



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR. EDUARDO LICEAGA” O.D.

DETERMINAR LOS MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTEMENTE ENCONTRADOS DURANTE LOS EPISODIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR. EDUARDO LICEAGA” EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO Y DICIEMBRE DE 2012.

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA

DRA. ALEJANDRA PRISCILA JUÁREZ RUIZ

TUTORA

DRA. ROSA MARTHA ESPINOSA ELIZONDO

PROFESOR TITULAR

DR. LUIS PAULINO ISLAS DOMINGUEZ

MÉXICO D.F. MAYO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DETERMINAR LOS MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTEMENTE
ENCONTRADOS DURANTE LOS EPISODIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN
LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE LA UNIDAD DE
PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"
EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO Y DICIEMBRE DE 2012.

DR. LUIS PAULINO ISLAS DOMINGUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN PEDIATRÍA MÉDICA

DRA. MARÍA TERESA CHAVARRÍA JIMÉNEZ
COORDINADORA DE ENSEÑANZA EN PEDIATRÍA MÉDICA

DRA. ROSA MARTHA ESPINOSA ELIZONDO
TUTORA DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES Y FAMILIA POR SU APOYO INCONDICIONAL DURANTE TODAS MIS ETAPAS DE PREPARACIÓN

A MIS PACIENTES POR MOSTRARME SU ENTEREZA PARA SALIR ADELANTE DURANTE SU PROCESO DE ENFERMEDAD

A LA INSTITUCIÓN HOSPITALARIA POR LA OBTENCIÓN DE RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS

ESPECIALMENTE A LA DRA. ROSA MARTHA ESPINOSA ELIZONDO QUE NO SOLO ME GUÍO Y ACOMPAÑÓ DURANTE LA REALIZACIÓN DE ESTE ESTUDIO, SINO A LO LARGO DE MI PREPARACIÓN ACADÉMICA, SIEMPRE DISPUESTA A COMPARTIR SUS CONOCIMIENTOS Y EXPERIENCIAS CLÍNICAS

ÍNDICE	PÁGINA
PRESENTACIÓN Y PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	3
DELIMITACIÓN.....	4
OBJETIVO GENERAL.....	4
MARCO TEÓRICO.....	4
EPIDEMIOLOGÍA.....	5
DETERMINACIÓN DEL RIESGO EN GRUPOS DE ALTO Y BAJO	
RIESGO DE INFECCIÓN.....	6
ETIOLOGÍA.....	10
CATEGORIZACIÓN DEL RIESGO DEL PACIENTE.....	12
FACTORES PREDISPONENTES A COMPLICACIONES INFECCIOSAS..	13
LOCALIZACIÓN MÁS FRECUENTE DE LAS INFECCIONES.....	14
TRATAMIENTO ANTIINFECCIOSO EMPÍRICO INICIAL.....	15
ESTUDIOS SOBRE MARCADORES DE FASE AGUDA EN LA	
NEUTROPENIA FEBRIL.....	16
PACIENTE CON EPISODIO DE ALTO RIESGO.....	16
PACIENTE CON EPISODIO DE BAJO RIESGO.....	18
CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS HEMATOLÓGICOS	
CON NEUTROPENIA FEBRIL EN FUNCIÓN DEL RIESGO DE INFECCIÓN.....	19
METODOLOGÍA.....	22
RESULTADOS.....	22
CONCLUSIONES.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	26

PRESENTACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neutropenia febril es una complicación hematológica frecuentemente presentada en leucemia linfoblástica aguda. En México, según la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), el cáncer es la segunda causa de muerte, se estima que cada año se detectan 128 mil casos nuevos (Secretaría de Salud [SSA], Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud [SPPS], 2013), siendo la leucemia linfoblástica aguda, responsable del 59% de los cánceres

Del total de niños y jóvenes con neoplasias en órganos hematopoyéticos, 99.8% corresponden a leucemia, las leucemias linfoblásticas agudas generalmente se presentan después del primer año de vida y hasta la adolescencia (Mejía, 2010). Por sexo y grupo de edad, se observa que las leucemias afectan más a los hombres que a las mujeres; es en los primeros años de vida cuando la brecha por sexo es más estrecha (53.6 y 46.4%, respectivamente). La tasa de letalidad hospitalaria por tumores malignos más alta se ubica en los jóvenes de 15 a 19 años de edad; la tasa de mortalidad calculada es de 2.53 defunciones por cada 100 mil personas, siendo más alta en los hombres que en las mujeres (2.91 y 2.14 por cada 100 mil personas de cada sexo, respectivamente).

Los tipos de cáncer que comúnmente padecen los niños son diferentes a los que son comunes entre los adultos. A diferencia del cáncer de adultos, en el que el consumo de tabaco, el exceso de peso y la obesidad así como la inactividad física son causas conocidas que se pueden prevenir, el cáncer en la infancia y la adolescencia no se entiende bien. Algunas de estas, incluyen cambios genéticos que se transmiten de padres a hijos, exposición a la radiación e infecciones debidas a ciertos virus.

Las complicaciones infecciosas constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer¹. La vulnerabilidad del paciente con cáncer a las infecciones es secundaria tanto al estado de inmunotolerancia del sistema inmunológico inducido por las enfermedades, así como por los complejos tratamientos a los que son sometidos estos pacientes¹. La presencia de neutropenia febril constituye una complicación frecuente y una

emergencia infectológica. En el marco de la neutropenia febril, la neutropenia se define como un valor absoluto de neutrófilos inferior a $500/\mu\text{l}$ ó menores a $1000/\mu\text{l}$, en los que se espera que en menos de 48 horas, estén por debajo de $500/\mu\text{l}$. La fiebre como signos clínico sugerente de infección se define como una única determinación superior a 38.3°C , o una temperatura mantenida de 38° durante más de una hora¹.

Se estima que un niño con leucemia linfoblástica aguda recibe tratamiento quimioterápico, en promedio, por dos años, período en el que presenta alrededor de seis episodios de neutropenia febril.

La neutropenia ha sido reconocida por muchas décadas como el factor más importante de riesgo de infección en el paciente con cáncer.

La fiebre en el paciente neutropénico no debería ser atribuida a reacciones a hemoderivados, a fármacos o a la propia enfermedad, porque puede postergar el inicio del tratamiento necesario, con consecuencias potencialmente desastrosas. La infección puede ocurrir en un paciente neutropénico sin fiebre, la presencia o ausencia de fiebre no son determinantes para el diagnóstico de infección, sino que signos clínicos como dolor abdominal, signos respiratorios, mucositis, cambios en el nivel de conciencia, deberán ser considerados en un paciente neutropénico como de alto riesgo infeccioso.

Sin embargo, no todos los pacientes con fiebre y neutropenia tienen el mismo riesgo de morbilidad y mortalidad por infección.

La identificación de grupos de riesgo puede permitir modificaciones del tratamiento con el objetivo de disminuir toxicidad, mejorar la calidad de vida y bajar los costos del tratamiento. Muchos estudios han evaluado factores de riesgo de infección en pacientes pediátricos con cáncer y pacientes neutropénicos, así la fiebre mayor de 39°C se asocia con riesgo de bacteriemia; el recuento de células mononucleares mayor de 100 elementos por mm^3 radiografía de tórax normal y ausencia de comorbilidades se asocian a bajo riesgo de infecciones bacterianas significativas, pacientes con más de 100 neutrófilos por mm^3 , sin signos de sepsis y sin fiebre a las 48 horas de iniciado el tratamiento, tendrían menor riesgo de complicaciones. Hemocultivos negativos, ausencia o mejoría de los signos de infección y

recuperación rápida de la neutropenia son también factores de bajo riesgo, este conocimiento podrá identificar y clasificar adecuadamente a los pacientes, logrando así una adecuada cobertura antimicrobiana, selección eficaz de tratamiento y mejoría global de la morbimortalidad.

JUSTIFICACIÓN

La presencia de fiebre en un paciente con neutropenia severa es indicativa de que se ha establecido un proceso infeccioso evidente u oculto. Se ha reportado que al menos la mitad de los pacientes que cursan con tales características desarrollan una patología de tipo infeccioso y que al menos una quinta parte de los pacientes con neutropenia menor a 100 cel/mm³ cursa con bacteriemia. Los sitios anatómicos primarios de infección incluyen a menudo el tracto gastrointestinal, donde la quimioterapia induce daño en la mucosa permitiendo la invasión de organismos oportunistas. Otro es la piel, donde algunos procedimientos invasivos, como la colocación de catéteres, proveen una puerta de entrada a microorganismos².

Por lo cual es importante conocer e identificar adecuadamente los factores de riesgo para desarrollar fiebre y neutropenia así como los gérmenes más frecuentemente documentados mediante cultivos positivos con la finalidad de limitar los efectos bacterianos sobre los pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Por lo que es de total importancia conocer el tipo y frecuencia de infecciones presentadas durante los episodios de fiebre y neutropenia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, para determinar la epidemiología de los gérmenes comunes en el servicio de Hematooncología de la unidad de pediatría del Hospital General de México con la finalidad de mejorar la elección de tratamiento antimicrobiano y por lo tanto ofrecer mejor pronóstico con respecto al proceso infeccioso.

DELIMITACIÓN

Ésta investigación se realizó en la ciudad de México con los pacientes hospitalizados en el servicio de Hematooncología de la unidad de Pediatría del Hospital General de México, en el tiempo comprendido entre Enero y Diciembre de 2012.

OBJETIVO GENERAL

Conocer los microorganismos más frecuentemente encontrados en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda durante los eventos de fiebre y neutropenia en el servicio de pediatría del Hospital General de México durante el periodo comprendido entre Enero y Diciembre del año 2012.

MARCO TEORICO

El cáncer es la segunda causa de muerte en niños menores de 15 años de edad después de los accidentes¹. En este país se diagnostican 6.500 casos nuevos por año, 50% de los cuales está representado por leucemias y linfomas y un 20%, por tumores del sistema nervioso central, entre los más frecuentes¹.

La enfermedad oncológica y el tratamiento con quimioterapia que reciben los niños enfermos alteran significativamente la inmunidad, en particular, producen un descenso pronunciado, en grado y duración, del número de neutrófilos.

Cuando estos niños presentan neutropenia profunda (valor absoluto de neutrófilos inferior a 100 y la duración prolongada de la misma, mayor a 10 días, son los dos factores más importantes para determinar la gravedad de la neutropenia), la incidencia de infecciones es alta y su morbimortalidad es así mismo alta. La gravedad de estas infecciones se relaciona con el grado de disminución de los neutrófilos en la sangre. Tanto los tumores sólidos como las neoplasias de origen hematológico predisponen a padecer este tipo de complicaciones².

En las últimas dos décadas se han producido cambios en la perspectiva diagnóstica y el tratamiento de los niños con neutropenia y fiebre. Las nuevas modalidades de tratamiento desarrolladas han mejorado la calidad de vida de los pacientes¹⁻³.

EPIDEMIOLOGÍA

Bodey y colaboradores establecieron que cuando un enfermo oncohematológico presentaba un número bajo de neutrófilos circulantes, aumentaba en forma significativa la incidencia de infecciones graves, incluidas las bacteriemias⁴. Estas cursaban con alta mortalidad si no se instituía rápidamente el tratamiento con antibióticos. De este trabajo, realizado en 1966, surgió el concepto que cuando un paciente tuviera menos de 500 neutrófilos por mm³ en sangre periférica o se detectara una caída brusca del conteo (>50% del valor) en la última semana, y presentara un pico febril mayor a 38,3°C o dos mayores a 38°C en el lapso de 24 horas, debería ser considerado un paciente con neutropenia febril⁵. En este marco, debe actuarse sin demoras y administrar antibioticoterapia de amplio espectro, ya que el niño podría sufrir una infección grave cuya manifestación fuera la fiebre.

Los episodios de fiebre y neutropenia son importantes en los pacientes oncológicos por su frecuencia (aproximadamente una tercera parte presentará fiebre durante las fases de neutropenia severa (neutrófilos totales < 500/mm) y por ser una de las principales causas de morbimortalidad²⁻³.

La neutropenia condiciona una disminución de la respuesta inflamatoria, por ello los síntomas y signos de infección son habitualmente mínimos y la fiebre es, a menudo, el primer y único signo de infección. Por este motivo es fundamental valorarla y se recomienda obtener cultivos e iniciar tratamiento antibiótico empírico lo más precozmente posible.

En 1971, Schimpff y col. fueron los primeros en proponer el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro en todo paciente neutropénico con fiebre. La mortalidad de las sepsis por gram negativos pasó, gracias a esta actuación terapéutica, de un 90% a un 10%. La mortalidad actual global de los episodios de fiebre y neutropenia es de un 5%⁴.

Para que la cobertura antibiótica empírica sea lo más adecuada posible es fundamental conocer la epidemiología y sensibilidad de los gérmenes infectantes

en cada centro hospitalario, pues los microorganismos aislados corresponden en la mitad de los casos a gérmenes adquiridos en el hospital⁵.

Desde que se evidenció que la instauración precoz del tratamiento antibiótico disminuía la mortalidad, ésta se ha considerado una medida de actuación indiscutible, pero la tendencia actual es a establecer grupos de alto y bajo riesgo de infección, mediante la valoración de factores predictivos, con la finalidad de que las pautas antibióticas y la duración del tratamiento no sea tan indiscriminado⁷.

Tabla 1: Determinación del riesgo en grupos de alto y bajo riesgo de infección

ALTO RIESGO	BAJO RIESGO
Neutropenia prolongada (mayor a 7 días)	Neutropenia de corta duración (menor a 7 días)
Neutropenia grave (neutrófilos totales menores a 100/mm ³)	Recuento de neutrófilos totales mayor a 500/mm ³
Proteína C-Reactiva mayor o igual a 9mg/dl	Recuento de monocitos mayor a 100mm ³
Enfermedad de base no controlada	Paciente ambulatorio, clínicamente estable y con buen estado general
Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	Ausencia de infección localizada y de comorbilidad
Infección nosocomial	Enfermedad maligna en remisión
Presencia de foco clínico de riesgo: Neumonía, celulitis perianal, gingivitis necrotizante, mucositis grave, enteritis	Fiebre menor a 39°C y de corta duración
Sepsis grave y choque séptico	Hemocultivos negativos
Disfunción orgánica (comorbilidad: insuficiencia renal, insuficiencia hepática, cardiopulmonar, sangrado incoercible, trastornos metabólicos refractarios al tratamiento)	Entorno social y económico favorables

Tomado de Infección bacteriana en el niño con cáncer L. Madero/A. Benito Bernal

Los niños con neutropenia febril presentan infecciones bacterianas, virales y fúngicas. Respecto a las infecciones bacterianas, se les considera la complicación infecciosa más frecuente y se presentan en estadios tempranos del episodio. Entre 15 y 25% de los niños con neutropenia febril presentarán bacteriemia, y otro porcentaje similar infecciones bacterianas localizadas⁷. Las infecciones fúngicas usualmente ocurren más tardíamente dentro de los episodios de neutropenia febril, y el médico clínico debe considerarlas en un niño que permanece con neutropenia profunda y fiebre luego de al menos 72 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado. Es importante recordar que los niños con cáncer tienen también infecciones virales respiratorias y entéricas, en igual proporción que la población pediátrica inmunocompetente.

En las últimas dos décadas se ha observado un cambio en la epidemiología de las infecciones en pacientes con neutropenia febril. Estas modificaciones han obedecido a diversos factores: nuevos tratamientos quimioterapéuticos, mayor intensidad y duración de la neutropenia, presión de selección creada por el uso de profilaxis antimicrobiana, mayor uso de catéteres venosos centrales, mayor número de procedimientos invasores y mayor tiempo de internamiento de los pacientes⁷⁻¹⁰.

Durante la década de los 80's se reportaba un predominio de infecciones causadas por bacilos gramnegativos (por ejemplo: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*¹¹). Posteriormente se observó un descenso en la frecuencia de estos patógenos y un aumento relativo de los cocos grampositivos, los que en la actualidad tienen una frecuencia entre 45 y 70% de acuerdo a la serie considerada (por ejemplo *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* grupo *viridans*⁷⁻¹⁰⁻¹¹). Asimismo, se pudo observar un incremento de las infecciones polimicrobianas, especialmente bacteriemias¹².

Debe considerarse además la emergencia de patógenos habituales pero con cambios en sus patrones de susceptibilidad a antimicrobianos, como *Enterococcus*

spp resistentes a vancomicina, *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina y/o cefalosporinas de tercera generación, *Streptococcus*.grupo *viridans* con resistencia a β -lactámicos y bacilos gramnegativos productores de β lactamasas de espectro extendido, que afectan con frecuencia a pacientes con neutropenia febril¹⁴.

Las infecciones fúngicas han aumentado su frecuencia durante la última década en niños con neutropenia febril⁸. Éstas se presentan como infecciones secundarias y sólo 5% lo hace en el comienzo del episodio de neutropenia febril. *Candida spp* (por ejemplo *Candida. albicans*, *Candida. parapsilosis*, *Candida. tropicalis*) son las prevalentes dentro de este grupo, seguido de *Aspergillus spp* (por ejemplo: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*). En los últimos años se ha reportado la aparición de infecciones fúngicas emergentes resistentes a los antifúngicos de uso habitual (por ejemplo: Zygomycetes⁹).

Las infecciones por *Pneumocystis jiroveci* se observan con mayor frecuencia en niños con leucemia que no reciben quimioprofilaxis rutinariamente y en pacientes que son tratados con medicamentos anti-linfocitarios¹².

Las infecciones por virus herpes simple (VHS) afectan la boca y/o el tracto digestivo en forma secundaria a la administración de la quimioterapia¹³. Las reactivaciones de infección por citomegalovirus (CMV) son poco frecuentes en estos pacientes¹⁴. Los virus respiratorios, tales como virus respiratorio sincicial (VRS), influenza (Flu), adenovirus (ADV), parainfluenza (ParaFlu) y metapneumovirus humano (MPVH) afectan frecuentemente a los pacientes con neutropenia febril con un patrón estacional.

La prevalencia de los patógenos varía entre los países, e incluso entre los centros hospitalarios en una misma ciudad, por lo que es altamente recomendable realizar vigilancia epidemiológica en forma estricta de los microorganismos identificados y de sus patrones de susceptibilidad a antimicrobianos, para realizar una terapia empírica racional y acorde a la realidad institucional.

Las bacterias, junto con los hongos, son los patógenos implicados con mayor frecuencia en las complicaciones más graves, según el estudio de Watson et al, hasta el 12.8% de los casos de sepsis diagnosticados en niños de 1 a 9 años y el 17.4% de los de 10 a 19 años, corresponden a pacientes oncológicos con una tasa de mortalidad del 16-17%.

Las características epidemiológicas de la infección bacteriana en estos pacientes cambian continuamente, de manera global y a nivel local en cada hospital, de igual modo que cambian los patrones de susceptibilidad y resistencia de los gérmenes causales. En las últimas décadas se ha observado un incremento de aislamientos de coco gran positivos así como de infecciones polimicrobianas y de infecciones causadas por gérmenes multirresistentes, posiblemente a consecuencia del uso generalizado de catéteres venosos centrales y del tratamiento empírico de las infecciones por gram negativos. La frecuencia de resistencias antibióticas tanto entre los patógenos gram positivos como gram negativos, se ha incrementado en los últimos años. Los *Staphylococcus* coagulasa negativo que son responsables del 40-45% de las infecciones por gram positivos, son resistentes a la meticilina en más del 70% de los casos. Entre los enterococos, la resistencia a la vancomicina es $\geq 30\%$ y cada vez con mayor frecuencia se aíslan gérmenes gram positivos intrínsecamente resistentes a la vancomicina (*Lactobacillus spp.*). El 50-60% de *Streptococcus* del grupo *viridans* y de *Streptococcus pneumoniae* no son sensibles a penicilina y el 20% tienen un alto nivel de resistencia a la misma. El uso generalizado de cefalosporinas de tercera generación se ha relacionado con la aparición de cepas de gram negativos productores de betalactamasas de espectro ampliado y de gram positivos resistentes o tolerantes a vancomicina. Estos cambios epidemiológicos están directamente relacionados con la política de antibióticos de cada institución y afectan significativamente a la elección de la terapia empírica. Por lo cual medidas de control de la infección nosocomial como lavado de manos y aislamiento de los pacientes, así como adecuada vigilancia epidemiológica deberán ser instauradas para detectar y controlar dichos cambios.

ETIOLOGÍA

Los patógenos que infectan a los pacientes con neutropenia febril han variado en su frecuencia con el transcurso del tiempo. En las últimas dos décadas se ha presentado una disminución progresiva en la frecuencia de las infecciones por bacilos gran negativos, pero al mismo tiempo un aumento en las infecciones causadas por cocos gran positivos y hongos^{2, 6, 7}. Este fenómeno se ha observado en todo el mundo, incluido nuestro país³. El predominio actual de los cocos gram positivos se debe fundamentalmente al impacto causado por el uso generalizado de catéteres endovasculares, a la mayor sobrevivencia de los pacientes oncohematológicos, a los procedimientos invasivos que sobrellevan los enfermos y al amplio uso de quimioterápicos y antimicrobianos que reciben estos pacientes⁸.

Los microorganismos predominantes son *Staphylococcus* coagulasa negativa y *Staphylococcus aureus*. Las infecciones por *Streptococcus viridans* han aumentado progresivamente con el tiempo representando en los últimos años, el tercer patógeno en frecuencia^{9, 11}. Entre los bacilos gram negativos predominan *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Como en otras regiones del planeta, se ha observado una disminución en la frecuencia de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*^{3, 6, 12}. Entre los hongos, las especies *Candida spp.* y *Aspergillus spp.* son las más frecuentemente encontradas. El 50% de los aislamientos de *Candida spp.* pertenecen a la especie *albicans* y el resto a las no *albicans*, grupo en el que predominan *Candida parapsilosis*. En nuestro país es poco frecuente el aislamiento de cepas de *Candida krusei* y *Candida glabrata*¹³.

Los virus se detectan con poca frecuencia en estos niños. Entre los respiratorios, los más hallados son: sincicial respiratorio, influenza y parainfluenza³.

Los niños con neutropenia febril deben ser examinados frecuentemente y con dedicación especial. Ya que por su neutropenia, estos pacientes no pueden circunscribir las infecciones es importante tener presente éste fenómeno, no descuidar cualquier lesión cutánea o de otro sector de su organismo y tratar de confirmar el diagnóstico en cada caso (por ejemplo, mediante la realización de

biopsia de piel³), pues quizá, una lesión ulcerosa o una pequeña placa eritematosa en un paciente neutrópico pueden transformarse en una celulitis necrotizante en horas, o una pequeña vesícula podría evolucionar a un herpes diseminado rápidamente.

El objetivo debe ser determinar los potenciales sitios de infección, microorganismos implicados y el riesgo de complicaciones relacionadas con la infección.

La evaluación inicial del paciente neutropénico febril debe empezar con un adecuado interrogatorio para obtener información sobre el estado del cáncer subyacente, tiempo desde la última quimioterapia, y exposición a infecciones en el hogar, también es importante establecer si el paciente está recibiendo de forma profiláctica o empírica antibióticos, corticoides, agentes inmunosupresores, factores estimulantes de colonias, etcétera. Es preciso un meticuloso examen físico con particular atención en áreas que pudiesen ocultar la infección, como la cavidad oral, faringe, esófago, pulmón, región perineal incluyendo el ano, piel, sitios de aspiración de médula ósea, sitios de venopunción, tejido periungueal y sitios de acceso a dispositivos intravasculares.

A nivel de fosa iliaca derecha y el periné se producen infecciones graves de rápida progresión, que deben examinarse meticulosamente^{3, 6, 15, 16}.

En el 50% de los episodios de neutropenia febril puede hallarse algún foco clínico de infección^{3, 6, 15}.

Dentro de los focos clínicos predominantes figuran en orden de frecuencia, las infecciones de piel y partes blandas como celulitis o impétigo, las del tracto respiratorio superior como otitis, sinusitis y faringitis e inferior como neumonía, así como las gastrointestinales como diarrea aguda^{3, 6, 15}.

Una proporción menor de enfermos tienen confirmación microbiológica de la infección. Se estima que sólo 10 a 20% de los pacientes con neutropenia y fiebre tendrán hemocultivos positivos^{6, 10, 12, 13}.

El foco clínico puede hallarse al ingreso del paciente, aparecer en el transcurso del episodio de neutropenia febril, hacerse evidente o agravarse cuando el enfermo recupera los glóbulos blancos y, por ende, la capacidad para desarrollar las

infecciones³. Una proporción menor de niños con neutropenia y fiebre desarrollan más de un foco clínico de infección al ingreso (por ejemplo, otitis y neumonía), por lo cual la evaluación inicial del niño con neutropenia febril, debe incluir biometría hemática completa con recuento diferencial así como cultivos del sitio probable de la infección. En lo que respecta a hemocultivos se deberán incluir dos muestras extraídas con intervalo de 20-30 minutos de sitios venosos diferentes. En los pacientes con catéteres de larga permanencia (implantables y semi implantables) se tomará una muestra del catéter y otra de una vena periférica en forma simultánea^{3, 13, 15}. En los pacientes con catéteres implantables se tomará también una muestra a través del reservorio^{3, 14, 15, 16}. Se realizará una determinación de proteína C reactiva al ingreso del paciente, los valores mayores de 90 mg/l se considerarán como predictores de una infección bacteriana^{3, 6, 14} así mismo se realizará toma de urocultivo^{3, 19} radiografía de tórax al ingreso del paciente ya que el valor de ésta, radica en la posibilidad de tener datos de la primera consulta del enfermo para compararlos con los de radiografías realizadas en el transcurso de la neutropenia^{3, 6, 15, 16}.

Otros cultivos posibles se efectuarán de acuerdo a los hallazgos clínicos. En caso de observar material purulento, se deberán tomar muestras para cultivo por punción aspiración de piel y partes blandas o biopsias de sitios accesibles sospechosos de infección. Si el niño presenta otitis media aguda o crónica se recomienda cultivar el contenido purulento obtenido por punción aspiración del oído. El líquido cefalorraquídeo se obtendrá mediante punción lumbar solo cuando existan signos meníngeos. En caso de diarrea deberá solicitarse coprocultivo y examen parasitológico en fresco de materia fecal^{3, 6, 9}. Los cultivos de vigilancia (por ejemplo, exudado de piel, coprocultivos) no se justifican como rutina. Son costosos e implican mucho tiempo de trabajo para obtener los resultados.

CATEGORIZACION DEL RIESGO DEL PACIENTE

Talcott y colaboradores demostraron en la década de 1980, en un estudio sobre adultos con neutropenia febril, que no todos los episodios revisten la misma gravedad o conllevan igual mortalidad. En un estudio descriptivo inicial, que luego

fue validado prospectivamente, se pudo demostrar que los pacientes con neutropenia febril representan un grupo heterogéneo de enfermos que evolucionan de manera diferente según las características de la enfermedad de base y de las complicaciones asociadas¹⁵.

Luego de este estudio inicial, se produjeron avances significativos en la categorización del riesgo de los pacientes neutropénicos febriles^{6, 16} y se han empleado diferentes variables para medir el riesgo de estos niños, entre las más analizadas figuran: bacteriemia, mortalidad y las infecciones bacterianas graves^{6, 10-13, 16}.

Tabla 2. Factores predisponentes a complicaciones infecciosas

- Neutropenia
- Neoplasia hematológica refractaria
- Disrupción de las barreras cutáneo-mucosas
 - punciones digitales
 - inserción de accesos venosos permanentes
 - punciones venosas
 - aspirado de médula ósea
- Esplenectomía y asplenia funcional
- Corticoides y otros fármacos linfotóxicos
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos
- Inmunodeficiencia asociada con la neoplasia primaria
- Enfermedad en etapa avanzada
- Malnutrición

Tomado de McCarville et al Hospital St Jude

Estos estudios han demostrado que, desde el punto de vista clínico y de los exámenes complementarios existen factores que permiten predecir el riesgo ya mencionado.

Estos factores deberán definirse al ingreso del paciente con neutropenia febril. Dentro de los cuales se encuentran los siguientes a analizar:

1. Neutropenia. Su profundidad y duración tienen una relación inversa con la incidencia de las infecciones⁴. Categorizar la enfermedad de base su estadio y la quimioterapia recibida es clave en el momento del ingreso del paciente. La mayor parte de los autores establecen en 7 a 10 días la duración de la neutropenia, esto para diferenciar a los pacientes de alto contra los de bajo riesgo⁶. Quienes vayan a superar ese tiempo de neutropenia o los pacientes que presenten un recuento de neutrófilos menor a 100 mm^3 o un recuento de monocitos menor a 100 mm^3 deberán ser categorizados como de alto riesgo¹⁴⁻¹⁶.

2. Foco clínico de infección. Su presencia puede sugerir mayor riesgo de mortalidad en el paciente. Las infecciones de piel y partes blandas en zonas de la cara, la boca, del catéter y el periné son las más predictoras de mortalidad⁶ pues en ellas participan los bacilos gram negativos que incluyen a *Pseudomonas aeruginosa* en su génesis.

Tabla 3. Localización más frecuente de las infecciones

- Bacteriemia
- Infecciones relacionadas con catéteres intravasculares
- Cavidad oral (*Candida albicans*, Herpes Virus)
- Faringe y esófago (Herpes virus, citomegalovirus, bacterias, *Candida albicans*)
- Infecciones intraabdominales (tiflitis, colitis pseudomembranosa)
- Pleuropulmonar
- Piel (sitios de punción, vía periungueal) y partes blandas
- Raros: SNC, urinario, entre otros

Tomado de Walsh TJ et al, 2002

3. Comorbilidad asociada. Se ha demostrado que las complicaciones no infecciosas asociadas a la neutropenia febril pediátrica aumentan en forma significativa la mortalidad¹⁶ son variadas y deben tener la particularidad de no remitir con el tratamiento instituido (por ejemplo, sangrado incoercible que no cede con transfusiones).

Las comorbilidades más frecuentemente observadas son: sangrados que no ceden, trastornos metabólicos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, dificultad respiratoria, hipertensión arterial e hipertensión endocraneana refractarios al tratamiento instituido.

4. Bacteriemia. Rackoff y colaboradores establecieron que los niños con registros altos de fiebre y neutropenia grave tenían mayor riesgo de padecer bacteriemia¹⁴.

5. Exámenes complementarios. La neutropenia grave (menor de 100 cel/mm³) y la trombocitopenia (menor de 50.000 cel/mm³) son factores de riesgo señalados por numerosos autores.^{3, 6, 14, 15}

Los reactantes de fase aguda son un grupo heterogéneo de proteínas sintetizadas principalmente en el hígado, en respuesta a la inflamación y la necrosis tisular, por lo que han demostrado su utilidad como marcadores pronósticos en diversas infecciones.

Un valor de proteína C reactiva sérica > 90 mg/l se correlaciona en forma estadísticamente significativa con mayor incidencia de infecciones bacterianas graves^{17, 18}. En los últimos tiempos se han ensayado otros marcadores de infección, como el factor de necrosis tumoral las interleucinas 1, 2 y 6, y la procalcitonina.

6. Otros factores. La presentación del episodio dentro del hospital, la edad menor de 1 año y la recaída del episodio de neutropenia febril son factores de alto riesgo a considerar^{3, 6}.

La categorización adecuada del episodio posibilitará realizar una terapia dirigida en forma racional y plantear, en los pacientes de bajo riesgo, alternativas terapéuticas menos intensivas, como el tratamiento oral, el manejo ambulatorio y el precoz egreso del paciente^{15, 16}.

TRATAMIENTO ANTIINFECCIOSO EMPÍRICO INICIAL

Los niños con neutropenia febril deben recibir tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y bactericida en forma rápida, ya que las infecciones en este tipo de hospederos progresan rápidamente y pueden ocasionar la muerte. La selección

del tratamiento empírico debe basarse en las características epidemiológicas institucionales y el riesgo que presente el paciente^{6,7,12}.

Tabla 4. Estudios sobre marcadores de fase aguda en la neutropenia febril

<i>Autor/Año</i>	<i>Marcador</i>	<i>Conclusión</i>
Manian 1995 ¹¹	PCR	Elevación ≥ 50 mg/L distingue bacteriemia de infección localizada con un VPP de 50%
Santolaya 1994 ¹²	PCR	PCR ≥ 40 mg/L detecta una infección bacteriana, con sensibilidad del 100% y especificidad del 76.6%.
Engervall 1995 ¹³	PCR / IL 6	IL-6 >100 ng/L presentada en los días 3-5 se asocia a fiebre >7 días. IL-6 > 100 ng/L tiene una sensibilidad del 66% para detectar bacteriemia por gram negativo y del 22% para detectar bacteriemia por gran positivo.
DeBont 1999 ¹⁴	IL 6 / IL 8/ PCR	La elevación de IL-6 e IL-8 distingue entre bacteriemia y fiebre de origen desconocido. Es posible discriminar entre bacteriemias gram positivas y gram negativos.
Persson 2004 ¹⁵	Procalcitonina, IL 6/ IL 8, PCR	Marcadores son útiles para descartar bacteriemia. Los mejores valores predictivos se obtuvieron con procalcitonina (VPP 67%, VPN 94%).
Giamarellou 2004 ¹⁶	Procalcitonina	Procalcitonina ≥ 5 ng/ml tiene una sensibilidad y especificidad del 83.3 y 100% para detectar una sepsis. Procalcitonina ≤ 0.5 ng/ml indica que la infección es improbable (falsos negativos por estafilococos coagulasa negativos).
Jimeno 2004 ¹⁷	Procalcitonina	Procalcitonina > 0.5 ng/ml, tiene una sensibilidad del 66.7% para detectar una infección microbiana y se asocia a fallo de tratamiento en el 70% de los casos versus 14%.

VPP: Valor predictivo positivo

PCR: Proteína C Reactiva

VPN: Valor predictivo negativo

IL Interleucina

PACIENTE CON EPISODIO DE ALTO RIESGO

Todos los pacientes con episodios categorizados como de alto riesgo deben hospitalizarse y recibir antimicrobianos por vía intravenosa⁷. Varios estudios

comparativos han ensayado diferentes estrategias de tratamiento con eficacia semejante: monoterapia, terapia combinada con aminoglucósidos, y cualquiera de las anteriores con o sin terapia contra cocos grampositivos (β lactámicos o glucopéptidos)^{12,13}.

Monoterapia: Las cefalosporinas de tercera o de cuarta generación con acción anti-pseudomónica (ceftazidima y cefepime), los carbapenémicos (imipenem o meropenem) y las penicilinas antipseudomónicas (piperacilina/ tazobactam o ticarcilina/ácido clavulánico) han sido igualmente efectivas para el tratamiento de los episodios de neutropenia febril que los tratamientos combinados con aminoglucósidos^{7, 14}. Se recomienda seleccionar los agentes antimicrobianos en base a los datos epidemiológicos locales de susceptibilidad bacteriana. En los lugares donde exista alta prevalencia de infecciones por bacilos gram negativos productores de β lactamasas de espectro extendido se recomienda el uso empírico de piperacilina/tazobactam y como segunda alternativa carbapenémicos^{7,15}. Se recomienda el uso de carbapenémicos como monoterapia en las siguientes situaciones: colitis neutropénica; sepsis de origen abdominal; infección por *Bacillus cereus*; y administración parenteral de alguna cefalosporina de tercera generación los siete días previos. Los aminoglucósidos no se recomiendan para ser utilizados como monoterapia^{7, 13-16}.

Tratamiento combinado (β lactámicos más aminoglucósidos) sin terapia contra cocos grampositivos (β lactámicos o glucopéptidos): En todo paciente con un episodio de alto riesgo se recomienda considerar en el tratamiento antimicrobiano empírico cobertura frente a *Pseudomonas aeruginosa*¹¹. La combinación de un β lactámico de amplio espectro (ceftazidima, cefepime, meropenem, imipenem y piperacilina/tazobactam) con un aminoglucósido (amikacina o tobramicina) han sido los regímenes recomendados^{7, 10, 11, 14}. Tiene la ventaja de ampliar el espectro antibacteriano, poseer un rápido efecto bactericida y reducir la emergencia de cepas resistentes a antimicrobianos durante el tratamiento¹². Estrictamente, no se ha podido documentar el beneficio de la terapia combinada frente a bacilos gramnegativos^{12, 13} y es posible que se relacione con una mayor cantidad de

efectos adversos, fundamentalmente nefrotoxicidad^{12, 14}. En la actualidad existen condiciones donde la terapia combinada con un aminoglucósido es recomendada: sospecha de infección asociada a catéter, evidencia de sepsis e infección conocida por *Pseudomonas aeruginosa*¹⁰.

Tratamiento combinado con terapia contra cocos grampositivos (β lactámicos o glucopéptidos): La administración de β lactámicos con acción anti estafilocócica (oxacilina/cloxacilina/cefazolina) en la terapia empírica inicial se basa en la vigilancia epidemiológica local. El uso de glucopéptidos (vancomicina o teicoplanina) en niños con neutropenia febril debe estar limitado a indicaciones específicas, debido a la posibilidad de emergencia de microorganismos resistentes a vancomicina (por ejemplo :*Enterococcus spp*). El estudio EORTC-NCI demostró que el no usar vancomicina en el tratamiento empírico inicial no influía en la morbimortalidad de pacientes con neutropenia febril¹⁵. Un meta-análisis reciente demostró que el uso de glucopéptidos puede ser diferido hasta contar con la documentación microbiológica de la infección¹⁶. Por ejemplo, se recomienda agregar vancomicina en los pacientes con sospecha clínica de infección asociada a catéter venoso central, infección de piel y tejidos blandos en regiones geográficas donde exista una tasa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de la comunidad mayor a 15%, infección osteoarticular infección en los tres últimos meses debido a *Streptococcus pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación evidencia de sepsis y bacteriemia por cocos grampositivos, previo a conocer la identificación final y la susceptibilidad de la cepa^{6,7,8}.

PACIENTE CON EPISODIO DE BAJO RIESGO

En los episodios de bajo riesgo se recomienda tratamiento con ceftriaxona sola o más amikacina. No se recomienda el uso empírico de cefalosporinas ni penicilinas con acción antipseudomónica, ya que el riesgo de padecer una infección por

Pseudomonas aeruginosa en estos pacientes es extremadamente bajo, menor al 5%^{14,19}. Igualmente puede contemplarse como alternativa el uso de una cefalosporina de cuarta generación como cefepime como monoterapia. No se recomienda el uso de carbapenémicos

Tabla 5. Clasificación de los pacientes pediátricos hematológicos con neutropenia febril en función del riesgo de infección

Alto riesgo	Bajo riesgo
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia prolongada (>7 días) 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia de corta duración (<7 días)
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia grave (<100/mm³) 	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento de neutrófilos totales >500/mm³
<ul style="list-style-type: none"> • Proteína C Reactiva (≥9mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento de monocitos >100/mm³ (o >155/mm³)
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de base no controlada 	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente ambulatorio, clínicamente estable y con buen estado general
<ul style="list-style-type: none"> • Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de infección localizada y de comorbilidad
<ul style="list-style-type: none"> • Infección nosocomial 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad maligna en remisión
<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de foco clínico de riesgo: neumonía, celulitis perianal, gingivitis necrotizante, mucositis grave, enteritis 	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre <39°C y de corta duración
<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis grave y choque séptico 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemocultivos negativos
<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción orgánica (comorbilidad): insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardiopulmonar, sangrado incoercible, trastornos metabólicos refractarios al tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Entorno social y económico favorable

Tomado de Epidemiología de la infección bacteriana en el niño con cáncer L.Madero A. Lassaletta Página 39

TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EMPÍRICO

Los pacientes con neutropenia febril persistente que no responden al tratamiento con antibióticos de amplio espectro tienen alto riesgo de infecciones fúngicas invasivas, por lo que el tratamiento antifúngico empírico deberá ser iniciado entre los 4 y 7 días si el paciente persiste febril o la fiebre ha empeorado. Las opciones terapéuticas con amplio espectro para *Aspergillus* y las diferentes especies de *Candida* son la anfotericina B convencional, la anfotericina liposomal, nuevos azoles como el voriconazol y posaconazol y equinocandinas como la caspofungina.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La duración del tratamiento antimicrobiano estará dada por el sitio de la infección, el organismo causante, la condición clínica del paciente y la recuperación de los neutrófilos. Se recomienda continuar con los antibióticos hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea mayor de 500 elementos/mcL o en casos de fiebre de origen desconocido. Los pacientes con infecciones documentadas (sitio o patógeno) deben recibir antibióticos hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea mayor de 500 elementos/mcL, pero también cumplir el número de días apropiado para cada sitio específico de infección. Se recomienda 7 a 14 días para la mayoría de las infecciones no complicadas (piel, bacteriemias). Mayor duración (10-21 días) del tratamiento es habitualmente indicado para infecciones pulmonares y de senos faciales.

La persistencia de la fiebre después de tres a cinco días de terapia antimicrobiana sin que se pueda identificar el sitio de infección o el microorganismo, sugiere una infección no bacteriana (por ejemplo micótica), una infección bacteriana resistente a los antibióticos usados, la emergencia de una infección secundaria, inadecuados niveles séricos y tisulares del antibiótico, o infección en sitios avasculares (por ejemplo abscesos o catéteres). Por lo cual las posibilidades de manejo son las siguientes:

- Continuar el tratamiento con los antibióticos iniciales.
- Cambiar o añadir antibióticos.

- Añadir fármacos antifúngicos, como anfotericina B, con o sin cambio de los antibióticos.

Las razones para modificar el tratamiento antibiótico empírico inicial incluyen:

- Deterioro de signos vitales, como la presión arterial, necesidad de ventilación.
- Desarrollo de nuevos focos clínicos de infección o progresión de los ya existentes en presencia de neutropenia persistentes.
- Persistencia de un patógeno a pesar de la terapia antimicrobiana.
- Patógeno resistente *in vitro* identificado en el cultivo inicial y en ausencia de mejoría clínica.
- Aislamiento de nuevo patógeno durante la terapia.
- Presencia de nuevos episodios febriles.
- Fiebre inexplicada por más de cinco días.
- Efectos secundarios atribuidos a la terapia empírica

La terapia antibiótica debe ser continuada por un mínimo de siete días, hasta que se demuestre erradicación del germen en los cultivos, hasta que todos los sitios de infección estén resueltos y el paciente esté libre de síntomas y signos. Si el organismo no es aislado, la terapia antibiótica (monoterapia o terapia combinada) debe ser continuada por un mínimo de siete días, pudiéndose requerir terapias más prolongadas si la neutropenia persiste.

Los agentes etiológicos de los episodios de fiebre en pacientes neutropénicos difieren según el centro hospitalario que lo refiera; en algunos, los cocos gram positivos se han convertido en los últimos años en los agentes causales más frecuentes de los episodios febriles (70%). Sin embargo, los bacilos gram negativos siguen teniendo un papel significativo en las infecciones graves.³

De los primeros, comúnmente los más aislados en hemocultivos son: *Staphylococcus aureus*, estreptococos alfa y beta hemolíticos. Las infecciones por bacilos gram negativos más frecuentes son las causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Además, la necesidad de un tratamiento antibiótico prolongado asociado a neutropenia prolongada predispone

a los pacientes a infecciones oportunistas por hongos, especialmente *Candida* y *Aspergillus*⁴.

METODOLOGÍA

Se realizó recolección de datos mediante la revisión de expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda a cargo del servicio de hematología de la unidad de pediatría para conocer el número de hospitalizaciones y la frecuencia de presentación de episodios de fiebre y neutropenia, así como recopilación de reportes de cultivos positivos en los niños con leucemia linfoblástica aguda. Se elaboró una revisión teórica de los conceptos de fiebre, neutropenia e infecciones bacterianas y fúngicas para comparar con los resultados obtenidos en el presente estudio.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre Enero y Diciembre del año 2012, se presentaron 87 episodios documentados de fiebre y neutropenia en 133 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda hospitalizados en la unidad de pediatría del Hospital General de México, a cargo del área de Hematología.

El promedio de edad de los pacientes hospitalizados fue de 16 años, con un rango de 1 a 18 años. Con periodos de internamiento comprendidos entre 1 y 100 días, no se pudo obtener promedio de estancia hospitalaria ya que en 3 de los casos no se pudo obtener la fecha de egreso en el expediente clínico

Del total de pacientes hospitalizados 52 fueron del sexo femenino y 81 del sexo masculino, de estos, se presentaron 46 episodios de fiebre y neutropenia en niñas y 41 episodios en niños

El promedio de presentación de eventos documentados de fiebre y neutropenia en los niños diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda fue de 5.5 episodios en cada paciente por año.

Se realizó vigilancia mediante cultivos durante la enfermedad, observando los siguientes datos:

Se reportaron dieciocho hemocultivos positivos con desarrollo de gérmenes gram positivos en doce casos (66.7%), los seis restantes se encontraron con desarrollo de gérmenes gram negativos (33.3%), veintiocho urocultivos positivos con desarrollo de gérmenes gram negativos en veinticuatro casos, (85.8%) dos con desarrollo de *Candida albicans* (7.1%) y dos más con desarrollo de gérmenes gram positivos (7.1%), nueve exudados nasales, el 100% de estos, con desarrollo de gérmenes gram positivos. Se encontraron diez exudados óticos, de los cuales, cinco que corresponden al 50% del total, con gérmenes gram positivos, cuatro (40%) con desarrollo de *Candida albicans* y un caso (10%) con desarrollo de germen gram negativo, doce exudados faríngeos, cinco de los cuales (41.6%) desarrollaron gérmenes gram positivos, cuatro (33.4%) con desarrollo de gram negativos y tres más *Candida albicans* (25%). Se presentaron dos cultivos de secreción de herida con reporte de gérmenes gram negativos en el 100% de los cultivos. Además de tres cultivos de secreción, dos de ellos (66.7%) con reporte de desarrollo de gérmenes gram positivos y uno (33.3%) con desarrollo de gram negativo, un cultivo de esputo con desarrollo de germen gram positivo, dos reportes de cultivo de punta de catéter, uno (50%) con reporte de desarrollo de germen gram negativo y el segundo con reporte de germen gram positivo, un exudado vaginal con reporte de desarrollo de germen gram positivo, finalmente un cultivo anal con reporte de desarrollo de germen gram negativo.

El germen aislado más frecuentemente en los 87 episodios de fiebre y neutropenia presentados en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de la unidad hematooncológica pediátrica fue *Escherichia coli*, (18 de los 87 casos, lo que corresponde al 20.68% del total), seguido de 16 casos con desarrollo de *Staphylococcus aureus* (18.39%) y 9 con desarrollo de *Candida albicans* (10.34%)

En general, los sitios más frecuentes de infección en el paciente neutropénico, según estudio de Castagnola et al del año 2007, son la sangre, el tracto

gastrointestinal (incluyendo las infecciones de boca, faringe e intestino), la piel y tejidos blandos e infecciones del catéter así como el tracto respiratorio.

La siguiente es la localización de infecciones documentadas durante 87 episodios de infección en niños con fiebre y neutropenia durante el curso de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hematooncología de la unidad pediátrica del Hospital General de México durante el año 2012

Tabla 6. Localización de infecciones documentadas durante 87 episodios de infección en niños con fiebre y neutropenia durante el curso de leucemia linfoblástica aguda

Vía respiratoria superior	37%
Tracto urinario	32%
Sangre	21%
Piel y tejidos	6%
Tracto digestivo	2%
Región Perianal	2%

CONCLUSIONES

La etiología de las infecciones bacterianas en los niños con cáncer varía en función de la enfermedad de base y su estadio. Así los niños con leucemia presentan con mayor frecuencia infecciones graves por gérmenes gram negativos, ya que tienen importantes defectos del número y función de los neutrófilos¹¹

El 85 a 90% de los patógenos responsables son las bacterias de la flora endógena del paciente, siendo los más frecuentes cocos gram positivos y bacilos gram negativos¹¹ La incidencia de estos gérmenes ha cambiado en las últimas décadas, desde un predominio de bacilos gram negativos durante los años setenta y principios de los ochenta a una frecuencia cada vez mayor de aislamientos de cocos gram positivos cercana en la actualidad al 60-70% de las bacteriemias¹². Sin embargo, como solo el 15-25% de los pacientes con neutropenia febril tienen bacteriemia y esta, está causada generalmente por gérmenes gram positivos, este predominio de gérmenes gram positivos no es totalmente real¹². Las infecciones en otros sitios (tracto respiratorio, urinario, piel y tejidos blandos, tracto gastrointestinal) están causadas con mayor frecuencia por gérmenes gram negativos o son polimicrobianas, por lo tanto, cuando todas los sitios de infección son tomados en cuenta, la proporción de infecciones monomicrobianas por gérmenes gram positivos disminuye de manera significativa del 70-75% hasta menos del 50% a diferencia de cuando se consideran solo las bacteriemias¹²

Durante este estudio se corroboró la mayor frecuencia de gérmenes gram negativos ya que se estudiaron los policultivos (hemocultivos, urocultivos, cultivos de secreción, exudado nasal y exudado ótico, entre otros) tomados a los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, durante episodios documentados de fiebre y neutropenia, corroborando también una frecuencia de eventos de neutropenia febril parecida (5.5 eventos al año) a la descrita en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 52:e56-e93, 2011
2. Sung L, Phillips R, Lehrnbecher T: Time for paediatric febrile neutropenia guidelines—Children are not little adults. *Eur J Cancer* 47:811-813, 2011
3. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. [Cancer. 1996]
4. Duncan C, Chisholm JC, Freeman S, Riley U, Sharland M, Pritchard–Jones K. A prospective study of admissions for febrile neutropenia in secondary paediatric units in South East England. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49:678–81
5. Kamana M, Escalante C, Mullen CA, et al. Bacterial infections in lowrisk, febrile neutropenic patients. *Cancer* 2005; 104:423–6.
6. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, et al. Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia [in Spanish]. *Rev Chilena Infectol* 2005; 22(Suppl 2):S79–113.
7. Härtel C, Deuster M, Schultz C. Current approaches for risk stratification of infectious complications in pediatric oncology. *Pediatric Blood Cancer* 2007; 49:767-773
8. Madero L, Lassaletta A. et al. Infección bacteriana en el niño con cáncer 2010
9. Paganini H. Enfoque clínico y tratamiento de los niños con neutropenia y fiebre. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(3):225-235
10. Arnello M, Quintana J, Barraza P. Neutropenia febril en niños con cáncer en un centro asistencial en Santiago, Chile. *Rev Chil Infecto*. Feb 2007;24(1):27-32
11. Batlle M, Lloveras N. Management of low-risk febrile patients with neutropenia. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2005 Dec;23 Suppl 5:30-4
12. Baehner RL. Neutropenia associated with infections. *UpToDate* 2007. Available at: www.uptodate.com
13. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105(3):225-235
14. Michael A. Pulsipher, Pediatric-Specific Guidelines for Fever and Neutropenia: A Catalyst for Improving Care and Focusing Research University of Utah School of

Medicine; Primary Children's Medical Center; and Huntsman Cancer Institute, Salt Lake City, UT 4427

15. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med.* 2005;142(12Pt 1):979-995.

16. Sung L, Phillips R, Lehrnbecher T. Time for paediatric febrile neutropenia guidelines -children are not little adults. *Eur J Cancer.* 2011;47(6):811-813.