



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN
"LA RAZA"
SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA

FRECUENCIA DE LOS EPISODIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN NIÑOS CON
TUMORES SÓLIDOS EN EL HOSPITAL GAUDENCIO GÓNZALEZ GARZA DEL CMN LA
RAZA DE ENERO A JUNIO DEL 2020.

Número de Registro 2021-3502-037

TESIS:

Que para obtener el título de:
Médico Pediatra

PRESENTA

Dra. Laura Graciela Mejía Navarro

ASESOR DE TESIS

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

ASESORES ASOCIADOS:

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix
Dr. Miguel Ángel Villasis Keever

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2020



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.

IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

Matrícula: 99011334

Servicio: Oncología pediátrica

Adscripción: Jefa de Oncología Pediátrica HG del CMN la Raza

Dirección: Av. Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 55 44 63 33 33

Correo: s311276@hotmail.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Laura Graciela Mejía Navarro

Matrícula: 97161763

Residente del tercer año de pediatría medica del HG CMN la Raza

Dirección: Av. Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 722 549 4710

Correo: laugracemed@gmail.com

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix

Matrícula: 10251642

Servicio: Oncología pediátrica

Adscripción: Enc. División de Pediatría del HG del CMN la Raza

Dirección: Av. Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 555 451 0690

Correo: polosan@infosel.net.mx

Dr. Miguel Angel Villasis Kever

Investigador Titular A

Asesor metodológico

Matrícula: 8758077

Servicio: Unidad de Investigación Clínica CMNSXXI

Adscripción: Unidad de Investigación Clínica CMNSXXI

Dirección: Av. Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 55 40 67 28 32

Correo: miguel_villasis@hotmail.com

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
HOJA DE FIRMAS**

DRA. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMÍREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE
MÉDICO ONCÓLOGO PEDIATRA JEFA DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FÉLIX
JEFA DE LA DIVISION DE PEDIATRIA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA LAURA GRACIELA MEJIA NAVARRO
MEDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRIA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER
INVESTIGADOR TITULAR A UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA CMNSXXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502,
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101

FECHA **Miércoles, 10 de marzo de 2021**

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **FRECUENCIA DE LOS EPISODIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN NIÑOS CON TUMORES SÓLIDOS EN EL HOSPITAL GAUDENCIO GÓNZALEZ GARZA DEL CMN LA RAZA DE ENERO A JUNIO DEL 2020**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3502-037

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Guillermo Carasaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

INDICE	5
RESUMEN	6
ANTECEDENTES	8
JUSTIFICACION	28
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
OBJETIVO GENERAL	29
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
HIPOTESIS	29
MATERIAL Y MÉTODOS	30
DEFINICION DE VARIABLES	31
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	31
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	33
CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
RECURSOS	33
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIÓN	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ANEXOS	42
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	42

RESUMEN

FRECUENCIA DE LOS EPISODIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN NIÑOS CON TUMORES SÓLIDOS EN EL HOSPITAL GAUDENCIO GÓNZALEZ GARZA DEL CMN LA RAZA DE ENERO A JUNIO DEL 2020.

Autores: Anaya-Aguirre Susana, Mejía-Navarro Laura, Sánchez-Félix Sandra, Villasis-Keever Miguel Ángel.

Introducción:

Se define neutropenia como un conteo absoluto de neutrófilos menor de 1.000 células/mm³; un conteo de 500 células/mm³, o menos, se considera de alto riesgo para el desarrollo de infecciones. La mayor posibilidad de infección se presenta en aquellos pacientes con neutropenia severa o profunda, definida como el conteo absoluto de neutrófilos de 100 células/mm³ o menos.

Las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) definen fiebre como una temperatura oral aislada mayor que 38,3°C, o 38,0°C mantenida al menos durante una hora.

Objetivo General:

Conocer la frecuencia de los episodios de fiebre y neutropenia en niños con tumores sólidos del Servicio de oncología Pediátrica en el Centro Médico Nacional La Raza.

Objetivos específicos:

Describir la frecuencia de los episodios de fiebre y neutropenia por sexo y tipo de tumor sólido

Determinar el tiempo de intervalo entre la aparición de la fiebre y la aplicación del antibiótico

Determinar el foco infeccioso y aislamiento del microorganismo en sangre.

Material y métodos:

Lugar donde se desarrollará el estudio: Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del mes de Noviembre del 2020 a Enero del 2021.

Diseño de estudio: Estudio descriptivo, observacional. Serie de casos clínicos.

Población de estudio: Pacientes pediátricos con diagnóstico de tumor sólido que sean hospitalizados por un episodio de neutropenia febril durante los meses de enero a junio del 2020.

Análisis estadístico. Es una serie de casos clínicos, retrospectivo, de los pacientes pediátricos con tumor sólido atendidos en el hospital por un episodio de neutropenia febril en el periodo de enero a

junio del 2020. Los resultados se describirán utilizando SPSS; tablas, promedios y medianas con sus rangos intercuartílicos o promedio y desviación estándar según la naturaleza de cada variable.

RESULTADOS

Durante los meses de enero a junio del 2020 se hospitalizaron 28(17.9%) pacientes por fiebre y neutropenia en el servicio de oncología pediátrica, del CMN La Raza, Hospital General Gaudencio González Garza, de un total de 156 pacientes que se encontraban activos en quimioterapia durante los meses de enero a junio del 2020.

Fueron 18(64.2%) hombres y 10(35.7%) mujeres, la edad de presentación en promedio fue de 7.2 años (87.2 meses). De estos 23(82.1%) pacientes se encontraban con estado nutricional normal, 3(10.7%) de ellos tenían desnutrición crónica de primer grado y 2(7.1%) de ellos desnutrición crónica de segundo grado. Por el tipo de tumor sólido fue neuroblastoma 7(25%), tumor neuroectodérmico primitivo 6(21.4%), osteosarcoma 5(17.8%), rhabdomyosarcoma 4(14.2%), retinoblastoma 4(14.2%), sarcomas de partes blandas 2(7.1%).

Seis pacientes (21.4%) tuvieron infecciones asociadas, predominaron los gérmenes Gram negativos, dos infecciones fueron una Klebsiella aislada en sangre periférica, dos por infecciones asociadas a catéter venoso central por Enterobacter cloacae, otra fue una infección de vías urinarias por E. coli, y la última fue una infección de vías urinarias por Pseudomonas pero esta última la paciente tenía una comorbilidad asociada una fistula urétero-cutánea.

La cuenta de neutrófilos al ingreso de los pacientes en 14 de ellos se encontró < 500 cel/mm³, y 14 pacientes < 100 células /mm³, lo que se traduce a que la mitad de ellos tuvieron una neutropenia profunda o grado 4. Dos de ellos tuvieron neutropenia prolongada. Para recuperación de su neutropenia recibieron filgrastim, así como antibióticos como ceftazidima y amikacina. Solo 6(21.4%) pacientes tuvieron diferimiento del siguiente ciclo de quimioterapia y uno por que se complicó con un colon neutropénico, además de ambos padecer de neutropenia prolongada, afortunadamente todos los pacientes se recuperaron y egresaron a su domicilio sin complicaciones.

CONCLUSION

La frecuencia de fiebre y neutropenia en el servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza en un periodo de 6 meses fue del 17.9%. Siendo más frecuente en los hombres con un 64.2%. El tumor en el que más se detectó episodio de fiebre y neutropenia fueron en los niños con linfoma no hodgkin sin embargo como nuestra población de estudio es solo tumores sólidos, el neuroblastoma fue el tumor sólido con más episodios de fiebre y neutropenia, el tiempo promedio entre la aparición de la fiebre estando en el servicio de urgencias y el inicio de antibióticos fueron en promedio 6 horas, por lo que ya se establecieron medidas para la hora dorada y pueda administrarse el antibiótico dentro de la primera hora. Se concluye que los gérmenes gram negativos son los más frecuentemente aislados en los niños con tumores sólidos que desarrollan fiebre y neutropenia.

ANTECEDENTES

Las infecciones son la mayor causa de morbi-mortalidad en pacientes con cáncer.^{1, 2} En ellos la neutropenia es el principal factor que condiciona la susceptibilidad a infecciones fúngicas y bacterianas.³ La cuál puede ser secundaria a la enfermedad de base (leucemia, aplasia o infiltración medular) o asociado a la toxicidad hematológica inducida por la radiación o por los fármacos citostáticos empleados en el tratamiento.^{3, 4}

Epidemiología:

El cáncer representa la primera causa de muerte por enfermedad entre los 5 y 15 años de edad en América Latina; con una incidencia de 12 a 14 casos por cada 100'000 niños, el equivalente a 500 a 600 casos nuevos por año.^{2, 4}

La presencia de neutropenia febril (NF) constituye una complicación frecuente y una emergencia infecto-oncológica en estos niños.² Se estima que aproximadamente un tercio de los niños que reciben tratamiento con quimioterapia desarrollan fiebre durante el período de mielosupresión lo que equivale a tres episodios de neutropenia febril por año.⁴

La tasa de complicaciones infecciosas en estos pacientes es del 25 a 30%,⁵ siendo las infecciones bacterianas invasivas (IBI) la complicación más frecuente, conformando el 85-90% de los casos.^{2, 6} Sin embargo, este riesgo no es homogéneo, por lo que el sobre-tratamiento de episodios de bajo riesgo es común.^{5, 7}

Se estima, que el internamiento obligado de estos pacientes resulta en hospitalización prolongada de más de 75% de los niños, sin tener una infección grave; exponiéndolos al desarrollo de resistencia bacteriana, infecciones nosocomiales, efectos adversos a medicamentos, disminución de la calidad de vida del niño y alto costo económico para las instituciones.⁴

Por si fuera poco, la NF también está asociada a reducciones de dosis y retrasos o suspensión en la aplicación de quimioterapia, lo que puede afectar el resultado final del tratamiento oncológico.⁸

Finalmente, la mortalidad asociada a NF por infección se reporta en 2 a 3% en niños, siendo mayor en los pacientes con episodios de NF de alto riesgo.² Estas cifras incrementan hasta 50% en pacientes que no recibieron valoración oportuna y tratamiento antimicrobiano durante las primeras 48 horas de iniciado el cuadro.⁴

El objetivo de la evaluación del riesgo de infección en estos pacientes es predecir el riesgo de complicaciones graves para determinar la necesidad de ingreso hospitalario y tratamiento antimicrobiano intravenoso.^{5, 7} Así como la discriminación de pacientes con bajo riesgo en busca de disminuir la tasa de sobre-tratamiento.⁹

Factores de riesgo que condicionan la susceptibilidad a infecciones en los pacientes con cáncer: ³

♣ **Enfermedad de base:** los pacientes con padecimientos hematológicos malignos (como linfoma, leucemia y el trasplante de células hematopoyéticas) tienen mayor riesgo de padecer neutropenia grave y prolongada secundaria a quimioterapia, en comparación a los pacientes con tumores sólidos.^{3, 9-10}

Se ha observado que, de los pacientes con tumores sólidos sólo 10-50% desarrollan NF en al menos un ciclo de quimioterapia, mientras que más de 80% de los pacientes con malignidades hematológicas desarrollan NF en al menos un ciclo de quimioterapia, alcanzando tasas de mortalidad de hasta 11%.^{4, 8}

Esto se debe a que el diagnóstico de leucemia reconoce un daño medular *per se* lo cual dificulta la recuperación hematológica después del uso de quimioterapia intensiva, exacerbando así la persistencia de la neutropenia.^{6, 9} Lo mismo se ha observado en tumores sólidos no controlados o con infiltración a los órganos hematopoyéticos.¹¹

♣ **Tipo de terapia:** La mielosupresión es el principal efecto adverso de la gran mayoría de los agentes quimioterapéuticos, los cuales afectan negativamente al sistema hematopoyético ya sea por acción directa sobre la médula ósea (al ser un tejido con alta tasa de replicación), indirectamente al influir en el microambiente de la misma o bien, al interactuar con las células o los factores que regulan la hematopoyesis.^{1,3,12}

Cada esquema de quimioterapia tiene su propio nadir (punto máximo de mielosupresión); sin embargo, en términos generales, el período de mayor riesgo para el inicio de la neutropenia es 7-10 días luego de la última dosis de quimioterapia mientras que la recuperación suele presentarse 5 días después del mismo.^{1,4}

Sin embargo, cada quimioterapéutico, así como cada régimen de quimioterapia, conllevan diferentes riesgos de mielotoxicidad. Son considerados esquemas de alto riesgo aquellos que producen una NF en una proporción >20%, siendo ejemplos: el uso de esquemas con arabinósidos de citosinas a altas dosis, el trasplante de células hematopoyéticas; los esquemas BEACOPP, ICE, ACT, BEP, entre otros.^{3-5, 8,13}

Por si fuera poco, al igual que el cáncer, la quimioterapia no sólo produce mielosupresión, sino además compromete otros aspectos inmunológicos incluyendo la inmunidad humoral, celular y la función de las células fagocíticas.¹¹

♣ **Intensidad y duración de la neutropenia,** como ya se mencionó, la neutropenia constituye la principal causa de riesgo de infección. Este riesgo incrementa con la severidad y duración de la misma.^{3,11} Se ha demostrado que el riesgo de infección inicia con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a 1000/mm³, presentándose hasta en el 100% de los casos en los pacientes cuyo recuento se encuentra por debajo de 100/mm³.^{1, 6, 11}

En cuanto a la duración, los pacientes con periodos de neutropenia <7 días tienen un riesgo menor de desarrollar infecciones y responden mejor a la terapia antimicrobiana empírica en comparación a

aquellos con neutropenia prolongada (>7-10 días), considerándose ésta un factor de peor pronóstico.^{9, 11, 14}

♣ **Alteración de las barreras naturales** (piel, gastrointestinal, respiratorio, urinario): Las complicaciones de piel y mucosas son frecuentes en los pacientes oncológicos. La dermatitis por contacto; derivada de la presencia de secreciones orgánicas (orina, excremento, bilis, etc.), adhesivos (telas adhesivas, cintas hemostáticas, etc.), apósitos (gasas, hidrocoloides, plásticos adherentes, pañales desechables, etc.), medicamentos tópicos (jabones desinfectantes, cloruro de benzalconio, solución de yodo, etc.) y finalmente sondas, cánulas y catéteres o drenajes, que están hechos de material contactante (látex, caucho, silicón, etcétera) es de las complicaciones más frecuentes.^{3,10}

Del mismo modo, son frecuentes las lesiones derivadas de traumatismos como las úlceras por presión (predominantes en pacientes postrados por compromiso neurológico o estado crítico), mucositis secundaria a la quimioterapia, fisuras anales como resultado de la defecación difícil, hematomas secundarios a punciones para la obtención de muestras o colocación de catéteres periféricos y la traslocación bacteriana favorecida por procedimientos invasivos (como la colonoscopia y el enema baritado).^{2,10-11}

♣ **Desnutrición**, contribuye a la disfunción e insuficiencia leucocitaria. Por si misma, la desnutrición condiciona leucopenia y neutropenia por alteración de la médula ósea así como disfunción de los fagocitos por disminución de la quimiotaxis, de la actividad opsónica y del potencial bactericida.^{3,13}

A su vez, el déficit de nutrientes, afecta la inmunidad mediada por células, condicionando linfopenia y atrofia de órganos linfoides, disminución de C3 y hormonas tímicas (como la timulina) razón por la que las pruebas de hipersensibilidad cutánea (p. eje, PPD) producen respuestas pobres (falsos negativo). Mientras que la inmunidad mediada por anticuerpos puede estar normal o sobre-estimulada, exceptuando la actividad por IgA la cual suele estar disminuida.¹³

♣ **Colonización de flora bacteriana: ***

Los agentes etiológicos que con mayor frecuencia se aíslan en los pacientes con NF son los propios de la flora endógena y varían según el sitio geográfico, instituciones, patología de base y terapia utilizada.¹¹

Entre los gérmenes más frecuentemente aislados destacan los bacilos Gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa* 5%, *Escherichia coli* 26% y *Klebsiella pneumoniae* 10%) en hasta 85% de los casos,^{8, 11, 15} seguidos por los cocos Gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Enterococcus*) que llegan a aislarse entre un 20 y 70% de acuerdo a la serie considerada e incrementan en porcentaje en relación al uso de catéteres y otros dispositivos invasivos.^{2, 4,11}

Los microorganismos que se han relacionado con enfermedad se presentan en función de la alteración inmunológica inducida por el tratamiento quimioterapéutico.¹¹ De tal suerte, defectos en la inmunidad

humoral generan susceptibilidad a bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B y *Neisseria meningitidis*.³

Mientras que defectos en la inmunidad celular condicionan susceptibilidad a infecciones por hongos y bacterias intracelulares (como *Listeria sp*, *Salmonella* y *M. tuberculosis*) la cual se encuentra principalmente en pacientes con linfomas o en tratamiento inmunosupresor como quimioterapia, radiación y corticoesteroides.^{3,4}

Por su parte, entre los agentes fúngicos aislados destaca la *Cándida spp* (p. ej.: *C. albicans* 50%, *C. parapsilosis* 17%, *C. tropicalis*), seguido de *Aspergillus spp* (p. ej.: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*). Mientras que 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.²⁻³

En tanto a las infecciones por virus, la infección por herpes simple (VHS) afecta la boca y/o el tracto digestivo en forma secundaria a la administración de la quimioterapia (Qt). Mientras que las reactivaciones de infección por citomegalovirus (CMV) son raras. Los virus respiratorios, tales como virus sincitial respiratorio (VRS), influenza (Flu), adenovirus (ADV), parainfluenzae (ParaFlu) y metapneumovirus humano (MPVH) afectan frecuentemente a los pacientes con NF en relación a un patrón estacional.^{2,4,16}

Definiciones:

El signo principal en los pacientes con cáncer es la **fiebre**, la cual se define como una temperatura oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o axilar $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ de manera aislada o $\geq 38^{\circ}\text{C}$ al menos en 2 ocasiones en 24 horas con al menos 1 hora de diferencia o mantenida por más de 1 hora.^{2,3,7,11,12,17,18}

La fiebre puede presentarse en diversas condiciones en el paciente con cáncer; ya sea como manifestación clínica de la enfermedad oncológica, por liberación de citosinas en la lisis tumoral o como efecto secundario de algunos fármacos (ARA-C), transfusión de hemocomponentes o reacciones alérgicas.^{4,11,19}

Sin embargo, debido a que la reacción inflamatoria del niño con compromiso inmunológico es escasa o está ausente, el paciente no focaliza adecuadamente las infecciones; por lo que la fiebre puede ser el único indicador de infección grave y, dado el alto riesgo de morbi-mortalidad que conlleva, el paciente oncológico con fiebre debe considerarse infectado hasta demostrar lo contrario.^{2,4,11,19}

Para su abordaje, los pacientes oncológicos con procesos febriles se pueden clasificar en 4 categorías³:

- A) No neutropénicos: su abordaje inicial comprende el interrogatorio, exploración física y la toma de cultivos. Considerándose el inicio de antibiótico sólo en caso de apariencia tóxica o foco infeccioso identificado.

- B) Con catéteres centrales. El protocolo de estudio inicial debe incluir además hemocultivos, la tinción de Gram de secreción purulenta. El uso de antibiótico estará indicado de acuerdo al estado general; iniciando tratamiento con ceftriaxona y en caso de sepsis se ampliará el espectro de cobertura con vancomicina. Sólo en caso de datos clínicos de tunelización estará indicado el retiro del catéter.
- C) Esplenectomizados: dado que estos pacientes deben mantenerse con tratamiento profiláctico permanente a base de β -lactámico, debido al riesgo de infección por bacterias encapsuladas. En presencia de procesos febriles, el abordaje inicial deberá incluir la toma de cultivos y el ajuste antimicrobiano a base de ceftriaxona-vancomicina, por el riesgo de patógenos resistentes.

D) Pacientes con neutropenia febril:

Se define la **neutropenia** como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1.500/ μ l, y se clasifica en: leve (de 1500 a 1000/ μ l), moderada (de 1000 a 500/ μ l), grave o severa (<500/ μ l) y profunda (< 100/ μ l).^{4, 11, 16} En términos de riesgo infeccioso, algunas guías definen a la neutropenia en el paciente hemato-oncológico como un RAN <500/ μ l o <1,000/ μ l en la expectativa de que disminuirá a \leq 500 neutrófilos/ μ l en las siguientes 48 h.^{6, 8, 15, 18}

De cualquier forma, aunque el número de neutrófilos es inversamente proporcional al riesgo infeccioso, otros factores modulan este riesgo, como: la duración de la neutropenia y el recuento de monocitos (RAM) <100cél/ μ l, el cual representa un predictor de riesgo de bacteremia e infección bacteriana significativa además de expresar, del mismo modo que el recuento de las plaquetas y los neutrófilos, el estado de recuperación medular tras la administración de quimioterapia.^{3, 7, 11, 9, 16}

Cabe mencionar que los pacientes con leucemia de reciente diagnóstico, aún sin haber recibido quimioterapia, pueden tener recuentos celulares elevados debido a la presencia de blastos en sangre periférica. Aunque estos niños no cumplan estrictamente con la definición de neutropenia, el tratamiento antimicrobiano empírico deberá iniciarse ante la presencia de fiebre, foco clínico y/o signos de sepsis debido a la disfunción inmunológica *per se*.²

Infección bacteriana invasora (IBI): Incluye todas las infecciones bacteriémicas (SNC, osteoarticular, endocarditis, etc.) o localizadas (pulmonar, abdominal, renal, tejidos blandos profundos) y excluye infecciones superficiales de piel y mucosas.¹⁶

Se considera que un niño tiene una "IBI demostrada", 10-20% de los casos, si cumple alguno de los siguientes criterios: (1) Presencia de bacteriemia, definida por la obtención de \geq 1 hemocultivos positivos, con la excepción del aislamiento de *Staphylococcus coagulasa* negativo, para lo cual se requieren \geq 2 hemocultivos positivos y / o 2) un cultivo positivo de un sitio generalmente estéril (p. ej., catéter permanente, orina, LCR).^{7, 18}

Se considera que un niño tiene "IBI probable" si, en ausencia de un cultivo positivo presenta: (1) hallazgos clínicos y de laboratorio que sugieran fuertemente la presencia de sepsis (50% de los casos)

y/o (2) compromiso focal de órganos (p. ej., tiflitis o celulitis sin un patógeno aislado) en un niño con inestabilidad hemodinámica y malestar grave (20-30%).^{7, 18}

Sepsis, se define como una respuesta sistémica a una posible infección; manifiesta por una perfusión orgánica alterada que se caracteriza por hipoxemia, niveles elevados de lactato plasmático, oliguria y/o cambios agudos del estado neurológico.⁷

Protocolo de diagnóstico

El abordaje inicial del paciente con NF tiene por objetivo realizar una categorización de riesgo, detectar posibles focos de infección, y orientar hacia la etiología del episodio con el fin de brindar un tratamiento óptimo y oportuno.^{2, 3} Éste incluye:

Historia clínica completa: El interrogatorio inicial debe contemplar tipo de enfermedad de base y quimioterapia recibida; predicción del tiempo de neutropenia (fecha de administración de quimioterapia); infecciones padecidas antes de la consulta y/o hospitalizaciones previas; antecedentes epidemiológicos de enfermedades transmisibles; y profilaxis o tratamientos antimicrobianos recibidos.^{2, 3}

Exploración física minuciosa y repetida, con toma de signos vitales, en búsqueda de datos de respuesta inflamatoria sistémica o sepsis grave y focos de infección; con especial atención en sitios de punción (accesos vasculares, sitios de aspirado de médula ósea, periungueal), mucosas (oral, encías, faringe, esófago, periné, ano) y síntomas respiratorios.^{2, 3, 4, 5, 11, 20}

En pacientes neutropénicos los datos clínicos de inflamación (edema, calor, rubor) pueden no ser remarcables no obstante el dolor suele estar preservado. Por lo que ante la presencia de dolor localizado habrá de considerarse como un sitio potencial de infección.^{3, 10}

El protocolo de estudio inicial debe incluir:

- ✓ **Citometría hemática** con fórmula leucocitaria para comprobar la presencia y grado de neutropenia con control cada 24 a 48h según la condición y evolución del paciente.^{2, 3, 15, 17}
- ✓ **Pruebas de función renal y electrolitos séricos**, de especial importancia en pacientes con datos de deshidratación o choque, antecedente de falla renal o que recibirán fármacos potencialmente nefrotóxicos.²
- ✓ **Pruebas de función hepática:** Se deberán solicitar en aquellos pacientes con compromiso sistémico o clasificados como pacientes de alto riesgo.²
- ✓ **Proteína C reactiva (PCR) cuantitativa sérica:** Es un marcador de respuesta inflamatoria. Aumenta a partir de las 8 horas de comenzada la infección y alcanza su máximo entre las 24 y 72 horas de la misma. Es inespecífico, ya que su elevación correlaciona con la presencia de estados inflamatorios agudos y crónicos; ya sea infección, daño tisular quirúrgico o por efecto de la neoplasia en sí misma. Sin embargo, se considera un marcador muy sensible de infección ya que una cifra mayor a 90 mg/L es un predictor significativo de IBI.^{2, 4, 15, 17}

✓ **Procalcitonina y citoquinas:** Son marcadores sensibles y tempranos de la presencia de sepsis en niños con NF. La interleucina 8 (IL 8) > 200pg/ml al ingreso y > 300pg/ml a las 24 horas de evolución es un buen predictor de IBI así como de gravedad. Otras opciones en estudio, aunque no disponibles en la práctica clínica, son la IL-6, 10 y 2, la proteína de unión de lipopolisacárido y el factor de necrosis tumoral (TNF).^{2, 5}

Por su parte, la procalcitonina (PCT) tiene la ventaja de alcanzar su valor máximo a las 6 h del estímulo infeccioso y de ser un marcador muy específico, aunque poco sensible, capaz de diferenciar entre infección viral y bacteriana.^{4, 17} Los valores descritos con máxima sensibilidad y especificidad son <0,5 ng/mL para inflamación de origen no infeccioso y > 2 ng/mL para sepsis bacteriana, aunque es indicador de IBI con valores $\geq 0,5$ ng/ml.^{5, 21}

Se ha descrito que valores de PCT >5ng/mL tienen una sensibilidad del 99% y una especificidad del 78% para el diagnóstico de choque séptico. Por el contrario, su aclaramiento o disminución a las 48 h se relacionaría con un pronóstico favorable.²¹

✓ **Hemocultivos:** En todos los niños con NF se recomienda tomar una serie de al menos 2 hemocultivos periféricos, de punciones diferentes, separados cada uno de ellos por 20 minutos, y una serie de hemocultivos a través de cada lumen del catéter venoso central, en caso de tenerlo.² El volumen de muestra requerido según edad es: lactantes 2 cc, preescolares 4 cc, escolares y adultos 6-10 cc.^{15, 17, 22}

A pesar de ser el estudio de elección, se estima que sólo en 10 a 30% de los casos se logra un aislamiento microbiológico.⁴ Siendo los pacientes clasificados con NF de alto riesgo, en los que se obtiene un mayor porcentaje de cultivos positivos (hasta 92.5%).¹¹ Mientras que en los episodios de NF de bajo riesgo, la recuperación bacteriana es mínima (1-2%).¹⁵

✓ **Examen general de orina (EGO) y urocultivo:**^{3, 17} se ha comprobado que sólo entre el 4 a 10% de los pacientes con neutropenia profunda presentará piuria y hasta el 100% de los pacientes con urocultivos positivos puede encontrarse asintomático.^{2, 22} Por ello, no se recomienda utilizar la sintomatología y el EGO anormal como criterios de escrutinio para determinar la realización de urocultivos. Éstos deben realizarse en todos los pacientes como parte del protocolo inicial.^{20, 22}

La obtención de muestra se recomienda por chorro medio con técnica aséptica. No se recomienda la cateterización de la vía urinaria en los niños inmunocomprometidos por el riesgo de bacteriemia relacionada al procedimiento.^{2, 4, 22}

✓ **Radiografía de tórax:** a pesar de su baja sensibilidad tiene una gran disponibilidad por lo cual se recomienda para el abordaje inicial en pacientes con signos y/o síntomas respiratorios.^{2, 3} Algunas guías recomiendan que se realice en todos los pacientes con NF al ingreso, como un parámetro basal de evaluación y posteriormente, sólo ante la sospecha de neumonía.²

No obstante, actualizaciones reportan que menos del 3 a 5% de los pacientes asintomáticos a los que se les realiza una radiografía de rutina presentan datos compatibles con neumonía.²² Y aquellos en

los que se omitió el estudio de rutina, no presentan desenlaces adversos.²⁰ Por lo cual no está recomendado como un estudio de rutina.^{4,17,22}

Estudio etiológico en pacientes con sintomatología específica

En caso de factores de riesgo específicos y de acuerdo a los hallazgos clínicos se agregarán al protocolo los siguientes estudios:⁷

Cultivo de punta de catéter venoso central (CVC), en caso de retirarse. Se considera significativo un desarrollo mayor de 1.000 ufc/ml. Para el diagnóstico de bacteriemia asociada a CVC presenta una sensibilidad de 97.5% y una especificidad de 88%.²

Cultivo de secreción del sitio sospechoso en caso de herida o absceso.³ Considerar toma de biopsia o punción aspiración en caso de lesiones cutáneas (vesículas, úlceras, pústulas, nódulos) para estudio por anatomía patológica, microbiología y biología molecular, como tinción Tzank, cultivo viral o reacción de polimerasa en cadena (RPC) en sospecha de infección por *Herpes virus*.^{2,15}

Coprocultivo y test para toxina A y B de *Clostridium difficile*: Deberá tomarse en todos los pacientes que presenten diarrea o signos de enteritis.^{2, 4, 15, 17}

Punción lumbar para toma de LCR: para la realización de estudio citoquímico, tinción de Gram, cultivo y detección de antígenos en todo niño con datos neurológicos y sospecha de infección del SNC. Para su realización hay que descartar la presencia de hipertensión intracraneal así como garantizar un recuento plaquetario $>50'000\text{cél/mm}^3$.²⁻⁴

Cultivo de secreción nasofaríngea y/o Lavado bronco alveolar (LBA). Se recomienda ante la presencia de infiltrados refractarios, tardíos y difusos en aras de una adecuada orientación diagnóstica. Sugiriéndose realizar estudio microbiológico para búsqueda de bacterias, virus y hongos, de acuerdo a la orientación clínica y epidemiología local.^{2, 15}

Dado sus riesgos y complicaciones la biopsia pulmonar se reserva para casos particulares, como neumonía refractaria.^{2, 20}

Radiografía simple de abdomen es un estudio inespecífico, indicado sólo en pacientes con clínica sugerente de enteritis donde suele observarse distensión de las asas intestinales y neumatosis. Está contraindicado el uso de enema de bario o colonoscopia, por el riesgo de traslocación bacteriana.²

Ultrasonido abdominal: estudio ideal para el abordaje del paciente con signos sugerentes de tifitis (dolor abdominal, distensión, diarrea y/o vómitos) ya que permite medir el espesor de la pared intestinal. Un engrosamiento $>5\text{ mm}$ es diagnóstico, y $>10\text{ mm}$ se relaciona con mayor mortalidad por riesgo de perforación intestinal.²

Ecocardiografía: Se indica en pacientes con sospecha de endocarditis, y en todos los que tienen infección relacionada a CVC. Particularmente en pacientes con bacteriemia o fungemia, en búsqueda de focos secundarios.²

Tomografía axial computarizada: estudio de imagen con superior sensibilidad y especificidad, se considera la prueba ideal para el diagnóstico de las infecciones pulmonares bajas, infección fúngica profunda (sinusitis fúngica, candidiasis visceral) y tiflitis. Tiene como desventaja la exposición masiva a radiación y la necesidad de sedación o anestesia en niños.^{2,4}

Resonancia magnética (RM): Su principal utilidad es para el seguimiento de los pacientes con candidiasis diseminada crónica. Además, detecta nódulos pulmonares <1 cm de diámetro con sensibilidad de 100% y especificidad de 96%. Identifica infecciones fúngicas del SNC, cuando la TAC no arroja resultados positivos. Como desventajas, se encuentra el alto costo, la baja disponibilidad, la larga duración del estudio y la necesidad de anestesia.²

Una historia clínica y exploración física adecuadas permiten la localización del sitio de infección en aproximadamente 20% de los casos, en los cuales se aconseja iniciar un esquema antimicrobiano específico según el sitio localizado; esto disminuye costos, riesgo de sobreinfección y la resistencia antimicrobiana.^{11, 15}

No obstante, el 80% restante de los pacientes no tienen una causa identificada. En estos casos, la valoración de los factores de riesgo con los que cuenta un paciente con fiebre de origen inexplicado para IBI permite proporcionar a los pacientes un enfoque diagnóstico y terapéutico más racional y equiparable a la gravedad de cada uno de sus episodios de NF.^{2,3,4,9,11,15}

Clasificación del paciente con neutropenia febril

No todos los niños con NF tienen el mismo riesgo de morbilidad y mortalidad. Por ello, se han realizado múltiples estudios con el afán de definir, mediante parámetros clínicos y de laboratorio la probabilidad de cursar con una IBI en el contexto de un episodio de NF.^{9, 12, 20}

A modo de ejemplo, un estudio realizado por Rubin M and cols. en 600 niños con NF se definieron como pacientes de alto riesgo a aquellos con a) enfermedad primaria en no remisión; b) edad menor a un año; c) aparición de fiebre dentro de los primeros diez días o menos desde la aplicación de la quimioterapia; d) no evidencia de recuperación de la médula ósea, determinada por un RAN <100/mm³ o una cuenta plaquetaria <50'000/mm³.¹¹

Por su parte, el estudio de Rackoff et al. encontró que el riesgo de IBI estaba asociado con una fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ y un RAM <100/μl, factor que fue ratificado por el estudio de Klaasen, al cual se sumaba la presencia de comorbilidad y el hallazgo de radiografía de tórax anormal, como factores de alto riesgo para IBI al momento de ingreso.^{7, 9}

Hasta el momento, se han realizado al menos 25 estudios para la predicción de riesgo de IBI en niños con cáncer y NF. De ellos, sólo 6 esquemas de estratificación han sido validados (Tabla 1).^{20, 22} De cualquier modo, la selección de escala debe ajustarse al medio clínico-hospitalario tomando en cuenta la disponibilidad de biomarcadores así como de personal capacitado para su implementación.²⁰

Tabla 1. Escalas para la estadificación de bajo riesgo en NF, validadas en pediatría.

Factores Escala	Factores relativos al paciente-enfermedad	Factores asociados al episodio de NF	Riesgo de complicación infecciosa		Lugar de validación
			Bajo	Alto	
Rackoff	Ninguno	RAM	RAM >100/mL	TCH	USA
Alexander	Leucemia aguda Linfoma de Burkitt Enfermedad progresiva Recaída con afección a médula ósea	Hipotensión, taquipnea, hipoxia <94% Radiografía de tórax anormal Estado mental alterado Mucositis severa, Infección localizada Vómito, dolor abdominal Otras causas de hospitalización.	Ausencia de cualquier factor de riesgo	TCH	Reino Unido
Rondinelli	Catéter central (2) Edad ≤5años (1).	Infección localizada (4.5) Infección respiratoria superior (2.5) Fiebre (1) Hemoglobina ≤7g/dl (1)	Puntaje total <6	TCH	Brasil
Santolaya	Leucemia en recaída 7días posquimioterapia (Qt+7)	PCR ≥90mg/L Hipotensión Plaquetas (PLQ) ≤50'000	Sin factores o aislado Qt+7 PLQ ≤50'000		América latina
Ammann	Alteración médula ósea Catéter venoso central Leucemia células pre-B	Ausencia clínica de infección viral PCR ≥50mg/L, leucocitos ≤500/μL Hemoglobina >10g/dL	≤3 factores	TCH	Europa

Ammann	Qt más intensiva que el mantenimiento para LLA (4 puntos)	Hemoglobina >9g/dL (5) Leucocitos \leq 300/μL (3) Plaquetas \leq 50'000 (3)	Puntaje total <9	TCH	Europa
--------	---	---	------------------	-----	--------

NOTA: TCH trasplante de células hematopoyéticas, PLQ plaquetas, Qt quimioterapia, PCR proteína C reactiva, LLA leucemia linfoblástica aguda.

Fuente: Traducido y adaptado de *Lehrnbecher et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. J Clin Oncol 2017; 35:2082-2094.*

Entre las escalas validadas, Santolaya et al. propusieron un modelo de predicción de riesgo en niños con NF; el cual identifica 5 parámetros al momento del ingreso como factores de alto riesgo para IBI.¹⁵ Éstos, en orden de relevancia, son: concentración de PCR sérica >90mg/L, hipotensión arterial, leucemia en recaída, recuento de plaquetas <50.000 cél/μl e intervalo entre el término del último ciclo de Qt y el inicio de la fiebre <7 días. (Tabla 2).^{2,7}

Tabla 2. Modelo propuesto por Santolaya de P. et al. Criterios de alto o bajo riesgo de infección bacteriana invasiva (IBI) en episodios de neutropenia febril (NF).

Riesgo	Alto	Bajo
Criterios de clasificación	Presencia de 2 o más factores cualquiera	Ausencia de factores de riesgo
Presencia de alguno de los siguientes de manera aislada	PCR >90mg/L Hipotensión Alguno de los siguientes tipos de cáncer: leucemia en recaída, LLA de alto riesgo, LMA, linfoma no Hodgkin B de células grandes, Neuroblastoma etapa IV, recaída de tumores sólidos.	Plaquetas <50'000/mm ³ <7 días desde la última Qt

Fuente: Adaptado de *Santolaya de P. et al. Tratamiento selectivo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Rev Chil Infect 2004; 21 (3): 213-222.*

Años más tarde, el mismo grupo identificó tres variables independientemente asociadas con sepsis grave presentes en las primeras 24 h de hospitalización: 1) edad \geq 12 años; 2) PCR \geq 90 mg/L (también encontrada en el estudio anterior) y 3) IL-8 \geq 300 pg/mL.⁴

Como resultado la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica realizó un consenso para un modelo de predicción de riesgo de sepsis con determinación de factores al ingreso y a las 24 horas de evolución que clasifica a los pacientes en 2 categorías:

1) Bajo riesgo, corresponde a los pacientes con NF con $\leq 10\%$ de riesgo de presentar una IBI y 2) Alto riesgo, determinado por la presencia de 2 o más de los siguientes factores²

- ♣ Edad >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 la duración de la neutropenia >7 días.
- ♣ Fiebre >39°C axilar.
- ♣ Signos clínicos de sepsis.
- ♣ Compromiso respiratorio y/o intestinal.
- ♣ Co-morbilidad asociada.
- ♣ RAN ≤ 100 céls/mm³
- ♣ RAM ≤ 100 céls/mm³
- ♣ Plaquetas $\leq 50'000$ céls/mm³
- ♣ Proteína C reactiva sérica ≥ 90 mg/L
- ♣ Interleucina-8 >300pg/mL
- ♣ Presencia de bacteremia.

Posteriormente, se han realizado estudios a fin de determinar a partir de cuántos factores de riesgo es posible predecir qué niños con NF tienen mayor probabilidad de desarrollar complicaciones infecciosas graves.¹¹ Utilizando el mismo modelo propuesto por Santolaya de P. et al. se encontró que la IBI se presentaba en un 2%, 17%, 48%, 75% y 100% de los episodios de NF en pacientes con 0, 1, 2, 3 y ≥ 4 factores de riesgo, respectivamente.⁷

Con estos parámetros se determinó que, un niño tiene alto riesgo de IBI, si presenta ≥ 2 factores de riesgo, o un solo factor de riesgo si este es PCR >90mg/L, hipotensión arterial o leucemia en recaída. Del mismo modo, se considera que un niño tiene bajo riesgo en ausencia de factores de riesgo o si presenta recuento plaquetario $\leq 50'000$ /mm³ o recepción de quimioterapia en los últimos 7 días, de manera aislada.^{4,7}

La validación de estos datos mostró que el modelo de predicción creado obtuvo una sensibilidad de 92%, especificidad 76%, valor predictor positivo 82% y valor predictor negativo de 90%.²

Por su parte, el estudio de Rubin M and cols. encontró que la presencia de 2-4 factores de riesgo brindan una sensibilidad de 100% y una especificidad de 62.2% para la identificación del riesgo de IBI, la cual incrementa a 93% a partir de la presencia de ≥ 5 factores riesgo. En ambos casos el valor predictivo negativo fue de 100%, mientras que el valor predictivo positivo fue 66.1% para 2-4 factores y del 76.4% para ≥ 5 factores, con una exactitud global de la prueba de 78 y 94.3%, respectivamente. En cuanto a la mortalidad, se encontró que el 95% de los niños fallecidos presentó ≥ 8 factores de riesgo de IBI al momento de su ingreso.¹¹

Inicio temprano de terapia antibiótica empírica de amplio espectro: ³

De manera unánime, las guías señalan que todos los niños con NF deben ser hospitalizados en aislamiento protector para recibir tratamiento antimicrobiano empírico intravenoso (IV) con cobertura de amplio espectro, de manera inicial.^{2, 10, 11, 15} Con inicio del antibiótico en la primera hora desde que es valorado en la sala de urgencias.^{4, 10-11} Ya que las infecciones en este tipo de hospederos progresan rápidamente y pueden ocasionar la muerte.²

No obstante, la selección del tratamiento antimicrobiano debe basarse en las características epidemiológicas institucionales y el riesgo de IBI del paciente.²

Neutropenia febril de alto riesgo

Todos los pacientes categorizados como de alto riesgo deben recibir un *régimen de antimicrobianos con actividad anti-Pseudomonas, Gram positivos y Gram negativos*.^{2, 3, 20} La recomendación como tratamiento inicial es un β lactámico con acción anti-*Pseudomonas* en monoterapia como cefalosporinas de tercera o cuarta generación (ceftazidima, cefepime), penicilinas (piperacilina/tazobactam o ticarcilina/ácido clavulánico) y los carbapenémicos (imipenem o meropenem) como fármacos de 2da línea.^{2-5,8,22-23}

La terapia combinada con un aminoglucósido (amikacina o tobramicina) tiene por objetivo ampliar el espectro antibacteriano para Gram negativos, incrementar el efecto bactericida y reducir la emergencia de cepas resistentes durante el tratamiento.^{2, 3, 11, 22}

Las guías recomiendan reservar la adición de un segundo agente o un glucopéptido en pacientes inestables, cuando se sospecha una infección resistente o en centros con patógenos con una alta tasa de resistencia.^{20, 22} No bien, estrictamente no se ha comprobado el beneficio de la terapia combinada frente a la monoterapia y es posible que se relacione con una mayor cantidad de efectos adversos, fundamentalmente nefrotoxicidad.^{2, 5, 18, 22}

La elección de antibióticos de segunda línea debe ser en base a la flora predominante y la susceptibilidad bacteriana.^{2,3} La administración de β lactámicos con acción anti estafilocócica (oxacilina/dicloxacilina/cefazolina) así como el uso de glucopéptidos (vancomicina o teicoplanina) en la terapia empírica inicial debe basarse en la vigilancia epidemiológica local, debido al riesgo de emergencia de cepas resistentes (p. ej.: *Enterococcus* spp).^{2,15} Un estudio demostró que el no usar vancomicina en el tratamiento empírico inicial no influye en la morbi-mortalidad de pacientes con NF pero sí asocia con más efectos adversos.^{2,18,20}

En pacientes con foco clínico evidente se recomienda adicionar a la terapia de amplio espectro antibacteriano, el fármaco más indicado según el foco existente (Tabla 3).¹⁵ De tal modo, se recomienda el uso de carbapenémicos como monoterapia inicial de primera línea solamente en casos de sepsis de origen abdominal; infección por *Bacillus cereus*; pacientes gravemente enfermos y antecedente de administración parenteral de alguna cefalosporina de tercera generación en los siete días previos.²

Tabla 3. Tratamiento antimicrobiano recomendado en niños con neutropenia febril en presencia de foco clínico

Localización	Antimicrobianos	Nota
Catéter vascular	Incluir cloxacilina o vancomicina	Uso prudente de vancomicina
Cavidad orofaríngea	Adición antianaerobios	Ideal penicilina
Esófago:	Adición anfotericina B Considerar aciclovir	Requiere biopsia y cultivo
Enteral:	Incluir cefalosporinas 3ª g	En sospecha de tiflitis considerar metronidazol
Cutánea:	Incluir cloxacilina Considerar metronidazol Ceftazidima + amikacina	En celulitis perianal En ectima gangrenoso
Ótica	Cefalosporina 3ª g	Cultivo oído medio
Sinusal:	Cloxacilina + cefalosporina 3ª g Considerar antianaerobios Considerar antifúngicos	Requiere cultivo senos paranasales por punción (<i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i>)
Pulmonar consolidante	Cloxacilina + cefalosporina 3ª g	
Pulmonar intersticial	Adición macrólidos y cotrimoxazol	Requiere LBA
Urinario:	Incluir aminoglicósido o cefalosporina 3ª g	
Meningea:	Cefalosporina 3ª g + ampicilina + aminoglicósido	Considerar <i>Listeria monocytogenes</i>
Osteoarticular:	Cloxacilina + cefalosporina 3ª g	Uso adecuado vancomicina

Fuente: Santolaya de P. et al. *Tratamiento selectivo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Rev Chil Infect 2004; 21 (3): 213-222.*

De igual modo, el uso de vancomicina se recomienda sólo en: pacientes con NF de alto riesgo y compromiso hemodinámico; foco de infección específico (endocarditis, artritis séptica, osteomielitis aguda) o de piel y tejidos blandos (celulitis extensa, miositis, fascitis necrosante, mucositis grave, exantema escarlatiniforme), clínica de infección asociada a CVC de larga duración o válvula de derivación de SNC, colonización o antecedente de infección en los tres últimos meses por *S. pneumoniae* resistente a cefalosporinas y *S. aureus* resistente a meticilina. La presencia de un CVC en el paciente no debe constituir, *per se*, motivo para el uso empírico de vancomicina.^{2, 4, 15-18,23}

El esquema antimicrobiano debe ser modificado de acuerdo al estado clínico del paciente y resultado de cultivos. Sin embargo, algunas literaturas recomiendan que pese a tener un aislamiento bacteriano, se deberá mantener un esquema que cubra bacilos Gram negativos y cocos Gram positivos hasta que el RAN sea $> 500/\text{mm}^3$.^{3, 15}

La cobertura antifúngica empírica debe iniciarse en todo paciente con neutropenia profunda y fiebre persistente por más de 3 a 7 días luego de al menos 72 horas de manejo con antibióticos de amplio espectro.^{2, 3, 8,19, 23}

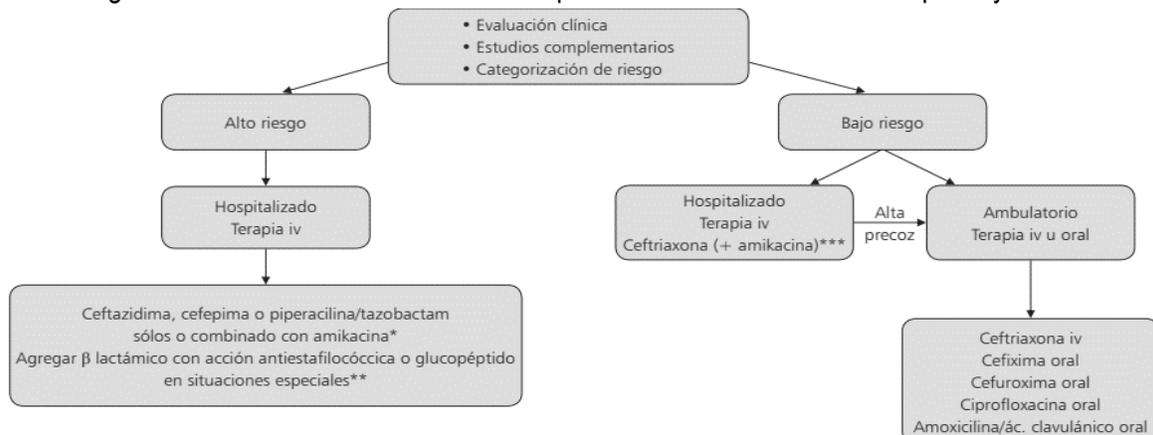
Neutropenia febril de bajo riesgo:

En pacientes con NF de bajo riesgo se recomienda tratamiento intrahospitalario las primeras 24 a 48 horas con ceftriaxona con/sin amikacina. No se recomienda el uso empírico de cefalosporinas ni penicilinas con acción anti-*Pseudomonas*, así como de carbapenémicos, ya que el riesgo de infección por éste agente es <5%.^{2, 4, 15}

Al término de éste periodo se revalorara al paciente. De persistir con criterios de bajo riesgo podrá progresarse a tratamiento ambulatorio con antimicrobiano vía oral (con ciprofloxacino en monoterapia o combinado con cefixima, amoxicilina/ácido clavulánico o cefuroxima) o con antimicrobianos intravenosos de empleo cada 24 horas (ceftriaxona).^{2, 15, 20, 22}

Finalmente, se recomienda la administración de la primera dosis de antibiótico vía oral de manera intrahospitalaria con el fin de garantizar la tolerancia al medicamento previo al egreso.²⁰ (Fig. 1)

Figura 1. Tratamiento antimicrobiano empírico inicial del niño con neutropenia y fiebre.



Fuente: Paganini H, Satolaya M, et al. 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.

Tratamiento de la neutropenia

La administración profiláctica de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) reduce la incidencia, duración y severidad de la neutropenia de 6 a 3 días y por ende reduce el riesgo de las infecciones asociadas.^{5, 6, 8, 19}

En efecto, se debe estimar el riesgo de NF antes del inicio de la quimioterapia, teniendo en cuenta diferentes factores como; el tipo de tumor, esquema de quimioterapia empleado, características del paciente o la intención del tratamiento a fin de valorar el uso de G-CSF, el cual está indicado en las siguientes situaciones:^{5,19}

- A. *Profilaxis Primaria*: se recomienda el uso rutinario en pacientes con alto riesgo de desarrollar NF como sucede con la administración de esquemas quimioterapéuticos con riesgo $\geq 20\%$, presencia

de neutropenia severa (RAN $<100/\text{mm}^3$) o prolongada (>10 días) y en aquellos con quimioterapia de riesgo intermedio (10-20%) que en caso de desarrollarla tienen riesgo de presentar complicaciones severas como alto riesgo de mortalidad por edad, mal estado general, cirugía extensa reciente (sobre todo si ha habido resección intestinal o hay herida abierta residual), desnutrición severa o comorbilidades importantes.^{5,8,19}

No está indicado el tratamiento profiláctico es quemas con riesgo $<10\%$ ^{5, 8} exceptuando los siguientes casos:

- B. *Profilaxis Secundaria*: en pacientes que han presentado NF asociada a ciclos previos de quimioterapia o si la intención del tratamiento con G-CSF es curativa, es decir, con el fin de evitar retrasos y reducciones de dosis en los ciclos subsecuentes, los cuales podrían dañar los resultados globales del tratamiento quimioterapéutico.^{5, 8, 19}
- C. *Profilaxis Terciaria*: se administra el G-CSF junto con el tratamiento antibiótico en pacientes con NF en los que se prevea un alto riesgo de complicaciones asociadas a la infección y tengan factores de mal pronóstico.¹⁹

Aunque el tratamiento con G-CSF en la NF disminuye la duración de la hospitalización y el tiempo hasta la recuperación de los neutrófilos, no se ha asociado con un beneficio en la supervivencia global de los pacientes.^{5, 8}

La dosis es de 5-10mcg/Kg/ día (dosis máxima de 300mcg) por vía subcutánea, 24-72 horas después de finalizar el ciclo de quimioterapia, en el caso de la profilaxis primaria y secundaria. Y el tratamiento se mantiene hasta que se alcanza un RAN $>500-1.000/\text{mm}^3$.^{16,19, 23}

Seguimiento del paciente con neutropenia febril

Todos los niños que cursan con NF deben ser evaluados en forma diaria hasta que el RAN sea ≥ 500 céls/ mm^3 y se encuentren sin fiebre.^{2, 15} 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.^{2, 4, 8}

La evolución se catalogará de acuerdo al estado hemodinámico, curva térmica, hallazgos del examen físico y evaluación de niveles séricos de PCR.^{2, 15}

En cuanto a la evaluación clínica se refiere que la media de duración de la fiebre en episodios de alto riesgo es entre 5-7 días y en episodios de bajo riesgo de 2-3 días.^{2,15}

Evaluación de laboratorio: Es recomendable la medición diaria de PCR sérica los primeros tres días de evolución. Mientras que la citometría hemática se realizará en general, y de acuerdo a evolución, cada 2 a 3 días, hasta que el RAN sea $> 500/\text{mm}^3$, RAM $> 100/\text{mm}^3$, y el recuento de plaquetas $> 50.000/\text{mm}^3$.^{2,15}

Evaluación microbiológica: se ajustará el esquema antimicrobiano de acuerdo a los resultados microbiológicos. En algunas literaturas, se recomienda además, repetir la toma de cultivos que hayan resultado positivos cada 2 a 3 días hasta lograr su negativización.^{2,15}

Episodios de alto riesgo.

La primera evaluación se realiza luego de 72 horas de terapia antimicrobiana (4º día):

En caso que la evolución clínica sea favorable, es decir, que el paciente se encuentre hemodinámicamente estable, afebril o con disminución paulatina y significativa de la fiebre; con resolución progresiva de focos infecciosos presentes al ingreso y ausencia de nuevos focos de infección; descenso significativo de PCR sérica (disminución $\geq 30\%$ al día previo) a partir del tercer día, sin aislamientos de cocos Gram positivos o *P. aeruginosa*; se sugiere la suspensión de la doble cobertura para Gram-negativos o el glucopéptido indicado empíricamente, continuando el manejo en monoterapia.^{2,15, 20, 22}

En caso de precisar el foco infeccioso, se recomienda el cambio oportuno a antimicrobianos orales específicos y conforme aislamientos. Por el contrario, en caso de fiebre sin foco infeccioso, se recomienda mantener el tratamiento empírico inicial o realizar un cambio a terapia oral (cefuroxima, amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacino). En ambos casos se recomienda completar un tratamiento mínimo de 7 días, hasta que el paciente entere 48 horas de evolución afebril y el RAN sea $> 500/\text{mm}^3$.¹⁵

En caso de evolución desfavorable, es decir, de inestabilidad hemodinámica no atribuible a pérdida de volumen; fiebre persistente > 72 horas sin tendencia a disminuir; aparición de un nuevo foco infeccioso; curva de PCR estacionaria (reducción no significativa a partir del día 3) o en ascenso y/o persistencia de cultivos positivos luego de 72 horas de tratamiento. Se recomienda la repetición del protocolo de estudio, en busca de un nuevo foco infeccioso y el cambio de terapia antimicrobiana de acuerdo a los hallazgos clínicos, microbiológicos y epidemiológicos; manteniendo cobertura para bacilos Gram negativos y cocos Gram positivos, independientemente del aislamiento, con el fin de evitar la sobreinfección mientras persista la neutropenia.^{2,15}

Está justificado el cambio empírico de esquema antimicrobiano antes de 72 horas de haber sido instaurado si el paciente presenta agravamiento clínico evidente o choque séptico; caracterizado por la presencia de hipotensión (presión arterial en o por debajo del percentil 5 ajustado para edad y talla) a pesar del manejo con 2 cargas de cristaloides a 20ml/kg, ameritando manejo aminérgico o 2 o más de los siguientes: acidosis metabólica, hiperlactatemia ($> 4\text{mmol/L}$)*, déficit de base $> 5\text{mEq}$, anuria (diuresis $< 0.5\text{ml/kg}$), llenado capilar > 3 segundos.^{7, 15, 17} En cuyo caso se sugiere traslado a UCI y cambio a alternativas terapéuticas de segunda línea como carbapenémicos (imipenem o meropenem), vancomicina como terapia frente a cocos Gram positivos. Así como, deberá considerarse la cobertura contra bacterias anaerobias.^{15, 20, 22}

La segunda valoración del esquema antimicrobiano será al 7º día de evolución momento en el que deberá considerarse una infección fúngica invasora (IFI) en pacientes que permanecen con NF.²

Algunas guías sugieren que la sospecha de IFI debe fundarse a partir del 4º día de evolución en un paciente de alto riesgo con fiebre persistente (sostenida más allá de 96 horas) o recurrente (nuevo episodio tras 4 días de curso afebril), que no haya respondido a antimicrobianos de amplio espectro.
4, 18, 22

Son factores de riesgo para IFI: pacientes con leucemia linfoblástica/mieloide aguda, leucemia en recaída, en trasplante de células hematopoyéticas, neutropenia prolongada y profunda que reciben terapia antibacteriana de amplio espectro, daño de la mucosa oral y lesiones en piel, residentes de regiones endémicas, portadores de CVC, niños con un proceso febril nuevo durante la recuperación de la neutropenia, con imágenes parenquimatosas sospechosas (en pulmones, senos paranasales, hígado, bazo, riñones y SNC) o en tratamiento con altas dosis de corticoesteroides.^{2, 4, 22, 23}

En caso de sospecha el protocolo de estudio incluye: examen clínico detallado, fondo de ojo, búsqueda de hifas en orina, cultivos, determinación seriada de antígeno GM de *Aspergillus* spp en sangre, ecocardiograma, ultrasonido abdominal y TAC pulmonar (por constituir el principal sitio afectado), LBA si corresponde, biopsia y cultivo de lesiones de piel u otros parénquimas.^{2, 15, 18, 22}

Las causas más frecuentes de IFI son la *Cándida* spp y el *Aspergillus* spp.^{2, 8} No bien, el aislamiento sólo se obtiene en <10% de los casos.¹⁸ En efecto, el tratamiento antifúngico empírico más asequible es la anfotericina B liposomal o la caspofungina, adicionadas a la terapia antibacteriana establecida.
2,15, 20,22

El fluconazol constituye una opción de segunda línea, excepto en pacientes que lo hayan recibido previamente como profilaxis, debido a que no tiene actividad frente al género *Aspergillus*. En caso de sospecha infección por este agente, el antifúngico de elección es el voriconazol y de segunda línea son la anfotericina liposomal y las equinocandinas (caspofungina, anidulafungina, micafungina).^{2,15}

Episodios de bajo riesgo.

Los pacientes deben revalorarse a las 24 horas de tratamiento intravenoso con toma de PCR cuantitativa. La reafirmación de bajo riesgo en esta evaluación hace considerar la posibilidad de tratamiento ambulatorio con antimicrobianos orales o parenterales.²

El tratamiento ambulatorio tiene como ventajas la disminución de los costos por hospitalización y tipo de antimicrobianos, una reducción significativa en la incidencia de sobreinfecciones nosocomiales, causadas generalmente por gérmenes resistentes (*Enterococos* resistentes a vancomicina, *S. aureus* o *S. epidermidis* resistentes a metilina, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* y *Cándida*); así como un mejor estado psicosocial del niño al estar con su familia fuera de un ambiente hospitalario.¹¹
20

El seguimiento de éstos pacientes señala que deberán acudir diariamente a revaloración por su médico tratante, con evaluación de la respuesta terapéutica a las 72 horas y al 5° y 7° día de evolución. Los días no hábiles se mantendrá en contacto telefónico con el equipo profesional para un reporte diario y eventual consulta en una unidad de emergencia.¹⁵

Si se objetiva la presencia exclusiva de una infección viral como causa de la fiebre, se recomienda suspender el tratamiento antimicrobiano, dar de alta y efectuar seguimiento diario hasta que cumplan 48 horas afebril y se alcance la resolución de la neutropenia.¹⁵

Los pacientes con evolución desfavorable o con incapacidad para la toma de medicamentos vía oral, deberán hospitalizarse y seguir las pautas de los pacientes con alto riesgo de IBI.^{15, 20}

Esta modalidad, cuando es debidamente indicada, ha probado tener una eficacia >95%, siendo comparable al manejo hospitalario. La desventaja más importante es el riesgo potencial de desarrollar infecciones graves, tales como choque séptico, en un ambiente relativamente no vigilado.^{11, 15, 20}

Por lo anterior, la implementación de la terapia ambulatoria es factible si el hospital a cargo cuenta con capacidad de respuesta los 7 días de la semana con personal capacitado las 24 horas al día y familia educada en estar alerta frente a signos clínicos que impliquen la necesidad de re-consultar, que cuente con vivienda cercana al hospital (<60 minutos de traslado), medio de transporte adecuado y disponibilidad de teléfono para su contacto.²

En establecimientos que carezcan de experiencia o infraestructura para implementar un programa de manejo ambulatorio con un buen seguimiento, se recomienda mantener al niño hospitalizado hasta la resolución de su episodio de NF.^{15, 20}

Criterios para la suspensión del tratamiento antimicrobiano

En pacientes con episodios de alto riesgo la terapia antimicrobiana se extenderá hasta que el niño tenga hemocultivos sin crecimiento luego de 48 horas, haya evolucionado afebril por al menos 48 horas y tenga evidencia de recuperación medular (con un RAN en ascenso ≥ 500 céls/mm³), completando al menos siete días de tratamiento.^{2, 8, 22} En los pacientes afebriles pero que persisten neutropénicos, se recomienda continuar con la terapia hasta los 14 días, aún si para entonces persiste con neutropenia.^{2, 20}

En los pacientes con episodios de bajo riesgo, sin foco de infección, se justifica suspender precozmente el tratamiento antimicrobiano (a las 72 horas) si los hemocultivos se reportan negativos y han permanecido afebriles las últimas 24 horas, independientemente del estado de recuperación medular (siempre con un RAN en ascenso >100 céls/mm³). A pesar de ello, el seguimiento deberá darse hasta que el episodio de neutropenia haya remitido, esto es cuando se alcanza un RAN ≥ 500 céls/mm³ o haya terminado su tratamiento antimicrobiano.^{2, 22}

Infección por hongos: La duración del tratamiento en una IFI demostrada, con compromiso parenquimatoso, deberá ser por lo menos de 4 a 6 semanas, o hasta que desaparezcan las imágenes

anormales. Si se inició uso empírico de antifúngico y no se logra demostrar una IFI (imágenes, búsqueda de antígenos y cultivos negativos) el tratamiento será suspendido, luego de la resolución de la neutropenia severa, si el paciente se encuentra bien clínicamente y sin evidencia de IFI, con un mínimo de 14 días de tratamiento.^{2, 8, 20}

JUSTIFICACIÓN

Los episodios de fiebre y neutropenia representan la complicación más común en el tratamiento de los pacientes con tumores sólidos que están en tratamiento con quimioterapia. Es importante describir la frecuencia de episodios de fiebre y neutropenia en nuestros pacientes, ya que condicionan una morbilidad y mortalidad importante, disminuyendo la calidad de vida, con la finalidad de identificar y dar un tratamiento oportuno que disminuya la severidad de ésta y sus complicaciones y así disminuir el número de retrasos en la aplicación de la quimioterapia, mejorando la supervivencia libre de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La realización de estudios descriptivos en los que se plasmen características demográficas, microbiológicas, severidad de cuadros infecciosos y tratamiento, así como las comorbilidades asociadas en niños con neutropenia febril y cáncer son necesarias para ayudar a su prevención y así evitar los desenlaces que ello conlleva.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de episodios de fiebre y neutropenia en niños con tumores sólidos, del servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza de enero a junio del 2020?

OBJETIVO GENERAL

Conocer la frecuencia de los episodios de fiebre y neutropenia en niños con tumores sólidos del Servicio de oncología Pediátrica en el Centro Médico Nacional La Raza.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir la frecuencia de los episodios de fiebre y neutropenia por sexo y tipo de tumor sólido

Determinar el tiempo de intervalo entre la aparición de la fiebre y la aplicación del antibiótico

Determinar el foco infeccioso y aislamiento del microorganismo en sangre.

Determinar el grupo de riesgo del episodio de fiebre y neutropenia

HIPÓTESIS GENERAL

Los niños con tumores sólidos presentan un número elevado de episodios de fiebre y neutropenia durante su tratamiento oncológico, de aproximadamente un 30%, de los cuales una tercera parte progresara a sepsis grave y/o choque séptico.

En el 50% se identificará el foco infeccioso sin embargo en solo el 10% se tendrá aislamiento del microorganismo.

La administración de antibióticos a partir de la presentación de fiebre será hasta la hora 8, en el 90% de los episodios de fiebre y neutropenia.

El tumor sólido mayormente asociado a eventos de fiebre y neutropenia será el neuroblastoma. Y el sexo más afectado será el masculino.

El 50% de los episodios de fiebre y neutropenia en niños con tumores sólidos será de alto riesgo

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS:

Lugar donde se desarrollará el estudio: Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del mes de enero a junio del 2020.

Diseño de estudio: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo. Serie de casos clínicos.

Población de estudio: Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de un tumor sólido que sean hospitalizados por un episodio de fiebre y neutropenia en Centro Médico Nacional La Raza, durante los meses de enero a junio del 2020.

Criterios de entrada

- a) **Criterios de inclusión:** Expedientes de pacientes pediátricos, masculino y femeninos, mayores de un mes de edad y menores de 16 años, con diagnóstico de tumor sólido y neutropenia febril, que se encuentren hospitalizados en el Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo comprendido entre enero a junio de 2020.
- b) **No inclusión:** Expedientes de pacientes pediátricos oncológicos, que cursen con inmunodeficiencia previamente conocida, anemia aplásica, neutropenia crónica severa (congénita, cíclica, autoinmune).

Criterios de salida

- a) **Criterios de exclusión:** Expedientes de pacientes que no tengan datos completos en el expediente clínico.
- b) **Criterios de eliminación:** Expedientes de pacientes que hayan recibido tratamiento con quimioterapia o radioterapia previamente.

Cálculo de la muestra: En este tipo de estudio no se requiere cálculo de la muestra.

Definición de variables

Variable	Definición	Definición operacional	Escala de medición	Unidades de medición	Bibliografía
Sexo.	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Fenotipo descrito en el expediente de acuerdo al aspecto genital del paciente	Cualitativa	Femenino, masculino	Diccionario de la Real Academia Española, Ed. 22ª 2012. [Versión electrónica]. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 1952, tomo LXIX, cuaderno 3.
Edad.	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o plantas. Se expresa en meses o años.	Tiempo vivido en años desde el nacimiento hasta el ingreso al servicio de Oncología Pediátrica	Cuantitativa	Años/meses	Diccionario de la Real Academia Española, Ed. 22ª 2012. [Versión Electrónica]. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 1952, tomo LXIX, cuaderno 3.
Número de ciclo (de quimioterapia)	Cantidad referente a una serie de fases por las que pasa un fenómeno periódico.	Es el número total otorgado de ciclos de quimioterapia	Cuantitativa	Del 1 al 12, consecutivos. (Ejemplo: Número de ciclos de quimioterapia que ha recibido el paciente desde el momento que inicio el tratamiento a la fecha actual).	Diccionario de la Real Academia Española, Ed. 22ª 2012. [Versión electrónica]. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 1952, tomo LXIX, cuaderno 3.
Fecha en que recibe la quimioterapia	Fecha en la que el paciente recibe el tratamiento farmacológico de citotóxicos	Fecha en la que el paciente recibe el tratamiento farmacológico de citotóxicos	Cuantitativa	En meses y año	Diccionario especializado de Cancerología, (Instituto Nacional del Cáncer, cáncer.gob, Ed 8ª. 2010).1210
Medicamento para prevenir neutropenia	Sustancia obtenida por recombinación genética, que estimula la producción de células sanguíneas. Entre los factores estimuladores de colonias, están los factores estimuladores de colonias de granulocitos (FEC-G), los factores estimuladores de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) y la promegapoyetina.	Medicamento usado para estimular la producción de granulocitos	Cualitativa	Filgrastim, Pegfilgrastim	Diccionario especializado de Cancerología, (Instituto Nacional del Cáncer, cáncer.gob, Ed 8ª. 2010).1210
Esquema quimioterapia utilizada	Fármaco citotóxico empleado para el tratamiento del cáncer de acuerdo a un protocolo establecido, que puede causar efectos adversos.	Fármacos de primera línea utilizados para el cáncer de acuerdo al diagnóstico	Cualitativa	ICE, VIP, VAC-EPI, CFA/VP16, CDDP-EPI, CFA+Epi+CDDP.	Diccionario especializado de Cancerología, (Instituto Nacional del Cáncer, cáncer.gob, Ed 8ª. 2010).850/1340
Tipo de tumor	Estirpe histopatológica, que establece el tipo de cáncer del que se trata.	Se trata de la neoplasia de acuerdo a la estirpe histológica	Cualitativa	Tumor de sistema nervioso central, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor neuroectodérmico primitivo, sarcoma de Ewing, otro sarcoma de partes blandas, retinoblastoma, entre otros tumores.	
Cuenta absoluta de neutrófilos	Número total de neutrófilos en sangre periférica, (reportada en biometría hemática), con expresión en células/mm ³ .	Conteo absoluto de neutrófilos reportados	Cuantitativa	Número de células por milímetro cúbico, después del término de ciclo de quimioterapia	St. Jude Children's Research Hospital, may, 2003. https://www.stjude.org

Neutropenia febril secundaria a quimioterapia	Número de neutrófilos totales < 500 células dentro de los 21 días consecutivos después de Haber dado un ciclo de quimioterapia. Mas lá presencia de temperatura Mayor a 38,3°C, o 38,0°C mantenida al menos durante una hora	Es el conteo absoluto de neutrófilos totales de menos de 500 células más la presencia de fiebre	Cualitativa dicotómica	Presente/ausente	Diccionario de la Real Academia Española, Ed. 22ª 2012. [Versión electrónica]. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 1952, tomo LXIX, cuaderno 3.
Neutropenia prolongada	Numero de neutrófilos totales menores a 1500 por más de 10 días	Numero de neutrófilos totales menores a 1500 por más de 10 días	Cualitativa dicotómica	Presente/ausente	Diccionario de la Real Academia Española, Ed. 22ª 2012. [Versión electrónica]. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 1952, tomo LXIX, cuaderno 3.
Tiempo transcurrido entre la fiebre y aplicación de antibióticos	Duración en horas que trascurren entre el primer episodio de fiebre y la primera aplicación del antibiótico.	Es el tiempo que pasa entre el inicio de la fiebre y la primera dosis de antibiótico	Numérica continua	Expresada en horas	Diccionario Académico de la Medicina, [versión electrónica], Ed. 3 2013. http://www.idiomamedico.org
Foco infeccioso	Sitio o lugar donde se localizan los reservorios y7o la fuente de infección de una enfermedad transmisible.	Sitio donde se presenta la infección	Cualitativa nominal	1=pulmonar, 2=gastrointestinal,3=urinario, 4=sin foco, 5=catéter 6=odontogénico, 7=óseo, 8=piel, 9=mucosa oral 10=otico.	Diccionario Académico de la Medicina, [versión electrónica], Ed. 3 2013. http://www.idiomamedico.org
Germen Aislado	Organismo microscópico (bacteria, virus, parásito unicelular, hongo), capaz de producir enfermedad, y que ha sido aislado en un medio de cultivo.	Microorganismo identificado.	Cualitativa dicotómica	Presente/ausente (en hemocultivos centrales, periféricos, urocultivos, coprocultivos, etc.)	Diccionario Académico de la Medicina, [versión electrónica], Ed. 3 2013. http://www.idiomamedico.org
Comorbilidad	Coexistencia en el mismo individuo de un trastorno inducido por una entidad distinta a la que se encuentra en cuestión.	Presencia de una enfermedad asociada	Cualitativa dicotómica	Presente-Ausente (por ejemplo: colitis neutropenica, choque séptico, mucositis, etc.)	Según la OMS, 2004. [versión electrónica] http://www.who.int >mediacentrer
Diferimiento en la aplicación del siguiente ciclo de quimioterapia programado	Diferir: retrasar o suspender la aplicación de una acción.	El retraso de quimioterapia programado	Cualitativa dicotómica	Si /No (ejemplo: postergar la aplicación o el ciclo de quimioterapia que se tenía programado, en un paciente con neutropenia severa)	Diccionario de la Real Academia Española, Ed. 22ª 2012. [Versión electrónica]. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 1952, tomo LXIX, cuaderno 3.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer que cursen con un episodio de fiebre asociado a neutropenia (neutrófilos absolutos de menos de 500/mm³), se les hará revisión del expediente clínico para extraer de ahí las características demográficas del paciente. Se revisarán sus resultados de laboratorio, para saber la cifra de neutrófilos absolutos, plaquetas y PCR, se identificará si el episodio de neutropenia febril es de alto o bajo riesgo, se verificará el episodio de fiebre, se documentará si hubo o no germen aislado, si hay o no foco infeccioso, se registrara el tiempo que paso entre la fiebre y la aplicación de los antibióticos, así mismo, si hubo o no una comorbilidad asociada en ese periodo. Además, se verificará si hubo retraso para la aplicación de la quimioterapia, así como el esquema de quimioterapia al que fue sometido. Se hará revisión en cuanto a la terapéutica y aplicación de filgrastim.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El presente estudio, es una serie de casos descriptivo, prospectivo, observacional, de pacientes pediátricos oncológicos, atendidos en Centro Médico Nacional La Raza, que cursaron con un episodio de neutropenia febril en el periodo de enero a junio del 2020. Al tratarse de un estudio descriptivo, los resultados se presentarán mediante tablas, promedios y medianas con sus rangos intercuartílicos o promedio y desviación estándar según la naturaleza de cada variable, según los resultados obtenidos.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo se ajusta a las normas éticas e institucionales de este Hospital con apego al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud: Título segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección I.

El presente protocolo de investigación se clasifica como sin riesgo, por lo que no requiere de consentimiento informado.

Como se trata de revisión de expedientes se garantiza la confidencialidad de los datos del paciente mediante la asignación de números o claves que los investigadores identificamos, para brindar la seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

Este tipo de estudio implica una investigación retrospectiva de expedientes clínicos, que no incluye riesgo de acuerdo al reglamento de investigación en salud, debido a que es un estudio únicamente observacional y descriptivo. No existen conflicto de intereses entre los investigadores, el beneficio de este protocolo radica en conocer la frecuencia de los episodios de fiebre y neutropenia en niños que reciben quimioterapia con el objetivo de saber cuántos eventos se presentan de estos en 6 meses a pesar del tratamiento profiláctico con filgrastim.

FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS:

Pacientes pediátricos con cáncer y un episodio de neutropenia febril hospitalizados en Centro Médico Nacional La Raza, durante los meses de enero a junio del 2020.

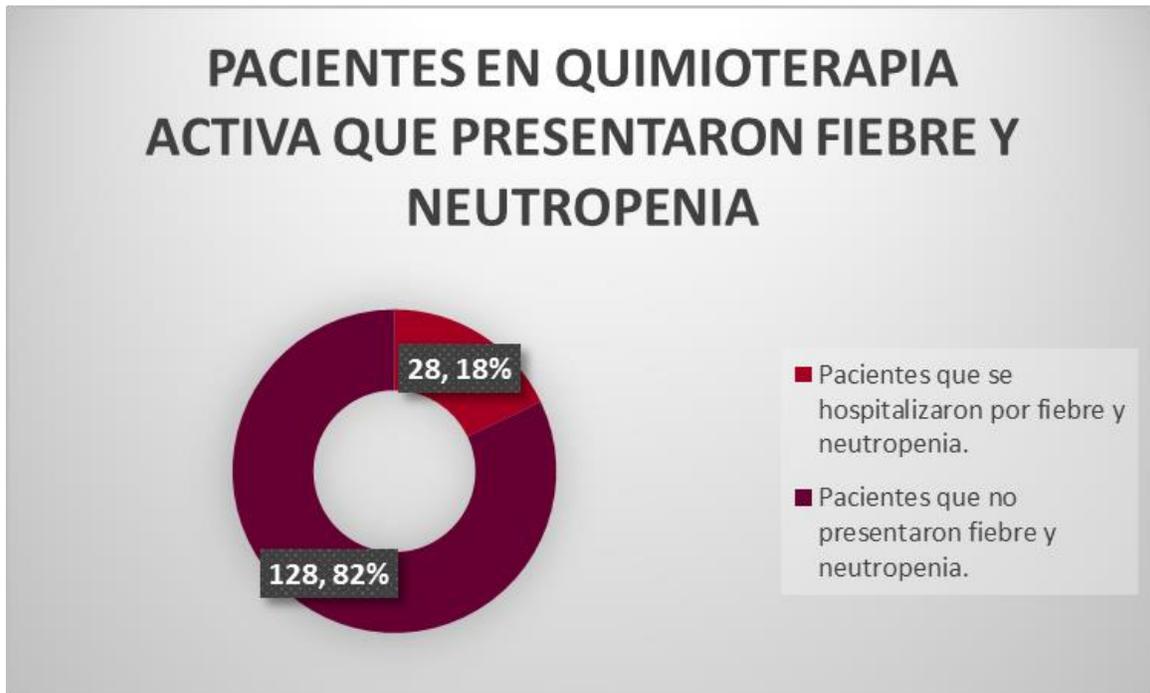
RECURSOS MATERIALES:

Hoja de recolección de datos, expedientes clínicos y electrónicos, carnet de quimioterapia, Base de datos en Excel, sistema SPSS para análisis estadístico.

RECURSOS FINANCIEROS: No requeridos.

RESULTADOS

Durante los meses de enero a junio del 2020 se hospitalizaron 28(17.9%) pacientes por fiebre y neutropenia en el servicio de oncología pediátrica, del CMN La Raza, Hospital General Gaudencio González Garza, de un total de 156 pacientes que se encontraban activos en quimioterapia durante los meses de enero a junio del 2020.

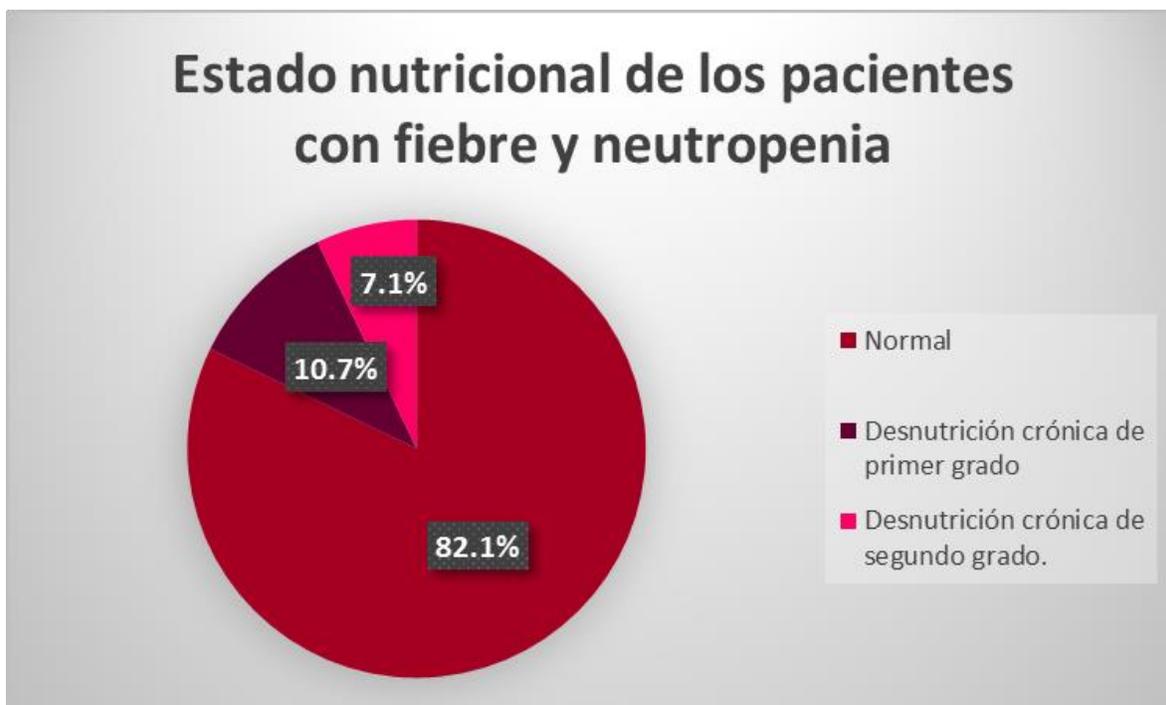


De los 28 pacientes en quimioterapia activa que presentaron fiebre y neutropenia 18 (64.2%) fueron hombres y 10 (35.7%) mujeres.



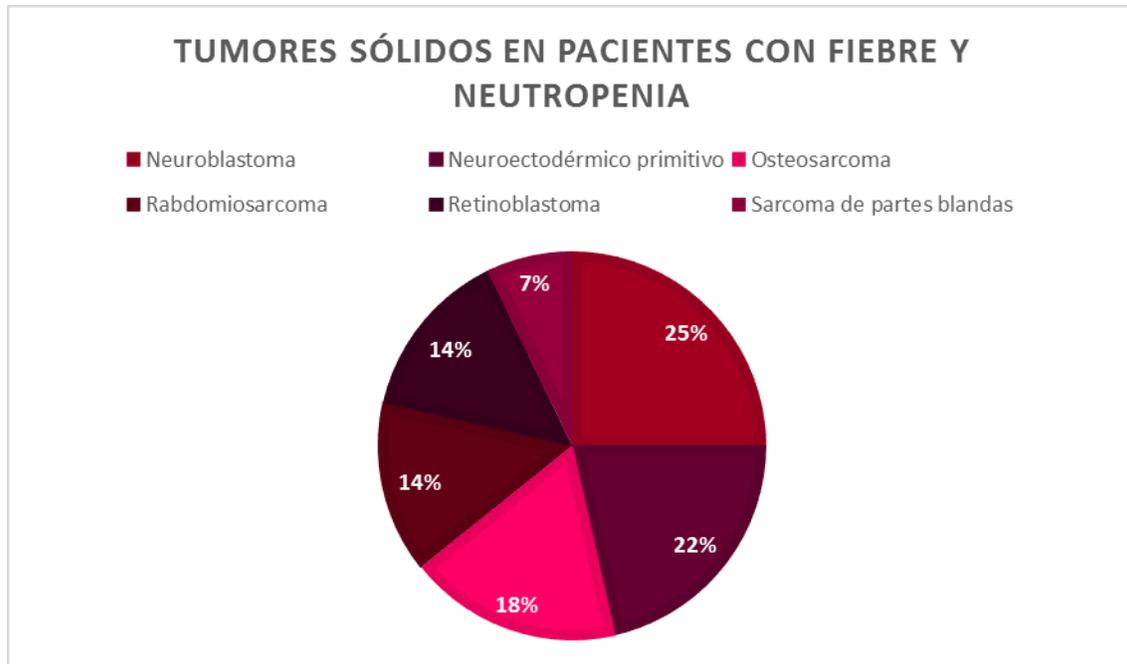
La edad de presentación en promedio fue de 7.2 años (87.2 meses) con un intervalo de edad entre los 18 a 146 meses (12.1 años) de edad .

De estos 23 (82.1%) pacientes se encontraban con estado nutricional normal, 3 (10.7%) tenían desnutrición crónica de primer grado y 2 (7.1%) de ellos desnutrición crónica de segundo grado.

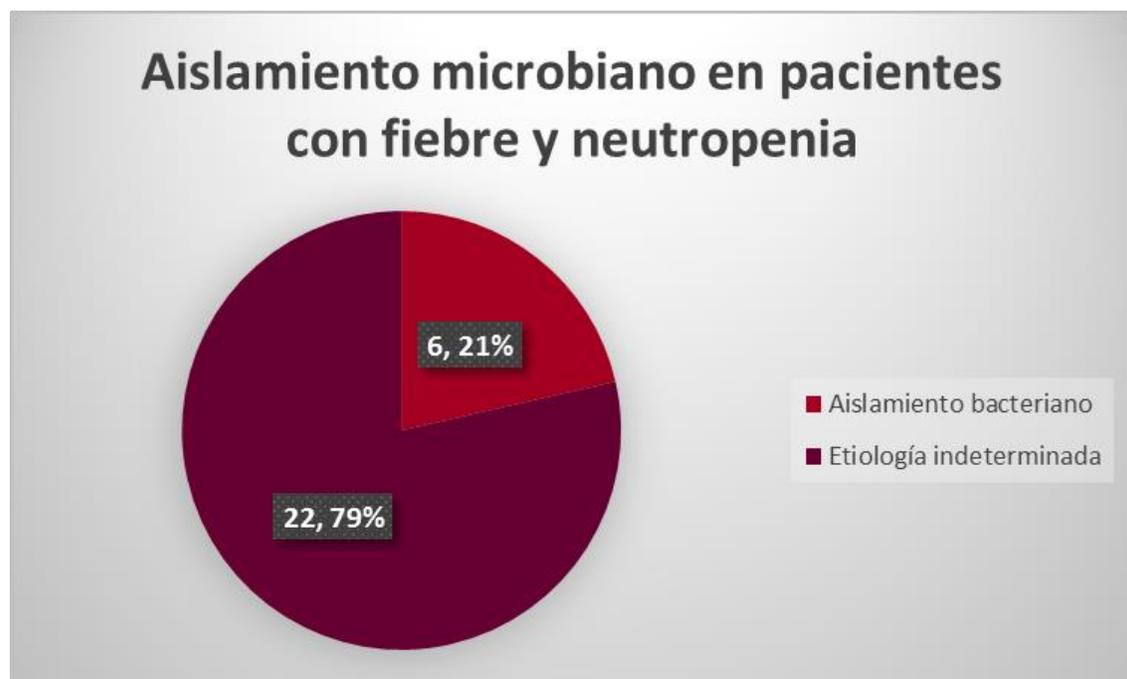


Del tipo de tumor sólido en pacientes con fiebre y neutropenia se encontró: neuroblastoma 7 (25%), tumor neuroectodérmico primitivo 6 (21.4%), osteosarcoma 5 (17.8%), rhabdomiosarcoma 4 (14.2%), retinoblastoma 4 (14.2%), sarcomas de partes blandas 2 (7.1%).

Tumor sólido	No. de pacientes	Porcentaje
Neuroblastoma	7	25%
Neuroectodérmico primitivo	6	21.4%
Osteosarcoma	5	17.8%
Rhabdomiosarcoma	4	14.2%
Retinoblastoma	4	14.2%
Sarcoma de partes blandas	2	7.1%
Total	28	100%

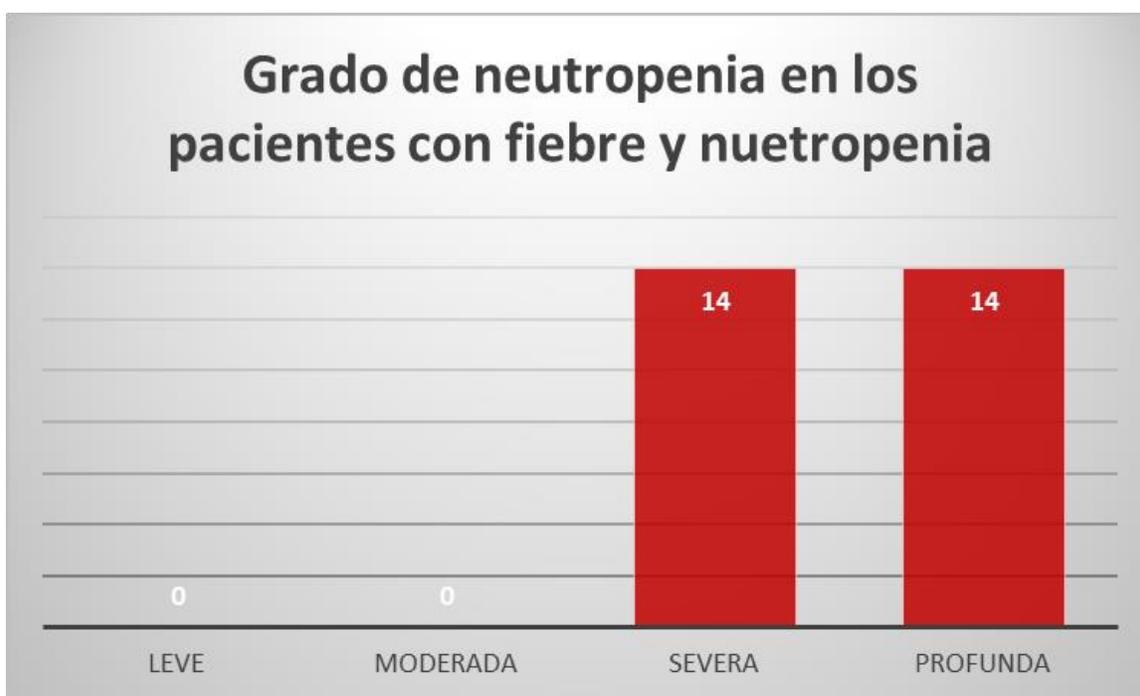


Seis pacientes (21.4%) tuvieron infecciones asociadas, predominaron los gérmenes Gram negativos, dos infecciones fueron una Klebsiella aislada en sangre periférica, dos por infecciones asociadas a catéter venoso central por enterobacter cloace, otra fue una infección de vías urinarias por E. coli, y la última fue una infección de vías urinarias por Pseudomonas pero esta última la paciente tenía una comorbilidad asociada una fistula urétero-cutánea.



La cuenta de neutrófilos al ingreso de los pacientes en 14 de ellos se encontró < 500 cel/mm³, y 14 pacientes < 100 células /mm³, lo que se traduce a que la mitad de ellos tuvieron una neutropenia profunda o grado 4. Dos de ellos tuvieron neutropenia prolongada. Para recuperación de su neutropenia recibieron filgrastim, así como antibióticos como ceftazidima y amikacina. Solo 6(21.4%) pacientes tuvieron diferimiento del siguiente ciclo de quimioterapia y uno por que se complicó con un colon neutropénico, además de ambos padecer de neutropenia prolongada, afortunadamente todos los pacientes se recuperaron y egresaron a su domicilio sin complicaciones

Grado de neutropenia	No. de pacientes	Porcentaje
Leve	0	0%
Moderada	0	0%
Severa	14	50%
Profunda	14	50%



DISCUSION

La neutropenia severa febril es un episodio común en los niños con cáncer, esto los predispone a la adquisición de enfermedades infecciosas, en ocasiones con manifestaciones clínicas atípicas. Se ha encontrado que la neutropenia febril se presenta más a menudo en los pacientes con neoplasias hematolinfoides que en los pacientes con tumores sólidos; En nuestros pacientes, el 25% de los episodios correspondían a estas patologías y el 17.9% correspondieron a tumores sólidos. La explicación de este fenómeno está dada por el uso de una quimioterapia más intensa.

Sesenta por ciento de los pacientes oncológicos con neutropenia presentan como única manifestación la fiebre sin foco aparente, y hasta un 70% responden a las terapias antibióticas empíricas. Sin embargo, en nuestro estudio se encontró foco aparente en el 21.4% de los episodios de neutropenia. El sitio de infección más frecuente es el tracto respiratorio, tanto como superior e inferior; en algunos estudios se ha encontrado este foco hasta en el 53% de los pacientes, contrario a nuestra experiencia, donde la mayoría de los episodios estaban relacionados con el tracto en tracto urinario o aunado a infección del catéter venoso central.

También el tipo de quimioterapia utilizado influye en la aparición de la neutropenia, no sólo el tipo de fármaco sino la combinación de éstos. En nuestros pacientes se utilizó quimioterapia inmunosupresora intensa además de uso concomitante con radioterapia, así como también algunos de nuestros pacientes ya tenían mielotoxicidad previa porque ya se encontraban en segundas líneas de tratamiento.

La identificación del germen causante solo se da en el 30% de los pacientes afectados. En nuestro estudio solo se detectaron el 21.4% de los pacientes afectados. La instauración del antibiótico empírico disminuye la progresión rápida de la enfermedad y la mortalidad. La selección del antibiótico empírico podrá basarse en la epidemiología de la flora bacteriana local, su susceptibilidad antibiótica y la utilización previa de antibióticos. Estudios actuales muestran consenso universales pero proponen monoterapia por su baja toxicidad e igual eficacia de la terapia combinada como ceftazidima (cefalosporinas antipseudomonas) piperacilina tazobactam o incluso meropenem como terapia de primera línea. Un estudio francés, donde se estudiaron 65 episodios de neutropenia febril en 43 niños, se encontró seguro utilizar como terapia empírica inicial una combinación de cefepime y amikacina, mostrando que el 60% de los episodios respondían adecuadamente a esta terapia. En nuestro medio se continúa utilizando la terapia combinada, siendo como primera opción la ceftazidima-amikacina.

Es necesario a las 48 a 72 horas de iniciado el tratamiento reevaluar al paciente adicionando o cambiando la terapia antibiótica. Los antibióticos utilizados para el cambio de nuestro estudio más frecuentemente fueron meropenem y vancomicina, hasta en el 37.5% de los pacientes, respectivamente.

La utilización de factor estimulante de colonias de granulocitos aumenta la producción de neutrófilos. Las indicaciones para su colocación son: Conteo de neutrófilos absolutos menor de 1000/mm³, enfermedad primaria sin control, neumonía, hipotensión, disfunción multiorganica y enfermedad

micótica invasiva. Los estudios han demostrado que la utilización de este medicamento no reduce la mortalidad pero si disminuye los días de estancia hospitalaria y el periodo de recuperación de la neutropenia.

CONCLUSION

La frecuencia de fiebre y neutropenia en el servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza en un periodo de 6 meses fue del 17.9%. Siendo más frecuente en los hombres con un 64.2%. El tumor en el que más se detectó episodio de fiebre y neutropenia fueron en los niños con linfoma no hodgkin sin embargo como nuestra población de estudio es solo tumores sólidos, el neuroblastoma fue el tumor solido con más episodios de fiebre y neutropenia, el tiempo promedio entre la aparición de la fiebre estando en el servicio de urgencias y el inicio de antibióticos fueron en promedio 6 horas, por lo que ya se establecieron medidas para la hora dorada y pueda administrarse el antibiótico dentro de la primera hora. Se concluye que los gérmenes gram negativos son los más frecuentemente aislados en los niños con tumores sólidos que desarrollan fiebre y neutropenia.

Con este estudio se demuestra que para que un niño con cáncer desarrolle neutropenia febril severa (<500 cel/mm³ y fiebre) se encuentran varios factores de riesgo implicados como son el uso de quimioterapia y radioterapia concomitante, las etapas avanzadas de la enfermedad aunadas a un estado de desnutrición, el uso de segundas o terceras líneas de quimioterapia en pacientes con progresión de la enfermedad. Y se confirma una vez más que la neutropenia febril severa ocasiona infecciones bacterianas en los pacientes, pero también se confirma el uso terapéutico benéfico del filgrastim en este tipo de pacientes, así como también se confirma su utilidad para la profilaxis de los episodios de fiebre y neutropenia ya que de una población de 156 niños en quimioterapia solo se encontraron 28 episodios de este tipo en 6 meses de nuestro estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferreiro J, et al. QUIMIOTERAPIA: EFECTOS SECUNDARIOS. *Gac Med Bilbao*. 2003;100(39):69-74.
2. Paganini H, Satolaya M, et al. 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.
3. Lanzkowsky P. Supportive care of patients with cáncer. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 5ª ed. Elsevier; 2011. p. 857-866.
4. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero L. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. *Rev Chilena Infectol* 2018; 35 (1): 62-71.
5. Aguado J. et al. Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(7):451–460
6. Rendón-García H, Covarrubias-Espinoza G, Noriega-Acuña B. Criterios de alto riesgo en Neutropenia Febril de niños con Leucemia Aguda Linfoblástica. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2013; 30(1): 2-7.
7. Santolaya de P. et al. Prospective Evaluation of a Model of Prediction of Invasive Bacterial Infection Risk among Children with Cancer, Fever, and Neutropenia. *CID* 2002;35: 678-83
8. Rivas J. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2016; 15(4):212-221.
9. Alexander S, et al. Evaluation of Risk Prediction Criteria for Episodes of Febrile Neutropenia in Children With Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(1):38-42.
10. López-López E y col. Guía mexicana de enfermería en neutropenia febril. *Rev Hematol Mex* 2015;16:28-46.
11. Martínez L, Dávila J, Cajero A, Gonzáles R. Niños con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev. enferm. infecc. pediatr*. 2008;21(84):104-113.
12. Ammann R, et al. Predicting Adverse Events in Pediatric Fever and Neutropenia: The Prospective Multicenter SPOG 2003 FN Study. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2008-14
13. Martínez G, García-Aranda J. Desnutrición energético-proteínica, México: Hospital Infantil de México; 2013.
14. Gramarellou H, Antoniadou A. Infectious complications of febrile leucopenia. *Infect Dis Clin North Am*. 2001;15:457-82.
15. Santolaya de P. et al. Tratamiento selectivo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. *Rev Chil Infect* 2004; 21 (3): 213-222.
16. Fernández-Delgado Cerdá R, et al. Paciente Neutropénico. *An Pediatr* 2004;60(Supl 1):24-6
17. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Guía Para El Manejo De Neutropenia Asociada A Fiebre En Pacientes Con Cáncer Posterior a Quimioterapia. Revisión 2011. México: HIM; 2011.
18. Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *ASH* 2013;1:414-22

19. Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC). Recomendaciones básicas para pacientes en relación a la toxicidad por quimioterapia. España: GEPAC;2016
20. Meret H, Sung L. Oncologic Emergencies and Management of Fever and Neutropenia. Supportive Care in Pediatric Oncology. *Pediatr Clin North Am.* 2015 Feb;62(1):27-46.
21. Bustos B, Padilla P. Valor predictivo de la procalcitonina en niños con sospecha de sepsis. *Rev Chil Pediatr.* 2015; 86(5): 331-336.
22. Lehrnbecher et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol* 2017; 35:2082-2094.
23. Nadal AJ, Torrent EM. Urgencias oncológicas. En: SEUP-AEP. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas. Madrid: Ergon; 2010. p. 239-244.

ANEXOS

ANEXO 1

FRECUENCIA DE LOS EPISODIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN NIÑOS CON TUMORES SOLIDOS EN EL HOSPITAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA DEL CMN LA RAZA DE ENERO A JUNIO DEL 2020

NOMBRE (solo siglas) _____

Datos del paciente

Edad _____ Sexo _____ Peso ___ Talla ___ IMC _____

Diagnóstico _____

QT que recibe, numero de ciclo y dosis _____

Numero de ciclo de QT:
Fecha que recibe ciclo de QT
Medicamento que uso para prevenir neutropenia:
Fecha de aplicación:
Cuenta absoluta de neutrófilos inicia al ingreso:
Presento fiebre: (si) (no)
Episodio de fiebre y neutropenia: (si) (no) Cuando inicio: (1ra semana) (2da semana) (3ra semana) _____ (poner el día)
Tiempo transcurrido entre la fiebre y la aplicación de la primera dosis de antibiótico _____
Se identificó foco infeccioso: (si) (no) cual: _____
Aislamiento de germen: (si)(no) cual: _____
Se documentó comorbilidad asociada:(si) (no) cual: _____
Neutropenia prolongada: (si) (no) Diferimiento de la aplicación del siguiente ciclo de QT programado: (si)(no) Por qué: _____