



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA".

T E S I S

**"OPORTUNIDAD DE INICIO DE TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EN
PACIENTES CON CÁNCER, FIEBRE Y NEUTROPENIA DEL SERVICIO DE
PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DR. EDUARDO LICEAGA,
EN EL PERÍODO ENERO DE 2013 A DICIEMBRE DE 2014".**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRÍA.

PRESENTA:

DRA. VIVIANA CORDERO ORDAZ.

TUTORA:

**DRA. ROSA MARTHA ESPINOSA ELIZONDO.
HEMATOLOGA PEDIATRA ADJUNTA AL CURSO DE PEDIATRÍA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA".**

MÉXICO D.F. NOVIEMBRE 2015



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.

DR. LUIS PAULINO ISLAS DOMÍNGUEZ

**JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRIA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DR
EDUARDO LICEAGA.**

DR. LUIS PAULINO ISLAS DOMINGUEZ

**TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DR
EDUARDO LICEAGA.**

DRA. ROSA MARTHA ESPINOSA ELIZONDO

**TUTOR DE TESIS, MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA
PEDIATRICA EN HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DR EDUARDO LICEAGA.**

DRA. MARÍA TERESA CHAVARRIA JIMENEZ

**JEFE DE ENSEÑANZA DE LA UNIDAD DE PEDIATRÍA HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO DR EDUARDO LICEAGA.**

DEDICATORIA:

A Dios por enseñarme a cumplir mis objetivos, por hacerme sentir amada y permitirme amar.

A mi madre, por brindarme la paciencia, la sabiduría y el amor incondicional, para lograr mis metas.

A mi hermana, por enseñarme el lado soñador y despreocupado de la vida, por dibujarme una gran sonrisa siempre que pienso en ella, y por ser mi motor de vida.

A Diego, por darme la mano en todo momento, por hacerme conocer la entrega y paciencia, por todo el cariño del alma.

A mi tutora, la Dra. Rosa Martha Espinosa, por su confianza, enseñanza, amistad e inspiración.

A mis pacientes, por transformar el día a mejor, aun cuando todo fuera mal, por su lucha, por su energía, por su confianza.

GRACIAS

INDICE

INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	3
• Definición	3
• Epidemiologia	4
• Etiología	5
• Patogenia y fisiopatología	8
• Presentación clínica	9
• Estadificación	10
• Diagnóstico	14
• Tratamiento	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
JUSTIFICACION	26
OBJETIVOS	28
MATERIALES Y METODOS	30
HIPOTESIS.....	33
VARIABLES.....	33
RESULTADOS Y ANALISIS.....	34
DISCUSION	46
CONCLUSIONES	50
REFERENCIAS	53

INTRODUCCIÓN.

La fiebre, relacionada a neutropenia, se considera una emergencia médica debida a la alta mortalidad y morbilidad con las que se asocia. Diversos factores contribuyen a aumentar el riesgo de infección en estos pacientes, siendo primordiales los defectos de inmunidad humoral y celular debidos a la patología de base o secundarios al tratamiento citostático o radioterapia, la desnutrición, y los daños en las barreras anatómicas¹.

Las infecciones constituyen una complicación frecuente en los pacientes con cáncer, representan mayor morbilidad, implican mayor mortalidad y un aumento importante de los costos derivados de hospitalizaciones, uso de exámenes de laboratorio con fines diagnósticos, e indicación de antimicrobianos. Las infecciones pueden, además, generar cambios en los plazos y tipos de quimioterapia contemplados en el plan original del tratamiento oncológico y en consecuencia, influir en su resultado¹. Los procesos infecciosos, continúan siendo la principal causa de mortalidad en los pacientes con neutropenia y fiebre, por enfermedades hemato – oncológicas².

El tratamiento inicial de los pacientes con Neutropenia Febril en los últimos años, implico el internamiento y la administración rápida de tratamiento con antibióticos de amplio espectro. En la última década ha habido cambios significativos en el tratamiento de los pacientes con Neutropenia Febril; estos avances se basan en el concepto de riesgo de mortalidad¹.

La categorización de los pacientes con Neutropenia Febril según su riesgo, ha permitido diseñar nuevas estrategias terapéuticas². Estos manejos médicos, tienen importantes efectos secundarios en múltiples tejidos, como pelo, piel, mucosas o células hematopoyéticas. La supresión de la médula ósea produce períodos intermitentes de leucopenia, principalmente neutropenia, anemia y trombopenia, de diferente gravedad y duración. El desarrollo de infecciones graves, durante estos episodios de neutropenia se encuentra muy incrementado, siendo la mayor causa de morbimortalidad en niños con cáncer².

Los adelantos tecnológicos en el tratamiento del cáncer han logrado que la expectativa de supervivencia de los pacientes con estas enfermedades sea mayor y con mejor calidad de vida. Sin embargo ello trae consigo otras complicaciones graves, tales como la neutropenia febril, esto conlleva a disminución del bienestar de los enfermos, estancias intrahospitalarias prolongadas, y costos elevados para las instituciones³.

El objetivo de este trabajo de tesis, fue el determinar la morbilidad de los pacientes con diagnóstico de cáncer, fiebre y neutropenia del servicio de Pediatría del Hospital General de México, de forma indirecta, mediante el número de días de estancia intrahospitalaria desde la detección del episodio de neutropenia febril, hasta el inicio de terapia antimicrobiana, durante el período enero de 2013 a diciembre de 2014.

MARCO TEÓRICO.

DEFINICIONES³

- NEUTROPENIA

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <500 células/mm³ o $<1\ 000$ células/mm³ cuando se predice una caída del 25% en las 24 ó 48 horas siguientes, en un paciente que recibió tratamiento mielosupresor. Un RAN <100 células/mm³ es considerado como neutropenia profunda.

- FIEBRE

Registro único de temperatura axilar mayor o igual de 38.5 C, o dos mediciones mayores o igual de 38 C con una separación entre ambas determinaciones, de al menos una hora, o temperatura oral mayor de 38.2 C, por lo menos durante una hora.

ANTECEDENTES⁴

El enfoque de diagnóstico y manejo del paciente que cursa con un episodio de neutropenia y fiebre fue uniforme hasta inicios de los años 90, basándose en una pronta hospitalización e inicio de terapia antimicrobiana empírica, de amplio espectro, cuya duración dependía de la resolución del cuadro febril y la recuperación de la médula ósea.

En los últimos 10 a 15 años distintos grupos de investigadores han trabajado para entregar a los pacientes con episodios de neutropenia febril, un enfoque terapéutico más racional y proporcional a la gravedad de cada uno de sus episodios.

Las modificaciones de la flora aislada en este tipo de pacientes, en el transcurso de las últimas dos décadas, han obedecido a diversos factores como 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, mayor número de procedimientos invasores, y mayor tiempo de internación de los pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre asociada con la neutropenia es una complicación frecuente de la quimioterapia administrada en el tratamiento de las neoplasias. Un episodio de neutropenia aparece en 10 a 50% de los pacientes con tumores sólidos y en más del 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas. Condiciona complicaciones médicas graves en 21 a 27% de los episodios y mortalidad que varía en 4 a 30%.

Entre 30 – 60% de los pacientes neutropénicos que tienen fiebre también cursan con una infección establecida u oculta, por lo que la fiebre puede ser la única manifestación de infección severa en estos pacientes³.

El 80% de los pacientes con neoplasias oncohematológicas presentarán algún episodio de neutropenia febril en relación con los ciclos de quimioterapia a los que sean sometidos y, al menos la mitad de los casos, van a deberse a una infección, evidente u oculta, aislándose algún microorganismo en el 10 a 30% de los casos.

Aproximadamente en 20 a 30% de los pacientes, se ha podido identificar el foco infeccioso, sin embargo el empleo de antibioticoterapia empírica son la terapia universal para pacientes con éstas características, e incluye el inicio de terapia antimicrobiana en pacientes con neutropenia, al momento en el que se documenta fiebre, sin establecer e diagnóstico definitivo de la infección microbiológica⁵.

Entre 15 y 25% de los niños con neutropenia febril, presentarán bacteriemia, y otro porcentaje similar infecciones bacterianas localizadas. Las infecciones fúngicas usualmente ocurren más tardíamente dentro de los episodios de neutropenia febril, y deben ser consideradas en un paciente que permanece con neutropenia febril luego de al menos, 72 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado⁶.

ETIOLOGÍA^{3,4,5,7}.

Antes del decenio de 1960 se observaba un claro predominio de los gérmenes grampositivos (*Staphylococcus aureus*) como responsables de infecciones fatales en pacientes con leucemia aguda. Ésta disminuyó considerablemente en el decenio de 1970, pero los gérmenes gramnegativos, (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*) aumentaron en frecuencia.

Hoy día ha disminuido la frecuencia de estos últimos, pero resurgieron los cocos grampositivos (*S. aureus*, *Streptococcus sp*) debido al uso de catéteres de larga estancia, y al mayor daño de las mucosas por los esquemas terapéuticos administrados.

Las bacterias grampositivas causan 45 – 70% de las infecciones documentadas y la mayor parte son bacteriemias. En cuanto a la agresividad, las infecciones por *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Enterococcus sp* o *Corynebacterium jeikeium* son menos agresivas; las producidas por *S. aureus*, *S. viridans*, y *S. pneumoniae* pueden ocasionar cuadros de infección fulminante.

En estos últimos tiempos, se ha observado el aumento de infecciones por gérmenes poco habituales, como hongos (*Candida*, *Aspergillus*, etcétera), lo que se ha relacionado con la administración de antibióticos de amplio espectro, quimioterapia más agresiva con períodos de neutropenia prolongados y zonas endémicas donde son más frecuentes.

Las infecciones fúngicas suelen ocurrir más tardíamente y se producen, por lo común, como infección secundaria. De 80 a 90% son causadas por *Candida sp* y *Aspergillus sp*; el resto son producidas por otros hongos emergentes, como *Fusarium sp*, *Scedosporium sp*, *Mucorales*, etcétera. Asimismo, en algunos centros ha surgido *Candida no albicans*, resistente a azoles (*C. lusitaniae*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. dubliniensis*, y *C. guilliermondii*), muchos de ellos relacionados con la administración profiláctica de azoles.

Las infecciones por virus son la tercera causa de infección y pueden corresponder a infecciones primarias o reactivaciones. El herpes simple es el más frecuente y, generalmente se relaciona con reactivación. Le siguen el virus de la varicela, citomegalovirus, virus de Epstein – Barr, y herpes virus tipo 6. Durante la temporada invernal se puede identificar al virus de la influenza, sincicial respiratorio, parainfluenza, y adenovirus.

Los parásitos son menos frecuentes, aunque se deben considerar (*Strongyloides*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Trypanosoma cruzi*).

En los últimos años se ha descrito la emergencia de microorganismos habituales, pero con cambios en los patrones de resistencia, como *enterococo* resistente a vancomicina, *S. aureus*, resistente a meticilina, *S. grupo viridans* con alta resistencia a penicilina, bacilos gramnegativos productores de beta – lactamasas de espectro extendido y otros inusuales (*Leuconostoc*, *Micrococcus*, *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter*).

De las infecciones bacterianas en el paciente con neutropenia grave y fiebre, 85% son causadas por seis gérmenes principales: tres gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella sp* y *Pseudomonas aeruginosa*), y tres grampositivos (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* y *Streptococcus viridans*). En México se han documentado episodios infecciosos en pacientes con neutropenia febril durante un periodo de 10 años informó que la prevalencia de bacteriemia primaria fue de 57%, en donde los tres principales gérmenes aislados son: *E. coli* (33%), seguido de *Staphylococcus*

coagulasa negativo (29%), y *Klebsiella oxytoca* (16%), en otro estudio se documento en 52% bacteriemia primaria con *S. epidermidis* como la principal bacteria aislada en 54% de los casos, seguida de *E. coli* en 12.5% y *S. aureus* en 8.3%.

PATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA⁵.

El aumento del riesgo de infección grave en niños oncológicos con neutropenia febril, se basa en múltiples factores. Tanto en el efecto citotóxico de la quimioterapia, como la propia neoplasia, especialmente en el caso de neoplasias hematológicas, comprometen el sistema inmunitario a varios niveles, produciendo una disfunción de la respuesta inmune innata y adaptativa.

La integridad de la barrera cutaneomucosa, puede afectarse en estos niños por la invasión local de los tumores, los tratamientos quirúrgicos, la colocación de dispositivos invasivos, radioterapia, mucositis secundaria a quimioterapia. La alteración o depleción de la microbiota del tracto gastrointestinal por el uso frecuente de antibióticos y la hospitalización son otros los factores que contribuyen al aumento de infección grave en niños con neutropenia febril.

En cuanto a la inmunidad innata, la quimioterapia produce una disminución del número de leucocitos así como una alteración cualitativa de su función. Además el tratamiento con corticoides que habitualmente acompaña a los tratamiento oncológicos, contribuye a la ineficacia de mecanismos de quimiotaxis, función fagocítica, y microbicida, esenciales para combatir las diferentes infecciones.

La inmunidad adaptativa, está también alterada, afectando cuali, y cuantitativamente a los linfocitos T y B, induciendo el desarrollo de hipogammaglibulinemia, con una mayor susceptibilidad a ciertas infecciones, especialmente por bacterias encapsuladas e intracelulares, virus y hongos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La evaluación de los signos vitales al inicio de un episodio de neutropenia febril también permite establecer criterios de gravedad, y por ende, decidir si el paciente requiere tratamiento ambulatorio u hospitalario, en pacientes con neutropenia febril la hipotensión arterial sistólica y la taquipnea fueron los signos más frecuentes en los episodios con resultado desfavorable. La fiebre de 39 C o mayor, también fue signo clínico predictor de bacteriemia en pacientes neutropénicos febriles con bajo riesgo⁴.

Tomando en cuenta el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, en los pacientes con neutropenia febril, encontramos que al menos la leucopenia y la fiebre siempre están presentes, en un estudio se observó que la mortalidad aumentaba en los pacientes con más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica a su admisión hospitalaria; ningún paciente con dos criterios murió, pero la mortalidad fue de 11.1% en los pacientes con tres criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, y de 43.4% con cuatro criterios. La tasa de progresión a choque fue de cero, de 2.7% con tres criterios, y de 30.4% con cuatro criterios³.

ESTADIFICACIÓN DE LOS PACIENTES: ALTO O BAJO RIESGO.

El éxito del tratamiento depende fundamentalmente de la selección correcta de los pacientes, lo que ha sido posible gracias a estudios que permitieron establecer el riesgo de los episodios febriles y de la neutropenia propiamente dicha, basados en modelos estadísticos formales y en ensayos clínicos. *Talcott y cols.* fueron los primeros en desarrollar una regla de predicción clínica basada en características al inicio de la neutropenia febril. *Klastersky y cols.* desarrollaron un sistema de puntuación basado en siete factores pronóstico independientes: MASCC 200, este sistema es una suma de factores de riesgo ponderados que incluyen edad del paciente, estado de pacientes hospitalizados, ambulatorios o de historia, signos clínicos agudos, existencia de comorbilidad médica, gravedad de la fiebre y neutropenia, según lo determinado por la “carga de la enfermedad”, los pacientes con 21 puntos o más se consideran de bajo riesgo. *Carmona – Bayonas y cols.* intentaron refinar aún más el proceso a partir de los criterios MASCC, tratando de establecer los factores predictivos que señalaban a los pacientes en buenas condiciones al momento del diagnóstico, pero que resultaban con complicaciones; clasificando así a los paciente en claramente inestables y aparentemente estables; así mismo, calcularon la tasa de complicaciones en el grupo de pacientes aparentemente estables, identificándose así seis factores que fueron predictores independientes de complicaciones³.

Por lo anterior, y basado en guías de práctica clínica, se recomienda a pacientes de alto riesgo a aquellos con:

- Neutropenia profunda prevista por más de siete días.
- Existencia de comorbilidad (inestabilidad hemodinámica, mucositis oral o gastrointestinal, que interfiere con la deglución, síntomas gastrointestinales como diarrea severa, náuseas, dolor abdominal y vómitos, alteraciones neurológicas, infección del catéter intravascular, aparición de nuevo infiltrado pulmonar o hipoxemia, o enfermedad pulmonar crónica).
- Evidencia de insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal (depuración de creatinina $< 30\text{ml}/\text{min}^3$).

Además de condicionar la duración y la intensidad de la neutropenia, el tipo de enfermedad de base, el estado de ésta, y la quimioterapia recibida son factores de riesgo independientes por los defectos inmunológicos asociados que provocan, así como la pérdida de barreras muco – cutáneas y la inmunosupresión celular y humoral.

El número absoluto de monocitos también es un factor de riesgo independiente, así como la velocidad de instauración de la neutropenia. La duración y la intensidad de la neutropenia están determinadas por el tipo de enfermedad de base, estado de la enfermedad de base, y tipo de quimioterapia recibida.

Las complicaciones infecciosas son más probables en los pacientes con tratamiento inmunosupresor previo y en quienes el tratamiento no controla la enfermedad. La quimioterapia y la radioterapia inducen cambios radicales en la piel, en las mucosas, y en la flora habitual que favorecen la invasión de microorganismos y, por tanto, la

infección. Por ello, la mayor parte de las infecciones surge luego de la invasión por microorganismos comensales de la piel, la mucosa orofaríngea y la luz intestinal.

La piel y las mucosas son la primera línea de defensa frente a la invasión microbiana. La piel y la superficie mucosa del aparato digestivo y respiratorio están colonizadas por una variedad de microorganismos que constituyen un nicho ecológico que ayuda a mantener su función e integridad. Los cambios en las mucosas siguen un curso paralelo a la neutropenia; alcanzan su mayor intensidad en el nadir de la neutropenia (y de la trombocitopenia) y se recuperan con la regeneración medular, lo que convierte a este período en el de máximo riesgo. Además estos factores pueden intervenir con el estado nutricional del paciente, con la biodisponibilidad de los fármacos, entre ellos, la de los antibióticos.

El uso de catéteres supone una solución de continuidad y, por tanto un medio de acceso directo de los microorganismos al espacio intravascular a través de la interfaz catéter – piel – tejido subcutáneo o bien, a través de la conexión según la duración del catéter y el uso de éste. La presencia de un cuerpo extraño y la capacidad de algunos microorganismos de producir biopelícula dificultan la erradicación de estas infecciones, lo que obligará en algunos casos a retirar el dispositivo intravascular.

El éxito en el tratamiento de la neutropenia febril, requiere de su reconocimiento clínico y la implementación de acciones terapéuticas eficaces ante una infección potencial con morbilidad y mortalidad altas⁴.

Es relevante tener en cuenta que en los pacientes neutropénicos:

1. La fiebre es un signo sensible y específico de infección, frecuentemente único, y que, muchas veces otros signos clínicos propios de este cuadro pueden estar ausentes.
2. Las infecciones no tratadas, especialmente las causadas por bacilos gramnegativos, causan mortalidad elevadas.
3. El riesgo de infección tiene relación directa con la neutropenia, el tiempo en establecerse, su severidad, y la duración de la misma.
4. Tener en cuenta la variabilidad de los gérmenes, la importancia de detección microbiológica y de conocer el espectro de sensibilidad antimicrobiana de acuerdo con cada institución.
5. El inicio del tratamiento antibiótico de amplio espectro deberá ser temprano.

Los pacientes con neutropenia febril están expuestos a una gran diversidad de agentes patógenos (bacterias, virus, hongos y protozoarios), cuya infección tiene relación con el tratamiento de la enfermedad de base, la susceptibilidad del paciente y la institución donde es tratado⁶.

Los pacientes de bajo riesgo: Son los que se manifiestan con neutropenia esperada, que se alivia al cabo de 7 días, sin comorbilidad médica activa, así como función hepática y renal adecuadas y estables³.

Criterios de alto riesgo en neutropenia febril de niños con leucemia aguda linfoblástica⁸.

La leucemia aguda linfoblástica, es el padecimiento oncológico más tratado en la oncología pediátrica, su compromiso en la médula ósea y tratamiento con quimioterapia intensiva, someten a un riesgo de infección.

El estatus de neutropenia febril, en el paciente con leucemia es multifactorial, la enfermedad de base, la quimioterapia empleada en su tratamiento, el conteo de neutrófilos absolutos post – quimioterapia, la duración de la neutropenia, alteraciones en el sistema inmune innato y adquirido; son factores que participan en el riesgo de infecciones severas o recurrentes. El médico tratante, además se enfrenta a un bajo aislamiento antimicrobiano en cultivos, que dificulta el tratamiento empírico antimicrobiano de amplio espectro inicial; por esto se recomienda considerar los criterios de bajo y alto riesgo de neutropenia para iniciar rápidamente tratamiento empírico.

DIAGNÓSTICO^{3,4}.

Se estima que, un niño con leucemia linfoblástica aguda, que es la patología oncológica más frecuente en pediatría, recibe tratamiento quimioterápico, en promedio, por dos años, período en el que presenta alrededor de seis episodios de neutropenia febril.

El abordaje diagnóstico del paciente con neutropenia febril, deberá realizarse rápidamente con la finalidad de determinar el estado clínico del paciente, detectar el (los) foco (s), infeccioso (s), y su probable origen y medir parámetros útiles para establecer el riesgo.

Historia Clínica

Debe considerar los síntomas presentes, los antecedentes de infección, y los resultados de cultivos previos, administración de medicación asociada (corticoesteroides, antimicrobianos profilácticos o empíricos, inmunosupresores), tipo de quimioterapia administrada, tiempo transcurrido desde la administración de la quimioterapia, comorbilidades, evaluación de la calidad de vida.

Examen físico

Deberá realizarse al inicio y diariamente durante el tiempo de la neutropenia. Deberá vigilarse la evaluación hemodinámica. El paciente neutropénico tal vez no muestre hallazgos físicos importantes debido a la ausencia de respuesta inflamatoria.

La exploración física deberá incluir: piel y uñas así como área periungueal, investigar el fondo de ojo, conjuntivas y soplos cardíacos, la cavidad oral (encías y tejido periodontal), la orofaringe, senos paranasales, pulmón en búsqueda de síndrome de consolidación, abdomen en búsqueda de signos clínicos de infección, linfadenopatías, megalias abdominales, valorar sitios de inserción de catéteres, revisar heridas quirúrgicas y sitios de biopsias, revisar región perianal (anorrectal) y perivaginal, exploración neurológica, y evaluación del estado nutricional. Según la

localización clínica del foco infeccioso, se debe sospechar el posible origen del agente patógeno implicado mediante diagnósticos diferenciales.

El examen clínico implica medición de temperatura corporal, se sugiere medir la temperatura axilar y no rectal, ya que esta segunda forma de medida puede precipitar bacteriemia, especialmente en los pacientes con fisuras anales, o mucositis rectal.

También deberá realizarse biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática, proteína C reactiva, electrolitos séricos, examen general de orina, cultivos de sangre, orina, y secreciones, para hemocultivos, dos muestras de diferentes puntos separados cada uno de ellos, por 20 minutos, (vena periférica y de cada lumen del catéter venoso central, se deberá realizar recuento de colonias, así como tiempo de desarrollo, si no cuenta con catéter venoso central se puncionarán dos accesos periféricos con volumen necesario mínimo de 0.7 ml/kg), estudios microbiológicos, estudio de heces fecales, serología para virus TORCH, Epstein – Barr, y procalcitonina sérica.

Indicativo tomar radiografía de tórax en dos planos y, de requerirse de acuerdo con los hallazgos clínicos, TAC de tórax. En pacientes con síntomas abdominales o alteración en enzimas hepáticas realizar ultrasonografía abdominal, y de estar indicada, TAC de abdomen.

Estudios recientes han demostrado la utilidad de la gammagrafía con *ubiquidina*, al ser utilizados los péptidos antimicrobianos radiomarcados como radiofármacos para distinguir una infección bacteriana de un proceso inflamatorio estéril. Además,

del PET – CT, ya que recientemente se publicó su utilidad, ya que más del 50% de los pacientes con neutropenia febril tiene una infección establecida u oculta que puede amenazar su vida. El diagnóstico temprano y la administración de antimicrobianos de amplio espectro reducen la mortalidad.

TRATAMIENTO

El inicio precoz del tratamiento antimicrobiano en pacientes con sepsis grave o shock séptico condiciona un aumento de la supervivencia, por lo que ésta práctica está incluida en las principales guías de tratamiento en este perfil de pacientes⁷.

Aunque la recomendación de la administración precoz del antibiótico se basó inicialmente en el resultado de estudios retrospectivos, con las limitaciones que esto supone, considerando el resultado similar obtenido en los estudios observacionales y el riesgo frente al beneficio en los pacientes con infecciones graves, se debe recomendar la administración del tratamiento antibiótico de manera precoz en los pacientes con sepsis grave o shock séptico, siempre dentro de la primera hora tras la detección de la situación clínica⁴.

Un tiempo prolongado para la administración de antibiótico puede resultar en un efecto adverso en pacientes inmunocomprometidos. Debido a la mortalidad documentada de hasta el 2 al 20% en pacientes con neutropenia y fiebre, motivo por el cual es de vital importancia reconocer ésta presentación clínica para iniciar tratamiento antibiótico empírico prontamente para evitar sepsis, o choque séptico e incluso, muerte⁹.

Los pacientes en alto riesgo deben hospitalizarse para recibir tratamiento antibiótico empírico intravenoso. Se deben iniciar los antibióticos durante la primera hora de ingreso del paciente al hospital, posterior a la toma de cultivos. Sin embargo, si se retrasa la toma de cultivos, no se debe retrasar el inicio de antibióticos³.

La Asociación Americana de Oncología y la guía internacional de la campaña de sobreviviendo la sepsis, recomiendan la administración de la primera dosis de antibiótico empírico tan pronto como sea posible (dentro del transcurso de una hora), en pacientes con Neutropenia Febril⁴.

En varios estudios se demuestra la relación positiva entre el retraso en la administración del antibiótico y estancia hospitalaria mayor. Una hora de retraso en la administración antimicrobiana resultó en un incremento de 8 horas en la estancia hospitalaria¹⁰.

El tratamiento antimicrobiano debe ofrecer una adecuada cobertura para el patógeno sospechoso y tiene que poseer una buena penetración en el foco infeccioso. En enfermos más graves y con factores de riesgo reales que puedan condicionar mayor vulnerabilidad, debemos utilizar antibióticos de amplio espectro potentes y, considerar combinación de antimicrobianos⁴.

La combinación de antibióticos en infecciones graves, tiene por objeto aumentar el espectro frente a los posibles patógenos en terapia empírica, evitar las resistencias en terapia dirigida, y buscar un sinergismo.

El esquema antimicrobiano que se recomienda es monoterapia con agentes de amplio espectro con actividad contra *Pseudomonas*: cefalosporinas de tercera

generación (ceftazidima, cefepima), piperacilina – tazobactam o carbapenémicos (meropenem, imipenem – cilastatina).

Se debe elegir el esquema antimicrobiano de acuerdo con:

- a) La epidemiología y perfil de resistencia antimicrobiana que se conozca en cada centro hospitalario.
- b) Disponibilidad de los antibióticos.
- c) Costos.

Asociado con alguno de los fármacos mencionados se puede administrar un aminoglucósido. La ventaja es el sinergismo contra gérmenes gramnegativos y algunos grampositivos, con menor riesgo de resistencia. Se recomienda iniciar doble esquema en pacientes graves, con insuficiencia orgánica múltiple o que tengan una infección clínica que requiera la administración de otros antimicrobianos. Se recomienda prescribir aminoglucósido durante las primeras 72 horas, suspender en caso de que no se demuestre la existencia de bacilos gramnegativos y que el paciente muestre mejoría clínica.

Como parte del tratamiento empírico inicial, no se recomienda la vancomicina u otros agentes con actividad contra grampositivos. La vancomicina está indicada en las siguientes circunstancias:

- Crecimiento de gérmenes grampositivos en hemocultivos (aún antes de tener la identificación definitiva).
- Mucositis grave.
- Infecciones de piel o tejidos blandos.

- Sospecha de bacteriemia relacionada con catéter venoso central, (escalofríos o fiebre posterior a la manipulación del catéter, celulitis o secreción purulenta en el sitio de inserción del mismo).
- Inestabilidad hemodinámica u otro dato de sepsis grave.
- Neumonía documentada radiológicamente.
- Colonización con *S. aureus* meticilino – resistente, *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina o *S. pneumoniae* resistente a penicilina.
- Administración de quinolonas como profliaxis.

Si se inició vancomicina u otro fármaco con cobertura grampositiva, se debe considerar suspender a las 48 – 72 horas si no existe evidencia de infección por estos gérmenes.

Otros antibióticos que se pueden prescribir asociados con el esquema antimicrobiano empírico inicial son:

- Linezolid o daptomicina, en caso de aislamiento de *E. Faecium* resistente a vancomicina.
- Metronidazol en pacientes con enteritis abscesos perianales o sospecha de colitis neutropénica por *Clostridium Difficile*.
- Clindamicina en pacientes con abscesos odontógenos o gingivitis necrotizante.
- Polimixina – colistina o tigeciclina en pacientes con aislamiento de *Klebsiella sp* productora de carbapenemasas.

Modificaciones a la terapia empírica inicial si se sospecha de resistencia antimicrobiana, según localización geográfica y epidemiológica.

- MRSA: vancomicina, linezolid, o daptomicina.
- VRE: linezolid o daptomicina
- Bacterias gramnegativas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): carbapenem.
- *Klebsiella* productora de carbapenemasas (KPCs): polimixina – colistina o tigeciclina⁵.

La evolución clínica puede dividirse en cinco escenarios clínicos, y de acuerdo con estos, se deciden las recomendaciones a seguir.

1. Si el paciente tiene mejoría clínica, se mantiene sin fiebre durante más de 48 horas, no hubo gérmenes patógenos en los cultivos y hay incremento en la cuenta de neutrófilos (más de 500 cel/mm³), se pueden suspender los antibióticos y egresar al paciente.
2. Si existe mejoría clínica, pero persiste con neutropenia grave y no se anticipa la recuperación medular pronta, se recomienda continuar el tratamiento antimicrobiano por al menos 14 días, suspender y vigilar estrechamente la evolución clínica. El objetivo es reducir las complicaciones infecciosas.
3. Si el paciente tiene mejoría clínica, pero se documentó un proceso infeccioso, la duración del tratamiento antimicrobiano debe determinarse de acuerdo con el organismo aislado y el sitio de infección. En caso de bacteriemias, infecciones de tejidos blandos y neumonías, el tiempo óptimo es de 10 a 14

días. Se recomienda recibir al menos cinco días de tratamiento antibiótico intravenoso. Si está en condiciones de egreso se podrá valorar la terapia ambulatoria.

4. Si el paciente persiste con fiebre, pero se mantiene clínicamente estable y los resultados de los cultivos tomados al ingreso son negativos, no es necesario cambiar el tratamiento empírico en los primeros tres a cinco días del mismo, pero sí se recomienda repetir cultivos de sangre, biomarcadores y realizar otros estudios diagnósticos que se requieran de acuerdo con los datos clínicos. Es importante la evaluación clínica diaria, y ajustar el tratamiento antibiótico.
5. En caso de persistir con fiebre asociada con deterioro clínico, debe valorarse el cambio de antibiótico, previo a realizar cultivos de sangre, biomarcadores y otras herramientas de diagnóstico de acuerdo a la clínica del paciente.

La profilaxis antimicrobiana se define como la administración de tratamiento antimicrobiano, cuyo objetivo es prevenir complicaciones infecciosas. En el caso de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, la profilaxis bacteriana busca disminuir el número y gravedad de los episodios de neutropenia grave asociados con infección bacteriana o fúngica y, por consiguiente, disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas.

Las fluoroquinolonas son el grupo de antibióticos que se ha estudiado con más frecuencia, porque poseen amplio espectro contra gérmenes gramnegativos, tienen baja toxicidad, buena absorción oral y, por lo general son bien tolerados. Metanálisis han mostrado su superioridad contra placebo, encontrando disminución de los

episodios, infección documentada y mortalidad cuando se emplearon como profilaxis, otro estudio de metanálisis mostró disminución del riesgo de la mortalidad en 48% y de la mortalidad relacionada con infección en 62%.

Existen estudios que combinan fluoroquinolonas con otros antibióticos con cobertura contra grampositivos, sin mostrar efecto positivo en la mortalidad general, en la mortalidad asociada con infección, en los episodios febriles o en las infecciones documentadas clínica o microbiológicamente. No obstante, si han condicionado más efectos adversos y suspensión del tratamiento.

La profilaxis antimicrobiana incrementa las infecciones por organismos resistentes, particularmente para el grupo de antibióticos que se administraron en la profilaxis. Las cepas bacterianas resistentes se diseminan fácilmente bajo presión selectiva de antibióticos⁷.

En la actualidad, la profilaxis antimicrobiana con fluoroquinolonas está recomendada únicamente para pacientes que se espera cursen con neutropenia grave (<100 cél/mm) durante siete o más días o en los que el esquema de quimioterapia implique mucositis grave⁴.

No se recomienda profilaxis contra neutropenia menos grave o de menor duración, tampoco se recomienda en poblaciones en las que la resistencia de gramnegativos sea mayor de 20% para este grupo de fármacos⁵.

Indicar tratamiento antimicrobiano empírico inicial en niños con neutropenia febril en base a las características epidemiológicas en cada institución y a la categorización de riesgo.

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

Se recomienda uso de carbapenémicos como monoterapia, sólo en las situaciones: enteritis neutropénica, sepsis de origen abdominal, infección por *Bacillus Cereus*, y administración parenteral de alguna cefalosporina de tercera generación en los siete días previos.

En pacientes de bajo riesgo, se recomienda monoterapia con ceftriaxona o combinación con amikacina, durante las primeras 24 – 48 horas⁷.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las infecciones son la principal causa de muerte asociada con el tratamiento de los niños con cáncer, y está relacionada directamente con el grado de Neutropenia. Además la problemática, estriba en la dificultad para detectar la infección grave en el paciente con estas características, debido a la función celular deteriorada y que, de forma temprana no nos permitirá detectar un foco infeccioso aparente.

Segundo, ya que se ha detectado el foco infeccioso, o aunque esto, no haya sido posible, existen múltiples guías de tratamiento que sugieren el inicio de terapia empírica de acuerdo a la estadificación de cada paciente, en alto o bajo riesgo, para inicio antimicrobiano temprano e idealmente en los primeros 60 minutos del episodio de neutropenia y fiebre, y así, reducir la morbi – mortalidad de cada paciente.

JUSTIFICACIÓN.

Al haberse expuesto en la introducción, el grave impacto en la salud, y pronóstico de los pacientes hematológicos y oncológicos respecto a sus respectivos tratamientos, es importante conocer y establecer guías de manejo en la institución para uniformar la sospecha, abordaje, diagnóstico y tratamiento de los pacientes que cuentan con éstas características.

Tratando como una urgencia hemato - oncológica verdadera, el presente trabajo de tesis tiene como objetivo y finalidad hacer del conocimiento de todos los médicos interesados en el tema, con cuales herramientas contamos para abordaje y diagnóstico, y que medidas terapéuticas existen al alcance para favorecer el desenlace del paciente que acude a valoración.

En el servicio de Pediatría del Hospital General de México, a pesar de las implicaciones que tiene este problema en cuanto a morbilidad y mortalidad; no tenemos conocimiento de la presentación clínica en el consultorio de Urgencias, y aún es más complicado detectar un foco infeccioso, motivo por el cual las guías de diagnóstico y tratamiento deberán de buscar su generalización para ser aplicadas en cada paciente que consulta por episodios de Neutropenia Febril. Tampoco somos conocedores del comportamiento de ésta complicación, y la mortalidad relacionada con Neutropenia Febril.

La finalidad de presentar este trabajo es la de dar a conocer y concientizar acerca de las implicaciones que giran alrededor del paciente con cáncer, neutropenia y

fiebre en cuanto al pronóstico para su padecimiento, enfatizar la importancia de iniciar de forma temprana el tratamiento antimicrobiano para lograr una reducción en las complicaciones, días de estancia intrahospitalaria, costos derivados de la hospitalización, de estos pacientes.

OBJETIVOS.

GENERAL.

Determinar el número de días de estancia intrahospitalaria y de forma indirecta la morbilidad de los pacientes con diagnóstico de cáncer, fiebre y neutropenia del servicio de Pediatría del Hospital General de México, que reciben terapia antimicrobiana de forma tardía durante el período enero de 2013 a diciembre de 2014.

OBJETIVOS PRIMARIOS.

Determinar el tiempo promedio que transcurre desde el diagnóstico de fiebre y neutropenia en pacientes con cáncer del servicio de Pediatría del Hospital General de México, y la aplicación de tratamiento antimicrobiano, durante el período enero de 2013 a diciembre de 2014.

Determinar la relación que existe entre la aparición de fiebre y neutropenia y la aplicación de antimicrobiano, y los días de estancia intrahospitalaria, de los pacientes con cáncer del servicio de Pediatría del Hospital General de México, durante el período enero de 2013 a diciembre de 2014.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Conocer los gérmenes aislados en cultivos tomados a pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia del servicio de Pediatría del Hospital General de México, durante el período enero de 2013 a diciembre de 2014.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Tipo de estudio.

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, y descriptivo, entre el período comprendido entre los meses de enero de 2013, a diciembre de 2014, en el servicio de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Universo de trabajo.

Pacientes del servicio de Pediatría del Hospital General de México, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

Población de trabajo.

Constituido por los pacientes del servicio de Pediatría que desde su diagnóstico, durante el período de enero 2013 a diciembre de 2014, han presentado episodios de fiebre y neutropenia.

Tamaño de la muestra.

Conformado por los pacientes que fueron diagnosticados durante el período de enero de 2013, a diciembre de 2014 (N 25), y que presentaron episodio de neutropenia y fiebre.

Criterios de Inclusión.

Todos los pacientes del servicio de Pediatría del Hospital General de México, que fueron diagnosticados durante el período de enero de 2013, a diciembre de 2014, y que presentaron episodios de neutropenia y fiebre.

Pacientes que tengan, como patología de base leucemia linfoblástica aguda.

Criterios de exclusión.

Los pacientes del servicio de Pediatría del Hospital General de México, que fueron diagnosticados fuera del período enero de 2013, a diciembre de 2014.

Los pacientes del servicio de Pediatría del Hospital General de México, que fueron diagnosticados dentro del período enero de 2013, a diciembre de 2014, pero que ingresaron a hospitalización con un diagnóstico diferente, al de fiebre y neutropenia.

Pacientes que cuenten con diagnóstico diferente del de leucemia linfoblástica aguda.

Criterios de eliminación.

No existen criterios de eliminación.

Recursos.

Los recursos humanos necesarios para la elaboración de este trabajo, son representados por:

- Tutora del presente trabajo de tesis.
- Autora del trabajo de tesis.

Los recursos materiales necesarios, fueron:

- Expedientes Clínicos de pacientes expuestos en los criterios de inclusión.
- Material de papelería.
- Fotocopias.
- Programas Excel y Word de Microsoft Office para recopilar los datos y realizar el análisis correspondiente.

HIPOTESIS.

Los pacientes con cáncer que presentan episodio de neutropenia y fiebre, y reciben de forma tardía la administración de terapia antimicrobiana, son más propensos a presentar mayor estancia intrahospitalaria y de forma consecuente una elevada morbilidad que los pacientes de las mismas características que reciben tratamiento de forma oportuna.

VARIABLES.

Cuantitativas.

Numero de horas transcurridas entre el diagnóstico de fiebre y neutropenia, y administración de antimicrobiano.

Numero de días de estancia intrahospitalaria, durante los episodios de fiebre y neutropenia.

RESULTADOS Y ANALISIS.

Los resultados obtenidos, 25 pacientes fueron estudiados acorde a los criterios de inclusión, durante el período de enero de 2013 hasta diciembre de 2014; se observa que, predomina al diagnóstico de fiebre y neutropenia, el sexo masculino con 20 pacientes, respecto del sexo femenino quienes fueron únicamente 5 pacientes (Tabla y gráfica 1).

GENERO	CASOS	PORCENTAJE
MASCULINO	20	80
FEMENINO	5	20

Tabla 1. Género de pacientes con episodio de Neutropenia Febril.

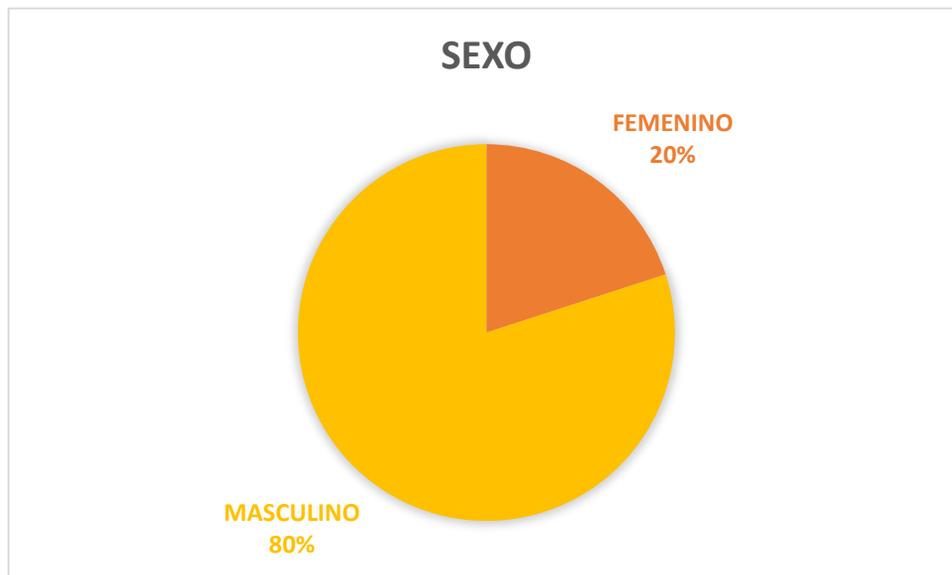


Gráfico 1. Género de pacientes con episodio de Neutropenia Febril.

Respecto a los grupos etarios, en los que se presentó mayor incidencia de leucemia linfoblástica aguda, y neutropenia febril, se evidenció que los adolescentes (12 – 18 años) presentan mayor prevalencia con 11 casos, en segundo lugar se presenta el grupo preescolar (3 – 5 años) con 7 pacientes, en tercer lugar el grupo escolar (6 – 11 años) con 5 casos, y por último el grupo de lactantes (0 – 2 años), con 2 pacientes. (Tabla y gráfica 2)

Grupos etáreos al diagnóstico	Casos
Lactante	2
Preescolar	7
Escolar	5
Adolescente	11
Total casos	25

Tabla 2. Grupos etáreos al diagnóstico.

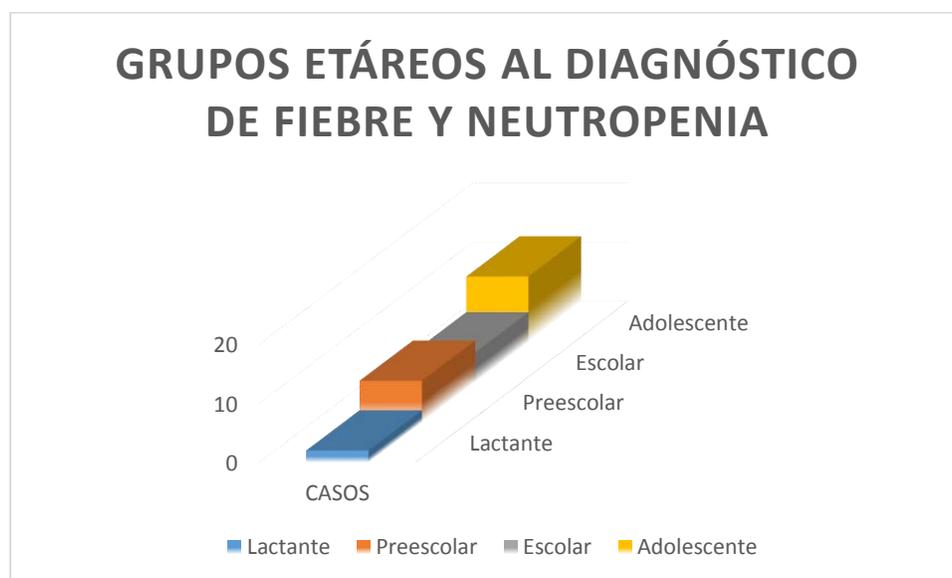


Gráfico 2. Grupos etáreos al diagnóstico.

De los pacientes que presentaron fiebre y neutropenia, 15 casos, (64%) son clasificados como de riesgo alto, al momento del diagnóstico, mientras que sólo 9 (36%) pacientes presentaron riesgo habitual de la enfermedad (Tabla y gráfico 3).

Tipo Neutropenia	Casos
Riesgo alto	16
Riesgo habitual	9
Total casos	25

Tabla 3. Tipo de Leucemia linfoblástica aguda el diagnóstico.



Gráfico 3. Tipo de Leucemia linfoblástica aguda el diagnóstico.

Otro factor evidenciado, fue el grado de neutropenia encontrado durante el episodio de neutropenia febril, de los 25 pacientes se mostraron 37 eventos; de éstos, el 65% de los pacientes presentaron neutropenia profunda, severa en el 19%, moderada

en 11%, y sólo el 5% de los pacientes presentaron neutropenias leves (Tabla y gráfica 4).

Grado de neutropenia	Casos
Leve	2
Moderada	4
Severa	7
Profunda	24
Total episodios	37

Tabla 4. Grado de neutropenia al momento del diagnóstico.

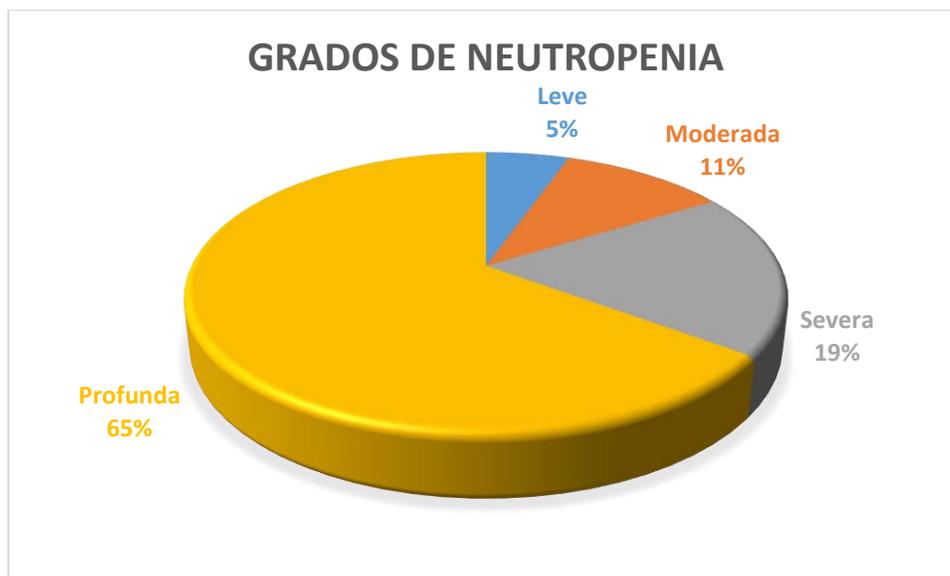


Gráfico 4. Grado de neutropenia al momento del diagnóstico.

Se demostró que el número de episodios de neutropenia febril que estos sujetos presentaron fue de: 37 eventos, con un promedio de días de estancia intrahospitalaria de 33.7 días/paciente; además se encontró un promedio de 7.5

horas, para recibir la aplicación de la primera dosis de terapia antimicrobiana, durante el episodio de neutropenia febril.

Se observó también, que en los pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano dentro de las primeras 2 horas, permanecieron ingresados en hospitalización, menor tiempo, en comparación de los pacientes, que recibieron antimicrobiano después de las 3 a 4 horas el inicio del episodio de neutropenia y fiebre.

La estancia intrahospitalaria mayor, se reportó al iniciar tratamiento a las 6 horas, con 85 días de internamiento. En la tabla y gráfica 5 se describe el promedio de días de hospitalización, de acuerdo al tiempo en que recibieron la primera dosis de antimicrobiano, en relación al momento de inicio de la fiebre.

Tiempo inicio antimicrobiano	Promedio días estancia intrahospitalaria
1 hora	15.333
1.5 horas	19
2 horas	16.666
3 horas	32.5
3.5 horas	65
4 horas	38.8
5 horas	22.666
6 horas	85
7 horas	33.5

9 horas	44.666
10.5 horas	25
11 horas	36.5
13 horas	51
13.5 horas	14
16 horas	80
17.5 horas	38
24 horas	43
26 horas	23.5

Tabla 5. Días estancia hospitalaria de acuerdo a tiempo de inicio antimicrobiano.

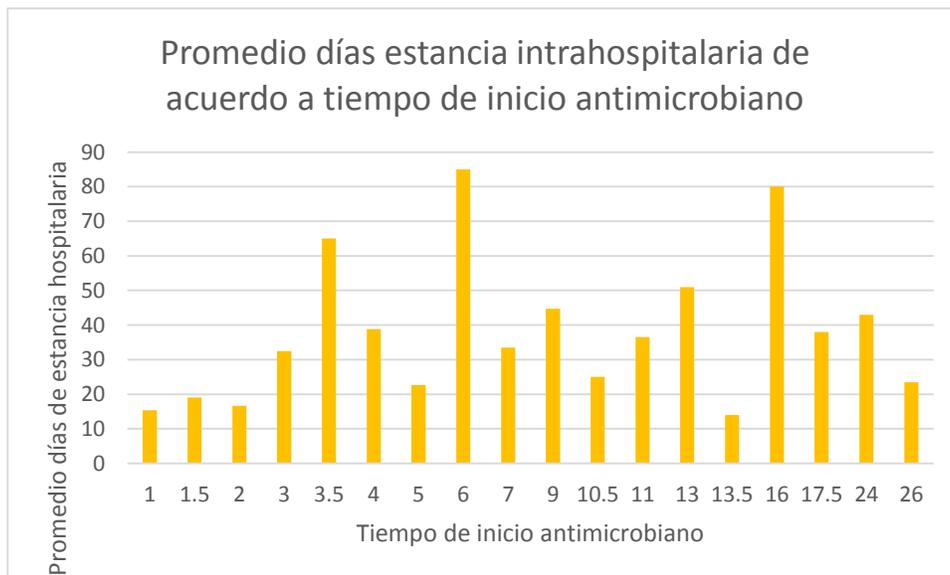


Gráfico 5. Días estancia hospitalaria de acuerdo a tiempo de inicio antimicrobiano.

Existe la evidencia indirecta, de que los pacientes con neutropenia, que recibieron la primera dosis de antimicrobiano dentro de la primera hora, su promedio de días de estancia fue sólo de 15.33, mientras que, los que recibieron la primera dosis entre 15 y 24 horas tuvieron hasta 53.63 días de estancia. Es por eso, que, como se menciona, indirectamente se demuestra que la morbilidad aumenta, cuando se retrasa el inicio del antimicrobiano.

Cabe señalar que el grupo con aplicación de antimicrobiano por más de 24 horas, representó únicamente el 23.5%, es decir una disminución, sin embargo, estos dos pacientes, fallecieron secundario a Choque Séptico. (Tabla y gráfica 6).

Tiempo antimicrobianos grupos	Promedio días estancia hospitalaria
0-1 hora	15.33
1.5-3.5 horas	28.3
4-7.5 horas	37.63
8-14.5 horas	37.12
15-24 horas	53.63
>24 horas	23.5

Tabla 6. Promedio días estancia hospitalaria.

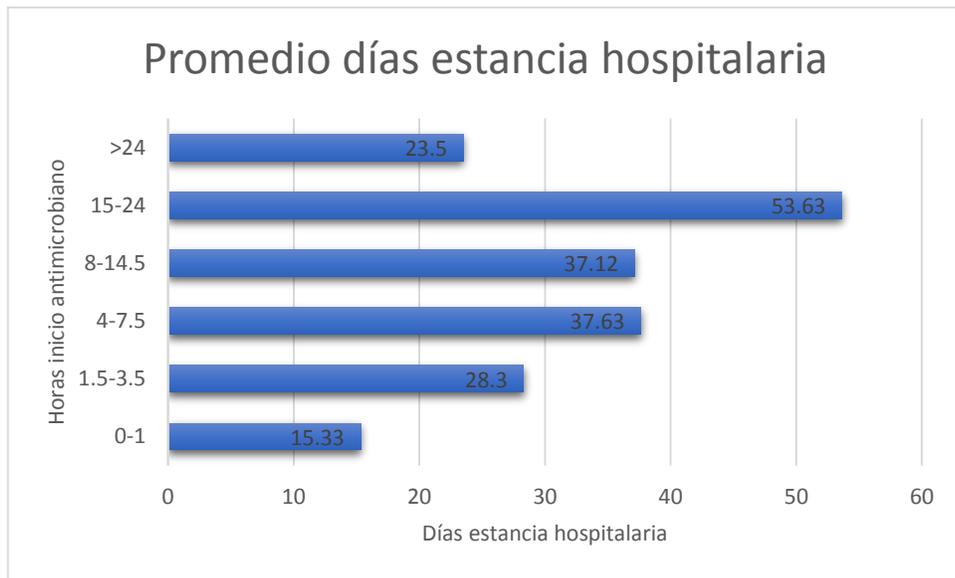


Gráfico 6. Promedio días estancia hospitalaria.

Durante los episodios de neutropenia y fiebre, se tomaron diferentes tipos de cultivos, mismos que se reportaron positivos en 33 casos, siendo positivo en el mayor número de casos, el hemocultivo con 16 casos, urocultivo con 10 aislamientos, cultivo faríngeo en 3 ocasiones, cultivo de herida en 2 casos, y tanto cultivo ótico, nasal, y punta de catéter únicamente en 1 ocasión (Tabla y gráfico 7).

Bacteriología	Cultivos positivos
Hemocultivo	16
Urocultivo	10
Cultivo ótico	1

Cultivo nasal	1
Cultivo faríngeo	3
Cultivo herida	2
Punta de catéter	1

Tabla 7. Tipo de cultivos positivos en pacientes con Fiebre y neutropenia.

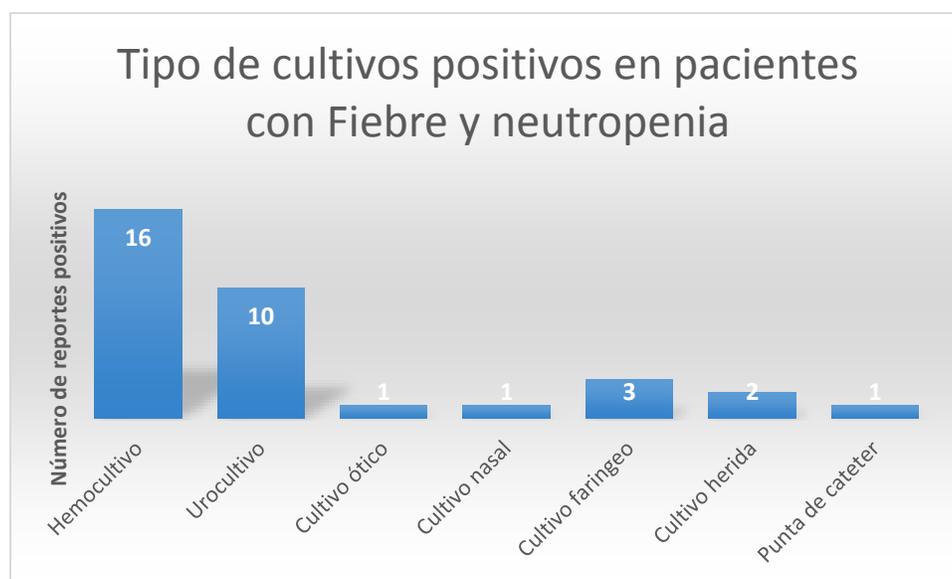


Gráfico 7. Tipo de cultivos positivos en pacientes con Fiebre y neutropenia.

De estos aislamientos positivos, se encontró que el germen aislado con más frecuencia en este tipo de pacientes con inmunidad alterada, fue *Pseudomonas aeruginosa* en 10 casos, seguido por *Cándida albicans* en 6 ocasiones y en tercer lugar por *Staphylococcus epidermidis*, con 5 aislamientos. (Tabla y gráfica 8).

Microorganismo	Desarrollo
<i>Enterococo faecium</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	3
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
<i>Cándida albicans</i>	6
<i>Estreptococo coagulasa negativo</i>	2
<i>Escherichia coli</i>	1
SD	17

Tabla 8. Cultivos positivos a desarrollo bacteriano.

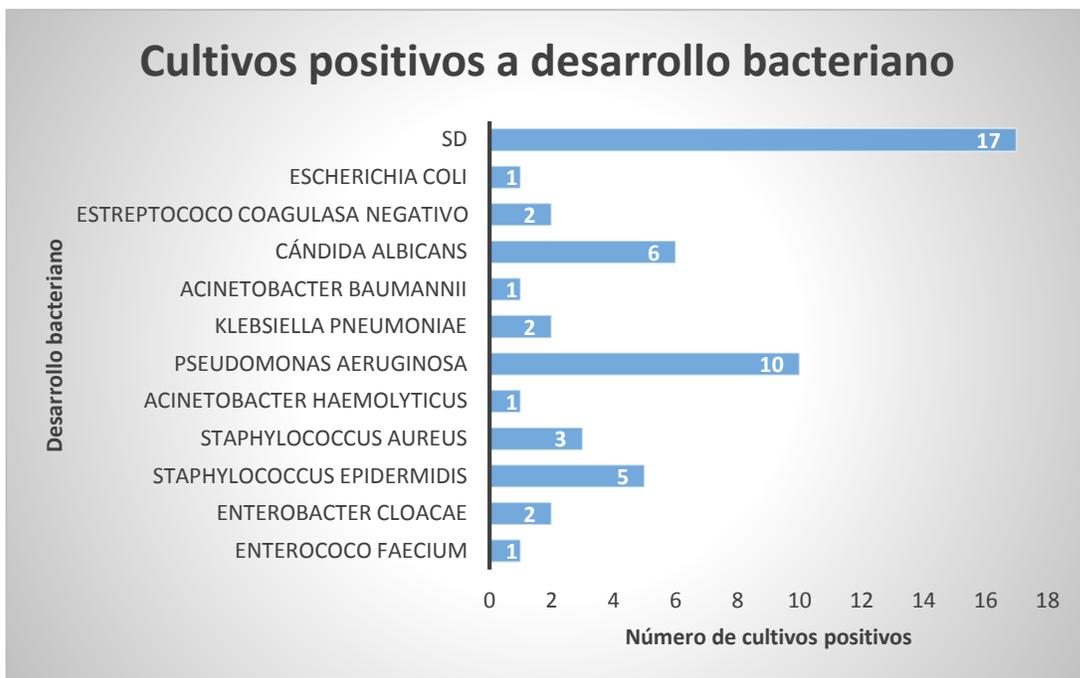


Gráfico 8. Cultivos positivos a desarrollo bacteriano.

Por último, los antimicrobianos que se indicaron para el tratamiento del episodio de fiebre y neutropenia con mayor frecuencia clindamicina/amikacina, en segundo puesto tenemos ceftriaxona/amikacina, y en tercer lugar, ceftriaxona/dicloxacilina (Tabla y gráfica 9).

ESQUEMAS ANTIMICROBIANOS NÚMERO DE CASOS

CEFTRIAXONA/DICLOXACILINA	6
CLINDAMICINA/AMIKACINA	18
VANCOMICINA/AMIKACINA	1
CEFTRIAXONA/AMIKACINA	8
CEFTRIAXONA/CLINDAMICINA	2
AMIKACINA/DICLOXACILINA	1
AMIKACINA/CEFTAZIDIMA	1

Tabla 9. Antimicrobianos frecuentes al diagnóstico de Fiebre y neutropenia.

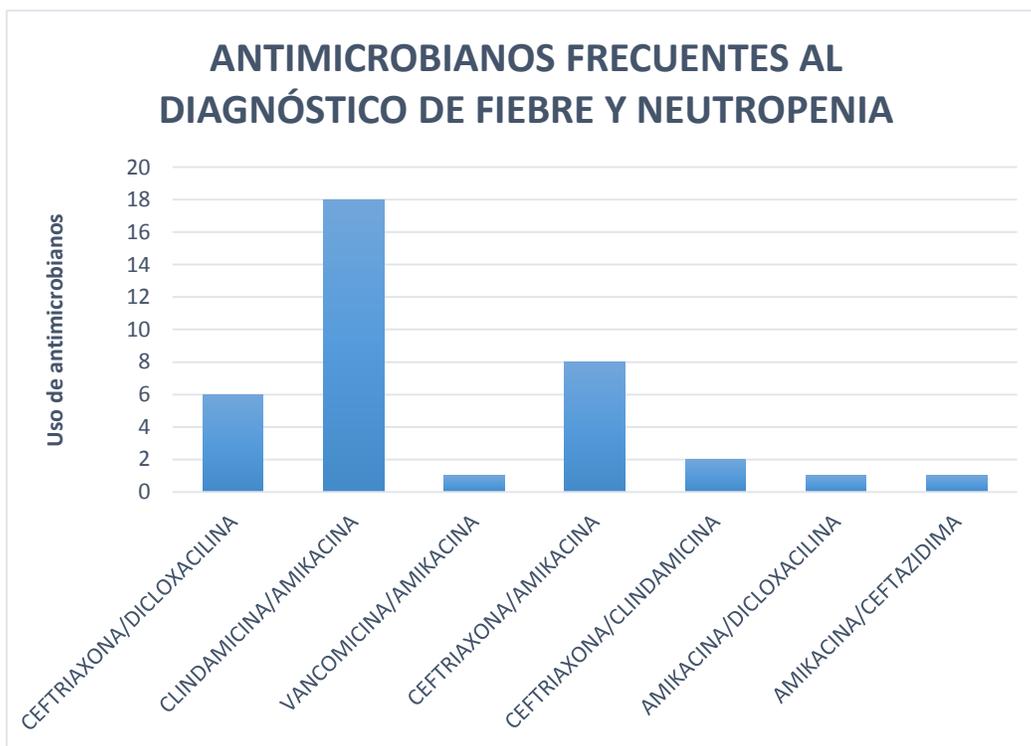


Gráfico 9. Antimicrobianos frecuentes al diagnóstico de Fiebre y neutropenia.

DISCUSIÓN.

El pronóstico del paciente que cursa con episodio de neutropenia febril, ya sea durante el diagnóstico de patología onco – hematológica, o durante los episodios de neutropenia profunda que presentan como consecuencia de tratamiento quimioterápico, se ve notablemente modificado, y es dependiente en una relación positiva, al tiempo en primera instancia en el que se diagnostica el episodio de fiebre y neutropenia, y en segundo lugar al tiempo que transcurre desde la sospecha diagnóstica hasta el inicio de tratamiento oportuno.

Durante el análisis de los datos, se puede concluir, que la mayoría de los pacientes con episodios de fiebre y neutropenia, presentaron factores de riesgo inherentes al momento de su detección, como por ejemplo el padecer neoplasia hematológica, el grupo etario prevalente fue el de adolescencia, con gran presentación entre los 15 y 17 años de edad, además a su llegada a valoración los pacientes se detectaron ya, con recuentos absolutos de neutrófilos de 0, lo que coloca en un 65% a la presentación de neutropenia profunda.

Se corroboró el objetivo del estudio, demostrándose que los pacientes que reciben terapia oportuna, permanecen menos tiempo de internamiento, que los que reciben de forma tardía tratamiento antimicrobiano, impactando de forma positiva en la calidad de vida del paciente, desde el punto de vista anímico, socio – económico, y de forma directamente proporcional, la menor estancia intrahospitalaria, que representa menor empleo de insumos, gastos intrahospitalarios decrementados,

pero lo más importante, el impacto positivo en la salud y pronóstico de la enfermedad a corto, mediano y largo plazo.

En un estudio retrospectivo realizado en Canadá, de enero de 2010, a diciembre de 2011, en donde se consideró el primer episodio de fiebre y neutropenia, en 105 pacientes, también se midió el tiempo desde el ingreso del paciente a Urgencias, hasta la administración de terapia antimicrobiana, la mediana encontrada, respecto al tiempo de administración, fue de 2.5 horas, únicamente el 9% recibió antibiótico dentro de una hora; el 95% recibió antibióticos dentro de las 9.3 horas siguientes. La mediana de la estancia hospitalaria fue de 6 días (1-57), y solamente en 22% se aisló foco infeccioso.

Derivado del análisis de este estudio, se recomienda la administración de antibiótico, dentro de los primeros 60 minutos de la presentación de fiebre en pacientes con neutropenia. El 95% de los pacientes recibieron la dosis, dentro de las primeras 10 horas de ingreso, pero sólo el 9% dentro de los primeros 60 minutos, la importancia de su administración tan temprana reside en que la recuperación del paciente es más rápida entre más pronto se instaure el tratamiento, ya que se evitan ciertas complicaciones. Las tres principales razones por las cuales no se entregan antimicrobianos de forma pronta fueron: los antibióticos son indicados en tiempo y forma, sin embargo su administración es demorada, debido a problemas administrativos, falla en el stock del departamento de urgencias al no contar con antibióticos apropiados, y la discrepancia cuando se trata a los pacientes con diferentes guías de prácticas clínicas⁹.

En comparación con el trabajo de tesis que se presenta, podemos decir que la estancia intrahospitalaria en nuestra institución es muy baja, cuando el tratamiento se aplica dentro de las primeras horas, desafortunadamente no encontramos a pacientes con aplicación de antibiótico en los primeros 60 minutos del episodio febril, pero los pacientes que recibieron su primera dosis entre la primera y segunda hora, presentaron una mejor evolución clínica, menor tiempo de estancia intrahospitalaria y por consiguiente menor presencia de complicaciones.

Tomando en cuenta que la neutropenia febril es una complicación potencialmente mortal en el tratamiento de cáncer de niños y adolescentes, y el riesgo de infección bacteriana severa incrementa cuando el conteo de absoluto de neutrófilos es menor de 500 cel/mm³, podemos recomendar que la aplicación del antimicrobiano sea lo más expedita posible.

En otro estudio de tipo transversal se estudiaron 84 casos de niños con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril de alto riesgo (leucemias agudas en fase de inducción, leucemia en recaída, neutropenia grado III y IV, neutropenia mayor de 5 días, edad menor de 1 año, datos de respuesta inflamatoria sistémica).

Se analiza que 44 pacientes (53%) fueron del sexo masculino, y 40 (47%) del sexo femenino, el grupo de edad más afectado fue el menor de 5 años, con 38 (45%), en segundo lugar la edad de 6 a 10 años con 24 sujetos (29%) y en el grupo de adolescentes mayores a 11 años con 22 (26%).

El inicio de tratamiento se realizó con Ceftriaxona en 65 (77%), Ceftriaxona / Amikacina en 17 (20%), y en dos casos (3%) se brindó triple esquema

antimicrobiano. En 14 sujetos se administró antimicótico (17%); se realizó cambio de antibiótico en 65.5%, y se requirió la administración durante más de 7 días de terapia en una proporción similar.

Se encontró positividad de hemocultivos en el 13%, principalmente para estafilococos, estreptococos, e. Coli, y 5% de urocultivos fueron positivos para *Pseudomonas*, *E.coli*, *Klebisella*, y *Candida Albicans*¹⁰.

En el caso de nuestro estudio, también se encontró prevalencia mayor en hombres, con una relación masculino: femenino 4:1. Se encuentra discrepancia en el grupo etario, siendo más frecuentemente afectados en nuestra institución el grupo de adolescentes.

Se evidenció positividad en el 47.05% de hemocultivos, respecto a 34 cultivos tomados en pacientes con neutropenia febril, principalmente para *Pseudomonas Ae*, y *estafilococo epidermidis*, los urocultivos, que fueron positivos en el 29.4% de los casos, se reportaron con aislamiento (6), de *Candida Albicans*.

El inicio de tratamiento, se realizó con clindamicina / amikacina en 18 ocasiones, esto debido a que se documentó proceso infeccioso compatible con fisura perianal en estos pacientes, en segundo lugar se empleó ceftriaxona / amikacina, que es el esquema recomendado como terapia inicial empírica en las guías internacionales del tratamiento de fiebre y neutropenia; y en tercer lugar se documentó empleo de ceftriaxona / dicloxacilina.

CONCLUSIONES.

Existe evidencia científica respecto a las ventajas de administración precoz de los antibióticos, y fue el fin perseguido de este trabajo de tesis, el de ofrecer una serie de recomendaciones en función de la situación clínica y de la propia naturaleza de la enfermedad infecciosa, que permitan modificar la historia natural de la enfermedad, disminuyendo la morbilidad asociada a los episodios de neutropenia febril.

La instauración precoz del tratamiento antibiótico es vital, se debe crear una conciencia de los beneficios que recibirían los pacientes adecuadamente tratados, con el objetivo de continuar mejorando la actuación de los médicos en los procesos infecciosos dependientes del tiempo y minimizar los efectos adversos y los manejos inadecuados por demoras no justificables y evitables en los sistemas hospitalarios de Urgencias.

La administración expedita del antibiótico debe ser un objetivo terapéutico de máxima prioridad, con el objeto de disminuir la carga bacteriana lo antes, y lo máximo posible. En el paciente con sepsis o con infección grave es obligada la administración inmediata, siempre dentro de la primera hora desde la llegada a Urgencias, de tratamiento antimicrobiano.

Sin embargo, también me permito realizar la aclaración, de que no solamente es importante administrar de forma lo más temprana posible el tratamiento, no debe pasar por alto el hecho, de que la mayoría de los pacientes que se presenten a

Urgencias, van a contar con proceso infeccioso identificable, lo que nos obliga a iniciar terapia antimicrobiana empírica, misma que debe ser elegida con cautela, debido a que el inicio de antibióticos de formas errónea, condicionará a cambio de esquema antimicrobiano, lo que conlleva a la administración durante mas tiempo de antibióticos, es importante saber que el uso prolongado de antimicrobiano ocasiona el movimiento de la flora intestinal normal, condicionando traslocación bacteriana, volviendo a los pacientes más propensos a presentar colitis pseudomembranosa, y a disminuir su posibilidad de cura.

El estudio presentado revela la relación positiva entre el tiempo de administración de antibióticos, y la estancia hospitalaria prolongada, evidenciando que mientras más tiempo transcurre entre la aplicación de antimicrobiano, la estancia intrahospitalaria incrementa de forma acentuada.

Se deberán unificar criterios de alto o bajo riesgo, para la identificación pacientes que potencialmente cursen con episodio de neutropenia febril, y se espera que con el presente trabajo, se realicen otros más significativos que respalden la realización de guías de tratamiento en nuestra institución.

Otras medidas que ayudarán a la identificación rápida de los pacientes, y a que su tratamiento se entregue de la forma más optima posible, son, el fortalecimiento de la red de comunicación entre el personal de salud para impactar de forma positiva el pronóstico y favorecer la recuperación del paciente con neutropenia febril.

Se ha visto que la intervención de brindar educación y capacitación a los familiares, en pacientes con alto riesgo de presentar neutropenia febril, para que fueran

capaces de identificar el inicio de episodio de fiebre y neutropenia y acudir de forma inmediata a valoración, es la medida que más resultados positivos obtuvo.

También se encuentra útil, el recomendar la implementación de un stock en el servicio de urgencias pediátricas, ya que se encuentra justificado que la entrega expedita de terapia antimicrobiana en este tipo de pacientes, ha sido un gran reto para muchas instituciones, sin embargo, gracias a los trabajos de investigación múltiples, se ha logrado en la mayoría de los hospitales, la instauración de un carro de emergencia en la unidad de cuidados intensivos, que incluya los principales antimicrobianos útiles para iniciar tratamiento en estos pacientes. Esta medida, fue una intervención que disminuyó de forma considerable el tiempo de entrega del tratamiento, mejorándose de 164 a 55 minutos.

REFERENCIAS

¹SANTOLAYA de P. María Elena. Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. Sociedad Chilena de Infectología y Hematología. 1 de agosto de 2012. pp 79 – 107.

²PAGANNI Hugo R. Criterios de bajo riesgo de mortalidad en niños con neutropenia y fiebre durante la quimioterapia por cáncer. Servicios de Control Epidemiológico e Infectología. 2 de noviembre de 2011. pp 63 – 66.

³RIVAS – LLAMAS Ramón. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. Revista de Hematología Mexicana. Culiacán Sinaloa. 2014. pp 207 – 268.

⁴PAGANNI Hugo R. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Revista chilena de Infectología. 2011. pp 10 – 38.

⁵SUÁREZ María del Carmen. Infecciones en el paciente con neoplasia oncohematológica: neutropenia febril y otros síndromes infecciosos. Infectología Pediátrica Avanzada, capítulo 1. Editorial Médica Panamericana. 2014. pp 3 – 16.

⁶PERRON Thomas. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. Biomed Central Ltd. 2014. pp 1 – 7.

⁷FREIFELD Alison. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. Clinical Infectious Diseases 2011. pp 56 – 93.

⁸RENDÓN Homero. Criterios de alto riesgo en neutropenia febril de niños con leucemia aguda linfoblástica. Boletín Clínico del hospital infantil del estado de Sonora. 2013. pp 2 – 7.

⁹GONZALEZ Juan. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en Urgencias. Enfermedades infecciosas, microbiología clínica. Madrid, España. 2013. pp 173 – 180.

¹⁰VOLPE Diana. Improving Timeliness of Antibiotic Delivery for Patients with fever and suspected neutropenia in a pediatric emergency department. Children's Hospital Colorado. Pediatrics. 2012. pp e201 - e210.