



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD CMN LA RAZA
“DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**< DETERMINAR LAS PRINCIPALES CAUSAS DE BACTEREMIA EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA Y FIEBRE Y NEUTROPENIA EN EL HOSPITAL GENERAL
“DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” CMN LA RAZA DURANTE
EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO DEL 2013 -
DICIEMBRE 2014 >**

**TESISTA:
CARLOS JAVIER HUESCA QUINTERO**

**ASESOR DE TESIS:
NORMA ANGÉLICA MATÍAS JUAN**



MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, AGOSTO 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORES

INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

NOMBRE: NORMA ANGÉLICA MATÍAS JUAN
MATRÍCULA: 99366605
ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA CMN LA RAZA
SERVICIO: INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
CARGO INSTITUCIONAL: MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO
DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA.
TELÉFONO: 55 19 51 06 27
DOMICILIO: AVENIDA VALLEJO Y AVENIDA JACARANDAS S/N
COLONIA LA RAZA DELEGACIÓN AZCAPOTZALCO,
DISTRITO FEDERAL.
CORREO: matiasnorma@gmail.com

TESISTA:

NOMBRE: CARLOS JAVIER HUESCA QUINTERO
MATRÍCULA: 98364246
ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA
SERVICIO: SERVICIOS DE PEDIATRÍA HOSPITAL GENERAL
“DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA”
CMN LA RAZA.
CARGO INSTITUCIONAL: RESIDENTE DE CUARTO AÑO
DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA
TELÉFONO: 55 19 50 78 60
CORREO: cjhq010886@gmail.com

SERVICIOS PARTICIPANTES: HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
“DR. GAUDENCIO GÓNZALEZ GARZA”

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD.

DRA. SILVIA GRACIELA MOYSÉN RAMÍREZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA MÉDICA

DRA. NORMA ANGÉLICA MATÍAS JUAN
ASESOR DE TESIS
INFECTÓLOGA PEDIATRA

CARLOS JAVIER HUESCA QUINTERO
ALUMNO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 31/07/2015

DRA. NORMA ANGELICA MATIAS JUAN

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

DETERMINAR LAS PRINCIPALES CAUSAS DE BACTEREMIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y FIEBRE Y NEUTROPENIA EN EL HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO 2013-DICIEMBRE 2014

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3502-127

ATENTAMENTE


DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DEDICATORIAS

- A todos los niños hospitalizados en el servicio de hematología, quienes a pesar de sus malestares, encuentran en las cosas más sencillas un motivo para sonreír, y nos recuerdan todos los días el compromiso que se tiene en la vida como médico, que es venir a servir.
- A los padres de los niños con leucemia, que muestran fortaleza ante el dolor, la impotencia y la desesperación por la enfermedad de sus hijos, y que a pesar de todo, siempre tienen la mejor cara para ellos.
- A los médicos residentes, médicos de base y personal de enfermería adscritos al servicio de hematología pediátrica, que trabajan arduamente por el bienestar de los niños y representan la esperanza en el lúgubre escenario de la leucemia.

AGRADECIMIENTOS

- ✓ A Dios, por permitirme llegar a este momento de mi vida profesional.

- ✓ A mis padres, Javier y Ana, que han sido la piedra angular en mi formación. Porque jamás podré pagar todo lo que han hecho por mí.

- ✓ A la Dra. Norma Matías Juan, quien a pesar de mis errores me ha soportado y guiado pacientemente durante la elaboración de esta tesis.

- ✓ A la Dra. Nancy Nuñez y a la Dra. María de los Ángeles del Campo, quienes accedieron amablemente a colaborar con este trabajo, proporcionándome acceso a las libretas y expedientes del servicio.

**DETERMINAR LAS PRINCIPALES CAUSAS DE BACTEREMIA EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA Y FIEBRE Y NEUTROPENIA EN EL HOSPITAL GENERAL
“DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” CMN LA RAZA DURANTE
EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO DEL 2013 –
DICIEMBRE 2014**

ABREVIATURAS

CMN: Centro Médico Nacional

°C: Grados centígrados

DI: Dispositivo Intravascular

F y N: Fiebre y Neutropenia

LA: Leucemia Aguda

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

mcL: Microlitro

mm³: Milimetro cúbico.

ÍNDICE

I.- RESUMEN.....	10
II.- MARCO TEÓRICO	
II a- Introducción.....	12
II b- Consideraciones generales.....	13
II c- Factores que predisponen a la infección en los pacientes oncológicos.....	14
II d- Manifestaciones clínicas durante los episodios de Fiebre y Neutropenia.....	15
II e- Clasificación de los episodios de Fiebre y Neutropenia.....	16
II f- Microorganismos implicados en la infección.....	17
II g- Tratamiento.....	19
III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
IV.- JUSTIFICACIÓN.....	21
V.- HIPÓTESIS.....	22
VI.- OBJETIVOS.....	23
VII.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	24
a) Universo de trabajo y muestra.....	24
b) Criterios de inclusión.....	24
c) Criterios de exclusión.....	24
d) Diseño del estudio.....	25
e) Descripción de variables.....	25
f) Tamaño de la muestra.....	31
g) Análisis estadístico.....	31
h) Recursos.....	31
i) Factibilidad.....	31
j) Difusión de resultados.....	32
VIII.- CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	32
IX.- RESULTADOS.....	33
X.- DISCUSIÓN.....	39
XI.- CONCLUSIONES.....	41
XII.- BIBLIOGRAFÍA.....	42
XIII.- ANEXOS.....	45

I.- RESUMEN

DETERMINAR LAS PRINCIPALES CAUSAS DE BACTEREMIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y FIEBRE Y NEUTROPENIA EN EL HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO DEL 2013- DICIEMBRE 2014

ANTECEDENTES: La Leucemia Aguda (LA) es la neoplasia más frecuente en pediatría. La Fiebre y Neutropenia (FyN) es la complicación más frecuente del tratamiento con quimioterapia, y representa la principal causa de morbi-mortalidad en estos pacientes. Los niños con FyN presentan infecciones bacterianas, virales y fúngicas. Respecto a las infecciones bacterianas, se les considera la complicación infecciosa más frecuente y se presenta en estadios tempranos del episodio. Los patógenos que infectan a los pacientes con FyN han variado en su frecuencia con el transcurso del tiempo. Establecer un tratamiento empírico temprano adecuado a la epidemiología local mejora el pronóstico y disminuye el tiempo de estancia intrahospitalaria, impactando en la mortalidad y en la disminución de costos.

JUSTIFICACIÓN: Se estima que un niño con una LA recibe tratamiento con quimioterapia, en promedio, por dos años, periodo en el que presenta alrededor de seis episodios de FyN. En 50% de los episodios puede hallarse algún foco clínico de infección. Se estima que sólo de un 10-25% de los pacientes con FyN tendrán hemocultivos positivos. 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 de acuerdo a esta información.

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de agentes etiológicos que son causa de bacteremia en pacientes con LA y FyN en pacientes de 0 a 16 años hospitalizados durante el periodo comprendido de enero del 2013 a diciembre del 2014 en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, de niños con diagnóstico de LA en un hospital de tercer nivel, que presentaron un evento de FyN, definida ésta como neutrófilos absolutos $<500/\text{mm}^3$ y una medición de temperatura axilar $>38^\circ\text{C}$. Las variables fueron edad, género, cuenta de neutrófilos absolutos al ingreso, infección localizada o no, fiebre, resultados de cultivos, presencia de dispositivo intravascular, entre otros.

RESULTADOS: Durante el periodo comprendido de enero del 2013 a diciembre del 2014, ingresaron al servicio de hematología pediátrica 77 casos con diagnósticos de fiebre y neutropenia y antecedente de leucemia aguda. El principal agente aislado en los hemocultivos fue *Staphylococcus epidermidis*.

CONCLUSIONES: El aislamiento bacteriano en los pacientes que ingresan al servicio de hematología pediátrica con diagnóstico de fiebre y neutropenia con antecedente de leucemia aguda es del 11%. El tratamiento empírico inicial con ceftazidima/ amikacina tiene falla en el 19% de los casos. La mortalidad fue del 6.5% en estos pacientes.

II.- MARCO TEÓRICO

II a.- INTRODUCCIÓN

Con los progresos logrados en el tratamiento eficaz de las enfermedades oncológicas en niños, utilizando diferentes esquemas de quimioterapia combinada, las complicaciones infecciosas han surgido como mayor causa de morbilidad y mortalidad en el tratamiento de estos padecimientos.¹

Se estima que un niño con una Leucemia Aguda (LA) recibe tratamiento con quimioterapia, en promedio, por dos años, periodo en el que presenta alrededor de seis episodios de Fiebre y Neutropenia (FyN)². La FyN es el segundo diagnóstico de admisión más común entre los pacientes oncológicos pediátricos y significa una emergencia oncológica, que requiere una instauración inmediata de antibióticos.^{3, 4}

El status de FyN en el paciente con LA es multifactorial. La enfermedad de base, la quimioterapia empleada en su tratamiento, el conteo de neutrófilos absolutos post-quimioterapia, la duración de la neutropenia y las alteraciones en el sistema inmune innato y adquirido, son factores que participan en el riesgo de infecciones severas o recurrentes. El pediatra u oncólogo clínico que atiende a niños con LA y FyN, se enfrenta con frecuencia a un bajo aislamiento antimicrobiano en cultivos, lo que dificulta el tratamiento empírico antimicrobiano inicial.⁵

La infección es frecuentemente difícil de documentar por medio de hemocultivos en pacientes con FyN. Solamente entre el 40% y 75% de los episodios puede establecerse inicialmente una etiología infecciosa. Sin embargo, en aquellos pacientes en quienes no se identifica el agente etiológico se ha documentado una mejoría clínica después del tratamiento con antibióticos, sugiriendo una fuente microbiana oculta como causa de la fiebre.⁶

Las infecciones en pacientes con cáncer y neutropenia en países subdesarrollados son en su mayoría causadas por bacilos Gram negativos, a

diferencia de los países desarrollados, en donde predominan los microorganismos Gram positivos. Estos datos representan una modificación respecto a la información que se tenía hace aproximadamente tres décadas en países desarrollados, donde se sabía que alrededor de 80% de las infecciones en los pacientes con FyN, en su mayoría, provenían de fuentes endógenas, y el resto estaba constituido por infecciones adquiridas en forma intrahospitalaria. Los cambios en la proporción de infecciones causadas por microorganismos Gram negativos y Gram positivos se han tratado de explicar mediante la presión selectiva que ejercen los antibióticos sobre la flora de los pacientes oncológicos. ¹

II b.- CONSIDERACIONES GENERALES

Aproximadamente 30% a 60% de los pacientes neutropénicos que presentan fiebre se les detecta una infección establecida u oculta ^{4, 7}. Entre 10% a 30% o más de los pacientes con recuento de neutrófilos menor a 100 elementos/mcL desarrollarán una bacteriemia ^{2, 4, 7, 8, 9}. Así, la fiebre es la principal y, algunas veces, la única manifestación de infecciones severas en estos pacientes ⁷. Las bacteremias representan la principal causa de morbilidad y mortalidad en el paciente con FyN. ¹⁰

Alrededor de 15% de los pacientes con FyN presentan infecciones secundarias o superinfecciones. Usualmente son diagnosticadas dentro de los primeros 10 días del episodio y prevalecen las etiologías fúngicas ², generalmente en pacientes que han recibido cursos de antibióticos de amplio espectro. ⁹

De los pacientes con hemocultivos positivos, típicamente 70% reportan ser organismos Gram positivos ⁸. En general la tasa de confirmación microbiológica es baja: 10-25% para las infecciones bacterianas y 10% para las fúngicas ¹¹. Una proporción menor de niños con FyN tienen más de un foco clínico de infección al ingreso ¹².

Dentro de los focos clínicos predominantes figuran en orden de frecuencia infecciones de piel y partes blandas, las de tracto respiratorio superior e inferior, y las gastrointestinales ¹³. La morbilidad aumenta con el uso de dispositivos intravasculares (DI), en especial si son de larga duración. La utilización de DI de larga duración produce grandes beneficios en el cuidado diario de los niños con cáncer, teniendo como principal desventaja la aparición de infecciones, cuya incidencia varía de acuerdo a la edad, el compromiso inmunológico y el tipo de catéter utilizado, y oscila entre 0,6 y 27%. ²

II c.- FACTORES QUE PREDISPONEN A LA INFECCIÓN EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

La enfermedad oncológica y el tratamiento con quimioterapia alteran significativamente los mecanismos de protección del hospedero, alterando de forma significativa el número y la función de los neutrófilos ¹². La enfermedad oncológica puede condicionar por sí misma compromiso inmunológico y ocasionar a su vez predisposición para sufrir infecciones oportunistas. ¹

La quimioterapia afecta especialmente a los tejidos con alto índice de replicación celular, como las mucosas del aparato gastrointestinal y la piel ¹³. La mucositis es un factor de riesgo adicional para la adquisición de infecciones. ⁶

Los sitios anatómicos primarios donde la quimioterapia para el cáncer induce daño en la mucosa permite la invasión de microorganismos oportunistas. De manera similar, el daño a la piel por procedimientos invasivos, tales como la colocación de DI, ofrecen frecuentemente puertas de entrada a los organismos infecciosos. ⁹

Distintos factores predisponen al desarrollo de infecciones severas que pueden llevar incluso a la muerte en este grupo de pacientes; la neutropenia severa o grave es el principal factor de riesgo; además, su duración, la agresividad y el tiempo transcurrido desde la quimioterapia, el tipo de quimioterapia, el número de

hospitalizaciones, los procedimientos invasivos y las infecciones previas son también determinantes.^{1, 12, 13}

Una historia de más de dos episodios previos de FyN, una radiografía de tórax anormal al momento del diagnóstico y la presentación del cuadro en un niño que se encuentra con antibiótico oral son factores de riesgo para resultados adversos en pacientes oncológicos pediátricos que presentan FyN.³

II d.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS DURANTE LOS EPISODIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA

Los signos y síntomas de inflamación pueden ser mínimos o estar ausentes en la mayoría de los pacientes neutropénicos, especialmente si se acompañan de anemia. La disminución o ausencia de induración, eritema y formación de pus en respuesta a una infección bacteriana, deja al paciente con una infección cutánea sin la celulitis típica; a una infección pulmonar, sin infiltrado discernible en la radiografía; a la meningitis, sin pleocitosis en el LCR, y a la infección del tracto urinario, sin piuria. A pesar de ello, se debe emprender una búsqueda para signos y síntomas sutiles, incluyendo dolor en los sitios que se infectan más comúnmente. Estos sitios incluyen la dentadura, la faringe, la porción distal del esófago, los pulmones, el perineo (incluyendo ano), el fondo de ojo y la piel, incluyendo sitios de aspiración de médula ósea, sitios de acceso de catéter vascular y el tejido alrededor de las uñas⁹. Los signos y síntomas de infección en estos pacientes son pocos, por lo que constituye un reto establecer oportunamente el diagnóstico correcto de la infección.

La evaluación inicial de los pacientes con FyN no ha cambiado de manera significativa durante las décadas recientes. La historia clínica cuidadosa y el examen físico concienzudo siguen siendo los pilares fundamentales del enfoque inicial; cualquier signo o síntoma se debe considerar de importancia, puesto que esta condición cursa con disminución en la capacidad para manifestar una

respuesta inflamatoria.¹¹

El signo principal en estos pacientes es la fiebre. En los pacientes con cáncer, la fiebre en un 60 a 70% de los casos tiene origen infeccioso. Otras causas de fiebre son la actividad de la enfermedad, los efectos adversos de ciertos fármacos, la reacción transfusional o la crisis adrenal. Cuando la fiebre se presenta durante un periodo de neutropenia, el riesgo de infección grave es mayor¹⁴. La media de duración de la fiebre en episodios de alto riesgo es entre 5 y 7 días y en episodios de bajo riesgo de 2 a 3 días.²

En ocasiones el foco clínico se hace evidente o se agrava cuando el enfermo recupera los glóbulos blancos, y por ende, la capacidad para circunscribir las infecciones.²

II e.- CLASIFICACIÓN DE LOS EPISODIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA

Según los estudios adelantados en la década de 1980 por Talcott y Klastersky en adultos, en los cuales evidenciaron la gran heterogeneidad de los pacientes con FyN, se reportó que no todos los episodios revisten la misma gravedad o conllevan la misma mortalidad, por lo que el enfoque terapéutico se hace en función de las características de la enfermedad de base y del riesgo de presentar complicaciones.¹³

Diferentes biomarcadores como la proteína C reactiva, la interleucina 8, procalcitonina, lectina unida a manosa, interleucina 6, la proteína quimiotáctica del monocito alfa 1, y las condiciones clínicas como la celulitis, mucositis severa, enteritis, estadios avanzados de la enfermedad de base y fiebre elevada han sido usados en varios estudios para identificar los episodios de FyN de alto riesgo.³

II f.- MICROORGANISMOS IMPLICADOS EN LA INFECCIÓN

El espectro de organismos causantes de infección en pacientes con FyN es variado y se relaciona con la epidemiología local y la complejidad de cada institución.¹³

En años recientes ha cambiado la etiología de las infecciones en el paciente con FyN: los bacilos Gram negativos predominaron en la década de los años 70 y principios de los 80. La frecuencia de las bacterias Gram positivas aumentó marcadamente hasta convertirse en los patógenos predominantes en muchas instituciones en la década de los años 90. Muchos factores están involucrados en estos cambios epidemiológicos; el aumento de la incidencia de infecciones por estafilococos coagulasa negativa y por otros cocos Gram positivos se ha asociado con el uso de DI^{12, 15}; se ha atribuido la aparición de infecciones por estreptococos del grupo viridans a factores como la toxicidad sobre la mucosa oral de dosis altas de quimioterapia con arabinósido de citosina, a la reactivación de infecciones por el virus Herpes simple y al uso de fluoroquinolonas como profilaxis de las infecciones bacterianas¹⁶; un mayor número de pacientes post trasplantados, comorbilidades más prevalentes en los pacientes oncológicos, microorganismos emergentes con diverso patrón de resistencia y el desarrollo de nuevos antimicrobianos, son otros factores que han contribuido a este cambio.^{11, 13, 16, 17}

Las primeras publicaciones de infecciones en FyN registraban predominio de infecciones por bacilos Gram negativos, tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, con posterior descenso en la frecuencia de estos patógenos y un aumento relativo de los gérmenes Gram positivos, (*Staphylococcus coagulasa negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus grupo viridans*). No es infrecuente encontrar infecciones polimicrobianas.¹³

La variación en la flora causante de las infecciones en FyN ha venido acompañada de la emergencia de nuevos patrones de susceptibilidad a antimicrobianos: *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus spp.* resistentes a vancomicina,

Streptococcus pneumoniae resistente a penicilina y/o cefalosporinas de tercera generación, *S. grupo viridans*, con resistencia a β -lactámicos y bacilos Gram negativos productores de β -lactamasas de espectro extendido.^{2, 13}

Los niños con FyN pueden presentar infecciones bacterianas, fúngicas y virales, siendo las primeras las responsables de las complicaciones infecciosas más frecuentes y tempranas.¹³

Los agentes etiológicos que con mayor frecuencia se aíslan son los propios de la flora endógena y varían según el sitio geográfico, instituciones, patología de base y terapia utilizada. Los microorganismos predominantes son *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus viridans*.¹

Entre los bacilos gramnegativos predominan las enterobacterias *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, frecuentemente asociados con una alta mortalidad.¹

Aproximadamente el 50% de los pacientes con FyN tiene una infección oculta. Las infecciones virales inciden en estos niños según el grupo etario y la estacionalidad.

13

Las infecciones fúngicas son características en los cuadros de neutropenia prolongada (más de una semana de duración), y han aumentado su frecuencia durante la última década en niños con FyN. Éstas se presentan como infecciones secundarias y solo 5% lo hace en el comienzo del episodio^{2, 18}. 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%)¹⁹. Estas infecciones ocurren más tardíamente dentro de los episodios de FyN y se deben considerar en un niño que permanece con neutropenia severa y fiebre de al menos 72 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado². Especies de *Candida* (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*), seguida de especies de *Aspergillus*.

(*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*), son los hongos más comunes ¹³. En los últimos años, se ha reportado la aparición de infecciones fúngicas emergentes resistentes a los antifúngicos de uso habitual (*C. glabrata*, *Zygomycetes*). ²⁻¹³

Los virus respiratorios, tales como el rinovirus, virus sincitial respiratorio, adenovirus, influenza, parainfluenza y metapneumovirus humano, afectan a los pacientes con FyN de acuerdo con la edad y las variaciones estacionales, al igual que a niños inmunocompetentes ^{2, 13, 20}. El virus herpes simple afecta la boca y/o el tracto digestivo en forma secundaria a la administración de la quimioterapia. Las reactivaciones de infección por citomegalovirus no son frecuentes ^{2, 13, 20}. En un estudio llevado a cabo en Chile se pudo documentar en un 25% de 44 niños con FyN y síntomas respiratorios tenían una infección viral.²

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.²

II g.- TRATAMIENTO

El tratamiento en el paciente con cáncer, fiebre y neutropenia que recibe quimioterapia le causa gran vulnerabilidad a las infecciones bacterianas, que progresan rápidamente y comprometen la vida. El tratamiento antibiótico empírico apropiado es fundamental para mejorar el pronóstico de supervivencia de estos pacientes y evitar complicaciones, en especial infecciones causadas por *P. aeruginosa*, sobre todo si están asociadas a un sitio de infección como neumonía. Diversos estudios han demostrado que el tratamiento apropiado precoz ofrece una mejor oportunidad de supervivencia. Sin embargo, aún bajo esas circunstancias es prudente tomar en cuenta que el esquema inicial debe tener un espectro suficiente que se adapte a las necesidades de la epidemiología local y evite la selección bacteriana, la cual inevitablemente se produce con cualquier esquema. Por ello, tener una base epidemiológica será de gran utilidad para elegir la mejor opción en cuanto al tratamiento. ²¹

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Leucemia Aguda es la neoplasia más frecuente en pediatría. La Fiebre y Neutropenia es la complicación más frecuente del tratamiento con quimioterapia, y representa la principal causa de mortalidad en estos pacientes.

El Hospital General CMN La Raza cuenta con servicio de hematología pediátrica, el cual tiene 35 camas, y donde principalmente se atiende a pacientes con Leucemia Aguda, siendo una de las complicaciones más frecuentes los episodios de Fiebre y Neutropenia.

Establecer un tratamiento empírico temprano adecuado a la epidemiología local mejora el pronóstico y disminuye el tiempo de estancia intrahospitalaria, impactando en la mortalidad y en la disminución de costos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los agentes etiológicos, causa de bacteremia, en pacientes pediátricos con Leucemia Aguda que ingresan por Fiebre y Neutropenia en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza, durante el periodo comprendido de enero del 2013 a diciembre del 2014?.

IV.- JUSTIFICACIÓN

El paciente con cáncer que recibe quimioterapia es de los más vulnerables a infecciones bacterianas, las cuales se pueden agravar y con frecuencia comprometer la vida. El riesgo de ello depende de la cantidad y la calidad de los neutrófilos, así como la duración de la neutropenia, entre otros factores, tales como el tipo de quimioterapia, la fase de tratamiento, la presencia de un sitio de infección identificado, la comorbilidad asociada, el uso de dispositivos intravasculares y la presencia de mucositis. Por ello, un tratamiento precoz y apropiado es determinante el pronóstico, pudiendo significar la muerte del paciente en caso de no instaurarse de manera oportuna.

Dado que el niño con Fiebre y Neutropenia tiene con frecuencia pocas manifestaciones clínicas, siendo la fiebre muchas veces la única manifestación, se necesita encontrar estrategias que nos permitan el abordaje temprano de estos pacientes. Al respecto, identificar la causa de la bacteremia determina la oportunidad del tratamiento adecuado.

En el mundo existe una diversidad en la evidencia de las causas microbiológicas que afectan al paciente oncológico con neutropenia y fiebre, por lo que las recomendaciones para el tratamiento antibiótico empírico de estos pacientes debe tener sustento en la epidemiología local.

El CMN La Raza es un hospital de tercer nivel donde el paciente con LA y FyN representa una de las causas más frecuentes de ingreso y estancia hospitalaria. Hasta el momento no se conocen estadísticas acerca de la etiología de las infecciones que afectan a estos pacientes.

La mortalidad en estos pacientes es alta y los esquemas antibióticos con frecuencia requieren ser modificados debido a la falta de respuesta inicial, lo que incrementa la posibilidad de resistencias bacterianas y desarrollo de superinfecciones, impactando en la sobrevida de los pacientes y repercutiendo en los costos hospitalarios. Es por ello que requerimos de estudios de esta naturaleza con la finalidad de generar mejores alternativas de tratamiento antibiótico y optimizar los recursos hospitalarios.

V.- HIPÓTESIS

Dado que somos un país en vías de desarrollo, los agentes que más frecuentemente causan Fiebre y Neutropenia en el paciente con Leucemia Aguda son los bacilos Gram negativos.

VI.- OBJETIVO GENERAL

Identificar los microorganismos más comunes recuperados en hemocultivos en los pacientes pediátricos con Leucemia Aguda que ingresan con Fiebre y Neutropenia, durante el periodo comprendido de enero del 2013 a diciembre del 2014, hospitalizados en el servicio de hematología pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza.

VI a.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar el sitio de infección más frecuentemente afectado en los pacientes con Leucemia Aguda que ingresan con Fiebre y Neutropenia, hospitalizados en el servicio de hematología pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza.
- Identificar a la bacteria asociada con mayor mortalidad en los pacientes con Leucemia Aguda que ingresan con Fiebre y Neutropenia, hospitalizados en el servicio de hematología pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza.
- Identificar en los microorganismos aislados en los cultivos de los pacientes con Leucemia Aguda que ingresan con Fiebre y Neutropenia, la resistencia a los antimicrobianos utilizados.
- Calcular la frecuencia de falla al primer esquema de tratamiento antibiótico en los pacientes con Leucemia Aguda que ingresan con Fiebre y Neutropenia, hospitalizados en el servicio de hematología pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza.

VII.- MATERIAL Y MÉTODOS

VII a) Universo de trabajo y muestra

El universo de trabajo comprendió los expedientes médicos de los pacientes que estuvieron hospitalizados en el servicio de hematología pediátrica durante el periodo comprendido de enero del 2013 a diciembre del 2014, con diagnóstico de base Leucemia Aguda, que tuvieron Fiebre y Neutropenia como diagnóstico de ingreso, en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE ENTRADA

-Criterios de inclusión

- ✓ Todos los pacientes entre 0 a 16 años de edad, con diagnóstico de ingreso de fiebre y neutropenia
- ✓ Pacientes con diagnóstico de base de Leucemia Aguda
- ✓ Pacientes con neutropenia sin fiebre que tengan un sitio de infección identificado

-Criterios de no inclusión

- ~ Pacientes que no cuenten con hemocultivos
- ~ Pacientes que no tengan expediente clínico completo

CRITERIOS DE SALIDA

-Criterios de eliminación

No aplica por ser estudio retrospectivo

-Criterios de exclusión

No aplica por ser estudio retrospectivo

VII b) Diseño del Estudio:

Estudio Observacional: Por el control de la maniobra.

Estudio Descriptivo o no experimental: Sólo se describirá lo encontrado.

Estudio Retrospectivo: Por la captación de la información.

Estudio Epidemiológico: Se reportará la estadística obtenida sobre la epidemiología local.

VII c) Descripción de variables:

VARIABLE: Género

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes ²²

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Clasificación de personas acorde a las características de genitales externos

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

UNIDAD DE MEDICIÓN: Masculino/ Femenino

VARIABLE: Edad

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Tiempo que ha vivido una persona ²²

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Discreta.

UNIDAD DE MEDICIÓN: Años

VARIABLE: Leucemia (Tipo)

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Enfermedad neoplásica de los órganos formadores de células sanguíneas, caracterizada por la proliferación maligna de leucocitos.²³

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Proliferación maligna de células hematopoyéticas inmaduras de tipo blástico, cuya acumulación progresiva se acompaña de una disminución en la producción de los elementos mieloides normales. Confirmada por aspirado de médula ósea.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

UNIDAD DE MEDICIÓN: 1.- Leucemia linfoblástica aguda 2.- Leucemia mieloide aguda 3.- Leucemia de linaje mixto.

VARIABLE: Recaída

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Dicho de quien estaba convaleciendo o había recobrado ya la salud: Caer nuevamente enfermo de la misma dolencia.²³

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Es la presencia de blastos en sangre, SNC o testículos posterior a haber alcanzado remisión de la leucemia.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

UNIDAD DE MEDICIÓN: Si/ No

VARIABLE: Quimioterapia (Fase)

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Tratamiento de las enfermedades por medio de productos químicos.²³

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Es el uso de fármacos para destruir células cancerosas.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

UNIDAD DE MEDICIÓN: 1.- Inducción a la remisión, 2.- Consolidación, 3.- Mantenimiento, 4.- Paliativo

VARIABLE: Fiebre

DEFINICION CONCEPTUAL: Es el aumento de la temperatura corporal por arriba de 38°C. ²³

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Temperatura axilar mayor que 37.5°C independientemente del sitio donde se tome.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

UNIDAD DE MEDICIÓN: Si-NO.

VARIABLE: Dispositivo intravascular

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Son dispositivos plásticos que permiten acceder al compartimiento intravascular a nivel central. ²⁴

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Catéter intravenoso colocado en venas de gran calibre, referido en expediente clínico.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

UNIDAD DE MEDICIÓN: SI/ NO

VARIABLE: Profilaxis antimicrobiana

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Uso de fármaco antibiótico para la prevención de infecciones. ²³

DEFINICION OPERACIONAL: El uso de antibiótico previo a inicio de cuadro clínico sugestivo de infección, administrado de manera preventiva, lo referido en el expediente clínico.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

UNIDAD DE MEDICIÓN: Si/ No

VARIABLE: Neutropenia

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Es el recuento absoluto de neutrófilos menor a 1500mm^3 ²³

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Es el recuento absoluto de neutrófilos (RAN), incluso neutrófilos y células en banda, menor de 500mm^3 o un conteo menor de 1000mm^3 cuando la tendencia de repleción celular pronostica una disminución a menos de 500mm^3 . ¹⁷

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

UNIDAD DE MEDICIÓN: SI-NO.

VARIABLE: Clasificación de Neutropenia.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Es el recuento absoluto de neutrófilos menor a 1500mm^3 , Guías IDSA 2011.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: El recuento obtenido en el expediente clínico, clasificado acorde a las guías IDSA 2011.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Ordinal.

UNIDAD DE MEDICIÓN: Neutropenia/ Neutropenia grave

VARIABLE: Sepsis

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Es la presencia (posible o documentada) de una infección junto con una respuesta inflamatoria sistémica. ²³ Hemocultivos positivos a un mismo agente bacteriano acompañado de fiebre o hipotermia, taquicardia o bradicardia, taquipnea o bradipnea, leucopenia o leucocitosis, o bandemia > 10% .

DEFINICIÓN OPERACIONAL: De acuerdo a los datos obtenidos en el expediente clínico.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

UNIDAD DE MEDICIÓN: Si-No.

VARIABLE: Infección de vías urinarias

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Es un trastorno del sistema urinario en el que existe un proceso inflamatorio secundario a la presencia de un agente infeccioso.²³

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Presencia de urocultivo con desarrollo mayor a 100 mil UFC de una bacteria con sintomatología urinaria, lo referido en el expediente clínico.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

UNIDAD DE MEDICIÓN: Si/No.

VARIABLE: Bacteriuria significativa

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Es el número de bacterias por mililitro de orina que se corresponde estadísticamente con una infección urinaria (> 100 000 UFC).²³

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Presencia de bacterias mayor a 100 mil UFC en orina CON o SIN sintomatología, lo referido en el expediente clínico.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

UNIDAD DE MEDICIÓN: Si-No.

VARIABLE: Síntoma

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Manifestación subjetiva de una enfermedad, apreciable solamente por el paciente.²⁴

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Datos clínicos que refiere sentir el paciente al momento del ingreso, refiriendo síntomas respiratorios, digestivos, cutáneos, y generales.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

UNIDAD DE MEDICIÓN: Digestivos/ Respiratorios/ Vías Urinarias/ Cutáneos/ No identificado (sin foco infeccioso)/ más de un foco.

VARIABLE: Antibiótico

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Sustancia capaz de impedir el desarrollo o crecimiento de ciertos microorganismos, especialmente bacterias, o de causarle la muerte.²³

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Sustancia química empleada para el tratamiento de infecciones al ingreso.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

UNIDAD DE MEDICIÓN: Antibiótico utilizado.

VARIABLE: Falla al tratamiento

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Evolución desfavorable con el tratamiento establecido que por lo general incluye la modificación del mismo o bien el agregado de otros medicamentos de mayor espectro¹.

DEFINICION OPERACIONAL: Pacientes que hayan modificado esquema antibiótico durante estancia intrahospitalaria, o se hayan agregado al tratamiento inicial de mayor espectro.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

UNIDAD DE MEDICIÓN: SI/ NO

VARIABLE: Muerte

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Es la cesación o el término de la vida.²²

DEFINICION OPERACIONAL: Es el cese de la actividad cardiaca y respiratoria espontánea, irreversible a las maniobras de reanimación básica y avanzada, lo referido en el expediente.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

UNIDAD DE MEDICIÓN: Si/ No.

VII d) Tamaño de la muestra

Para calcular el número de pacientes necesarios, se usó la siguiente fórmula:

$$N = \frac{Z^2 \cdot P \cdot Q}{D^2}$$

$$Z \text{ alfa} = 0.05 (1.96)$$

$$P = 25\%$$

$$Q = 1 - P$$

$$D = 10\%$$

$$N = 72 \text{ pacientes}$$

Para la validez del estudio se requirieron 72 pacientes

VII e) Análisis Estadístico

La información se reportará en hojas elaboradas ex profeso (anexo 1), y se concentrará en hojas de cálculo de Microsoft Excel 2007.

La estadística descriptiva se llevará a cabo mediante media, moda y mediana. La información obtenida se presentará en gráficas de pastel y tablas de frecuencia.

VII f) Recursos

- Humanos: 2 personas (recolector de información y supervisor de la misma)
- Materiales: Computadora con acceso a sistema electrónico de laboratorios del hospital, expedientes médicos, libretas, plumas, marca textos, calculadoras.
- Económicos: El estudio no precisa de inversión monetaria, sólo para obtener las copias necesarias para la recolección de datos (las proporciona el instituto)

VII g) Factibilidad

Al contar con el apoyo de la jefatura del servicio de hematología pediátrica y la colaboración del área de laboratorios y archivo, se puede lograr la obtención de los datos necesarios para llevar a cabo este proyecto de investigación.

VII h) Difusión de resultados

Se pretende obtener epidemiología local para mostrar resultados en el servicio de hematología pediátrica, el área de epidemiología del hospital y publicar hallazgos en revista de difusión nacional.

VIII.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

En el aspecto ético, puesto que se trató de una revisión de casos de tipo retrospectivo y la ficha fue anónima y no incluía ningún dato que pudiera comprometer la identidad de los pacientes, además de ser un estudio SIN RIESGO, se prescindió del uso de consentimiento informado.

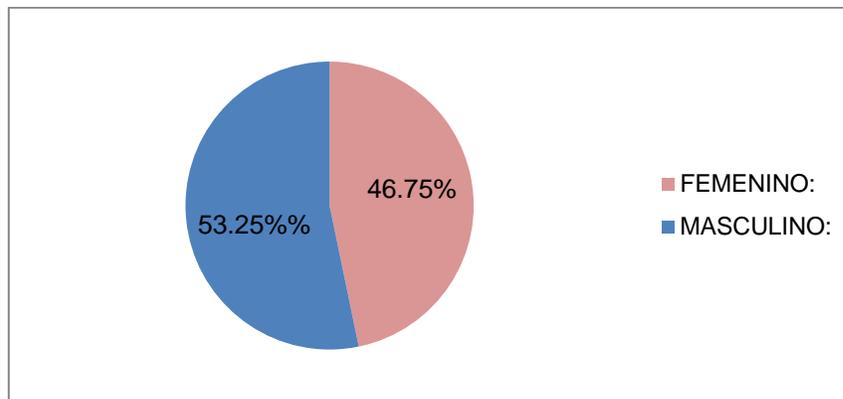
El protocolo se someterá a su aprobación por el comité de investigación en salud.

IX.- RESULTADOS

Después de una revisión de las libretas de ingresos, egresos, diagnóstico de primera vez, y expedientes clínicos, se obtuvieron un total de 77 casos que correspondieron a 62 pacientes, quienes ingresaron entre el 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2014 a hematología pediátrica con diagnóstico de “fiebre y neutropenia”, con diagnóstico de base de Leucemia Aguda.

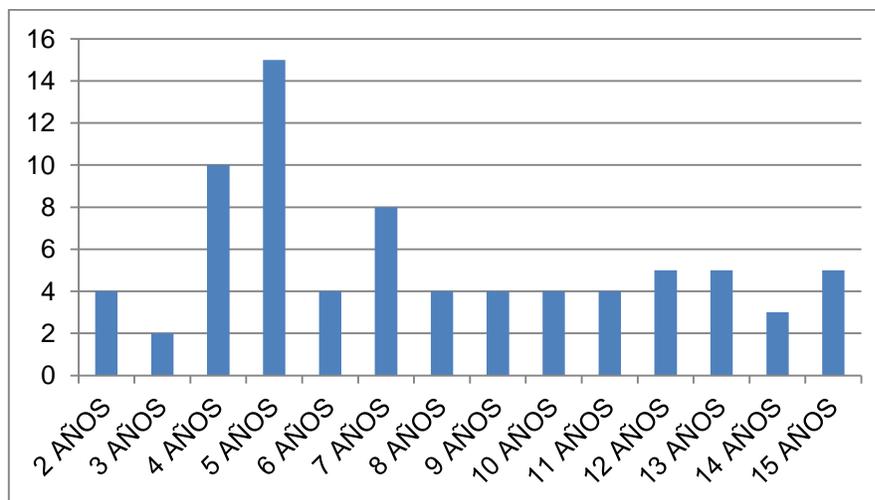
La mayoría de los casos correspondieron a pacientes del sexo masculino, con un total de 41 por 36 femeninos.

Gráfica 1.- Distribución por género



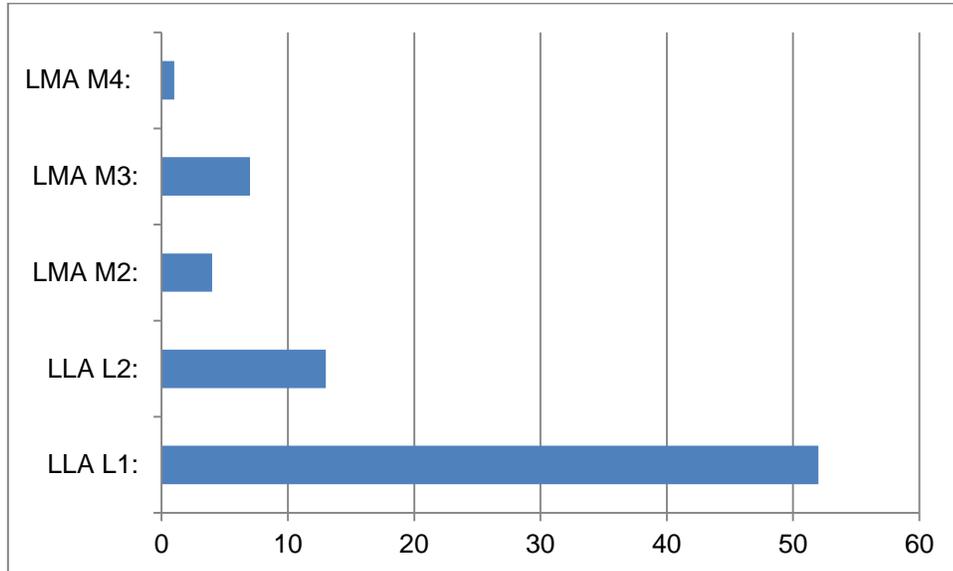
El principal grupo de edad afectado fueron los pacientes de 5 años, con un total de 15 casos, seguidos de los pacientes con 4 años (10 casos).

Gráfica 2.- Edad al ingreso



El principal diagnóstico de base fue Leucemia Linfoblástica Aguda L1 de la FAB, seguida por la variedad L2 de la FAB y después la leucemia Mieloide Aguda M3.

Gráfica 3.- Tipos de leucemia más frecuentes



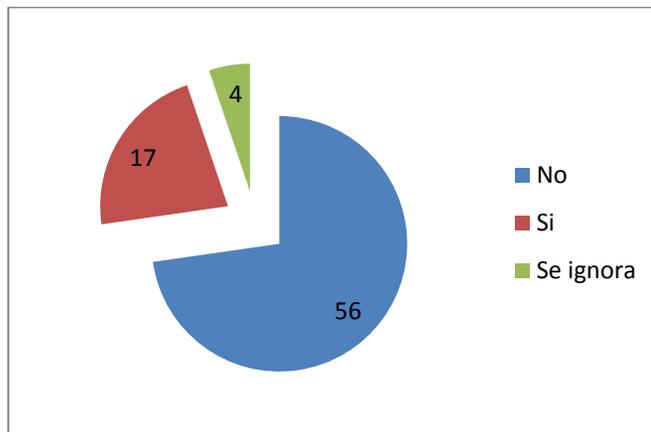
Dentro de la variedad de tratamientos asignados para la leucemia, 46 pacientes se encontraban al momento del padecimiento recibiendo quimioterapia con el protocolo CMR 2002, la mayoría en fase de intensificación (33.7%).

Tabla 1.- Fases de quimioterapia

PROTOCOLO CMR 2002		
Inducción	2	2.60%
Intensificación	26	33.77%
Mantenimiento	16	20.78%
Vigilancia	2	2.60%
PROTOCOLO NY II		
Reinducción	1	1.30%
Consolidación	1	1.30%
Mantenimiento	9	11.69%
CMR 2009		
Intensificación temprana	1	1.30%
Consolidación	4	5.19%
Intensificación tardía	1	1.30%
AIDA MODIFICADO		
Consolidación	4	5.19%
Mantenimiento	2	2.60%
OTROS		
Paliativo	7	9.09%
CSG 1941	1	1.30%
TOTAL	77	100.00%

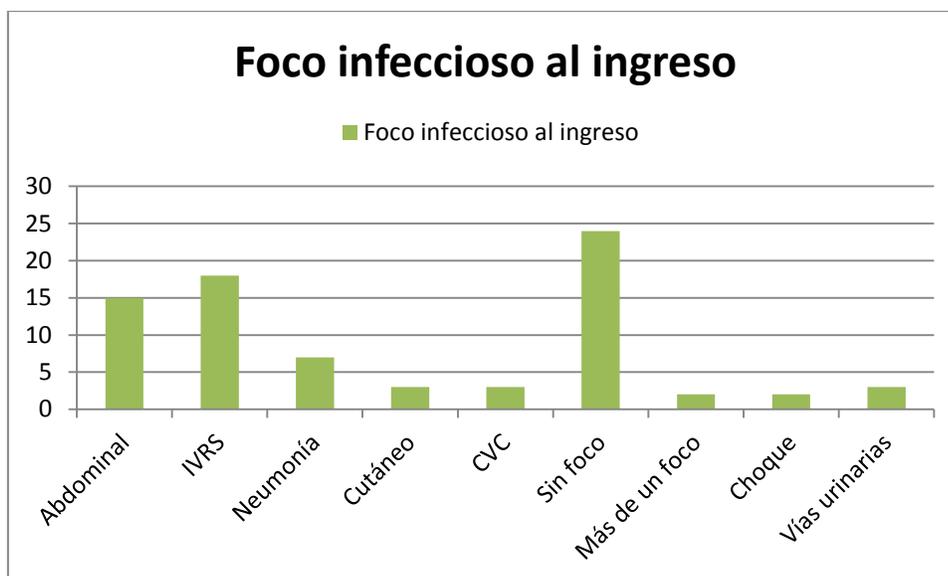
De los pacientes que ingresaron durante este periodo de tiempo, 17 de ellos tenían acceso venoso central al momento de su ingreso.

Gráfica 4.- Pacientes con catéter central al ingreso



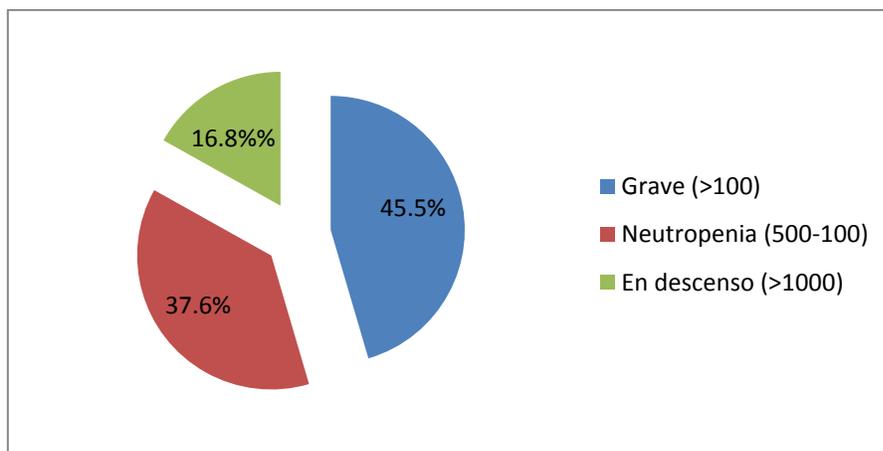
En el 31% de los casos, no se identificó sitio de infección. En aquellos que tuvieron sitio de infección al momento del ingreso se encontró como diagnóstico más frecuente, el respiratorio, con predominio de las infecciones respiratorias superiores en relación con las de vía aérea inferior.

Gráfica 5.- Foco infeccioso al ingreso



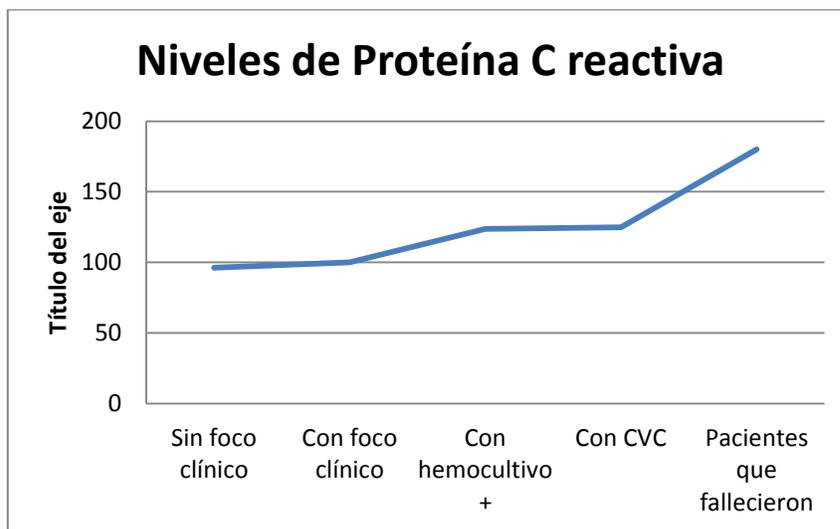
Clasificamos a los pacientes de acuerdo al conteo total de neutrófilos en neutropenia severa (n=35) y neutropenia (n=42). La mayoría de nuestros pacientes se encontraron en neutropenia:

Gráfica 6.- Grado de neutropenia al ingreso



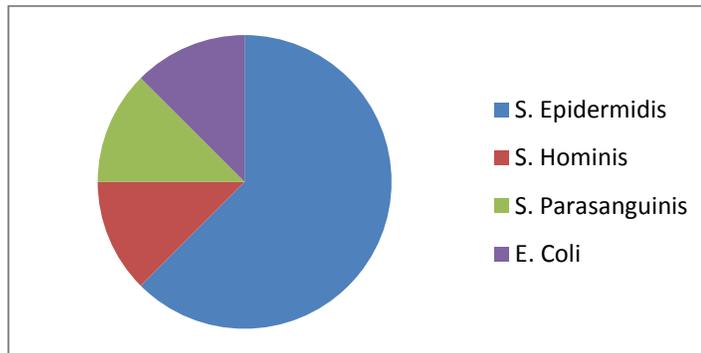
En lo que respecta a la medición cuantitativa de la proteína C reactiva al ingreso, en los pacientes sin sitio clínico de infección la media fue de 96.2; en pacientes con hemocultivo positivo fue de 123.8; en pacientes con dispositivo intravascular la media fue de 124.8, mientras que en los pacientes que fallecieron la media fue de 180. En los pacientes con sitio de infección identificado, la media fue de 100.

Gráfica 7.- PCR al ingreso



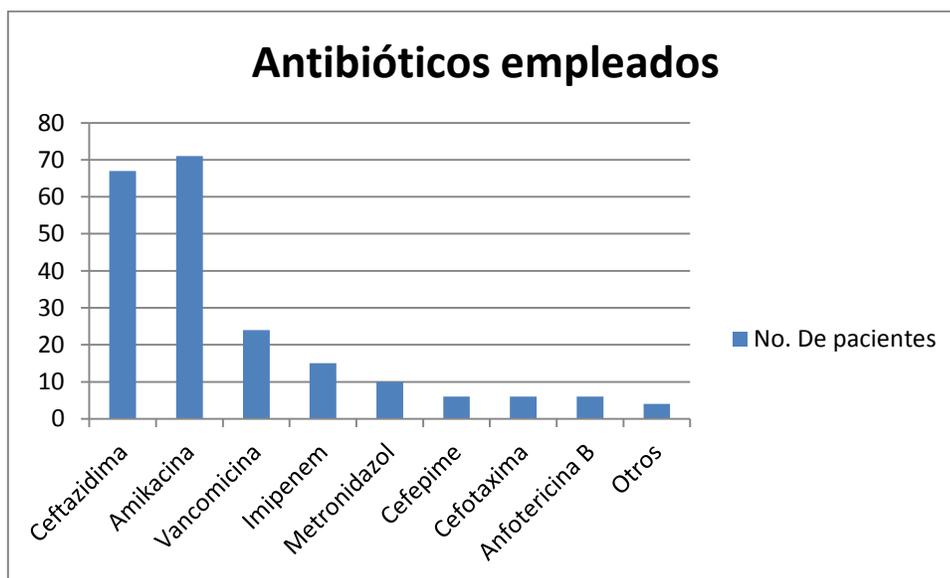
En cuanto a los hemocultivos, se reportó crecimiento bacteriano en 8 de ellos, representando un 10.4% del total, siendo el principal agente aislado *Staphylococcus epidermidis* en 5 de los 8 hemocultivos.

Gráfica 8.- Crecimiento de los hemocultivos



La falla al tratamiento, que se definió como la necesidad de implementar antibióticos de mayor espectro posterior al manejo inicial, fue del 18.9%. Los principales antibióticos usados de primera línea fueron ceftazidima/ amikacina, mientras que de segunda línea fueron vancomicina y meropenem.

Por antibiótico usado, el más frecuente fue amikacina (n= 71), seguido de ceftazidima (n=50), vancomicina (n=24) e imipenem (n=15) y metronidazol (n=10)



El tiempo promedio de estancia intrahospitalaria fue de 9.8 días, con un mínimo de 3 y un máximo de 31 días.

La evolución del padecimiento tuvo una mortalidad del 6.5% en los pacientes de este protocolo (n=5). El diagnóstico principal de defunción fue choque séptico (n=4) con foco pulmonar (n=3) y foco abdominal (n=1), en otro paciente no se identificó foco infeccioso y el diagnóstico de defunción fue sangrado pulmonar con falla hepática (n=1).

X.- DISCUSIÓN

El porcentaje de hemocultivos con desarrollo representa un 11% del total de casos, lo cual cumple de acuerdo con la literatura mundial, que reporta un promedio de aislamiento bacteriano entre el 10-25% en los pacientes con fiebre y neutropenia. Sin embargo, el microorganismo más frecuentemente aislado fue un estafilococo coagulasa negativo (*Staphylococcus epidermidis*) contrario a la tendencia que muestran los países en vías de desarrollo, donde predominan las bacterias Gram negativas.

De los gérmenes aislados 7 fueron Gram (+), por sólo 1 Gram (-). No se reportó resistencia bacteriana en los antibiogramas.

En este punto es preciso mencionar que aunque se cumple con los promedios internacionales en cuanto a la frecuencia de aislamiento bacteriano en los pacientes con fiebre y neutropenia, nuestro resultado obtenido se encuentra en los límites inferiores. La mortalidad (6.5%) y la frecuencia de falla al primer esquema antibacteriano (19.5%) fueron significativas.

Respecto al foco infeccioso al momento de ingreso, las infecciones de vía aérea superior fueron las más frecuentes. El número de pacientes que ingresaron sin foco infeccioso identificado significó el 31% del total de los pacientes. Los pacientes que ingresaron con foco infeccioso identificado tuvieron mayor mortalidad que los que no tenían foco (7.5% vs 4.1%).

En la mayoría de pacientes que fallecieron, el foco infeccioso identificado fue el pulmonar; sin embargo, sólo en un paciente hubo desarrollo bacteriano de los hemocultivos, y fue positivo a *Staphylococcus epidermidis*.

La principal fase de quimioterapia en la que se encontraban los pacientes al momento del diagnóstico fue la fase de intensificación del protocolo CMR 2002. Respecto a la mortalidad, la mayoría de pacientes se encontraba en fase de

intensificación (n=3), mantenimiento (n=1) y paliativa (n=1). 4 con leucemia linfoblástica aguda y 1 con leucemia mieloide aguda.

Con respecto a la relación entre la gravedad de la neutropenia y el desarrollo de bacteremia, 14.2% de los pacientes con neutropenia grave (>100) tuvieron hemocultivos positivos, mientras que sólo en el 6.2% de los pacientes con neutropenia (500-100) se logró aislamiento bacteriano.

XI.- CONCLUSIONES

Respecto a los objetivos planteados para la elaboración de esta tesis, se puede concluir que:

-La bacteria más aislada en los hemocultivos tomados a los pacientes que ingresaron con diagnóstico de fiebre y neutropenia en este hospital, que tienen como diagnóstico de base leucemia aguda, fue *Staphylococcus epidermidis*.

-La mayoría de los pacientes contaban con foco infeccioso clínico identificado al momento de ingreso, siendo las infecciones de vía aérea superior las más frecuentes.

-En los datos recolectados para la elaboración de esta tesis, se encontró que 5 pacientes evolucionaron hacia la muerte. De ellos, solo en uno se logró identificar desarrollo bacteriano (*Staphylococcus epidermidis*).

-De las 4 bacterias aisladas en los 8 hemocultivos que tuvieron desarrollo, todas mostraron en el antibiograma sensibilidad a los antibióticos usados durante el tratamiento intrahospitalario.

-La frecuencia de falla al primer tratamiento antibiótico (ceftazidima/ amikacina) fue del 18.9%, teniendo que implementar como segundo esquema de tratamiento antibiótico imipenem/vancomicina.

Lo anterior identifica que la mayoría de los tratamientos empíricos que fallaron, requirieron tratamiento de mayor espectro; por ser este estudio retrospectivo no es posible establecer la relación entre aquellos que realmente presentaron bacteremia y la mala respuesta al primer esquema, sin embargo de acuerdo a la literatura podemos plantear que fueron pacientes con bacteremia. Aquellos que respondieron a los antibióticos probablemente fueron pacientes sin bacteremia.

Es necesario realizar estudios prospectivos para demostrar esta aseveración.

XII.- BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Medina L, Dávila Ortega J, Cajero Avelar A. (2008). *Niños con cáncer, neutropenia y fiebre. Estudio de tres años en el Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo, en Aguascalientes.* Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría Vol. XXI Num. 84 abril-junio
2. Paganini HR, Santolaya ME, et ál. (2011); *Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica.* Rev Chil Infect; 28(Supl 1):10-38.
3. Bothra M, Seth R, Kapil A. (2013). *Evaluation of Predictors of Adverse Outcome in Febrile Neutropenic Episodes in Pediatric Oncology Patients.* Indian J Pediatr. 80(4): 297-302
4. López P, López E. (2008). *Neutropenia Febril en Pediatría.* Asociación Colombiana de Infectología. Vol. 12-1.
5. Rendón-García H, Covarrubias-Espinoza G, Noriega-Acuña B. (2013). *Criterios de Alto Riesgo en Neutropenia Febril de Niños con Leucemia Linfoblástica Aguda.* Bol Clin Hosp Infant Edo Son; 30(1): 2-7
6. Correa Vega M, Coria Lorenzo JJ, Morales Aguirre JJ, et al. (2005). *Factores de riesgo de mortalidad en un evento de neutropenia y fiebre en niños con leucemia.* Revista de enfermedades infecciosas en pediatría. Vol. XVIII Num. 73 julio-septiembre
7. Dufort y Álvarez G. (2009). *Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril.* Arch Pediatr Urug; 80(1): 37-41
8. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ. (2010). *Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines.* Annals of Oncology 21 (suplement 5): v252-v256.
9. IDSA (2002). *Guidelines for Febrile Neutropenic Patients.* Clin Infect Dis; 34: 730-51
10. Rojo C, Rodríguez N, Tordecilla J. (2008). *Neutropenia febril de bajo riesgo en pacientes oncológicos.* Rev Chil Pediatr; 79(2); 157-162

11. Jaramillo Arango C, Valencia Montoya IC, Aristizábal Gil MA. (2009). *Neutropenia febril en pacientes pediátricos: Un enfoque diagnóstico y terapéutico*. IATREIA. VOL 22, No. 3 Septiembre
12. Paganini H. (2007). *Enfoque clínico y tratamiento de los niños con neutropenia y fiebre*. Arch Argent Pediatr; 105(3): 225-235
13. Pérez Matera J, *Neutropenia febril en pediatría*. CCAP Volumen 12 Número 3
14. Penagos Paniagua M, Villasís Keever MA, Miranda Novales MG., et al. *Utilidad de la proteína C reactiva para el diagnóstico de infección bacteriana en el paciente pediátrico con cáncer, fiebre y neutropenia*. Bol Med Hosp Infant Mex; 69(5): 376-383
15. Vázquez Rosales JG, García Muñoz M, Fortanelli Rodríguez R, et al. (2006). *Frecuencia de microorganismos aislados en pacientes pediátricos con neutropenia y fiebre que cuentan con dispositivos vasculares y su evolución clínica*. Enf Inf Microbiol 26(3): 66-71
16. Ugarte-Torres A, Villasis-Keever A, Hernández-Bibiesca ME. (2006). *Utilidad de la profilaxis con fluoroquinolonas durante la neutropenia grave inducida por quimioterapia en pacientes con leucemia aguda, en un hospital de referencia de la Ciudad de México con alta prevalencia de Resistencia a fluoroquinolonas*. Revista de Investigación Clínica Vol. 58, Núm. 6. Pp 547-554
17. Hinojosa Andía LJ, Del Carpio Jayo D. (2014). *Bacteremia asociada a neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos, su espectro bacteriano y patrón de susceptibilidad antibiótica*. Rev Med Hered. 25: 22-29
18. Ting Chi Y, Hsi Che L, Yen Jin H, et al. (2014). *Severe Infections in Children With Acute Leukemia Undergoing Intensive Chemotherapy Can Successfully Be Prevented by Ciprofloxacin, Voriconazole, or Micafungin Prophylaxis*. American Cancer Society; 120:1255–62.

19. Zuckermann J, Stoll P, Lieberknecht Meneghel R, et al. (2012). *Microbiological findings in febrile neutropenic patients in a tertiary hospital of southern Brazil*. Rev HCPA; 32(3): 261-268
20. Torres JP, Labraña Y, Ibañez C, et al. (2012) *Frequency and Clinical Outcome of Respiratory Viral Infections and Mixed Viral-bacterial Infections in Children With Cancer, Fever and Neutropenia*. The Pediatric Infectious Disease Journal. Volume 31, Number 9, September.
21. Cheol-In K, Sung-Han K, Young-Ju C. (2003). *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia: Risk Factors for Mortality and Influence of Delayed Receipt of Effective Antimicrobial Therapy on Clinical Outcome. CID 2003;37 (15 September) • 745)
22. *Diccionario de la lengua española*. 22ª Edición. 2012
23. www.cun.es/diccionario-medico
24. García CP, Payá GE, Olivares CR. Diagnóstico de las infecciones asociadas a catéteres vasculares centrales. Rev Chil Infect (2003); 20 (1): 41-50

XIII.- ANEXOS

13. CRONOGRAMA DE GANT. 2015

ACTIVIDAD	MARZO- ABRIL 2015	MAYO- JUNIO 2015	JULIO 2015	AGOSTO 2015	SEPT. 2015	OCT. 2015	NOV. 2015	DIC 2015
Planteamiento del problema	✓							
Revisión bibliográfica	✓	✓						
Elaboración de protocolo	✓	✓						
Presentación de protocolo ante el comité de Ética e Investigación local			✓					
Aprobación de protocolo				✓	✓			
Fase clínica						✓	✓	
Análisis estadístico								✓
Elaboración de informe final								✓
Presentación								✓

ANEXO 2.- HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS DEL PACIENTE

Nombre:				
Número de expediente:			Fecha ingreso:	
Fecha de nacimiento:		Edad:		
Peso:		Talla:		IMC:
Estado nutricional:	Desnutrición ()	Adecuado ()	Sobrepeso ()	Obesidad ()

DATOS DE LA ENFERMEDAD DE BASE

Fecha de diagnóstico LLA:				
Recaída:	NO ()	Primera ()	Segunda ()	Paliativo ()
Quimioterapia reciente:	SI ()		NO ()	Se ignora ()
	< 7 días ()	> 7 días ()		

PADECIMIENTO ACTUAL

Fecha que inicia la fiebre:				
Fecha de laboratorios previos al inicio de la fiebre:				
Leucocitos:		RAN:		RAM:
Plaquetas:		PCR:		

FOCO INFECCIOSO/ CLÍNICO

Foco infeccioso identificado:	Un foco ()	Dos o más ()	No se identificó ()	
Foco identificado:	Digestivo ()	Respiratorio ()	Piel y anexos ()	Urinario ()
	SNC ()	Otro: _____ -		
¿El paciente cuenta con catéter venoso central?		Si ()	No ()	Se ignora ()

Cultivos:	Ex. Faríngeo ()	Urocultivo ()	Hemocultivos ()	
			Central	Periférico
Desarrollo:	SI () NO ()	SI () NO ()	SI () NO ()	SI () NO ()
Agente aislado:				
Otros cultivos con desarrollo:				
TRATAMIENTO				
Antibióticos de inicio:				
Antibióticos agregados:				
Cambio de antibiótico:				
Días de tratamiento antibiótico:				
Requirió:	Ventilación mecánica ()		Hemoderivados ()	Aminas ()
Evolución:	Curación ()	Choque ()	Muerte ()	No específico ()
Días de estancia:				