajo está definida como la presencia de un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 500/ $\mu$ .

**Tabla 1. Clasificación de Neutropenia**

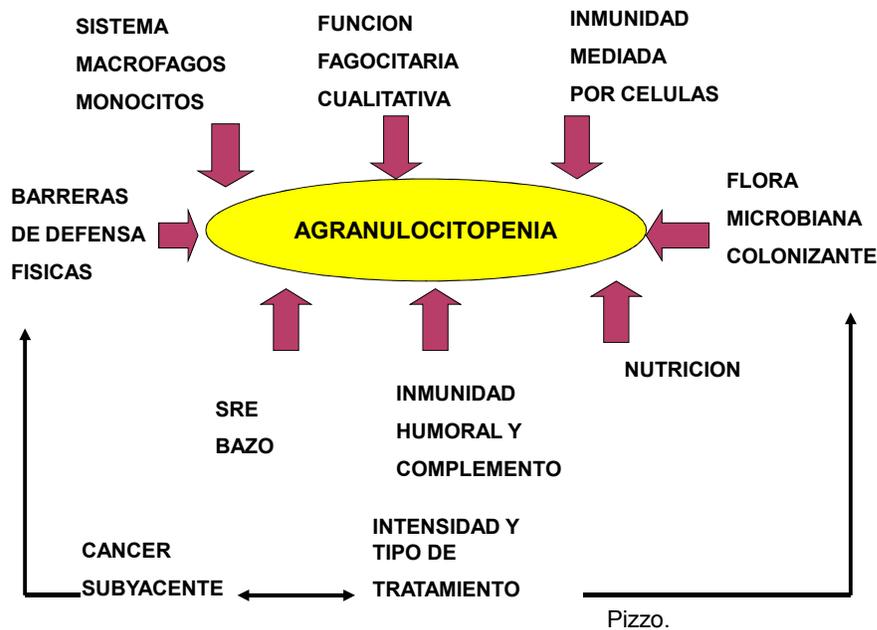
Grado	Neutrófilos / $\mu$ l
I	1,500 – 1,900
II	1,000 – 1,400
III	500 – 900
IV	< 500

OMS (Organización Mundial de la Salud)

Se favorece a la susceptibilidad de infecciones cuando el conteo de neutrófilos desciende a  $< 1,000 \text{ cel./mm}^3$ , este tipo de neutropenia se acentúa con el uso de antineoplásicos, también se favorece las anormalidades en la función fagocítica debida a la inmunosupresión o efecto directo de los esteroides u otros déficits en la respuesta inmune con la frecuencia y severidad inversamente proporcional al conteo de neutrófilos.

## **INMUNIDAD INNATA O ADAPTATIVA**

El sistema inmune del huésped participa en forma activa en el control de los procesos infecciosos clásicamente esto se ve en el control de patógenos bacterianos, virales, fúngicos. Las defensas innatas incluyen: barreras mucocutáneas, células fagocíticas, citoquinas reguladoras, células natural killer y células B y T no clonales. La inmunidad adaptativa comprende la producción de anticuerpos específicos de patógeno e inmunidad mediada por linfocitos T. Figura 1



**Figura 1. Interacción de las defensas en paciente inmunocomprometido.**

**BARRERA MUCOCUTANEA:** La superficie mucocutánea constituye la defensa innata del huésped contra invasión de microorganismos endógenos y adquiridos. Células especializadas de la piel, tracto gastrointestinal y respiratorio y la mucosa genitourinaria, funcionan para proteger el cuerpo de invasión por patógenos. Además, para proveer una barrera física, las células mucocutáneas expresan defensas inmunológicas, mecánicas y bioquímicas únicas contra la invasión microbiana; como ejemplo las células ciliadas y productoras de moco, epitelio columnar pseudoestratificado del tracto respiratorio bajo, surfactante pulmonar. Las células especializadas de aparato Gastrointestinal, las células parietales elaboran ácido gástrico que sirve como potente barrera contra potenciales patógenos entéricos. Las células

apócrinas de la epidermis elabora ácidos grasos bactericidas, las superficies mucosas son protegidas también por la producción de IgA secretora. El paciente oncológico sufre disrupciones de la integridad mucocutánea, incrementando la susceptibilidad a infecciones, ésta puede ser rota por invasión de tumor local, irradiación o quimioterapia citotóxica; la disrupción de la barrera mucocutánea provee un portal de entrada para patógenos fúngicos y bacterianos. Otra disrupción de la barrera mucocutánea en los pacientes oncológicos pediátricos incluye: drenaje ventricular, ventriculostomía, sondas nasogástricas, tubos endotraqueales, tubos torácicos, drenaje quirúrgico, catéter de diálisis, catéteres urinarios, venopunciones, aspirados de médula ósea. Esta disrupción altera la epidermis y provee un nido potencial para colonización, infección local y diseminación hematógena de patógenos bacterianos y fúngicos.

**CELULAS FAGOCÍTICAS:** El sistema de defensa innato incluye el repertorio extenso de las células fagocíticas (polimorfonucleares, monocitos circulantes y macrófagos tisulares), estas células imponen su efecto antimicrobiano de fagocitosis, mediadores oxidativos y no oxidativos y liberación de citoquinas inmunoregulatoras.

Los polimorfonucleares poseen el mayor grado de capacidad oxidativa y responde a estímulos microbianos, seguido por mononucleares y macrófagos. Los macrófagos alveolar pulmonar, esplénico y células de Kupffer constituye una importante barrera fagocítica residual durante la neutropenia, cuando los polimorfonucleares y mononucleares son depletados. Ambos mononucleares y macrófagos sirven como

importantes células inmunoregulatoras por expresión de citoquinas y quimocinas para activar y regular la respuesta del huésped.

**CITOQUINAS Y RECEPTORES TOLL-LIKE:** El mecanismo innato de defensa del huésped incluye un elaborado sistema inmunorregulador de citoquinas y quimocinas. Moléculas como FNT alfa, IL-1, INF gamma, IL-2, IL-6, IL-12 son citoquinas proinflamatorias o autoregulan la respuesta fagocítica contra bacterias, micobacterias y hongos mediada por respuesta tipo 1 (Th1) T-helper.

**INMUNIDAD ADAPTATIVA:** La inmunidad adaptativa está compuesta de población de células B y T, que median la inmunidad humoral y celular respectivamente. La células B, células plasmáticas, eje de la inmunidad humoral provee al huésped con anticuerpos y responde a patógenos bacterianos, virales y algunos fúngicos. Durante la quimioterapia o hipogamaglobulinemia se presentan defectos cualitativos y cuantitativos en la respuesta de anticuerpos, lo que incrementa la susceptibilidad a bacterias encapsuladas, particularmente a *Streptococo neumoniae*, *Haemophilus influenzae B*, *Neisseria meningitidis*; (Pizzo PA 2005)

## **FLORA BACTERIANA INFECCIOSA EN PACIENTE CON NEUTROPENIA**

Las infecciones en el paciente oncológico pueden tener origen exógeno, debidas a transmisión directa o exógena por parte del personal sanitario, contactos familiares, instrumental sanitario. Las infecciones de origen exógeno representan una minoría entre las que afectan al enfermo oncológico. Las infecciones endógenas son probablemente

más comunes y responden a un proceso que empieza con la colonización microbiana y que llega a la infección diseminada a través del fenómeno de la traslación (bacterias y hongos pueden emigrar desde la luz intestinal o desde la cavidad oral, atravesando la barrera constituida por las mucosas dañadas por la quimioterapia citotóxica y/o radioterapia hasta el sistema linfático y posteriormente a la circulación hemática). Casi el 80% de los microorganismos responsables de las infecciones en los pacientes oncológicos proviene de la flora endógena del propio paciente (intestino, vías genitales, cavidad oral, vías respiratorias altas y piel).

#### **CLASIFICACIÓN DE RIESGO DE INFECCIÓN EN PACIENTE CON NEUTROPENIA SEVERA**

El riesgo de infecciones en el paciente con enfermedad neoplásica es claramente multifactorial. La enfermedad de base y la agresividad de su tratamiento condicionan fuertemente tanto el riesgo de contraer una infección como su gravedad y etiología. Los factores pronósticos y el riesgo asociado con infecciones son diferentes entre pacientes con neoplasias hematológicas y tumores sólidos ( Arnello M 2007). Alexander S, en su trabajo Neutropenia Febril en niños con cáncer en un centro asistencial en Santiago, Chile) reporto en un 59% de los pacientes con neoplasias hematológicas fueron clasificados en alto riesgo, comparados con 34% de tumores sólidos. La incidencia global de bacteremia fue de 12.5%, 22% de los de alto riesgo con hemocultivos (+) y en el grupo de bajo riesgo solo registro un 4%.

Los pacientes neutropénicos febriles conforman un grupo heterogéneo, con diferentes riesgos de infección, por lo que se categorizan a los niños en dos grupos, Alto y Bajo riesgo.

**Tabla 2. Clasificación de riesgos en pacientes neutropénicos.**

<b>Factores de Alto Riesgo</b>	<b>Factores de Bajo Riesgo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Leucemias agudas en fase de inducción</li> <li>✓ Linfomas en fase de inducción</li> <li>✓ Leucemia o Linfoma en recaída</li> <li>✓ Neutropenia G III o IV</li> <li>✓ Neutropenia &gt; 7 días</li> <li>✓ Transplante de Médula ósea</li> <li>✓ Edad menor de 1 año</li> <li>✓ Histiocitosis de Langerhans con disfunción orgánica.</li> <li>✓ Datos de respuesta inflamatoria sistémica.</li> <li>✓ Signos de comorbilidad severos asociados</li> <li>✓ <b>Fiebre</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tumores Sólidos</li> <li>✓ Mantenimiento de leucemias y linfomas.</li> <li>✓ Neutropenia G I o II</li> <li>✓ Buen estado general</li> <li>✓ Sin foco clínico de riesgo</li> <li>✓ Neutropenia menor de 7 días</li> <li>✓ Ausencia de signos de comorbilidad severos</li> </ul>

Tello O 2002

La Neutropenia Febril en los pacientes oncológicos es reconocida como una de las complicaciones y limitaciones más importantes de la quimioterapia en términos de morbi-mortalidad, siendo las infecciones la principal consecuencia de ella; (Sierrasesúmaga L 2006). La supervivencia a los procesos infecciosos se ha disminuido dramáticamente de estos paciente, desde una mortalidad atribuible a infecciones bacterianas de 90% en la década de los setenta, a menos del 10% en la década de los 90; esto al comprender que existen episodios de neutropenia febril de alto riesgo para desarrollar infecciones invasoras, que incrementan el riesgo de mortalidad comentario hecho en revisión de (Arnello-L M 2007). Es bien sabido que la neutropenia prolongada está asociada con más complicaciones infecciosas y una mayor mortalidad. (Talcott J, 1997) Varias condiciones comórbidas al momento de la presentación de un episodio infeccioso son asociadas con resultados adversos en el paciente oncológico; esta comorbilidad incluye hipotensión, taquicardia, hipoxia, falla respiratoria o cambios en radiografía de tórax relacionados con episodio infeccioso, estado mental alterado, abdomen agudo, etc. Rackoff en su estudio encontró que el riesgo de bacteremia en el paciente oncológico fue asociado con fiebre de más de 39 grados y un conteo de neutrófilos absolutos de menos de 100/ $\mu$ l al momento de la presentación. Los resultados de complicaciones serias van de 31 a 55% en el grupo de alto riesgo, comparado a 2% en el grupo de bajo riesgo. Resultados de mortalidad con proporciones a lo reportado por Pizzo PA 2006 con 14 a 23% en el grupo de alto riesgo comparado a nula mortalidad en bajo riesgo. Un recuento de neutrófilos  $< 100$ /ml, está más frecuentemente asociado a

aislamiento de bacterias en la sangre, considerándose las bacteriemias y la sepsis causas importantes dentro de la neutropenia febril, reportándose que estos pacientes tienen un riesgo de infección de casi el 100%. Dentro de los focos clínicos predominantes, en orden de frecuencia, figuran las infecciones de piel y partes blandas (celulitis, impétigo), del tracto respiratorio superior (otitis, sinusitis, faringitis) e inferior (neumonía, neumonitis) y las gastrointestinales (diarrea aguda). Se estima que entre un 10 y 15% de los pacientes con neutropenia y fiebre tendrán los hemocultivos positivos. (Paganini HR, 1999).

## **EPIDEMIOLOGIA DE LAS INFECCIONES**

Le epidemiología de las infecciones en pacientes oncológicos ha tenido un cambio significativo que muestra datos contrastantes entre los pacientes oncológicos en los países desarrollados y la de los países en vías de desarrollo, donde los primeros tienen predominio de infecciones causadas por gram positivos y los segundos por gram negativos. Hasta finales de 1970 los bacilos gram negativos aerobios (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona*) fueron los patógenos más frecuentemente aislados, subsecuentemente el patrón de infecciones cambió a bacterias gram positivas y dentro de los factores que contribuyen a esto es el incremento en el uso de catéter venoso central, la profilaxis con quinolonas y las mucositis orales inducidas por las altas dosis de quimioterapia. (Pizzo PA, 2006).

Otra propuesta es que con la aparición de los sistemas de vigilancia de las infecciones nosocomiales en los países desarrollados, se hayan logrado disminuir las infecciones por gram negativos que se generaban en los hospitales y la frecuencia de infecciones por organismos propios de la flora endógena como *Estreptococos viridans* y aquellos de la flora de la piel como *Estafilococo aureus* y *epidermidis*, se hayan incrementado hasta alcanzar frecuencias considerables, esto relacionado por el incremento en uso de métodos invasivos (catéteres). (Pizzo PA 2006)

**Tabla 3. Agentes infecciosos más frecuentes en países desarrollados y subdesarrollados como causa de episodios febriles en pacientes neutropénicos.**

Agentes Infecciosos Estados Unidos	Agentes Infecciosos México
Cocos y Bacilos Gram (+) Estafilococo Aureus Estafilococo Epidermidis Estreptococo Neumoniae Estreptococo Pyogenes Enterococo Faecalis Corynebacterium Sp Bacillus Sp	Cocos y Bacilos Gram (-) Pseudomona Aeruginosa Escherichia Coli Klebsiella Sp Enterobacter Sp
Cocos y bacilos Gram (-) Escherichia Coli Klebsiella Sp Pseudomona Aeruginosa Enterobacter Sp Proteus Sp Salmonella Sp Haemophilus Influenzae	Cocos y Bacilos Gram (+) Estafilococo Aureus Estafilococo Epidermidis Estreptococo Neumoniae Estreptococo Pyogenes Estreptococo Viridans Enterococo Faecalis

Cándida albicans Cándida Glabrata Cándida Tropicalis Cándida Parapsilosis Cándida Krusei	Cándida Albicans Cándida Glabrata Cándida Parapsilosis Cándida Tropicalis Cándida Krusei
------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------

Hughes 2002.

La evaluación inicial del paciente neutropénico febril debe empezar con un buen interrogatorio para obtener información sobre el estado del cáncer subyacente, tiempos desde la última quimioterapia y exposición a infecciones en el hogar. En estudio realizado por Arnello LM. 2007<sup>1</sup>, el 90% de los episodios de neutropenia febril ocurrió en el primer año de la enfermedad, y en 77% a menos de 6 meses desde la fecha del diagnóstico y en 51% a 1 semana o menos del último ciclo de quimioterapia. La consulta fue precoz en el 91% de los pacientes y en el 95% de los pacientes la enfermedad se encontraba activa al momento del ingreso. Es importantes establecer, también, si el paciente está recibiendo de forma profiláctica o empírica antibióticos, corticoides, agentes inmunosupresores, factores estimulantes de colonias, etc. Es preciso un meticuloso examen físico con particular atención en áreas que pudiesen ocultar la infección, como la cavidad oral, faringe, esófago, pulmón, región perineal incluyendo el ano, piel, sitios de aspiración de médula ósea, sitios de venopunción, tejido periungueal y sitios de acceso a dispositivos intravasculares.

La evaluación paraclínica debe incluir biometría hemática completa, pruebas de función renal, pruebas de función hepática, reactantes de fase aguda: velocidad de

sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT), estos marcadores deben tener las siguientes características: regulación independiente de la enfermedad y el conteo de neutrófilos, correlación con la severidad de la infección, valor predictivo para el desarrollo de complicaciones y resultados. En estudio reciente de Secmeer G 2007, encontró una sensibilidad y especificidad de PCT de 8%-20% y 74.3% - 96.6% respectivamente, y para PCR una sensibilidad y especificidad de 56% y 45.7% respectivamente; debe realizarse radiografía de tórax en todos los pacientes con signos o síntomas respiratorios, aunque los hallazgos radiográficos pueden estar ausentes en los pacientes neutropénicos con infección pulmonar. Cultivos: deben tomarse muestras de todos los exudados y secreciones patológicas para cultivo de bacterias y hongos, debe tomarse al menos dos muestras para hemocultivo en todos los pacientes. Si el paciente tiene un catéter endovenoso, deberá tomarse al menos una muestra a través del catéter y otra de sangre periférica. El urocultivo está indicado cuando hay síntomas o signos de infección urinaria o si el análisis de orina es patológico. En pacientes con síntomas de infección respiratoria viral, es útil realizar examen de antígenos virales en secreciones nasofaríngeas.

### **TERAPIA EMPIRICA EN PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE**

Tratamiento antibiótico empírico inicial: Las bacterias conforman 85-90% de los patógenos asociados con fiebre en pacientes neutropénicos. No existen pruebas diagnósticas suficientemente rápidas, sensibles o específicas para identificar o excluir la

causa microbiana de la fiebre. Los pacientes neutropénicos febriles deben ser tratados empíricamente con antibióticos de amplio espectro y a las dosis terapéuticas máximas inmediatamente al primer signo de infección (fiebre), esto se hace para evitar la mortalidad asociada al retraso en el tratamiento de los pacientes que tienen una infección seria. Debido a que en el paciente neutropénico, la fiebre puede ser el único signo de infección; otros signos y síntomas clínicos frecuentemente indicativo de proceso infeccioso es el dolor localizado, eritema y signos de inflamación y pueden ocurrir en ausencia de fiebre en un paciente neutropénico como se describe por Pizzo PA 2006.

Debido a que la progresión de la infección en pacientes neutropénicos puede ser rápida y porque la infección bacteriana temprana puede pasar inadvertida, la terapia de antibiótico empírico debe administrarse prontamente a todos los pacientes neutropénicos que inician con fiebre (Hakim H 2009) debiendo tenerse en cuenta los principales agentes infecciosos reportados en estudios previos, dirigida la terapia empírica a éstos. Como consecuencia del inicio de terapia empírica, alrededor de un 20 – 30% de los pacientes neutropénicos febriles requieren algún cambio del esquema antibiótico instituido. Este porcentaje aumenta en los pacientes que tienen foco clínico o microbiológico de infección y en los niños de alto riesgo. Porto Rondinelli P 2006 i,observaron que la mayoría de las bacterias identificadas en cultivos fueron agentes gram negativos, y presentaron baja sensibilidad a ceftriaxona (E. coli 100% sensible, pero *Klebsiella pneumoniae* fue completamente resistente y *Pseudomona aeruginosa* fue solo 10% sensible), siendo el antimicrobiano utilizado en terapia empírica.

Como se comenta en estudio realizado por Freifeld A 1995; La terapia empírica en pacientes bajo tratamiento con quimioterapia citoreductiva ha estado estandarizada desde hace más de dos décadas, la combinación de antibióticos (especialmente beta lactámicos más aminoglucósidos). En la última década se han seleccionado agentes para ser utilizados como monoterapia antibiótica en neutropenia febril. La monoterapia ofrece las ventajas de disminuir toxicidad y costos comparado con regímenes multidrogas; las cefalosporinas de tercera generación son las más comúnmente usadas como monoterapia por su amplio espectro antimicrobiano.

Tratamientos recomendados, según Dufort G 2009. Los siguientes esquemas de tratamiento antibiótico empírico inicial para el manejo del paciente neutropénico febril se consideran apropiados por estar basados en resultados de estudios randomizados controlados.

1. Monoterapia con cefalosporinas con espectro antipseudomona (ceftazidima o cefepime), imipenem/cilastatina, meropenem o piperacilina/tazobactam.
2. Combinación de antibióticos: un aminoglucósido más una cefalosporina con espectro antipseudomona (ceftazidima o cefepime). Un aminoglucósido más una penicilina antipseudomona. Ciprofloxacina más una penicilina antipseudomona.
3. Adición de vancomicina o teicoplanina a la monoterapia o combinación antibiótica.

Pacientes clínicamente inestables: Los pacientes con signos de inestabilidad clínica que incluyen hipotensión, polipnea, taquicardia, alteraciones en estado mental, disminución de la diuresis y disfunción orgánica, deben recibir inicialmente tratamiento con un régimen antibiótico que cubra todos los patógenos posibles que causen sepsis. Este régimen debe incluir un betalactámico de amplio espectro (ceftazidima, cefepime, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam) más un aminoglucósido y vancomicina.

Tratamiento antifúngico empírico. Los pacientes con neutropenia febril persistente que no responden al tratamiento con antibióticos de amplio espectro tienen alto riesgo de infecciones fúngicas invasivas. En los años 70 y 80 se estableció el concepto de que alrededor de 20% de los pacientes neutropénicos febriles desarrollaban infecciones fúngicas invasivas producidas por *Cándida* o *Aspergillus* por el día 20 de neutropenia. Las investigaciones clínicas y los cultivos no son suficientemente sensibles para la detección temprana de estas infecciones. Tradicionalmente el tratamiento antifúngico empírico es iniciado a los 4-7 días si el paciente persiste febril o la fiebre ha recrudecido. Las opciones terapéuticas con amplio espectro para *Aspergillus* y las diferentes especies de *Cándida* son la anfotericina B convencional, anfotericina liposomal, nuevos azoles como el voriconazol y posaconazol y equinocandinas como la caspofungina.

Las razones para modificar el tratamiento antibiótico empírico inicial incluyen:

- Deterioro de signos vitales, como la presión arterial, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca.
- Desarrollo de nuevos focos clínicos de infección o progresión de los ya existentes en presencia de neutropenia continúa.
- Persistencia de un patógeno a pesar de la terapia antimicrobiana.
- Patógeno resistente *In vitro* identificado en el cultivo inicial y en ausencia de mejoría clínica.
- Aislamiento de nuevo patógeno durante la terapia.
- Presencia de nuevos episodios febriles.
- Fiebre inexplicada por más de cinco días.
- Efectos secundarios atribuidos a la terapia empírica.

En estudio realizado por Basu S 2005, , encontraron una mortalidad relacionada con neutropenia febril de 3%, secundario a larga estancia intrahospitalaria (determinada mayor de 5 días) y los pacientes con leucemias son más propensos a una mala evolución, que los pacientes con antecedente de tumores sólidos.

**COMORBILIDAD:** Indica una condición médica en un paciente que causa, es causada o está relacionada de cualquier modo con otra condición en el mismo paciente.

Los principales factores relacionados a la Neutropenia Febril son: Infecciones Respiratorias (neumonías y bronconeumonías), Choque Séptico, mucositis, cuadros entéricos, celulitis, sepsis, colitis neutropénicas, infecciones de vía urinaria y datos de respuesta inflamatoria sistémica.

## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

**¿Cuál es la comorbilidad en los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica y Neutropenia Febril de alto riesgo en el Hospital Infantil del estado de Sonora?**

## **6. OBJETIVOS**

### ***OBJETIVO GENERAL***

Generales.- Determinar la comorbilidad de los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica que ingresan con neutropenia y fiebre de alto riesgo.

### ***OBJETIVOS ESPECÍFICOS***

1. Conocer las principales causas de infecciones en los pacientes neutropénicos febriles de alto riesgo en el HIES.
2. Analizar los criterios de Alto Riesgo de pacientes con neutropenia y fiebre de alto riesgo
3. Determinar la frecuencia de pacientes con Leucemia Aguda (LA) con foco infeccioso asociado a evento de neutropenia febril y comprobado con estudios de laboratorio o gabinete
4. Evaluar el tratamiento empírico utilizado en la neutropenia febril de niños con LA
5. Evaluar la mortalidad de pacientes por procesos infecciosos en niños con LAL con neutropenia febril.

## 7. JUSTIFICACIÓN

No hemos evaluado la Neutropenia Febril en base a los criterios de alto riesgo, que en ocasiones pudieran pasar inadvertidos y como consecuencia, utilizar un antibiótico de menor espectro, lo que condiciona evolución tórpida del paciente, sobreinfecciones e incrementa el riesgo de mortalidad.

Buscamos conocer la comorbilidad infecciosa y microbiológica más frecuente en nuestra Institución, con lo que daremos un tratamiento más adecuado para cada patología específica, y así poder disminuir los días de antibiótico y las resistencias bacterianas.

Con el análisis de estos casos, tendremos la oportunidad de valorar la respuesta inicial al primer esquema de antibiótico utilizado, ya que en aproximadamente 20 – 30% de los pacientes es necesario realizar cambio de esquema por pobre respuesta del paciente oncológico, manifestado por persistencia febril o por evolución del proceso infeccioso.

El conocimiento de la comorbilidad asociada al paciente con Leucemia Aguda Linfoblástica y neutropenia febril nos brinda como beneficio el poder iniciar de manera temprana con el tratamiento adecuado, teniendo como base este estudio, en el cual podemos ver los principales procesos infecciosos que afectan a nuestros pacientes, los períodos de mayor susceptibilidad y la respuesta que presentan al tratamiento otorgado.

## 8. METODOLOGÍA

### 7.1. Diseño del Estudio:

Estudio transversal retrospectivo.

### 7.2. Universo de Trabajo:

Área de Oncología del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), en el período comprendido del 2000 – 2009 en pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica que ingresaron con Neutropenia y fiebre de alto riesgo.

### 7.3. Grupo de Estudio:

Pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda.

Ambos sexos.

Edad: 1 - 19 años.

- ✓ Cumplan criterios de alto riesgo. (Leucemias agudas en fase de inducción, Leucemia en Recaída, Neutropenia grado III y IV, Neutropenia > 7 días, Transplante de Médula Osea, Edad menor de 1 año, datos de respuesta inflamatoria sistémica). (Omar Tello 2002).

#### **7.4. Criterios de Inclusión:**

Pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica.

Pacientes que hayan recibido tratamiento empírico único.

#### **7.5. Criterios de Exclusión:**

No contar con información completa en el expediente clínico.

Haber recibido tratamiento ambulatorio previo.

Neutropenia febril de bajo riesgo

#### **7.6. Selección de la Muestra:**

Todo paciente con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica que ingresó con Neutropenia febril de alto riesgo en el período comprendido de 2000 – 2009.

#### **7.7. Descripción General del Estudio:**

Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica que ingresaron durante el período de 2000 - 2009 al HIES por Neutropenia Febril. Se revisaron un total de 187 expedientes de pacientes ingresados al servicio de Oncología, con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica y neutropenia febril, de enero del 2000 a diciembre del 2009. De los cuales se descartaron 103 expedientes por no cumplir con los criterios de inclusión.

Revisamos características clínicas (presencia de respuesta inflamatoria sistémica, o proceso infeccioso a cualquier nivel) y laboratorios (Biometría Hemática, Velocidad de Sedimentación Globular, Procalcitonina, Proteína C Reactiva, hemocultivo y urocultivo) con las que ingresaron y su evolución durante los días de estancia intrahospitalaria. Veremos el manejo recibido.

Toda la información obtenida se vació a una base de datos para posteriormente realizar análisis estadístico respecto a comorbilidad de los pacientes del estudio.

## **PLAN DE ANÁLISIS**

Para el análisis estadístico los sujetos fueron evaluados por una prueba de Chi-cuadrada para variables categóricas. En el caso y variables continuas se determinó la media y su desviación estándar. Finalmente el análisis del estudio se realizó en el programa NCSS 0.7. Valores de  $p < 0.05$  fueron consideradas como significativas.

## 9. RESULTADOS

Se revisaron un total de 187 expedientes de pacientes ingresados al servicio de Oncología, con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica y neutropenia febril, de enero del 2000 a diciembre del 2009. De los cuales se descartaron 103 expedientes por no cumplir con los criterios de inclusión. Se ingresaron al estudio 84 sujetos de los cuales 44 (52.38%) pertenecían al sexo masculino y 40 (47.62%) fueron sexo femenino, reportándose una P (0.6625). El grupo de edad más afectado es el menor de 5 años con 38 (45.24%) pacientes, seguido del grupo de 6 a 10 años con 24 pacientes (28.57%) y 11 años o más con 22 pacientes (26.19%), con una P (0.0662). Se observó que los pacientes que tenían más de 6 días de haber recibido su quimioterapia fueron los más afectados con 69 (82.14%) casos, posteriormente los que tenían menos de 6 días, 14 (16.67%) y un paciente que presentó neutropenia febril posterior a recibir radioterapia, P (0.000); las fases de tratamiento que propician mayor neutropenia febril fue la consolidación con 30 (35.71%) casos, el mantenimiento 22 (26.19%) casos, reinducción sistémica con 19 (22.62%) casos, seguido la profilaxis a SNC 9 (10.71%) casos y por último la inducción a la remisión con 4 (4.76%) pacientes, con P (0.000037); (Tabla1).

<b>Tabla 1. Características de pacientes con LAL y Neutropenia Febril de Alto Riesgo HIES 2010</b>			
<b>Variable</b>	<b>Sujetos</b>		<b>P</b>
	<b>N</b>	<b>( % )</b>	
<b>EDAD</b>			
< 5 años	38	45.24	0.0662
6 - 10 años	24	28.57	
> 11 años	22	26.19	
<b>SEXO</b>			
Masculino	44	52.38	0.6625
Femenino	40	47.62	
<b>FECHA DE QT</b>			
> 6 días	69	82.14	0.0000
< 6 días	14	16.67	
Radioterapia	1	1.19	
<b>FASE DE TX</b>			
Consolidación	30	35.71	0.000037
Mantenimiento	22	26.19	
Reinducción	19	22.62	
Profilaxis a SNC	9	10.71	
Inducción	4	4.76	

Se analizaron el uso del porthacath como factor comórbido, el cual fue colocado en los pacientes en un 7.14% de los sujetos. El factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim) en los pacientes con LAL con neutropenia de Alto riesgo se utilizo en un tiempo menor de 7 días en un 64.29% de los sujetos lo cual se puede ver en la Tabla 2 y 3.

<b>Tabla 2. Pacientes con LAL que tenían Porthacath</b>			
<b>Porthacath</b>	<b>Sujetos</b>		<b>P</b>
	<b>N</b>	<b>( % )</b>	
No	78	92.86	0.0000
Si	6	7.14	

<b>Tabla 3. Pacientes con LAL y Neutropenia Febril Alto Riesgo tratados con Filgrastim.</b>			
<b>Filgrastim</b>	<b>Sujetos</b>		<b>P</b>
	<b>N</b>	<b>( % )</b>	
Si	54	64.29	0.0088
No	30	35.71	
<b>Días Recibidos</b>			0.0000
< 7 días	52	61.90	
No	30	35.71	
> 7 días	2	2.38	

Las drogas que mayormente se relacionaron a mielosupresión fueron la combinación de Vincristina/doxorubicina con 21 (25%) pacientes afectados; seguidos de la quimioterapia intratecal con afección de 16 (19%) pacientes, el metotrexate con 15 (17.8%) y la citarabina/etopósido 11 (13%) pacientes; dentro de los más frecuentes. Se observó también que de los 84 pacientes, el 65.48% (55) presentaron neutropenia grado III y 28.57% (24) pacientes neutropenia grado IV, encontrándose una P (0.0000); El

tiempo de duración de la neutropenia fue en su mayoría mayor de 5 días con 55 pacientes (65.48%) y menor de 5 días en 29 pacientes (34.52%), con P (0.0045). Al momento de la hospitalización, los 84 pacientes 73 (86.90%) tenían menos de 3 días con fiebre, 8 (9.52%) de 4-5 días febriles y 3 (3.57%) acudieron con más de 6 días de fiebre, con una P (0.000). Durante la hospitalización 43 (51.19%) pacientes presentaron una fiebre persistente, 24 (28.57%) pacientes fiebre intermitente y 17 (20.24%) pacientes con fiebre de un día de duración, con una P (0.0015). La resolución de ésta en 48 (57.14%) pacientes fue en menos de 3 días, en 20 (23.81%) pacientes en 5 días; 9 (10.71%) pacientes la resolución fue en 8 días y en 5 (5.95%) pacientes la fiebre tuvo una duración de 10 días y en 2 pacientes no fue posible valorar por fallecer durante su hospitalización, con P (0.000); (Tabla 4).

<b>Tabla 4. Características de la Neutropenia y Fiebre de Alto Riesgo en pacientes con LAL. HIES 2010.</b>			
<b>Variables</b>	<b>Sujetos</b>		<b>P</b>
	<b>N</b>	<b>( % )</b>	
<b>Grado de Neutropenia</b>			
< 500	55	65.48	0.0000
< 100	24	28.57	
501 – 1000	5	5.95	
<b>Duración de Neutropenia</b>			
> 5 días	55	65.48	00.45
< 5 días	29	34.52	
<b>Días Previos con Fiebre</b>			
< 3 días	73	86.90	0.0000
4 -5 días	8	9.52	
> 6 días	3	3.57	
<b>Tipo de fiebre</b>			
> 38.3 grados	75	89.29	0.0000
38 grados > de 1 hora	9	10.71	
<b>Fiebre en Hospitalización</b>			
Persistente	43	51.19	0.0015
Intermitente	24	28.57	
1 día	17	20.24	
<b>Resolución de la Fiebre</b>			
1 -3 días	48	57.14	0.0000
5 días	20	23.81	
8 días	9	10.71	
10 días	5	5.95	
Defunción	2	2.38	

Dentro de los principales diagnósticos reportados como causa de la neutropenia febril fueron la neumonía con 17 (20.24%) pacientes, bronconeumonías 15 (17.86%) pacientes, choque séptico en 10 (11.90%) pacientes, con 9 (10.71%) casos de septicemia, mucositis y celulitis con 8 (9.52%) casos respectivamente; los sitios de

presentación de las celulitis en 46% fue en extremidades, seguidos de cara (20%), región perianal (20%) y sitio de porthacath (13.3%), y en menor cantidad la gastroenteritis en 6 (7.14%) pacientes, así como la sepsis en 4 (4.76%) pacientes, con una P (0.0034); (Tabla 5).

<b>Tabla 5. Comorbilidad en pacientes con LAL y Neutropenia Febril de Alto Riesgo. HIES 2010.</b>			
<b>Enfermedad</b>	<b>Sujetos</b>		
	<b>N</b>	<b>( % )</b>	<b>P</b>
Neumonía	17	20.24	0.0034
Bronconeumonía	15	17.86	
Choque Séptico	10	11.90	
Mucositis	9	10.71	
Septicemia	9	10.71	
Celulitis	8	9.52	
Gastroenteritis	6	7.14	
Sepsis	4	4.76	
Colitis Neutropénica	4	4.76	
Inf. de Vías Urinarias	2	2.38	

De los 84 pacientes, el 72.62% de ellos (61) presentaron a su ingreso datos de respuesta inflamatoria sistémica, con una P (0.00003), manifestados con taquicardia (58 pacientes), P (0.00048), taquipnea en 23 pacientes y alteraciones en cifras arteriales en 17 de ellos, P (0.00003); (Anexo 1).

De los estudios de laboratorio solicitados, observamos que se realizaron principalmente reactantes de fase aguda como la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), Procalcitonina ( PCT) y Proteína C Reactiva (PCR), observándose que no son solicitados los mismos en 55.95%, 69.05% y 96.43% respectivamente. Se encontró que el 13.10% de los hemocultivos reportados fueron positivos principalmente a Estafilococo, Streptococo y E. Coli; 4.76% de los urocultivos positivos a Pseudomona, E. coli, Klebsiella y Cándida Albicans, (Anexo 2).

<b>Tabla 6. Estudios de Laboratorio realizados en pacientes con LAL y Neutropenia Febril. HIES 2010</b>			
<b>Variables</b>	<b>Sujetos</b>		<b>P</b>
	<b>N</b>	<b>( % )</b>	
<b>VSG</b>			
No se realizó	47	55.95	0.000058
Normal	20	23.81	
Anormal	17	20.24	
<b>PCT</b>			
No se realizó	58	69.05	0.0000
Normal	13	15.48	
Anormal	13	15.48	
<b>PCR</b>			
No se realizó	81	96.43	0.0000
Anormal	3	3.57	
Normal	0	0	
<b>UROCULTIVO</b>			
Negativo	67	79.76	0.0000
No se realizó	13	15.48	
Positivo	4	4.76	
<b>HEMOCULTIVO</b>			
Negativo	65	77.38	0.0000
Positivo	11	13.10	
No se realizó	8	9.52	

VSG (Velocidad de Sedimentación Globular).  
PCT (Procalcitonina).  
PCR (Proteína C Reactiva)

El inicio de tratamiento en estos pacientes se hizo con monoterapia en 77.38% (65 pacientes), en 62 de ellos se utilizó ceftriaxona; se utilizó doble esquema de antibiótico en 20.24% (17 pacientes) de los cuales 7 fueron ceftriaxona/amikacina y en 2 (2.38%) pacientes se dio triple esquema de antibiótico, con una P (0.000). En 16.67% (14 de los pacientes) fue necesario utilizar antimicóticos como fluconazol y anfotericina. Durante la estancia intrahospitalaria de los pacientes se realizaron 29 (34.52%) cambios de antibiótico y se requirió de 7 días de antibiótico en 41.67% de los pacientes, de 5 días de tratamiento en 25% y hasta 10 días en 19% de ellos; (Tabla 7).

<b>Tabla 7. Principales Antibióticos utilizados en pacientes con LAL y Neutropenia Febril. HIES 2010.</b>			
<b>Sujetos</b>			
<b>VARIABLES</b>	<b>N</b>	<b>( % )</b>	<b>P</b>
<b>ESQUEMA DE INICIO</b>			
Monoterapia	65	77.38	0.0000
Doble esquema	17	20.24	
Triple Esquema	2	2.38	
<b>MEDICAMENTOS</b>			
Ceftriaxona	51	60.71	0.0000
Doble esquema	17	20.24	
Ceftazidima	6	7.14	
Amoxicilina	4	4.76	
Triple Esquema	2	2.38	
Dicloxacilina	2	2.38	
Cefuroxima	2	2.38	
<b>DIAS DE ANTIBIOTICO</b>			
3 días	8	9.52	0.0000
5 días	21	25.00	
7 días	35	41.67	
10 días	16	19.05	
14 días	4	4.76	

<b>Tabla 8. Principales Antibióticos utilizados en pacientes con LAL y Neutropenia Febril. HIES 2010</b>			
<b>ANTIMICOTICO</b>			
No	70	83.33	0.0000
Si	14	16.67	
<b>TIPO DE ANTIMICOTICO</b>			
Ninguno	70	83.33	0.0000
Fluconazol	11	13.10	
Anfotericina	3	3.57	
Caspofungina	0	0	
<b>DIAS DE ANTIMICOTICO</b>			
3 días	3	3.57	0.0000
5 días	2	2.38	
7 días	2	2.38	
10 días	2	2.38	
14 días	4	4.76	
Ninguno	71	84.52	
<b>CAMBIO DE ANTIBIOTICO</b>			
No	55	65.47	
Si	29	34.52	

De los paciente incluidos en el estudio, 39 (46.4%) presentaban recaída al momento de su ingreso. Encontrando también que durante el período de estudio, 29 pacientes tuvieron una hospitalización, 19 pacientes 2 hospitalizaciones, 2 pacientes tuvieron 3 hospitalizaciones y 1 paciente tuvo 5 y 6 hospitalizaciones respectivamente. En el período de estudio hubo 2 defunciones (2.4%) relacionadas con neutropenia febril.

<b>Anexo 1. Alto Riesgo. HIES 2010.</b>			
<b>Variables</b>	<b>Sujetos</b>		<b>P</b>
	<b>N</b>	<b>( % )</b>	
<b>Frecuencia Cardíaca</b>			
Anormal	58	69.05	0.00048
Normal	26	30.95	
<b>Frecuencia Resp.</b>			
Normal	61	72.62	0.00003
Anormal	23	27.38	
<b>Tensión Arterial</b>			
Normal	67	79.76	0.0000
Anormal	17	20.24	
<b>SRIS</b>			
Si	61	72.62	0.00003
No	23	27.38	

SRIS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica)

<b>Anexo 2. Principales agentes etiológicos reportados en pacientes con LAL y Neutropenia Febril de Alto Riesgo en HIES.</b>		
<b>Agente Etiológico</b>	<b>Urocultivo</b>	<b>Hemocultivo</b>
	<b>Número</b>	<b>Número</b>
Estafilococo Sp		3
Estreptococo Sp		2
Escherichia Coli	1	2
Salmonella Sp		1
Enterobacter C.		1
Klebsiella Sp	1	1
Candida Sp	1	1
Pseudomona	1	1

## 10. DISCUSIÓN

La Neutropenia febril constituye un 80% de causa de morbi-mortalidad en el paciente oncológico, que se encuentra en tratamiento con quimioterapia intensiva; en particular la Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) es el padecimiento oncológico más afectado por el compromiso en la médula ósea. A pesar de recibir tratamientos que les condicionan mielosupresión, existe la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica en un 72% de los pacientes, lo que hace importante el monitoreo de estos pacientes desde su ingreso al servicio de urgencias. La comorbilidad es la presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) asociados a la enfermedad o trastorno primario, es decir; condición médica que requiere hospitalización independiente de la terapia, dentro de estos procesos mórbidos, el proceso infeccioso es uno de los eventos que se presenta con alta frecuencia (80%) en los casos de neutropenia febril. Alexander a descrito eventos mórbidos asociados a neutropenia febril. Estos eventos de infección incrementan el riesgo de complicaciones que ameritan hospitalización las principales descritas, están relacionada a los procesos infecciosos de vías respiratorias bajas, choque séptico, mucositis, septicemias, celulitis; observando como principales factores comórbidos las mucositis, seguidos de infecciones respiratorias, bacteriemia y celulitis aunque se observó un bajo número de pacientes con cuadros entéricos, colitis neutropénica y con procesos de infección de vías urinarias a diferencia de lo reportado.

Apreciamos que la edad preescolar presentó la mayor prevalencia de casos en 45.24% de procesos comórbidos en los niños con LAL con neutropenia y fiebre con un

52% de hombres. Basu ha reportado la edad como un factor de riesgo que favorece un mayor riesgo de muerte aproximadamente hasta un 4% en niños menores de un año comparado con niños de 1 a 12 años de 1.8%, sin tener claro la causa de mayor susceptibilidad de este grupo etario a desarrollar neutropenia febril.

La terapia empírica con antibióticos se dirige considerando los criterios de alto y bajo riesgo de neutropenia y fiebre, en ellos se describe a la fase inducción o mantenimiento de tratamiento de un niño con cáncer como criterios importantes para la respuesta a la infección. Con respecto a la fase de inducción la minoría tuvo un proceso infeccioso en ésta, contrario a lo reportado por Santolaya, en su estudio, donde menciona que un 57% de los pacientes que ingresaron por neutropenia fiebre se encontraban en fase de quimioterapia intensiva, refiriéndose a inducción a la remisión y consolidación. En fase de consolidación se encontró 35% de los pacientes.

La fase de consolidación y mantenimiento favorecen el proceso infeccioso, en este estudio se apreció una relación entre la fase de tratamiento en la que se encuentra el paciente y los casos de neutropenia febril, esto correlaciona con los protocolos utilizados para estos casos de LAL de alto riesgo quienes reciben terapia intensificada con dosis altas de antimetabolitos donde metotrexate 18% y citarabina etoposido 13% fueron los más utilizados. Es importante recalcar que todo paciente con neutropenia febril que asiste en forma frecuente a una unidad hospitalaria puede colonizarse por la flora del nosocomio y presentar un proceso infeccioso, claro que esto se ha descrito en forma dependiente al grado de mielosupresión con que asiste a la unidad hospitalaria

Dentro de los criterios de riesgo de infección, el grado de neutropenia, su duración, y tipo de fiebre determinan el riesgo de desarrollar un proceso infeccioso o comorbilidad en pacientes con LAL, el presente trabajo mostro en los casos que presentaron comorbilidad asociada al proceso infeccioso en aquellos casos que tenían un conteo  $< 500$  neutrófilos absolutos (NTA) en 65% y neutropenia  $< 100$  NTA en un 29%, estos se han asociado a procesos infeccioso 9%. Porto Rondinelli disertó que los niveles de NTA  $< 500$  mm<sup>3</sup> al ingreso son un factor predictivo para el desarrollo de complicaciones infecciosas severas. Al igual Hughes reportó que el conteo de NTA  $< 100$  mm<sup>3</sup> está asociado con una alta incidencia de bacteremia.

Un factor muy importante en el existo de la resolución del problema comorbido que debe ser siempre tomado en cuenta en la vigilancia de los casos que desarrollan una neutropenia febril, es el tiempo de prolongación del grado de neutropenia, el cual se ha estimado cuando es  $> 7$  días tener más riesgo de mortalidad. La duración de la neutropenia febril mayor a 5 días se presentó en 65% de los sujetos.

A pesar de una prevalencia de más de la mitad de los casos con neutropenia severas secundarias al manejo con quimioterapia intensificada, observamos existe una resolución rápida de la curva febril en los primeros cinco días de tratamiento empírico en un 80% de los sujetos en lo cual esta implicadas las estrategias para mejorar los grados de neutropenia febril en los niños con cáncer basada en el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim), el cual fue administrado en 65% de los casos en un tiempo menor de 7 días en 62% de los casos. Varias series han reportado

la mejoría del grado de neutropenia cuando es usado, como lo reportado por Ravaud, donde hay una reducción significativa de la duración media de la neutropenia de 6 a 3 días.

Es importante determinar la curva febril como síntoma que determina la presencia de un proceso infeccioso en niños con LAL, la descripción clásica del patrón infeccioso febril utilizado en los criterios de riesgo de fiebre y neutropenia describe un temperatura  $> 38.3^{\circ} \text{C}$  con duración de más de una hora como elevada sospecha de infección sistémica. Nosotros observamos en  $\frac{3}{4}$  partes de los sujetos presentaron fiebre de  $38.3^{\circ} \text{C}$  de los cuales 50% tenía difícil control durante su hospitalización lo que nos traduce procesos infecciosos severos en este tipo de pacientes, Santolaya, observa en su estudio una relación importante entre el conteo de NTA  $< 100$  y fiebre de 39 grados o más con riesgo mayor para el desarrollo de bacteremias.

La terapia empírica utilizada en 77% de los sujetos fue basada en monoterapia con el uso de cefalosporinas de amplio espectro donde exclusivamente se usó ceftriaxona en 60% de los sujetos. El aislamiento de gérmenes en hemocultivos de 13% con aislamiento principalmente de Estafilococo, Estreptococo y E. Coli; y urocultivo 5%, positivos a Pseudomona, E. coli, Klebsiella y Cándida Albicans. Este bajo aislamiento se encuentra dentro de rangos similares a lo reportado en la literatura internacional, entre 10 y 15 %. En estudio realizado por Hughes, se reporta predominio de bacterias gram +, principalmente Stafilococos especies, Estreptococos especies,

Enterococos faecalis; ésto debido a bacteremias relacionadas al catéter y a infecciones en el sitio de entrada local. Observamos que el tratamiento inicial con monoterapia basada en ceftriaxona tuvo que ser apoyada por un segundo esquema de antibiótico en 65% de los sujetos, lo que nos habla que existe un patrón de infección bacteriana más resistente que amerita manejo intensivo de amplio espectro desde su ingreso, lo cual, puede estar relacionado a la presencia de cepas multiresistentes. El uso de ceftriaxona como monoterapia se ha observado en pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo, reportándose resultados favorables hasta de 93%, (Santolaya ME 2004); no así en pacientes de alto riesgo, donde se ha utilizado como monoterapia ceftazidima o carbapenems; como lo reportado por Freifeld AG 1995, donde compara la eficacia de ceftazidima e imipenem como monoterapia en pacientes de neutropenia febril de alto riesgo, siendo necesario en el 50% de los pacientes agregar un segundo antibiótico, como vancomicina o aminoglucósido, observando con esto que a pesar de ser medicamentos de amplio espectro antimicrobiano no disminuyen significativamente la necesidad de modificación antibiótica. Mustafa MM 2001 también realizó un estudio, en el cual compara la eficacia de cefepime Vs. ceftazidima como monoterapia en el tratamiento empírico del paciente neutropénico febril y cáncer; donde observa una respuesta de 79% contra 74% de ceftazidima, pero el uso de terapia sistémica concomitante fue mayor en los pacientes tratados con ceftazidima en 44%, y cefepime 35%, concluyendo que cefepime es mejor opción terapéutica como monoterapia empírica inicial en pacientes neutropénicos febriles. Afortunadamente encontramos una

baja prevalencia de infección micótica aislada o bien que amerito tratamiento empírico con antifúngicos en un 14% de los sujetos con una respuesta rápida al manejo con fluconazol. Es posible esto tenga relación con manejo no tan mielosupresor o aplásico utilizado en pacientes con Leucemia Aguda a diferencia con las LMA donde la aplasia medular severa por citarabina recomienda uso de antifúngicos. Wiley J. 1990 reportó 29% de infecciones fúngicas en pacientes con leucemia y neutropenia febril prolongada, observando que los pacientes con LMA son más propensos a desarrollar infecciones fúngicas. Basu S 2005 concluye en su estudio que los pacientes con infecciones fúngicas están asociados con incremento de cinco veces en el riesgo de muerte.

Por lo que será conveniente valorar la posibilidad de iniciar con doble esquema de antibiótico desde su ingreso, para disminuir el tiempo de estancia intrahospitalaria, encontrándose en promedio es de 7 días; y por ende, los riesgos de reinfecciones o infecciones nosocomiales. Como se refiere en la literatura internacional, los principales agentes casuales de los procesos infeccioso son los gérmenes Gram +, una situación particular de haber registrado un porcentaje bajo de Gram positivos en esta serie puede estar relacionada a la baja presencia de utilización de portacath donde solo un 7% tenían colocado un catéter central. A pesar de esto es conveniente continuar con la utilización de esquemas ya establecidos para manejo de neutropenia febril, con cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos, siendo Los gérmenes Gram – afectan en segundo lugar a pacientes con cáncer. Se observó también que existe un número importante de pacientes que no se les realiza cultivos a su ingreso (33.6%), siendo fundamental para

conocer agentes etiológicos de infecciones y dar el tratamiento adecuado. La mortalidad reportada coincide con la de la literatura, siendo ésta de 3% y la de nuestra Institución de 2.4%, lo que nos deja ver que tenemos una buena respuesta al tratamiento por parte del paciente, pero el tiempo promedio de hospitalización es prolongado, lo que se puede disminuir iniciando con terapia empírica más agresiva y de amplio espectro desde su ingreso al servicio de urgencias.

## **11. CONCLUSIONES**

**1.- La comorbilidad registrada fue determinada por los procesos infeccioso de tipo neumónico, bronconeumónico y manifestaciones de choque séptico en las fases de consolidación y mantenimiento en 50% de los sujetos estudiados.**

**2.- Los gérmenes se documentaron en una proporción baja principalmente Gram positivos**

**3.- Es necesaria una mejor evaluación bioquímica de la reacción inflamatoria de los casos con leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo ya que reciben terapias intensificadas que ocasionan mayor riesgo de infección.**

**4.- Comorbilidad por germen micótico confirmada fue en un caso y terapia empírica en 16% .**

## 12. RECOMENDACIONES

- Se sugiere inicio de tratamiento con doble esquema de antibiótico desde el servicio de Urgencias a todo paciente con Neutropenia Febril, buscando reducir la estancia intrahospitalaria y evitando los múltiples cambios de antibiótico; o el uso de terapia empírica con monoterapia en el paciente neutropénico febril de alto riesgo, utilizando cefepime como antibiótico de amplio espectro. El uso de monoterapia con ceftriaxona debe utilizarse en pacientes con Neutropenia Febril de Bajo Riesgo y de forma ambulatoria.
- Todo paciente que ingrese con Neutropenia Febril y antecedente de haber recibido quimioterapia, es imperativo realizar cultivos de sangre, orina y secreciones.

### 13. BIBLIOGRAFÍA

- Alexander S; Wade K; Hibberd P, et al. **Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer.** Journal of Pediatric Hematology Oncology. Vol.24; No. 1; January 2002. Pags. 38-42.
- Ammann R; Bodmer N; Hirt A; et al. **Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: The prospective multicenter SPOG 2003 FN study.** Journal of Clinical Oncology. Vol. 28; March 2010. Pags. 1-8.
- Arnello M, Quintana J, Barraza P. **Neutropenia febril en niños con cáncer en un centro asistencial en Santiago, Chile.** Revista chilena infectología. Vol. 24; No. 1. 2007; Pags. 27-32.
- Basu S; Fernandez I; Fisher S, et al. **Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer.** Journal of Clinical Oncology. Vol. 23; No. 31; November 2005. Pags. 7958-7966.
- Contreras de Garate MR. **Tesis Fiebre en el paciente oncológico.** Hospital Infantil del Estado de Sonora. Noviembre de 2001.
- Dufort G. **Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril.** Archivos pediátricos de Uruguay. Vol. 80; No. 1; 2009; Págs. 37-41.

- Freifeld AG; Walsh TT, Marshall DD, et al; **Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: A randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. Journal of Clinical Oncology.** Vol. 13; No. 1, January 1995; Pags. 165-176.
  
- Hakim H; Flynn P; Knapp K. **Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer.** Journal Pediatric Hematology Oncology. Vol. 31; No. 9, September 2009; pags. 623-629.
  
- Hughes W; Armstrong D; Bodey G, et al. **2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer.** CID; Vol. 34; March 15. Pags. 730-751.
  
- Mustafa MM; Carlson L; Tkaczewski I; et al. **Comparative study of cefepime versus ceftazidime in the empiric treatment of pediatric cancer patients with fever and neutropenia.** Pediatric Infect Disease Journal Vol. 20; No. 3, Marzo 2001; Págs. 362-369.
  
- Paganini H. **Diez pautas básicas para el manejo del paciente oncológico con neutropenia y fiebre.** Archivos argentinos pediátricos. Vol. 97; No. 2, 1999; Pags. 116-123.
  
- Pizzo P A; Poplack D. **Principles and practice of Pediatric Oncology.** Fifth Edition. Lippincott Williams and Wilkins; Philadelphia, USA 2006. Pags. 1269-1320.

- Porto Rondinelli P; Braga Ribeiro K; De Camargo B. **A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia.** Journal Pediatric Hematology Oncology. Vol. 28; No. 10, Octubre 2006; Pags. 665-670.
- Portugal R; Garnica M ; Nucci M . **Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients base on the area over the neutrophil curve.** Journal of Clinical Oncology. Vol. 27; No. 23, Agosto 2009; Pags. 3849-3854.
- Ravaud A, Chevreau C C, Cany L, et al; **Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with neutropenic fever is potent after low-risk but not after high-risk neutropénico chemotherapy regimens: Results of a randomized phase III trial.** Journal of Clinical Oncology. Vol. 16; No. 9, September 1998; Pag. 2930-2936.
- Santolaya, AM; Alvarez, A Becker; J. Cofré, et al. **Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever.** Journal of clinical oncology. Vol. 19; No. 14; July 15 2001. Pags. 3415-3421.
- Secmeer G; Devrin I; Kara A; et al. **Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia.** Journal Pediatric Hematology Oncology. Vol. 29; No. 2, February 2007; Pags. 107-111.

- Sierrasesúmaga L; Antillón Klussmann . **Tratado de Oncología Pediátrica. Enfermedades malignas del niño y del adolescente.** Pearson educación, S.A. Madrid 2006. Pags. 755-780.
- Talcott J; Siegel R; Finberg R, et al. **Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule.** Journal of Clinical Oncology. Vol. 10; No. 2; February 1992. Pags. 316-322.
- Tello Terán O, Rivera Luna R. **Morbimortalidad por infección en el niño con cáncer.** Boletín Clínico Hospital Infantil del Estado de Sonora. Vol. 19; 2002; Pags. 51-56.
- Valle Cardoso P ; Land M ; Santoro G. **Predictive model for the length of hospital stay of children with hematologic malignancies, neutropenia, and presumed infection.** Journal Pediatric Hematology Oncology. Vol. 26; No. 12, December 2004; Pags. 813-816.
- Wiley J, Smith N, Leventhal B, et al. **Invasive fungal disease in pediatric acute leukemia patients with fever and neutropenia during chemotherapy: A multivariate analysis of risk factors.** Journal of clinical oncology. Vol. 8; No. 2, February 1990; Pags. 280-286.