



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO  
"DR. RODOLFO NIETO PADRÓN"  
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA  
E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA  
EN  
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:  
FACTORES ASOCIADOS Y GÉRMEENES MÁS FRECUENTES  
EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA  
FEBRIL DEL HOSPITAL DEL NIÑO DR. RODOLFO NIETO  
PADRÓN MAYO 2013 A MAYO 2014**

**ALUMNO:  
DRA. IRAIS ANTONIA DE LOS SANTOS NATARÉN**

**ASESOR:  
DRA PERLA CITLALLI SIMON GONZALEZ  
DR. CARLOS HUMBERTO AGUILAR ARGUELLO**



**Villahermosa, Tabasco. Julio de 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO  
"DR. RODOLFO NIETO PADRÓN"  
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA  
E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---



**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA  
EN  
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:  
FACTORES ASOCIADOS Y GÉRMINES MÁS FRECUENTES  
EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA  
FEBRIL DEL HOSPITAL DEL NIÑO DR. RODOLFO NIETO  
PADRÓN MAYO 2013 A MAYO 2014**

**ALUMNO  
DRA. IRAIS ANTONIA DE LOS SANTOS NATARÉN**

**DIRECTORES  
DRA. PERLA CITLALLI SIMÓN GONZÁLEZ**

**DR. CARLOS HUMBERTO AGUILAR ARGUELLO**



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: IRAIS ANTONIA DE LOS SANTOS NATARÉN

**Villahermosa, Tabasco. Julio de 2014**

**A Dios:**

**Por estar siempre a mi lado e iluminar mí camino**

**A mi madre:**

**Juanita, Mamá Ruth, Mamá Yoyi y Mamá Elvita porque son mis heroínas, mi motor de vida, porque sin su amor, apoyo, enseñanzas y educación no hubiera podido ser lo que soy y hacer posible este hermoso sueño de ser Pediatra**

**A mis Hermanos**

**Denisse, Jaime y Edson Por su apoyo y amor incondicional, por disculpar mis ausencias en momentos importantes de sus vidas**

**A mis Tíos y Padrinos:**

**Abel por tus consejos y ese primer libro de Medicina, Dimo mi segundo padre, por transmitirme el valor del respeto y la empatía. Efrén, Magda y Hugo por alentarme siempre a seguir adelante.**

**A mi Padre y Mi Bisabuela**

**Por formarme el carácter: la templanza y la humildad.**

**A mis amigos, compañero, maestros y personal del hospital del Niño:**

**Porque durante los tres años me enseñaron a trabajar en equipo y a sentirme en familia**

**A mis asesores:**

**Porque sin ellos este trabajo no habría sido posible. Citlalli por tus enseñanzas y tu amistad. Carlos tu amistad y por motivarme siempre a ser mejor, Dr. Borbolla por su apoyo pero sobre todo su paciencia.**

**A ti, niña/ niño:**

**Porque día a día eres mi inspiración para ser mejor en lo que hago y tu sonrisa mi paz en los momentos difíciles.**

## INDICE

<b>I</b>	<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>II</b>	<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>2</b>
<b>III</b>	<b>MARCO TEORICO .....</b>	<b>4</b>
	a) Generalidades del cáncer en pediatría	
	b) Neutropenia febril	
<b>IV</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>25</b>
<b>V</b>	<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>26</b>
<b>VI</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>27</b>
	a. Objetivo general	
	b. Objetivos específicos	
<b>VII</b>	<b>HIPOTESIS.....</b>	<b>28</b>
<b>VIII</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>29</b>
	a. Diseño del estudio.	
	b. Unidad de observación.	
	c. Universo de Trabajo.	
	d. Calculo de la muestra y sistema de muestreo.	
	e. Definición de variables y operacionalización de las variables.	
	f. Estrategia de trabajo clínico	
	g. Criterios de inclusión.	
	h. Criterios de exclusión	
	i. Criterios de eliminación	
	j. Métodos de recolección y base de datos	
	k. Análisis estadístico	
	l. Consideraciones éticas	
<b>IX</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>35</b>
<b>X</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>42</b>
<b>XI</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>43</b>
<b>XII</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>44</b>
<b>XIII</b>	<b>ORGANIZACIÓN.....</b>	<b>46</b>
<b>XIV</b>	<b>EXTENSION.....</b>	<b>46</b>
<b>XV</b>	<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....</b>	<b>47</b>
	<b>ANEXOS</b>	

## I RESUMEN

**Introducción:** La neutropenia febril constituye una urgencia oncológica frecuente que, si no se detecta y trata oportunamente, puede producir la muerte del paciente. Se define como un conteo absoluto de neutrófilos menor de 1.000 elementos/mcL; un conteo de 500 elementos/mcL, o menos, se considera de alto riesgo para el desarrollo de infecciones <sup>(1)</sup>. La mayor incidencia de complicaciones se presenta en aquellos pacientes con neutropenia severa o profunda, definida como el conteo absoluto de neutrófilos de 100 elementos/mcL o menos. La rapidez con que descienden los neutrófilos y la duración de la neutropenia constituyen factores pronósticos adversos. La fiebre puede ser el único signo de infección en un paciente neutropénico que ha recibido quimioterapia. **Objetivo:** Describir el agente causal más frecuente de neutropenia febril en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia.

**Metodología:** Se trató de un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico. Realizado en pacientes pediátricos oncológicos, de ambos sexos, con neutropenia febril, en este se incluye una muestra de 23 pacientes en total. A los que se les investigaron el agente causal, grado de neutropenia, días de estancia hospitalaria, relación del inicio de la fiebre con respecto a la última quimioterapia y muerte por sepsis. Se utilizó un sistema de base de datos y se graficó en el programa SPSS V.20.

**Resultados.** Se estudiaron 23 pacientes hospitalizados en el servicio de Oncología del periodo de mayo 2013 a mayo 2014, los cuales presentaron 56 episodios de neutropenia febril, correspondiendo a 3 episodios de neutropenia febril por paciente. De los 23 pacientes se tuvo una distribución por género de predominio masculino, siendo 52% (12/23) Y 48 % (11/23) pacientes del sexo femenino, quedando una relación de 1:1 hombres y mujeres. La edad promedio fue de 7 años con una mínima de 1 año y una máxima de 16 años. De los 23 pacientes oncológicos captados a los que se realizaron hemocultivo al diagnosticar fiebre y neutropenia 74% (17/23) fueron positivos y 26% (6/23) se reportaron negativos De los hemocultivos positivos 59% reportaron *Staphylococcus aureus*, 18% *Pseudomonas sp*, 18% *Candida sp*. Y 6% *Klebsiella*. Se realizó una comparación entre el diagnóstico oncológico de ingreso, la media de hospitalizaciones y la media de NADIR en la que se encontró que los pacientes que mayor número de hospitalizaciones tienen son los de Leucemia Mieloblastica Aguda En lo que refiere a el tipo de terapia antimicrobiana utilizada se obtuvo que en 83% (19/23) se administró una cefalosporina de 3 era generación (Ceftriaxona) y un aminoglicosido (Amikacina), en el 61% (14/23) una cefalosporina de tercera generación con cobertura para pseudomona (Ceftazidima). En el 35%(8/23) se administró un betalactamico (Dicloxacilina), 30% (7/23) un glucopeptido (Vancomicina) 30 % (7/23) Antifungico (Fluconazol), 9 % (2/23) antiviral (Aciclovir) y 9% (2/23) Metronidazol. Se relacionó la severidad de la neutropenia con el fallecimiento por sepsis a través de un coeficiente de correlacion de Spearman y se encontró una correlacion media a alta; es decir a mayor severidad de la neutropenia mayor probabilidad de fallecimientos.

**Palabras claves:** pediatría; neutropenia febril; infección; cáncer.

## II ANTECEDENTES

En la República Mexicana, la tasa de mortalidad por cáncer ocupa el segundo lugar de los 4 a los 15 años de edad. La prevalencia de este grupo de enfermedades de la infancia representa el 5% de todos los padecimientos malignos de la población general, probablemente con una tasa mayor que la de los países industrializados. Sin embargo, a pesar de la baja prevalencia de estas enfermedades en el contexto del cáncer en la población general, más de la mitad de los mexicanos está por debajo de los 18 años de edad, de tal manera que constituye un problema de salud. Parkin y otros han señalado la frecuencia de cáncer en los Estados Unidos de Norteamérica de 150.3 casos/millones/año. No hay duda que el cáncer infantil va en aumento, sobre todo en los países en vías de desarrollo a nivel mundial. <sup>(3)</sup>

Los niños con cáncer presentan diferente tipo y gravedad de inmunocompromiso, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben. La presencia de neutropenia febril (NF) constituye una complicación frecuente y una emergencia infectológica. Se estima que un niño con una leucemia linfoblástica aguda (LLA) –la patología oncológica más frecuente en pediatría– recibe tratamiento quimioterápico, en promedio, por dos años, período en el que presenta alrededor de seis episodios de NF. Las infecciones representan las complicaciones más frecuentes en estos pacientes y producen una significativa morbimortalidad. El abordaje diagnóstico, terapéutico y las medidas de prevención de las infecciones en forma apropiada constituyen un desafío para todo el personal de salud que trata a diario a estos enfermos. <sup>(2)</sup>

La intensidad y duración de la neutropenia post quimioterapia fueron identificadas en la década del 60 como los factores de mayor relevancia predisponentes a infecciones en pacientes con cáncer. A inicios de la década del 70 se estableció un manejo estandarizado para todos los episodios de neutropenia febril (NF), consistente en hospitalización y terapia antimicrobiana intravenosa empírica, de amplio espectro, lo que se tradujo en una importante disminución de la mortalidad por infecciones bacterianas en estos pacientes. En los últimos 10 a 15 años, distintos grupos de investigadores han considerado poco beneficiosas estas estrategias estandarizadas, que proporcionan un manejo uniforme a todos los pacientes con episodios de NF, independiente de la gravedad de estos. Así, se acuñaron en la década pasada los conceptos de NF de alto y bajo riesgo, lo que ha permitido implementar estrategias terapéuticas diferenciadas según el riesgo que entrañe el episodio para cada paciente en particular.<sup>(1)</sup>



### III MARCO TEORICO

#### a) Generalidades del cáncer en pediatría.

A diferencia de la patología maligna de la población adulta, en pediatría la neoplasia más común es la leucemia aguda- 35% de las neoplasias de la infancia- , seguida de linfomas, y posteriormente de tumores sólidos. Esta última entidad tiene características peculiares. Por un lado, un buen porcentaje de los tumores es de estirpe histopatológica embrionaria; por lo tanto, la presencia de tumores epiteliales- carcinomas- es poco común. <sup>(3)</sup>

Dentro del grupo de leucemias, las descritas como agudas ocupan aproximadamente 95 a 97% de todas las leucemias de la población infantil. De estas las linfoblásticas con todas sus subvariedades representan el 75%, mientras que las de estirpe mieloide el 25%. En este caso, hay una serie de factores que predisponen a este tipo de padecimientos.

En el caso particular de los linfomas, la variedad de no Hodgkin en niños menores de 10 años es más común que el linfoma de Hodgkin. En el linfoma no Hodgkin, las variedades histopatológicas más usuales son aquellas provenientes de los sistemas de células B y relativamente poco frecuentes que las de estirpe T. Asimismo, su sitio de presentación anatómica más común son los linfomas intraabdominales extralinfáticos.

Entre los tumores sólidos, las neoplasias más comunes son las del sistema nervioso central, seguidas de otras entidades muy poco frecuentes y, en ciertos

casos, excepcionales de la población adulta. Hay otros tumores sólidos muy comunes en México, especialmente el retinoblastoma, el cual se observa en áreas rurales, semirurales y con menos frecuencia en ciudades.

En el caso particular de género, prácticamente todas las neoplasias de la infancia son más comunes en niños que en niñas. La edad también es variable; en términos generales el cáncer puede estar presente desde recién nacido hasta los 18 años de edad. En ese mismo contexto, el rango de máxima expresión es entre los tres a nueve años de edad. Sin embargo, esta situación varía mucho cuando se mencionan tumores específicos. Por ejemplo, el retinoblastoma y neuroblastoma están comúnmente presentes en niños por debajo de los tres años de edad; el tumor de Wilms entre los tres a seis años; mientras que las leucemias agudas entre los cuatro a siete años de edad. Por otro lado, el osteosarcoma preferentemente se presenta en adolescencia. Al hacer un análisis de las neoplasias más comunes por grupo de edad se pueden observar grandes diferencias.<sup>(3)</sup>

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la infancia, constituyendo el 80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica. El 25 y el 19% de todos los tumores en menores de 15 y 19 años, respectivamente, son LLA. La supervivencia de los pacientes con LLA se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, pasando de una supervivencia de menos del 10% en los años sesenta a presentar, con los tratamientos actuales, una supervivencia libre de enfermedad superior al 80% en la mayoría de los casos. Las publicaciones más recientes sitúan la supervivencia global a 5 años de los pacientes con LLA en un

91%(1,2). A pesar de estos excelentes resultados, todavía un pequeño grupo de pacientes, en torno al 10-20%, fracasan en el tratamiento. Para estos pacientes, son necesarias nuevas estrategias que nos permitan conocer y seleccionar aquellos con mayor riesgo de recaída. Uno de los aspectos que más preocupan en la actualidad es la toxicidad de los tratamientos a largo plazo en los supervivientes de LLA.

La leucemia mieloblástica aguda (LMA), aunque no es tan frecuente como la LLA (tan sólo el 15-25% de las leucemias pediátricas), es la responsable del 30% de las muertes por leucemia en la edad pediátrica. Esto es debido a la peor respuesta al tratamiento quimioterápico, al mayor número de complicaciones hemorrágicas al diagnóstico y a la necesidad de tratamientos más agresivos, como el trasplante de progenitores hematopoyéticos. También en los últimos años se está avanzando mucho en la curación de estos pacientes. Los resultados de los últimos protocolos americanos (del Hospital Saint Jude) han conseguido una supervivencia global a los 3 años del 71% y una supervivencia libre de eventos a los 3 años del 63%. Un subtipo de LMA, caracterizada por su buen pronóstico, es la LMA promielocítica (M3). En esta leucemia, que comprende el 5-10% de las LMA, se añade al tratamiento quimioterápico el Ácido transretinoico (ATRA). El ATRA disminuye notablemente el riesgo de complicaciones hemorrágicas (muy típicas de la leucemia promielocítica) y favorece la maduración de las células leucémicas, mejorando el pronóstico de la enfermedad. (5,6)

La leucemia aguda linfoblástica es la forma más frecuente de presentación del cáncer en la edad infantil. La LLA constituye el 25% de los tumores y el 75% de las leucemias en la edad pediátrica. El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de edad. En cuanto al sexo, la LLA predomina ligeramente en

los varones, sobre todo en la edad puberal. Las diferencias geográficas son notables en esta enfermedad; mientras que, en los países menos desarrollados, como Norte de África y Oriente Medio, predominan los linfomas y las LLA de estirpe T, en los países industrializados la LLA de estirpe B es, con diferencia, la más frecuente de las hemopatías malignas<sup>(4,5)</sup>.

La presentación clínica de los pacientes con LLA refleja la infiltración de la médula ósea por parte de los blastos y la extensión extramedular de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la insuficiencia medular: anemia (palidez, astenia), trombopenia (equimosis, petequias) y neutropenia (fiebre).

El diagnóstico definitivo de una leucemia aguda siempre se debe realizar mediante el análisis morfológico, molecular y citogenético del aspirado de la MO. La presencia de al menos un 25% de blastos en la MO confirmará el diagnóstico. El subtipo de LLA se definirá con los estudios morfológicos, de biología molecular y citogenéticos de dicho aspirado. Se realizará examen del líquido cefalorraquídeo siempre en toda leucemia al diagnóstico, para descartar la afectación inicial del SNC. Una radiografía de tórax inicial nos permitirá conocer la existencia de una masa mediastínica. Otros estudios que se realizan al diagnóstico son: ecografía abdominal, estudio cardiológico (previo al tratamiento que incluye fármacos cardiotóxicos), bioquímica sanguínea (incluyendo LDH, ácido úrico, calcio, fósforo, transaminasas, etc.), estudio de coagulación, serologías (*hepatitis viral, VIH, herpes, CMV, etc.*) e inmunoglobulinas. Si el paciente presenta fiebre, se deben obtener cultivos de

sangre, orina y de cualquier lesión sospechosa e iniciar el tratamiento antibiótico adecuado <sup>(5)</sup>.

El tratamiento de los pacientes con LLA está adaptado al riesgo del paciente al diagnóstico y comprende tres fases: inducción, intensificación (consolidación) y mantenimiento. La duración total es de dos años.

El tratamiento está dirigido a los distintos grupos de riesgo, en todos ellos comprende las fases de inducción, intensificación (consolidación) y mantenimiento.

El objetivo de la *inducción* es erradicar más del 99% de las células leucémicas iniciales y restaurar una hematopoyesis normal y un buen estado de salud. Decimos que un paciente está en remisión completa cuando no existe evidencia de leucemia ni en su exploración física ni en el examen de sangre periférica ni de médula ósea. Los valores en sangre periférica deben ajustarse a los normales para la edad del paciente, y la médula ósea debe tener una celularidad normal, con menos del 5% de blastos. La remisión completa incluye también la ausencia de afectación del SNC o de afectación extramedular. Obtener la remisión completa es la base del tratamiento de la LLA y un requisito imprescindible para tener una supervivencia prolongada.

Con la mejoría de los tratamientos de soporte y de los agentes quimioterápicos, la tasa de remisión completa alcanzada se aproxima al 96-99%. Aunque no se han observado diferencias significativas entre los distintos tratamientos de inducción de los diferentes protocolos internacionales, la administración de Ciclofosfamida y el tratamiento intensificado con Asparraginasa se consideran beneficiosos en el

tratamiento de inducción de las LLA-T. Así mismo, el tratamiento con Imatinib (un inhibidor de tirosín cinasas) y los nuevos inhibidores, como el Dasatinib o Nilotinib, han aumentado la tasa de remisión en los pacientes con LLA con cromosoma Philadelphia positivo. Es por ello que, en los pacientes con LLA Phi positivo, se inicia tratamiento con Imatinib desde el día +15 de la inducción.<sup>(8)</sup>

La fase de *intensificación* es la administración de un tratamiento intensivo inmediatamente tras finalizar la inducción. El objetivo de la misma es erradicar las células leucémicas residuales que han sido resistentes al tratamiento de inducción, contribuyendo con ello a disminuir el riesgo de recaída. Los pacientes ingresan en el hospital durante periodos de 4-6 días para recibir los ciclos de quimioterapia. Posteriormente, se realiza una reinducción que consiste en la repetición del tratamiento de inducción con ligeras modificaciones a los tres meses de adquirir la remisión completa.

Los pacientes con LLA requieren tratamientos de *mantenimiento* muy prolongados. Se ha comprobado que algunos pacientes que están en aparente remisión completa, al analizar sus células con técnicas de biología molecular, nos encontramos con una enfermedad mínima residual <sup>(9)</sup>. Es por ello que los tratamientos de mantenimiento se mantienen al menos durante dos años, con reevaluaciones frecuentes para la detección de recaídas. El tratamiento estándar de mantenimiento consiste en la administración de Mercaptopurina a diario y de Metotrexato semanal. Los pacientes realizan el tratamiento de forma ambulatoria, acudiendo a sus revisiones cada 2-4 semanas.

El SNC actúa como “santuario” para las células leucémicas, porque son protegidas por la barrera hemato-encefálica que no permite a los agentes quimioterápicos alcanzar concentraciones adecuadas. Para la profilaxis del SNC, utilizamos desde el principio del tratamiento punciones lumbares repetidas y frecuentes con quimioterapia intratecal.

Como ya hemos visto, con la quimioterapia convencional se obtienen unos resultados excelentes en el tratamiento de los pacientes con LLA. Sin embargo, pacientes con criterios de muy alto riesgo al diagnóstico, así como aquellos que sufren una recaída tienen, en general, una mala evolución si se les trata sólo con quimioterapia convencional. Es en estos pacientes en los que el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha conseguido aumentar su supervivencia. Actualmente, las indicaciones de TPH en la LLA se resumen en: 1) pacientes que no alcanzan la remisión completa tras el tratamiento de inducción; 2) persistencia de enfermedad mínima residual tras la consolidación; 3) hipodiploidia extrema al diagnóstico (<44 cromosomas); 4) menores de 6 meses con reordenamiento MLL e hiperleucocitosis; 5) pacientes con recaída medular precoz (previa a 6 meses tras finalización del tratamiento); y 6) recaída combinada o extramedular en los 18 primeros meses desde el diagnóstico<sup>(8,9)</sup>.

### **b) Neutropenia febril**

Las Guías IDSA consideran Fiebre como: registro de temperatura axilar mayor a 38,5°C o dos registros mayores a 38,1°C en el lapso de 12 horas.

Neutropenia: recuento de neutrófilos menor o igual a 500/mm<sup>3</sup> o conteo entre 500 y 1000/mm<sup>3</sup> con una caída brusca entre el 25% y 50% del valor en la última semana.

Se denomina número absoluto de neutrófilos a la suma de leucocitos segmentados y cayados. <sup>(4)</sup> La neutropenia se puede definir, de acuerdo al recuento absoluto de neutrófilos y células en cayado, como:

- a. Leve (1500-1000/mm<sup>3</sup>).
- b. Moderada (1000-500/mm<sup>3</sup>).
- c. Grave (< 500/mm<sup>3</sup>).

Actualmente, existe tendencia a considerar como neutropenia grave al recuento de neutrófilos menor a 100/mm<sup>3</sup>.<sup>3</sup> Los pacientes neutropénicos moderados o graves, febriles, deben ser considerados como una urgencia infectológica; por lo tanto, deben ser rápidamente evaluados para el inicio del tratamiento médico correspondiente.<sup>4-7</sup> En los pacientes neutropénicos es muy importante tener en cuenta que:

- La fiebre es un elemento sensible y específico de infección, ya que otros signos clínicos propios de ese cuadro pueden estar ausentes.
- Las infecciones no tratadas, especialmente las causadas por bacilos gramnegativos, tienen una elevada mortalidad.
- El riesgo de infección está en relación directa con la neutropenia, la velocidad de descenso de los neutrófilos y con su duración. La recuperación del número de neutrófilos es un factor crítico en respuesta a la superinfección.
- Es menester tener en cuenta la variabilidad de los gérmenes y su sensibilidad antibiótica de acuerdo a cada institución.
- La iniciación del tratamiento antibiótico de amplio espectro debe ser precoz.

Actualmente, los pacientes neutropénicos se pueden clasificar en:



Bajo riesgo, si presentan:

- Enfermedad de base en remisión.
- Neutropenia que aparece después de más de 10 días de realizada la quimioterapia.
- Buen estado general. Hemodinámicamente compensado.
- Mayor de 12 meses de edad.
- Sin evidencia de mucositis, compromiso perianal, celulitis extensa o neumopatía.
- Alguna evidencia de recuperación medular PCR cuantitativa baja.
- Ausencia de signos de comorbilidad graves asociados (hipoglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia, sangrado incoercible, hipertensión arterial, insuficiencia renal, insuficiencia hepática).
- Episodio de neutropenia febril extranosocomial.

Alto riesgo, los que presentan:

- Una enfermedad no controlada (segundo tumor, segundo tratamiento, recaída, compromiso de la médula ósea, enfermedad genética asociada, tratamiento muy mielotóxico).
- Neutropenia precoz a menos de 7 días de realizada la quimioterapia, sin recuperación medular (< de una semana y < 100 neutrófilos).
- Con foco (compromiso perianal, mucositis grave, neumopatía, celulitis extensa).
- Mal estado general (descompensación hemodinámica).
- Niveles de PCR elevados > 90 mg/l, recuento de plaquetas < 50 000 mm<sup>3</sup>.
- Otras variables relacionadas con mayor riesgo de mortalidad: hipotensión, diagnóstico de sepsis y recaída de leucemia linfocítica aguda (LLA), otras

comorbilidades. De acuerdo con la evolución, también se los puede clasificar como de bajo riesgo si presentan:

- Evidencia de recuperación medular. Fase de salida con linfomonocitosis.
- Hemocultivos negativos.
- Afebril por más de 24 h.
- Cualquier infección localizada bajo control.
- Niveles bajos de PCR cuantitativa.

Esta clasificación, como de alto o de bajo riesgo al ingreso o en la evolución, permitirá adoptar el tratamiento más adecuado para el paciente.

El paciente oncológico es un individuo que tiene mayor riesgo de infección por estar expuesto a múltiples variables como: la enfermedad de base, el tipo de terapéutica a la que es sometido, su estado nutricional, los procedimientos invasivos, internaciones frecuentes y prolongadas, la posibilidad de colonización con gérmenes del área hospitalaria multirresistentes, el uso de profilaxis antibiótica y tratamientos empíricos o por la combinación de estos factores. Las infecciones bacterianas se presentan durante los estadios más tempranos de la neutropenia.<sup>(12)</sup>

Corresponde agregar otros aspectos como la diversidad de agentes patógenos a los que están expuestos, como virus, hongos y protozoarios.

Estos organismos predominantes causantes de infección son variados y se relacionan con el tipo de tratamiento de la enfermedad de base, el grado de invasividad sobre el paciente y la institución donde es manejado.<sup>(10,11)</sup>

Con el advenimiento de esquemas citostáticos más intensivos, los períodos de neutropenia son más prolongados y frecuentes, por consiguiente, se produce un mayor compromiso de los mecanismos de defensa naturales (mucositis). Aproximadamente la mitad de los pacientes neutrópenicos con fiebre tiene una infección establecida u oculta. Antes de la década de 1960, se observaba un claro predominio de gérmenes grampositivos (*Staphylococcus aureus*) responsables de infecciones fatales en pacientes con leucemia aguda. Las infecciones por estos gérmenes disminuyeron considerablemente en la década de 1970, cuando aumentaron en frecuencia los gérmenes gramnegativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*). Hoy en día, ha disminuido la frecuencia de estos últimos y resurgieron los cocos grampositivos (*Staphylococcus aureus* y *Streptococcus*) debido al uso de catéteres de larga duración (Hickman, Port-a-Cath, PICC, etc.) y al mayor compromiso de mucosas por los esquemas terapéuticos utilizados. Las bacterias grampositivas causan el 45-70% de las infecciones documentadas y la mayoría son bacteriemias. En cuanto a la agresividad, las infecciones por *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Enterococcus spp* o *Corynebacterium jeikeium* son menos agresivas, y las producidas por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* grupo *viridans* y *Streptococcus pneumoniae* pueden ocasionar cuadros de infección fulminante con complicaciones graves y muerte si no son tratadas rápidamente. En los últimos tiempos, se observa un leve aumento de infecciones por gérmenes poco habituales<sup>13</sup> (*Candida*, *Aspergillus*, etc.), relacionado con el uso de antibióticos de amplio espectro, quimioterapia más intensiva con períodos de neutropenia más prolongados y procedencia de área endémica. Las infecciones fúngicas suelen ocurrir más tardíamente y se producen,

por lo común, como una infección secundaria. El 80-90% son causadas por *Candida spp* y *Aspergillus spp*, y el resto son producidas por otros hongos emergentes, como *Fusarium spp*, *Scedosporium spp*, *Zygomycetes*, etc. Asimismo, en algunos centros han surgido *Candida* no-*albicans* resistente a azoles (*Candida lusitanae*, *Candida utilis*, *Candida krusei*, *Candida dubliniensis* y *Candida guilliermondii*), muchos de ellos relacionados al uso profiláctico de azólicos. Las infecciones por *Pneumocystis jiroveci* se observan con más frecuencia en pacientes con LLA sin profilaxis y en quienes reciben terapias antilinfocitarias. Los virus son la tercera causa de infección y pueden corresponder a infecciones primarias o reactivaciones. *El herpes simple* es el más frecuente y generalmente se relaciona con reactivación; le siguen: varicela, *citomegalovirus* (CMV), *Epstein Barr Virus* (EBV), *herpes virus tipo 6*. Durante la época de circulación viral se puede observar al virus de la gripe, *virus sincicial respiratorio*, *parainfluenza*, *adenovirus*. Los parásitos son menos frecuentes, aunque se deberá pensar también en ellos (*Strongyloides*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Trypanosoma cruzi*).<sup>(8)</sup>

En los últimos años se describe la emergencia de microorganismos habituales, pero con cambios en los patrones de resistencia, como: *Enterococcus vancomycinorresistente* (EVR), *S. aureus* meticilinorresistente de la comunidad, *S.* grupo viridans con alta resistencia a penicilina, bacilos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y otros inusuales (*Leuconostoc*, *Micrococcus*, *Lactobacillus*, *Corynebacterium spp*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter*, etc.).

Dada la granulocitopenia y la magra respuesta inflamatoria, la fiebre puede ser la única manifestación de infección; los signos y síntomas clínicos no permiten predecir el agente etiológico, que puede ser múltiple.<sup>15-20</sup> Los focos habituales suelen encontrarse en mucosas (mucositis) y están producidos por bacterias anaeróbicas (*Bacterioides fragilis*, *Clostridium spp*), *Candida spp*, o virus (*herpes simplex*) o formas mixtas.

La esofagitis, sola o asociada a mucositis, puede ser debida a los agentes anteriores, a los cuales se agrega el CMV. Este foco, habitualmente se convierte en el origen de la diseminación sistémica de las micosis candidiásicas, lo cual justifica el tratamiento precoz con Anfotericina B; los trasplantados de médula ósea tienen un riesgo incrementado de diseminación sistémica. Otra manifestación gastrointestinal es la diarrea grave por *Clostridium difficile*. La enteritis necrosante en el paciente neutropénico, también llamada tiflitis, es un episodio grave, se acompaña de fiebre con dolor abdominal, distensión, edema y ascitis. Este cuadro es localmente invasivo debido a la disrupción de la mucosa gastrointestinal, desde donde los gérmenes alcanzan la circulación sistémica. Los microorganismos aislados más frecuentemente son *P. aeruginosa* y enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella spp* y *Enterobacter spp*); muchas de estas infecciones son polimicrobianas. La colecistitis, hepatitis, pancreatitis y las ulceraciones múltiples pueden ser debidas a CMV, y están más relacionadas con períodos de inmunosupresión prolongados.

Lesiones cutáneas: relacionadas con inserción de catéteres centrales y periféricos, punción lumbar, biopsia de médula ósea. La presencia de nódulos debe hacer sospechar: *Candida*, mucormicosis, ectima gangrenoso (*Pseudomonas*), celulitis gangrenosa (*Aspergillus*, mucormicosis), oclusión arterial trombótica con isquemia

distal (*Aspergillus*). Las lesiones necróticas pueden deberse a *Clostridium spp* (presencia de gas), bacilos gramnegativos, aerobios como *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* y otros anaerobios, como *Peptostreptococcus* y *Bacteroides spp*. Los abscesos perirectales pueden presentarse con dolor local solamente y ausencia de fluctuación típica, calor o supuración; se impone la consulta quirúrgica temprana. Otro foco causante de síndrome febril prolongado sin otra manifestación clínica, es el compromiso sinusal (aun con Rx normal), por *Streptococcus*, *Haemophilus* y *Moraxella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, y *Aspergillus* si el paciente tiene un recuento menor de 100 PMN/mm<sup>3</sup>. La otitis externa necrotizante es causada generalmente por *Pseudomonas*, *Staphylococcus* o *Enterococcus*. Los abscesos hepáticos y esplénicos (frecuentemente de origen micótico) deben ser sospechados, requiriendo, si es necesario, realizar una tomografía computada junto con un fondo de ojo para descartar endoftalmítis candidiásica. La infección respiratoria baja se presenta habitualmente con signos sutiles e infiltrados que generalmente aparecen cuando los recuentos son superiores a 500 PMN/mm<sup>3</sup>; se relaciona con bacilos gramnegativos u hongos, especialmente cuando existen lesiones cavitadas.

Aparte de interrogar por los síntomas presentes, es importante conocer la historia de previas complicaciones infecciosas asociadas a la quimioterapia (determinadas infecciones tienden a recurrir en posteriores periodos neutropenicos: candidiasis invasiva, *clostridium difficile*) conocer la medicación asociada, por ejemplo el uso de corticoides, que aumenta el riesgo de patógenos oportunistas (*Pneumocisistis*

*Jiroveci*) y conocer el tipo de quimioterapia y los días transcurridos desde su administración para poder estimar el grado y duración de la neutropenia.

Es preciso hacerlo al inicio y repetir el examen diariamente mientras dura la neutropenia, ya que una de las características del paciente con neutropenia febril es la ausencia de hallazgos físicos (aparte de la fiebre) o su presencia en grado mínimo. Debido a la ausencia de la respuesta inflamatoria, los típicos signos clínicos de infección pueden ser enmascarados y ser los únicos hallazgos el eritema y el dolor.

La exploración física será completa y deberá incluir:

Piel y unas: puede ser la puerta de entrada a una infección sistémica o una lesión característica de infección sistémica como el estigma gangrenosa por *Pseudomona aeruginosa*.

Cavidad oral, orofaringe y senos paranasales: presencia de mucositis, gingivoestomatitis, aftas (riesgo de infección por *estreptococo viridans*, anaerobios u hongos)

Pulmonar: una de las localizaciones más graves de infección, bien primaria o secundaria a infección en la circulación general.

Abdomen (*enterococos*, *E. coli*, *Clostridium sp*) linfadenopatias y hepatoesplenomegalia.

Cateteres, vías venosas, heridas quirúrgicas y áreas de biopsia. El agente más frecuente es *S. epidermidis* (incluir palpación)

Perineo y región perianal, son las localizaciones de potenciales fuentes de infección por aerobios gram negativos y anaerobios (inspección y palpación)

Exploración neurológica y fondo de ojo: se debe considerar una edoofalmitis candidiasica en pacientes fungemicos con catéteres venosos centrales y si presentan visión borrosa o escotomas

Evaluación de laboratorio y gabinete. La evaluación inicial debe incluir:

1. Hemograma completo con diferencial de leucocitos
2. Bioquímica con enzimas hepáticas y función renal.
3. Hemocultivos de diferentes sitios, al menos dos muestras, incluyendo una vena periférica y uno de cada luz del catéter venoso central.
4. Urocultivo
5. Radiografía de torax: se debe tener presente que debido a la neutropenia se pueden retrasar la aparición del infiltrado.



6. Si es indicativo: muestras para cultivo de esputo, lesiones cutáneas sospechosas, heces y toxinas de *clostridium difficile* si presenta diarrea, líquido pleural o peritoneal o cultivo de punta de catéter
7. Serología y detección de antígenos (*legionella*, *aspergillus*, *candida* y *cryptococo neoformans*) en presencia de esofagitis interesa realizar una endoscopia con toma de muestra para cultivo y muestra para estudio histológico (se presentan exudados blanquecinos en infecciones por candidas, y úlceras más frecuentemente por *herpes o citomegalovirus*)
8. La punción lumbar no está indicada si no existe sospecha de meningitis ya que la neutropenia no aumenta el riesgo de esta patología y además puede asociarse trombocitopenia.

Otras exploraciones: la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear dependerán de la clínica y evolución de cada paciente. El rendimiento de la TC es mayor que la radiografía simple ante sospecha de sinusitis, neumonía o diseminación fúngica abdominal (lesiones parenquimatosas en “ojo de buey” en la candidiasis hepato-esplénica), así como en la detección de neumonía bacteriana con radiografía de tórax normal. El hallazgo de la TC de un halo de menor atenuación, rodeando un infiltrado pulmonar en un paciente con neutropenia severa es muy sugestivo de aspergilosis. Cuando la neutropenia se recupera, la aparición de una cavitación en el interior del infiltrado constituye el llamado “signo de la media luna” (aunque no es patognomónico de aspergilosis). La bacteriemia representa la gran mayoría de las infecciones que se documentan microbiológicamente y solo en el

35% de los pacientes con NF se presenta algún dato clínico o microbiológico que permita identificar la infección.<sup>(4,5)</sup>

Cuando se asocia fiebre, neutropenia y neoplasia, todos los recursos deben estar destinados a descartar e instalar tratamiento empírico contra la infección, debido a que esta condición es la mayor causa de mortalidad. Se deben enfrentar tres situaciones principales:

El paciente neutropenico afebril con riesgo elevado de infección, como lo es el paciente sometido a procedimientos invasivos.

El paciente neutropenico febril con infección aparente y el paciente neutropenico con fiebre de origen desconocido cuya única sospecha de infección es la fiebre.

En todos los casos es necesario la administración de antibióticos en forma empírica, porque hasta el presente no hay pruebas diagnósticas de laboratorio que sean lo suficientemente rápidas, sensibles o específicas para identificar la causa infecciosa o no infecciosa de la fiebre. Los virus respiratorios, afectan en estricta relación con la estacionalidad.<sup>(4,6,9)</sup>

La selección del tratamiento antimicrobiano inicial, además de los hallazgos exploratorios, factores predisponentes, debe considerar: tipo, frecuencia y susceptibilidad antimicrobiana de las bacterias aisladas en pacientes similares en un determinado hospital, existencia de alergias medicamentosas, disfunciones orgánicas y en tiempo previsto de neutropenia.

A pesar de la menor frecuencia de afectación por bacterias gram negativas en la actualidad, debido a su historia natural fulminante y su elevada mortalidad, el primer objetivo en estos pacientes es la adecuada cobertura de gramnegativos.

Este se suplementará con otros antibióticos cuando lo indique la situación clínica del paciente. Existen posibilidades en el tratamiento empírico inicial: monoterapia o terapia con 2 antibióticos.

La IDSA, considera que existen 4 antibióticos apropiados para su empleo como monoterapia: Ceftazidima, Carbapenémicos (Imipenem y Meropenem) y Cefepime.

En la terapia de 2 antibióticos (sin Vancomicina), se recomienda la combinación de un B- lactámico de amplio espectro que incluya *pseudomona* ( Ticarcilina, Piperacilina, Piperacilina/tazobactam, Ceftazidima y Cefepime ) o Carbapenem con un aminoglucosido (Gentamicina, Tobramicina, Amikacina). El más utilizado ha sido Ceftazidima + Amikacina. <sup>(4,9)</sup>

El motivo para usar vancomicina es el aumento de las infecciones por gram-positivos en paciente neutrófilos.

Sus indicaciones son: centros donde el *Staphylococcus aureus* meticilino resistente es común, evidencia clínica de infección asociada a catéter, paciente que recibió profilaxis con fluoroquinolonas o presencia de daño mucoso evidente por quimioterapia/radioterapia, hemocultivo positivo a grampositivo, paciente con

hipertensión u otra alteración cardiovascular. La duración del tratamiento antimicrobiano, se relacionara con el grado de riesgo del paciente.

El tratamiento empírico antifúngico, se sugiere en los pacientes neutropénicos que persisten con fiebre o recurrencia de la misma, posterior a 7 días de tratamiento empírico. Se considera de primera elección la anfotericina B, debiéndose mantener el anti fúngico mientras dure la neutropenia. <sup>(5,6,12)</sup>

Aproximadamente 7% de todos los episodios febriles durante neutropenia pueden ser atribuidos a hongos. Es importante mencionar que los hongos son la principal causa de muerte en pacientes febriles. Además de que alrededor de 20% de los pacientes que presentan neutropenia severa con cuenta de neutrófilos menor de 100/mm<sup>3</sup> y prolongada (mayor 10 días), tendrán una infección fúngica invasiva, que en la mayoría de los casos será causada por *Candida sp* o *Aspergillus sp*.

En la mayoría de los estudios, los hallazgos en los agentes etiológicos similares a lo informado en la literatura, se destaca la importancia de estudios virales en el medio, continuar con los lineamientos establecidos para la cobertura antimicrobiana y darla continuación pertinente para definir al ingreso, los pacientes con riesgo de infecciones intrahospitalarias y mayores complicaciones; conociendo los agentes infecciosos predominantes en la población.

En general se considera que la mortalidad promedio es del 15%. Los riesgos de muerte varían según varios factores:

- 1.-duracion de la neutropenia
2. presencia de foco definido de infección.
3. estado general del paciente (incluyendo su estado nutricional)
4. diseminación neoplásica
5. enfermedades intercurrentes <sup>(5,6)</sup>

#### **IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los pacientes oncológicos presentan múltiples episodios de neutropenia y fiebre durante su evolución, constituyendo las infecciones una complicación frecuente, presentando mayor morbimortalidad y un aumento importante de los costos de hospitalización, uso de exámenes de laboratorio e indicación de antimicrobianos. Y puesto que la progresión de una infección en un paciente neutropenico puede ser rápida y que en los momentos iniciales la distinción clínica entre un paciente con un proceso infeccioso y uno no infectado puede ser difícil, la terapia antimicrobiana debe ser administrada rápidamente desde el inicio de la fiebre y dirigida hacia los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia en cada centro hospitalario y así evitar la septicemia y muerte de estos pacientes. Por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

**¿Cuáles son los factores asociados y gérmenes que con más frecuencia se asocian neutropenia febril en pacientes oncológico en el Hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón?**

## V JUSTIFICACION

En el hospital de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón se lleva control de aproximadamente 400 pacientes Oncológicos.

La neutropenia febril es una patología que con frecuencia es causa de ingresos en la pacientes oncológicos y es una enfermedad con gran repercusión tanto hospitalaria como familiar debido a que requieren varios días de estancia hospitalaria e incluso llegan a fallecer por sepsis por lo que el determinar qué tipo de germen coloniza más a estos pacientes orientará al esquema antimicrobiano inicial que se debe utilizar para el control de la neutropenia febril, lo que a su vez podría mejorar los días de estancia hospitalaria y evitar el progresivo deterioro de estos hasta la sepsis e incluso la falla orgánica múltiple.

Este estudio se trata de determinar el germen causal más frecuente de neutropenia febril

## **VI. OBJETIVOS**

### **a) Objetivo general**

Identificar los factores asociados y gérmenes más frecuentes en pacientes oncológicos con neutropenia febril del hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón Mayo 2013 a Mayo 2014.

### **b) Objetivos específicos**

- 1) Identificar la relación que existe entre el NADIR de quimioterapia con pacientes con cultivos positivos y fallecimientos por sepsis.
- 2) Conocer los patógenos más frecuentemente aislados en hemocultivos y su perfil de resistencia antibiótica, en pacientes oncológicos con neutropenia febril en nuestra institución.
- 3) Describir la severidad de la neutropenia febril, estancia hospitalaria, evolución y el esquema antimicrobiano prescrito a los pacientes oncológicos con neutropenia febril del hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.



## VII HIPOTESIS

**H<sub>o1</sub>:** El NADIR no se relaciona con los cultivos positivos y las defunciones por sepsis.

**H<sub>i1</sub>:** El NADIR se relaciona directamente con los cultivos positivos y las defunciones por sepsis.

**H<sub>o2</sub>:** La severidad de la neutropenia no se relaciona directamente con los fallecimientos por sepsis.

**H<sub>i2</sub>:** La severidad de la neutropenia se relaciona directamente con los fallecimientos por sepsis.

El objetivo 3, es descriptivo por lo que no se realiza hipótesis

## **VIII METODOLOGIA**

### **a. Diseño del estudio**

Se revisaron hojas de egreso hospitalario de pacientes con diagnóstico de neutropenia febril en sometidos a quimioterapia, posteriormente se solicitaron los expedientes clínicos, se revisaron que cumplieran con los criterios de inclusión, se revisaron las hojas de indicaciones sobre el esquema antimicrobiano se acudió al servicio de oncología a documentar el tratamiento con quimioterapia de los pacientes que no tuvieron bien documentado la fase del tratamiento en el que se encontraban, en el caso de los pacientes que no tenían reporte bacteriológico de los hemocultivos y que si fueron solicitados se acudió al laboratorio de bacteriología en el que se revisó la base de datos con reportes de hemocultivos y todos estos datos a su vez se vaciaron en una base de datos mayor que concentra a todos los expedientes clínicos en el sistema Access.

### **b. Unidad de Observación**

Pacientes oncológicos del hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón con neutropenia febril

### **c. Universo de Trabajo**

Los pacientes del servicio de Oncología con neutropenia febril que fueron hospitalizados durante el periodo de Mayo 2013 a mayo 2014 siendo un total de 45

#### **d. Calculo de la Muestra y Sistema de Muestreo**

Tomando en cuenta el universo anterior se calculó la muestra estadística con una significancia de 5% y una confiabilidad del 95% dando un total de 37 pacientes como muestra estadística, se utilizó la siguiente formula.

$$n = \frac{Z_c^2 (P \cdot Q)}{d^2}$$

Dónde:

z = Valor P encontrado en la tabla Z =1.96

P = Porcentaje aproximado de las característica en estudio

Q= Complemento a 100% del porcentaje (p) (100-p)

d= Intervalo de confianza (porcentaje aceptado).

### e. Definición de Variables Y Operacionalización de Las Variables

Variable	Definición	Indicador	Tipo de Variable	Instrumento de Medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Años	cuantitativa	expediente
Sexo	Distinción de género	Femenino masculino	Dicotómica nominal	expediente
Fase del tratamiento	Tratamiento a base de sustancias citotóxicas	Fase de inducción Fase de consolidación Fase de mantenimiento Recaída hematológica Terapia adyuvante Terapia neoadyuvante Terapia de rescate	Nominal policotómica	expediente
Severidad de la neutropenia	Neutrófilos/mm <sup>3</sup>	Leve (500-1000/mm <sup>3</sup> ) Moderada (200-500/mm <sup>3</sup> ) Severa (<200/mm <sup>3</sup> )	Cualitativa ordinal	IDSA 2002
Bacteriemia	Desarrollo de microorganismos en sangre cultivada	Positivo negativo	cualitativa	hemocultivo
sepsis	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con un foco infeccioso	Positivo negativo	Cualitativa nominal	hemocultivo
Germen aislado	Organismo microscópico (bacteria, virus, parásito, unicelular, hongo) capaz de producir enfermedad en el hombre	<i>s. aureus</i> <i>s. coagulasa</i> <i>negativo</i> <i>Klebsiella pn</i> <i>Pseudomonas sp</i> <i>Candida sp</i>	Cualitativa nominal	hemocultivo
Estancia intrahospitalaria	Duración de la hospitalización		cuantitativa	Expediente

NADIR	Periodo de tiempo en el que el recuento celular alcanza sus niveles más bajos.	Dia 7 al dia 14 posterior a la quimioterapia	cualitativa	Expediente
Quimioterapia	Uso de fármacos para destruir células cancerosas	Adyuvante Neoadyuvante Inducción Consolidación Mantenimiento	Cualitativa	Expediente
Esquema antimicrobiano				

**f) Estrategia de Trabajo Clínico:**

Se incluyeron a pacientes con egreso hospitalario con diagnóstico de neutropenia febril en sometidos a quimioterapia. Se revisaron que cumplieran con los criterios de inclusión, se revisaron las hojas de indicaciones sobre el esquema antimicrobiano se acudió al servicio de oncología a documentar el tratamiento con quimioterapia de los pacientes que no tuvieron bien documentado la fase del tratamiento en el que se encontraban, en el caso de los pacientes que no tenían reporte bacteriológico de los hemocultivos y que si fueron solicitados se acudió al laboratorio de bacteriología en el que se revisó la base de datos con reportes de hemocultivos y todos estos datos a su vez se vaciaron en una base de datos mayor que concentra a todos los expedientes clínicos en el sistema Access y se analizaron los datos en el sistema SPSS. V20.

#### **g. Criterios de Inclusión**

- 1) Pacientes de cualquier edad con episodio de neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos más las formas en banda menor a 500/ul) y diagnóstico oncológico atendidos en el servicio de oncología de mayo 2013 a mayo 2014.
  
- 2) Fiebre documentada por personal médico o de enfermería, considerada como temperatura Axilar mayor a 38°C o una de 38.3oC

#### **h. Criterios de Exclusión**

- 1) Paciente con neutropenia sin fiebre documentada.
- 2) Paciente con fiebre y sin neutropenia.
- 3) Pacientes con febrícula (mayor de 37.5oC pero menor a 38oC) y neutropenia.
- 4) Pacientes con fiebre y neutropenia sin haber recibido quimioterapia.

#### **i. Criterios de Eliminación**

Expedientes incompletos.

Expedientes prestados a otros servicios.

#### **j. Métodos de Recolección Y Base De Datos**

Se revisaron las hojas de egreso hospitalario de pacientes con diagnóstico de neutropenia febril, se revisaron los expedientes clínicos y las hojas de quimioterapia oncológicos en el HNRNP, se revisaron reportes de hemocultivos en el laboratorio de bacteriología. Se vaciaron en una base de datos del sistema SPSS y se procedió a la elaboración de cuadros concentradores de información.

#### **k. Análisis Estadístico**

Se realizó base de datos donde se hicieron las primeras tablas que contempla el número total de datos y los porcentajes de estas. Posteriormente se utilizó el sistema SPSS para realizar las gráficas que mostraran las frecuencias simples de las variables y sus asociaciones entre estas. Por último se utilizó pruebas de estadística inferencial como Rho de Spearman y Chi cuadrada

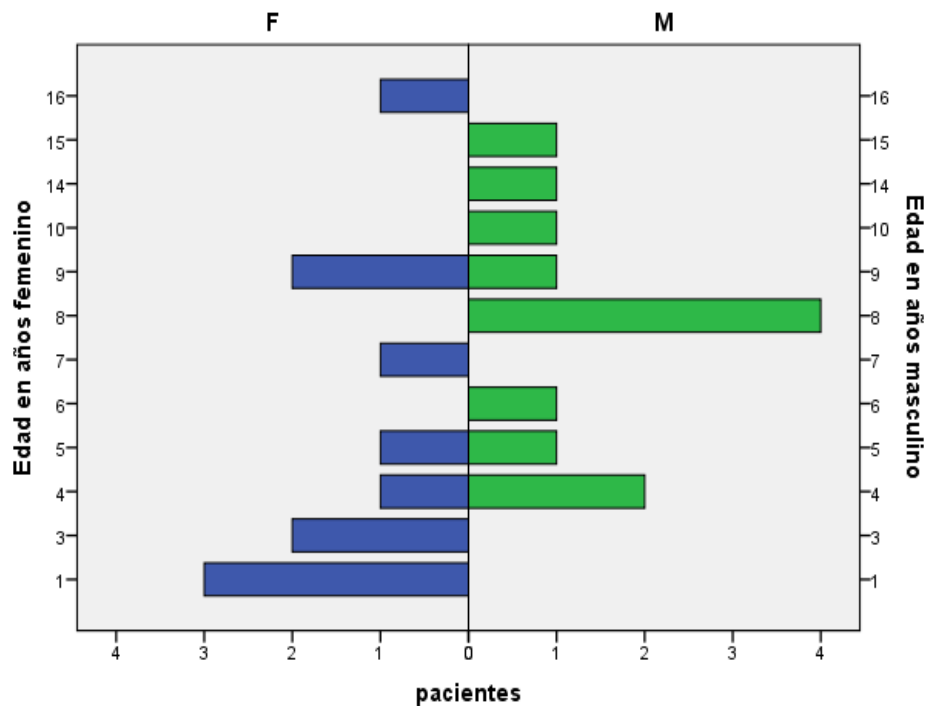
#### **l. Consideraciones Éticas**

Los resultados son confidenciales y manejados exclusivamente con fines académicos. Por ningún motivo se publicaron los nombres de los sujetos ni referencias personales que puedan hacer alusión a ellos. La información aportada por el estudio no se utilizará con fines ajenos a la naturaleza del mismo. El estudio cumple con el principio de no mal eficiencia ya que no pone en riesgo la integridad física ni moral de los pacientes y busca el mayor beneficio para la población infantil. El presente estudio contempla lo dispuesto en las normas internacionales de la ética de la investigación médica de la declaración de Helsinki 2009.

## RESULTADOS

Se estudiaron 23 pacientes hospitalizados en el servicio de Oncología del periodo de mayo 2013 a mayo 2014, los cuales presentaron 56 episodios de neutropenia febril, correspondiendo a 3 episodios de neutropenia febril por paciente. De los 23 pacientes se tuvo una distribución por genero de predominio masculino, siendo 52% (12/23) Y 48 % (11/23) pacientes del sexo femenino, quedando una relación de 1:1 hombres y mujeres. La edad promedio fue de 7 años con una mínima de 1 año y una máxima de 16 años.

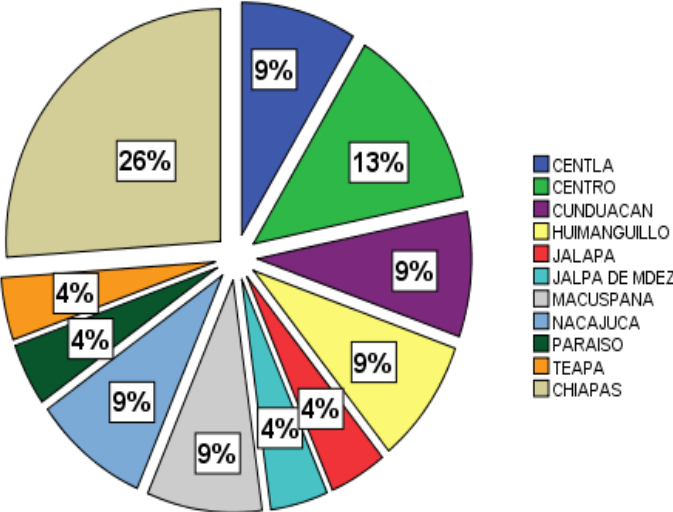
Figura 1. Distribución por edad y sexo de los pacientes oncológicos con neutropenia febril



Fuente: 23 pacientes oncológicos con neutropenia febril HRAEN RNP 2013-2014



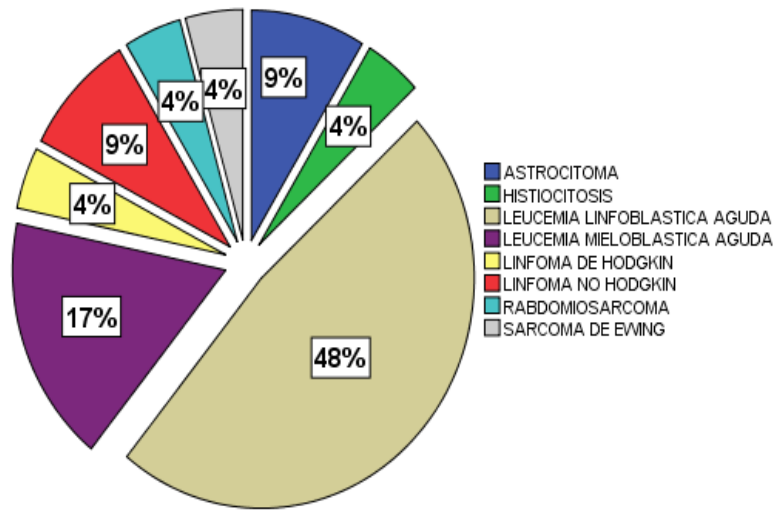
Figura 2. Lugar de origen de los pacientes oncológicos con neutropenia febril



Fuente: 23 pacientes oncológicos con neutropenia febril HRAEN RNP 2013-2014

En la distribución geográfica del lugar de procedencia se encontró que el 26%( 6/23) de pacientes son de Chiapas y 74% (17/23) son del estado de Tabasco; siendo un 13% (3/23) del Centro.

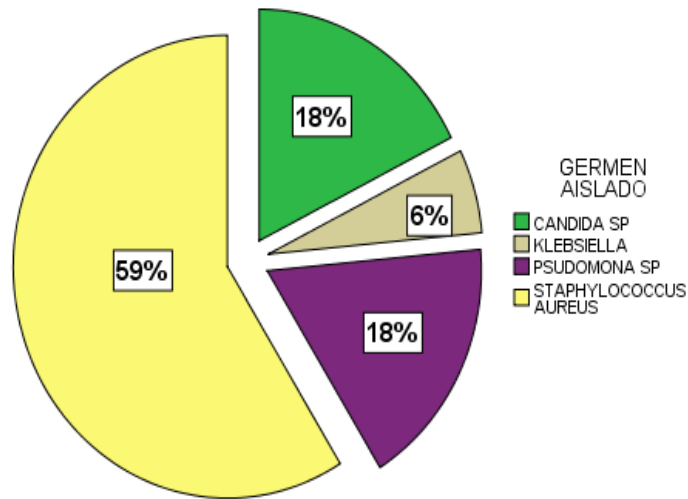
**Figura 3. Diagnósticos oncológicos de ingreso de pacientes con neutropenia febril**



Fuente: 23 pacientes oncológicos con neutropenia febril HRAEN RNP 2013-2014

Se incluyeron pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia siendo el 48% (11/23) leucemias linfoblásticas agudas, 17% (4/23) leucemia mieloblastica agudas 9%(2/23) Linfoma No Hodgkin 9% (2/23)Astrocitoma, 4% (1/23)Linfoma de Hodgkin, 4%(1/23) Rabdomiosarcoma, 4% (1/23) Sarcoma de Ewing, 4% (1/23) Hlistiocitosis.

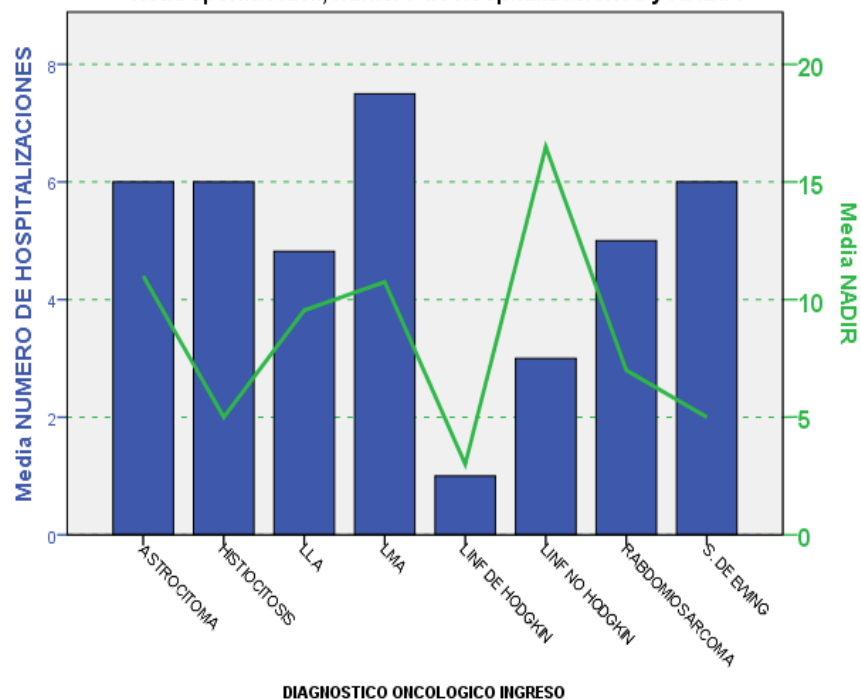
Figura 5. Distribución por germen aislado en hemocultivos positivos en pacientes oncológicos con neutropenia febril



Fuente: 23 pacientes oncológicos con neutropenia febril HRAEN RNP 2013-2014

De los 23 pacientes oncológicos captados a los que se realizaron hemocultivo al diagnosticar fiebre y neutropenia 74% (17/23) fueron positivos y 26% (6/23) se reportaron negativos De los hemocultivos positivos 59% reportaron *Staphylococcus Aureus*, 18% *Pseudomon sp* ,18% *Candida sp*. Y 6% *Klebsiella* .

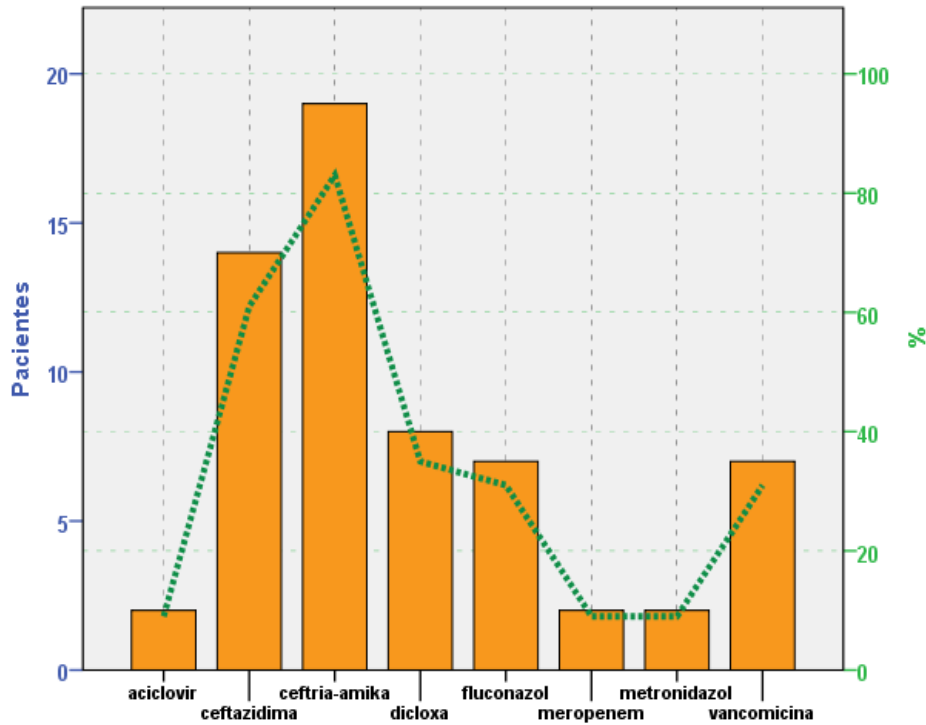
Figura 7. Relación entre el diagnóstico oncológico de ingreso en pacientes con neutropenia febril, número de hospitalizaciones y NADIR



Fuente: 23 paientes oncologicos con neutropenia febril HRAEN RNP 2013-2014

Se realizó una comparación entre el diagnóstico oncológico de ingreso, la media de hospitalizaciones y la media de NADIR en la que se encontró que los pacientes que mayor número de hospitalizaciones tienen son los de Leucemia Mieloblastica Aguda.

**Figura 8. Relación de pacientes oncológicos con neutropenia febril tratados con diferentes antimicrobianos**



Fuente: 23 pacientes oncológicos con neutropenia febril HRAEN RNP 2013-2014

En lo que refiere a el tipo de terapia antimicrobiana utilizada se obtuvo que en 83% (19/23) se administró una cefalosporina de 3 era generación (Ceftriaxona) y un aminoglucosido (Amikacina), en el 61% (14/23) una cefalosporina de tercera generación con cobertura para pseudomona (Ceftazidima). En el 35%(8/23) se administró un betalactamico (Dicloxacilina), 30% (7/23) un glucopeptido (Vancomicina) 30 % (7/23) Antifungico (Fluconazol), 9 % (2/23) antiviral (Aciclovir) y 9% (2/23) Metronidazol.

Se realizó una prueba de chi cuadrada para asociar las variables cualitativas entre la neutropenia febril en el rango de nadir de quimioterapia (7-14 días) con la presencia de cultivos positivos y los fallecimientos por sepsis, siendo esta relación significativa ( $\chi^2 = 3.840$ ; GL =1; P=0.050) con los fallecimientos. De la misma forma se asoció la severidad de la neutropenia con el nadir no encontrando diferencia significativa.

Se relacionó la severidad de la neutropenia con el fallecimiento por sepsis a través de un coeficiente de correlación de Spearman y se encontró una  $r=0.495$ , es decir una correlación media a alta; es decir a mayor severidad de la neutropenia mayor probabilidad de fallecimientos.

## **X.DISCUSION.**

La neutropenia se asocia con mayor frecuencia a infecciones en los pacientes pediátricos oncológicos, y que influye en su evolución, esquema de manejo quimioterapico y sobre todo en su pronóstico. Los principales factores que condicionan la disminución absoluta del número de neutrófilos circulantes son la infiltración tumoral de la médula ósea y/o los efectos tóxicos del tratamiento del cáncer.

Encontrando en este estudio que el periodo de presentación de neutropenia febril coincide con el periodo de nadir con respecto a la última quimioterapia. Y que existe una estrecha relación entra la severidad de la neutropenia con la severidad de las infecciones y los días de estancia hospitalaria

La incidencia de los patógenos es muy variable de un centro a otro y dependerá de la prevalencia de los mismos en la comunidad o en el área hospitalaria. En nuestra institución solo se cuenta con un estudio previo realizado en el año de 2008 en el que se estudiaron 27 pacientes con leucemia y neutropenia febril en los que el microorganismo que con mayor frecuencia se aisló fue el *S. coagulasa negativo* en el 38%, seguido de *pseudomonas sp* en el 22% *S.aureus* en el 17%, *Klebsiella psnumonae* en 11%, *Candida sp* 6% y *Tatumella* en el 6%. En comparación del actual estudio que se encontró una prevalencia del 43% (10/23) de grampositivos de estos el mas frecuentefue el *Staphylococcus aureus*, 59% (10/17) Los bacilos aerobios gram-negativos producen el 30% de las bacteramias y los microorganismos más frecuentes son: *Klebsiella pneumonie*, *Pseudomona aeruginosa*. Representando el 24% (4/17) de nuestros aislamientos. De igual forma se observó

aumento en el aislamiento de hongos con respecto al estudio previo ya que en el 18% de los hemocultivos se reportó *Candida sp.*

## **XI CONCLUSIONES**

De acuerdo a los resultados obtenidos, se puede concluir que los episodios de neutropenia febril en pacientes oncológicos son más severas cuando se encuentran en el NADIR de quimioterapia y que por ende , tienen mayor mortalidad.

La severidad y duración de la neutropenia febril está estrechamente relacionada con el tiempo de estancia hospitalaria, así como con el desarrollo de bacteremia.

Al igual que en otras instituciones a nivel mundial en la nuestra prevalece el aislamiento de bacterias gram positivas con un aumento en la frecuencia del *Staphylococcus aureus* en este tipo de pacientes.

En dos tercios de los episodios de neutropenia febril se logra el aislamiento del germen por medio del hemocultivo.

El aislamiento de un germen se relaciona con un alto grado de mortalidad y el aislar un germen en pacientes que se encuentran con neutropenia severa en el NADIR de quimioterapia tienen un riesgo de probabilidad mayor de fallecer.

De acuerdo a los gérmenes aislados tenemos un sobre tratamiento con antifúngicos, sin embargo, en el protocolo de manejo internacional de la neutropenia febril está establecido en la ruta crítica de la terapéutica que en los pacientes neutropenicos que persisten con fiebre posterior a 7 días de tratamiento empírico se debe utilizar un antifúngico, idealmente debería utilizarse Anfotericina B, sin embargo en esta unidad se observó más el uso de Fluconazol.

La terapia antimicrobiana que se está aplicando a nuestros pacientes que presentan un episodio de neutropenia febril esta mas encaminado a cubrir bacilos gram negativos por lo que deberá tomarse en cuenta que el germen aislado más frecuentemente en el hospital son los cocos gram positivos de igual forma debe



poner mayor atención a su especificidad para no aumentar las resistencias al sobre tratar a estos pacientes.

## **XII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1) Manterola A., Romero de P. y cols. Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer. Anales sist. Sanitario Navarra, 2004; 27:3-45

2) Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril. Actualización 2008-2009, Arch Argent Pediatr 2010;108: 15-23

3) Roberto Rivera L Generalidades del cáncer infantil Rutas críticas en la evaluación y tratamiento de los niños con cáncer, , ETM 2009. 1:1-7

4) Santolaya de P.E, Robagliati B. R y cols. Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. Rev. Chilena infectologia, 2005; 22:79-92

5) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever: Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 1997; 25: 551-73.

6) Kelly KM, Lange B. Oncologic emergencies. Pediatr Clin North Am 1997; 44: 809-30.

7) Rabin KR, Poppack DG. Management strategies in acute lymphoblastic leukemia. Oncology. 2011; 25(4): 328-35.

8) Margolin JF, Steuber CP, Poppack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. Principles and practice of pediatric oncology. En: Pizzo A, Poppack D, eds. Capítulo 19. 6th

edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2011. p. 518-65.

9) Vázquez R. J.G, García M.M, y cols. Frecuencia de microorganismos aislados en pacientes pediátricos con neutropenia y fiebre que cuentan con dispositivos vasculares y su evolución clínica. *Enf. Inf. Microbiol* 2006; 26 (3):66-71

10) Giamarellou H. y cols. Infections complications of febrile leukopenia *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15:457-82

11) Joan Nadal Amat, Montserrat Tonel. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de urgencias pediátricas. Asociación Española de Pediatría* 2008,xx:sss-ff

12) Cruz Hernandez M. Leucemia en niños, *Tratado de Pediatría. Editorial Océano* 2007:19;1576-1584.

### **XIII ORGANIZACIÓN**

#### **RECURSOS HUMANOS**

- a) Responsable del estudio:  
Dra. Iraís Antonia De Los Santos Natarén
  
- b) Directores de la tesis:  
Dra. Perla Citlalli Simon Gonzalez  
  
Dr. Carlos Humberto Aguilar Arguello  
  
Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala

#### **RECURSOS MATERIALES**

- a) Físicos
  - I. Expedientes clínicos
  - II. Hojas de Quimioterapia
  - III. Computadora
  - IV. Internet
  
- b) Financiero

La información se recabó de los expedientes clínicos y hoja de quimioterapia, reportes de hemocultivos sin ningún costo.

### **XIV EXTENSION**

Se autoriza a la Biblioteca de la UNAM la publicación parcial o total del presente trabajo recepcional de tesis, ya sea por medios escritos o electrónicos.

## XV CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES GERMENES MAS FRECUENTES ASOCIADOS A NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL DEL NIÑO "DR.RODOLFO NIETO PADRON"							
ACTIVIDADES	ene-14	feb-14	mar-14	abr-14	may-14	jun-14	jul-14
DISEÑO DEL PROTOCOLO							
ACEPTACION DEL PROTOCOLO							
CAPTACION DE DATOS							
ANALISIS DE DATOS							
DISCUSION							
CONCLUSIONES							
PROYECTO DE TESIS							
ACEPTACION DE TESIS							
EDICION DE TESIS							