



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS EVENTOS DE NEUTROPENIA FEBRIL EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. NATHALY VELASTEGUÍ PERALTA

DIRECTORA DE TESIS:

M. EN C. MARTHA AVILÉS ROBLES



[Firma manuscrita]

FEBRERO 2016 MÉXICO D.F.



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.



Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico

M. En C. Martha Avilés Robles

Médico Adscrito al Departamento de Infectología

Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIAS

A Dios que me ha bendecido para salir adelante frente a las adversidades y llegar a este punto esencial de mi vida profesional.

A mis padres y mi hermano que son mi apoyo incondicional y mi soporte constante, sin su ayuda el camino hubiese sido más difícil.

A mis profesores de la subespecialidad, especialmente a la Dra. Martha Avilés que con sus enseñanzas, apoyo e instrucciones me han permitido desarrollarme profesionalmente y seguir aprendiendo.

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
MARCO TEÓRICO.....	8
GENERALIDADES.....	8
IDENTIFICACIÓN DEL RIESGO	9
ETIOLOGÍA	10
DIAGNOSTICO.....	11
TRATAMIENTO.....	13
SEGUIMIENTO	16
MEDIDAS GENERALES	16
ANTECEDENTES	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	23
JUSTIFICACIÓN	24
OBJETIVOS	25
GENERAL:.....	25
ESPECÍFICOS:	25
MATERIAL Y MÉTODOS	26
Tipo de Estudio:	26
Periodo de estudio:	26
Universo:	26
Población objetivo:	26
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	27
RESULTADOS FINALES	34
DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIONES	46
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
ANEXOS	51

RESUMEN

Antecedentes:

En el país y en varios países de Latinoamérica existen pocos datos epidemiológicos de los procesos infecciosos que ocasionan complicaciones a los pacientes con cuadro de neutropenia febril secundaria al tratamiento con quimioterapia; por esto se pretende mediante este estudio conocer la epidemiología de los eventos de neutropenia febril (NF) en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Objetivo:

Conocer la epidemiología de los eventos de neutropenia febril (NF) en los niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Material y métodos:

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, longitudinal y descriptivo, el periodo de estudio comprendió el período de julio/2014-abril/2015, se incluyeron pacientes pediátricos oncológicos con evento de neutropenia febril secundario a quimioterapia, el análisis se realizó estadística descriptivamente con medidas de tendencia central y frecuencias relativas para variables cualitativas.

Resultados:

Se analizaron 312 eventos en 149 pacientes, el máximo número de eventos de NF por paciente fue de 5, el 52% se presentaron en niños de sexo masculino. El 61.8% (193) tenían neoplasias hematológicas y el 38.2% (119) tumores sólidos. Se obtuvo un 12.5% (39) de aislamientos bacterianos, siendo los más frecuentes: *E. coli* 32.5%, *S. viridans* 12.5% *P. aeruginosa* 10% y *K. pneumoniae* 10%. En 14 eventos (4.48%) se documentó *Clostridium spp.* por identificación de toxinas en heces. Por técnica de reacción en cadena de la polimerasa se documentaron virus en 35 eventos (11.2%), predominando el rinovirus 28.57% (10). En 4 eventos (1.3%) se documentaron hongos: 2 *Aspergillus sp.*, 1 *Candida krusei* y 1 *Fusarium sp.* Los diagnósticos infecciosos más frecuentes fueron: neutropenia febril sin foco en 75.3% (235), choque séptico 6.7% (21), neumonía 5.1% (16), y mucositis 2.56% (8). La mortalidad reportada fue del 2.88% (9 pacientes). El 71.5% (224) recibió como primera opción terapéutica cefepima, seguido de meropenem 22.68% (71), en el 82.85% (256) se usó amikacina como sinergista. El 40.26% (126) requirió cambio empírico de esquema antibiótico por persistencia de la fiebre como causa principal 52.42% (65). Fue necesario el uso de anfotericina B en el 24.35% (28)

Conclusiones:

La neutropenia febril es la complicación más frecuente en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia. En nuestra Institución, al igual que en otros países en vías de desarrollo, los bacilos Gram negativos continúan siendo la causa más frecuente de infección. El porcentaje de identificación de bacterias por cultivo, es similar al reportado en otras series. La implementación de métodos diagnósticos basados en biología molecular favorece la identificación de un número mayor de microorganismos, dada la alta sensibilidad y especificidad que reporta la prueba. Se deben reforzar las medidas pertinentes para lograr un mayor aislamiento de bacterias en cultivos.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades oncológicas representan un importante problema de salud en todo el mundo. De acuerdo a la Declaración de Montevideo del año 1997, sólo 20% de los niños del mundo se beneficiaban con una terapia adecuada en las décadas pasadas. (7)

El problema se hace más evidente en los países con recursos limitados a causa del aumento sustancial de la población infantil y el bajo nivel socio-económico.

Se estima que el cáncer es la tercera o cuarta causa de muerte en niños de países en desarrollo, incluido el continente americano. (7)

Existen pocos registros de enfermedad oncológica en Latinoamérica a diferencia de los países desarrollados donde la notificación es más constante con datos más cercanos a su realidad, esto no quiere decir que Latinoamérica no tiene casos de patología oncológica, sino que existe un sub registro que no permite estimar la población afectada por esta patología.

Mediante la identificación de los conceptos de Neutropenia febril de alto y bajo riesgo, se han podido implementar estrategias terapéuticas diferenciadas según el riesgo que presenta el episodio para cada paciente en particular, y de esta manera direccionar la mejor forma de manejo en el paciente, evaluando la necesidad de hospitalización y la posibilidad de manejo ambulatorio.

La intensidad y duración de la neutropenia post quimioterapia son los factores de mayor relevancia predisponentes a infecciones en pacientes con cáncer. (7)

A inicios de la década del 70 se estableció un manejo estandarizado para todos los episodios de neutropenia febril (NF), consistente en hospitalización y terapia antimicrobiana intravenosa empírica, de amplio espectro, esto tradujo una importante disminución de la mortalidad por infecciones bacterianas en estos pacientes.

En los últimos 10 a 15 años, distintos grupos de investigadores han considerado poco beneficiosas estas estrategias estandarizadas, que proporcionan un manejo uniforme a todos los pacientes con episodios de NF, independiente de la gravedad de estos. (8)

Los niños con cáncer presentan inmuno compromiso de diferente tipo y gravedad, secundaria a su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben.

La presencia de neutropenia febril (NF) secundaria a la administración de quimioterapia constituye una complicación frecuente y una emergencia infectológica, porque representa el factor de riesgo inicial y potencial para la adquisición de enfermedades infecciosas que pueden presentar complicaciones importantes en el paciente que inclusive pueden ser mortales.

Se estima que un niño con una leucemia linfoblástica aguda (LLA), que es la patología oncológica más frecuente en pediatría, que recibe tratamiento quimioterápico, en promedio, presenta alrededor de seis episodios de NF en un período de dos años. (4)

Las infecciones representan las complicaciones más frecuentes en estos pacientes y producen una significativa morbi-mortalidad.

El abordaje diagnóstico, terapéutico y las medidas de prevención de las infecciones en forma apropiada constituyen un desafío para todo el personal de salud que trata a diario a estos enfermos.(5)

MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES

Una de las poblaciones más susceptibles para desarrollar procesos infecciosos y complicaciones secundarias a éstos son los pacientes oncológicos sometidos a tratamiento mielo-ablativo con quimioterapia, por los diferentes grados de inmuno compromiso que presentan secundario al tratamiento, se estima que del 10% a 40% pacientes con fiebre y neutropenia (FN) secundaria a quimioterapia, presentaran bacteriemia u otra infección asociada.(1)

“Se estima que un niño con una leucemia linfoblástica aguda (LLA) patología oncológica más frecuente en pediatría, recibe tratamiento quimioterápico, en promedio, por dos años, en éste período presenta alrededor de seis episodios de NF”. (8)

Con el advenimiento de los esquemas terapéuticos y el uso de quimioterapia contra el cáncer se ha incrementado el número de pacientes oncológicos que desarrollan complicaciones secundarias a estos tratamientos, entre los efectos principales se encuentra la Neutropenia febril, que se define:

Neutropenia: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 céls/mm³ o un RAN que se espera que disminuya a, 500 células / mm³ durante las próximas 48 h. (7)

Neutropenia profunda: se utiliza para describir la neutropenia en la que el RAN es < 100 células / mm³. (9)

Neutropenia funcional: se refiere a los pacientes con neoplasia hematológica que presentan defectos cualitativos de los neutrófilos como deterioro en la fagocitosis y falla en la eliminación de los agentes patógenos. Estos pacientes también deben ser considerados en mayor riesgo de infección, a pesar de un " recuento normal" de neutrófilos. (9)

Fiebre: Una medición de temperatura axilar > 38,5°C o dos mediciones > 38,0°C espaciadas por al menos una hora. (1)

El signo principal es la fiebre que se produce en un 10% -50% de los pacientes con tumores sólidos y más de 80% de aquellos con neoplasias hematológicas desarrollará fiebre durante el primer ciclo de quimioterapia asociada con la quimioterapia y con neutropenia. (9)

La aparición de fiebre durante un evento de neutropenia secundaria a quimioterapia puede ser la única manifestación de una infección subyacente grave, esto se debe a que los signos y síntomas de inflamación normalmente se atenúan como resultado de la mielo ablación inducida por la quimioterapia. (6)

Del 20% -30% se identifican patógenos de cultivos sanguíneos en los episodios febriles; de sitios comunes, como infección de tejido incluyen el intestinal, los pulmones y la piel. (10)

IDENTIFICACIÓN DEL RIESGO

Se debe considerar el riesgo de infección en este tipo de pacientes, por ello se han implementado protocolos que abarcan métodos de diagnóstico y terapias antimicrobianas requeridas para el manejo de pacientes febriles durante el período de neutropenia. (6)

La evaluación de riesgos puede determinar el tipo de terapia antibiótica empírico que se brindara al paciente, la vía de administración oral versus intravenosa, el lugar del tratamiento hospitalizados vs ambulatorio, y la duración de la terapia antibiótica.

Se han identificado dos grupos de riesgo en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia.

Los pacientes de *alto riesgo* son aquellos que tienen neutropenia prolongada con una duración ≥ 7 días y profunda con neutrófilos totales < 100 células /mm³ después de la quimioterapia citotóxica, que poseen una condición de co-morbilidad:

- Inestabilidad hemodinámica.
- Mucositis oral o gastrointestinal que interfiere con la deglución o causa diarrea grave.
- Síntomas gastrointestinales, incluyendo dolor abdominal, náuseas y vómitos o diarrea.
- Alteraciones neurológicas o mentales.
- Infección relacionada al catéter venoso central.
- Imagen radiográfica con infiltrado pulmonar o hipoxemia, o enfermedad pulmonar crónica subyacente.
- Evidencia de insuficiencia hepática (niveles de aminotransferasa de 0.5 a 3 veces los valores normales) o insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina de 30 ml / min).

Los pacientes de *bajo riesgo*, incluyen aquellos con recuperación temprana de neutrófilos totales dentro de los primeros 7 días, no poseen ninguna comorbilidad o pocas comorbilidades que no representan riesgo inminente, así como la función hepática y renal estable y adecuada. Estas características de bajo riesgo son más comúnmente encontrado entre los pacientes con tumores sólidos aunque esto no es exclusivo. Este grupo de pacientes pueden ser candidatos a tratamiento ambulatorio por vía oral. Todo paciente que no cumple estrictamente con los criterios de bajo riesgo debe ser tratado como alto riesgo. (3 y 6)

Se agrega como parte de los factores de riesgo para los pacientes oncológicos el tiempo de hospitalización que facilita la colonización de gérmenes nosocomiales además de sepsis nosocomial, los efectos adversos de los medicamentos ocasionan toxicidad, y las instalaciones destinadas a cuidado del paciente, que idealmente deberían estar aisladas, contar con adecuado flujo de ventilación con filtros de aire, aseo constante de las instalaciones, con restricción de visitas y personas en contacto con el paciente, que pueden transmitir procesos infecciosos y agravar el cuadro del paciente, éstas medidas rara vez se cumplen por el tipo de población y la situación socioeconómica de los países pobres.

ETIOLOGÍA

En los años 1960 y 1970, los patógenos Gram negativos fueron aislados con mayor frecuencia, luego en la década de 1980 y 1990, las bacterias Gram-positivos se hicieron más comunes por el incremento en el uso de catéteres venosos centrales que pueden permitir la colonización del mismo.

Existe un 3% de riesgo de muerte por cuadros de sepsis graves, en pacientes oncológicos con tratamiento de quimioterapia y que cursan un cuadro de neutropenia febril. (4)

Se han propuesto algunos factores que identificados al inicio de la FN, que pueden sugerir bacteriemia. (5)

Las complicaciones infecciosas son una causa importante de morbimortalidad en pacientes pediátricos con cáncer que cursan cuadros de neutropenia febril. (1)

La bacteriemia se define como el crecimiento de un microorganismo en un cultivo de sangre extraída durante un episodio febril. (10)

Actualmente, estafilococos coagulasa-negativos son los patógenos más comúnmente encontrados, destacan Enterobacterias (especies de *Enterobacter*, *Escherichia coli* y *Klebsiella* especies) y gramnegativos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas spp.*), además de Gram positivos (*S. aureus*), de forma inicial es rara identificar como agente causal a hongos, éstos generalmente aparecen en el curso del tratamiento antibiótico de amplio espectro, y con factores de riesgo asociados como son dispositivos externos (CVC, catéter vesical), nutrición parenteral, cirugía abdominal, neutropenia profunda y prolongada, larga estancia hospitalaria entre otros.

La bacteriemia ocurre en el 10% -25% de todos los pacientes, con la mayoría de los episodios que ocurren en el entorno de prolongada o neutropenia profunda (RAN 100 neutrófilos / mm³), es la infección documentada más común en FN, con una tasa del 20-50 % dependen: institución y la malignidad subyacente. (2)

Las reactivaciones de VHS y virus varicela zoster (VVZ) son comunes en pacientes con cáncer hematológico, especialmente post quimioterapia o tratamiento corticoesteroidal. Otros como citomegalovirus (CMV) juegan un rol menor en pacientes neutropénicos.

Las infecciones por virus respiratorios ocurren esporádicamente en estricta relación con la estacionalidad. No hay datos nacionales publicados acerca de la incidencia de infecciones virales en niños o adultos durante el curso de episodios de NF

Agentes virales respiratorios clásicos como VRS, influenza, parainfluenza (1-2-3) y ADV pueden ser causa de infecciones agudas de curso febril a lo largo de todo el año.

DIAGNOSTICO

Al ingreso este tipo de pacientes deben ser sometidos a pruebas de laboratorio para lograr de esta forma identificar el agente etiológico del evento, para esto se deben incluir un conteo de células sanguíneas completo (Biometría hemática) con recuento diferencial, especial atención con neutrófilos; medición de los niveles séricos de creatinina y nitrógeno ureico en sangre; electrolitos, y enzimas transaminasas hepáticas, bilirrubina total. (11)

Se deben tomar 2 hemocultivos, de forma simultánea, en caso de contar con catéter venoso central (CVC) se recomienda tomar de cada lumen y uno de vena periférica; en caso de no contar con CVC

se tomarán 2 hemocultivos de venas periféricas diferentes de forma simultánea, se recomienda que sea contralateral, lo volúmenes de cultivo de sangre preferentemente deben representar 1% del volumen total de la sangre en pacientes con peso menor a 40 kg y se recomiendan medidas de asepsia y antisepsia para disminuir las contaminaciones y falsos positivos. (15)

Recientemente 2 estudios retrospectivos encontraron que la toma de 2 hemocultivos con adecuada técnica y cantidad detecta 80% -90% de los patógenos del torrente sanguíneo en pacientes en estado crítico, y con > 3 hemocultivos se logra la detección de un 96%. (14)

En caso de que el paciente presenta signos o síntomas respiratorios preocupantes se recomienda realizar una radiografía de tórax, y dependiendo de las manifestaciones evidenciadas en ese momento se considerarán los estudios a realizar, siempre con el objetivo de identificar la etiología y brindar el mejor tratamiento. (6)

El examen de orina y uro cultivo se indica si existen signos o síntomas de infección del tracto urinario. (6)

El examen del líquido céfalo raquídeo se indica si se sospecha de meningitis. (6)

Si existen datos de infección de tejidos blandos se recomienda aspiración o biopsia de la piel lesiones sospechosas de estar infectada se debe realizar para la prueba citológica, Gram tinción, y cultivo. (5)

En cuanto a las muestras respiratorias como esputo debe ser enviado, si el paciente tiene tos productiva, y en caso de pacientes graves con infiltrado de etiología incierta y ventilación mecánica, se obtienen las muestras por lavado broncoalveolar. (6)

Se recomienda hisopado nasal en caso de síntomas de la infección por virus respiratorios, en particular durante un brote o durante el invierno. Las muestras deben ser enviadas para la detección de adenovirus, virus de la gripe A y B, RSV, y parainfluenza. (8)

Su diagnóstico se fundamenta en la expresión clínica del episodio, el genio epidémico predominante y el contacto con otros pacientes o familiares con síntomas respiratorios.

Las muestras de elección pueden ser el aspirado nasofaríngeo (lactantes) o hisopado nasofaríngeo, considerando que ambas muestras deben tomarse en la forma menos traumática posible para evitar el sangrado o daño de la mucosa. (6)

El aspirado traqueal o el lavado broncoalveolar son una buena alternativa para la búsqueda de antígenos virales, en particular en pacientes en ventilación mecánica. (1)

Las técnicas diagnósticas usadas son la inmunofluorescencia (IF) directa (IFD) o indirecta (IFI) y las técnicas inmunoenzimáticas son las más ampliamente utilizadas.

Tienen sensibilidades similares (75 a 95%), y su rendimiento depende del virus que se busca, de la calidad de la muestra y de la edad del paciente. Su sensibilidad es mayor en pediatría.

La sensibilidad del test para VRS e influenza es de 90 a 95% y para ADV de 50 a 75%.

La RPC es una prueba rápida con resultado disponible en 24 horas, altamente sensible, siendo posible detectar a partir de una misma muestra múltiples agentes virales. (6)

TRATAMIENTO

Se han identificado estrategias de tratamiento en los niños con neutropenia febril, según el factor de riesgo que presenta al momento del ingreso, la revaloración del tratamiento se hará de acuerdo al tipo de terapia inicial indicada, los hallazgos clínicos y microbiológicos y las características epidemiológicas del lugar. (11-12)

Los pacientes de bajo riesgo que no presenten compromiso del estado general pueden recibir las dosis de antibióticos orales o IV empíricos iniciales en una institución médica y según la evolución pueden ser candidatos al cambio de tratamiento ambulatorio por vía oral o IV si cumplen los criterios clínicos específicos (6). (En el anexo 1 y 2 se observa el algoritmo de manejo recomendado)

Una opción de tratamiento oral es la combinación de ciprofloxacina más amoxicilina-ácido clavulánico, otros regímenes orales, incluyendo levofloxacino o ciprofloxacino monoterapia o ciprofloxacina más clindamicina, no están tan bien estudiados; se debe recordar que los pacientes que recibieron profilaxis con fluoroquinolonas no deben recibir tratamiento empírico oral con una fluoroquinolona, por el riesgo de resistencias antibióticas. (6 y 11)

Los pacientes con tratamiento ambulatorio que presentan fiebre a las 48h de iniciado el mismo deben ser ingresados para tratamiento intravenoso empírico y vigilancia. (21)

Los pacientes de alto riesgo requieren hospitalización para tratamiento antibiótico empírico intravenoso y monitorización por la posibilidad de desarrollar complicaciones y deterioro del cuadro clínico requiriendo manejo inmediato y muchas veces cuidados intensivos. (1)

Se recomienda monoterapia con un agente B-lactámico antipseudomónico, como cefepima, un carbapenem (meropenem o imipenem-cilastatina) o piperacilina-tazobactam (4y 6).

Otros antimicrobianos (aminoglucósidos, fluoroquinolonas, y / o vancomicina) pueden añadirse de forma inicial para el manejo de las complicaciones (por ejemplo, hipotensión y neumonía) o si se sospecha resistencia antimicrobiana o se ha demostrado (5, 6).

La vancomicina no se recomienda como una parte estándar del régimen antibiótico inicial de fiebre y neutropenia, estos agentes deben ser considerados para indicaciones clínicas específicas, incluyendo sospecha de infección relacionada con el catéter, infección de piel o tejidos blandos, neumonía o inestabilidad hemodinámica, mucositis Grado IV. (3, 6)

Las modificaciones al tratamiento empírico inicial pueden considerarse para los pacientes en riesgo de infección con microorganismos resistentes a los antibióticos, sobre todo si la condición del paciente es inestable o si el paciente tiene un hemocultivo positivo para las bacterias resistentes (MRSA, enterococos resistentes a la vancomicina, BLEE, productores de carbapenemasas, incluyendo *Klebsiella*). Dentro de los factores de riesgo incluyen infección previa o la colonización bacteriana con un germen resistente, en ese caso guiado por la evolución del paciente y con resultados de aislamientos y susceptibilidades de los cultivos, se puede dirigir el tratamiento antibiótico. (6, 11)

Según la identificación de los dos grupos de riesgo aquellos pacientes neutropénicos afebriles, que tienen signos o síntomas sugestivos de infección manifestado con datos de respuesta inflamatoria sistémica, deben ser evaluados y tratados como pacientes de alto riesgo, por tal motivo serán hospitalizados y se administra tratamiento antibiótico empírico IV. (6)

El tratamiento antibiótico debe estar constantemente monitorizado, si el paciente a pesar del tratamiento empírico inicial persiste con fiebre o presenta datos de deterioro, compromiso del estado general, o un nuevo foco identificada se debe reconsiderar la progresión antibiótica de forma inmediata y oportuna por la rápida tendencia que presentan este grupo de pacientes a complicaciones, lo cual incrementa la mortalidad.

La administración de β lactámicos con acción anti-estafilocócica (oxacilina/cloxacilina/cefazolina) en la terapia empírica inicial se basa en la vigilancia epidemiológica local. El uso de glucopéptidos (vancomicina o teicoplanina) en niños con NF debe estar limitado a indicaciones específicas, debido a la posibilidad de emergencia de microorganismos resistentes a vancomicina (p. ej.: *Enterococcus spp*).

El estudio EORTC-NCI demostró que el no usar vancomicina en el tratamiento empírico inicial no influía en la morbi-mortalidad de pacientes con NF (18).

Un meta-análisis reciente demostró que el uso de glucopéptidos puede ser diferido hasta contar con la documentación microbiológica de la infección (18). En algunas regiones se ha producido en la actualidad la emergencia de infecciones causadas por *S. aureus* resistente a meticilina, proveniente de la comunidad, cuyo tratamiento de elección es vancomicina, considerando que la tasa de resistencia a clindamicina de estas cepas en niños con cáncer supera el 30%. (18)

En niños con episodios de alto riesgo se recomienda tratamiento con un β lactámico con acción antipseudomónica (ceftazidima, cefepima, piperacilina/ tazobactam) en forma única o combinado con un aminoglucósido, con o sin agregado de un β lactámico o glucopéptido con acción anti-estafilocócica. (18)

Se recomienda agregar vancomicina a los pacientes con: sospecha clínica de infección asociada a CVC, infección de piel y tejidos blandos, en áreas donde exista una tasa de *S. aureus* resistente a meticilina de la comunidad > 15%, infección osteo-articular, infección en los tres últimos meses por *S. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de 3ª generación, evidencia de sepsis y bacteriemia por cóceas grampositivas, previo a la identificación final y evaluación de susceptibilidad (18)

La terapia antimicrobiana en los pacientes con episodios de alto riesgo se extenderá hasta que el niño este al menos 48 horas afebril y con un RAN en ascenso (preferentemente ≥ 500 céls/mm³) por dos días consecutivos. (18)

La cobertura antifúngica empírica debe ser considerada en pacientes de alto riesgo que tienen fiebre persistente después de 4-7 días de un régimen antibacteriano de amplio espectro sin evidencia de foco infeccioso que justifique la persistencia de la fiebre. (6)

SEGUIMIENTO

Todo paciente con episodio de NF debe seguirse hasta que la fiebre desaparezca y se recupere de la neutropenia severa. El tiempo promedio de duración de la fiebre es de 2-3 días en la categoría de bajo riesgo y entre 5 y 7 días en los de alto riesgo. (7)

Las variables que debemos revisar de forma sistemática son:

- Evaluación clínica: curva térmica, aspecto general, estado hemodinámico y búsqueda de foco clínico (diariamente).
- Exámenes de laboratorio: solicitar hemograma cada 48-72 horas (o antes de acuerdo con la evolución clínica) hasta recuperar RAN ($> 500/\text{mm}^3$), RAM ($>100/\text{mm}^3$) y plaquetas ($>50.000/\text{mm}^3$).
- Microbiología: revisar diariamente el crecimiento de gérmenes y el patrón de sensibilidad. En caso de aislamientos positivos, ajustar el esquema antibiótico según antibiograma y repetir cultivos para verificar respuesta al tratamiento instaurado. (7, 11)

MEDIDAS GENERALES

Además de las precauciones universales establecidas para todos los pacientes hospitalizados, en el niño NF deben cumplirse otras medidas de aislamiento para su protección, recordando el inmunocompromiso que presenta lo cual le vuelve susceptible a procesos infecciosos y con más razón si se encuentra hospitalizado (5, 6, 11):

Habitación individual: los pacientes deben ser hospitalizados en habitación individual para evitar la exposición a enfermedades infecciosas.

Higiene de manos: antes y después del contacto con el paciente.

Guantes, batas y mascarillas: deben ser utilizados conforme con lo establecido en las precauciones universales. Se recomienda el uso de mascarilla para el personal de salud que cursa con infección respiratoria y para el paciente si sale de su habitación para estudios y procedimientos.

Cuidados de la piel: extremar el cuidado de la piel para evitar heridas. Instruir e implementar medidas de higiene personal.

Procedimientos invasivos: deben ser evitados si no son necesarios. En caso de ser requeridos se deben extremar medidas de asepsia y antisepsia.

Filtros HEPA: necesarios en paciente con alto riesgo de aspergilosis invasora.

Restricción de visitas: los acompañantes no deben estar cursando enfermedades transmisibles. No se aconseja la visita de menores.

Agua y comida: se sugiere el consumo de agua hervida, alimentos cocidos y frutas lavadas y peladas.

Limpieza: la habitación debe estar visiblemente limpia. Hacer aseo diario, procurando la remoción de microorganismos utilizando desinfectantes hospitalarios.

Otras recomendaciones: no permitir flores ni plantas en la habitación, evitar el contacto y manipulación de mascotas, los objetos y juguetes de uso diario deben ser lavables y mantenerse limpios. Para equipos electrónicos deben estar limpios y ser de uso exclusivo del paciente. (5, 6 ,11)

ANTECEDENTES

Los niños con cáncer presentan diferente tipo y gravedad de inmunocompromiso, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben. La presencia de neutropenia febril (NF) constituye una complicación frecuente y una emergencia infectológica. Se estima que un niño con una leucemia linfoblástica aguda patología oncológica más frecuente en pediatría recibe tratamiento quimioterápico, en promedio, por dos años, período en el que presenta alrededor de seis episodios de NF. (8)

Actualmente se reporta que de un 10% a 40% pacientes con fiebre y neutropenia (FN) secundaria a quimioterapia, presentaran bacteriemia u otra infección. (1)

Se define como bacteriemia a la infección documentada mediante la identificación del patógeno en un medio de cultivo, representa la infección más común en FN. Entre 15 y 25% de los niños con NF presentarán bacteriemia, y otro porcentaje similar infecciones bacterianas localizadas. (8)

El reporte de tasas (20-50 %) depende de la institución y la malignidad subyacente del cáncer que porta el paciente. (2)

La hospitalización por neutropenia febril (FN) en pacientes con cáncer está asociado con una considerable morbilidad, mortalidad y costo. (1)

El ingreso hospitalario implica un tiempo de hospitalización y un costo, en el estudio de Kederer la media en la estancia hospitalaria fue de 11,5 (6) días, y en el costo fue de \$ 19.110 (\$ 8.376) por cada episodio de FN. Los pacientes hospitalizados de > 10 días (35% de todos los pacientes) representaron el 78% del costo total. (13)

La fiebre se produce con mucha frecuencia durante la neutropenia inducida por quimioterapia, en el 10% -50% de los pacientes con tumores sólidos y más de 80% de con neoplasias hematológicas desarrollará fiebre durante el primer ciclo de quimioterapia asociada con neutropenia. (6)

El diagnóstico de la LMA se asocia con un mayor riesgo de tres veces de larga duración de la estancia, así como la muerte. El diagnóstico de osteosarcoma / sarcoma de Ewing de Hodgkin o rhabdomiosarcoma se asocia con menor riesgo tanto estancia hospitalaria como de mortalidad. (14)

Las infecciones documentadas ocurren en 20% -30% de los episodios febriles, es decir la identificación de patógenos en cultivos; generalmente los sitios más frecuentes de infección son el tejido intestinal, las vías respiratorias y la piel. (24)

La bacteriemia se produce en el 10% -25% de todos los pacientes oncológicos con cuadro de neutropenia febril secundaria a tratamiento con quimioterapia. (25)

Las fuentes primarias de las infecciones son la mucosa del tracto gastrointestinal, lesionada por la quimioterapia, y la piel o tejidos lesionados por procedimientos (ej., venopunción)

Las infecciones fúngicas usualmente ocurren más tardíamente dentro de los episodios de NF, y el médico clínico debe considerarlas en un niño que permanece con neutropenia profunda y fiebre luego de al menos 72 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado. (30)

Se debe recordar que los niños con cáncer tienen también infecciones virales respiratorias y entéricas, en igual proporción que la población pediátrica inmunocompetente. (8)

Entre 1950 y 1960 predominaban los microorganismos Gram positivos; posteriormente, entre 1960 y 1980 la mayoría de aislamientos correspondía a Gram negativos, causado el 30% de los casos de bacteriemia en la década de 1970, sobre 50% en la década de 1980, y más de 60% en la década de 1990, esto ha cambiado, en la actualidad los cocos Gram positivos son los más frecuentemente aislados entre estos encontramos a *SCN*, entre el 57 al 80%, seguido de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* y otras como *S. pneumoniae*, *Enterococcus* y *Corinebacterium*. (1, 15, 16)

Los patógenos más frecuentemente encontrados en aislamientos de cultivos son los bacilos Gram negativos se reportan en un 76% en países en vías de desarrollo, éstos datos permiten el desarrollo de propuestas antibióticas empíricas. (3)

Según el estudio realizado por Hakim en EEUU, con investigación de 337 episodios de FN la mayoría de pacientes presento bacteriemia, con aislamiento de *S. viridans*, *Pseudomonas spp* y *E. coli* entre los más frecuentes. (1)

Varios factores han influido en este cambio epidemiológico, entre ellos el uso de catéteres intravasculares, que favorecen las infecciones por *Staphylococcus coagulasa negativa* y otras CGP; la toxicidad sobre la mucosa oral de la quimioterapia que permite la translocación de *Streptococcus*

del grupo viridans y el uso profiláctico de fluoroquinolonas que se relaciona con una disminución relativa de BGN. (30)

En el estudio de Kuderer los Gram negativos fueron aislados en el 43.9%, los Gram positivos representaron el 9.3%, y los hongos el 18.9%. (13)

Estudios realizados en Chile dan cuenta de un predominio de cocáceas grampositivas en bacteriemias de niños con NF (*S. coagulasa negativa* 43% y *S. aureus* 16%). Datos similares son reportados en Argentina, pero a diferencia de Chile, en ese país prevaleció *S. aureus* en una serie de 315 bacteriemias. (8)

Se debe considerar que el fallo al tratamiento antibiótico tiene varios factores entre estos se encuentran las resistencias inducidas o adquiridas de la bacterias. En el estudio realizado en México 2009-2010 se reportó un 0.46% de multidrogoresistencia para CGP, 1.8% en BCN, estas resistencias aunque bajas aparentemente influyen en el desenlace del paciente si son portadores de tales microorganismos multiresistentes. (35)

Las infecciones fúngicas han aumentado su frecuencia durante la última década en niños con NF. Estas se presentan como infecciones secundarias y sólo 5% lo hace en el comienzo del episodio de NF. *Candida spp* (p. ej.: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) son las prevalentes dentro de este grupo, seguido de *Aspergillus spp* (p. ej.: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*). En los últimos años se ha reportado la aparición de infecciones fúngicas emergentes resistentes a los antifúngicos de uso habitual (p. ej.: *Zygomycetos*). En Chile, sobre 445 episodios de NF, 9% presentó diagnóstico de enfermedad fúngica invasora (EFI) donde prevalecieron especies de *Candida*²⁰. Datos de Argentina establecen que 50% de las candidemias fueron causadas por *C. albicans* y 17% por *C. parapsilosis*²¹. En un estudio llevado a cabo en Brasil, pudo demostrarse que la mortalidad asociada a estas infecciones fue menor en niños (7,7%) que en adultos (37,4%). Las infecciones por *Pneumocystis jiroveci* se observan con mayor frecuencia en niños con leucemia que no reciben quimioprofilaxis rutinariamente y en pacientes que son tratados con medicamentos anti-linfocitarios. (8)

Las infecciones por virus herpes simple (VHS) afectan la boca y/o el tracto digestivo en forma secundaria a la administración de la quimioterapia. Las reactivaciones de infección por citomegalovirus son poco frecuentes en estos pacientes²⁴. Los virus respiratorios, tales como virus respiratorio sincicial, influenza, adenovirus, parainfluenza y metapneumovirus humano afectan frecuentemente a los pacientes con NF con un patrón estacional. (28-30)

En un estudio llevado a cabo en Chile se pudo documentar en 25% de 44 niños con NF y síntomas respiratorios una infección viral. (7 -9)

La prevalencia de los patógenos varía entre los países, e incluso entre los centros hospitalarios en una misma ciudad, por lo que es altamente recomendable realizar vigilancia epidemiológica en forma estricta de los microorganismos identificados y de sus patrones de susceptibilidad a antimicrobianos, para realizar una terapia empírica racional y acorde a la realidad institucional. (8)

Se estima que el riesgo de muerte es del 3% por cuadros de sepsis graves en pacientes con neutropenia febril y bacteriemia asociada. (4 y 13) Se han propuesto factores que identificados al inicio de la FN, pueden sugerir bacteriemia. (5)

El patrón epidemiológico de las infecciones bacterianas en pacientes con neutropenia sufre cambios periódicos influenciados por varios factores entre estos están: 1) gravedad y duración de la neutropenia, 2) naturaleza e intensidad de la terapia antineoplásica, 3) factores relacionados al hospedero, 4) presión selectiva por el uso de quimioprofilaxis y la terapia antibiótica empírica, 5) uso de catéteres venosos centrales y otros dispositivos médicos externos, 6) factores ambientales y geográficos y, 7) duración de estancia hospitalaria. (15)

Se sugiere que el manejo antibiótico y médico debe ser más agresivo para lograr controlar el proceso infeccioso de forma oportuna y disminuir las complicaciones. (5).

Un diagnóstico de sepsis o bacteriemia confiere un incremento de 10 veces en el riesgo de muerte, la neumonía se asocia con un aumento de ocho veces en el riesgo de muerte y la infección por hongos incrementa 5 veces la probabilidad de mortalidad, varias comorbilidades se asocian con complicaciones, mayor estancia hospitalaria y muerte. (14)

La tasa de mortalidad en algunos estudios pediátricos recientes de neutropenia febril ha oscilado del 0,7% al 3,9%. (17) En el 2006 Kuderer realizó un estudio sobre la morbimortalidad en pacientes oncológicos con cuadros de neutropenia febril, la mortalidad hospitalaria fue del 9,5%, aquellos pacientes sin comorbilidades importantes tenían un riesgo 2,6%, aquellos pacientes con comorbilidades presentan mayor riesgo de mortalidad y el riesgo se incrementa según el número de comorbilidades que tenga el paciente en aquellos que presentan solo 1 comorbilidad se asoció con un 10,3% de mortalidad, los que presentan más de 1 comorbilidad tienen mayor riesgo con un 21,4% de mortalidad, comparados con el grupo que carecen de comorbilidades o solo tienen una. (13)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones secundarias a un cuadro de neutropenia febril pos tratamiento con quimioterapia representan la complicación infecciosa más frecuente en niños con cáncer. Requieren un manejo antibiótico oportuno, de amplio espectro y acertado para disminuir las complicaciones y el tiempo de estancia hospitalaria si es posible.

La información de países de América Latina es limitada, se cuenta con pocas cifras de los casos de pacientes con neutropenia febril y bacteriemias asociadas. Es importante la identificación de la epidemiología de los eventos infecciosos ya que pueden ayudar a la toma de decisiones en el manejo y la progresión de antibióticos.

El objetivo de la terapia antibiótica empírica inicial es prevenir morbi mortalidad por patógenos bacterianos, y en caso de obtener aislamientos en cultivos encaminar el tratamiento hacia la susceptibilidad identificada, aunque solo 23% de los episodios neutropénicos febriles están asociadas con bacteriemia, lo cual limita la posibilidad de dar terapia dirigida e implica confiar que la terapia empírica será efectiva para combatir el evento infeccioso en el paciente oncológico neutropénico, considerando además la posibilidad de participación poli microbiana que por la condición del paciente es probable.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características epidemiológicas de los pacientes oncológicos con tratamiento quimioterápico y eventos de neutropenia febril que acuden al Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

Los niños con cáncer presentan diferente tipo y gravedad de inmunocompromiso, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben, esto les hace propensos a la adquisición de procesos infecciosos de diferente etiología como son virus, bacterias, y hongos.

Los procesos infecciosos son frecuentes en estos pacientes y producen una significativa morbi-mortalidad, por ello el abordaje diagnóstico, terapéutico y las medidas de prevención de las infecciones en forma apropiada constituyen un desafío para todo el personal de salud, esto permite identificar el riesgo potencial del paciente hacia una complicación y brindar una intervención oportuna.

Junto con el avance de la ciencia y nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas se han logrado identificar patologías oncológicas más tempranamente, implementándose medidas de control y tratamiento en periodos más cortos, estas modificaciones han obedecido a diversos factores: nuevos tratamientos quimioterápicos, mayor intensidad y duración de la neutropenia, presión de selección creada por el uso de profilaxis antimicrobiana, mayor uso de catéteres venosos centrales (CVCs), mayor número de procedimientos invasores y, mayor tiempo de internación de los pacientes..

La información de países de América Latina es limitada sobre este tipo de pacientes, se dispone de investigaciones realizadas en países de primer mundo que no tienen relación con la realidad social de los países tercermundistas, por cuanto es poco aplicable en la realidad de la población con menos recursos económicos.

Se cuentan con pocos datos en México que permitan identificar la realidad de esta población y cuáles son los factores de riesgo a los que están expuestos los pacientes oncológicos del país y las características que se presentan en los eventos de neutropenia febril, por tal motivo se cree que es importante el estudio de este grupo poblacional vulnerable, para de esta forma identificar los gérmenes más frecuentes, y los factores de riesgo que se relacionan más estrechamente con las complicaciones y que incrementan la morbimortalidad en estos pacientes.

OBJETIVOS

GENERAL:

Conocer las características epidemiológica de los eventos de neutropenia febril (NF) en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

ESPECÍFICOS:

Describir las características clínicas de los pacientes oncológicos con NF.

Identificar los microorganismos causantes de bacteriemia y otras infecciones en pacientes oncológicos con NF.

Reportar la mortalidad asociada a eventos infecciosos en pacientes oncológicos con NF.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio: observacional, prospectivo, longitudinal y descriptivo.

Periodo de estudio: julio/2014-abril/2015.

Universo: pacientes oncológicos atendidos en el Hospital infantil de México Federico Gómez.

Población objetivo: pacientes pediátricos oncológicos con evento de neutropenia febril secundario a quimioterapia.

Criterios de inclusión:

- * Pacientes oncológicos (tumores sólidos y hematopoyéticos)
- * Edad entre 1 mes y 18 años de edad.
- * Antecedente de quimioterapia.
- * Neutropenia <500 cel/mm³
- * Fiebre $>38.3^{\circ}\text{C}$ en una medición o 2 mediciones de 38°C en 2 tomas con un hora de diferencia.

Criterios de exclusión:

- * Pacientes con datos incompletos en el expediente

Descripción general del protocolo:

Se incluyeron todos los eventos de neutropenia febril en los pacientes oncológicos de 0 a 18 años de edad.

Los pacientes fueron seguidos desde el momento del ingreso hasta el alta de los pacientes, con observación diaria y personalizada.

Los datos se recolectaron mediante un cuestionario previamente elaborado, y de forma diaria se recopilaba la información obtenida del expediente del paciente y del laboratorio central (en caso de aislamientos bacterianos, fúngicos o identificación de virus).

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central para variables cuantitativas y con frecuencias relativas para variables cualitativas. Se reportaron modas, medias, medianas y desviaciones estándar. La base de datos se realizó en el programa EpiInfo 7 y el análisis estadístico con el programa Stata versión 13.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Variable: Sexo

Definición conceptual: Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.

Definición operacional: Expresada en hombre o mujer

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Variable: Edad

Definición conceptual: tiempo de existencia desde el nacimiento

Definición operacional: tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual expresado en años.

Tipo de variable: Cuantitativa, discreta.

Variable: Tipo de cáncer

Definición: Enfermedad neoplásica con transformación de las células, que proliferan de manera anormal e incontrolada. Pueden ser de dos tipos: hematológico o tumor sólido.

Definición operacional: Leucemia linfoblástica aguda, Leucemia mieloide aguda, Otra leucemia, Linfoma de Hodgkin, Linfoma No-Hodgkin, Tumor cerebral de bajo grado, Tumor cerebral de Alto grado, Neuroblastoma de 'alto riesgo', Otro neuroblastoma, Retinoblastoma, Tumor de Wilms, Otro

tumor renal, Hepatoblastoma, Otro tumor hepático, Osteosarcoma, Sarcoma de Ewing, Rbdomiosarcoma, Otro sarcoma, Neoplasia de células germinales/gonadales, Carcinoma/melanoma, LCH.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Variable: Fiebre

Definición conceptual: Una medición de temperatura axilar $> 38,5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $> 38,0^{\circ}\text{C}$ espaciadas por al menos una hora.

Definición operacional: grado de temperatura detectado al momento del ingreso

Tipo de variable: Cuantitativa, continúa.

Neutropenia funcional: se refiere a los pacientes con neoplasia hematológica que presentan defectos cualitativos de los neutrófilos como deterioro en la fagocitosis y falla en la eliminación de los agentes patógenos. Estos pacientes también deben ser considerados en mayor riesgo de infección, a pesar de un " recuento normal" de neutrófilos.

Variable: Neutropenia

Definición conceptual: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 céls/mm³ o un RAN que se espera que disminuya a, 500 células / mm³ durante las próximas 48 h.

Definición operacional: recuento de neutrófilos identificados en la biometría hemática

Tipo de variable: Cualitativa, nominal

Variable: Neutropenia profunda

Definición conceptual: neutropenia en la que el RAN es < 100 células / mm³.

Definición operacional: recuento de neutrófilos identificados en la biometría hemática

Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica.

Variable: Toxinas A y B para Clostridium difficile en heces

Definición conceptual: examen de laboratorio, se detecta la presencia toxinas producidas por la bacteria *Clostridium difficile* mediante ELISA.

Definición operacional: Positivo, Negativo

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Variable: Choque séptico

Definición conceptual: Estado clínico crítico del organismo en el cual existe hipotensión prolongada, generalmente dos horas o más, causada por una disminución de la perfusión tisular y el suministro de oxígeno como consecuencia de una infección y, la sepsis que de ella resulta, aunque el microorganismo causal esté localizado sistémicamente o en un solo órgano, o sitio del cuerpo.

Definición operacional: Si, No

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Variable: Muerte

Definición conceptual: efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo; esto es, el término de la vida.

Definición operacional: Vivo, Muerto

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Variable: Foco infeccioso

Definición conceptual: aparato o sistema con evidencia un proceso infeccioso provocada por un microorganismo como bacterias, hongos, virus, a veces protozoos, o por priones.

Definición operacional: Neumonía, colitis neutropénica, gastroenteritis infecciosa, IVU, Infección de piel y tejidos blandos, Infección de piel y tejidos blandos asociada a sitio de punción, Meningitis, Ventriculitis, Varicela, Bacteriemia corroborada, Infección asociada a CVC, Mucositis, Sinusitis, Otitis, Mastoiditis, Infección de herida quirúrgica, Sepsis nosocomial, IVAS.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Variable: Fiebre sin foco

Definición conceptual: temperatura rectal superior a 38° C, que no se descubre el origen de la misma después de una historia y exploración física cuidadosas y el cuadro clínico tiene una evolución inferior a 72 horas.

Definición operacional: Grados centígrados

Tipo de variable: Cuantitativa, continúa.

Variable: Complicaciones

Definición conceptual: presencia de un estado no deseado y / o inesperado en la evolución prevista de un paciente en el curso de una enfermedad.

Definición operacional: Si, No

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Variable: Tipo de quimioterapia

Definición conceptual: se refieren específicamente a los tratamientos farmacológicos contra el cáncer que destruyen las células cancerosas al detener su capacidad de crecer y dividirse.

Definición operacional: ACT: actinomicina, ADR: doxorubicina, ARA C: citarabina, L--ASP: L-asparginasa, CFS: ciclofosfamida, CISP: cisplatino, DNR: daunorubicina, AD-MTX: altas dosis de metotrexate, 6-MP: mercaptopurina, PRD: prednisona, VCR: vincristina, VP-16: etopósido, IFO: ifosfamida, CAR: carboplatino

Tipo de variable: Cualitativa, nominal

Variable: Condición de alta

Definición conceptual: Estado en el que egreso el paciente luego de su internamiento por el cuadro de neutropenia febril.

Definición operacional: Vivo, Muerto

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Variable: Condición al ingreso

Definición conceptual: Lugar donde se encontraba el paciente previo al diagnóstico del evento de neutropenia febril.

Definición operacional: Ambulatorio, Hospitalizado

Tipo de variable: Cualitativo dicotómica

Variable: Signos vitales

Definición conceptual: son el conjunto de valores que nos indican el estado de una persona.

Definición operacional: temperatura corporal, pulso, respiración, presión arterial.

Tipo de variable: Cuantitativa, continúa.

Variable: Peso corporal al ingreso

Definición conceptual: Cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona.

Definición operacional: kilogramos

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Variable: Talla al ingreso

Definición conceptual: Medida de altura de una persona (estatura)

Definición operacional: metros

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Variable: Catéter venoso

Definición conceptual: Es una sonda plástica larga y suave (generalmente hecha de silicona) que se coloca en una vena central o periférica para administración de líquidos y medicamentos.

Definición operacional: Periférico, Percutáneo, CVC, Puerto, PICC

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Variable: Biometría hemática

Definición conceptual: hemograma o conteo sanguíneo completo (CSC), esta prueba común ofrece información detallada sobre tres tipos de células presentes en la sangre: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

Definición operacional: Recuento de GR, GB y plaquetas

Tipo de variable: Cualitativa continúa.

Variable: PCR virus respiratorios

Definición conceptual: Método que amplifica el ARN viral y logra la identificación del patógenos, es la reacción en cadena de la polimerasa, también llamada reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa (PCR) es una tecnología del ácido nucleico utilizada para detectar y cuantificar secuencias específicas del ADN, obtenidas después de la extracción y la transcripción inversa de las secuencias de ARN. Esta cuantificación puede ser expresada en número absoluto o relativo de copias

Definición operacional: Influenza A, Influenza A H1N1v, Influenza B, Parainfluenza-1, RSV-A, Parainfluenza-2, RSV-B, Parainfluenza-3, Human Metapneumovirus, Parainfluenza-4, Rhinovirus/Enterovirus, Bocavirus, Adenovirus, Coronavirus, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydomphila pneumoniae, Legionella pneumophila, Bordetella pertussis

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Variable: Antibiótico

Definición conceptual: Se dice de la sustancia química producida por un ser vivo o fabricada por síntesis, capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causar la muerte de ellos, por su acción bactericida.

Definición operacional: AK: amikacina, GEN: gentamicina, CTX: cefotaxima, CRO: ceftriaxona, CAZ: ceftazidima, FEP: cefepima, CIP: ciprofloxacina, MER: meropenem, IMP: imipenem, LEV: levofloxacino, OXA: oxacilina, CLI: clindamicina, VAN: vancomicina, STX:

Trimethoprim/sulfametoxazol, AMS: ampicilina/sulbactam, PIP: Piperacilina/tazobactam, FLU: fluconazol, ANF: anfotericina B, CAS: caspofungina

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Variable: Galactomanano

Definición conceptual: El galactomanano es un componente de la pared celular del Aspergillus spp. y del Penicillium spp. Es excretado por los hongos y que se detecta mediante ELISA.

Definición operacional: resultado reportado

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Variable: Manano

Definición conceptual: son polisacáridos formados por uniones de moléculas de manosa. Estos poliacáridos se encuentran en la pared celular de las células de las plantas, formando polisacáridos lineales con uniones glucosídicas β (1-4), y en la pared celular de las levaduras, como *Candida albicans* y otras especies

Definición operacional: resultado reportado

Tipo de variable: Cuantitativa continúa.

Variable: Cultivo

Definición conceptual: es un método para la multiplicación de microorganismos, tales como bacterias, hongos y parásitos, en el que se prepara un medio óptimo para favorecer el proceso deseado. Un cultivo es empleado como un método fundamental para el estudio de las bacterias y otros microorganismos que causan enfermedades en medicina.

Definición operacional: Positivo (con crecimiento) Negativo

Tipo de variable: cualitativa, dicotómica.

RESULTADOS FINALES

Se incluyeron todos los eventos de neutropenia y fiebre en niños de 0 a 18 años de edad, con diagnósticos oncológicos. Se excluyó 1 evento por tener información incompleta en la hoja de recolección de datos.

Se analizaron 312 eventos en 149 pacientes, entre en 1 de julio de 2014 y el 30 de abril de 2015, el máximo número de eventos de NF por paciente durante el periodo de estudio fue de 5 eventos.

De las características clínicas y demográficas de estos eventos se encontró los siguientes resultados:

Con respecto al sexo el 52% (164) fueron masculinos y 47% (148) femeninos. La edad promedio fue de 7.7 años con un mínimo de 2 meses y un máximo de 18 años (desviación estándar [DE] 5.06).

El promedio de días de estancia hospitalaria fue de 19 días con un mínimo de 3 y máxima de 22 (DE 21.4). Al momento de presentar el evento de neutropenia febril, el 84% (264) se encontraban fuera del hospital y 16% (48) hospitalizados.

El 61.8% (193) tenían neoplasias hematológicas, el más frecuente de este grupo fue LLA en un 40% (125) y el 38.2% (119) tumores sólidos, el rhabdomyosarcoma fue el más frecuente dentro de los tumores sólidos, en un 7.05% (22). En la tabla 1 se describen los principales diagnósticos oncológicos. El 58% (183) de los pacientes se encontraba en remisión y el 19.4% (61) se encontraba en recaída o enfermedad progresiva.

Las fases de quimioterapia se distribuyeron de la siguiente manera:

- inducción 14.4% (45),
- consolidación 10.2% (32),
- mantenimiento 40.3% (126),
- re inducción 7.6%(24) y
- en otra fase 27.2% (85).

Tabla 1: Diagnósticos oncológicos de los pacientes con evento de neutropenia febril.

TIPO DE CÁNCER	FRECUENCIA	%
LINFOMA HODGKIN	14	4.49
LINFOMA NO HODGKIN	15	4.81
LLA	125	40.06
LMA	38	12.18
OTRA LEUCEMIA	1	0.32
NEOPLASIA CEL. GERMINALES/GONADALES	1	0.32
NEUROBLASTOMA DE ALTO RIESGO	3	0.96
OSTEOSARCOMA	12	3.85
RABDOMIOSARCOMA	22	7.05
RETINOBLASTOMA	13	4.17
SARCOMA DE EWING	9	2.88
TUMOR CEREBRAL ALTO GRADO (III-IV)	3	0.96
TUMOR DE WILMS	6	1.92
HEPATOBLASTOMA	13	4.17
OTRO	20	6.41
OTRO NEUROBLASTOMA	4	1.28
OTRO SARCOMA	13	4.17
TOTAL	312	100.00

En las manifestaciones clínicas la fiebre se presentó en el 100% de los pacientes, con un promedio de duración de 1.4 días, con un mínimo de 1 y máximo 12 días (DE 1.24).

Los diagnósticos infecciosos más frecuentes que se encontraron al momento del ingreso se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Diagnósticos infecciosos

Diagnóstico infeccioso	Frecuencia	%
Aspergiloma	1	0.32
Infección asociada a CVC	1	0.32
Infección de piel y tejidos blandos as	1	0.32
Otitis	1	0.32
Proctitis	1	0.32
Varicela	1	0.32
Sepsis nosocomial	2	0.64
Gastroenteritis infecciosa	4	1.28
Colitis neutropénica	6	1.92
Infección de piel y tejidos blandos	7	2.24
Mucositis G I, III, IV	8	2.56
Infección de vías aéreas superiores	9	2.88
Neumonía	16	5.13
Choque séptico	21	6.73
Neutropenia febril sin foco	233	74.68
Total	312	100

Todos los pacientes hospitalizados tuvieron un acceso venoso sea central o periférico, el 5.7% (18) de los pacientes era portador de un catéter puerto, el 13% (42) un catéter central y un 1.2% (4) un catéter central de instalación periférica (PICC).

Un pequeño porcentaje de paciente presento evolución grave, el 5.45% (17) ingresaron a la unidad de cuidado intensivo, el porcentaje restante que representa el 94.55% (295) no requirió manejo en el unidad de terapia intensiva, los pacientes que evolucionaron a choque séptico requirieron apoyo aminérgico, estos representaron el 12% (38).

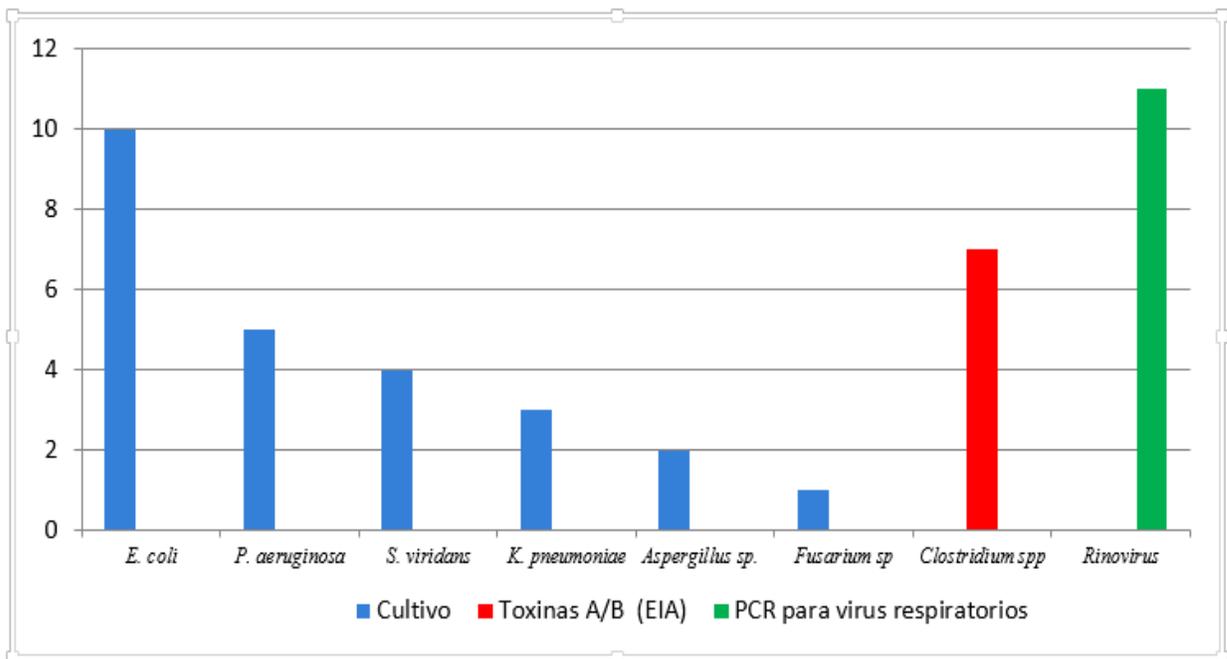
El 5.4% (179) de los pacientes requirió intubación orotraqueal al ingreso y según la escala de evaluación global de la enfermedad del grupo PICNICC el 12% (38) se consideraron graves al ingreso, el 42% (133) levemente enfermo y el 46% (141) como estables.

En el 79.5% (249) no fue posible identificar el foco infeccioso, y el 20.4% (64) restante se logró la identificación de un foco infeccioso. Entre las principales causas se encuentran neutropenia febril sin foco en el 74.84% (233), el 6.69% (21) presentó choque séptico, el 5.1% (16) neumonía, y en

menos de un 3% se presentaron las otras causas infecciosas (colitis neutropénica, gastroenteritis infecciosa, infección relacionada a CVC, infección de piel y tejidos blandos, infección de vías aéreas superiores, mucositis, proctitis, otitis, sepsis y varicela).

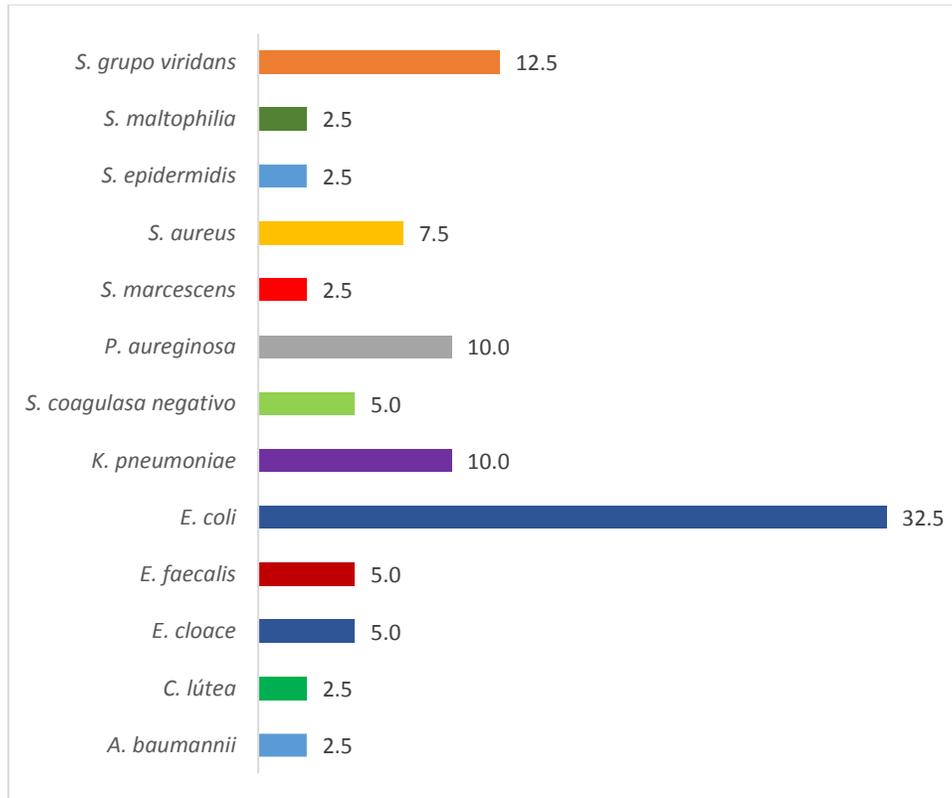
En 59 eventos (24.6%) se documentó algún microorganismo, ya sea por cultivo, toxinas A/B de *C. difficile* (inmunoestudio enzimático, EIA) o por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para virus respiratorios. La distribución se muestra en el gráfico 1.

Gráfico 1: Microorganismos identificados por los distintos métodos diagnósticos.



Al ingreso de cada paciente se toman 2 hemocultivos periféricos y un urocultivo. El mayor número de aislamientos bacterianos se obtuvo con el hemocultivo periférico en un 77.5% (31), seguido de hemocultivo central en el 15% (6), urocultivo por sonda 5% (2) y urocultivo por chorro medio 2.5% (1). Los principales patógenos bacterianos aislados en los diferentes cultivos se observan en el gráfico 2.

Grafico 2: Bacterias aisladas en hemocultivos y urocultivos

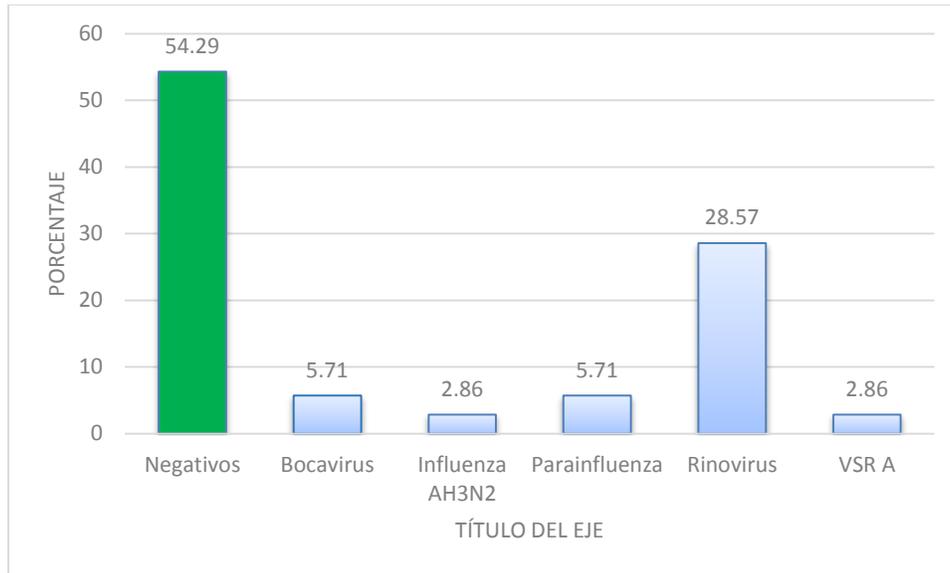


Se aislaron 4 patógenos de origen fúngico entre los identificados están *Aspergillus flavus* en un 50% (2) en hemocultivo e impronta de cavidad oral, *Candida krusei* 25% (1) en hemocultivo periférico y *Fusarium spp.* 25% (1) en hemocultivo periférico.

En aquellos pacientes que presentaron evacuaciones disminuidas en consistencia con moco se realizó la determinación de toxinas A y B de *Clostridium difficile*, con resultado positivo en el 4.49% (14) y negativo en el 95.51% (298).

A los pacientes que presentaban cuadro clínico compatible con patología viral se tomó PCR para virus respiratorios, el 88.18% (276) con reporte negativo y el 11.82% positivos, los virus identificados se muestran en el grafico 3.

Grafico 3: Virus identificados en pacientes con cuadro respiratorio y resultado positivo.



Respecto al esquema antibiótico inicial el 100% inicio con doble terapia. El antibiótico más frecuentemente utilizado fue cefepime en un 71.5% (224), seguido de meropenem 22.6% (71), cefotaxima 2.8% (9) y piperacilina con tazobactam 2.5% (8). El antibiótico que más frecuentemente se agregó como sinergista fue amikacina en un 82.8% (256) eventos.

El 34.9% (109) requirió cambio o progresión del esquema antibiótico inicial. El motivo más frecuente fue persistencia de la fiebre en un 59.6% (65), seguido de deterioro hemodinámico en un 17.4% (19), terapia dirigida por identificación de microorganismo en un 10% (11).

El manejo antifúngico empírico se requirió en 14.4% (45) de los casos. El antifúngico más frecuentemente utilizado fue anfotericina B en 71% (32), seguido de fluconazol en 22% (10). Voriconazol fue utilizado en 2 casos y caspofungina en 1 caso.

El 76% (238) de los pacientes recibía profilaxis al momento del evento de NF. El trimetoprim/sulfametoxazol se utilizó en 83.5% (198) y nistatina 74.6% (177). El segundo antifúngico más utilizado como profilaxis fue fluconazol en 10.2% (24).

Existen factores de riesgo que pueden conducir a complicaciones y progresión de la enfermedad, hay asociación con los diversos factores de riesgo para infección bacteriana invasora. Se estudió la

relación entre: neoplasia hematológica, recaída, recuento absoluto de neutrófilos y recuento absoluto de monocitos (tabla 3).

En la tabla 3 se muestran las variables correlacionadas para identificar los factores de riesgo asociados en la IBI con OR e IC, se buscó la asociación de diversos factores para IBI. Se incluyeron en el modelo las siguientes condiciones: neoplasia hematológica, recaída, recuento absoluto de neutrófilos y recuento absoluto de monocitos.

Tabla 3: Factores de riesgo asociados a IBI en pacientes pediátricos con evento de NF.

	OR	IC 95%	P
Neoplasia hematológica	3.05	1.33 - 6.99	0.008
Recaída	2.04	0.95 - 4.37	0.06
RAN	0.99	0.99 -1.00	0.47
RAM	0.99	0.98 - 0.99	0.02

OR= razones de momios, IC= Intervalo de confianza.

La mortalidad reportada fue del 2.88% equivalente a 9 pacientes de los 149 incluidos en 312 eventos de NF. Las causas de mortalidad fueron: choque séptico 33% (3), progresión de la enfermedad 22% (2), otra causa 22% (2), falla orgánica múltiple 11 (1%) e insuficiencia respiratoria 11% (1).

DISCUSIÓN

Los pacientes oncológicos sometidos a tratamiento con quimioterapia presentan varias complicaciones asociadas a la mielosupresión, que incluyen procesos infecciosos y hospitalizaciones prolongadas que incrementan la morbilidad y en algunos casos la mortalidad.

Se obtuvo un mayor porcentaje de mujeres portadoras de patología oncológica, esto en realidad tiene variaciones, no existe una relación entre el sexo y el desarrollo de patología oncológica, por ejemplo en el estudio de Basu et al (14) la mayor parte de los pacientes eran del sexo masculino (57%), sin que esto implique predilección de cierto tipo de cáncer por la condición del sexo. Lo que se demuestra también en el estudio de Rodríguez et al, realizado en México (15) donde predomina el sexo masculino en un 63%.

En cuanto a la edad el promedio de pacientes tenían 7.7 años en el evento de NF, el rango vario desde edades muy tempranas como 2 meses y hasta los 18 años (desviación estándar [DE] 5.06). En el estudio de Basu el 62% eran menores de 12 años, lo que implica la aparición de esta patología oncológica a edades tempranas. Similar situación refleja el estudio de Rodríguez realizado hace 2 años en México, coincidiendo con la edad pediátrica en la que es más frecuente la patología oncológica.

En el HIM la estancia hospitalaria fue prolongada con un promedio de 19 días (DE 21.4) implicando mayor riesgo en el paciente para adquirir infecciones nosocomiales, además indica que la evolución de los pacientes no fue la esperada. En USA la estancia hospitalaria promedio es de 5 días, aunque existen datos de largas estancias hospitalarias inclusive de 1 año por las complicaciones que presentan los pacientes durante el evento de FN; se reporta como población vulnerable a los adolescentes que fueron quienes presentaron mayor tiempo de hospitalización.(14)

Según el tipo de neoplasia se analizó la evolución y el desarrollo de complicaciones en USA (14) determinándose la LLA como un factor de riesgo, que implica mayor tiempo de estancia hospitalaria, por la quimioterapia que en esta patología resulta más agresiva y esto conlleva a mayor desarrollo de complicaciones, en el HIM 61.8% presentó neoplasias hematológicas, con un 40.06% de casos de LLA. Al comparar los pacientes con LLA frente a pacientes con LMA y varios tipos de cáncer, el primer grupo presentó mayor riesgo de estancia hospitalaria (OR 2.86 y 1,20, respectivamente) y la muerte (OR 2,88 y 1,48, respectivamente).

Además los pacientes que presentaron el evento de NF durante el tiempo de hospitalización presentaron mayores complicaciones y mayor tiempo hospitalario comparado con aquellos diagnosticados ambulatoriamente, en el HIM el mayor grupo de pacientes se encontraban fuera del hospital (84%) y solo el 16% estuvo hospitalizado durante el evento de NF.

Los pacientes que presentaron complicaciones (5.45%) evolucionaron hacia gravedad registrándose la mortalidad en el 2.88% resultado similar que el documentado en estudios internacionales (3%). Las comorbilidades y la asociación de ciertos procesos infecciosos como las neumonías incrementan el riesgo de mortalidad en un 10.3%, aumentando exponencialmente este riesgo según el número de comorbilidades asociadas y procesos infecciosos identificados según el estudio realizado en el 2006 por Kuderer. (13) El porcentaje de mortalidad que resulta actualmente menor al 5% se ha logrado con el tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro instaurado inicialmente en los pacientes con NF de forma generalizada lo cual ha disminuido la progresión de la infección y las complicaciones.

En el estudio de Basu (14) la mortalidad se presentó en el 9%, y de este grupo el 50% presento aislamientos bacterianos en comparación con el 15% entre los supervivientes, en el HIM la mortalidad registrada fue mucho menor, reportada en el 3% de los casos. Las complicaciones asociadas de bacteriemia, sepsis, hipotensión, la neumonía y la infección por hongos se asociaron significativamente con mayor estancia hospitalaria y mortalidad, se observó un incremento de casi 10 veces comparado con los que no tienen un diagnóstico de bacteriemia y/o sepsis. En un cuarto de lo pacientes fue posible la identificación de foco infeccioso la patología más frecuente fue neumonía, seguida de patología gastrointestinal, infección de dispositivos externos (CVC), e infecciones respiratorias.

No siempre es posible la identificación del foco infeccioso, Hakim (1) solo comprobó en el 25% de su población un proceso infeccioso (de 337 eventos de NF) y el 53% fue catalogado como FOD. En nuestro estudio en el 20.4% se logró la identificación foco infeccioso. Estos datos coinciden con nuestros resultados catalogándose en el 75% como neutropenia febril sin foco y en un 7% aproximadamente choque séptico.

La identificación de agentes infecciosos no supera 1/3 de los pacientes estudiados, de estos el 62% representa bacterias Gram negativas, esta realidad se encuentra invertida en comparación con estudios internacionales y nacionales, como por ejemplo en el estudio de Rodríguez (15) y Avilés (17) realizados en el país donde predominan las bacterias Gram positivas, al igual que otros estudios

extranjeros como el estudio de Basu (14), Kuderer (13) y Arzanizan (34) donde *Staphylococcus* es el agente infeccioso más frecuentemente aislado en cultivos. Similar situación se refleja en los estudios chilenos donde el 56% de los aislamientos corresponde a cocos Gram positivos, seguidos en un 42% de bacilos Gram negativos, según el estudio de Solís (30) mientras que en el estudio de Pao se identificaron en un 56% CGP.

Los hongos son otros agentes infecciosos identificados aunque en menor frecuencia, no superan el 5% de aislamientos pero esto no los exenta de importancia, ya que estos son los responsables de largas estancias hospitalarias y complicaciones en los pacientes oncológicos, inclusive de mortalidad. *Aspergillus flavus* fue encontrado en 2 casos y estos pacientes fallecieron debido a este agente etiológico. Se asocian además de este proceso infeccioso, los factores de riesgo que predisponen la colonización y posterior infección del paciente como son dispositivos externos, cirugías abdominales, nutrición parenteral total con lípidos, la presión antibiótica y el tiempo prolongado de hospitalización que sumado a neutropenia profunda y prolongada son los detonantes de las patologías fúngicas.

El uso de antibioticoterapia prolongada y de amplio espectro propicia la asociación de patógenos oportunistas, este es el caso de *Clostridium difficile* que se detectó en un 5% con la técnica de toxinas A/B positivas en pacientes con datos clínicos asociados.

Otros agentes de importancia médica son los virus, que a partir de las nuevas técnicas de PCR se ha logrado la identificación demostrando la participación en patología oncológica como agente infeccioso, siendo Rinovirus el protagonista causal, similar resultado se encontró en el estudio realizado por Thirumala (33). En otros estudios como el de Hakim (1) se ha logrado la identificación de hasta un 34% asociados al cuadro de neutropenia febril.

Como parte del manejo del paciente oncológico con neutropenia febril se estipula el uso inicial de antibiótico terapia, como medida importante para evitar la progresión del proceso infeccioso inicial a una IBI, lo que incrementa la morbi mortalidad en este grupo particular.

En los pacientes con NF de bajo riesgo se recomienda monoterapia con ceftriaxona o combinación con amikacina durante las primeras 24-48 horas. (18)

El tratamiento antibiótico debe ir dirigido con base en los datos epidemiológicos locales de susceptibilidad bacteriana, se recomienda en lugares donde la exista alta prevalencia de infecciones por bacilos Gram negativos productores de β lactamasas de espectro extendido el uso empírico de

Piperacilina/tazobactam, se puede iniciar el tratamiento empírico con cefalosporinas con actividad antipseudomonica si no existe alta prevalencia de bacterias BLEE +. Una segunda alternativa es el uso de carbapenámicos. Se recomienda el uso de carbapenémicos como monoterapia en las siguientes situaciones: enteritis neutropénica; sepsis de origen abdominal; infección por *Bacillus cereus*; y administración parenteral de alguna cefalosporina de tercera generación los siete días previos. (18)

Los aminoglucósidos no se recomiendan para ser utilizados como monoterapia.

En el HIM el 100% inicio con doble terapia. Cefepime fue el antibiótico más frecuentemente utilizado (71.5%), seguido de meropenem (22.6%), cefotaxima (2.8%) y piperacilina con tazobactam (2.5%), esto se asoció a amikacina (82.8%) como sinergista. La combinación de un β lactámico de amplio espectro (ceftazidima, cefepime, meropenem, imipenem y piperacilina/tazobactam) con un aminoglucósido (amikacina o tobramicina) han sido los regímenes recomendados. Esto tiene la ventaja de ampliar el espectro antibacteriano, poseer un rápido efecto bactericida y reducir la emergencia de cepas resistentes a antimicrobianos durante el tratamiento. Estrictamente, no se ha podido documentar el beneficio de la terapia combinada frente a bacilos Gram negativos, y es posible que se relacione con una mayor cantidad de efectos adversos, fundamentalmente nefrotoxicidad. En la actualidad existen condiciones donde la terapia combinada con un aminoglucósido es recomendada: sospecha de infección asociada a catéter, evidencia de sepsis e infección conocida por *P. aeruginosa*. (18)

Se recomienda reconsiderar el esquema terapéutico en caso de persistencia de la fiebre y deterioro del cuadro clínico, o nuevo foco infeccioso observado. Esto se realizó en un 34.9% de pacientes del HIM que requirió cambio o progresión del esquema antibiótico inicial.

Se sugiere indicar tratamiento antifúngico empírico en los pacientes que permanezcan con fiebre a pesar de la terapia antibacteriana adecuada al 7º día de evolución del episodio. El manejo antifúngico empírico se requirió en 14.4% en el HIM. Se usó anfotericina B en un 71%, este antifúngico es una indicación efectiva en pediatría, se plantean alternativas como: formulaciones lipídicas de anfotericina B, fluconazol, voriconazol o equinocandinas. El tratamiento antifúngico empírico se prolongará hasta que el paciente haya recuperado su RAN (> 500 céls/mm³), se haya descartado el diagnóstico de EFI o la lesión se haya resuelto (18).

En cuanto a la profilaxis no se recomienda la administración generalizada de profilaxis antibacteriana, antiviral o antiparasitaria en forma rutinaria, debe indicarse profilaxis con cotrimoxazol para la prevención de infecciones por *P. jiroveci* a todos los pacientes con QT en etapa de inducción. En el HIM el 76% se indicó profilaxis, el trimetoprim/sulfametoxazol se utilizó en 83.5% y nistatina 74.6%.

Asociado a todas las mediadas antibióticas y antifungicas se recomienda precauciones universales de aislamiento y limpieza, para su protección como son: mantener al paciente en una habitación individual y exclusiva durante el evento de neutropenia esto reduce el riesgo de transmisión de procesos infecciosos externos, además debe constar de características adecuadas como el uso de filtros HEPA , no permitir flores ni plantas en la habitación, evitar el contacto y manipulación de mascotas, los objetos y juguetes de uso diario deben ser lavables y mantenerse limpios, los equipos electrónicos deben estar limpios y ser de uso exclusivo del paciente, evitar el contacto con personas que presenten patología infecciosa que sea de fácil transmisibilidad como cuadros respiratorios entre los más frecuentes y realizar higiene periódica de las instalaciones donde se encuentra el paciente para eliminar los microorganismos que se encuentren presentes.

La higiene de manos es indispensable, por parte del personal médico y familiares, se recomienda el uso de guantes, batas y mascarillas, que deben ser utilizados conforme con lo establecido en las precauciones universales.

Se debe extremar el cuidado de la piel para evitar heridas. Dentro de lo posible los procedimientos invasivos deben ser evitados si no son necesarios y en caso de ser necesarios se deben extremar, estas medidas no se cumplen a cabalidad en el HIM debido a la gran demanda de pacientes lo que hace escaso el número de habitaciones siendo necesario ubicar al paciente en habitaciones compartidas, lo cual influye directamente en las complicaciones y desenlace que tienen los pacientes aunque no son mayores al 5% pero es necesario considerar esta realidad como un factor de riesgo asociado a la población pediátrica oncológica de este estudio.

CONCLUSIONES

La neutropenia febril es la complicación más frecuente en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia. En nuestra el HIM, al igual que en otros países en vías de desarrollo, los bacilos Gram negativos continúan siendo la causa más frecuente de infección.

El porcentaje de identificación de bacterias por cultivo (12.8%), es similar al reportado en otras series, con mayor aislamiento en hemocultivos periféricos.

La implementación de métodos diagnósticos basados en biología molecular favorece la identificación de un número mayor de microorganismos, que por técnicas convencionales. Se logró la identificación de agentes virales con la implementación rutinaria de técnicas diagnósticas por biología molecular, representan un porcentaje modesto, lo que permitió identificar la participación de estos patógenos, sin estas pruebas, no se habría obtenido un diagnóstico etiológico. Además actualmente se logra identificar la presencia de *C. difficile* mediante la identificación de toxinas A y B en heces.

Los esquemas terapéuticos implementados en el HIM se basan en las recomendaciones internacionales y la epidemiología local, y mostraron ser efectivos en gran parte de los pacientes, y en aquellos que presentaron una evolución no esperada o empeorada se realizó el cambio de esquema de forma empírica en la mayoría de los casos, con pocos fracasos reflejados en la tasa de mortalidad.

Hay que reforzar las técnicas de toma de cultivos (número de cultivos, volumen de ml), para lograr un mayor aislamiento de bacterias y de esta forma dirigir el tratamiento antibiótico, además de tener una realidad de la epidemiología bacteriana que es útil para la terapia empírica inicial.

La mortalidad se produjo en el 2.88% de los pacientes, porcentaje similar que el encontrado en estudios internacionales (3%), asociada a procesos infecciosos invasivos graves, que pese al tratamiento antibiótico y antifúngico adecuado, no remitieron por el inmunocompromiso del paciente y sus comorbilidades asociadas.

Se debe mejorar la medidas de cuidado, protección y aislamiento dentro de los posible para así disminuir las complicaciones posteriores de infecciones nosocomiales lo que incrementa la estancia hospitalaria y repercute en complicaciones para el paciente incrementando la morbimortalidad.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	PERIODO
Revisión material bibliográfico	Mayo 2014
Elaboración instrumento recolección	Junio 2014
Recolección de datos	Julio 2014 – Abril 2015
Análisis de datos según resultados obtenidos	Mayo 2015
Redacción tesis	Mayo- Junio 2015
Presentación del informe final	Junio 2015
Entrega informe final	Octubre 2015

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hakim H., Etiology and Clinical Course of Febrile Neutropenia in Children with Cancer, 2009 September, Memphis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009 September; 31(9): 623–629
2. Nabil M Ahmed, Fever in children with chemotherapy-induced neutropenia, UpToDate, Jan 30, 2014.
3. Pao L, Bacteremia in hematological an oncological children with febrile neutropenia: experience in a tertiary medical center in Taiwan, 2002, Taiwan
4. Wayne R. R, Predicting the Risk of Bacteremia in Children With Fever and Neutropenia
5. Santolaya ME, Alvarez AM, et al. Predictors of Severe Sepsis Not Clinically Apparent During the First Twenty-Four Hours of Hospitalization in Children With Cancer, *Pediatr Infect Dis Jour.* 2008; 27:538-43.
6. Freifeld A, Bow E, et all, Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, 2010, IDSA Guidelines.
7. The Montevideo Document. International Society of Pediatric Oncology. *SIOP News* 1991; 17: 32-3.
8. Paganini H[†], Santolaya M.E, Diagnosis and treatment of febrile neutropenia in pediatric cancer patients Consensus of the Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, *Rev Chil Infect* 2011; 28 (Supl 1): 10-38
9. Santolaya M E, Álvarez A, Avilés C L, Becker A, Cofré J, Enríquez N, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 678-83.
10. Basu S K, Fernández I D, Fisher S G, Asselin B L, Lyman G H. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7958-66.
11. Paganini H, Aguirre C, Puppa G, Garbini C, Javier R G, Ensinck G, et al. A prospective, multicentric screening system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2007; 109: 2572-9.
12. Santolaya M E, Álvarez A, Becker A, Avilés C L, Becker A, Mosso C, et al. Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer during a febrile neutropenia episode. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 794-8.

13. Kuderer N., Dale D., Crawford J., et al, Mortality, Morbidity, and Cost Associated with Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients, American Cancer Society, *CANCER* May 15, 2006 / Volume 106 / Number 10.
14. Basu S., Fernandez I, et al, Length of Stay and Mortality Associated with Febrile, Neutropenia Among Children With Cancer, volume 23, number 31, November, 2005.
15. Rodríguez Y., Dorantes E., Moreno S. y Avilés M., Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2013; 12(3):150-155.
16. Asturias EJ, Corral JE, Evaluation of six risk factors for the development of bacteremia in children with cancer and febrile neutropenia. *Current oncology* 2010; 17:59-63.
17. Avilés RM, Ojha R., Bloodstream infections and inpatient length of stay among pediatric cancer patients with febrile neutropenia in Mexico City, *American Journal of Infection Control* 42 (2014) 1235-7.
18. Han SB., Bae EY, Clinical characteristics and antibiotic susceptibility of viridans streptococcal bacteremia in children with febrile neutropenia, Springer-Verlag Berlin Heidelberg *Infection* (2013) 41:917–924.
19. Oliveira A L, de Souza M, Carvalho-Díaz V M. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gramnegative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 775-81.
20. Antoniadou A, Gramanellou H. Fever of unknown origin in febrile leucopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21: 1055-90.
21. Santolaya M E, Álvarez A M, Avilés C L, Becker A, King A, Mosso C. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 538-43.
22. Sandri M T, Passerini R, León M E, Peccatori F A, Zorzino L, Salvatici M, et al. Procalcitonin as a useful marker of infection in hematological patients with fever. *Anticancer Res* 2008; 28: 3061-5
23. Basu S K, Fernández I D, Fisher S G, Asselin B L, Lyman G H. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7958-66.
24. Paganini H, Aguirre C, Puppa G, Garbini C, Javier R G, Ensinck G, et al. A prospective, multicentric screening system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2007; 109: 2572-9.

25. Santolaya M E, Álvarez A, Becker A, Avilés C L, Becker A, Mosso C, et al. Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cáncer during a febrile neutropenia episode. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 794-8.
26. Guidelines for the Management of Febrile Neutropenia in Patients with Cancer. St. Jude Children's Research Hospital. Revised November 14, 2005. <http://home.web.stjude.org/ids/default.htm>
27. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 436-44.
28. Marcinak J F, Frank A L. Epidemiology and treatment of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4: 91-100.
29. Srinivasan A, Seifried S, Pan J, Srivastava D K, Perkins R, Kim W, et al. Panton-Valentine leukocidin positive methicillin resistant *S. aureus* infections in children with cancer. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008; 112: Abstract 82.
30. Solís Y., Álvarez Am, Santolaya ME., Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004- 2009 *Rev Chil Infect* 2012; 29 (2): 156-162
31. Phillips RS, Lehrnbecher T, Alexander S, Sung L. Updated systematic review and meta-analysis of the performance of risk prediction rules in children and young people with febrile neutropenia. *PLoS One* 2012; 7:e38300.
32. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30:4427
33. Thirumala R., Ramaswamy M., Diagnosis and Management of Infectious Complications in Critically Ill Patients with Cancer, Elsevier, *Crit Care Clin* 26 (2010) 59–91r
34. Arzanian MT.,1, MD; Soltani B., Association of Serum Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells Levels in Malignant Febrile Neutropenic Patients with Bacteremia and Fungemia, *Iran J Pediatr*, Sep 2011; Vol 21 (No 3), Pp: 301-306
35. Bittner. E., Avilés M., et al., Multidrug-Resistant Bacteremia Among Pediatric Cancer Patients in México City, St. Jude/PIDS Pediatric Infectious Disease research conference. Feb 20-21, 2015; 14-15

ANEXOS

Anexo 1: Manejo inicial de Fiebre y Neutropenia

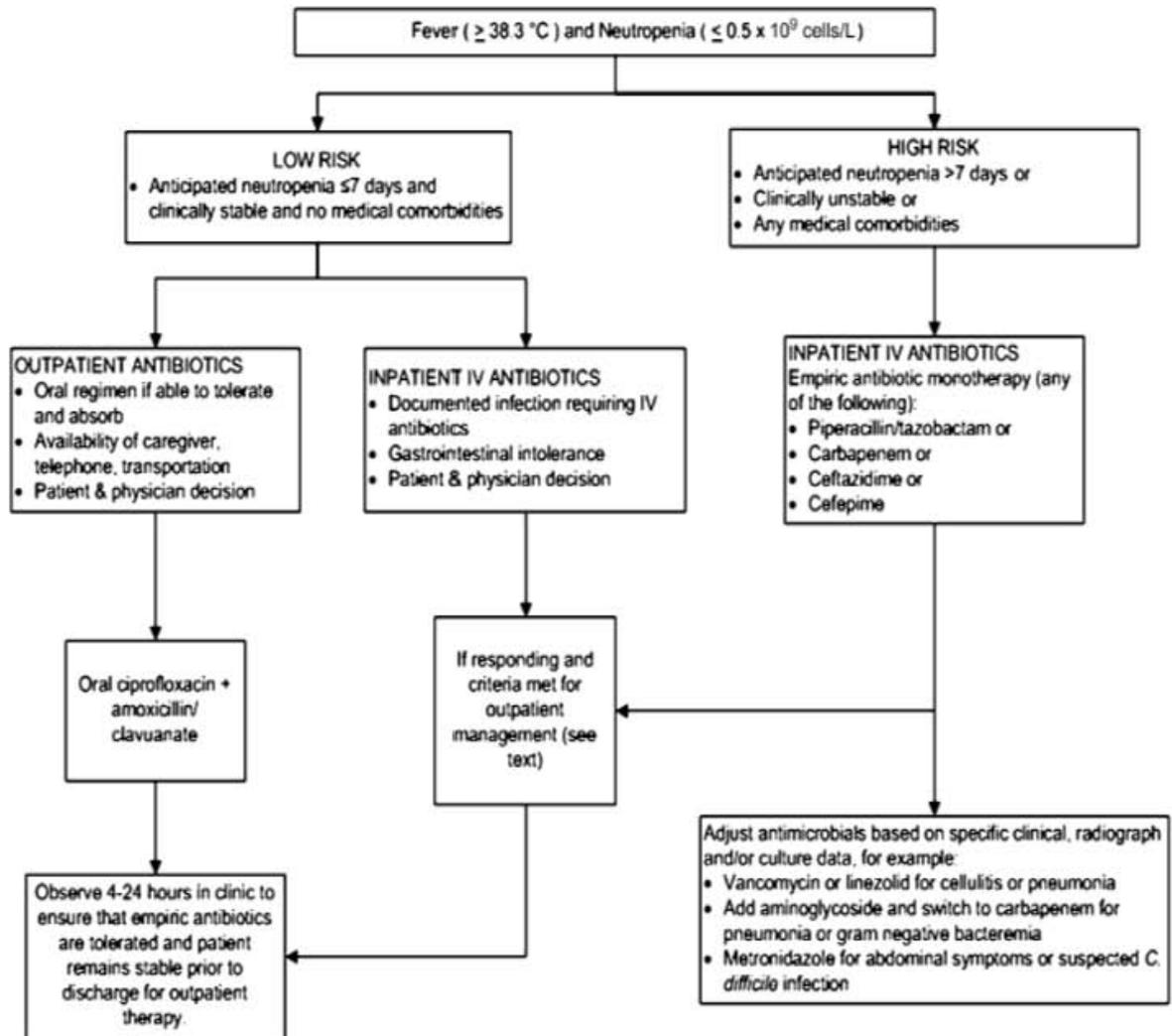


Figure 1. Initial management of fever and neutropenia. *Limited data to support recommendation. ANC, absolute neutrophil count; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging.

Anexo 2: Manejo a las 48 h Fiebre y Neutropenia

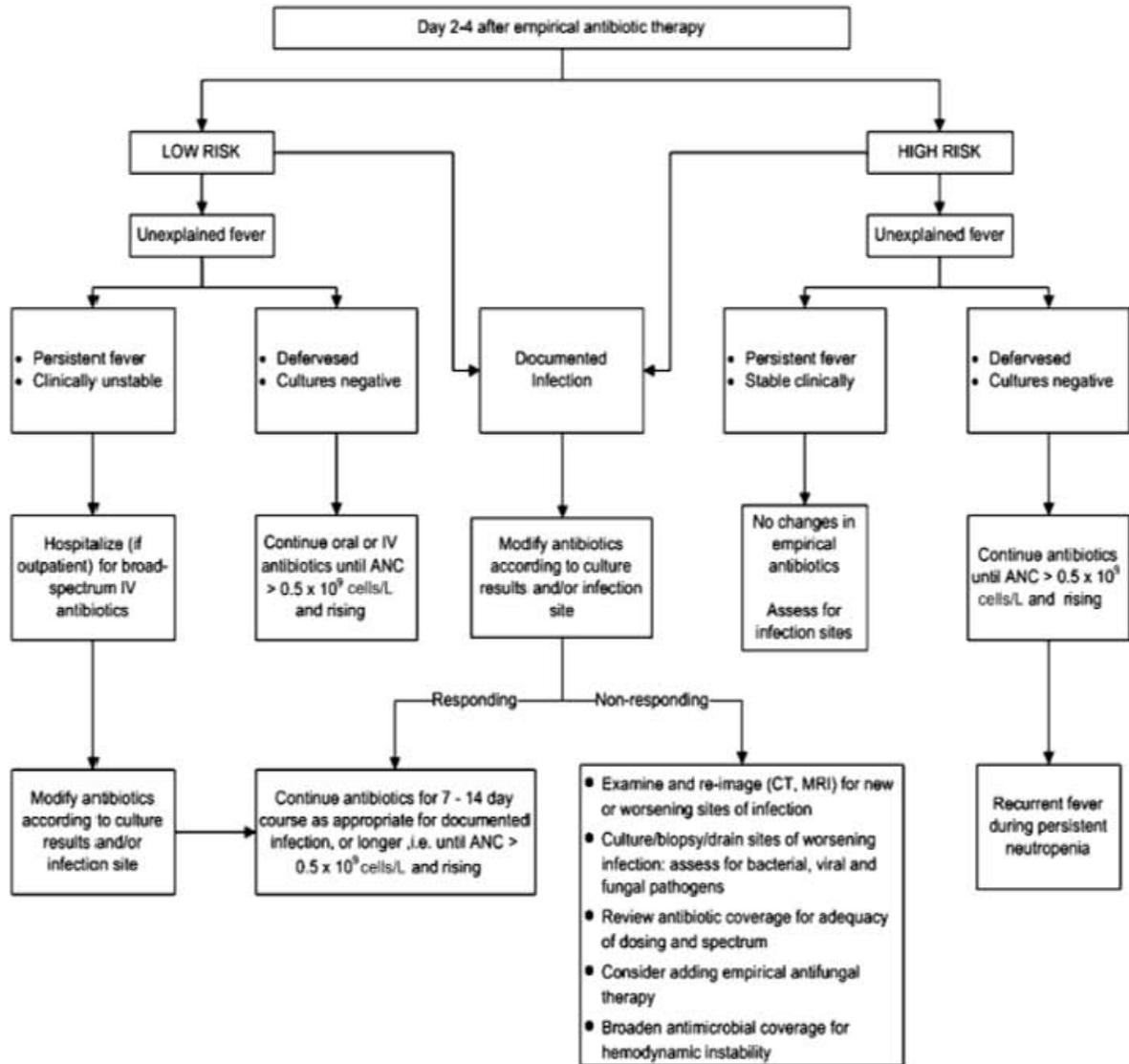


Figure 2. Reassess after 2-4 days of empirical antibiotic therapy. ANC, absolute neutrophil count; CT, computed tomography; IV, intravenous; MRI, magnetic resonance imaging.

Anexo 3: Factores de riesgo relacionados con infección bacteriana invasora.

Tabla 2. Factores de alto riesgo de infección bacteriana invasora, sepsis y/o mortalidad en niños con cáncer, neutropenia y fiebre
Edad > de 12 años
Tipo de cáncer: leucemia, enfermedad de base en inducción, recaída o segundo tumor
Intervalo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre < 7 días
Predicción de duración de la neutropenia > 7 días
Fiebre > 39°C axilar
Signos clínicos de sepsis
Compromiso respiratorio y/o intestinal
Co-morbilidad asociada
RAN \leq 100 céls/mm ³
RAM \leq 100 céls/mm ³ ,
Recuento de plaquetas \leq 50.000 céls/mm ³
Proteína C reactiva sérica \geq 90 mg/L
Interleuquina-8 > 300 pg/mL
Presencia de bacteriemia