



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD**

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJIO

**EVALUACIÓN DE RIESGO DE ENFERMEDAD BACTERIANA INVASIVA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CÁNCER, FIEBRE Y NEUTROPENIA**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRIA

PRESENTA:

DR ALBERTO PÉREZ CRUZ

TUTOR:

DRA MARIANA GIL VELOZ

Colaboradores:

Dr. Jesús Álvarez Canales

MEXICO, LEON GUANAJUATO

ABRIL 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

El Flujo

A todos los pioneros de un tiempo
Que nos acercan al siguiente
Una orilla a seguir y aun, no nos toca vivir
Aquellos que no nos acompañan
Y viven aquella época
Nos vemos en nuestras memorias
Y los tiempos se volverán uno, el infinito.

Gracias a la "familia" por el apoyo en esta nueva tarea y objetivo

Y Sobre todo a la persona que fue mi origen

A continuar por mantener y mejorar lo que decidimos hacer

Servir y ser una familia.

JURADO:

Dra Gabriela Almazan Bonora

Sinodal

Dr Javier Santiago Reynoso

Sinodal

Dr Arturo Gualberto Estrada López

Sinodal

Dra Mariana Gil Veloz

Tutora

INDICE

RESUMEN	5
ANTECEDENTES	6
JUSTIFICACIÓN	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
OBJETIVOS	9
HIPOTESIS	9
DISEÑO	10
TIPO DE ESTUDIO	10
METODOLOGÍA	10
TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANALISIS ESTADISTICO	14
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	14
ANALISIS ESTADISTICO Y ASPECTOS ÉTICOS	15
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFÍA	23

RESUMEN

OBJETIVOS: Evaluar la escala de Santolaya para la identificación de los casos de Enfermedad Bacteriana (EBI) Invasiva en pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia en el HRAEB.

MATERIAL Y MÉTODOS: Tipo de estudio: Prueba diagnóstica. Se recabo de forma retrospectiva de enero 2012 a diciembre 2013 pacientes pediátricos, con diagnóstico confirmado de leucemia o tumores sólidos que presentaron fiebre y neutropenia. Se evaluaron ante el riesgo de EBI con la escala de Santolaya clasificándolos en dos grupos, alto y bajo riesgo de EBI. Se define EBI como: la presencia de bacteremia o aislamiento microbiológico de sitio anatómico que se presume estéril o presencia de sepsis. Se compararon ambos grupos y se calculó VPP VPN, sensibilidad y especificidad de la escala de Santolaya para predecir EBI

RESULTADOS: Cumplieron criterios de inclusión 118 pacientes, 24 fueron clasificados como de bajo riesgo de EBI y 94 de alto riesgo de EBI. No se encontró diferencia significativa entre ambos grupos en la edad (p 0.11) ni género (p 0.24); con una mediana de edad de 6 para el grupo de bajo riesgo y 8 para el de alto riesgo y una relación hombre/mujer de 69/49. Los criterios utilizados por la escala para clasificar los episodios son estadísticamente diferentes entre los dos grupos: días de quimioterapia (p=0.01), actividad de la enfermedad (p=0.00003), PCR (p=0.001), plaquetas (p=0.0001), hipotensión (p=0.011). No se demostró enfermedad bacteriana invasiva en 35 casos del grupo de alto riesgo y ninguno en el grupo de bajo riesgo. Se obtuvo aislamiento microbiológico en 17 (28%) de los 59 casos positivos para EBI. Encontrando en 59 casos (50%) ningún foco infeccioso identificable. Murieron 5 pacientes de forma tardía: bronconeumonía (2) colon neutropénico (1), Infección de vías urinarias (1) y FOD (1). La escala tuvo una sensibilidad de 0.97 y una especificidad de 0.37, VPP 0.61 y VPN 0.92.

CONCLUSIONES: La escala de Santolaya es aplicable en la población de nuestro hospital; permite identificar todos los casos positivos de enfermedad bacteriana invasiva, por su alta sensibilidad, a costa de una baja especificidad, reflejado en un menor número de casos reportados de bajo riesgo.

ANTECEDENTES

La terapéutica y manejo de soporte vital ha mejorado en las últimas décadas, los pacientes oncológicos con cáncer tienen una mortalidad propia de su enfermedad pero un 16% lo hace secundario a infección que se manifiesta como fiebre y neutropenia en la mayoría de los casos.¹

Como se mencionó las infecciones constituyen una complicación frecuente en los pacientes con cáncer, representan buena parte de la morbi-mortalidad y el tratamiento de estas genera un costo derivado de hospitalizaciones, uso de exámenes de laboratorio con fines diagnóstico e indicación de antimicrobianos. Diversos factores contribuyen a aumentar el riesgo de infección en estos pacientes siendo primordiales los defectos de inmunidad humoral y celular debidos a la patología de base o secundarios al tratamiento citoreductor o radioterapia, la desnutrición, y los daños en las barreras anatómicas.

En la década de los sesenta, las infecciones eran una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, posteriormente tras la introducción de la antibioticoterapia, se mejoró la sobrevida y disminuyó la morbilidad, así como, la estancia hospitalaria.

La causa de las infecciones en pacientes con cáncer y neutropenia son predominante por especies de la microbiota endógena, seguida en frecuencia por algunos patógenos adquiridos en el medio hospitalario, transmitidos por el aire o por los alimentos. En general, en este tipo de pacientes son más frecuentes las infecciones bacterianas².

La etiología al inicio de los 70 y 80 era predominantemente por bacterias gram negativas, sin embargo tras el inicio de antibióticos profilácticos y técnicas invasivas como colocación de catéter centrales la etiología cambió a bacterias gram positivas (65%), dejando a las gram negativas en un 25%, bacterias anaerobias en un 3% colocando los agentes etiológicos de la siguiente manera²:

- *Staphylococcus coagulase negativo* (43%)³
- *Staphylococcus aureus* (10%)³
- *Pseudomonas aureginosa* y *Acinetobacter spp* (20%)³
- *Enterococcus* y *Streptococcus sp* solo son el 5% de los microorganismos³

En las infecciones comunitarias y asociadas a cuidados sanitarios, el origen bacteriano predomina las gram negativas en un 68 y 64% respectivamente.

La neutropenia febril⁴ es el evento desencadenado por la baja de neutrófilos secundaria a la administración de citoreductores y la presencia de fiebre como manifestación de un proceso infeccioso. Para esta patología, fiebre se define como una única medición mayor o igual a 38.3; o una medida de 38 por una hora continua de 38°C en dos ocasiones con un intervalo mínimo de 12 horas, la neutropenia se define como una medición menor de 500 neutrófilos absolutos, igual o menor de 1000 con tendencia a la baja⁵.

La aplicación de una determinada terapéutica antibacteriana en estos pacientes debe ser de acuerdo a una evaluación cuidadosa e individualizada de cada paciente⁶.

El tratamiento estándar para niños con neutropenia febril es la hospitalización para administración de antibióticos de amplio espectro hasta el control del proceso infeccioso¹. Este tratamiento ha demostrado ser efectivo para prevenir morbilidad grave o la muerte la cual se presenta sólo en el 1% de los casos.

En años recientes se han identificado a dos grupos de pacientes con fiebre y neutropenia, por un lado están aquellos que tienen una enfermedad bacteriana invasiva (neumonía, bacteremia, meningitis) en quienes la mortalidad es mayor y requieren tratamiento hospitalario agresivo y por otro lado un grupo de pacientes que tienen una evolución favorable del episodio de fiebre en quienes no se documentan infecciones graves, no hay cultivos positivos y en general se egresan sin complicaciones.

Varios grupos pediátricos han realizado estudios prospectivos con la intención de hacer escalas que nos permitan clasificar en estos dos grupos de pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia al ingreso.

Se han usado estos modelos de clasificación en grupos de riesgo para manejar de forma ambulatoria a los pacientes de bajo riesgo y de forma hospitalaria a los de alto riesgo, así se ha visto que la terapéutica oral tiende a ser tan efectiva como la intravenosa en pacientes de bajo riesgo, sin diferencias significativas, por lo que este grupo puede ser manejados de manera ambulatoria sin mayor incidencia de morbi-mortalidad secundaria a infección⁷⁻⁸, de acuerdo al estudio de revisión realizado por Manji A. y colaboradores en 2012 la falla de tratamiento ambulatorio fue menor (15%) contra manejo intrahospitalario (28%) sin encontrar diferencias entre manejo oral o intravenoso ni mortalidad asociada a la infección dentro del grupo de bajo riesgo⁹

Ambos grupos de pacientes necesitan la toma estudios que permitan el aislamiento del microorganismo y de este modo individualizar y mejorar el manejo de acuerdo al sitio y foco de infección.

Santolaya y cols realizaron una evaluación de factores de riesgo para identificar a los pacientes con riesgo de enfermedad bacteriana invasiva, encontrando 5 variables independientemente asociadas las cuales son: Proteína C reactiva (PCR) elevada mayor a 90 da un RR 4.2; 95% CI, 3.6–4.8; hipotensión arterial para edad RR, 2.7; 95% CI, 2.3–3.2, plaquetopenia menor de 50,000 RR, 1.7; 95% CI, 1.4–2.2; un lapso menor de 7 días al término de la última quimioterapia y la presentación de fiebre con un RR, 1.3; 95% CI, 1.1–1.6, así como recaída de la leucemia RR, 1.8; 95% CI, 1.7–2.3⁴. Se agrupo a los factores de riesgo en orden de frecuencia siendo los 3 principales: PCR > 90mg/dl, hipotensión y recaída de la enfermedad, y los criterios de menos de 7 días entre la QT y la fiebre y la cuenta de plaquetas de menos de 50,000 como de menor frecuencia. La asociación demás de un criterio se asocia a un riesgo mayor de presentar EBI, presentando en 100% de los casos de presentar los 5 criterios. Esta escala fue validada posteriormente con resultados congruentes a los iniciales⁶.

Ya que la utilidad de clasificación en grupos de riesgo de los pacientes pediátricos con cáncer fiebre y neutropenia está demostrada, queremos probar la escala en nuestra población para ver la utilidad que tiene en nuestros pacientes

3. JUSTIFICACIÓN

Debido al defecto de la inmunidad derivada a la enfermedad oncológica, así como a las alteraciones de mecanismos de defensa celular, humoral y de barrera secundario al manejo y tratamiento, las infecciones son una complicación frecuente en estos pacientes.

La evaluación temprana y adecuada de factores de riesgo en los pacientes oncológicos que cursan con fiebre y neutropenia nos permitirá diferenciar a los pacientes con riesgo mayor de infección bacteriana invasiva y por lo tanto mayor mortalidad de aquellos que tienen un riesgo menor y que incluso podrían ser manejados de forma ambulatoria. De este modo, se podrá dirigir de manera eficiente los esfuerzos en la terapéutica y favorecer una disminución de estancia hospitalaria para el grupo de bajo riesgo, y optimizar recursos para el manejo del grupo que tiene más posibilidades de complicación y muerte.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La evaluación de riesgo de Fiebre y Neutropenia en pacientes pediátricos oncológicos del HRAEB permite identificar a los que cursan con infección bacteriana invasiva?

5. OBJETIVOS

1. Evaluar la escala para la identificación de los casos de Infección Bacteriana Invasiva en nuestro hospital
 - 1.1. Determinar la proporción de casos de alto y bajo riesgo de infección bacteriana invasiva
 - 1.2. Describir a la población de pacientes oncológicos con cáncer fiebre y neutropenia
 - 1.3. Describir la resolución de los episodios de fiebre y neutropenia

6. HIPOTESIS

Hipótesis alterna: la escala de evaluación de riesgo de los episodios de fiebre y neutropenia permite identificar al grupo de pacientes con enfermedad bacteriana invasiva

Hipótesis nula: la escala de evaluación de riesgo de los episodios de fiebre y neutropenia no permite identificar al grupo de pacientes con enfermedad bacteriana invasiva

7. DISEÑO

Investigación Clínica

8. TIPO ESTUDIO

Estudio de una corte, observacional Retrospectivo

9. METODOLOGIA

A) DISEÑO: Prueba diagnóstica.

B) LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO: Hospital Regional de Alta Especialidad el Bajío

C) UNIVERSO DEL ESTUDIO: Pacientes hematooncológicos pediátricos atendidos en el HRAEB de enero 2012 a diciembre 2013.

D) Población de Estudio: Pacientes con enfermedad hemato-oncológica y que cursaron con fiebre y neutropenia.

> *Criterios de Inclusión*

1. Pacientes de 1 mes a 17 años 11 meses de edad con cáncer
2. Pacientes que ingresaron para manejo quimioterapia
3. Cumplieron con la definición de Fiebre y neutropenia (eventos)
4. Expediente completo

> *Criterios de exclusión*

1. Pacientes que presentaron neutropenia y fiebre SIN haber recibido tratamiento citotóxico.
2. Pacientes con antecedente de alergia a amoxicilina con ácido clavulánico, ciprofloxacino o piperacilina tazobactam.
3. Pacientes con más de 1500 neutrófilos al ingreso
4. Pacientes portadores de gastrostomía y traqueostomía

> *Variables*

UNIVERSALES

1. Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el ingreso al estudio expresado en meses

Cuantitativa discontinua

2. Género: Condición biológica que define al ser humano en hombre o mujer evaluado por su aspecto externo.

Cualitativa nominal: Hombre o mujer

3. Fiebre: Medición de temperatura corporal con medición axilar $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o un registro sostenido $\geq 38^{\circ}\text{C}$ por más de una hora²⁶

Cuantitativa continua.

4. Neutropenia grave: Cuenta de neutrófilos ≤ 500 células/ mm^3 en sangre periférica al momento del ingreso o bien ≤ 1000 células/ mm^3 y que de manera anticipada se esperara un descenso a ≤ 500 neutrófilos/ mm^3 en los siete días siguientes²⁶.

Cualitativa nominal dicotómica

5. Morbilidad:

- **Plaquetopenia grave** : Cuenta plaquetaria menor a $20,000/\text{mm}^3$
- **Anemia**: Cifra de hemoglobina sérica menor a 8 g/dl
- **Sangrado**: Evidencia de sangre en cualquier sitio de tubo digestivo, aparato respiratorio o piel que condicione alteración sistémica y que requiera tratamiento hospitalario
- **Desequilibrio electrolítico**: Alteración de sodio, potasio, magnesio, calcio fosforo o bicarbonato que requiera corrección intravenosa
- **Insuficiencia renal**: paciente que tenga una función renal con menos del 50% de lo esperado para su edad.

Cualitativa nominal dicotómica

6. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis grave, choque séptico o disfunción orgánica múltiple:

- a) SIRS: Se define por al menos dos de 4 criterios siguientes, siendo al menos uno de ellos temperatura anormal o cuenta leucocitaria alterada:
 - i) Temperatura central de $>38.5^{\circ}$ o $< 35^{\circ}\text{C}$
 - ii) Taquicardia definida por frecuencia cardiaca 2 SD por arriba de la esperada para edad o en menores de 1año bradicardia definida por frecuencia por debajo de la percentila 10
 - iii) Frecuencia Respiratoria por arriba de 2 SD de la esperada para edad y sexo en un periodo de 0.5 hrs
 - iv) Cuenta leucocitaria elevada o disminuida para edad o presencia de 10% de neutrófilos inmaduros
- b) SEPSIS: SIRS en presencia o resultado de una infección sospechada o probada.

c) SEPSIS GRAVE: Sepsis más uno de los siguientes criterios: disfunción orgánica cardiovascular o síndrome de distres respiratorio agudo o bien dos o más órganos disfuncionales.

d) DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE

Cualitativa nominal dicotómica

7. Éxito del tratamiento: Resolución de la fiebre en las primeras 72 h del tratamiento sin complicaciones agregadas ni necesidad de cambio de antibiótico

Cualitativa nominal dicotómica

8. Fracaso del tratamiento: Persistencia o reaparición de la fiebre en los primeros 5 días después de iniciado el tratamiento antibiótico

Cualitativa nominal dicotómica

9. Tipo de infección

a. Fiebre de origen desconocido: Fiebre de menos de 72 h. de evolución en los que, tras una anamnesis y exploración física adecuadas, no se encuentra una causa que la justifique

b. Infección de vías aéreas superiores: infección del tracto respiratorio superior: nariz, senos nasales, faringe o laringe, de origen viral, bacteriano o micótico

c. Bronconeumonía: Proceso infeccioso ocasionado por un agente patógeno de extensión variable, con afección no solo alveolar sino bronquial y del intersticio, con manifestaciones sistémicas y respiratorias

d. Síndrome sepsis: Respuesta sistémica a una posible infección, acompañada por alteración en la perfusión de órgano blanco manifestado por hipoxemia, niveles plasmáticos elevados de lactato, oliguria y con cambios o no agudos del estado mental.

e. Inestabilidad hemodinámica: Presencia de hipotensión que corresponde a cifras de TA por debajo de la percentil 5 para la edad y sexo

e. Bacteriemia: Presencia de bacterias viables en la sangre con aislamiento del mismo en hemocultivo

f. Infección de vías urinarias: Proceso inflamatorio causado por un microorganismo patógeno localizado en las vías urinarias

g. Infección relacionada al catéter: Proceso infeccioso que se define cuando el paciente presenta 1 o más hemocultivos positivos para el mismo germen aislado en el catéter.

h. Colon neutropénico: dilatación del colon con engrosamiento de la pared igual o mayor de 4mm por USG o TAC, con neutropenia, acompañado de dolor abdominal y fiebre

i. Celulitis: Inflamación de la piel sea infeccioso o no, con afectación del tejido subcutáneo, el área rojo intenso caliente sin bordes elevados.

j. Absceso dental: Acumulación de pus en diente o encías

Cualitativa nominal dicotómica

9. Mortalidad temprana: muerte del paciente en los primeros 7 días del inicio del cuadro de fiebre y neutropenia

10. Mortalidad tardía: muerte del paciente los primeros 28 días del inicio del cuadro de fiebre y neutropenia

VARIABLE DEPENDIENTE EPISODIO DE NEUTROPENIA Y FIEBRE DE ALTO RIESGO

Pacientes con fiebre y neutropenia que tengan dos criterios menores o un mayor

Cualitativa presente o ausente

VARIABLE DESENLACE ENFERMEDAD BACTERIANA INVASIVA (EBI) DEMOSTRADA O PROBABLE

Pacientes con EBI demostrada: Al tener uno o más de los siguientes criterios:

1. Bacteriemia (uno o más cultivos de sangre con un microorganismo patógeno demostrado, con excepción de *Staphylococcus* coagulasa negativa que requiere de al menos dos cultivos)
2. Cultivo bacteriano positivo de una muestra obtenida de un lugar anatómico que se presume estéril como LCR, orina, líquido pleural, aspirado bronquial.

Pacientes con EBI probable: en ausencia de cultivos positivos con uno o más de los siguientes criterios:

1. Datos clínicos y de laboratorio que sugieran fuertemente síndrome de sepsis
2. Afección de un órgano específico en un paciente con inestabilidad hemodinámica y síndrome de sepsis

10. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó con el programa PASS 11 para pruebas diagnósticas de una medida para sensibilidad y especificidad, considerando una prevalencia del 0.5, un error alfa de 0.05, poder de 0.80, con la sensibilidad de 92%, especificidad de 76%. Se requerían 48 pacientes más un 15% más de pérdidas calculadas una muestra de 56 pacientes.

11. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio retrospectivo observacional. Se evaluaron los expedientes de forma retrospectiva. Se realizó un registro de la presencia o ausencia de las variables para el estudio: PCR sérica, presión sanguínea, recaída de la enfermedad, número de días con respecto a la última quimioterapia, recaída de la enfermedad, y cuenta de plaquetas sanguíneas. Se registraron resultados de hemocultivos y cultivos de otros sitios

Se realizó una estratificación del riesgo con las variables de ingreso; se consideró riesgo bajo para EBI a pacientes que solo cuentan 1 criterios menor y riesgo alto a aquel con 2 criterios menores o uno mayor. Se registró antibiótico seleccionado. Se revisó el registro de enfermería de: temperatura, presión arterial y frecuencia cardiaca y respiratoria si como exámenes de laboratorio como nivel de PCR, BHC y función renal

Se consideró EBI demostrada: presencia de hemocultivo positivo a algún patógeno o cultivo positivo de un sitio considerado estéril. En caso de hemocultivo negativo se consideró EBI ante datos altamente sugestivos de síndrome de sepsis o falla orgánica múltiple en pacientes hemodinámicamente inestables.

Se realizó una reclasificación de riesgo a las 72 h de ingreso. Pacientes de bajo riesgo se reclasificaron de alto riesgo con 1 o más de los siguientes: 1) elevación de PCR, 2) hemocultivo positivo 3) persistencia de fiebre por más de 48hrs 4) Hipotensión.

Pacientes de alto riesgo se clasificaron de bajo riesgo si presentan 2 o más de los siguientes criterios: 1) Disminución de PCR menor de 1, 2) sin presencia de inestabilidad hemodinámica, 3) Hemocultivos negativos 48 h posterior a toma, 4) resolución de la fiebre 5) sin cambios en el manejo de antimicrobianos.

Se evaluó el manejo ambulatorio en caso de que se haya administrado.

Se registraron los exámenes, signos vitales y condición con que se dieron el alta a los pacientes

12. ANALISIS ESTADISTICO

Las características generales de los pacientes se resumieron usando estadística descriptiva, medias y desviación estándar para las variables continuas con distribución normal y porcentajes con intervalo de confianza para las variables categóricas. Se calculó además Chi², prueba exacta de Fisher descripción de los grupos.

Se calculó sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo con razones de verosimilitud para la prueba diagnóstica con el programa obtenido de la página de SEH-LELHA.

13. ASPECTOS ÉTICOS

Según las recomendaciones de la Ley General de Salud del título Segundo, capítulo I, artículo 17 correspondiente a investigación en salud. El estudio se consideró categoría I (investigación sin riesgo) ya que se clasificó como estudio retrospectivo y solo se recopilará información sin modificación de variables.

14.- RESULTADOS

Tabla 1. Características generales

		Bajo riesgo n=24	Alto riesgo n=94	p
<i>Edad en años⁺ Mediana (rango intercuartílico)</i>		6 (4-9)	8 (4-13)	0.11
<i>Genero M/H* (proporciones)</i>		13/11 (54/46)	36/58 (38/62)	0.24
<i>Diagnóstico* (proporciones)</i>	Tumores solidos	6 (25)	25 (27.6)	0.92
	Leucemias	18 (75)	69 (73.4)	
<i>No. Episodios por paciente* (proporciones)</i>	1-2	17 (71)	61 (65)	0.33
	3-4	7 (29)	25 (26.5)	
	5-6	0	8 (8.5)	
<i>Días de estancia del episodio⁺ Mediana (rango intercuartílico)</i>		4 (3-5)	9 (5-15)	<0.0001

* Chi cuadrada, +Prueba exacta de Fisher, M/H Mujeres/Hombres, [□]Tensión arterial percentilada para la edad con valor menor 5TH

Se obtuvieron los siguientes resultados; no hubo diferencia significativa entre ambos grupos en: edad y género, la proporción de tumores sólidos y leucemias en ambos grupos fue similar, siendo mayor la de leucemias. La duración de estancia hospitalaria en el grupo de BR fue de 4 días (con rango de 3 a 5 días) y para el grupo de AR de 9 días (rango de 5-15 días).

Tabla 2. Criterios de Clasificación de Enfermedad Bacteriana Invasiva (EBI) (proporciones)

Criterio	Valor	Bajo Riesgo	Alto Riesgo	P
<i>Días de Quimioterapia*</i>	<7	13 (54)	49 (52)	0.5
	≥7	11 (46)	45 (48)	
<i>Recaída de la leucemia^{+edad}</i>	Si	0	32 (48)	< 0.00003
	No	19 (100)	35 (52)	
<i>PCR⁺ mg/dl</i>	<90	24 (100)	36 (38)	<0.0001
	≥90	0 (0)	58 (62)	
<i>Plaquetas* células/mm³</i>	<50,000	3 (12.5)	72 (76.6)	<0.0001
	≥50,000	21 (87.5)	22 (23.4)	
<i>Hipotensión^{+□}</i>	Si	0	18 (19)	0.011
	No	24(100)	76 (81)	

* Chi cuadrada, +Prueba exacta de Fisher, M/H Mujeres/Hombres, [□]Tensión arterial percentilada para la edad con valor menor 5TH

Se usó la escala de Santolaya para evaluación de riesgo de EBI y todos los criterios que la conforman tuvieron diferencia significativa en ambos grupos a excepción de los días de quimioterapia previos al evento de fiebre y neutropenia tiene una distribución dentro de ambos grupos igual, la diferencia fue no significativa (p0.5). La PCR mayor de 90 se presentó en 58 de los pacientes del grupo AR y ninguno del de BR, hubo valores menores de 90 en todos los pacientes de BR y 36 en casos de AR.

El nivel de plaquetas menor de 50,000 se presentó en 72 pacientes de AR (76.6%) y sólo en tres casos en el grupo de BR; la presencia de hipotensión solo se reportó en 18 de los 94 casos del grupo de AR y ningún caso reportado en el grupo de BR.

Tabla 2. Diagnóstico clínico

		Bajo riesgo	Alto riesgo
Diagnóstico	Sin EBI	22	35
	EBI probable	2	42
	EBI probada	0	17
	FOD	13	46
	IVAS	10	6
	Neumonía	0	14
	Colon neutropénico	0	7+3(1 bacteremia y 2 neumonías)
	Bacteriemia primaria	0	10
	Bacteriemia secundaria	0	7 secundaria a: 1 colon neutropénico 4 neumonía 1 ivu
	BRC	0	0
	Osteomielitis	0	1
	IVU	0	3
	Celulitis	0	6
	Absceso	1	1
	Gastroenteritis	0	1
Mortalidad tardía	0	5	
EBI enfermedad bacteriana invasiva, FOD fiebre de origen desconocido, BRC bacteriemia relacionada a catéter, IVU infección de vías urinarias.			

Se presentó enfermedad bacteriana invasiva en 59 de los 118 episodios de fiebre y neutropenia (50%), de los cuales 57 correspondieron al grupo AR y 2 al grupo de BR, estos últimos se considerarán como falsos negativo o falla de la escala. Hubo 35 casos clasificados como de AR que no presentaron EBI (29%) considerad falsos positivos.

Esto permitió calcular una sensibilidad de 0.97 y una especificidad de 0.37, VPP de 0.61 y un VPN de 0.92 una verosimilitud positiva de 1.54 y una verosimilitud negativa de 0.09 para la escala de Santolaya en nuestra población.

Los diagnósticos reportados dentro de nuestro estudio están enlistados en tabla 2, siendo lo más frecuente en ambos grupos la Fiebre de origen desconocido seguido de las infecciones de vías aéreas superiores y neumonías como tercer lugar.

Las bacteriemias secundarias estuvieron relacionadas principalmente a colon neutropénico, neumonías e infección de vías urinarias, las bacteriemias primarias fueron más frecuentes en este estudio.

En el periodo recabado ocurrieron 5 decesos después de 5 días de diagnosticado y clasificado el episodio de fiebre y neutropenia, todos del grupo de alto riesgo.

Tabla 3. Diagnóstico microbiológico

Diagnóstico clínico	Aislamiento microbiológico	Número	Sensible	Resistente
Bacteriemias primarias	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1	1 (oxacilina)
	SCN	1	0	1 (oxacilina)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1	0
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	0
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	0
	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	1	0
	<i>Campylobacter spp</i>	1	1	0
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0	1 (BLEE)
Neumonías	<i>Eschericia coli</i>	1	1	0
	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	3	0
Infección vías urinarias	<i>Eschericia coli</i>	3	2	1 (BLEE)
Colon neutropénico	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	0
	Total	17	13	4

Los aislamientos microbiológicos fueron diversos, dentro de las bacteriemias primarias y secundarias 7 casos corresponden a cocos gram positivo (41%) y 10 casos a bacilos gram negativos (59%), no hubo candidemias.

En cuanto el manejo establecido hospitalario se dio en 9 casos de 24 del grupo de BR, y en el grupo de AR se egresaron de forma temprana a 26 pacientes de 94 en total, de acuerdo a evolución clínica y si se reclasificaron como de bajo riesgo.

15. DISCUSION

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la escala de Santolaya en nuestra población para el diagnóstico de EBI en pacientes pediátricos con cáncer fiebre y neutropenia (FN). La población total fue 52 pacientes que presentaron 138 episodios de fiebre y neutropenia dentro del periodo de enero 2012 a diciembre 2013. Se excluyeron 20 pacientes en total por no contar expediente completo y falta de información relacionada a los criterios de la Escala de Santolaya.

En un estudio prospectivo realizado en 2013, se evaluó la escala de Santolaya¹¹ sobre una población de 170 pacientes menores de 18 años de edad en un periodo similar al nuestro. Obtuvieron un total de 263 episodios, participaron 6 hospitales y tuvieron una media de episodios por paciente de 2.39 similar a la nuestra que fue de 2.26 episodios por paciente.

La distribución del número de episodios de FN en ambos estudios fue similar sólo un episodio fue lo más frecuente en ambos estudios 61% vs 50%, los pacientes que presentaron más de 4 episodios fueron 3% vs 23% en nuestro estudio; seguido del grupo con 3 episodios 15% vs 8%. La mayor proporción de 4 o más episodios de FN puede atribuirse al diagnóstico oncológico y tratamiento utilizado.

En ambos estudios la distribución de los diagnósticos oncológicos es similar, leucemia 68% vs 50%; tumores sólidos 32% vs 34% linfomas 6% vs 3%. Las leucemias no-linfocíticas 32% vs 11%. Esto demuestra la distribución del cáncer de acuerdo a la edad es similar epidemiológicamente entre distintas poblaciones como se puede observar en la literatura.

Por otro lado, se observa que en el grupo de las leucemias es más frecuente los episodios de fiebre y neutropenia de bajo y alto riesgo, probable asociado a quimioterapias más intensivas y ablativas que en el grupo de tumores sólidos además de ser una de las neoplasias más frecuentes en edad pediátrica, como se mencionó en el párrafo anterior.

En un metanálisis realizado por Gabrielle M. Haeusler et al¹², se analizaron 13 estudios incluyendo diversos biomarcadores entre ellos la PCR, procalcitonina e interleucinas IL-6 IL-8 se analizó su sensibilidad para la detección de la enfermedad bacteriana invasiva; mostró los siguientes resultados:

PCR	SENSIBILIDAD	PCR	SENSIBILIDAD
>5 mg/L	91%	>60 mg/L	38%
>20 mg/L	86%	>90 mg/L	66%
>40 mg/L	69%	>100 mg/L	24%
>50 mg/L	66%		

En nuestro estudio se obtuvo una sensibilidad de 61% que muy similar al 66% del estudio tomando en cuenta el valor de PCR mayor de 90 mg/L, la verisimilitud también fue similar de 2.88 y 2.41 respectivamente, por lo que los resultados obtenidos pueden ser reproducidos en la población que estudiamos.

Aunque otra observación válida implica que a determinado valor no se incrementa la sensibilidad incluso esta disminuye como es con el valor de 100mg/L, ya que un menor número de pacientes presentan dicho valor.

Otro estudio realizado por Lidija Kitanovski et al en 2012¹³ encontró que la PCR como predictor de bacteriemia/sepsis tuvo una sensibilidad de 50% y especificidad de 87.3% al momento del ingreso, encontrando que la sensibilidad aumento a 77.8% en una segunda toma a las 24h con discreta disminución en la especificidad 85.7%. La especificidad al ingreso fue de 71% en nuestra población, no se tomó en la mayor parte de los casos una segunda muestra al 2do día del ingreso y dado que fue un estudio retrospectivo no podremos comprobar el incremento de sensibilidad mostrado en el estudio, aunque los resultados obtenidos son muy alentadores.

Se puede concluir con estos valores que el valor real de la PCR en la escala marca un incremento de la especificidad de la escala cuando se asocia a otras variables, por lo que esta se escoge como criterio mayor para riesgo de EBI por su alta especificidad y moderada sensibilidad.

La escala evalúa la actividad de la enfermedad en las leucemias, no se encontraron casos de actividad de la enfermedad en el grupo de bajo riesgo, más si en 32 casos en el grupo de alto riesgo, con una $p < 0.0003$. La sensibilidad para EBI fue de 0.48 y su especificidad de 0.78 lo que le permite identificar a las pacientes sin EBI, una verisimilitud de 2.13 en nuestro estudio implica que tienes dos veces más riesgo de tener EBI al tener este factor. El riesgo relativo (RR) de 1.61 fue similar al reportado por Santolaya 1.8.

Otro criterio utilizado como altamente predictivo para riesgo de EBI es la presencia de hipotensión al ingreso presentada en 18/76 casos en el grupo de AR y en ninguno del grupo de BR. La sensibilidad de la hipotensión para diagnóstico de EBI es de 28% y la especificidad de 98%, por lo que este criterio es útil, al igual que la recaída de la enfermedad, para identificar al grupo sin EBI. El estudio original de Santolaya de 2001¹⁴ reporta un riesgo relativo para hipotensión de 2.7, en nuestro estudio fue de 2.1, por lo que en ambos estudios la presencia de este factor representa un mayor riesgo de desarrollar EBI, como fue propuesto originalmente.

En relación a el tiempo de administración de la quimioterapia se encontró una proporción similar en ambos grupos donde menos de 7 días en el grupo de BR fue de 54% y en el de AR de 52%; la variable tiene una diferencia significativa ($p < 0.01$) entre ambos grupos, el riesgo relativo fue de 1.13 similar a la de Santolaya¹⁴ que fue de 1.34, y dado que esta esta apenas por arriba de la unidad obliga a sumar este criterio a algún otro para mejorar su capacidad de predicción.

El criterio del nivel de las plaquetas, tuvo una diferencia significativa en ambos grupos una $p < 0.0001$, con un RR de 2.34 superior al reportado por Santolaya¹⁴ de 1.7, lo que en nuestro caso parece representar una capacidad mayor de predecir EBI solo como factor, pero este al ser un estudio retrospectivo la medición de riesgo relativo puede no ser tan confiable y un estudio prospectivo es requerido.

Sin embargo al juntar estos dos criterios (menos de 7 días de administrada la QT y plaquetas menores de 50,000) como predictores se incrementa el RR a 6.4 por esto la recomendación es la asociación de estos dos criterios.

Esto muestra además que si se asocian más de 2 criterios se incrementa tanto la sensibilidad como especificidad además del RR, en nuestro estudio sólo un paciente cumplió con los 5 criterios presentando EBI.

Los diagnósticos clínicos presentados en nuestro estudio reportado en la tabla 2, fueron similares a los reportados en el estudio de Santolaya¹ donde la fiebre de origen desconocido fue el primer lugar con 17% casos y 50% en nuestro. La presencia de infecciones de vías aéreas superiores fue el 2do diagnóstico obtenido en ambos estudios y tercer lugar las neumonías.

Analizando los resultados de detección de EBI se obtiene lo siguiente: el grupo de AR presento 62% eventos de EBI con 38% de falsos positivos y en el grupo de bajo riesgo 8% casos de EBI. Estos valores al compararlos con el estudio de Santolaya arrojan resultados similares para el grupo de AR donde 81% de los casos presentaron EBI contra 29% que no. En el grupo de BR 10% presentaron EBI (falsos negativo) contra 90% que no.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y verosimilitud positiva y negativa (CPP, CPN) similar al estudio de validación de la escala realizado por Santolaya¹ en nuestro estudio se reportaron valores de sensibilidad de 0.97, una especificidad de 0.37, CPP 1.54, CPN 0.09, VPP 0.61 y VPN 0.92; en el de validación la sensibilidad fue de 0.92, la especificidad de 0.76, con una CPP 3.91 y CPN 0.1 los valores de VPP 0.82 y VPN 0.9.

Lo que interpretamos con lo anterior, es que la escala que tiene una sensibilidad aceptable a expensas de falsos positivos, pero con la capacidad de detectar a casi todos los enfermos.

Dentro de los hallazgos encontrados en nuestro estudio se observa en cuanto al tratamiento una gran variación, entendiéndose que el inicio de un antibiótico depende del cuadro sospechado y del médico tratante, además de que en un estudio retrospectivo no se controló de forma adecuada el antibiótico a elegir de acuerdo al grupo de riesgo, esta situación es una gran debilidad de nuestro estudio.

16. CONCLUSIONES

La escala de Santolaya es aplicable en la población de nuestro hospital; permite identificar todos los casos positivos de enfermedad bacteriana invasiva, por su alta sensibilidad,

Los criterios evaluados considerados mayores determinan la posibilidad de EBI. Los criterios menores deben ser asociados para incrementar la especificidad de la escala.

Un estudio prospectivo permitirá un mejor control de las variables y poder determinar el impacto de la escala al unificar los criterios y los manejos administrados a los pacientes.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Robert S Phillips^{1,5*}, Alex J Sutton², Richard D Riley³, et al. *Predicting infectious complications in neutropenic children and young people with cancer (IPD protocol)*. Systematic Reviews 2012, 1:8.
- 2.- Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Arch Argent Pediatr 2010;108(2):e47-e70. *Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril*. Actualización 2008-2009
- 3.- Almeida AV et al. *Febrile neutropenia, infection, sepsis, intensive care, child, cancer*. J Pediatr (Rio J). 2007;83(2 Suppl):S54-63
- 4.- Mian A, Becton D, Saylor R, James L, Tang X, Bhutta A, Prodhan P. *Biomarkers for risk stratification of febrile neutropenia among children with malignancy: a pilot study*. Pediatr Blood Cancer. 2012 Aug;59(2):238-45
- 5.- Santolaya Me et al. *Invasive Bacterial Infection in Children* CID 2002:35 (15 September) • 679
- 6.- Santolaya ME et al. *Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre*. Rev Chil Infect 2005; 22 (Supl 2): S79
- 7.- Brack E, Bodmer N, Simon A, Leibundgut K, Kühne T, Niggli FK, Ammann RA. *First-day step-down to oral outpatient treatment versus continued standard treatment in children with cancer and low-risk fever in neutropenia. A randomized controlled trial within the multicenter SPOG 2003 FN study*. Pediatr Blood Cancer. 2012 Sep;59(3):423-30.
- 8.- Ammann RA, Tissing WJ, Phillips B. *Rationalizing the approach to children with fever in neutropenia*. Curr Opin Infect Dis. 2012 Jun;25(3):258-65
- 9.- Manji A, Beyene J, Dupuis LL, Phillips R, Lehrnbecher T, Sung L. *Outpatient and oral antibiotic management of low-risk febrile neutropenia are effective in children--a systematic review of prospective trials*. Support Care Cancer. 2012 Jun;20(6):1135-45.
- 11.- M. E. Santolaya, Et al. *Prospective Evaluation of a Model of Prediction of Invasive Bacterial Infection Risk among Children with Cancer, Fever, and Neutropenia*. CID 2002:35 (15 September)
- 12.- Gabrielle M. Haeusler, Fabianne Carlesse, Robert S. Phillips. *An Updated Systematic Review and Meta-analysis of the Predictive Value of Serum Biomarkers in the Assessment of Fever During Neutropenia in Children With Cancer*. The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 32, Number 10, October 2013
- 13.- Lidija Kitanovski, et al. *Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein for predicting bacteremia/clinical sepsis in children with febrile neutropenia: comparison with interleukin-6, procalcitonin, and C-reactive protein*. Support Care Cancer (2014) 22:269–277
- 14.- M. E. Santolaya, et al. *Neutropenia febril en el niño con cáncer. Conceptos actuales sobre criterios de riesgo y manejo selectivo*. Rev. méd. Chile v.129 n.12 dic. 2001