



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**GERMENES MAS COMUNMENTE AISLADOS EN PACIENTES PEDIATRICOS  
CON LEUCEMIAS AGUDAS Y NEUTROPENIA FEBRIL Y SU ASOCIACION CON  
PROTEINA C REACTIVA COMO PREDICTOR DE GRAVEDAD EN UN PERIODO  
DE 3 AÑOS**

**PARA TESIS DE POSGRADO  
SUBESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA PEDIATRICA**

**PRESENTA:  
DRA. BEATRIZ HERNÁNDEZ SANCHEZ**

**ASESORES DE TESIS**

**DRA. ELVA JIMENEZ HERNÁNDEZ  
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS  
HEMATOLOGIA PEDIATRICA Y TRASPLANTE DE MEDULA ÓSEA**

**Q.F.B MARIA DEL SOCORRO MENDEZ TOVAR  
JEFE DE LA SECCION DE MICROBIOLOGIA, LABORATORIO CLÍNICO**



**R – 2015-3502-135  
MEXICO D.F. 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.

---

Dra. Luz Arcelia Campos Navarro  
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

---

Dra. Elva Jiménez Hernández  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
HEMATOLOGIA PEDIATRÍA

---

Dra. Elva Jiménez Hernández  
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS  
HEMATOLOGIA PEDIATRICA Y TRASPLANTE DE MEDULA ÓSEA  
ASESOR DE TESIS

---

Dra. Beatriz Hernández Sánchez  
Residente  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGIA PEDIATRICA

## CONTENIDO

<b>I. AGRADECIMIENTOS</b> .....	6
<b>II. RESUMEN</b> .....	7
<b>III. MARCO TEORICO</b> .....	8
<b>IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION</b> .....	15
<b>V. JUSTIFICACIÓN</b> .....	15
<b>VI. OBJETIVOS</b> .....	16
<b>Objetivo principal</b> .....	16
<b>Objetivos específicos</b> .....	16
<b>VII. HIPÓTESIS DE TRABAJO</b> .....	16
<b>VIII. MATERIAL Y METODOS</b> .....	17
<b>Diseño del estudio</b> .....	17
<b>Población de estudio</b> .....	17
<b>Criterios de selección</b> .....	17
<b>Criterios de inclusión</b> .....	17
<b>Criterios de exclusión</b> .....	17
<b>Variables</b> .....	18
<b>Variables de estudio</b> .....	18
<b>Variables generales</b> .....	19
<b>Tamaño de la muestra</b> .....	20
<b>Análisis estadístico</b> .....	20
<b>Descripción general del estudio</b> .....	20
<b>IX. RESULTADOS</b> .....	22
<b>X. DISCUSIÓN</b> .....	31
<b>XI. CONCLUSIONES</b> .....	34
<b>XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b> .....	35
<b>XIII. ANEXO 1.</b> .....	38

### **ME VIERON CRUZAR**

*Perdonen que me agrande  
pero soy un barrilete cósmico, lo más grande  
navego contra el viento .haciendo lo imposible me divierto  
Hasta que su objetivo complete, este jinete no se baja del cohete  
Por un campo minado de terrenos peligrosos,  
me esquive todas las trampas de osos  
diariamente el sol fue mi testigo  
y la luna, la que me regalo el camino  
Me caí pero me levante de la primera  
como se levantan las flores en primavera  
sin rasguños, se hace pequeño  
el universo cuando levanto mis puños  
Le dije a mi coraje, antes que te de calambre  
cocíname las ganas que mis sueños tienen hambre  
Y los deseos me vieron nacer  
los árboles me vieron crecer  
el océano me vio navegar  
las estrellas me vieron cruzar  
las estrellas me vieron llegar  
las estrellas me vieron perder  
las estrellas me vieron ganar  
las estrellas me vieron correr  
las estrellas me vieron volar  
las estrellas me vieron perder  
las estrellas me vieron ganar...  
si se desmayan mis rodillas. si se me cae el cielo  
si se desfigura el día y se convierte en hielo  
si mi sangre se torna color cobarde, frio  
si mi valor tiene el estómago vacío  
si mis sueños se pelean con la suerte  
puede que el fracaso abra los ojos y despierte  
pero estoy preparado para los días salados  
cualquiera que camine se tiene que haber resbalado  
Caí con todo el peso, pero si es fuerte la caída más  
impresionante será mi regreso  
ya no corro, le salieron alas a mis botas  
mi cuerpo navega por el aire FLOTA!  
Voy contra todo hago sudar al viento  
cada paso que doy, va narrando un cuento  
hasta mis hazañas se asombran  
La historia me persigue porque la convertí en sombra  
Y los deseos me vieron nacer  
los árboles me vieron crecer  
el océano me vio navegar  
las estrellas me vieron cruzar  
las estrellas me vieron llegar  
las estrellas me vieron perder  
las estrellas me vieron ganar  
las estrellas me vieron correr  
las estrellas me vieron volar  
las estrellas me vieron perder  
las estrellas me vieron ganar...*

# I. AGRADECIMIENTOS

*There are places I'll remember  
All my life, though some have changed  
Some forever, not for better  
Some have gone and some remain  
All these places have their moments  
With lovers and friends I still can recall  
Some are dead and some are living  
In my life, I've loved them all*

*IN MY LIFE. Lennon – McCartney*

*A Dios, por estar presente aun en los momentos más oscuros.*

*A mis Padres, por acompañarme, apoyarme y aguantarme en los momentos más difíciles, mi amor y agradecimiento infinitos.*

*A Mario Alfredo, por su apoyo y comprensión.*

*A Francisco por escucharme y apoyarme. Por estar junto a mí a lo largo de este camino.*

*A Eduardo, por ser mi amigo y compañero, por el apoyo, las risas y los chismes; por estar en los momentos malos y en las cosas buenas. Por las metas cumplidas y las metas por cumplir*

*A todos los niños de Hematología Pediátrica, por ser grandes maestros. Por enseñarme el valor de lo sencillo. Por hacer este trayecto luminoso a pesar de las dificultades.*

*A la Doctora Berenice por su apoyo como maestra y amiga; los chismes, la plática, la música y el apoyo constante.*

*A la Doctora Elva Jiménez.*

GRACIAS

## II. RESUMEN

### **GERMENES MAS COMUNMENTE AISLADOS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIAS AGUDAS Y NEUTROPENIA FEBRIL Y SU ASOCIACION CON PROTEINA C - REACTIVA COMO PREDICTOR DE GRAVEDAD EN UN PERIODO DE 3 AÑOS**

**INTRODUCCIÓN:** Las leucemias agudas son el primer tipo de cáncer en niños entre los 2 a 15 años de edad. Se estima que un paciente con leucemia aguda, que recibe en promedio dos años de tratamiento, presenta entre 6 y 7 episodios de neutropenia febril, de acuerdo a la evolución de la enfermedad y el tratamiento quimioterápico empleado. Los diferentes esquemas antimicrobianos utilizados, están basados en los resultados de estudios tanto prospectivos como retrospectivos, de acuerdo a los gérmenes aislados en cultivos de pacientes con neutropenia febril. Por otra parte la capacidad de los diferentes biomarcadores para predecir resultados adversos en pacientes con fiebre y neutropenia, han sido ampliamente estudiados, entre ellos, la proteína C reactiva. En esta unidad no contamos con estudios de este tipo, siendo importante reconocer e identificar los gérmenes que se aíslan en el servicio de Hematología Pediátrica para brindar una cobertura antimicrobiana más específica y oportuna, así como la utilidad de biomarcadores como predictores de gravedad.

**OBJETIVO:** Conocer cuáles son los Gérmenes más comúnmente aislados en pacientes pediátricos con Leucemias Agudas y Neutropenia Febril y su asociación con la Proteína C reactiva como predictor de gravedad en un período de 3 años en el Servicio de Hematología pediátrica de la UMAE. CMN La Raza.

**MATERIAL Y METODOS:** Estudio de Cohorte, retrospectiva, longitudinal, observacional y descriptiva. Se estudiaron pacientes menores de 16 años, ambos generos con diagnóstico de leucemias agudas en diferentes etapas de tratamiento, que cursaron con diferentes grados de neutropenia y fiebre, que se les realizó policultivos y se cuantifico PCR durante el evento, del servicio de Hematología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre Junio de 2012 a Junio de 2015.

Se realizó análisis estadístico descriptivo, prueba de chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se calculó el Riesgo relativo de la PCR para determinar su asociación con la gravedad del cuadro y el desenlace del paciente.

**RESULTADOS:** Se incluyeron un total de 412 pacientes a quienes se les realizó 1230 cultivos, entre los grupos de edad fue similar, predominó en el sexo masculino 59.9%, De los diagnósticos hematológicos fue más común la LLA en 75.4%, la etapa más común de tratamiento fue en la Inducción a la Remisión 57.2% seguido de la Reinducción 21.9%, De los cultivos fueron positivos solo en el 22.5%, Sin predominio entre Gram + y Gram – (10.1%), y hongos solo 2.3%. Los cultivos más frecuentes que se realizaron fueron hemocultivos central o periférico, En cuanto al grado de Neutropenia la mayoría de los pacientes cursó con neutropenia muy grave 67.3% y grave 21.1%, en cuanto a la duración el 92.9% mayor a 14 días y el 55.4% más de 28 días. Los niveles de PCR el 49.3% >70mg/dl, y se asoció con neutropenia profunda, prolongada y sepsis grave y evolución a choque ( $p=.000$ ) y el 6.1 % fallecieron.

**CONCLUSIONES:** En nuestro estudio el aislamiento microbiológico fue muy bajo (22.5%). Sin predominio entre Gram positivos y Gram negativos lo que sugiere probablemente a una transición epidemiológica como ha sucedido en países desarrollados en las últimas dos décadas. La PCR aunque se ha considerado como biomarcador inespecífico en nuestro estudio resulto como fuerte predictor de gravedad. La mortalidad fue del 6.1% menor a lo reportado en otros estudios en nuestro país y mayor a lo referido en países desarrollados como E.U con 4.7%.



### III. MARCO TEORICO

Las leucemias agudas son un grupo de neoplasias malignas, caracterizadas por la acumulación de precursores inmaduros de una clona hematopoyética, en la médula ósea, sangre y/o infiltrando cualquier órgano de la economía. La proliferación incontrolada de las células blásticas leucémicas en la médula ósea suprime la proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas normales condicionando el cuadro clínico de la enfermedad. <sup>(1,2)</sup>

Las leucemias agudas son el tipo de cáncer más común en los niños menores de 15 años, representan el 97% de todas las leucemias en los niños. <sup>(1)</sup> En México como en muchos otros países, las leucemias agudas son el primer tipo de cáncer en niños entre los 2 a 15 años de edad; de éstas, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa 85% y tiene gran impacto en la mortalidad en este grupo etario <sup>(3)</sup>

En los últimos 20 años las leucemias agudas se ha incrementado su incidencia, de 7 casos por millón de niños menores de 15 años en 1991, a 44 casos por millón en el año 2000, siguiendo una tendencia a la alza. Así mismo en la Ciudad de México, se tiene la incidencia más alta del país <sup>(3)</sup>

La etiología de la leucemia es desconocida, aunque hay diversos factores que se han asociado en la patogénesis de esta enfermedad, tales como: ambientales y genéticos. <sup>(1,3)</sup>

El tratamiento actual tiene dos aspectos principales: el tratamiento de soporte y la quimioterapia. El tratamiento de soporte, se refiere al manejo integral del paciente: nutrición adecuada, corrección de desequilibrios hidroelectrolíticos y transfusión de componentes sanguíneos así como el manejo oportuno de infecciones instaurando el tratamiento antibiótico de forma oportuna; lo anterior juega un papel fundamental en cuanto a la mejora de los resultados. En cuanto a la quimioterapia, la cual está basada en múltiples drogas que se usan de manera simultánea y se adecuan a los grupos de riesgo de los pacientes. <sup>(2)</sup> Con los diferentes regímenes de quimioterapia junto con los cuidados de soporte, actualmente se obtiene hasta un 80% de curación en los pacientes con LLA sobre todo en aquellos pacientes de riesgo habitual, <sup>(4)</sup>

El objetivo de utilizar múltiples drogas, es evitar el desarrollo de resistencia a las mismas. Sin embargo se produce mielosupresión grave y prolongada, que trae como consecuencia complicaciones graves, principalmente infecciosas. <sup>(5,2)</sup>

El principal problema es la neutropenia febril, que se define como la presencia de fiebre y neutropenia. Neutropenia se define como la disminución del conteo absoluto de neutrófilos y se divide en: leve menor a 1500/mm<sup>3</sup>, moderada menor a

1000/mm<sup>3</sup>; <sup>(1)</sup> grave menor a 500/mm<sup>3</sup> <sup>(5)</sup> y un recuento menor a 100/mm<sup>3</sup> neutrófilos se considera neutropenia muy grave. <sup>(6)</sup> La fiebre se define como la temperatura axilar igual o mayor a 38.3° C en una sola toma o una temperatura igual o mayor a 38°C en dos mediciones diferentes en un lapso de 12 horas. <sup>(5)</sup> La presencia de neutropenia febril es la complicación más común en el paciente pediátrico oncológico <sup>(6)</sup> requiriendo en la mayoría de las ocasiones hospitalización lo que incrementa el costo de su tratamiento. <sup>(7)</sup>

Se estima que un paciente con leucemia aguda, que recibe en promedio dos años de tratamiento, presenta entre 6 y 7 episodios de neutropenia febril, los cuales varían de intensidad de acuerdo a la evolución de la enfermedad y el tratamiento quimioterápico empleado. <sup>(6)</sup>

La fiebre y neutropenia es una complicación común en niños que se someten a quimioterapia; las alteraciones inmunológicas que se presentan después de la quimioterapia, radioterapia o ambas, son múltiples y son responsables de la adquisición de infecciones en estos pacientes <sup>(8)</sup>, entre ellas la mielosupresión, la proliferación de células malignas, y el uso de esteroides que inhiben la respuesta inflamatoria y alteran la función leucocitaria, ocasionando inmunosupresión y mayor riesgo de infecciones graves. <sup>(5,9)</sup>.

Durante los episodios de neutropenia las infecciones bacterianas son las más comunes, ocasionadas por la colonización e invasión de la mucosa oral, gastrointestinal y piel, así como el acceso bacteriano a través de dispositivos vasculares y la adquisición de microorganismos oportunistas. En el caso de infección asociada a catéteres, los principales gérmenes son los Gram positivos. <sup>(10)</sup>

El abordaje del paciente con neutropenia febril, es necesaria la realización de exámenes de laboratorio y gabinete, con el fin de corroborar la presencia de neutropenia y establecer el sitio probable de infección. Dentro de dichos estudios se realizan biometría hemática completa, química sanguínea y electrolitos séricos, así como radiografía de tórax y examen general de orina. <sup>(7, 10,11)</sup> La radiografía de tórax se recomienda sólo en pacientes sintomáticos <sup>(8)</sup>

La toma de cultivos es fundamental en el abordaje del paciente febril, con toma de hemocultivos, tanto por punción periférica como de vía central. La técnica en la toma de cultivos es determinante en el diagnóstico de las infecciones. <sup>(11)</sup> Se recomienda tomar al menos 2 hemocultivos, uno por venopunción y otro de la vía central; si no se cuenta con vía central, se deben tomar dos hemocultivos por venopunción. El volumen de sangre cultivada es determinante en el desarrollo de los gérmenes causantes del proceso infeccioso. El volumen de sangre puede ser variable <sup>(11)</sup>. Se considera de manera general, que el volumen debe ser determinado

de manera proporcional a la cantidad del medio de cultivo y las diluciones aceptables son de 1:5 hasta 1:10; o también se sugiere un volumen de 5 ml en niños menores y 10 ml en adolescentes. <sup>(6)</sup>

Actualmente con los avances en el proceso de los cultivos, permiten la detección rápida de patógenos con menor contaminación, debido a una menor manipulación de las muestras. Con lo que se obtienen resultados más confiables desde las primeras 48 horas del cultivo. <sup>(6)(11)</sup>

Está indicada la realización de policultivos, además de los sanguíneos: si se sospecha que el foco de infección es el catéter venoso central, se valorara el retiro de acuerdo a condiciones clínicas (sepsis grave, tromboflebitis, supuración del sitio de inserción) y microorganismo aislado (*Pseudomonas*, hongos o micobacterias, por ejemplo) y se deberá enviar a cultivar la punta; de igual manera es de utilidad realizar examen general de orina, exudado faríngeo y coprocultivos, de acuerdo a la evolución y sospecha de dónde está localizado el foco infeccioso. <sup>(6)</sup>

Si bien el urocultivo podría ser de utilidad y debería tomarse en todos los niños aun sin sintomatología urinaria, esto es controversial, dado que en algunos centros hospitalarios éstos se reservan para niños con sintomatología urinaria y en otros se realizan a todos los niños con neutropenia febril de manera rutinaria. <sup>(8)</sup> Otros cultivos deberán tomarse de acuerdo a la evolución particular, por ejemplo cultivos de secreción en caso de abscesos. <sup>(6)</sup>

Una vez que se ha completado el estudio del paciente con neutropenia febril, es necesario estratificarlo en grupos de riesgo, en base a los cuales se decidirá el esquema antibiótico empírico <sup>(5, 6, 12)</sup>.

Existen múltiples factores predictores de riesgo, basados en estudios tanto prospectivos como retrospectivos, de los cuales los más utilizados son los que fueron emitidos por la *Infectious Diseases Society of América* (IDSA) que divide a los pacientes en dos grupos, de bajo y alto riesgo, en base a criterios clínicos establecidos. Entre los más utilizados en la población pediátrica, se encuentran los criterios de Santolaya. <sup>(11,12)</sup>

Se considera como de riesgo alto, al paciente con un recuento de neutrófilos absolutos menor de  $100/\text{mm}^3$ , neutropenia que duraría más de 10 días y sin evidencia de recuperación medular, con actividad neoplásica y con presencia de comorbilidades <sup>(5,11)</sup>. Los pacientes de bajo riesgo, sin las características antes mencionadas, cursarán con evolución favorable, con la posibilidad de una estancia

hospitalaria breve y tratamiento ambulatorio, al incrementar su cuenta de neutrófilos (5,11, 12)

En términos generales, la mayoría de las guías proporcionan pautas de tratamiento basadas en los microorganismos encontrados en cultivos, a lo largo del tiempo y en estudios multicéntricos. (9, 12, 13) A principios de los años setentas predominaban los bacilos Gram negativos. Sin embargo en los ochentas empezaron a surgir los cocos Gram positivos, llegando a sobrepasar a los bacilos Gram negativos. Entre los factores que han favorecido este cambio, se encuentran: el mayor uso de catéteres, favoreciendo el incremento en la frecuencia de *Staphylococcus coagulasa negativo* y la toxicidad de la quimioterapia que permite mayor traslocación de *Streptococcus* del grupo viridans. Por otra parte el uso de quinolonas de manera profiláctica ha disminuido la presencia de bacilos Gram negativos. (8) Sin embargo en países subdesarrollados, las infecciones en pacientes con cáncer continúan en su mayoría por bacilos Gram negativos (12, 13, 14)

En países desarrollados se reporta hasta el 70% de cultivos con gérmenes Gram positivos. (9). De acuerdo a la última guía de la IDSA, se reporta como principal agente etiológico el estafilococo coagulasa negativo, (11,15) incremento en estreptococos resistentes las  $\beta$  lacta masas, mayor número de enterococos resistentes a vancomicina y estafilococos meticilino resistentes. (9).

En países latinoamericanos como Chile quién realizó un estudio prospectivo multicéntrico, para determinar cuáles eran los gérmenes aislados con más frecuencia, donde incluyeron pacientes menores de 18 años, con cáncer y que fueron atendidos en hospitales pertenecientes al Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA), a quienes se les realizó 2 hemocultivos periféricos: uno de cada lumen de catéter venoso central o 2 por venopunción en caso de no contar con catéter; concluyeron que los gérmenes más comunes fueron cocos Gram positivos, seguidos por cocos Gram negativos y por último las levaduras. (15)

En México se han realizado diversos estudios similares: en Aguascalientes se realizó un estudio en un hospital de referencia, en niños con enfermedades oncológicas, incluidas leucemias agudas; con un total de 58 niños y 106 episodios de neutropenia febril, Se agruparon por tipo de neoplasia, etapa la quimioterapia y grupos de riesgo. Se tomaron policultivos, si bien en más de la mitad (51%) se contaba con sitio infeccioso identificado. En este estudio hubo un predominio de bacilos Gram negativos (61.2%), seguidos de Gram positivos y finalmente Cándida, El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, realizó un estudio similar, en pacientes con leucemia mieloide aguda, obteniendo resultados

similares con predominio de bacterias Gram negativas en los cultivos con desarrollo bacteriano; este último estudio realizado en pacientes adultos, observando sin embargo, resultados similares al estudio realizado en Aguascalientes. (13, 14,16)

Con base a la clasificación por grupos de riesgo se han propuesto varios algoritmos de tratamiento (6, 8, 11, 17 18). Es necesario el inicio precoz del esquema antibiótico, por el riesgo de la rápida progresión de la infección. (19). De manera general, se inicia por vía parenteral; en pacientes de bajo riesgo, con una cefalosporina de tercera o cuarta generación, como ceftazidima o cefepime, que tengan cobertura contra Pseudomonas, se revalora cada 24 horas y de mantener evolución estable y más de 72 horas afebril se debe considerar su egreso con tratamiento oral, ya sea con amoxicilina con clavulanato o cefixime. (19). Los pacientes de alto riesgo deben iniciar tratamiento con doble esquema antibiótico, añadiendo un aminoglucósido al manejo con cefalosporina de tercera o cuarta generación (6, 11, 18). El uso de vancomicina se justifica en casos de infección relacionada a catéter, infección de partes blandas, en sitios de venopunción, mucositis grado IV, colonización por neumococo resistente a penicilina o cefalosporinas y estafilococo meticilino resistente, (18,19,)

Se debe revalorar al paciente en las siguientes 72 horas, para valorar su egreso o de persistir febril, tomar nuevos cultivos y modificar esquema antimicrobiano. (5, 18). En estos casos se considerará el inicio de un carbapenem y vancomicina de acuerdo a las características del paciente. El esquema antibiótico se modificará de manera oportuna al tener los resultados de los cultivos. De persistir con fiebre después de 5 o 7 días de tratamiento, se valorará el inicio de antimicótico. (20,21)

Respecto a la duración del esquema antibiótico, se considera que en pacientes de bajo riesgo es suficiente 72 horas de antibiótico intravenoso y completar 7 días por vía oral. En los pacientes de bajo riesgo se decidirá suspensión de esquema al mantener evolución estable y más de 72 horas afebril, (5). En pacientes con manejo a base de vancomicina, se mantendrá el tratamiento hasta completar 7 días de la misma (18,22)

Actualmente podemos considerar éxito en el tratamiento hasta en el 75% de nuestros pacientes y es importante considerar que hasta el 16% de las muertes son secundarias a complicaciones derivadas del tratamiento, tales como la neutropenia febril. (22,23)

El tratamiento de la neutropenia febril depende en gran medida, de la estratificación en grupos de riesgo, para lo cual se han tomado múltiples parámetros, tanto clínicos como de laboratorio. (23, 24,25)

La capacidad de los diferentes biomarcadores para predecir resultados adversos en pacientes con fiebre y neutropenia, han sido ampliamente estudiados, entre ellos, la proteína C reactiva, la procalcitonina, la interleucina 6 y la interleucina 8, sin embargo estos estudios en niños con neutropenia febril y cáncer han sido pequeños.<sup>(24, 25, 26)</sup>

Phillips y colaboradores, en un metanálisis en 2012, refieren que los marcadores estudiados más comunes son la Proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), y las interleucinas 6 (IL6) y 8 (IL8), en donde clasificaron a los pacientes por características tales como tipo de neoplasia, grado de neutropenia y características clínicas tales como duración de la fiebre o la presencia de foco infeccioso identificado, se encontraron 25 estudios, que estudiaban 14 biomarcadores diferentes entre ellos proteína C reactiva y procalcitonina y algunos otros con los que no contamos en nuestro medio, tales como IL 6 y 8. Se estudiaron en total 3585 episodios de fiebre y neutropenia, concluyéndose que dado lo pequeño de los estudios algunos resultados fueron inconsistentes, sin embargo, dado que la proteína C reactiva se realiza de forma rutinaria, es de utilidad en la toma de decisiones en pacientes con fiebre y neutropenia <sup>(27)</sup>

En algunos estudios, como el de Ammann en 2003, en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda, de células Pre B, se midió PCR en 111 pacientes, con 285 episodios de fiebre y neutropenia, considerando que la positividad de esta, estuvo correlacionada con infección bacteriana significativa, mientras que valores por encima de 150 mg/L sugerían infección severa, neumonía o muerte. <sup>(28)</sup>

Sin embargo la gran dificultad de analizar estos estudios era los diferentes puntos de corte utilizados por los diferentes grupos, por tanto al utilizar un punto de corte menor – como 20 mg/L – obtenían un mayor número de falsos negativos que con puntos de corte mayores (más de 50 mg/L). <sup>(27,28)</sup>

En otros estudios que demostraron la utilidad de estos biomarcadores, con diferentes puntos de corte. De acuerdo a Tudela y colaboradores, en los pacientes con sospecha de infección, tuvieron una demostración microbiológica baja (34-49%), con presencia de bacteriemia en 19% y mortalidad de 6 a 12%, en pacientes no inmunocomprometidos. Respecto a la PCR utilizaron 70 mg/L como punto de corte y de forma conjunta con criterios clínicos como fiebre, con gran sensibilidad (99%) pero con poca especificidad. (80%) Sin embargo al hacer sólo una medición de PCR al diagnóstico es de poca utilidad, da mejores resultados al realizar más de una medición y concluyen por tanto que si bien la PCR es orientativa de infección grave, no es predictiva de cuadros graves, con escasa especificidad, prefiriendo la determinación de procalcitonina. <sup>(29)</sup>

Aunque otros investigadores, que si bien consideran que la procalcitonina es mejor como predictor de bacteriemia, revisiones sistemáticas prefieren a la PCR, por ser más fácil de realizar en los servicios de Urgencias y predice la sepsis hasta 24 horas antes de que el cuadro clínico se manifieste. Otra desventaja de la PCT, es su poca utilidad en la infección fúngica invasora, en la que se encuentra disminuida. <sup>(30)</sup>

El reconocer que los biomarcadores son producto de los mecanismos de daño orgánico y celular en el sujeto séptico y que estos pueden estar alterados en individuos con cáncer, nos obliga a establecer patrones diferenciales de los niveles séricos entre pacientes con cáncer e infección, es por eso que planteamos el presente estudio y conocer el comportamiento en nuestra población

## **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuáles son los Gérmenes más comúnmente aislados en pacientes pediátricos con Leucemias Agudas y Neutropenia Febril y su asociación con la Proteína C reactiva como predictor de gravedad en un período de 3 años?

## **V. JUSTIFICACIÓN**

Las leucemias agudas son las neoplasias más comunes en niños entre 2 y 15 años de edad y se encuentran entre las primeras 5 causas de muerte en niños menores de 14 años. Se estima que un paciente con leucemia aguda, que recibe en promedio dos años de tratamiento antineoplásico, presentará entre 6 y 7 episodios de neutropenia febril, los cuales varían en intensidad de acuerdo a la evolución de la enfermedad, el tipo de quimioterapia que reciben y las comorbilidades del paciente.

El paciente con neutropenia febril requiere atención urgente, e inicio de un esquema antibiótico empírico, el cual está determinado por estudios previos de los gérmenes aislados más frecuentes. Los gérmenes aislados en pacientes con fiebre y neutropenia varían de acuerdo al país, región e incluso de cada centro hospitalario en la misma región, por lo que es necesario conocer los gérmenes más comúnmente aislados en nuestra población y por tanto una mejor decisión en cuanto a la cobertura antimicrobiana desde el inicio para evitar complicaciones graves como choque séptico y muerte del paciente. Así como el conocimiento de la asociación de biomarcadores como la proteína C reactiva como predictor de gravedad del cuadro, para establecer un manejo más oportuno e integral.

En el servicio de Hematología Pediátrica hasta ahora no se cuenta con estudios de este tipo. Y son de suma importancia, ya que las infecciones siguen siendo como la primera causa de morbimortalidad de nuestros pacientes con leucemias agudas, causando estancias hospitalarias prolongadas y elevación del costo de atención.

Es por eso que se plantea el presente estudio, si logramos documentar que gérmenes son más comunes, el tratamiento será más dirigido y oportuno y como consiguiente la evolución de los pacientes se espera que sea más favorable, disminuyendo la estancia hospitalaria y por ende el costo y mejoras en la calidad de vida del paciente con leucemia aguda. Así mismo se comparará con los resultados reportados nacionales o internacionales.



## **VI. OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

Conocer cuáles son los Gérmenes más comúnmente aislados en pacientes pediátricos con leucemias agudas y neutropenia Febril y su asociación con la proteína C reactiva como predictor de gravedad en un período de 3 años en el servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE. CMN La Raza.

### **Objetivos específicos**

Revisar la base de datos de cultivos de los pacientes con leucemias agudas en diferentes etapas de tratamiento y de la enfermedad

Identificar los gérmenes reportados

Correlacionar los gérmenes identificados y los datos del paciente en cuanto a la fiebre y el grado de neutropenia.

Conocer los niveles de PCR al inicio del cuadro

Determinar la asociación de los niveles de la PCR con la severidad del cuadro infeccioso

Identificar el desenlace del cuadro de neutropenia febril, en cuanto a resolución o prolongación del mismo

## **VII. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Los principales gérmenes que se identifican en cultivos de niños con neutropenia febril y leucemia aguda, son las bacterias Gram negativas, tales como *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Los principales gérmenes que se identifican en cultivos de niños con neutropenia febril y leucemia aguda son Gram positivos iguales a la de países desarrollados

Los pacientes con niveles de PCR por encima de 70 mg/dL tendrán cuadros infecciosos más graves

## **VIII. MATERIAL Y METODOS**

### **Diseño del estudio**

Estudio de Cohorte, retrospectiva, longitudinal, observacional y descriptiva

### **Población de estudio**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemias agudas ya sea linfoblásticas o mieloblásticas de cualquier subtipo morfológico en diferentes etapas de tratamiento, que cursan con fiebre y neutropenia a los que se realizaron policultivos, del servicio de Hematología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre Junio de 2012 a Junio de 2015.

### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión**

1. Paciente menores de 16 años de edad
2. Ambos géneros
3. Con diagnóstico de leucemia Aguda ya sea linfoblástica o mieloblástica de cualquier subtipo FAB, en cualquier etapa de tratamiento, que cursaron con neutropenia moderada, grave o muy grave y fiebre en el periodo señalado.
4. Que se les realizó policultivos (hemocultivos, urocultivos, exudados faríngeos, cultivos de secreción) en el período de neutropenia febril
5. Que se les cuantifico PCR

#### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes con neutropenia y fiebre sin realización de cultivos

## Variables

### Variables de estudio

#### FIEBRE

**Definición conceptual:** fiebre se define como la presencia de una temperatura axilar igual o mayor a 38,3° centígrados en una sola medición o la temperatura axilar mayor o igual a 38° en dos mediciones en un intervalo de 12 horas.

**Definición Operacional:** Se verificó en el expediente clínico, específicamente en la hoja de registro de enfermería

**Tipo de variable:** Cuantitativa continúa

**Escala de medición:** de razón

**Indicador:** cantidad registrada

#### NEUTROPENIA

**Definición conceptual:** se define como el conteo absoluto de neutrófilos y se cataloga como: moderada menos de 1000/mm<sup>3</sup> neutrófilos, grave menor a 500/mm<sup>3</sup> y menor a 100/mm<sup>3</sup> neutrófilos se considera neutropenia muy grave

**Definición operacional:** se verificó en el expediente clínico o electrónico y se contrastará con el registro en la base de datos de las biometrías hemáticas del laboratorio en la sección de hematología especial

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** discreta

**Indicador:** Cifra registrada <1000/mm<sup>3</sup>, <500/mm<sup>3</sup> o <100 /mm<sup>3</sup>

#### CULTIVO CON DESARROLLO BACTERIANO

**Definición conceptual:** en el que se ha demostrado el crecimiento de un microorganismo, en el tiempo establecido por cada laboratorio

**Definición operacional:** se verificó en la base de datos y registro de resultados por el laboratorio de microbiología

**Tipo de variable** cualitativa,

**Escala de medición:** nominal dicotómica

**Indicador:** cultivo positivo o negativo

#### GERMENES GRAM NEGATIVOS

**Definición conceptual:** a aquellas bacterias que se tiñen de azul oscuro o violeta por la tinción de Gram.

**Definición operacional:** Se tomaron los datos del expediente clínico y se validará con el registro de la base de datos en el laboratorio de microbiología que tipo de Gram corresponde el germen reportado

**Tipo de variable:** cualitativa

**Escala de medición:** nominal dicotómica

**Indicador:** Gram negativos/Gram positivos

## **GERMENES GRAM POSITIVOS**

**Definición conceptual:** son aquellas bacterias que se tiñen de rosado tenue por la tinción de Gram

**Definición operacional:** Se tomaron los dato del expediente clínico y se validará con el registro de la base de dato en el laboratorio de microbiología que tipo de Gram corresponde el germen reportado

**Tipo de variable:** cualitativa

**Escala de medición:** nominal dicotómica

**Indicador:** Germen positivo/Gram negativo

## **PROTEINA C REACTIVA**

**Definición conceptual:** La proteína C reactiva (PCR) es una proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda). El rol fisiológico de esta proteína consiste en unirse a la fosfocolina expresada en la superficie de las células moribundas o muertas, y a algunos tipos de bacterias, con el fin de activar el sistema del complemento, por la vía del complejo C1Q.

**Definición operacional:** Se tomó del expediente clínico y se validó con el registro de la base de datos en el laboratorio de química clínica.

**Tipo de variable:** cuantitativa continúa

**Escala de medición**

**Indicador:** < 70mg/dl/>70mg/dl

## **Variables generales**

### **EDAD**

**Definición conceptual:** Edad biológica es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio

**Definición operacional:** se corroboró la edad de acuerdo a la fecha de nacimiento consignada en el expediente clínico

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** de razón

**Indicador:** edad en años

### **GENERO**

**Definición conceptual:** condición biológica que diferencia entre el hombre y la mujer

**Definición operacional:** se corroboró de acuerdo al sexo consignado en el expediente clínico

**Tipo de variable:** cualitativa

**Escala de medición:** nominal dicotómica

**Indicador:** masculino o femenino

### **Tamaño de la muestra**

Se incluyeron a todos los pacientes que cursaron con neutropenia febril en el período comprendido entre junio de 2012 a junio de 2015.

### **Análisis estadístico**

Se recolectaron los datos en la hoja de recolección de datos expresada en Anexo 1, se vaciaron en hoja de datos de Excel y se realizó el análisis en programa SPSS versión 20.

Se realizó el análisis estadístico descriptivo, todas las variables cualitativas se expresan en números absolutos y porcentajes, se presentan en tablas y gráficos, la medida de tendencia central que se utilizará mediana valor mínimo y máximo. Así como prueba de chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se calculó el Riesgo relativo de la PCR para determinar su asociación con la gravedad del cuadro y el desenlace del paciente.

### **Descripción general del estudio**

Se realizó la revisión de los expedientes clínicos de pacientes del Servicio de Hematología pediátrica con leucemias agudas, ya sea leucemias linfoblásticas o mieloblásticas, en las diferentes etapas de tratamiento, que cursaron con fiebre y neutropenia y que se les realizó los cultivos ya mencionados y se verificará que tipo de gérmenes fueron identificados. Así mismo se validaron los datos con la base de datos de cultivos de la sección de Bacteriología del laboratorio clínico de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional La Raza

Se considera que en el caso de que el paciente no cuente con todos los cultivos mencionados, se incluirá en el estudio, al corroborarse la presencia de neutropenia y al menos un cultivo.

Se hizo el registro del nivel de la proteína C reactiva al momento del inicio del cuadro. Dado que el presente es un estudio retrospectivo tomamos la primera proteína C reactiva registrada en el periodo de neutropenia febril documentada.

Se registraron los datos en la hoja de recolección de datos expreso en Anexo 1

Se realizó una revisión meticulosa de los expedientes clínicos, a fin de obtener datos específicos (edad, sexo, diagnostico hematológico, diagnostico infectológico)

Se revisaron las biometrías hemáticas tomadas en el periodo de fiebre y se corroborará la presencia del grado de neutropenia

Se contrastó la presencia de neutropenia y los resultados de cultivos

Se realizó el análisis estadístico de los mismos

De acuerdo a los resultados se contrastaron con lo reportado en la literatura de cuáles son los gérmenes más comúnmente aislados en pacientes con neutropenia febril

El protocolo se presentó y se registró en el comité de investigación del Hospital, una vez aprobado se realizó el estudio y servirá de tesis para obtener el grado de la Especialidad en Hematología Pediátrica del investigador asociado. Así mismo se presentará en congresos de Infectología, Pediatría y Hematología y se publicará los resultados en revista de preferencia Indizada

## IX. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre junio de 2012 y junio de 2015, se incluyeron 412 pacientes en quienes se les realizó un total de 1230 cultivos, registrados en el sistema electrónico del laboratorio de bacteriología de nuestra Unidad, (CUADRO 1)

CUADRO 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS		
RESULTADOS	N	%
PACIENTES	412	100
CULTIVOS	1230	100
<b>EDAD</b>		
0-5 AÑOS	135	32.7
5.1 A 10 AÑOS	141	34.2
10-1 A 16 AÑOS	136	33.1
<b>SEXO</b>		
MASCULINO	247	59.9
FEMENINO	165	40.1
<b>DIANOSTICO HEMATOLOGICO</b>		
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	311	75.4
LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA	82	19.9
LEUCEMIA BIFENOTIPICA	19	4.7
<b>FASE DE TRATAMIENTO</b>		
INDUCCION A LA REMISION	236	57.2
CONSOLIDACION/INTENSIFICACION	69	16.8
MANTENIMIENTO	5	1.2
REINDUCCION A LA REMISION	90	21.9
QUIMIOTERAPIA PALIATIVA	12	2.9
<b>DIAGNOSTICO INFECTOLOGICO</b>		
FIEBRE	249	60.4
NEUMONIA	38	9.2
COLON NEUTROPENICO	24	5.8
INFECCION ASOCIADA A CATETER VENOSO CENTRAL	14	3.3
TEJIDOS BLANDOS	8	1.7
INFECCION DE VIAS URINARIA	23	5.6
SEPSIS	25	6.0
CHOQUE	33	8.0

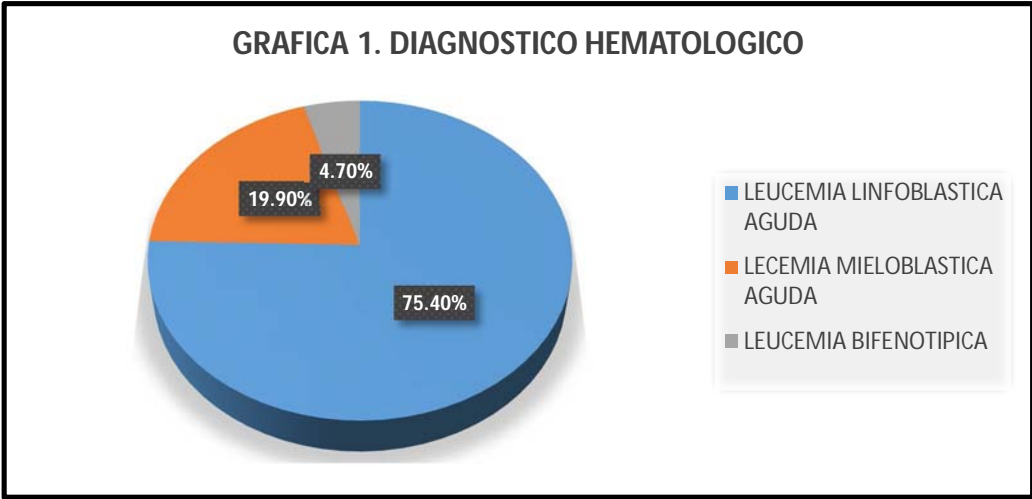
GRADO DE NEUTROPENIA			
LEVE	8	1.9%	
MODERADA	40	9.7%	
SEVERA	87	21.1%	
MUY GRAVE	277	67.3%	
DIAS DE NEUTROPENIA			
7-14	29	7.1%	
15-21	72	17.5%	
22-28	82	20 %	
MÁS DE 28	228	55.4%	
PCR			
MENOS DE 70	209	50.7%	
MAS DE 70	203	49.3%	
DESENLACE			
VIVO	387	93.9%	
MUERTO	25	6.1%	
	SIN GERMEN AISLADO	17	68%
	CON GERMEN AISLADO	8	32%

Respecto a la edad, observamos discreto predominio en el grupo de 5.1 a 10 años de edad, con 141 pacientes que representan el 34.2% de la población estudiada, los grupos de 0 a 5 años y 10.1 a 16 años, representaron el 32.7% y 33.1% de la población. En cuanto al sexo, predominó el sexo masculino en 59.9% de nuestra población estudiada.

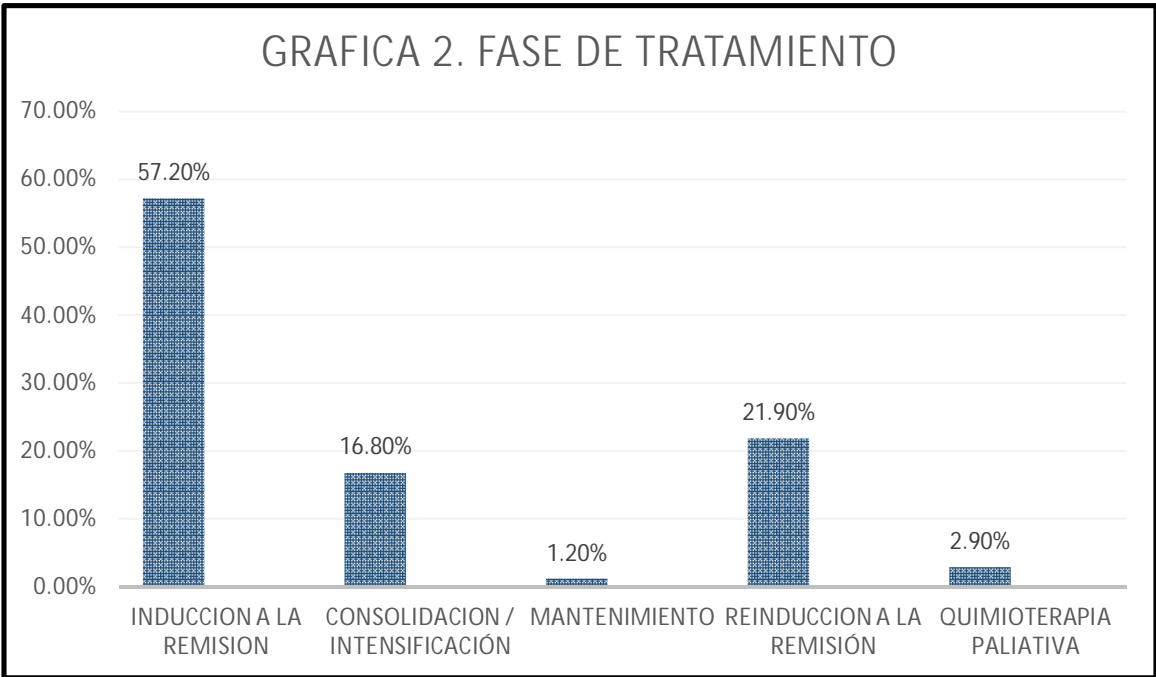
En cuanto al diagnóstico fue más común en la leucemia linfoblástica aguda, en 311 (75.4%), seguido de la leucemia mieloblástica aguda con 82 (19.9%) y 4.7% con diagnóstico de leucemia bifenotípica. (GRAFICA 1)

Con respecto a la etapa de tratamiento de los pacientes estudiados el 57.2% fue en la Inducción a la remisión como era de esperarse. 90 (21.9%) se encontraba en reinducción a la remisión posterior a recaída y el resto, se encontraba en consolidación o intensificación (16.8%); una fracción muy pequeña de pacientes (1.2%) se encontraba en mantenimiento. (GRAFICA 2)





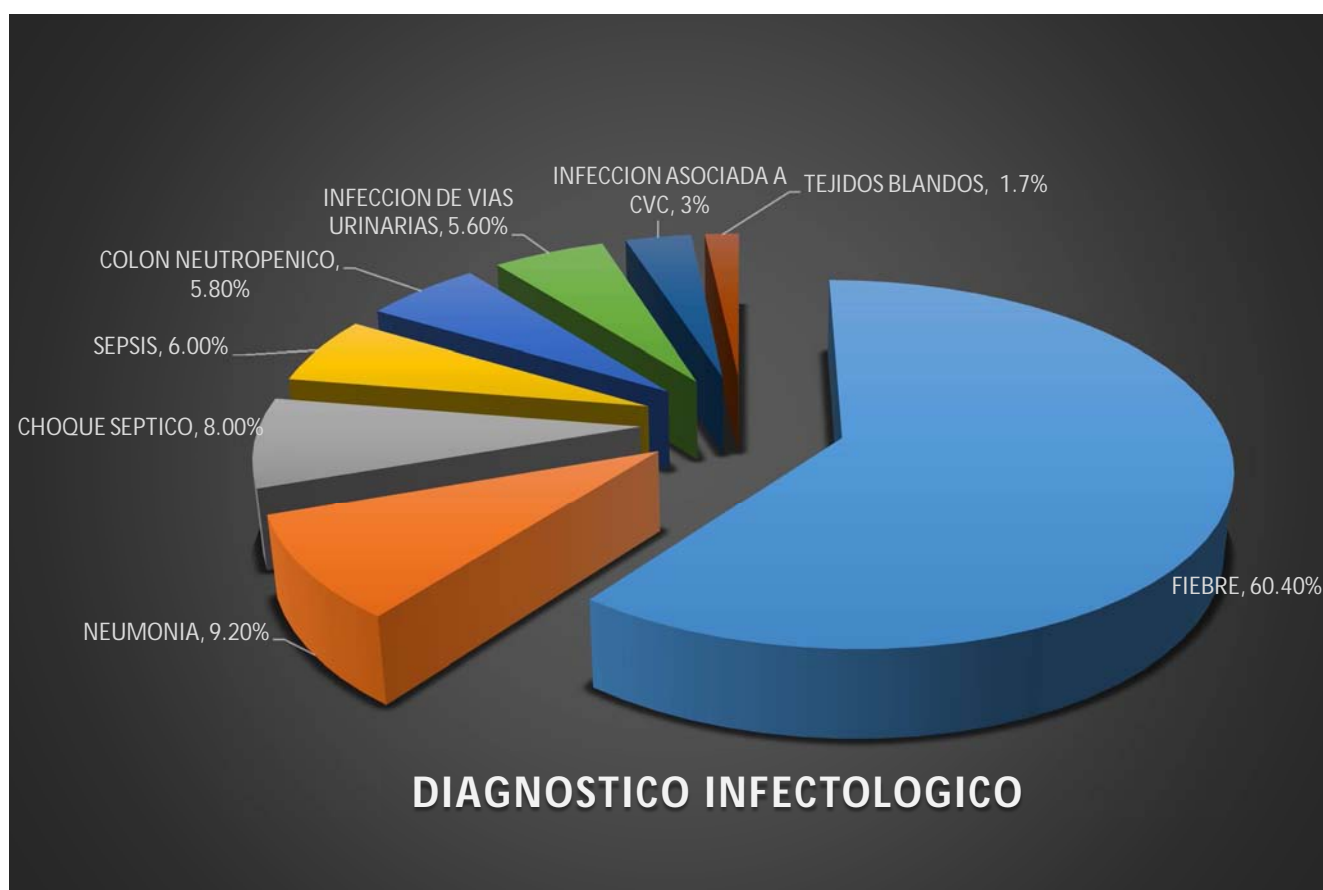
GRAFICA 1



GRAFICA 2

Del total de los pacientes, la mayoría (60.4%) su diagnóstico infectológico solo fue Fiebre y neutropenia o neutropenia febril. En orden decreciente encontramos diagnósticos de neumonía en 9.2%, choque séptico en 8%, sepsis en 6%, colon neutropénico en 5.8%, infección de vías urinarias en 5.6%, infección asociada a catéter venoso central en 3.3% y por ultimo infecciones de tejidos blandos en 1.7% (GRAFICA 3)

**GRAFICA 3**



En relación al grado de neutropenia, la mayoría de nuestros pacientes cursaron con neutropenia muy grave (67.3%), con una duración de más de 28 días en la mayoría de los casos (55.9%)

Respecto a las características de los cultivos, Del total de cultivos (1230), fueron positivos solo 227 que corresponde a 22.5% y negativos en 953 (77.5%).

En cuanto a las características de los gérmenes de acuerdo a la tinción de Gram: No hubo predominio entre Gram positivos y negativos ambos fueron 10.1%. Y para hongos solo 2.3%. De los sitios de los cultivos con predominio de hemocultivos (83.2%), tanto centrales (41.1%) como periféricos (42.1%). El resto fueron urocultivos (9.4%), punta de catéter venoso central (3%), coprocultivos (2.2%), exudado faríngeo (1.3%), tejidos blandos, mielocultivo, líquido cefalorraquídeo y secreción bronquial, estos últimos con un 0.3% respectivamente. (Cuadro 2)

De los cultivos 77.5% no tuvieron desarrollo microbiológico y del resto el 20.2% correspondió a bacterias: 10.1% Gram negativas y 10.1% Gram positivas. Se aislaron un 2.3% de hongos. (GRAFICA 4)

<b>CUADRO 2 CARACTERISTICAS DE LOS CULTIVOS</b>		
<b>GERMENES AISLADOS</b>		
CULTIVOS	1230	100%
POSITIVOS	277	22.5%
SIN AISLAMIENTO	953	77.5%
GRAM NEGATIVOS	124	10.1%
GRAM POSITIVOS	124	10.1%
HONGOS	29	2.3%
<b>SITIOS DE CULTIVOS</b>		
HEMOCULTIVO CENTRAL	506	41.1%
HEMOCULTIVO PERIFERICO	517	42.1%
UROCULTIVO	115	9.4%
PUNTA DE CATETER VENOSO CENTRAL	38	3%
COPROCULTIVO	26	2.2%
TEJIDOS BLANDOS	4	0.3%
MILOCULTIVO	3	0.3%
LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO	3	0.3%
EXUDADO FARINGEO	15	1.3%
SECRECION BRONQUIAL	3	0.3%



GRAFICA 4

En el cuadro 2 se muestra los gérmenes más comúnmente aislados

CUADRO 2. MICROORGANISMOS AISLADOS			
	MICROORGANISMO	N	%
BACTERIAS GRAM POSITIVAS 124 CULTIVOS	ESTAFILOCOCOS	113	91.2%
	ESTREPTOCOCOS	8	6.4%
	OTROS	3	2.5%
BACTERIAS GRAM NEGATIVAS 124 CULTIVOS	E. COLI	41	33%
	E. FAECIUM	10	8%
	E. CLOACAE	6	4.8%
	PSEUDOMONAS	19	15.4%
	STENOTROPHOMONAS	10	8.1%
	SERRATIA MARCESCENS	8	6.5%
	ACINETOBACTER	3	2.4%
	OTRAS	27	21.8%
HONGOS 29 CULTIVOS	CANDIDA ALBICANS	2	6.8%
	CANDIDA PARAPSILOSIS	13	44.9%
	CANDIDA GLABRATA	1	3.4%
	CANDIDA SP	13	44.9%

Se realizó el análisis en cuanto a la duración de la Neutropenia y el tipo de germen aislado: no se encontró relación que predomine algún tipo de germen y la duración de la neutropenia (como se muestra en el cuadro 3)

<b>CUADRO 3. DURACIÓN DE LA NEUTROPENIA Y EL TIPO DE GERMEN AISLADO</b>				
<b>GERMEN AISLADO</b>	<b>DURACION DE LA NEUTROPENIA (DIAS)</b>			
	<b>7-14</b>	<b>15-21</b>	<b>22-28</b>	<b>&gt;28</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>GRAM +</b>	6 (8.5)	19 (11.7)	17 (7.7)	74 (11.4)
<b>GRAM -</b>	8 (11.3)	26 (16.0)	22 (9.9)	53 (8.2)
<b>HONGOS</b>	7 (9.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	14 (2.2)
<b>SIN GERMEN</b>	50 (70.4)	118 (72.4)	182 (82.0)	500 (78.2)
<b>TOTAL</b>	71 (100)	163 (100)	222 (100)	647 (100)

Se contrastó el grado de Neutropenia y los niveles de Proteína C reactiva, encontrándose que los niveles más altos de proteína C (>70) correspondió cuando la neutropenia era muy grave con diferencia estadísticamente significativa (como se muestra en el cuadro 4)

<b>CUADRO 4 NIVELES DE PROTEÍNA C Y GRADOS DE NEUTROPENIA</b>					
<b>Grados de Neutropenia</b>	<b>Proteína C &lt;70mg/dl</b>	<b>Proteína C &gt;70mg/dl</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>			
<b>LEVE</b>	5 (100)	2 (100)	-	-	
<b>MODERADA</b>	26 (100)	11(100)	-	-	
<b>GRAVE</b>	52 (100)	28 (100)	.173	1.037	.966-1.114
<b>MUY GRAVE</b>	110 (100)	137(100)	.000	1.18	1.10-1.26

Se contrastó también los niveles de Proteína C reactiva con el desenlace de vivo o muerto, donde no pudo establecer el riesgo porque ningún paciente falleció con niveles de Proteína C menos <70mg/dl, Sin embargo sí se puede decir que con niveles de proteína C >70mg/dl es un fuerte predictor de muerte con diferencia estadísticamente significativa (como se muestra en el cuadro 5)

**CUADRO 5. GERMENES AISLADOS, NIVELES DE PROTEÍNA C REACTIVA Y EL DESENLACE**

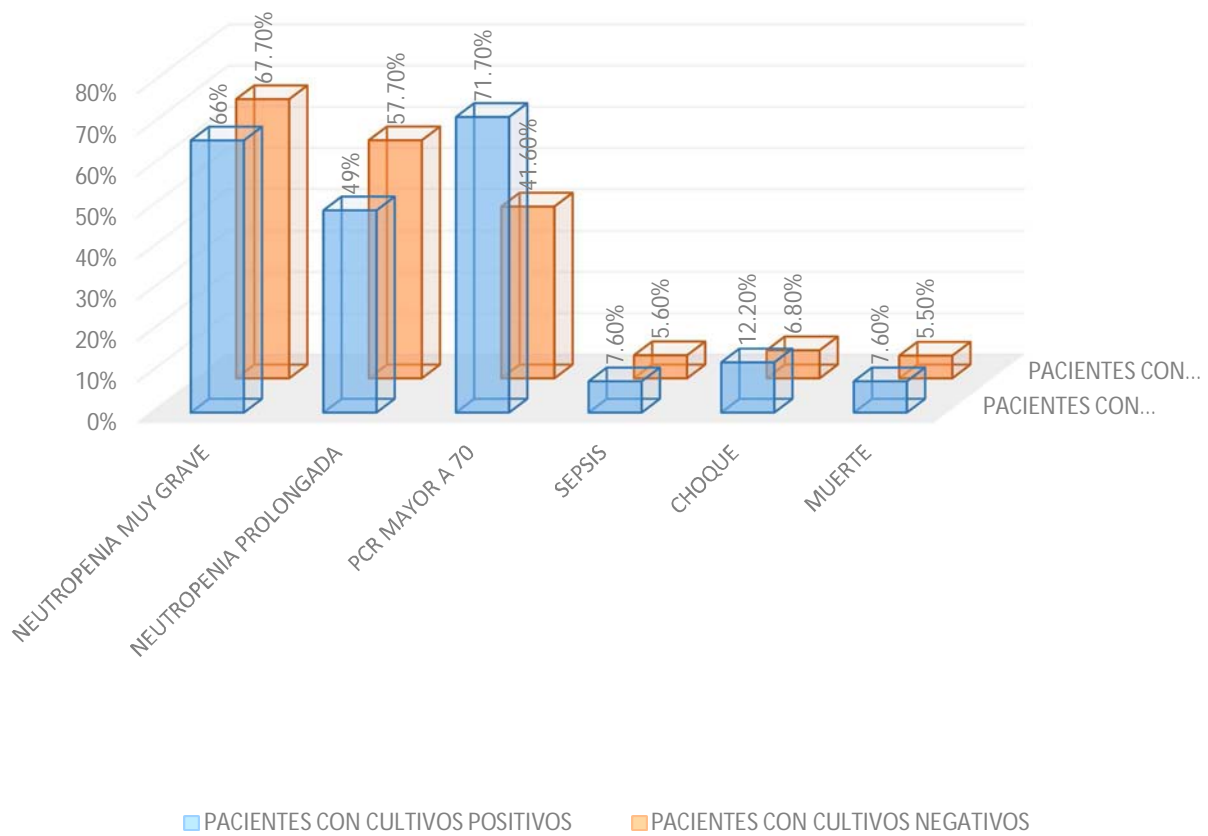
Germen Aislado	Vivo		Muerto		P
	n	(%)	n	(%)	
Gram +	113	(10.4)	3	(14.3)	.298
Gram -	105	(9.7)	4	(19.0)	.307
Hongos	21	(1.9)	1	(4.8)	.149
Sin germen	843	(77.9)	13	(61.9)	.149
Proteína C <70 mg/dl	193	(100)	0	(0.0)	
Proteína C >70 mg/dl	156	(100)	22	(6.1)	.000

Con base en lo anterior comparamos los resultados relevantes, tales como grado de neutropenia, gravedad de la infección y evolución clínica entre ambos grupos, tal y como se muestra en el CUADRO 5 y GRAFICA 5.

**CUADRO 5. COMPARACION ENTRE AMBOS GRUPOS**

PARAMETRO	PACIENTES CON CULTIVOS POSITIVOS	PACIENTES CON CULTIVOS NEGATIVOS
NEUTROPENIA PROFUNDA	66%	67.7%
NEUTROPENIA PROLONGADA A MÁS DE 28 DIAS	49%	57.7%
PCR MAYOR A 70	71.7%	41.6%
SEPSIS	7.6%	5.6%
CHOQUE SEPTICO	12.2%	6.8%
MUERTE	7.6%	5.5%

GRAFICA 5. COMPARACION ENTRE AMBOS GRUPOS



GRAFICA 5

## X. DISCUSIÓN

La neutropenia febril es la complicación infecciosa más común en el paciente con cáncer <sup>(5)</sup> Los criterios diagnósticos utilizados para determinar la presencia de neutropenia febril, los cuales cumplen con los establecidos por los organismos internacionales tales como el Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica <sup>(6)</sup>, la Sociedad Europea de Oncología Médica <sup>(9)</sup> y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas <sup>(11)</sup>. De manera general, las tres guías mencionadas refieren toma obligatoria de hemocultivos, centrales y periféricos o dos periféricos de no haber catéter venoso central, refiriendo la toma de otros cultivos si hubiera sintomatología. En nuestro estudio, la mayoría de los cultivos fueron hemocultivos (83.2%), seguidos por urocultivos (9.3%) y cultivos de punta de catéter (3%); y muy pocos de otros sitios como; secreción de herida, coprocultivo o exudado faríngeo. Además se considera fundamental el momento de la toma de cultivos, la cual debe ser al ingreso y previa administración de antibióticos <sup>(6,11)</sup>. Lo anterior no pudo corroborarse dado que fue un estudio retrospectivo, sin embargo de esto se podría inferir que muy probablemente no se tomaron antes de iniciar antibióticos y que esto explique el porcentaje tan bajo de cultivos positivos apenas de 22.5%.

La Guía para el manejo de antibióticos en pacientes con neutropenia febril y cáncer de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas menciona el uso de un esquema antibiótico empírico determinado en base a los aislamientos más frecuentes ya que en países desarrollados el cambio puede ser cíclico, en décadas pasadas predominaba los Gram negativos y en las últimas décadas los Gram positivos, En nuestra población encontramos por igual entre Gram positivos y negativos (10.1%). En base a dichas observaciones, se da como recomendación principal el uso de una cefalosporina de 3ª generación + aminoglucósido y tempranamente agregar para cobertura de Gram positivos tipo Vancomicina <sup>(11)</sup>

La Sociedad Americana de Oncología Clínica, en su Guía de Manejo de Fiebre y Neutropenia en el niño con cáncer, determina que las mejores guías de tratamiento son aquellas realizadas en la región o con una población parecida a la tratada, <sup>(8)</sup> por lo que para contrastar nuestro estudio, nos referimos más a literatura Latinoamericana.

En México se han realizado dos estudios similares a este, el primero, en Aguascalientes <sup>(13)</sup>, estudiando 600 niños con fiebre y neutropenia, en un periodo de estudio de un año, de acuerdo a las clasificaciones ya establecidas; en dicho estudio se logró aislamiento en 29.2%, fue mayor comparado con nuestro estudio de 22.5%. La mayoría (61,2%) aislaron gérmenes Gram negativos con buena respuesta a cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósido. Los bacilos



aislados en orden de frecuencia fueron *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *E.Coli*, y *Enterobacter*. En nuestro estudio obtuvimos resultados similares en cuanto a aislamientos de Gram negativos con predominio de *E. coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas*.

En el hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI se realizó un estudio para determinar microorganismos aislados en hemocultivos de dispositivos vasculares en pacientes con neutropenia febril; En el que encontraron 72% de aislamientos correspondió a gérmenes Gram negativos, aun a pesar de ser cultivos procedentes de dispositivos vasculares, con predominancia de *Klebsiella*, entre otros, todos con buena sensibilidad a cefalosporina de tercera generación y amikacina.

En contraste, en Chile <sup>(15)</sup> se ha observado mayor porcentaje de aislamiento en sus cultivos (51%) de gérmenes Gram positivos lo demuestran en ese país latinoamericano que el cambio epidemiológico ya se ha dado. Esto está asociado al mayor uso de dispositivos vasculares, profilaxis bacteriana y quimioterapias agresivas que favorecen la mucositis y con ello la proliferación de estafilococos <sup>(11)</sup>.

Como ya se mencionó en nuestro estudio encontramos una proporción equivalente de cultivos Gram positivos y Gram negativos, lo cual pudiera indicar que nos encontramos en un punto de transición epidemiológica, acercándonos a los resultados del grupo chileno. Sin embargo a diferencia de este, en nuestro estudio la positividad de los cultivos es mucho menor de 22.5%. Es difícil para nosotros determinar las causas que influenciaron en obtener cultivos positivos tan bajos, dada la naturaleza retrospectiva del estudio. Aunque podemos inferir que muy probablemente la causa principal sea el retraso en la toma de cultivos, debido que por lo regular no se cuenta con medios de cultivos cuando el paciente presenta fiebre, y por la neutropenia profunda se considera prioritario el inicio de cobertura antimicrobiana, la otra causa podría ser que la muestra de sangre sea insuficientes o bien que exista falla en el procesamiento de las muestras.

Con respecto a la PCR, tomamos como punto de corte 70mg/dl, al igual que Tudela y colaboradores <sup>(29)</sup> y con ello el 50.7% de nuestra población tuvo valor > de 70 mg /dl. Aunque la PCR se ha considerado como un biomarcador muy inespecífico como predictor de gravedad, en nuestro estudio, observamos que los niveles más elevados de PCR se encontraron en aquellos pacientes con Neutropenia profunda y prolongada de más de 21 días. No pudimos establecer con precisión el riesgo de muerte asociado con los niveles de PCR ya que en el grupo con PCR <70mg/dl ninguno falleció, Sin embargo por esta misma razón se infiere que es un alto predictor de muerte con diferencia estadísticamente significativa (P=.000),

En cuanto a la neutropenia prolongada y los gérmenes aislados no guarda ningún predominio. Solo es importante observar para los hongos cuando la neutropenia es prolongada de 7-14 días el porcentaje de cultivos positivos con hongos es

importante y en el grupo de pacientes con neutropenia de más de 28 días como está descrito que la neutropenia prolongada es un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de infecciones por hongos. La mortalidad general de los pacientes fue de 6.1%, menor que en el estudio realizado por Martínez y colaboradores <sup>(13)</sup>, en Aguascalientes sin embargo fue mayor que en el estudio de Fletcher <sup>(19)</sup>, la cual fue del 4.7%, este estudio fue realizado en un hospital de estados Unidos, lo cual podría estar influido por el tiempo de atención inicial (influido por tiempo de traslado al Hospital y carga de trabajo en los servicios de urgencias) e inicio retardado de los antibióticos, lo cual ha sido observado por los autores en la práctica clínica diaria. Por lo anterior, podemos concluir que nuestra Unidad tiene una menor mortalidad que otros del mismo país, con aspectos mejorables, en cuanto a rapidez en la atención médica e instauración de la terapia antimicrobiana.

## XI. CONCLUSIONES

1. Las características demográficas de los pacientes estudiados son similares a las reportadas en la literatura mundial y nacional.
2. El principal diagnóstico fue Leucemia linfoblástica aguda.
3. Lo eventos de fiebre y neutropenia fueron más comunes en etapas de tratamiento intensivo tales como inducción a la remisión y reinducción a la remisión posterior a una recaída como es de esperarse.
4. Tuvimos un aislamiento microbiológico muy bajo (22.5%) en los cultivos, esto influido por factores difíciles de medir en un estudio retrospectivo.
5. Observamos la presencia de bacterias Gram positivas y Gram negativas en igual proporción, acercándonos a la transición epidemiológica que han experimentado los países desarrollados desde hace 20 años.
6. Respecto a los hongos, solo aislamos *Candida* y de esta, la más común fue la *C. parapsilosis*.
7. La medición de PCR fue útil como predictor de gravedad y mal pronóstico en pacientes con neutropenia febril.
8. La mortalidad general fue de 6.1%, menor a la encontrada en otros Hospitales de nuestro país, aunque mayor que en países desarrollados, como Estados Unidos.
9. Se recomienda por tanto optimizar la toma de cultivos, con insumos que faciliten la toma adecuada, a fin de mejorar el aislamiento y dar terapia antimicrobiana dirigida. Es necesario dentro de la atención oportuna, la disponibilidad de antimicrobianos de forma permanente, dado que el inicio retardado de los mismos se ha asociado en diferentes estudios a un pronóstico desfavorable, infecciones graves y muerte.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Render A, Leukemia's, En: Lankowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5ª edición. Londres: Elsevier; 2011. pp.518-566
2. Bomken SN, Varmoor HJ, Childhood leukemia, Paediatrics and Child Health 2009; 19:345-350
3. Mejia JM. Epidemiología de la Leucemia Linfoblástica aguda infantil. Revista de Hematología 2010;1(Supl. 1) Abril-Mayo 2010; p. 35-36
4. Biondi A. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. Blood 1996; 1:24-33.
5. Rubin LG. Supportive Care of Patient whit Cancer. En: Lankowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5ª edición. Londres: Elsevier; 2011. pp.857-875
6. Paganini H, Santolaya ME. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev Child Infect 2011;28(supl 1):10:38
7. Kühne T. Emergencies in Pediatric Oncology, En: Imbach P, Arceci RJ, Kühne T. (eds.), Pediatric Oncology. 2a edición. Berlín: Springer-Verlag: 2011. pp.191-202
8. Lehrnbecher T, Philips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia In Children Whit Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. J Clin Oncol 2012; 30:1-11
9. Naurois J,Novitzky-Basso I, Gill M, Marti M, Cullen MH, Roila F et al. Management of febrile neutropenia. ESMO Clinical Practice G009uidelines. Annals of Oncology 2010;21(supl 6):v252-v256
10. Patrick CC. Oportunistic Infections Hematopoietic Stem Cell Transplantation. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (eds). Textbook of pediatrics Infectious Diseases. 6ª edición. Estados Unidos:Elsevier: 2009. pp.1037.1047
11. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boetckh MJ, Ito JI, Mullen CA et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients whit Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of América. CID 2011; 52: e56-e93.
12. Santolaya ME. Neutropenia Febril en el niño con cáncer. Conceptos actuales sobre criterios de riesgo y manejo selectivo. Revméd Chile 2001; 12: 1449-1454.

13. Martínez L, Davila J, Cajero A, González Perez R. Niños con cáncer, neutropenia y fiebre. Estudio de tres años en el Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo, en Aguascalientes. *Revista de Enfermedades Infecciones en Pediatría* 2008; Vol. XXI;84: 104-113.
14. Vázquez J, García M, Fortanelli R, Huerta G, Solorzano F, Miranda MG. Frecuencia de microorganismos aislados en pacientes pediátricos con neutropenia y fiebre que cuentan con dispositivos vasculares y su evolución clínica. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2008; vol 26,3:66-70
15. Solís Y, Álvarez AM, Fuentes D, De la Barra D, Avilés CL, Becker A y cols. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, periodo 2004-2009. *Rev Chil Infect* 2012; 29 (supl 2):156-162
16. Ugarte-Torres A, Villasis-Keever A, Hernández ME, Crespo E, Ruiz GM, Sifuentes J y cols. Utilidad de la profilaxis con fluoroquinolonas durante la neutropenia grave inducida por quimioterapia en pacientes con leucemia aguda, en un hospital de referencia de la Ciudad de México con alta prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas. *Revista de investigación clínica* 2006; Vol 58; num 6:547-554.
17. Dufort G. Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril. *Arch Pediatr Urug* 2009; 80(1);37-41
18. Guía para el manejo de neutropenia asociada a fiebre en pacientes con cáncer posterior a quimioterapia. Revisión 2011. Hospital Infantil de México Federico Gómez
19. Fletcher M, Hodgkiss H, Zhang S, Browning R, Hadden C, Hoffman T et al. Prompt Administration of Antibiotics in Associated with improved Outcomes in febrile neutropenia in children with cáncer. *Pediatr Blood Cancer* 2013.
20. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. infections in Patients whit Febrile Neutropenia: Epidemiology, microbiology, and Risk Stratification. *CID* 2005; 40(supl 4):s240-s245
21. Mendes AV, Sapolnik R, Mendonca N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients, *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(supl2):s54-s63
22. Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, Lehrnbecher T, Gamis AS. Effectiveness of supportive care measues to reduce infections in pediatric AML: a report from the Children´s Oncology Group. *BLOOD* 2013; Vol 121, num 18: 3573-3577
23. Scandizzo HE, López RA, Busso L, Bernstein JC, Blanco ME, Zubieta M. utilidad de la procalcitonina y proteína C reactiva en la Unidad de Terapia Intensiva Pediatrica. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2013; 47 (4) 675-680

24. Hurtado IC, Sánchez DP, Espinal DA, Gárces C. Evolución clínica y de laboratorio de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer en un hospital de Colombia, período 2007-2009.
25. Banaloché JG. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. En *Infectious Disease Complications Encountered by the Practicing Hematology*. American Society of Hematology 2013.
26. Donovan GR, Maki DG, Crnich PG, Rolston KV, Papas PG. Infections in the Neutropenic Patient: New Views of an Old Problem. *American Society of Hematology* 2001.
27. Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Steward LA, Sutton AJ: Systematic review of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Medicine* 2012, 10:6
28. Ammann RA, Simon A, de Bont F. Low Risk episodes of fever and neutropenia in pediatric oncology: Is outpatient oral antibiotic therapy the new gold standard of care? *Pediatr Blood Cancer* 2005, 45: 244-247
29. Tudela P, Prat C, Lacma A, Modol JM, Domínguez J, Giménez M, Tor J. Biomarcadores para la predicción en urgencias e infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias* 2012; 24: 348-356
30. Figueroa JR, Lagunas-Martínez A, Fernández M, Ortiz FJ, Madrid V. Sepsis en el niño con cáncer: problemas en su identificación y retos para su disminución. *Rev Chilena Infectol* 2015; 32(t): 97-104

### XIII. ANEXO 1.

#### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

##### GERMENES MAS COMUNMENTE AISLADOS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON FIEBRE Y NEUTROPENIA CON LEUCEMIAS AGUDAS

##### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE:

NSS:

EDAD:

SEXO.

DIAGNOSTICO HEMATOLOGICO: SITIO DE INFECCION:

FASE DE TRATAMIENTO:

DESENLACE:

RESOLUCION DE NEUTROPENIA ( ) NEUTROPENIA PROLONGADA A MAS DE 28 DIAS ( )

RESULTADOS DE LABORATORIO:

BHC	FECHA	FECHA	FECHA	FECHA	FECHA	FECHA
HEMOGLOBINA						
HEMATOCRITO						
LEUCOCITOS						
NEUTROFILOS %						
NEUTROFILOS TOTALES						
MONOCITOS						
PLAQUETAS						
PROTEINA C						
CULTIVO FECHA	SITIO DE TOMA	AISLAMIENTO		SENSIBILIDAD		RESISTENCIA

--	--	--	--	--