



**CDMX**  
CIUDAD DE MÉXICO



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

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN  
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
PEDIATRÍA**

**GÉRMENES MÁS COMUNMENTE AISLADOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS  
CON LEUCEMIAS AGUDAS Y NEUTROPENIA FEBRIL Y SU ASOCIACIÓN CON  
PROTEÍNA C REACTIVA COMO PREDICTOR DE GRAVEDAD**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN: CLÍNICO**

**PRESENTADO POR  
DRA. XOCHIKETZALLI GARCÍA JIMÉNEZ**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
PEDIATRÍA**

**DIRECTOR DE TESIS  
DRA. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ  
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS  
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA Y TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

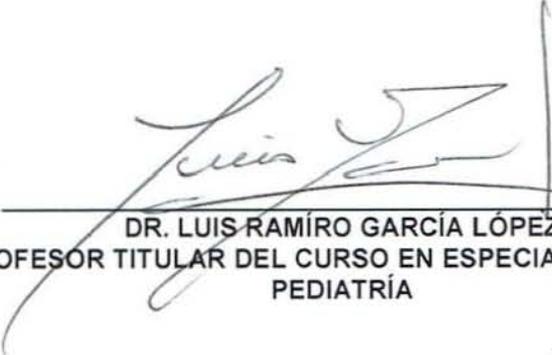
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

**GÉRMENES MÁS COMUNMENTE AISLADOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS  
CON LEUCEMIAS AGUDAS Y NEUTROPENIA FEBRIL Y SU ASOCIACIÓN CON  
PROTEÍNA C REACTIVA COMO PREDICTOR DE GRAVEDAD**

**AUTOR: XOCHIKETZALLI GARCÍA JIMÉNEZ**



---

**DR. LUIS RAMIRO GARCÍA LÓPEZ**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN ESPECIALIZACIÓN EN  
PEDIATRÍA



---

**DR. FEDERICO LAZCANO RAMÍREZ**  
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN  
E INVESTIGACIÓN**  
SECRETARÍA DE  
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

---

**DIRECTOR DE TESIS**  
DRA. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ  
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS  
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA Y TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA  
HOSPITAL PEDIÁTRICO MOCTEZUMA  
SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

## I AGRADECIMIENTOS

*A mi madre por cuidarme con amor y ternura y enseñarme el significado de la palabra perseverancia y disciplina, por ser un ejemplo de vida, por ser una gran mujer, porque sin tener nada lo ha logrado todo, por ser una persona admirable y un excelente médico, por enseñarme la dedicación y cariño con que debo atender a mis pacientes y por transmitirme la pasión por la medicina.*

*A mi padre por su apoyo, por ser ejemplo de disciplina, por formarme carácter para vencer las adversidades.*

*Al amor de mi vida Christian por caminar siempre a mi lado, por ser mi cómplice, mi fuerza, mi razón de ser, por creer en mí, por ser parte de los momentos más felices pero también por sostenerme en los más difíciles, porque cuando estuve a punto de darme por vencida me recordaste que siempre hay una razón para seguir, por este amor que día a día hemos construido y que estoy segura nunca terminará.*

*A mi hermana Mariana, a quien adoro y quiero tanto, que desde que llegó a mi vida la iluminó y llenó de alegría.*

*A mis amigos que son parte de mis locuras, de mis alegrías y quienes le dan sabor a la vida con sus ocurrencias, a quienes considero como hermanos, porque cuando lo he necesitado han estado siempre para mí.*

*A todos los pacientes que depositaron su confianza en mí y que me enseñaron tanto, que a pesar de estar enfermos siempre me regalaron sus sonrisas e inocencia, quienes fueron mis más grandes maestros, en especial a los que ya no se encuentran con nosotros, porque ahora hay más estrellas en el cielo que me impulsan a ser mejor cada día.*

*A mi universidad por brindarme la oportunidad de formarme como médico y cumplir uno de mis más grandes sueños.*

*A todos mis maestros que compartieron conmigo su experiencia y conocimiento.*

## ÍNDICE

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1. AGRADECIMIENTOS.....           | página 5.  |
| 2. RESUMEN.....                   | página 7.  |
| 3. MARCO TEÓRICO.....             | página 9.  |
| 4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..... | página15.  |
| 5. JUSTIFICACIÓN.....             | página 15. |
| 6. OBJETIVO.....                  | página 16. |
| 7. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....      | página 17. |
| 8. MATERIAL Y MÉTODOS.....        | página 18. |
| 9. RESULTADOS.....                | página 24. |
| 10. DISCUSIÓN.....                | página 35. |
| 11. CONCLUSIONES.....             | página 38. |
| 12. BIBLIOGRAFÍA.....             | página 39. |
| 13. ANEXOS.....                   | página 42. |

## **II RESUMEN**

### **TITULO: GÉRMEENES MÁS COMUNMENTE AISLADOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIAS AGUDAS Y NEUTROPENIA FEBRIL Y SU ASOCIACION CON PROTEINA C REACTIVA COMO PREDICTOR DE GRAVEDAD**

#### **INTRODUCCIÓN:**

Las Leucemias agudas son las neoplasias más comunes en niños entre 2 y 15 años de edad y se encuentran entre las 5 primeras causas de muerte. Se estima que un paciente con leucemia aguda, que recibe en promedio dos años de tratamiento antineoplásico, presenta entre 6 y 7 episodios de neutropenia febril. Los cuales requieren atención urgente, e inicio de un esquema antibiótico empírico, determinados por estudios previos de los gérmenes aislados más frecuentemente. Debido que estos varían de acuerdo al país, región e incluso de cada centro hospitalario, por lo que es necesario conocer los gérmenes más comunes en nuestra población, para tomar decisiones más precisas y oportunas. Por otra parte la capacidad de los diferentes biomarcadores para predecir la gravedad de la infección, han sido ampliamente estudiados en pacientes adultos, entre ellos, la proteína C reactiva, la procalcitonina, la interleucina 6 y la interleucina 8, sin embargo en niños existen estudios con escaso número de pacientes difíciles de interpretar. De los biomarcadores más recomendados es la PCR por su fácil disponibilidad en cualquier medio como el nuestro, además de ser considerado como buen predictor 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

**MATERIAL Y METODOS:** Estudio de Cohorte prospectiva, longitudinal y descriptiva, donde se incluyeron pacientes menores de 18 años ambos géneros, con diagnóstico de Leucemia agudas con neutropenia febril, que se tomaron policultivos y se determinó nivel de PCR al inicio del cuadro y se realizó su seguimiento para el desenlace durante el periodo entre Marzo de 2014 a Mayo de 2016 en el Servicio de Onco-Hematología del Hospital Pediátrico Moctezuma.

Se recolectaron los datos, se vaciaron en hoja de cálculo de Excel. El análisis estadístico se realizó en programa SPSS versión 20. En primer lugar se realizó análisis descriptivo y para variables nominales dicotómicas se utilizó prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, se estableció la relación entre variables para determinar si la PCR es un buen predictor de gravedad.

**RESULTADOS:** Se estudiaron un total de 58 pacientes, las características generales de la población, con predominio en sexo masculino 51.7%, la mediana de edad fue de 8.1 años (valor mínimo 1 año –valor máximo 18 años). El diagnóstico hematológico más común fue la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en 93.1%. De los diagnósticos infectológicos, el más frecuente fue la neutropenia febril sin foco infeccioso evidente en 29.8%, seguido de infección asociada a catéter en 21 eventos (16.9%). En cuanto al grado de neutropenia, la mayoría de

los pacientes cursaron con neutropenia muy grave 54.2%, con duración de 7 a 14 días en la mayoría de los casos (39.8%). La estancia intrahospitalaria en su mayoría fue entre 8 a 14 días en 28.3%. De los 58 pacientes, presentaron 113 eventos de neutropenia febril, ameritando manejo en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) el 32.7%, con estancia promedio de 6 a 10 días (45.9%). Se tomaron en total 424 cultivos, con desarrollo de microorganismos en 160 (37.8%) y sin desarrollo en 264 (62.2%). Se aislaron gérmenes Gram positivos 31.2%, Gram- 58.8% y hongos 10%. El sitio más común de cultivo fue el hemocultivo central 32.3%, en segundo lugar el hemocultivo periférico (23.1%). En la correlación entre germen aislado, grado de neutropenia y nivel de PCR observamos que a mayor neutropenia y mayor nivel de PCR, se incrementa el aislamiento de gérmenes tanto Gram+ ( $p=.001$ ), Gram - ( $p=.021$ ) y hongos ( $p=.000$ ) con diferencia estadísticamente significativa. De la misma manera a mayor severidad y duración de la neutropenia y nivel de PCR  $\geq 90$ mg/L, se observó mayor aislamiento de hongos ( $p=.000$ ) con significancia estadística. De todos los pacientes que fallecieron se correlacionó con neutropenia profunda y nivel de PCR  $>90$ mg/L. ( $p= .000$ ) con diferencia estadísticamente significativa. Con una mortalidad asociada a la infección de 6.9%.

**CONCLUSIONES:** las características demográficas de nuestra población son iguales a lo reportado en otros estudios. El aislamiento microbiológico en este tipo de pacientes es conocido que es bajo alrededor del 50%. Sin embargo en nuestro estudio fue apenas de 37.8%, más bajo al comparado con lo reportado en países desarrollados y en algunos países latinoamericanos, donde es alrededor del 50% como se mencionó previamente. Con lo que podemos inferir que en nuestro medio, probablemente las muestras no se tomen en el tiempo adecuado, previo al uso de antimicrobianos o bien que el procesamiento de las mismas no es el óptimo, en cuanto a los microorganismos aislados predominaron los Gram- como se ha reportado en otros países de características similares al nuestro. El nivel de PCR  $\geq 90$ mg/L se asoció como un fuerte predictor de gravedad y mortalidad. La mortalidad general en nuestra población que se asoció a infección de 6.9%, es alta con respecto a lo reportado en países de altos ingresos como Europeos y de Estados Unidos de Norteamérica, y menor al compararlo con países latinoamericanos y en estudios de otros hospitales de nuestro país.

### III. MARCO TEORICO

Se estima que en el mundo existen 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer, de los cuales el 3% son niños. En México se diagnostican aproximadamente 7000 niños con cáncer cada año.

De acuerdo al registro de cáncer, las Leucemias representan el 30% del total, catalogándose como el principal cáncer que afecta a los niños, en segundo lugar se encuentran los Linfomas y Neoplasias Reticuloendoteliales representando el 17.1% y en tercer lugar Tumores del Sistema Nervioso Central con 11.9% (1).

El tipo más común de leucemias agudas es la LLA que representa hasta el 81.3% de los casos, seguida de la LMA en un 15%. Y de acuerdo a los grupos etarios, predomina entre los 2 a 5 años y 10 a 14 años (2).

Las leucemias Agudas son un grupo de neoplasias malignas, caracterizadas por la acumulación de precursores inmaduros que surgen de una clona hematopoyética. La proliferación incontrolada de las células leucémicas (blastos) en la médula ósea suprime la proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas normales condicionando el cuadro clínico de la enfermedad (3).

La etiología de la leucemia es desconocida, aunque hay diversos factores que se han asociados a esta enfermedad, como por ejemplo la exposición a radiación ionizante, al benceno, infecciones por algunos virus como Epstein-Barr y el HTLV1, también algunos síndromes congénitos como la Ataxia telangiectasia, el síndrome de Bloom y la Neurofibromatosis, entre otros (4).

Al igual que el diagnóstico y el inicio de un tratamiento oportuno, es importante tomar en cuenta las posibles complicaciones que los pacientes presentan a lo largo de su enfermedad. No sólo debemos enfocarnos al tratamiento con quimioterapia, si no de manera integral, brindar cuidados de apoyo oportuno tales como transfusión de hemocomponentes, contar con infraestructura adecuada como cuartos de aislamiento, unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIP), inicio oportuno de antibióticos, equipo médico capacitado, etc. Ya que esto

aumenta de manera importante la supervivencia del paciente, incluso hasta en un 80% como lo reportan estudios en países desarrollados (5).

Las complicaciones más frecuentes en los pacientes con leucemia son las infecciones, que se manifiestan principalmente como fiebre y neutropenia, ameritando tratamiento agresivo y oportuno, debido al alto riesgo de presentar complicaciones graves como sepsis, choque o incluso la muerte.

La fiebre en los pacientes con leucemia, no debe subestimarse, porque ésta, podría ser el único indicador de una infección grave ya que en estos pacientes los signos y síntomas de una respuesta inflamatoria típica se encuentran alterados (6). Se documenta fiebre frecuentemente durante la neutropenia inducida por quimioterapia, de acuerdo a las estadísticas el 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas, desarrollará fiebre asociada a neutropenia en más de un ciclo de quimioterapia (7).

Se define fiebre como una sola medición de temperatura oral de  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  o una temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  sostenida durante un periodo de 1 h. La temperatura axilar no se utiliza, porque no refleja con precisión la temperatura central, de igual forma se debe evitar la medición de temperatura rectal durante estados de neutropenia para prevenir la colonización de organismos intestinales a la mucosa circundante y los tejidos blandos (6)

Neutropenia se define como la disminución del conteo absoluto de neutrófilos y se divide en: leve  $<1500$  neutrófilos / $\mu\text{L}$ , moderada  $< 1000$  neutrófilos/  $\mu\text{L}$ , grave $< 500$  neutrófilos /  $\mu\text{L}$  y un recuento $<100$  neutrófilos/  $\mu\text{L}$  se considera neutropenia muy grave (8).

La fiebre y neutropenia es una complicación común en niños con leucemia, debido a las alteraciones inmunológicas que se presentan después de la quimioterapia ya que se induce un estado de mielosupresión, proliferación de células malignas aunado al uso de esteroides que inhiben la respuesta inflamatoria y alteran la

función leucocitaria, ocasionando inmunosupresión y mayor riesgo de infecciones graves (9).

En la mayoría de los pacientes no es posible aislar el agente infeccioso, sin embargo los sitios más comunes de infección son el tracto gastrointestinal, el tracto respiratorio y la piel. Los agentes bacterianos son los más comunes, aunque a lo largo del tiempo, los agentes causales más frecuentes han ido cambiando. Por ejemplo en la década de los años 60 a 70, las bacterias Gram negativos predominaban, posteriormente en la década de los 80 a los 90 se tornaron más frecuentes las infecciones por Gram positivos, debido a la mayor utilización de dispositivos invasivos que permiten la introducción de agentes bacterianos propios de la piel. Actualmente a nivel mundial los agentes mayormente aislados en estos pacientes son los *Estafilococcus coagulasa* negativos y las Enterobacterias (*Escherichia coli* y *Klebsiella* sp) así como bacterias Gram negativas no fermentadoras (*Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas* Sp) (6,10,11).

Los hongos son raramente identificados como causa en primera instancia de fiebre en pacientes con Leucemia, éstos son más comunes en pacientes con neutropenia prolongada y uso de antibióticos de amplio espectro. Los principales hongos encontrados son especies de *Cándida*, las cuales pueden penetrar al torrente sanguíneo, ya que comúnmente la quimioterapia produce mucositis, alterando la barrera mucosa y permitiendo el paso de dichos patógenos, llegando a afectar de manera importante a órganos como el hígado y el bazo (12).

Para el abordaje del paciente con Leucemia y fiebre es necesario realizar exámenes de laboratorio y gabinete, con el fin de corroborar la presencia de neutropenia y establecer el sitio probable de infección para ello se debe solicitar biometría hemática completa, con diferencial leucocitaria y conteo plaquetario, así como niveles séricos de creatinina, nitrógeno ureico, electrolitos completos y pruebas de función hepática. También está indicado la toma de cultivos, principalmente hemocultivos. Si el paciente cuenta con catéter central se debe cultivar cada uno de los lúmenes, de no ser así se debe tomar al menos 2

hemocultivos por punción de vena periférica de dos sitios diferentes. Si se sospecha que el foco de infección es el catéter venoso central, se debe retirar y enviar a cultivar la punta; de igual manera es de utilidad realizar examen general de orina, urocultivo, exudado faríngeo y coprocultivos (6,13).

Una vez que se completa el protocolo de estudio del paciente con neutropenia febril, es necesario estratificarlo en grupo de riesgo, para determinar el mejor tratamiento.

Existen múltiples factores predictores de riesgo, de los cuales los más utilizados son los emitidos por la *Infectious Diseases Society of América* (IDSA) o también los criterios de Santolaya mayormente utilizados en niños, que dividen a los pacientes en dos grupos, de bajo y alto riesgo, con base en criterios clínicos y de laboratorio. Entre los que se incluye, niveles elevados de PCR >90mg/L, hipotensión arterial, recaída, neutrófilos <500/ $\mu$ L y trombocitopenia <50.000 plaquetas (6, 14).

En países desarrollados se reporta hasta el 70% de cultivos con gérmenes Gram positivos. De acuerdo a la última guía de la IDSA, se reporta como principal agente etiológico el estafilococo coagulasa negativo (6).

En países latinoamericanos como Chile donde se realizó un estudio prospectivo multicéntrico, para determinar cuáles eran los gérmenes aislados con más frecuencia, reportando mayor aislamiento de cocos Gram positivos (15).

En México se han realizado algunos estudios similares: en Aguascalientes se efectuó 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 de la quimioterapia y grupos de riesgo; se tomaron policultivos, observando que hubo un predominio de bacilos Gram negativos (61.2%), seguidos de Gram positivos y finalmente Cándida (16). El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr.

Salvador Zubirán, realizó un estudio similar, en pacientes con leucemia mieloide aguda, reportando predominio de bacterias Gram negativas en los cultivos (17).

Con base a la clasificación por grupos de riesgo se han propuesto varios algoritmos de tratamiento. Es necesario el inicio precoz de esquema antibiótico, por el riesgo de la rápida progresión de la infección (18).

De manera general, en pacientes de bajo riesgo se inicia por vía parenteral; una cefalosporina de tercera o cuarta generación, como ceftazidima o cefepime, que tengan cobertura contra pseudomonas, en constante vigilancia, si el paciente mantiene una adecuada evolución por más de 72 horas, afebril, sin datos de repuesta inflamatoria, se debe considerar su egreso con tratamiento oral, ya sea con amoxicilina con clavulánico o cefixime. Los pacientes de alto riesgo deben iniciar tratamiento con doble esquema antibiótico, añadiendo un aminoglucósido al manejo con cefalosporina de tercera o cuarta generación. 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. Si el paciente persiste febril, hay que tomar nuevos cultivos y modificar esquema antimicrobiano. En estos casos se considerará el inicio de un carbapenémico 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 (19).

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.

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 en niños con neutropenia febril y cáncer existen reportes de estudios con un reducido número de pacientes.

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 ésta, se correlaciona con infección bacteriana significativa, mientras que valores por encima de 150 mg/L sugerían infección muy grave.

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

Aunque otros investigadores, que si bien consideran que la procalcitonina es mejor como predictor de bacteremia, revisiones sistemáticas prefieren a la PCR, por ser más fácil de realizar en los servicios de Urgencias y predecir 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. (20-22)

El conocer que los biomarcadores son producto de los mecanismos de daño orgánico y celular en el sujeto séptico y que éstos pueden estar alterados en individuos con cáncer, nos obliga a establecer patrones diferentes de los niveles séricos entre pacientes con cáncer y pacientes sin cáncer. Así mismo es muy importante conocer el comportamiento en nuestra población es por eso que planteamos el presente estudio. Y al contar con los resultados se podrán tomar decisiones en forma oportuna y con mayor precisión. Así como la comparación de nuestros resultados con otros estudios nacionales e internacionales.

#### **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 2 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 esquema antibiótico oportuno, determinados por estudios previos de los gérmenes aislados más frecuentemente. Los gérmenes aislados en pacientes con fiebre y neutropenia varían de acuerdo al país, región e incluso de cada centro hospitalario, por lo que es necesario conocer los gérmenes más frecuentes en nuestra población, con el fin de tomar una mejor decisión en cuanto a la cobertura antimicrobiana desde el inicio para evitar complicaciones graves: como choque séptico y muerte. Así como el conocimiento de biomarcadores como predictor de gravedad del cuadro y tomar medidas de precaución, entre los más utilizados y accesibles en nuestro medio se encuentra la proteína C Reactiva (PCR).

En el Servicio de Onco-hematología pediátrica hasta ahora no se cuenta con estudios de este tipo. Y son de suma importancia, ya que las infecciones siguen

siendo la primera causa de morbilidad de nuestros pacientes con leucemias agudas, además de estancias hospitalarias prolongadas y elevación del costo de atención. Es por eso que se plantea el presente estudio, para documentar, que gérmenes son más comunes en nuestra población, para brindarles un tratamiento más dirigido y oportuno, así mismo al conocer el papel de la PCR como biomarcador de predictor de gravedad se podrá implementar desde el inicio un tratamiento más intensivo, incluso en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica para disminuir el riesgo de mortalidad de nuestros pacientes.

A su vez comparar nuestros resultados con los reportados en estudios Nacionales e 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 2 años en el Servicio de Onco-hematología del Hospital Pediátrico Moctezuma.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Revisar la base de datos de cultivos de los pacientes con Leucemias Agudas en eventos de neutropenia febril.
- Identificar los gérmenes aislados
- Correlacionar los gérmenes aislados 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 los reportados en países desarrollados.

Los pacientes con niveles de PCR  $\geq 90$  mg/L tendrán cuadros infecciosos más graves.

## **VIII. MATERIAL Y METODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio de Cohorte, prospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo

### **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 y toma de PCR, del servicio de Onco-Hematología del Hospital Pediátrico Moctezuma, en el periodo comprendido entre Marzo de 2014 a Mayo de 2016.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Paciente  $\leq$  18 años de edad
- Ambos géneros
- Con diagnóstico de leucemia Aguda ya sea linfoblástica o mieloblástica de cualquier subtipo morfológico, en cualquier etapa de tratamiento, que cursaron con neutropenia y fiebre en el periodo señalado.
- Que se les realizó policultivos (hemocultivos, urocultivos, exudados faríngeos, cultivos de secreción) en el evento de neutropenia febril
- Que se les cuantifico PCR

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con neutropenia y fiebre sin toma de cultivos ni determinación de PCR.

## VARIABLES DE ESTUDIO

### FIEBRE

**Definición conceptual:** **fiebre** se define como la temperatura oral de  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  o una temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  sostenida durante un periodo de 1 h.

**Definición Operacional:** Se verificará en el expediente clínico.

**Tipo de variable:** Cuantitativa continúa

**Escala de medición:** de razón

**Indicador:** cantidad registrada

### NEUTROPENIA

**Definición conceptual:** disminución del conteo absoluto de neutrófilos que se divide en: leve  $<1500$  neutrófilos / $\mu\text{L}$ , moderada  $< 1000$  neutrófilos/  $\mu\text{L}$ , grave  $< 500$  neutrófilos /  $\mu\text{L}$  y un recuento  $<100$  neutrófilos/  $\mu\text{L}$  se considera neutropenia muy grave.

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

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** discreta

**Indicador:** Cifra registrada  $<1000$ ,  $<500$  o  $<100$

### CULTIVO CON DESARROLLO BACTERIANO

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

**Definición operacional:** se verificará 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 tomará el dato en el 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:** 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 tomará el dato en el 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:** proteína de fase aguda, que forma parte de la inmunidad innata y su síntesis es inducida como respuesta al daño tisular, sintetizada por los hepatocitos y el endotelio vascular.

**Definición operacional:** Se tomará el dato en el expediente clínico y se validará con el registro de la base de dato en el laboratorio.

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** discreta

**Indicador:** < 90mg/L, ≥90mg/L.

## VARIABLES GENERALES

### EDAD

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

**Definición operacional:** se corroborará 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

### SEXO

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

**Definición operacional:** se corroborará 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 incluirán a todos los pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda que cursan con neutropenia febril en el período comprendido entre el 1° de Marzo de 2014 al 31 de Mayo de 2016.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se recabaron los datos en hoja de recolección de datos expreso en Anexo 1, se vaciaron en hoja de datos de Excel. El análisis se realizó en programa SPSS versión 20, en primer lugar se realizó análisis descriptivo. Las variables cualitativas se expresan en números absolutos y porcentajes, se presentaron en tablas y gráficos, la medida de tendencia central que se utilizó fue mediana, valor mínimo y máximo. Así como prueba de chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se estableció la relación entre variables para determinar si la PCR es un buen predictor de gravedad.

## **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

Se incluyeron los pacientes del Servicio de Onco-Hematología pediátrica con leucemias agudas, ya sea Leucemias linfoblásticas o mieloblásticas, en las diferentes etapas de tratamiento, que cursaron con fiebre y neutropenia, que se les policultivo, se les determinó niveles de PCR y se verificó el resultado de los cultivos para determinar los gérmenes que fueron aislados. Así mismo se validaron los resultados con la base de datos de cultivos, de la sección de Bacteriología del laboratorio clínico de Hospital Pediátrico Moctezuma.

Se registró el nivel de la proteína C reactiva al momento del inicio del cuadro y se vaciaron los datos obtenidos 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, diagnóstico hematológico, diagnóstico infectológico).

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

Se realizó el análisis estadístico de los datos obtenidos.

De acuerdo a los resultados se compararon con lo reportado en la literatura, de los gérmenes más comúnmente aislados en pacientes con neutropenia febril.

Se sometió a revisión y aprobación por el comité de investigación local y una vez aprobado se realizó el estudio.

## IX RESULTADOS

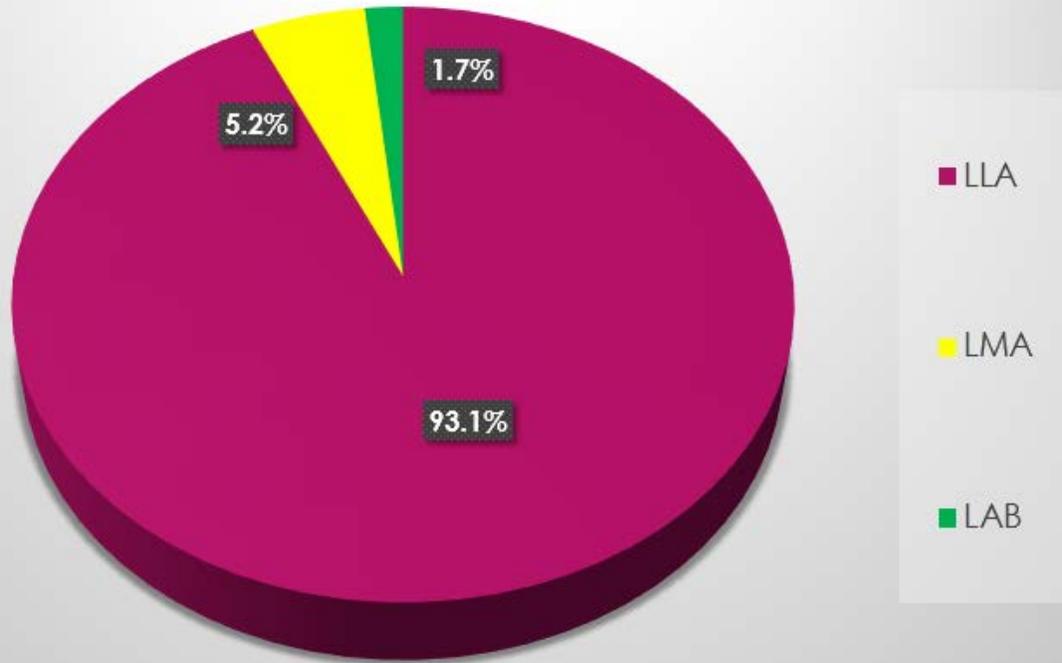
Durante el periodo comprendido entre marzo de 2014 a mayo de 2016, se realizó el siguiente estudio: donde se incluyeron un total de 58 paciente, las características generales de la población se muestran en la Tabla 1, se observa que predominó en el sexo masculino 30 pacientes (51.7%), y en el sexo femenino con 28 pacientes (48.3%), la mediana de edad fue de 8.1 años (valor mínimo 1 año –valor máximo 18 años). En cuanto a edad por grupos, predominó en el grupo entre 1 a 5 años con 22 pacientes (37.5%), seguido del grupo de edad de 10.1 a 18 años con 19 pacientes (32.8%). Con respecto al diagnóstico hematológico predominó la Leucemia Linfoblástica Aguda en 54 pacientes (93.1%), seguido de la Leucemia Mieloblástica Aguda con 3 pacientes (5.2%) y solamente un caso de Leucemia Bifenotípica (1.7%). (GRÁFICA 1)

**Tabla 1: Características generales de la población estudiada: N=58**

| <b>Característica</b>           | <b>Fr</b> | <b>%</b> | <b>Md</b> | <b>Min</b> | <b>Max</b> |
|---------------------------------|-----------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>Pacientes (total)</b>        | 58        | 100      |           |            |            |
| <b>Sexo</b>                     |           |          |           |            |            |
| Masculino                       | 30        | 51.7     |           |            |            |
| Femenino                        | 28        | 48.3     |           |            |            |
| <b>Edad (años)</b>              |           |          |           |            |            |
| <b>Mediana</b>                  |           |          | 8.1       | 1          | 18         |
| <b>Grupos de Edad (años)</b>    |           |          |           |            |            |
| 0 a 5                           | 22        | 37.9     |           |            |            |
| 5.1 a 10                        | 17        | 29.3     |           |            |            |
| 10.1 a 18                       | 19        | 32.8     |           |            |            |
| <b>Diagnóstico Hematológico</b> |           |          |           |            |            |
| LLA                             | 54        | 93.1     |           |            |            |
| LMA                             | 3         | 5.2      |           |            |            |
| LAB                             | 1         | 1.7      |           |            |            |

Fr=Frecuencia, %=porcentaje, Md=mediana, Min=mínimo, Max=máximo, LLA=Leucemia Linfoblástica Aguda, LMA=Leucemia Mieloides Aguda, LAB=Leucemia Aguda Bifenotípica.

**Gráfica 1 : Diagnóstico Hematológico**



LLA=Leucemia Linfoblástica Aguda, LMA=Leucemia Mieloide Aguda, LA=Leucemia Aguda Bifenotípica

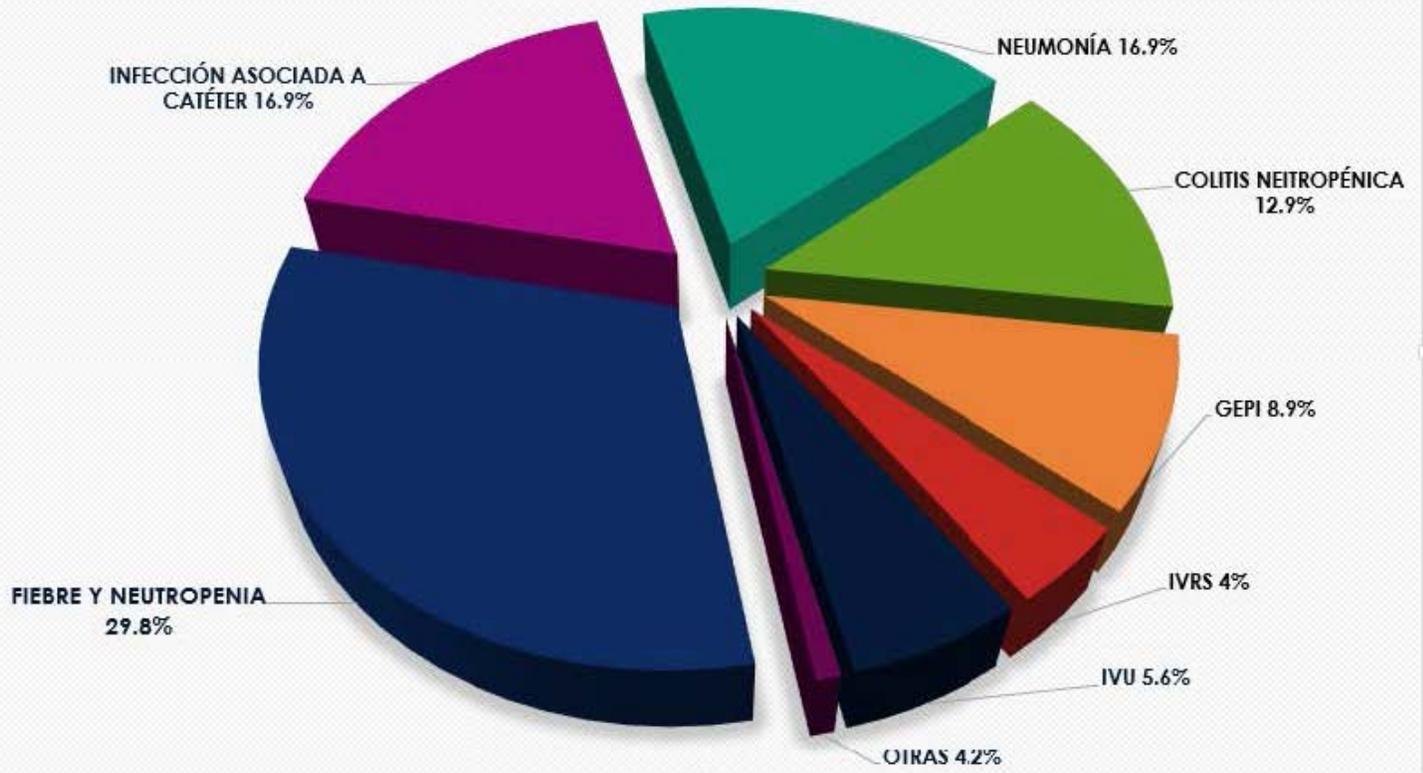
Los pacientes incluidos para este estudio, presentaron un total de 113 eventos de neutropenia febril, el diagnóstico infectológico más común fue la fiebre y neutropenia sin foco infeccioso evidente en 37 eventos (29.8%), seguido de infección asociada a catéter en 21 eventos (16.9%) al igual que Neumonía en 21 eventos (16.9%), colitis neutropénica en 16 eventos (12.9%) y algunos otros menos frecuentes como se muestra en la TABLA 2.

**Tabla 2: Características de diagnóstico, cultivos y dx infectológico**

| <b>Característica</b>                              | <b>Frecuencia</b> | <b>%</b> |
|--|-------------------|----------|
| <b>Diagnóstico Hematológico y toma de cultivos</b> |                   |          |
| LLA  | 378               | 88.9     |
| LMA  | 26                | 6.1      |
| LAB  | 21                | 4.9      |
| <b>Diagnóstico Infectológico</b>                   |                   |          |
| Fiebre y Neutropenia                               | 37                | 29.8     |
| Asociado a Catéter                                 | 21                | 16.9     |
| Neumonías  | 21                | 16.9     |
| Colitis neutropénica                               | 16                | 12.9     |
| GEPI   | 11                | 8.9      |
| IVRS   | 5                 | 4.0      |
| IVU  | 7                 | 5.6      |
| Otras  | 6                 | 4.2      |

GEPI=gastroenteritis Pb infecciosa IVRS=infección de vías respiratorias Superiores, IVU=infección de vías urinarias.

GRÁFICO 2: DIAGNÓSTICO INFECTOLÓGICO



En relación al grado de neutropenia, la mayoría de los pacientes cursaron con neutropenia muy grave (54.2%), con una duración de 7 a 14 días en la mayoría de los casos (39.8%). En cuanto a los días de estancia intrahospitalaria predominó el rango entre 7.1 a 14 días (28.3%) seguido del rango de 14.1 a 21 días (22.1%). Del total de eventos de neutropenia febril fueron 113, ameritaron manejo en la Unidad de Terapia Intensiva 37 eventos (32.7%), respecto a los días de estancia en UTIP predominó el rango de 5.1 a 10 días de estancia (45.9%) (TABLA 3)

**Tabla 3: Características de la Neutropenia, días de duración y días de estancia**

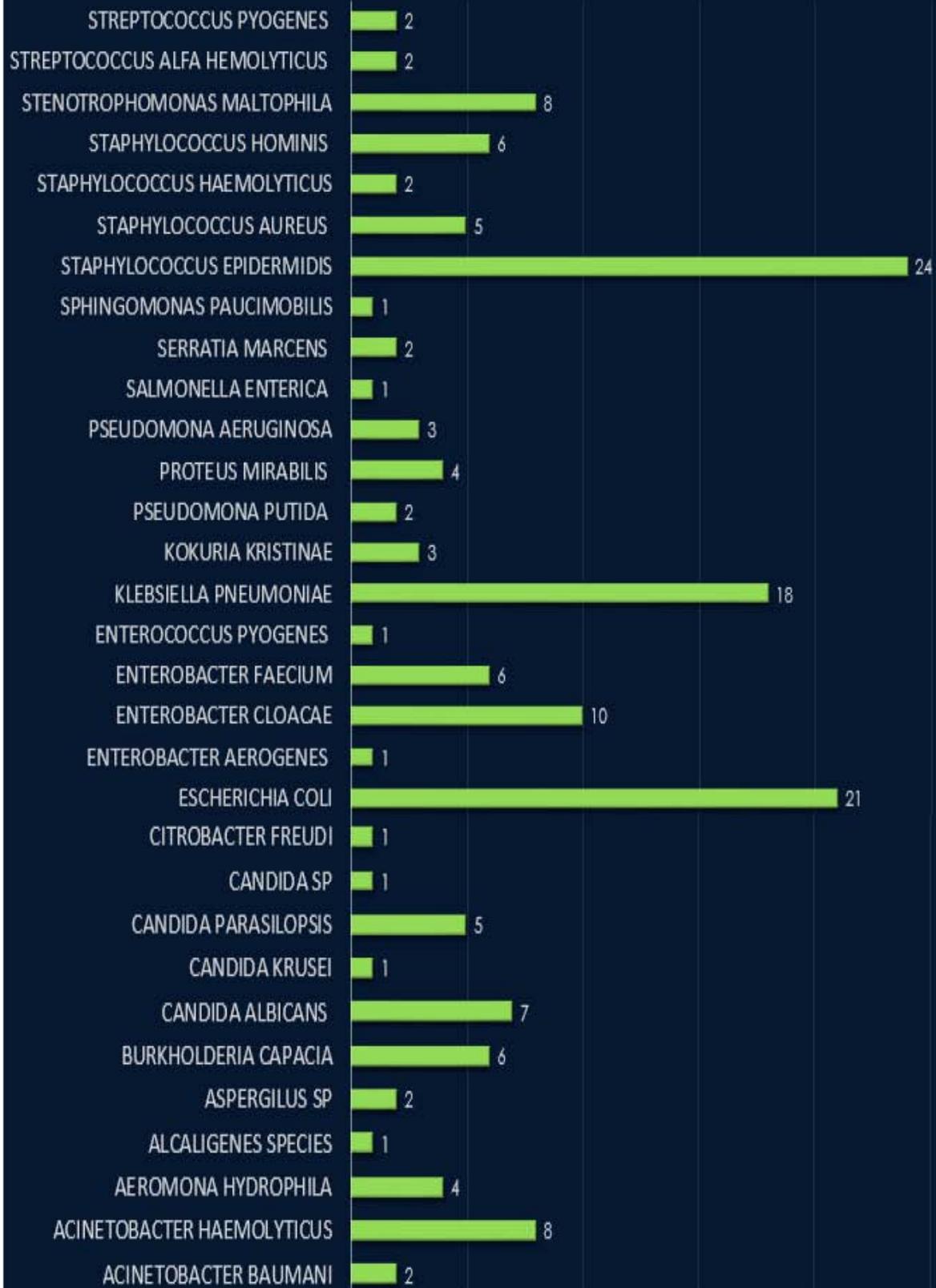
| <b>Característica</b>                | <b>frecuencia</b> | <b>%</b> |
|--------------------------------------|-------------------|----------|
| <b>Neutropenia</b>                   |                   |          |
| Leve                                 | 6                 | 5.3      |
| Moderada                             | 11                | 9.7      |
| Grave                                | 35                | 31.8     |
| Muy grave                            | 61                | 54.2     |
| <b>Días de neutropenia</b>           |                   |          |
| 7 a 14                               | 45                | 39.8     |
| 15 a 21                              | 24                | 21.2     |
| 22 a 28                              | 8                 | 8.0      |
| >28                                  | 36                | 31.0     |
| <b>Días de Estancia Hospitalaria</b> |                   |          |
| 1 a 7 días                           | 12                | 10.6     |
| 8 a 14                               | 32                | 28.3     |
| 15 a 21                              | 25                | 22.1     |
| 22 a 28                              | 18                | 15.9     |
| >28                                  | 26                | 23.0     |
| <b>Manejo en la UTIP</b>             |                   |          |
| Si                                   | 37                | 32.7     |
| No                                   | 76                | 67.3     |
| <b>Días de estancia en UTIP</b>      |                   |          |
| 1 a 5                                | 13                | 35.1     |
| 6 a 10                               | 17                | 45.9     |
| >10                                  | 7                 | 18.9     |

Se tomaron en total 424 cultivos, de los cuales se obtuvo desarrollo de microorganismos en 160 cultivos (37.8%) y no se desarrolló ningún germen en 264 cultivos (62.2%). De los gérmenes aislados, 50 cultivos fueron positivos para gérmenes Gram+ (31.2%), 94 cultivos positivos para Gram- (58.8%), y solamente 16 cultivos positivos para hongos (10%). El sitio más común de cultivo, fué el hemocultivo central (32.3%), en segundo lugar el hemocultivo periférico (23.1%) y en tercer lugar el urucultivo (17.7%) y otros menos frecuentes como se muestra en la TABLA 4, y GRÁFICA 2 donde se muestra todos los gérmenes aislados.

**Tabla 4: Sitios de Cultivo y gérmenes aislados.**

| <b>Característica</b>                      | <b>Fr</b> | <b>%</b> |
|--|-----------|----------|
| <b>Total de Cultivos</b>                   | 424       | 100      |
| Con desarrollo                             | 160       | 37.8     |
| Sin desarrollo                             | 264       | 62.2     |
| <b>Sitios de Cultivos</b>                  |           |          |
| Hemocultivo Central                        | 137       | 32.3     |
| Hemocultivo periférico                     | 98        | 23.1     |
| Punta de catéter                           | 34        | 8.0      |
| Exudado Faríngeo                           | 21        | 5.0      |
| Urocultivo                                 | 75        | 17.7     |
| Coprocultivo                               | 34        | 8.0      |
| Otros                                      | 25        | 5.9      |
| <b>Gérmenes aislados por Gram y Hongos</b> |           |          |
| Gram +                                     | 50        | 31.2     |
| Gram -                                     | 94        | 58.8     |
| Hongos                                     | 16        | 10       |

### GRÁFICO 3: GÉRMENES AISLADOS



En cuanto al nivel de Proteína C reactiva (PCR) predominaron niveles por arriba de 90 mg/L en 53.1%, del total de pacientes incluidos permanecen vivos 52 (89.6%) y fallecieron 6 (10.4%), de los cuales 4 fallecieron por causas asociadas a infección 6.9% y 2 por actividad leucémica 3.4% (TABLA 5).

**Tabla 5 Nivel de PCR y desenlace**

| <b>Característica</b>       | <b>Frecuencia</b> | <b>%</b> |
|-----------------------------|-------------------|----------|
| <b>Nivel de PCR (mg/L)</b>  |                   |          |
| <90                         | 53                | 46.9     |
| ≥90                         | 60                | 53.1     |
| <b>Desenlace</b>            |                   |          |
| Vivo                        | 52                | 89.6     |
| Muertos                     | 6                 | 10.4     |
| <b>Causa de la muerte</b>   |                   |          |
| Se asoció a la infección    | 4                 | 6.9      |
| No se asoció a la infección | 2                 | 3.4      |

Al realizar la correlación entre el germen aislado, grado de neutropenia y nivel de PCR como se muestra en la TABLA 6. Observamos que a mayor neutropenia y mayor nivel de PCR, hay mayor aislamiento de gérmenes tanto Gram+ ( $p=.001$ ), Gram - ( $p=.021$ ) y hongos ( $p=.000$ ) con diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 6. Correlación entre Germen aislado, grado de Neutropenia y nivel de PCR**

| <b>Proteína C Reactiva y Grado de Neutropenia</b> |                       |   |  |   |  |          |
|---|-----------------------|---|--|---|--|----------|
| <b>Diagnóstico</b>                                | <b>Germen aislado</b> | <b>PCR &lt;90mg/L<br/>Neutropenia grave<br/>F (%)</b> | <b>PCR ≥90mg/L<br/>Neutropenia grave<br/>F (%)</b> | <b>PCR &lt;90mg/L<br/>Neutropenia muy grave<br/>F (%)</b> | <b>PCR ≥90mg/L<br/>Neutropenia muy grave<br/>F (%)</b> | <b>P</b> |
| <b>LLA</b>  | Sin desarrollo        | 59 (77.0)   | 19 (47.5)  | 57 (77.0)   | 87 (63.5)  | .204     |
|   | Gram +                | 6 (7.9)   | 3 (7.5)  | 4 (5.4)   | 17 (12.4)  | .001     |
|   | Gram -                | 11 (14.5)   | 13 (22.5)  | 11 (14.9)   | 28 (30.4)  | .021     |
|   | Hongos                | 0 (0.0)   | 2 (12.5)   | 1 (2.7)   | 5 (3.6)  | .000     |
| <b>LMA</b>  | Sin desarrollo        | 2 (100)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 11 (73.3)  | .032     |
|   | Gram +                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 3 (20.0)   | .000     |
|   | Gram -                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (6.7)  | .000     |
|   | Hongos                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | -        |
| <b>LAB</b>  | Sin desarrollo        | 0 (0.0)   | 2 (66,7)   | 0 (0.0)   | 2 (27,3)   | .000     |
|   | Gram +                | 2 (33.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 6 (54.5)   | .000     |
|   | Gram -                | 0 (0.0)   | 1 (33.3)   | 0 (0.0)   | 1 (20.2)   | .000     |
|   | Hongos                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | -        |

LLA=Leucemia Linfoblástica Aguda, LMA=Leucemia Mieloide Aguda, LAB=Leucemia Aguda Bifenotípica F= frecuencia

También se realizó la correlación entre duración de la neutropenia, germen aislado, grado de neutropenia y nivel de PCR, como se muestra en la Tabla 7. Observando que a mayor duración de la neutropenia y mayor nivel de PCR predomina el aislamiento de hongos ( $p=.000$ ) con significancia estadística.

**Tabla 7: Diagnóstico, duración de la neutropenia, gérmenes aislados, grado de neutropenia y PCR**

| <b>Diagnóstico</b> | <b>Duración De la Neut (días)</b> | <b>Germen Aislado</b> | <b>Neut-grave PCR&lt;90mg/L F (%)</b> | <b>Neut-grave PCR≥90mg/L F (%)</b> | <b>Neut-muy grave PCR&lt;90mg/L F (%)</b> | <b>Neut-muy grave PCR≥90mg/L F (%)</b> | <b>P</b> |
|--------------------|-----------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---|--|----------|
| <b>LLA</b>         | 7-14                              | Gram+                 | 5 (33.4)                              | 0 (0)                              | 0 (0)                                     | 1 (100)                                | .019     |
|                    |                                   | Gram-                 | 6 (40.2)                              | 0 (0)                              | 0 (0)                                     | 0 (0.0)                                |          |
|                    |                                   | Hongos                | 3 (20.0)                              | 0 (0)                              | 0 (0)                                     | 0 (0.0)                                |          |
|                    | 15-21                             | Gram+                 | 1 (25)                                | 0 (0)                              | 0 (0)                                     | 3 (33.3)                               |          |
|                    |                                   | Gram -                | 2 (4.5)                               | 2 (100)                            | 0 (0)                                     | 7 (77.7)                               |          |
|                    |                                   | Hongos                | 0 (0)                                 | 0 (0)                              | 1 (100)                                   | 0 (0)                                  |          |
|                    | 22-28                             | Gram+                 | 0 (0)                                 | 0 (0)                              | 1 (33.3)                                  | 0 (0)                                  | .000     |
|                    |                                   | Gram-                 | 11 (100)                              | 0 (0)                              | 2 (66.6)                                  | 0 (0)                                  |          |
|                    |                                   | Hongos                | 0 (0)                                 | 2 (50)                             | 0 (0)                                     | 0 (0)                                  |          |
|                    | >28                               | Gram+                 | 0 (0)                                 | 2 (50)                             | 5 (28.0)                                  | 3 (17.7)                               | .000     |
|                    |                                   | Gram-                 | 0 (0)                                 | 2 (11.8)                           | 10(55.6)                                  | 10(58.9)                               |          |
|                    |                                   | Hongos                | 0 (0)                                 | 0 (0)                              | 3 (16.8)                                  | 4 (23.5)                               |          |
| <b>LMA</b>         | 7-14                              | Gram+                 | 0 (0)                                 | 2 (100)                            | 0 (0)                                     | 0 (0)                                  | .004     |
|                    |                                   | Gram-                 | 0 (0)                                 | 0 (0)                              | 0 (0)                                     | 0 (0)                                  |          |
|                    |                                   | Hongos                | 1 (11.1)                              | 0 (0)                              | 0 (0)                                     | 0 (0)                                  |          |
|                    | 15-21                             | Gram+                 | 0 (0)                                 | 1 (20)                             | 2 (25)                                    | 0 (0)                                  | .673     |
|                    |                                   | Gram-                 | 0 (0)                                 | 1 (20)                             | 0 (0)                                     | 1 (25)                                 |          |
|                    |                                   | Hongos                | 0 (0)                                 | 0 (0)                              | 0 (0)                                     | 0 (0)                                  |          |
|                    | 22-28                             | Gram+                 | 0 (0)                                 | 0 (0)                              | 3 (17.6)                                  | 0 (0)                                  | .033     |
|                    |                                   | Gram-                 | 0 (0)                                 | 0 (0)                              | 3 (17.6)                                  | 2 (33.2)                               |          |
|                    |                                   | Hongos                | 0 (0)                                 | 0 (0)                              | 0 (0)                                     | 0 (0)                                  |          |
|                    | >28                               | Gram+                 | 2 (23.1)                              | 0 (0)                              | 3 (17.6)                                  | 3 (17.7)                               | .043     |
|                    |                                   | Gram-                 | 0 (0)                                 | 0 (0)                              | 0 (0)                                     | 1 (5.6)                                |          |
|                    |                                   | Hongos                | 0 (0)                                 | 0 (0)                              | 0 (0)                                     | 3 (17.7)                               |          |

Neut=neutropenia, F=frecuencia, Neut-3= grave, Neut-4=neutropenia muy grave, PCR-1=proteína C reactiva <90mg/L, PCR-2=proteína C reactiva >90mg/dl.

Al realizar la correlación entre el grado de neutropenia, nivel de PCR y desenlace vivo o muerto como se muestra en la TABLA 8, observamos que todos los pacientes que fallecieron se correlacionó con neutropenia profunda y nivel de PCR  $\geq 90$ mg/L. ( $p = .000$ ) con diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 8: Correlación entre Neutropenia, PCR y el desenlace Vivo o Muerto**

| Desenlace vivo /muerto |                                     |           |         |      |
|------------------------|-------------------------------------|-----------|---------|------|
| Diagnóstico            | Neut y PCR                          | Vivo      | Muerto  | P    |
|                        |                                     | F (%)     | F (%)   |      |
| <b>LLA</b>             | Neut-grave y PCR<90mg/L             | 13 (22.4) | 0 (0.0) | .000 |
|                        | Neut-grave y PCR $\geq 90$ mg/L     | 3 (5.1)   | 1 (1.7) |      |
|                        | Neut-muy grave y PCR<90mg/L         | 6 (10.3)  | 0 (0.0) |      |
|                        | Neut-muy grave y PCR $\geq 90$ mg/L | 20 (34.4) | 4 (6.8) |      |
| <b>LMA</b>             | Neut-grave y PCR<90mg/L             | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | .022 |
|                        | Neut-grave y PCR $\geq 90$ mg/L     | 0 (0.0)   | 0 (0.0) |      |
|                        | Neut-muy grave y PCR<90mg/L         | 2 (3.4)   | 0 (0.0) |      |
|                        | Neut-muy grave y PCR $\geq 90$ mg/L | 0 (0.0)   | 1 (1.7) |      |
| <b>Bifenotípica</b>    | Neut-grave y PCR<90mg/L             | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | .000 |
|                        | Neut-grave y PCR $\geq 90$ mg/L     | 0 (0.0)   | 0 (0)   |      |
|                        | Neut-muy grave y PCR<90mg/L         | 0 (0.0)   | 0 (0.0) |      |
|                        | Neut-muy grave y PCR $\geq 90$ mg/L | 1 (1.9)   | 0 (0.0) |      |

Neut=neutropenia, PCR=proteína C reactiva, F= frecuencia.

## **X DISCUSIÓN**

La neutropenia febril es la complicación más común en el paciente con cáncer, lo que da lugar a hospitalizaciones frecuentes y prolongadas, incrementando el costo de la atención, de la misma manera aumenta el uso de antimicrobianos de amplio espectro, aparición de resistencia antimicrobiana e incremento de sobreinfección asociada, con lo que aumenta la morbi-mortalidad de estos pacientes(20).

Los criterios diagnósticos para identificar la presencia de un evento de neutropenia febril, se encuentran bien establecidos por los órganos internacionales. De manera general el manejo de estos pacientes, se refiere como indispensable la toma obligatoria de policultivos, principalmente hemocultivo central en caso de existir dicho acceso. Como se observó en nuestros resultados, el principal sitio de toma de cultivo fué el hemocultivo central en 32.2% del total de cultivos realizados.

Conocer los gérmenes más comúnmente aislados en los eventos de neutropenia febril en nuestro hospital, tiene gran importancia para la toma de decisiones oportunamente, para el inicio de esquema antibiótico dirigido, de acuerdo al germen encontrado, lo que se traduciría en disminución de la morbi-mortalidad (15). De igual forma se sabe que en pacientes mielosuprimidos el aislamiento de gérmenes es difícil. En países desarrollados y algunos estudios de países latinoamericanos se reporta aislamiento de gérmenes alrededor del 50%. Y se refiere que para un mejor aislamiento, es muy importante el momento en que se toman las muestras para los cultivos, las cuales deben ser al ingreso del paciente, previo a la administración de antibióticos. En nuestro estudio obtuvimos aislamiento de algún germen en el 37.8%, el cual es un porcentaje bajo, al compararlo con lo reportado en estudios principalmente internacionales que refieren un aislamiento alrededor de 50% como se mencionó previamente. Por lo que podemos inferir, que nuestros resultados pudo haber influido la toma inadecuada de las muestras o fallas en el procesamiento.

Las infecciones del torrente sanguíneo son la forma más común de infección en los episodios de neutropenia febril. En nuestra población de 160 cultivos positivos

el 53.1% fueron hemocultivos, aun más alto, comparado con lo reportado en distintas series que van entre 20 y 35%(21). Es importante mencionar que en 34 eventos (8%) correspondieron a punta de catéter y de estos 24 fueron de catéter puerto, lo que somete en riesgo al paciente y conlleva a consumo vascular e incrementando el costo en la atención.

Las bacterias son los agentes etiológicos más frecuentemente involucrados en la neutropenia febril, lo cual se confirma en nuestro estudio ya que del total de cultivos positivos el 90% correspondió a aislamiento bacteriano.

Diversas publicaciones recientes han analizado el espectro de los patógenos aislados en pacientes con neutropenia febril, mostrando una tendencia al aumento de los patógenos Gram +, siendo el microorganismo aislado con mayor frecuencia el *Staphylococcus coagulasa negativa* y el *Streptococcus viridians*, en porcentajes que van desde el 57 al 80% (6). Sin embargo es importante resaltar que la mayoría de estos estudios se han realizados en países desarrollados, donde las condiciones hospitalarias son diferentes a nuestro medio. Aunque al revisar publicaciones latinoamericanas, encontramos que los agentes que se aíslan más comúnmente pertenecen al grupo de bacterias Gram – (16).

En nuestro estudio, observamos que los agentes que más comúnmente se aislaron fueron Gram– en un 58.8%, a diferencia de lo descrito en publicaciones internacionales de países desarrollados. Estas diferencias ponen en manifiesto la necesidad del conocimiento institucional de los agentes causantes de infecciones en episodios de neutropenia febril y su susceptibilidad, para orientar de manera oportuna la toma de decisiones en cuanto al inicio del tratamiento. En nuestra población como se mencionó fué mayor el aislamiento de gérmenes Gram- y de éstos predominaron: *ESCHERICHIA COLI* (22.3%), *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* (19.14%) y *ENTEROBACTER CLOACAE* (10.6%). En cuanto a las bacterias Gram+ el agente más común fue el *STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS* (48%). Respecto al aislamiento de hongos se demostró en nuestra población al igual que en otros estudios. que a mayor duración de la neutropenia profunda, mayor riesgo de infecciones por dichos agentes.

En cuanto a la Proteína C Reactiva tomamos el punto de corte de 90 mg/L, nivel establecido como predictor de gravedad y muerte, de acuerdo a los estándares internacionales, como factor de riesgo para desarrollar infección bacteriana grave (15). Observando que en nuestra población el 53.1% presentó un valor  $\geq 90$  mg/L. y que dicho valor se asoció a gravedad y mortalidad, ya que todos los pacientes que desarrollaron sepsis y ameritaron manejo en la UTIP presentaron cifras de  $PCR \geq 90$  mg/L, de igual forma, todos los pacientes que fallecieron por causa asociada a la infección (6.9%) también presentaron niveles de  $PCR \geq 90$  mg/L, por lo que podemos concluir que la PCR es un fuerte predictor de gravedad y mortalidad. La mortalidad encontrada de 6.9%, es alta al compararlo con estudios de países con altos ingresos como Estados Unidos de Norteamérica y los países Europeos, donde se reporta alrededor del 3%. Y más baja al compararlo con estudios de países latinoamericanos y algunos de otros hospitales en nuestro país.

## **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 hematológico fue la Leucemia linfoblástica aguda.
3. Los eventos de fiebre y neutropenia fueron más comunes en etapas de tratamiento de quimioterapia intensivo
4. Tuvimos un aislamiento microbiológico bajo (37.8%) en los cultivos.
5. Los gérmenes que predominaron en los cultivos positivos fueron las bacterias Gram negativas
6. A mayor duración de neutropenia profunda mayor aislamiento de hongos.
7. PCR $\geq$ 90mg/L se encontró como fuerte predictor de gravedad y mortalidad
8. La mortalidad asociada a infección fue de 6.9% mayor a la de países desarrollados y menor a la reportada en países en vías de desarrollo.

## XII BIBLIOGRAFÍA

1. SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes en México.
2. Pérez-Saldívar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Ávalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11:355. doi:10.1186/1471-2407-11-355.
3. Render A, Leukemia's, En: Lankowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 5ª edición. Londres: Elsevier; 2011. pp.518-566
4. Labardini Méndez JR. et al, Instituto Nacional de Cancerología. *Oncoguía 6* ° edición. México. 2011. pág.111 – 115
5. Zapata-Tarrés M, Klünder-Klünder M, Cicero-Oneto C, Rivera-Luna,R, Ortega-Ríos F, Velasco Cortés G, Dorantes-Acosta E. Hospital structure and its relation to survival in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Boletín Médico Hospital Infantil de México*. 2012;69(3):218-225
6. V. Rolston, 6 Jo-Anne H. Young,7 and John R. Wingard8. *Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America*. Oxford University. 2011:52.
7. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl 1):S32–7.
8. 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
9. Lehrnbecher T, Philips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia In Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30:1-11
10. Kedia S, Acharya PS, Mohammad F, Nguyen H, Asti D, et al. (2013) Infectious Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Stem Cell Res Ther* S3:002. doi:10.4172/2157-7633.S3-002

11. 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
12. Hernández Marqués, A. Lassaletta-Atienza \* , M. González-Vicent, J. Sevilla, B. Molina, M. Andi6n, M. Cormenzana, A. P6rez Mart6nez, M.A. D6az y L. Madero. Candidiasis hepatoespl6nica en pacientes hematol6gicos pedi6tricos. Anales de Pediatr6a. Barcelona. 2011;75(1):26—32
13. K6hne T. Emergencies in Pediatric Oncology, En: Imbach P, Arceci RJ, K6hne T. (eds.), Pediatric Oncology. 2a edici6n. Berl6n: Springer-Verlag: 2011. pp.191-202
14. Rend6n Garc6a Homero. Espinoza Covarrubias Gilberto. Noriega Acuaa Berenice. Criterios de Alto riesgo en Neutropenia Febril de Ni6os con leucemia Aguda Linfobl6stica. Bolet6n Cl6nico del Hospital infantil de Sonora. 2013; 30(1): 2-7.
15. Sol6s Y, 6lvarez AM, Fuentes D, De la Barra D, Avil6s CL, Becker A y cols. Agentes causantes de bacteriemia en ni6os con c6ncer 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. Mart6nez L, Davila J, Cajero A, Gonz6lez Perez R. Ni6os con c6ncer, neutropenia y fiebre. Estudio de tres a6os en el Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo, en Aguascalientes. Revista de Enfermedades Infecciones en Pediatr6a 2008; Vol. XXI;84: 104-113.
17. Ugarte-Torres A, Villasis-Keever A, Hern6ndez 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 M6xico con alta prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas. Revista de investigaci6n cl6nica 2006; Vol 58; num 6:547-554.
18. Gu6a para el manejo de neutropenia asociada a fiebre en pacientes con c6ncer posterior a quimioterapia. Revisi6n 2011. Hospital Infantil de M6xico Federico G6mez

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. Ducasse K, Fernández J, Salgado C, Álvarez A, Avilés C, Becker A y cols. Caracterización de los episodios de neutropenia febrile en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. *Rev Chilena Infectol.* 2014.; 31 (3); 333-338p.
21. Santolaya M E, Rabagliati R, Bidart T, Paya E, Gúzman A, Morales R, et al. Consenso: Manejo racional del paciente con Cáncer, Neutropenia y Fiebre. *Rev Chilena Infectol* 2005, 22;S79-S113.
22. Schmit Nadia, Palma Julia, King Alejandra, Santolaya María Elena. C reactive protein and procalcitonin levels for the diagnosis of invasive bacterial infections in allogenic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Rev Med Chilena.* 2007; 135: 982-989

**XIII ANEXOS**

(ANEXO 1)

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

**GÉRMENES MAS COMUNMENTE AISLADOS EN PACIENTES PEDIATRICOS  
CON LEUCEMIAS AGUDAS Y NEUTROPENIA FEBRIL Y SU ASOCIACION  
CON PROTEINA C REACTIVA COMO PREDICTOR DE GRAVEDAD**

NOMBRE: Expediente:  
EDAD:  
SEXO:  
DIAGNOSTICO HEMATOLOGICO:  
FASE DE TRATAMIENTO:  
FIEBRE Y NEUTROPENIA SIN SITIO ESPECÍFICO DE INFECCIÓN: ( )  
DIGNÓSTICO INFECTOLÓGICO  
DESENLACE:  
DÍAS DE ESTANCIA:  
REQUIRIÓ MANEJO EN UTIP:  
FALLECIÓ (SI) (NO) SE ASOCIÓ LA INFECCIÓN COMO CAUSA DEL MISMO  
(SI) (NO)  
CAUSA DE LA MUERTE:  
DIAS DE RESOLUCIÓN DE NEUTROPENIA:  
NEUTROPENIA PROLONGADA MENOS DE 28 DIAS ( ) MAS DE 28DIAS ( ).  
RESULTADOS DE LABORATORIO:

| Fecha | Hemoglobina | Leucocitos | Neutrófilos Totales. | Plaquetas | Proteínas C. |
|-------|-------------|------------|----------------------|-----------|--------------|
|       |             |            |                      |           |              |
|       |             |            |                      |           |              |
|       |             |            |                      |           |              |

**CULTIVOS**

| Fecha de cultivo | Sitio de la muestra | Germen aislado |
|------------------|---------------------|----------------|
|                  |                     |                |
|                  |                     |                |
|                  |                     |                |

