



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE  
IXTAPALUCA

AGENTES INFECCIOSOS AISLADOS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON CÁNCER, NEUTROPENIA Y FIEBRE; DE  
ACUERDO A LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO PARA  
BACTERIEMIA, EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA  
ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:  
**DRA. TANIA TONANTZIN VARGAS ROBLEDO**

**TUTOR ACADÉMICO: DRA. ERIKA REINA BAUTISTA**



HOSPITAL REGIONAL  
ALTA ESPECIALIDAD  
IXTAPALUCA

Estado de México, Julio 2017



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.

## AUTORIZACIONES

---

**Dr. Gustavo Acosta Altamirano**

Director de Planeación, Enseñanza e Investigación  
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

---

**Dr. Erick Obed Martínez Herrera**

Subdirector de Enseñanza e Investigación  
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

---

**Dr. Víctor Orlando Cortés Moreno**

Jefe del Departamento de Posgrado  
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

---

**Dra. María Guadalupe Frías De León**  
Investigadora en Ciencias Médicas  
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

---

**Dra. Erika Reina Bautista**  
Asesor de Tesis, Profesora adjunta de la Especialidad de Pediatría y Médico  
Especialista en Infectología Pediátrica  
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

---

**Dr. Iván Pedrero Olivares**  
Profesor Titular de la Especialidad de Pediatría  
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>Resumen</b> .....	5
<b>Antecedentes</b> .....	7
<b>Marco teórico</b> .....	10
<b>Pregunta de investigación</b> .....	21
<b>Justificación</b> .....	21
<b>Objetivo general</b> .....	22
<b>Objetivos específicos</b> .....	22
<b>Material y métodos</b> .....	23
▪ Tipo de diseño.....	23
▪ Criterios de inclusión.....	23
▪ Criterios de exclusión.....	23
▪ Operacionalización del variables.....	23
▪ Metodología .....	26
▪ Aspectos éticos y de bioseguridad.....	26
<b>Resultados</b> .....	27
<b>Discusión</b> .....	35
<b>Conclusiones</b> .....	37
<b>Perspectivas</b> .....	38
<b>Bibliografía</b> .....	38

## **“Agentes infecciosos aislados en pacientes pediátricos con cáncer, neutropenia y fiebre; de acuerdo a la estratificación del riesgo para bacteriemia, en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca”**

### **RESUMEN**

La neutropenia febril (NF) es una emergencia oncológica que, además, es la principal causa de hospitalización y primera causa de mortalidad en pacientes pediátricos oncológicos en orden de 2 a 3%. La introducción de la terapia antimicrobiana empírica precoz trajo una importante disminución de la mortalidad por infecciones bacterianas. En estos pacientes, se inicia manejo empírico debido a que se desconoce el agente causal, sin embargo, los agentes etiológicos identificados en las bacteriemias de los pacientes con episodios de neutropenia febril que se reporta en Guías Internacionales incluyen principalmente cocos gram positivos y bacilos gram negativos. Con el paso de los años, los agentes etiológicos han cambiado. Desde que se implementó la instalación de catéteres intravasculares, ha incrementado la incidencia de infecciones por *Staphylococcus coagulasa negativa* y otros cocos gram positivos que colonizan la piel. La etiología varía en cada país, así como en cada centro hospitalario y esto depende de diversos factores de riesgo.

**Objetivo:** Conocer los agentes infecciosos aislados en pacientes pediátricos con cáncer, neutropenia y fiebre; de acuerdo a la estratificación del riesgo para bacteriemia en nuestro hospital y de esta manera adecuar el manejo empírico inicial.

**Metodología:** Este estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, incluyó pacientes pediátricos con cáncer, neutropenia y fiebre; con seguimiento en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca durante el periodo septiembre 2013 a mayo 2017. Los pacientes fueron evaluados de acuerdo a criterios clínicos y de laboratorio para clasificarlos como de alto o bajo riesgo para bacteriemia. Se analizaron las siguientes variables: edad del paciente, tipo de

cáncer, última quimioterapia recibida, fase de tratamiento en que se encontraba, días transcurridos desde la última quimioterapia al inicio de la fiebre, temperatura al ingreso, comorbilidades asociadas, hemoglobina al ingreso, leucocitos, neutrófilos totales, monocitos, plaquetas, PCR y/o procalcitonina; así como los aislamientos reportados en hemocultivos tomados al ingreso. Se excluyeron a los pacientes que al momento del ingreso tuvieran un foco infeccioso identificado, asociado al evento de neutropenia y aquellos que no contaran con los datos necesarios en el expediente electrónico.

**Resultados:** Se revisaron los expedientes clínicos de 53 pacientes pediátrico-oncológicos, de los cuales se excluyeron 30, con base en los criterios de exclusión. De los 23 pacientes que contaron con criterios de inclusión, se reportaron 59 eventos de neutropenia febril, siendo excluidos 22 por presentar foco infeccioso al ingreso. Por tanto, se registraron 37 eventos de neutropenia febril: 32 fueron clasificados como de alto riesgo y 5 como bajo riesgo para infección bacteriana invasora. En 14 eventos de NF (37%) se obtuvo aislamiento, correspondiendo a 50% bacilos gramnegativos y 50% cocos gram positivos. Se reportaron tres defunciones asociadas a bacteriemia por bacilos gram negativos (*Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*).

**Conclusión:** En esta revisión realizada en pacientes del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, se encontraron datos distintos a los reportados en las Guías Internacionales de fiebre y neutropenia. La incidencia de los microorganismos que se aislaron en nuestra población fue distinta a lo reportado en la literatura Universal, debido a que el porcentaje de bacilos gram negativos fue mayor y el de cocos gram positivos menor. Debido a la baja incidencia de *Pseudomonas aeruginosa* y bacterias multirresistentes, se podrá usar esquema antibiótico empírico con ceftriaxona y dicloxacilina en eventos de NF de alto riesgo; en caso de inestabilidad hemodinámica se podrá considerar uso de vancomicina o carbapenémico. En los pacientes catalogados como de bajo riesgo, se valorará la antibioterapia empírica oral con amoxicilina + clavulanato, cefuroxima o ciprofloxacino.

## ANTECEDENTES

El cáncer es la tercera o cuarta causa de muerte en niños de países en desarrollo, incluidos los países de nuestro continente. De acuerdo con la Declaración de Montevideo del año 1997, sólo el 20% de los niños del mundo se beneficiaban con una terapia adecuada en las décadas pasadas. Los niños con cáncer, presentan diferente tipo y gravedad de inmunocompromiso, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben. La presencia de neutropenia febril (NF) constituye una complicación frecuente y una emergencia infectológica. Se estima que entre 15 y 25% de los niños con NF presentarán bacteriemia,<sup>1</sup> y sólo en 10 a 30% de los casos se logra el aislamiento microbiológico.<sup>2</sup>

En la década de 1960, se concluyó que la intensidad y la duración de la neutropenia post quimioterapia, era el principal favorecedor de complicaciones infecciosas en los pacientes oncológicos.<sup>3</sup> A inicios de los años 70', la introducción de la terapia antimicrobiana empírica precoz trajo una importante disminución de la mortalidad por infecciones bacterianas.<sup>1</sup> La mayoría de las infecciones en pacientes con cáncer y neutropenia son causadas por especies de la microbiota endógena, seguida en frecuencia por algunos patógenos adquiridos en el medio hospitalario, transmitidos por el aire o por los alimentos. En general, en este tipo de pacientes son más frecuentes las infecciones bacterianas; aunque también infecciones por hongos y virus son causa de enfermedad.<sup>3</sup>

Los agentes etiológicos identificados en las bacteriemias de los pacientes con episodios de NF incluyen tanto cocos gram positivos como bacilos gram negativos.<sup>3</sup> En las últimas dos décadas se ha observado un cambio en la epidemiología de las infecciones en pacientes con NF, estas modificaciones han obedecido a diversos factores: nuevos tratamientos quimioterapéuticos, mayor intensidad y duración de la neutropenia, presión de selección creada por el uso de profilaxis antimicrobiana, mayor uso de catéteres venosos centrales (CVCs), mayor número de procedimientos invasores y mayor tiempo de internamiento de los pacientes.<sup>1,4</sup> Durante la década de los 80' se reportaba un predominio de



infecciones causadas por bacilos gram negativos, por ejemplo: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>1,5</sup> Posteriormente se observó un descenso en la frecuencia de estos patógenos y un aumento relativo de los cocos gram positivos; los cuales en la actualidad tienen una frecuencia entre 59 y 70%, por ejemplo: *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* grupo *viridans*.<sup>1,4,6</sup> A fines de los años 90, series europeas reportaban una incidencia similar entre infecciones causadas por cocáceas Gram positivas y bacilos gramnegativos.<sup>5</sup> Estudios realizados en Chile dan cuenta de un predominio de cocáceas gram positivas en bacteriemias de niños con NF (*S. coagulasa negativa* 43% y *S. aureus* 16%). Datos similares son reportados en Argentina, pero a diferencia de Chile, en ese país prevaleció *S. aureus* en una serie de 315 bacteriemias.<sup>1</sup>

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.<sup>1</sup>

La experiencia pediátrica ha sido sistematizada en estudios colaborativos efectuados por el Comité de Infectología del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA), dependiente del Ministerio de Salud de Chile. En un estudio de los agentes causantes de bacteriemias en niños con cáncer, realizado en cinco hospitales de la Región Metropolitana-RM (Santiago), entre 1994 y 1998, entre 707 cepas aisladas predominaron los cocos gram positivos: *Staphylococcus coagulasa negativa* (43%) y *S. aureus* (16%), seguidas de enterobacterias (20%), bacilos gram negativos no fermentadores; primordialmente *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* sp. (6%); *Enterococcus* sp. y *Streptococcus* sp. (5%).<sup>3</sup> En otros estudios realizados en seis hospitales de Santiago, Chile; entre los años 1999 y 2003, en un grupo de pacientes pediátricos con NF, catalogados de alto riesgo de infección bacteriana invasora; se detectaron cultivos positivos en 50% de los episodios, la mitad de ellos eran hemocultivos. Las etiologías más frecuentes fueron enterobacterias (36%), *S. aureus* (20%), *S. coagulasa negativa* (18%) y *P.*

*aeruginosa* (5%). En los episodios con bajo riesgo de infección invasora el aislamiento bacteriano fue mínimo (2%).<sup>3,7</sup> Casuísticas recientes de tres hospitales pediátricos de Santiago muestran aún cierto predominio de cocáceas gram positivas.

Las infecciones fúngicas han aumentado su frecuencia durante la última década en niños con NF.<sup>1</sup> Chang y cols. efectuaron una revisión de la literatura médica constatando que se detectó una infección fúngica invasora (IFIInv) en 10 a 40% de las autopsias en pacientes con cáncer hematológico, siendo factores de riesgo determinante haber recibido antimicrobianos de amplio espectro y terapia corticoesteroidal.<sup>3</sup> Clásicamente se presentan como infecciones secundarias en pacientes con neutropenia prolongada y profunda, y sólo 5% lo hace en el comienzo del episodio de NF. Se estima que del 80 a 90% de las infecciones fúngicas son causadas por *Candida* sp. (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, etc), *Aspergillus* sp. (*A. fumigatus*, *A. flavus*); mientras que otros hongos emergentes como *Fusarium*, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium*, *Rhizopus* y *Mucor* representan el restante 10 a 20%.<sup>1,3</sup> La mortalidad fue 10 veces mayor que en el grupo que no tenía infección fúngica.<sup>3</sup>

En un estudio retrospectivo de casos y controles, realizado en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", se analizaron 100 pacientes con leucemia linfoblástica aguda que cursaron con neutropenia y fiebre, con el objetivo de valorar la mortalidad en ellos. Los casos (pacientes que fallecieron) fueron 41 y los controles quienes sobrevivieron al evento de NF fueron 59. En el 78% de los hemocultivos de pacientes que fallecieron, se obtuvo aislamiento de microorganismos, y sólo en 22% de los controles. Las cepas que predominaron en pacientes que fallecieron fueron enterobacterias (54%), como *P. aeruginosa* (34%), *E. coli* (34%) y *K. pneumoniae* (11%), mientras que en el grupo de los controles predominaron cocos gram positivos (54%).<sup>8</sup>

## MARCO TEÓRICO

En oncología, la neutropenia febril se observa con mayor frecuencia en los siguientes grupos de pacientes:

1. Leucemias agudas: Los pacientes con leucemia aguda, independientemente del recuento de glóbulos blancos, para efectos prácticos, no tienen médula ósea efectiva al momento de su presentación clínica inicial y son funcionalmente neutropénicos. Si además tienen fiebre, se deben manejar como neutropénicos febriles.<sup>3</sup>
2. Quimioterapia citotóxica: Es la causa más común de neutropenia febril. Los medicamentos antineoplásicos son mielosupresores y causan, entre otros, neutropenia. La inmensa mayoría de ellos causan neutropenia durante la segunda semana luego de la administración.<sup>9</sup>
3. Aplasia medular en trasplante de medula ósea. Se debe principalmente a que los pacientes, previo al trasplante, son sometidos a un tratamiento intensivo de quimioterapia, radioterapia o ambas, que se denomina “régimen de acondicionamiento”, con la finalidad de provocar en el receptor una inmunosupresión que facilite el injerto y de esta manera evitar la enfermedad de injerto contra huésped.<sup>10</sup>

## DEFINICIONES

- NEUTROPENIA: Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $< 500$  céls/mm<sup>3</sup> o  $< 1.000$  céls/mm<sup>3</sup> cuando se predice una caída a una cifra  $< 500$  céls/mm<sup>3</sup> en las 24 ó 48 horas siguientes.<sup>1,3,10</sup>
- NEUTROPENIA PROFUNDA: RAN  $< 100$  céls/mm<sup>3</sup>.<sup>1,3,10</sup>
- FIEBRE: Registro único de temperatura axilar  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  o dos mediciones  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  con una separación, entre ambas determinaciones, de al menos una hora.<sup>1,3</sup>

## **Recomendaciones para la evaluación y tratamiento del paciente neutropénico con fiebre**

### **1. Estratificación del riesgo de bacteriemia o infección bacteriana invasora (IBI)**

La categorización en grupos de riesgo ha permitido implementar estrategias de manejo selectivo más conservadoras para los episodios de bajo riesgo, con importantes beneficios, tanto para el paciente como para los sistemas de salud. La clave del éxito de cualquier terapia selectiva se basa en una minuciosa definición de los grupos de riesgo. Se han explorado factores relacionados con la patología oncológica, la presencia de comorbilidades, el grado de compromiso medular y aspectos relacionados con el propio episodio infeccioso. Se han propuesto diferentes modelos para la predicción de riesgo en niños con cáncer y episodios de NF.<sup>11</sup>

En Chile, se han desarrollado dos estudios colaborativos, prospectivos, multicéntricos en 447 y 263 episodios de NF, respectivamente; el primero con el objeto de crear un modelo predictor de riesgo y el segundo para validarlo. Se identificaron cinco variables al momento de una primera consulta, que en forma independiente están asociadas a un riesgo significativamente mayor de IBI: concentración de PCR sérica > 90 mg/L, hipotensión arterial, leucemia en recaída, recuento de plaquetas < 50.000 céls/mm<sup>3</sup> e intervalo entre el término del último ciclo de QT y el inicio de la fiebre < 7 días. La validación de estos datos mostró que el modelo creado obtuvo una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 92, 76, 82 y 90%, respectivamente.<sup>3</sup> Los datos acumulativos de estos dos estudios con 710 episodios de NF, permitieron generar una base sólida para proponer el uso de este modelo de predicción, orientado a la identificación de episodios de alto y bajo riesgo de IBI.<sup>1,3</sup> Rackoff y cols., en una serie de 115 episodios de NF, demostraron que la temperatura < 39°C y el recuento absoluto de monocitos (RAM) > 100 céls/mm<sup>3</sup> eran predictores de bajo riesgo de bacteriemia.<sup>12</sup> Klaasen y cols., midieron el riesgo de

infección bacteriana significativa en una población de 227 episodios de NF en niños con cáncer, concluyendo que un RAM > 100 céls/mm<sup>3</sup>, radiografía de tórax normal y ausencia de comorbilidad al ingreso, se relacionaban con bajo riesgo de infección bacteriana (10% o menos).<sup>13</sup>

Dentro de la valoración del riesgo, es importante determinar el riesgo de sepsis, dentro de los episodios de NF de alto riesgo de IBI. El grupo chileno realizó un estudio que propuso un modelo de predicción de riesgo de sepsis con base en la edad de los niños (> 12 años), más las determinaciones de PCR cuantitativa (> 90 mg/L) y de IL 8 (> 300 pg/mL) al ingreso y a las 24 horas de evolución.<sup>1,7</sup> Así mismo la valoración del riesgo de mortalidad es importante durante la evaluación del paciente con NF. En el año 2007 se publicaron dos estudios prospectivos provenientes de América Latina, con el objetivo de identificar factores de riesgo asociados a mortalidad en niños con cáncer; ambos reportaron una mortalidad por NF de 2,5%.<sup>1</sup> Uno de estos estudios, realizado en Argentina, identificó en una población de 714 episodios, tres factores: enfermedad de base avanzada, comorbilidad y presencia de bacteriemia.<sup>1</sup> El otro estudio, realizado en Chile, identificó, al momento del ingreso, ocho variables relacionadas con riesgo de morir durante el episodio de NF en 561 episodios analizados: recaída de leucemia, hipotensión arterial, diagnóstico de sepsis, RAN < 100 céls/mm<sup>3</sup>, RAM < 100 céls/mm<sup>3</sup>, nitrógeno ureico > 18 mg/dL, PCR sérica > 90 mg/L y positividad de cultivos obtenidos de un sitio estéril.<sup>7</sup> La tabla 1 resume los factores de riesgo que se estudiaron en pacientes con NF.

**Tabla 1.** Factores de alto riesgo de infección bacteriana invasora, sepsis y/o mortalidad en niños con cáncer, neutropenia y fiebre

Edad > de 12 años
Tipo de cáncer: leucemia, enfermedad de base en inducción, recaída o segundo tumor
Intervalo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre < 7 días

Predicción de duración > 7 días
Fiebre > 39°C axilar
Signos clínicos de sepsis
Compromiso respiratorio y/o intestinal
Comorbilidad asociada
RAN $\leq 100$ céls/mm <sup>3</sup>
RAM $\leq 100$ céls/mm <sup>3</sup>
Recuento de plaquetas $\leq 50\ 000$ céls/mm <sup>3</sup>
Proteína C reactiva sérica $\geq 90$ mg/L
Interleuquina-8 > 300 pg/ml
Presencia de bacteriemia

Tomado de Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica<sup>1</sup>

## 2. Pruebas complementarias

La exploración de todo paciente con un episodio de NF, mediante exámenes de laboratorio, está orientada a tres propósitos: 1) evaluar su estado general, 2) detectar el (los) foco (s) infeccioso (s) y su probable etiología, y 3) medir parámetros útiles en la predicción del riesgo.

**Hemograma completo:** La detección de un RAN  $< 500$  céls/mm<sup>3</sup>, recuento absoluto de monocitos (RAM)  $< 100$  céls/mm<sup>3</sup>, al igual que un recuento de plaquetas  $< 50.000$  céls/mm<sup>3</sup> son signos predictores de riesgo de infección y muerte.<sup>1,3</sup>

**Bioquímica:** Las pruebas de función renal y hepática se deberán solicitar en aquellos pacientes que reciban fármacos potencialmente nefrotóxicos o que tengan alto riesgo de compromiso sistémico con el fin de evaluar comorbilidades asociadas y de esta manera nos orienten hacia estratificación de riesgo.<sup>1,3</sup>

**Proteína C reactiva (PCR) cuantitativa sérica:** Se ha demostrado que su elevación se correlaciona con la presencia de infección bacteriana. Aumenta a partir de las 8 horas de comenzada la infección y alcanza su máximo entre las 24

y 48 horas del comienzo de la misma. Una cifra mayor a 90 mg/L es un predictor significativo de IBI.<sup>1,14-17</sup> A pesar de ser uno de los marcadores más importantes para la estratificación del riesgo como se refiere en la literatura, se ha demostrado que la PCR es poco específica y que incrementa también en procesos inflamatorios de otra etiología.<sup>15,16</sup>

**Procalcitonina (PCT):** Es un precursor de la calcitonina y es producido normalmente por las células C de la glándula tiroides. Las citocinas proinflamatorias como TNF-alfa, IL-6, IL-2, así como endotoxinas y exotoxinas bacterianas son fuertes inductores de su producción. Es considerado un marcador específico de infección bacteriana severa.<sup>16</sup> En un estudio retrospectivo realizado en 6 hospitales públicos de Santiago, Chile, de 51 niños con 122 episodios de NF, los niveles de procalcitonina de 0.5 µg/L fueron más sensibles y específicos (60% y 85% respectivamente) que la PCR.<sup>7</sup> Meta-análisis sugieren que PCT es superior a PCR en diferenciar infección bacteriana de otras causas de infección en pacientes críticos.<sup>16</sup> Se ha demostrado que incrementan más los niveles de PCT asociados a bacteriemia por bacilos gram negativos.<sup>14</sup>

**Hemocultivos:** Recoger simultáneamente uno de cada luz del catéter venoso central (CVC) y uno periférico. Si no es portador de CVC recoger dos hemocultivos por venopunciones diferentes.<sup>1,3</sup>

Se dispone de dos técnicas para documentar una bacteriemia relacionada a CVC:

- 1) Tiempos diferenciales
- 2) Hemocultivos cuantitativos

La técnica de tiempos diferenciales considera indicativo de bacteriemia relacionada a CVC la detección de crecimiento 2 horas antes, o más, en el cultivo central que en el periférico.

Los hemocultivos cuantitativos continúan siendo el "estándar de oro". Una relación 4:1 o 5:1 entre el recuento obtenido en el cultivo central y el periférico, se considera sugerente de bacteriemia relacionado a CVC. En la tabla 2 se describe

el volumen de sangre necesario para hemocultivos de acuerdo a la edad del paciente.<sup>1,3</sup>

**Tabla 2.** Volumen de sangre recomendado para cada muestra de hemocultivo según la edad del paciente

Edad	Volumen (ml)
<b>Neonatos</b>	1 – 2
<b>1 mes – 2 años</b>	2 – 3
<b>&gt;2 años - &lt; 12 años</b>	3 – 5
<b>Adolescentes</b>	5 – 10
<b>Adultos</b>	10 – 20

Tomado de Santolaya et al.<sup>1</sup>

## **Manejo del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre**

### 1. Antibioterapia empírica

#### A) Alto riesgo

- Requiere hospitalización y antibioterapia endovenosa.
- Monoterapia con betalactámico antipseudomónico (piperacilina-tazobactam, cefepime, carbapenem).
- En caso de complicaciones (inestabilidad hemodinámica o neumonía) o sospecha de resistencia antimicrobiana se asociará aminoglicósido, fluoroquinolonas o vancomicina.<sup>9</sup>
- Indicaciones de vancomicina o agentes activos frente gérmenes Gram positivos<sup>9</sup>:
- Inestabilidad hemodinámica o evidencia de sepsis
- Neumonía documentada
- Hemocultivo: bacteria Gram positiva, incluso antes de identificación definitiva
- Sospecha clínica de infección relacionada con catéter
- Infección de la piel o tejidos blandos de cualquier localización



-Colonización con *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina (VRE) y *S. pneumoniae* resistente a penicilina.

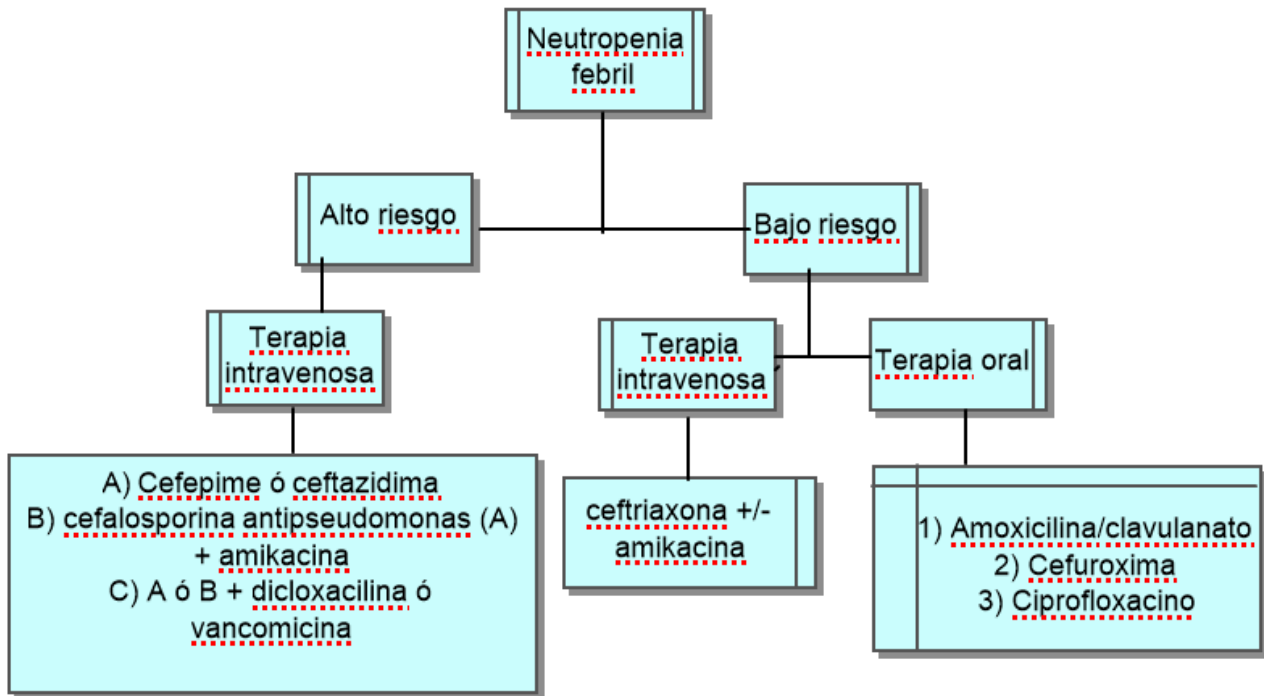
-Mucositis grave

Modificaciones a la terapia empírica inicial si sospecha de resistencia antimicrobiana, según localización geográfica y epidemiología:

- MRSA: vancomicina, linezolid o daptomicina
- VRE: linezolid o daptomicina
- Bacterias Gram negativas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): carbapenem
- *Klebsiella* productora de carbapenemasas (KPCs): polimixina-colistina o tigeciclina
- Alergia a penicilina (hipersensibilidad inmediata): ciprofloxacino + clindamicina o aztreonam + vancomicina.<sup>9</sup>

## B) Bajo Riesgo

Antibioterapia empírica oral o endovenosa, inicialmente en el hospital. Se podría pasar a antibioterapia ambulatoria oral o endovenosa si las condiciones socio-ambientales y de seguimiento son favorables.<sup>9</sup> Si la fiebre es persistente o hay signos o síntomas de empeoramiento, debe continuar ingresado o reingresar. Vía oral: ciprofloxacino + amoxicilina clavulánico o ciprofloxacino + clindamicina. En la figura 1 se esquematiza el tratamiento antimicrobiano empírico inicial de acuerdo a la categorización del riesgo.



**Figura 1.** Esquema antimicrobiano empírico inicial según categorización de riesgo. Tomado de Santolaya et al.<sup>3</sup>

## 2. Seguimiento del paciente con neutropenia febril

Los pacientes que cursan con NF deben ser evaluados diariamente hasta que el RAN sea  $\geq 500$  céls/mm<sup>3</sup> y se encuentren sin fiebre. La eficacia del tratamiento antimicrobiano empírico deberá ser evaluada luego de 72 horas (4º día) en los pacientes de alto riesgo y a las 24-48 horas en los niños con episodios de bajo riesgo.<sup>1,3,4</sup> La evolución se catalogará con base en el control de diferentes variables:

-Evaluación clínica: control de estado general, curva térmica, estado hemodinámico y hallazgos al examen físico.

-Evaluación de laboratorio: La medición de PCR sérica es recomendable diariamente en los primeros tres días.<sup>1,18,19</sup> El RAN y el RAM, así como el recuento de plaquetas, se realizará en general dos veces por semana, hasta que la cifra de RAN sea  $\geq 500$  céls/mm<sup>3</sup>, la de RAM  $\geq 100$  céls/mm<sup>3</sup> y la de plaquetas  $\geq 50.000$  céls/mm<sup>3</sup>.<sup>1,3,4</sup>

-Evaluación microbiológica: Considerar los resultados microbiológicos para los ajustes de la terapia antimicrobiana. Es necesario repetir la toma de hemocultivos que hayan resultado positivos cada 72 horas en caso de modificaciones en el esquema antimicrobiano o hasta lograr su negativización.

Habitualmente 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.<sup>20</sup>

### 3. Modificaciones en el tratamiento empírico inicial

La revaloración del tratamiento se hará de acuerdo al tipo de terapia inicial indicada, los hallazgos clínicos y microbiológicos y las características epidemiológicas del lugar, como se esquematiza en la figura 2.

-Si se inició vancomicina, u otro antibiótico frente Gram positivos, en el régimen empírico inicial, se debe suspender a las 48 horas si no se evidencia infección por gérmenes Gram positivos.

-Ante fiebre persistente en paciente estable, raramente se requerirá cambiar el esquema de antibioterapia empírica iniciado.

-Si la fiebre es persistente > 3 días, se recomienda buscar origen de la infección y recultivar.

- Si se presenta diarrea: coprocultivo y toxina de *Clostridium difficile*.
- Si presenta dolor abdominal y/o diarrea (sospecha de tiflitis), valorar TAC abdominal
- TAC de senos paranasales y pulmonar en pacientes de alto riesgo

- En pacientes hemodinámicamente inestables y con fiebre persistente sin un foco claro, se deberá ampliar el espectro para cubrir: Gram negativos resistentes, Gram positivos, anaerobios y hongos.

- Si se prescribió cefalosporina inicial, opciones:
  - ✓ Cambiar a meropenem
  - ✓ Asociar aminoglicósido o ciprofloxacino o aztreonam
  - ✓ Asociar vancomicina

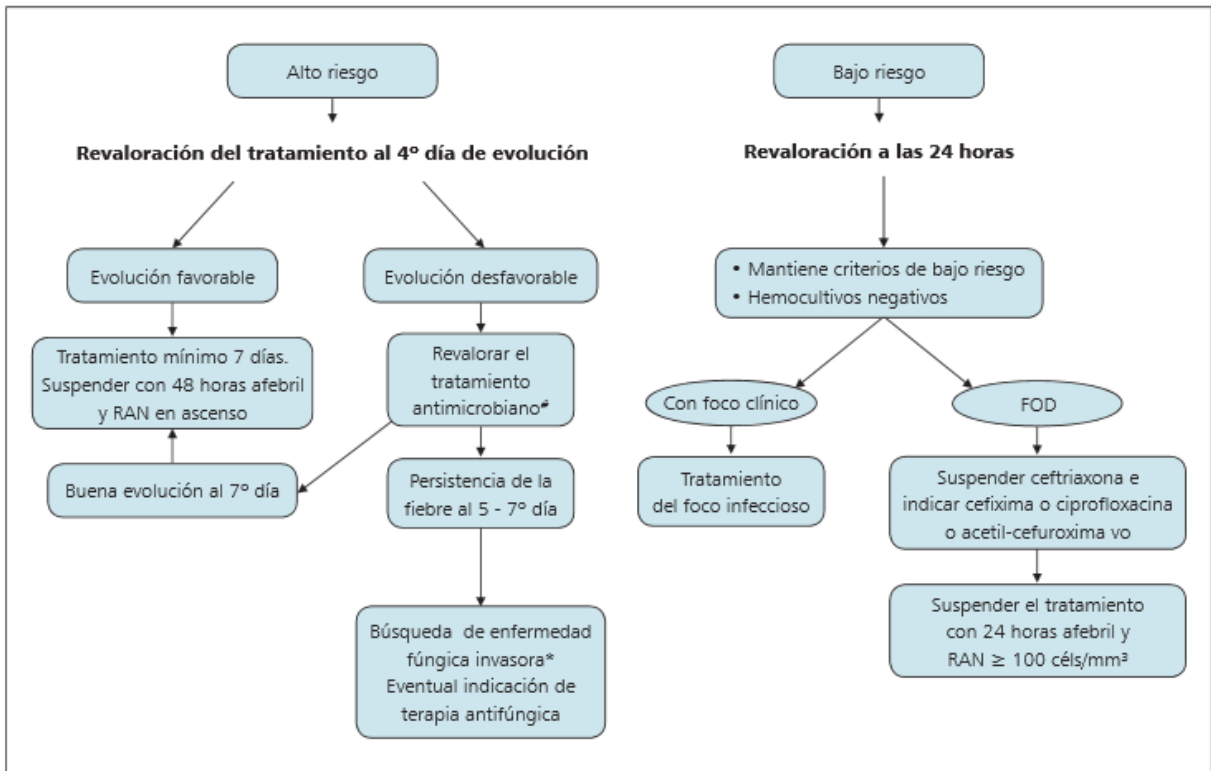
- ✓ Asociar antifúngico: fluconazol u otro antifúngico si recibía profilaxis con fluconazol

-Se debe considerar cobertura antifúngica empírica, incluyendo hongos filamentosos, en pacientes de alto riesgo, con fiebre persistente o recurrente, después de 4-7 días de antibioterapia empírica de amplio espectro.

-En pacientes de bajo riesgo que permanecen estables, en los que se inició antibioterapia empírica en hospital, se puede simplificar de endovenoso a oral si tiene buena absorción gastrointestinal, o alta domiciliaria con tratamiento endovenoso/oral ambulatorio mientras se asegure el seguimiento.

-Si la fiebre persiste o reaparece en 48 horas, el paciente debe reingresar.

-Si clínica de esofagitis, asociar aciclovir y/o fluconazol (esofagitis por VHS o *Candida*).



**Figura 2.** Evaluación del tratamiento del niño con neutropenia febril de acuerdo con la evolución. \*Indicar estudios microbiológicos, fondo de ojo, prueba de galactomanano e imágenes (TAC o RM). FOD: fiebre de origen desconocido. Tomado de Paganini et al.<sup>1</sup>

#### 4. Duración de la antibioterapia empírica

-Infección documentada, tratar según la localización de la infección y el microorganismo aislado, el tiempo adecuado para la erradicación de la infección diagnosticada. Si el tratamiento finaliza antes de la recuperación de la neutropenia y el paciente está afebril y estable, continuar profilaxis con ciprofloxacino oral, si no hay síntomas gastrointestinales, hasta la recuperación de neutropenia (RAN > 500 cels/mm<sup>3</sup>).<sup>1,3</sup>

-Infección no documentada en paciente de bajo riesgo: si están afebriles al tercer día de la terapia endovenosa, clínicamente estables, y cultivos negativos, pasar a antibioterapia oral con amoxicilina-clavulánico + ciprofloxacino. En estos casos, si hay evidencia de inicio de recuperación hematológica se puede suspender la antibioterapia antes de la recuperación hematológica completa.

-Infección no documentada en paciente de alto riesgo: tratar hasta que se resuelva la neutropenia (RAN >500 céls/mm<sup>3</sup>). Mantener tratamiento intravenoso de amplio espectro hasta resolución de la fiebre. Tras 4-5 días estando afebril y estable, es posible pasar a profilaxis con ciprofloxacino oral o IV hasta recuperación de la neutropenia.<sup>1,3</sup>

#### 5. Terapia antifúngica

-Se recomienda investigar infección fúngica invasiva (IFIInv) e iniciar terapia antifúngica empírica en pacientes de alto riesgo con fiebre persistente o recurrente después de 4-7 días de antibioterapia de amplio espectro y sobre todo en aquellos con neutropenia esperada >7 días.<sup>1</sup>

Alrededor de 20% de los pacientes con neoplasias hematológicas, que presentan neutropenia profunda (RAN < 100/mm<sup>3</sup>) y prolongada (> 10 días), tendrán una IFIInv, que en la mayoría de los casos será causada por *Candida* sp. o *Aspergillus* sp.<sup>1</sup>

-Tratamiento empírico/anticipado se indica según la profilaxis previa: Si el paciente recibía profilaxis antifúngica con fluconazol (no cobertura de hongos filamentosos),

se podrá iniciar tratamiento empírico o anticipado según resultados de galactomananos seriados y hallazgos de TAC senos/pulmonar. Si el paciente recibía profilaxis con itraconazol, posaconazol, voriconazol o anfotericina B (cobertura de filamentosos), se iniciará tratamiento antifúngico empírico. Si recibía profilaxis oral con posaconazol o voriconazol se recomienda iniciar tratamiento empírico con un antifúngico de distinta clase, con base en la posibilidad de no tener niveles terapéuticos adecuados. Una vez comprobados los niveles adecuados y en ausencia de lesiones en TAC, se puede continuar con el mismo fármaco. En los pacientes de bajo riesgo no se recomienda terapia antifúngica empírica.<sup>3</sup>

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Los microorganismos aislados en pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, de acuerdo a la estratificación del riesgo para bacteriemia son los mismos reportados en las Guías Internacionales?

### **JUSTIFICACIÓN**

La neutropenia febril en pacientes pediátrico-oncológicos es un importante problema de salud que conlleva una alta tasa de mortalidad, por lo que se ha utilizado una terapia antimicrobiana empírica inicial orientada, de acuerdo a los agentes etiológicos que se han reportado con mayor frecuencia según las Guías Internacionales, con lo que se ha disminuido la tasa de mortalidad; sin embargo debido a que los agentes etiológicos implicados varían en cada país y en cada centro hospitalario, es importante conocer los microorganismos implicados en los eventos de neutropenia y fiebre de los pacientes pediátrico-oncológicos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca; esto permitirá orientar el tratamiento empírico inicial en base a la epidemiología local.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Conocer los agentes infecciosos aislados en pacientes pediátricos con cáncer, neutropenia y fiebre; de acuerdo a la estratificación del riesgo para bacteriemia en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

### **Objetivos específicos**

1. Determinar cuáles son los agentes infecciosos en cada evento de neutropenia y fiebre por paciente, de acuerdo al riesgo de bacteriemia.
2. Conocer cuáles son los microorganismos (bacterias u hongos) que se aíslan en pacientes con neutropenia y fiebre, en cultivos tomados a su ingreso.
3. Conocer cuáles son los microorganismos que se aíslan de pacientes que no respondieron al tratamiento inicial empírico después de 3 a 5 días.
4. Comparar la etiología de los pacientes con neutropenia y fiebre del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca con la reportada en las Guías Internacionales (Infectious Diseases Society of America (IDSA), Consenso de la Sociedad Chilena de Infectología, Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología pediátrica).
5. Proponer un manejo empírico inicial en los pacientes con neutropenia y fiebre del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, de acuerdo con la prevalencia de los microorganismos aislados y la estratificación del riesgo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Tipo de diseño

Observacional, descriptivo y retrospectivo.

### Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos con cáncer del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, que hayan presentado eventos de neutropenia y fiebre en el periodo comprendido de Septiembre 2013 a Mayo 2017.
- Pacientes pediátrico oncológicos con neutropenia febril que cuenten con todas las variables a analizar, entre ellas procalcitonina y/o PCR.

### Criterios de exclusión

- Pacientes pediátricos con cáncer, neutropenia y fiebre; que hayan sido diagnosticados en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca y llevaron seguimiento en otro hospital.
- Pacientes pediátricos oncológicos que al momento del ingreso presentaron un foco infeccioso asociado a neutropenia.
- Pacientes pediátricos con cáncer neutropenia y fiebre que no contaban con los datos necesarios (variables a analizar) en el expediente electrónico.

### Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Tipo de Variable	Indicador
Edad	Tiempo de existencia transcurrido desde el	Años con meses cumplidos del paciente	Cuantitativa	Continua	0 a 18 años



	nacimiento de un sujeto	al momento de la revisión del expediente clínico			
Tipo de cáncer	El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación de células incontroladas de	Leucemia aguda, tumores de SNC, linfomas, son los tipos de cáncer más frecuentes en la infancia	Cualitativa	Nominal	Leucemias Tumores de SNC Linfomas Sarcomas de tejidos blandos Osteosarcomas
Quimioterapia	Tratamiento contra el cáncer que usa medicamentos con la intención de destruir las células cancerosas	Tipo de sustancias químicas utilizadas como terapia antineoplásica, altamente aplasiantes	Cualitativa	Nominal	Metrotexate Vincristina Daunorrubicina Etopósido Citarabina Ciclofosfamida Mitoxantrona L-Asparaginasa Doxorrubicina
Fase de Tratamiento	La quimioterapia se administra de acuerdo a protocolos en fases, con la finalidad de destruir el mayor número de células neoplásicas y evitar su replicación	De acuerdo al tipo de cáncer y el riesgo que éste conlleve se inicia un protocolo específico de tratamiento, el cual se divide en inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento	Cualitativa	Ordinal	Inducción a la remisión Consolidación Mantenimiento
Nadir	Aplasia medular severa en pacientes oncológicos tras recibir ciclo de quimioterapia	Se produce a los 7-14 días de someterse a un ciclo de quimioterapia, por el cese de producción normal de células sanguíneas, lo que aumenta el riesgo de sangrado y/o infecciones	Cuantitativo	Discreta	0 -15 días
Comorbilidades asociadas	Presencia de trastornos agregados o asociados al padecimiento	Padecimientos que catalogan a la neutropenia y fiebre como de alto riesgo para bacteriemia	Cualitativo	Nominal	Hipotensión Neumonía Dolor abdominal Alteraciones neurológicas Insuficiencia hepática Insuficiencia renal
Hemoglobina	Hemoproteína que transporta oxígeno en la sangre	Elemento sanguíneo que se reporta en la biometría hemática y es necesaria para valoración del nadir	Cuantitativo	Continua	Anemia Policitemia
Leucocitos	Células sanguíneas	Células que	Cuantitativo	Discreta	Leucopenia

	ejecutoras de la respuesta inmunitaria que se originan en la médula ósea	incrementan normalmente en infecciones, sin embargo posterior al uso de quimioterapia, se depletan			Leucocitosis
Neutrófilos	Leucocitos polimorfonucleares que conforman el 60 a 70% de leucocitos totales, defienden al organismo contra enfermedades bacterianas y por hongos	Células sanguíneas que se valoran en el nadir posterior al ciclo de quimioterapia para clasificar el riesgo de bacteriemia en un evento de neutropenia y fiebre	Cuantitativo	Discreta	Neutropenia Neutropenia profunda
Monocitos	Son un tipo de glóbulos blancos con función de fagocitar	Necesarios para valorar la recuperación medular	Cuantitativo	Discreta	Indefinido
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos que se originan de megacariocitos, su papel fundamental es en la hemostasia.	Se cuantifica el total de plaquetas en la biometría hemática como uno de los indicadores fundamentales para valorar el riesgo de bacteriemia.	Cuantitativa	Discreta	Trombocitopenia Trombocitosis
Procalcitonina	Propéptido hormonal inactivo de la calcitonina. Marcador de infecciones bacterianas	Marcadores sensibles para la predicción precoz de sepsis en niños con NF. Su elevación es precoz y permite la detección rápida de la infección sistémica	Cuantitativa	Continua	Indefinido
Proteína C Reactiva	Reactante de fase aguda. Se ha demostrado que su elevación se correlaciona con la presencia de infección bacteriana	Aumenta a partir de las 8 horas de comenzada la infección y alcanza su máximo entre las 24 y 48 horas del comienzo de la misma. Una cifra mayor a 90 mg/L es un predictor significativo de IBI	Cuantitativa	Continua	Indefinido
Cultivos	Acción o actividad de cultivar algo	Método para la multiplicación de microorganismos, tales como bacterias, hongos y parásitos en el que se prepara un medio óptimo para favorecer el proceso deseado	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo (aislamiento)
Fiebre	Aumento de la temperatura corporal por encima del valor normal	Registro único de temperatura axilar $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38^{\circ}\text{C}$ con una separación, entre	Cuantitativa	Cuantitativa	Indefinido

		ambas de al menos una hora			
--	--	----------------------------	--	--	--

## Metodología

- Selección de pacientes pediátricos con neutropenia y fiebre que contaron con criterios de inclusión en periodo septiembre 2013 a mayo 2017.
- Revisión de expedientes a través de sistema Medsys para recolección de datos.
- De cada expediente, se tomaron los datos correspondientes a cada una de las variables a analizar, por cada evento de neutropenia y fiebre que se reportó.
- Con base en los datos obtenidos, se clasificó a los pacientes en alto o bajo riesgo para bacteriemia.
- Los resultados se estadificaron a través de gráficas.
- Los datos obtenidos de las variables analizadas se compararon con los datos reportados en las Guías Internacionales de fiebre y neutropenia de la Infectious Diseases Society of America (IDSA), Consenso de la Sociedad Chilena de Infectología y Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología pediátrica.


## ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Debido a que se trata de un protocolo descriptivo, que sólo amerita la revisión de expedientes clínicos para la recolección de datos, no se requiere consentimiento informado. Durante este estudio, los pacientes no se expusieron a procedimientos

tóxicos, por lo que no hubo problemas de bioseguridad durante el protocolo. No se revelaron los nombres de los pacientes incluidos en el protocolo, la información obtenida se manejó de forma confidencial, por lo que queda protegida la privacidad de los pacientes.

## RESULTADOS

Se realizó una búsqueda de los expedientes de pacientes pediátrico-oncológicos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, en el periodo septiembre de 2013 a mayo 2017 (Tabla 3).

NOMBRE: LRMA		EDAD: 9 AÑOS														
SEXO	MASCULINO															
EDAD DE DIAGNÓSTICO	9 AÑOS															
TIPO DE CANCER	ASTROCITOMA PILOCÍTICO DE TALLO															
COMORBILIDADES ASOCIADAS	NINGUNA															

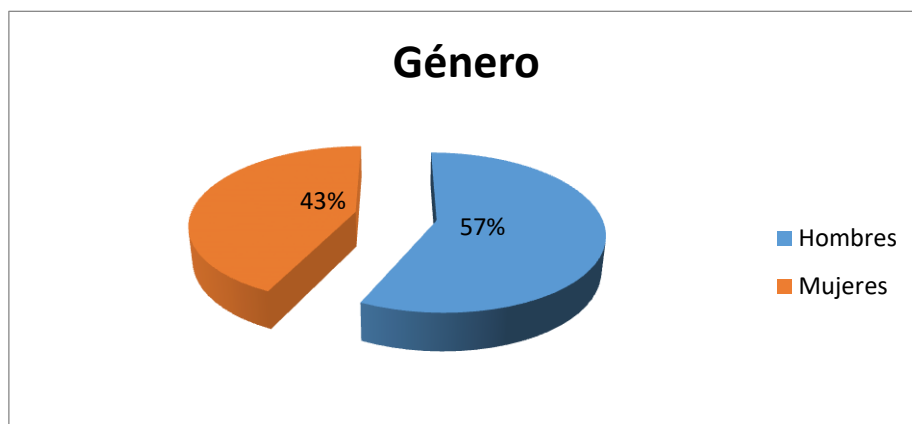
  

EVENTO NF	FECHA	QUIMIOTERAPIA	FASE DE QTX	UCQT	DÍAS AL NADIR	T <sup>o</sup>	HB	PLT	LEU	NEU	MONOS	PCT	PCR	CULTIVOS	DX
1	23/11/15	ICE-TEMOZOLAMIDA	INDUCCIÓN	06/11/15	17	39°	9.3	20000	800	100	100	0.07	--	---	NSF
2	23/01/16	ICE-TEMOZOLAMIDA	INDUCCIÓN	19/01/16	10	38°	9.0	10000	400	140	0	0.08	41.7	STREPTOCOCCUS MITIS	B
3	13/02/16	ICE-TEMOZOLAMIDA	INDUCCIÓN	19/01/16	25	38.3°	13.5	61000	500	10	70	0.11	36.5	STAPHYLOCOCCUS HOMINIS	B
4	07/07/16	ICE-TEMOZOLAMIDA	INDUCCIÓN	26/06/16	11	38°	9.4	6000	200	30	0	0.13	43.2	E.COLI	B
5	29/08/16	ICE-TEMOZOLAMIDA	INDUCCIÓN	22/08/16	11	38.3°	9.5	35000	300	10	0	2.59	200	E.COLI BLEE	B
6	24/10/16	ICE-TEMOZOLAMIDA	INDUCCIÓN	10/10/16	14	39°	8.2	18000	300	90	10	1.69	168	E.COLI	N+GEPI

• QT: QUIMIOTERAPIA, UCQT: ULTIMO CICLO DE QUIMIOTERAPIA, T<sup>o</sup>: TEMPERATURA, HB: HEMOGLOBINA, PLT: PLAQUETAS, LEU: LEUCOCITOS, NEU: NEUTROFILOS, MONOS: MONOCITOS, PCT: PROCALCITONINA, PCR: PROTEINA C REACTIVA, DX: DIAGNÓSTICO FINAL, NSF: NYF SIN FOCO, B: BACTEREMIA, N: NEUTROPENIA, GEPI: GASTROENTERITIS INFECCIOSA

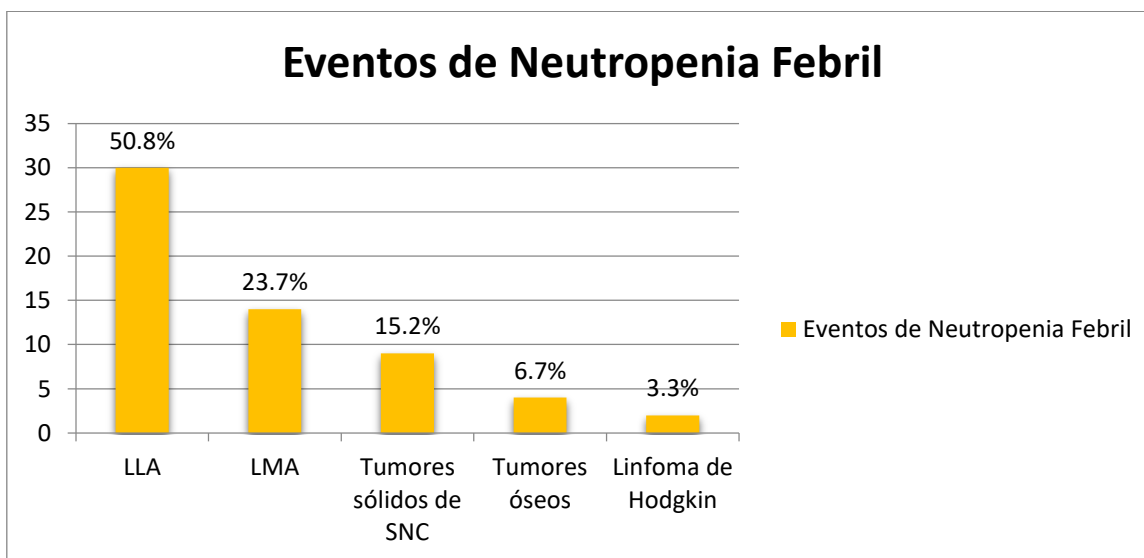
**Tabla 3.** Ejemplo de tabla de recolección de datos por paciente

En el periodo de estudio, se encontraron 53 pacientes en total, de los cuales 30 fueron hombres (57%) y 23 mujeres (43%) (Gráfico 1).



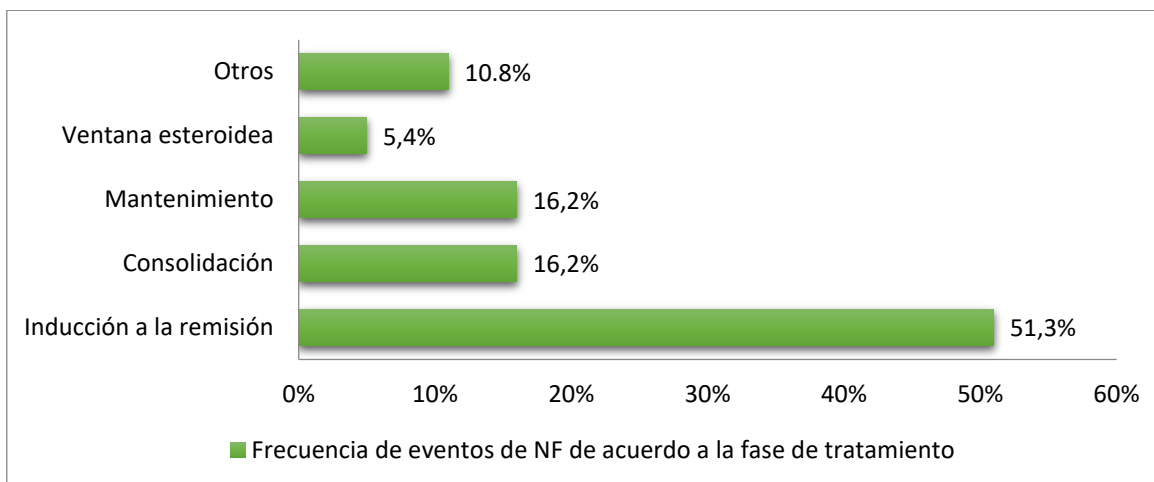
**Gráfico 1.** Pacientes pediátrico-oncológicos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, en el periodo septiembre de 2013 a mayo 2017

La mayoría de los eventos de neutropenia febril se registró en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) (50.8%), seguido de leucemia mieloide aguda (LMA) (23.7%), tumores sólidos de sistema nervioso central (SNC) (15.2%), tumores óseos (6.7%), linfoma de Hodgkin (3.3%) (Gráfico 2).



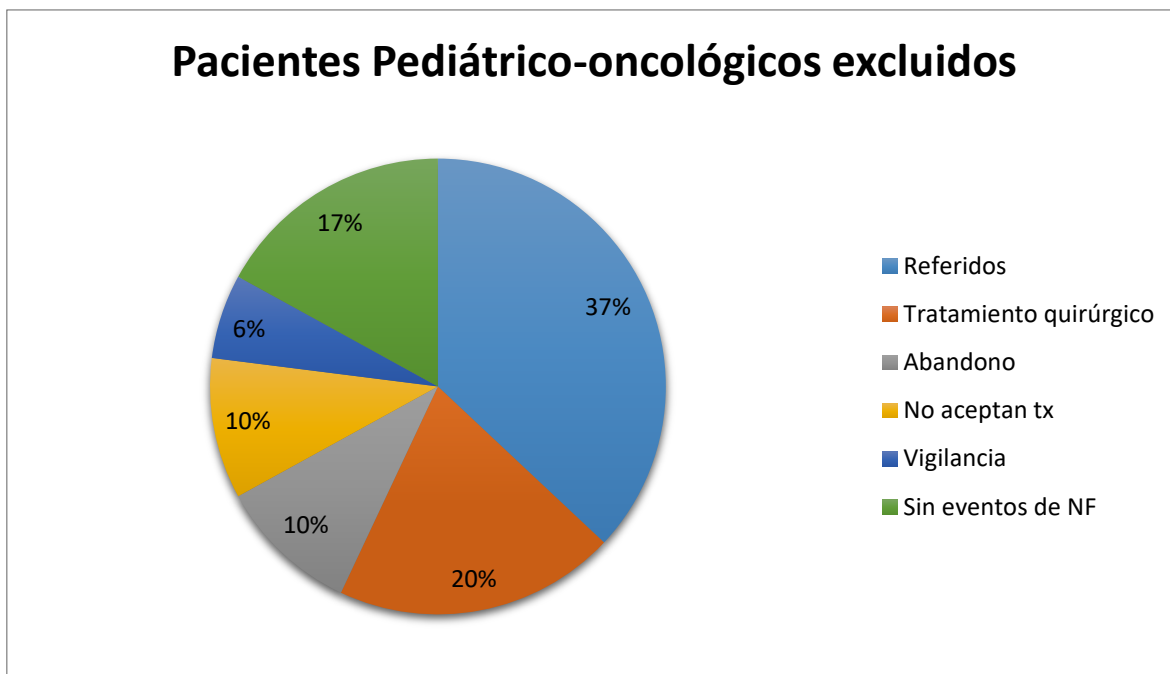
**Gráfico 2.** Frecuencia de eventos de neutropenia febril, de acuerdo al tipo de cáncer

La fase de quimioterapia en que mayormente se presentaron los eventos de NF fue inducción a la remisión 51.3%, consolidación en 16.2%, mantenimiento 16.2% y ventana esteroidea 5.4%; el 10.9% restante corresponde a ciclos de quimioterapia como adyuvancia y neoadyuvancia en el tratamiento de tumores sólidos (Gráfico 3).



**Gráfico 3.** Fase de quimioterapia en que se presentaron los eventos de neutropenia febril

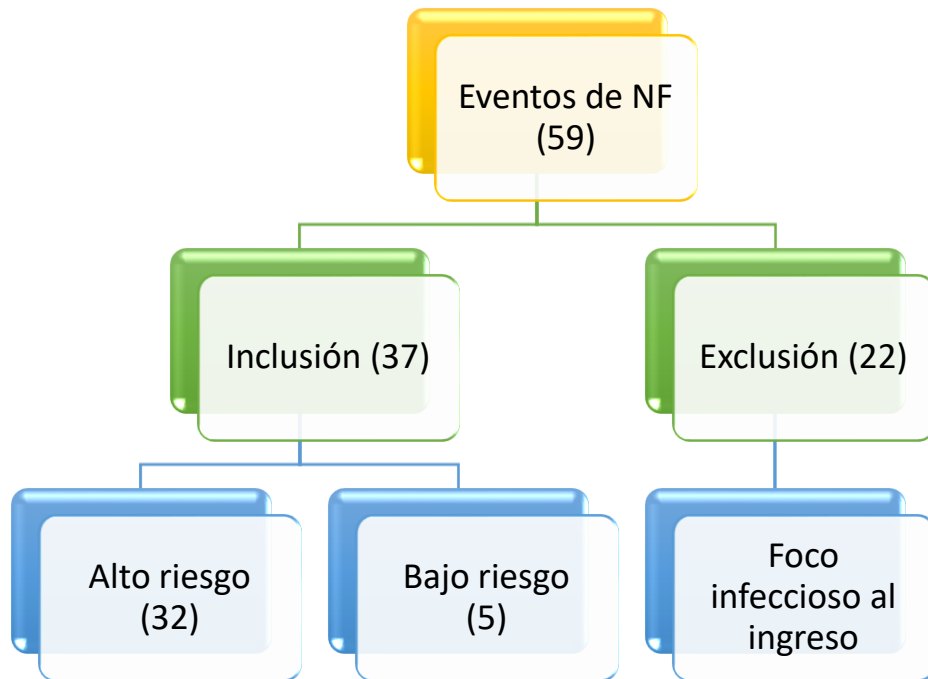
De los 53 pacientes pediátrico-oncológicos, se excluyeron 30 de ellos por los siguientes motivos: 11 pacientes (37%), fueron diagnosticados en nuestro hospital y referidos a otra unidad médica para continuar manejo, 6 pacientes (20%) sólo ameritaron manejo quirúrgico y están en vigilancia, 3 pacientes (10%) abandonaron tratamiento, 3 pacientes (10%) no aceptaron tratamiento, y 2 pacientes (6.6%) se encuentran en vigilancia; los otros 5 pacientes (17%), a pesar de haber recibido tratamiento y llevar seguimiento en nuestro hospital nunca han presentado eventos de neutropenia febril (Gráfico 4).



**Gráfico 4.** Características de los pacientes pediátrico-oncológicos excluidos del estudio

De los 23 pacientes que contaron con criterios de inclusión, se reportaron 59 eventos de neutropenia febril, de los cuales se excluyeron 22 por presentar foco infeccioso al ingreso. Ninguno de los eventos excluidos fue por falta de datos en el expediente electrónico (Figura 3).

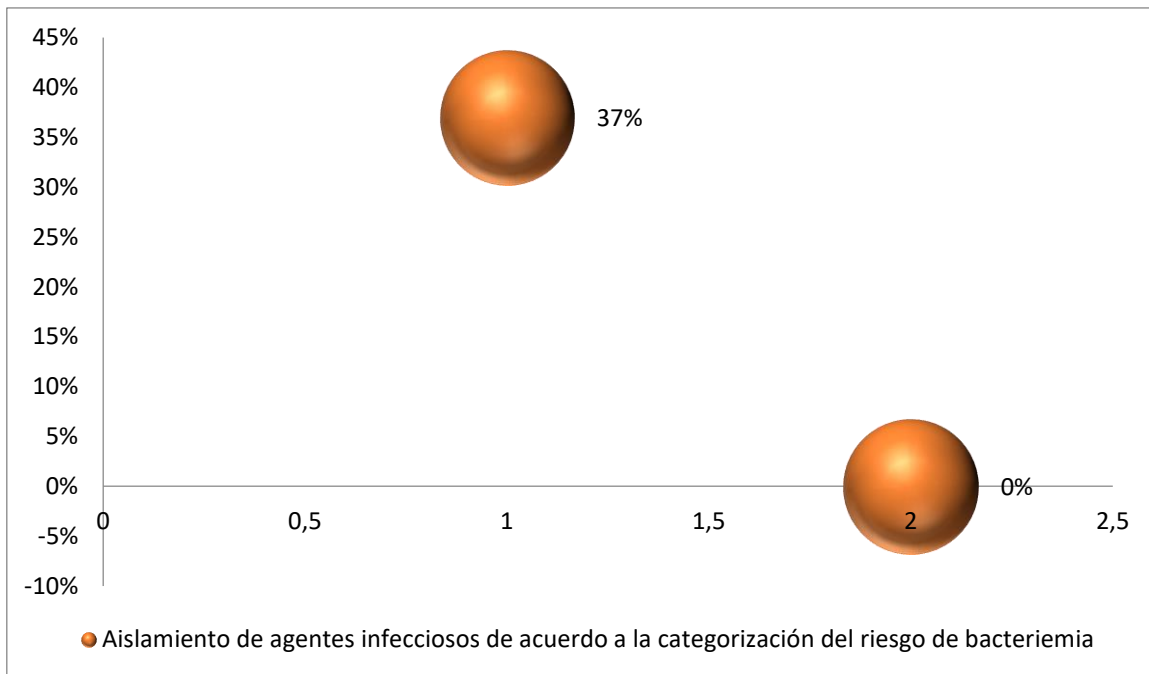
Se registraron 37 eventos de neutropenia febril que contaron con criterios de inclusión, de los cuales se clasificó a 32 de ellos como de alto riesgo y sólo 5 como bajo riesgo para IBI (Figura 3), de acuerdo con las variables que se analizaron.



**Figura 3.** Clasificación de los eventos de neutropenia febril registrados en los pacientes pediátrico-oncológicos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, en el periodo septiembre de 2013 a mayo 2017

Dentro de los eventos de NF, 14 fueron asociados a bacteriemia primaria con aislamiento de agente infeccioso en los hemocultivos iniciales (37%), todos ellos fueron clasificados como eventos de NF de alto riesgo, no hubo aislamiento en los eventos de NF clasificados como de bajo riesgo (Gráfico 5).



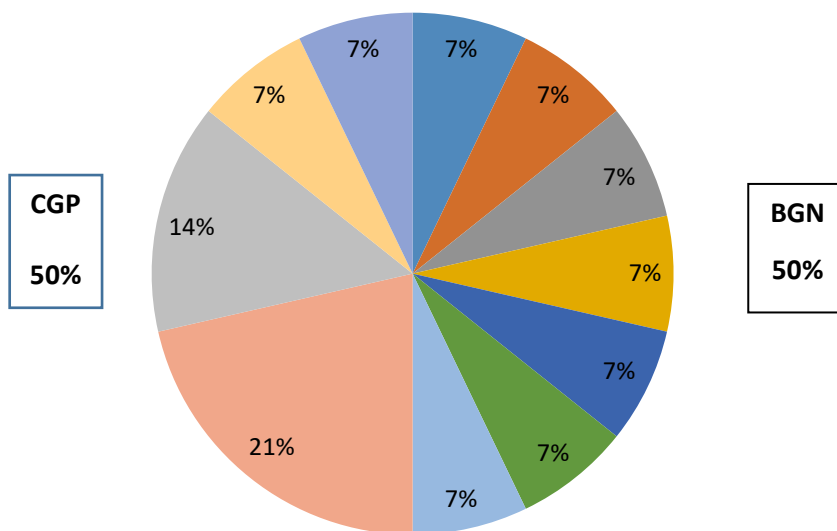


**Gráfico 5.** Porcentaje de agentes infecciosos aislados en eventos de NF de acuerdo a la clasificación del riesgo para bacteriemia.

De los agentes infecciosos que se aislaron fueron bacilos gram negativos en 50% de los casos y cocos gram positivos en 50% (Gráfico 6).

## Agentes infecciosos aislados en pacientes oncológicos con NF

- |  |   |   |
|--|---|---|
| <span style="color: blue;">■</span> <i>Escherichia coli</i>              | <span style="color: orange;">■</span> <i>Escherichia coli BLEE</i>    | <span style="color: gray;">■</span> <i>Salmonella Typhi</i>         |
| <span style="color: yellow;">■</span> <i>Klebsiella pneumoniae</i>       | <span style="color: blue;">■</span> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>     | <span style="color: green;">■</span> <i>Enterobacter cloacae</i>    |
| <span style="color: lightblue;">■</span> <i>Capnocytophaga sputigena</i> | <span style="color: peachpuff;">■</span> <i>Staphylococcus aureus</i> | <span style="color: lightgray;">■</span> <i>Streptococcus mitis</i> |
| <span style="color: gold;">■</span> <i>Staphylococcus hominis</i>        | <span style="color: lightblue;">■</span> <i>Leuconostoc Lactis</i>    |   |



**Gráfico 6.** Frecuencia de agentes infecciosos aislados de pacientes pediátrico-oncológicos con NF de alto riesgo, en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, en el periodo septiembre de 2013 a mayo 2017. BGN: Bacilos Gram negativo; CGP: Cocos Gram positivo

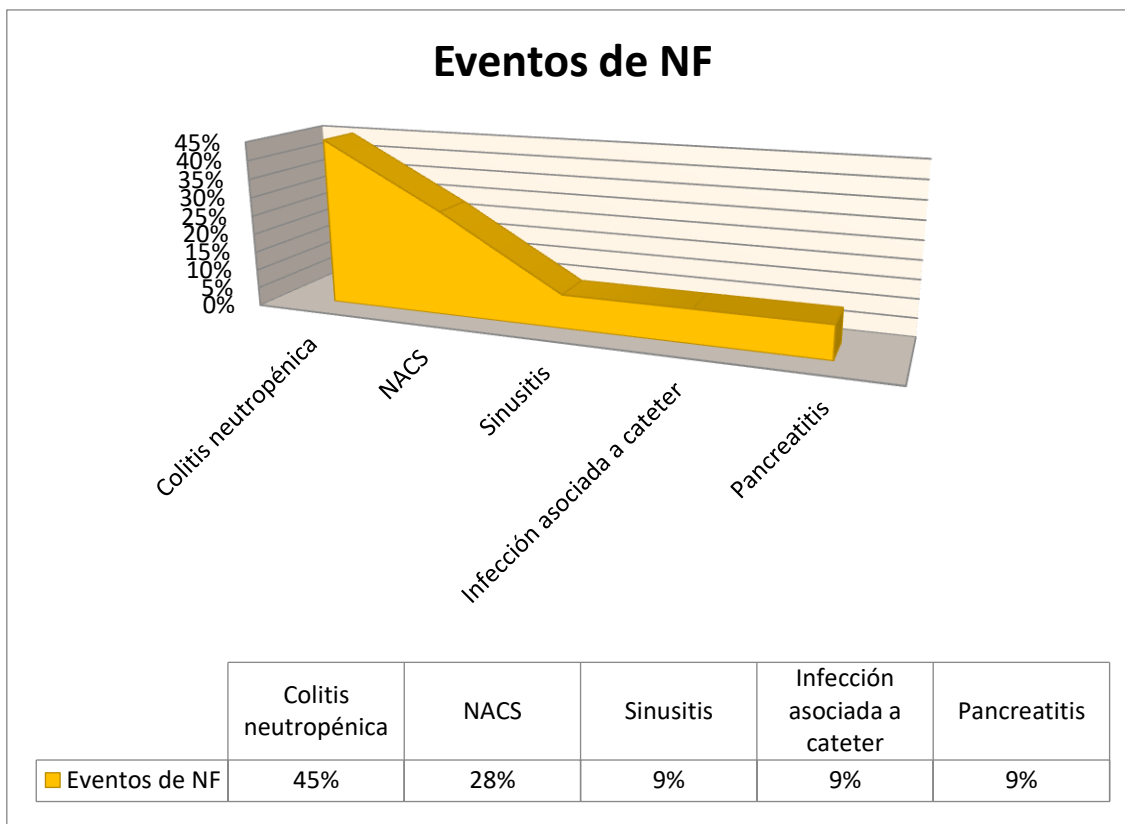
Los agentes infecciosos aislados se reportan en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Frecuencia de agentes infecciosos aislados en hemocultivos de pacientes con neutropenia febril

<b>Bacilos Gram negativo</b>	# casos	%	<b>Cocos Gram positivo</b>	# casos	%
<i>Escherichia coli</i>	1	7	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	21
<i>Escherichia coli</i> BLEE	1	7	<i>Streptococcus mitis</i>	2	14
<i>Salmonella Typhi</i>	1	7	<i>Staphylococcus hominis</i>	1	7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	7	<i>Leuconostoc lactis</i>	1	7
<i>Pseudomonas aeuriginosa</i>	1	7			
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	7			
<i>Capnocytophaga sputigena</i>	1	7			

Se reportaron 3 defunciones, una de ellas sin aislamiento de agente infeccioso y las otras dos asociadas a bacteriemia por bacilos gram negativos (*Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*).

En 11 casos de los eventos de NF se desarrolló foco infeccioso durante la hospitalización, con mayor frecuencia colitis neutropénica en 45% de los casos, (uno de ellos con aislamiento de *Clostridium difficile*); neumonías asociadas a la atención de salud en 27% de los casos, sinusitis 9%, infección asociada a catéter 9% y pancreatitis 9% (Gráfico 6). En los casos en que se requirió nuevo abordaje de foco infeccioso a los 4 días de continuar febriles por no haber respondido al tratamiento empírico inicial, no se tuvo aislamiento de agente infeccioso en los hemocultivos.



**Gráfico 6.** Foco infeccioso que desarrollaron los pacientes con neutropenia y fiebre durante la hospitalización. \* NACS: Neumonía asociada a cuidados de la salud.

## DISCUSIÓN

La NF es un problema de salud que aqueja a los pacientes oncológicos sobre todo aquellos con neoplasias hematológicas, como leucemia linfoblástica aguda, y generalmente posterior a recibir quimioterapia altamente aplasante, como es en fase de inducción a la remisión, lo cual se demostró con base en los resultados obtenidos de este trabajo.

El porcentaje de bacteriemias en los eventos de NF que se reportó en nuestro trabajo de investigación (37%), fue mayor al reportado en Guías Internacionales, que va de 15 a 25%.<sup>1</sup> Los agentes etiológicos identificados en las bacteriemias de los pacientes con episodios de NF incluyen tanto cocos gram positivos como

bacilos gram negativos.<sup>3</sup> De acuerdo con los reportes en las últimas décadas, se observó un cambio en la epidemiología de las infecciones en pacientes con NF, de acuerdo con los factores de riesgo, con predominio de cocos gram positivos, con frecuencia entre 59 y 70%.<sup>1,4,6</sup> Sin embargo, los agentes infecciosos que se aislaron en nuestra población pediátrica de pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre fue 50% cocos gram positivos y 50% bacilos gram negativos; por frecuencia predominó *S. aureus* en 21%, seguido de *S. mitis* en 14% de los casos y el resto de los agentes infecciosos con frecuencia de 7% fueron: *S. hominis*, *E. coli*, *E. coli BLEE*, *S. typhi*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *C. sputigena* y *L. lactis*. En estudios realizados en Santiago de Chile, entre los años 1999 y 2003, en un grupo de pacientes pediátricos con NF, catalogados de alto riesgo de infección bacteriana invasora, se detectaron cultivos positivos en 50% de los episodios. En nuestra población se tuvo aislamiento en 37% de los eventos de NF, todos catalogados como de alto riesgo; no hubo aislamiento en eventos de bajo riesgo, aunque la cantidad de pacientes fue muy reducido, sin embargo, correlaciona con los datos descritos en las Guías Internacionales, en las que reportan que el aislamiento bacteriano en episodios con bajo riesgo de infección invasora fue mínimo (2%)<sup>3,7</sup>

En los eventos de NF que no presentaron aislamiento de agente infeccioso en los hemocultivos iniciales y ameritaron revaloración a los 3 a 5 días posteriores al inicio de manejo antibiótico empírico, por continuar febriles, no se tuvo aislamiento de microorganismos en los hemocultivos; sino nuevos focos infecciosos sobre todo colitis neutropénica en 45% de los casos y neumonía asociada a cuidados de la salud en 28%, en menor porcentaje sinusitis, infección asociada a catéter y pancreatitis.

Como se mencionó anteriormente, de acuerdo a un estudio de casos y controles que se realizó en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" para valorar la mortalidad en pacientes con LLA que cursaban con NF, se demostró que la mortalidad era mayor en pacientes que cursaban con bacteriemia por enterobacterias (54%) como *P. aeruginosa* (34%), *E. coli* (34%) y *K. pneumoniae* (11%),<sup>8</sup> lo que coincide con los resultados de esta revisión; los pacientes que

fallecieron presentaron bacteriemias por bacilos gram negativos, con aislamiento de *K. pneumoniae* y *E. cloacae*.

## CONCLUSIONES

En esta revisión realizada en pacientes del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, se encontraron datos distintos a los reportados en las Guías Internacionales de fiebre y neutropenia de la Infectious Diseases Society of America (IDSA), Consenso de la Sociedad Chilena de Infectología y Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología pediátrica. Los agentes infecciosos aislados tuvieron incidencias que variaron considerablemente conforme a lo reportado en la literatura Internacional, los cocos gram positivos tuvieron una incidencia de 50% en nuestra revisión, al igual que los bacilos gram negativos; en cambio, el porcentaje reportado en Guías Internacionales es 59 - 70%, y 36% respectivamente. Sólo en uno de los casos se aisló *Pseudomonas aeruginosa*, sin embargo no tuvimos aislamiento de *Acinetobacter*, así como tampoco se tuvo aislamiento de hongos en las revaloraciones. La antibioterapia empírica debe ir orientada de acuerdo a la categorización del riesgo, y con base en los resultados obtenidos en esta investigación, la mayoría de los pacientes es catalogado como de alto riesgo. Debido a la baja incidencia de *Pseudomonas aeruginosa* y bacterias multirresistentes, podría considerarse el inicio de tratamiento empírico con ceftriaxona para cubrir bacilos gram negativos y dicloxacilina para cubrir *Staphylococcus aureus*; en caso de inestabilidad hemodinámica se podrá considerar uso de vancomicina o carbapenémico. Por la epidemiología de los microorganismos hospitalarios, no se justifica uso de aminoglucósido y hasta el momento tenemos otras alternativas a las quinolonas las cuales se usan poco en pediatría por los efectos secundarios a nivel óseo. En los pacientes catalogados como de bajo riesgo, se valorará la antibioterapia empírica oral con amoxicilina + clavulanato, cefuroxima o ciprofloxacino.

## **PERSPECTIVAS**

Con base en el conocimiento de los microorganismos prevalentes que se reportaron en pacientes pediátricos con cáncer, neutropenia y fiebre, se pretende realizar una guía de referencia local para el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, con el fin de orientar un tratamiento empírico adecuado a la epidemiología de la población.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Paganini H, Santolaya de P ME, Álvarez M, Araña RMJ, Arteaga BR, Bonilla A, Caniza M, Carlesse F, López LP, Dueñas de CL, de León T, del Pont JM, Melgar M, Naranjo L, Odio C, Rodríguez M, Scopinaro M. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev Chil Infect 2011; 28(Supl 1):10-38.
2. Meckler G, Lindemulder, S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. Emerg Med Clin N Am 2009; 27:525-544.
3. Santolaya de P ME, Rabagliati Br, Bidart HT, Payá GE, Guzmán DAM, Morales IR, Braun JS, Bronfman FL, Ferrés GM, Flores PC, García CP, Letelier SLM, Puga LB, Salgado MC, Thompson ML, Tordecilla CJ, Zubieta AM. Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. Rev Chilena Infect 2005; 22(supl 2):S79-S113.
4. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities change of the currently isolated pathogens. Clin Infect Dis 2004; 39:S25-S31.

5. Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. *Lancet* 2002; 359(9308):723-725.
6. Bow E J, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients. A meta-analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* 2002; 94:3230-3246.
7. Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CL, Becker A, King A, Mosso C. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:538-543.
8. Correa VM, Coria LJJ, Morales AJJ, Gómez BD, Reyes LA. Factores de riesgo de mortalidad en un evento de neutropenia y fiebre en niños con leucemia. *Revista de enfermedades infecciosas en pediatría*. 2005; XVIII(73):23-29.
9. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad I, Rolston KV, Young JAH, Wingard JR. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Practice Guideline CID* 2011; 52:e56-e93.
10. Cárdenas CR. Trasplante de médula ósea. *Medigraphic* 2000; 7(2):68-72.
11. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18(16):3038-3051.



12. Rackoff WR, Goning R, Robinson C, Kreissman SG, Breitbart PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14(3):919-924.
13. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18(5):1012-1019.
14. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol* 2000; 111(4):1093-1102.
15. Hernando S, Hernández R, Sánchez MA, López MA, Durán I, Robles L, Cortés FH, Paz AL. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer* 2004; 100(11):2462-2469.
16. Lutfiye O, Ayper S, Nuran S, Osman E, Nezahat G. Procalcitonin and C-reactive protein in differentiating to contamination from bacteremia. *Braz J Microbiol* 2014; 45(4):1415-1421.
17. Stryjewski GR, Nylén ES, Bell MJ, Snider RH, Becker KL, Wu A, Lawlor C, Dalton H. Interleukin-6, interleukin-8, and a rapid and sensitive assay for calcitonin precursors for the determination of bacterial sepsis in febrile neutropenic children. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(2):129-135.

18. Katz JA, Mustafa MM, Bash RO, Cash JV, Buchanan GR. Value of C-reactive protein determination in the initial diagnostic evaluation of the febrile neutropenic child with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(9):708-712.
19. Person L, Soderguit B. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol* 2005; 74:297-303.
20. Pulsipher MA. Pediatric-specific guidelines for fever and neutropenia: a catalyst for improving care and focusing research. *J Clin Oncol* 2012; 30(35):4292-4293.
21. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Guía para el manejo de neutropenia asociada a fiebre en pacientes con cáncer posterior a Quimioterapia. Revisión 2011 (<http://himfg.com.mx/interior/guias.html>).
22. Jun HX, Zhixiang S, Chun W, Harryanto RA, Ranuhardy D, Tamura K, Matsumoto T, Lee DG, Purushotaman V, Lim V, Ahmed A, Hussain Y, Chua M, Ong A, Liu CY, Hsueh PR, Lin SF, Liu YC, Suwangool P, Jootar S, Picazo JJ. Clinical guidelines for the management of cancer patients with neutropenia and unexplained fever. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26(suppl:2):S128–S132.
23. Rivas LR, Best AC, Fernandez FYM, Oejo RA, Batista GB, Vidal GVM, Cornejo JP, Bonifaz TA, Kassack PJJ, Pérez ROJ, Lobato ME, Zapata CNP, Cervera CEE, Badell LJA, Sosa QLIS, Castillo RH. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. *Rev Hematol Mex* 2014; 15 (Supl. 2):S207-S268.
24. Cuervo MSI, Bermúdez CD, Enciso L, Gómez RJC, Castillo JS, Sánchez R, Ballesteros MP, Buitrago G, Gamboa OA, Acosta S, Rivas PP, Quevedo R,

- Arroyo CP, Díaz JA. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia posquimioterapia de alto riesgo. *Rev Colomb Cancerol* 2014; 18(4):186-196.
25. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastav DK, Gaur A. Etiology and Clinical Course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31(9):623-629.
26. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, Laverdière M, Schwarzer AP, Segal H, Seymour F, Szer J, Sanche S. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006; 43:447-459.
27. West DC, Marcin JP, Mawis R, He J, Nagle A, Dimand R. Children with cancer, fever, and treatment-induced neutropenia. Risk factors associated with illness requiring the administration of critical care therapies. *Pediatr Emerg Care* 2004; 20(2):79-84.
28. Cisneros HJM, Cobo RJ, Pujol RM, Rodríguez BJ, Salavert LM. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25(2):111-130.
29. Carreras E, Mensa J. Neutropenia febril: pasado, presente y futuro. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(Supl. 5):2-6.
30. Fiser RT, West NK, Bush AJ, Sillos EM, Schmidt JE, Tamburro RF. Outcome of severe sepsis in pediatric oncology patients. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(5):531-536.

31. Tamburro R. Pediatric cancer patients in clinical trials of sepsis: factors that predispose to sepsis and stratify outcome. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:S87-S91.
32. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st Century. *Cancer* 2005; 103(6):1103-1113.
33. Dufort y AG. Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril. *Arch Pediatr Urug* 2009; 80(1):37-41.
34. Segal CH, Baden LR, Casper C, Dubberke E, Freifel AG, Gelfand M. Prevention and treatment of cancer related infections. *Clinical Practice Guidelines in Oncology NCCN* 2009;2, [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
35. Paisley JW, Lauer BA. Pediatric blood cultures. *Clin Lab Med* 1994; 14(1):17-30.