



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

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
PEDIATRIA**

**“MICROORGANISMOS MAS FRECUENTEMENTE AISLADOS POR
HEMOCULTIVO Y SU SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN PACIENTES
CON NEUTROPENIA FEBRIL DEL HOSPITAL PEDIATRICO MOCTEZUMA”**

TRABAJO DE INVESTIGACION: CLINICA

PRESENTADO POR: GLORIA EVELYNE GARCIA SILVERIO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN: PEDIATRIA

DIRECTOR DE TESIS: DR. REFUGIO TORRES NAVA

CIUDAD DE MÉXICO, 2018



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.

"MICROORGANISMOS MAS FRECUENTEMENTE AISLADOS MEDIANTE HEMOCULTIVO Y SU SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL DEL HOSPITAL PEDIATRICO MOCTEZUMA"

Autor: Gloria Evelyne Garcia Silverio



VoBo: Dr. Luis Ramiro Garcia Lopez

Profesor titular del curso de especialización en Pediatría



VoBo: Dr. Federico Miguel Lazcano Ramirez



SECRETARIA DE SALUD
SEDESA
CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN

Director de educación e investigación

**"MICROORGANISMOS MAS FRECUENTEMENTE AISLADOS MEDIANTE
HEMOCULTIVO Y SU SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN PACIENTES
CON NEUTROPENIA FEBRIL DEL HOSPITAL PEDIATRICO MOCTEZUMA"**

Autor: Gloria Evelyne Garcia Silverio



VoBo: Dr. Refugio Torres Nava

Jefe de servicio de Oncología del Hospital Pediátrico Moctezuma

AGRADECIMIENTOS

A mi Dios...

Por su generosidad, por darme muchas veces más de lo que merezco, por ser mi confidente y por amarme como soy...

A mis padres...

Por el maravilloso don de la vida, por ser predicadores de honestidad y lucha, porque sin ustedes ninguno de mis sueños sería posible...

A mis hermanos...

Por ser mi motor y razón de vida a cada segundo, por ponerme alegría aun cuando no lo entienda, por creer en mí y darme valor...

A ti...

Por tanto cariño, por dejarme escapar a mi lugar seguro e inyectarme de ilusiones desde el primer día que te vi...

A mis amigos...

Contados con mi mano derecha, por dejarme estar ausente y aun así revivirme con su apoyo, por no dejarme desprender los pies del suelo...
En especial a mis hermanos de Pediatría por dejarme compartir y celebrar mis aciertos, así como llorar las más profundas tristezas, por el honor de trabajar a su lado mientras nos convertimos en una segunda familia...

Al Dr. Refugio Torres Nava y a mis maestros...

Gracias Dr. por dejarme conocer un mundo maravilloso de donde aferrarme cuando creí haberme perdido y aun así confiar en mí; por ser la definición y ejemplo del conocimiento y la humanidad en mi carrera...

Gracias a todos esos grandes médicos que creyeron en mí y que no creyeron, para dejarme convencerlos de que la salud de los niños es mi vocación, cuidaré cada una de sus palabras y enseñanzas para que crezcan grandes frutos en mí...

A mi casa de estudios...

Por haberme formado una mente crítica y darme además las oportunidades de dejarla volar desde hace 12 años. Y gracias a todos aquellos lugares que se volvieron recintos de enseñanza en especial al Hospital Pediátrico de Iztapalapa, al Hospital Pediátrico de Moctezuma y a todos los compañeros que laboran ahí y que cumplen su parte en este objetivo común; gracias por hacerme sentir en mi segundo hogar...

Una vez más gracias Dios...

Por mostrarme lo hermoso de tu inocencia y dejarme cuidar de ella a través del alma de un niño...

*“A todos los niños que conocí y aquellos que no he conocido,
quienes luchan a través de los días grises y me enseñan que hay vida
antes de la muerte...”*

Y.S.G.S

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

- Antecedentes 1
- Planteamiento del problema 12
- Justificación 12
- Objetivos 13

MATERIAL Y MÉTODOS 15

RESULTADOS 19

- Análisis de resultados 28

DISCUSIÓN 36

CONCLUSIONES 41

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 43

ANEXOS 46

RESÚMEN

En el hospital Pediátrico Moctezuma, como centro de referencia en el centro del país para el diagnóstico y tratamiento de niños con cáncer la mortalidad de los pacientes es aún mayor del 50% y está asociada a las complicaciones de la patología neoplásica y no a la evolución pura de la enfermedad per se; teniendo a la fiebre y neutropenia en primer lugar.

Es por esto que cobra gran importancia el estudio sistemático de cada evento con el fin de mejorar los puntos débiles al momento del diagnóstico, de tener en cuenta que microorganismos están frecuentemente asociados a estos eventos y la diferencia de ellos dentro y fuera del hospital, mejorando así las líneas de tratamiento empírico y disminuyendo la aparición de microorganismos multirresistentes. El Hemocultivo toma entonces gran importancia dentro del desarrollo del presente trabajo, siendo el estudio bacteriológico de elección e inicial en todos estos pacientes. Se estudiaron entonces todos los casos de neutropenia febril presentados durante el periodo de enero a junio del año 2017 tomándose en cuenta las características evolutivas desde el inicio del evento hasta el momento del diagnóstico, el apego a las guías internacionales de diagnóstico y tratamiento, y el desenlace de cada evento, teniendo como centro principal de observación al resultado de hemocultivos y la coincidencia entre el manejo instaurado y la sensibilidad antimicrobiana reportada.

Es importante destacar el pequeño porcentaje de pacientes que aún se encuentran sin estudio inicial de hemocultivo lo cual limita el éxito de este estudio y disminuye la posibilidad de éxito del tratamiento específico en el futuro. El aislamiento de gérmenes mediante esta técnica bacteriológica sigue siendo limitada y operador dependiente, lo que le otorga una sensibilidad alta pero no así especificidad en pacientes con riesgo de infección grave. Los cultivos que resultaron positivos en este periodo pertenecieron mayormente a pacientes con estancia intrahospitalaria prolongada, al momento del diagnóstico o durante la etapa intensiva de quimioterapia, se asociaron a un foco infeccioso grave, con gérmenes en su mayoría Gram negativos u hongos, con alto grado de resistencia al tratamiento inicial y con un porcentaje alto de mortalidad durante el evento.

Es necesario darle aún mayor importancia a este tipo de complicaciones, educar a los padres o tutores para la atención oportuna, al médico de primer contacto que no retarde el protocolo de estudio y tratamiento una vez instaurado el diagnóstico y la unificación de criterios para la clasificación de pacientes que verdaderamente requieran tratamiento intrahospitalario evitando la exposición a infecciones asociadas a los cuidados de la salud, con un desenlace potencialmente fatal.

Palabras clave: fiebre, neutropenia, hemocultivo, oncología pediátrica.

1. INTRODUCCION.

1. Antecedentes

Los episodios de fiebre y neutropenia son importantes en los pacientes oncológicos por su frecuencia y por ser una de las principales causas de morbimortalidad.

La importancia del estudio de la fiebre en este tipo de pacientes radica en la disminución de la respuesta inflamatoria que presentan; por ello otros síntomas y signos de infección son mínimo, quedando la fiebre como único y primer signo de infección.

El manejo terapéutico habitual del niño con cáncer y neutropenia febril estuvo por muchos años basado en una hospitalización precoz e inicio de tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro, cuya duración dependía de la resolución del cuadro febril y la recuperación medular. (4) Esta conducta agresiva se basa en que aproximadamente 1/3 de los episodios de NF en niños se asocia con bacteriemia y otro 30% con infecciones bacterianas de distinta localización, todas ellas con una mortalidad global cercana al 10% y con una importante morbilidad. Además de influir en la morbimortalidad, es causa importante de retraso en los protocolos de quimioterapia. Esta estrategia de manejo agresiva es adecuada para un grupo de los pacientes con neutropenia febril, pero inapropiada para un importante número de pacientes, considerando que las hospitalizaciones prolongadas y el uso de antimicrobianos de amplio espectro conlleva numerosos efectos adversos como la toxicidad propia de los antimicrobianos, emergencia de cepas resistentes, mayor riesgo de infecciones nosocomiales y de infecciones fúngicas, las repercusiones en la calidad de vida de estos pacientes y sus familias, y por último un alto costo hospitalario y para el estado. (6)

Para que la cobertura antibiótica empírica sea lo mas adecuada posible es fundamental conocer la epidemiología y sensibilidad de los gérmenes infectantes en cada centro, pues los microorganismos aislados corresponden en la mitad de los casos a gérmenes adquiridos en el hospital.

El manejo terapéutico habitual del niño con cáncer y neutropenia febril estuvo por muchos años basado en una hospitalización precoz e inicio de tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro, cuya duración dependía de la resolución del cuadro febril y la recuperación medular. (4) Esta conducta agresiva se basa en que aproximadamente 1/3 de los episodios de NF en niños se asocia con bacteriemia y otro 30% con infecciones bacterianas de distinta localización, todas ellas con una mortalidad global cercana al 10% y con una importante morbilidad. Además de influir en la morbimortalidad, es causa importante de retraso en los protocolos de quimioterapia. Esta estrategia de manejo agresiva es adecuada para un grupo de los pacientes con neutropenia febril, pero inapropiada para un importante número de pacientes, considerando que las hospitalizaciones prolongadas y el uso de antimicrobianos de amplio espectro conlleva numerosos efectos adversos como la toxicidad propia de los antimicrobianos, emergencia de cepas resistentes, mayor riesgo de infecciones nosocomiales y de infecciones fúngicas, las repercusiones en la calidad de vida de estos pacientes y sus familias, y por último un alto costo hospitalario y para el estado. (6)

El niño oncológico en tratamiento quimioterápico se encuentra en un estado de inmunosupresión que le predispone a adquirir infecciones graves.

La alteración cuantitativa y funcional de la serie granulocítica y del sistema monocito-macrófago, la rotura anatómica de la piel y mucosas, el cambio de la flora intestinal y la alteración de la respuesta inmune humoral y celular son entre otros, los principales factores predisponentes.

La neutropenia es uno de los factores mas importantes de influye tanto en la adquisición de la infección como en su evolución posterior. Bodey y col. Fueron los primeros en demostrar la relación cuantitativa existente entre granulocitopenia y desarrollo de infección grave en pacientes con leucemia aguda. Demostraron que el riesgo de padecer una infección grave dependía de la severidad, evolución y duración de la neutropenia.

En relación con la severidad los pacientes con recuento de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ tienen mayor riesgo de padecer infección grave, siendo un subgrupo especial con riesgo aun más elevado los que presentaban neutrófilos $< 100/\text{mm}^3$. En relación con la evolución si el recuento de neutrófilos durante la infección tendía a bajar, aumentaba la probabilidad de padecer una infección grave. Y en cuanto a la duración si la neutropenia persistía más de dos semanas, el riesgo de infección era del 50%, siendo del 80%, si persistía 3 semanas y del 100% si persistía 5 semanas. Además de neutropenia la quimioterapia provoca alteración funcional de la serie granulocítica y del sistema mononuclear-macrofágico, todo ello se traduce en riesgo elevado de infecciones bacterianas y fúngicas.

La integridad de la piel y mucosas constituye la primera barrera defensiva contra la infección exógena y endógena. La mucosa del tracto gastrointestinal está dañada en la mayoría de los pacientes por efecto de la quimioterapia, constituyendo una de las principales puertas de entradas para la infección. Más del 80% de las infecciones microbiológicamente documentadas son causadas por gérmenes que forman parte de la microflora endógena y, aproximadamente, la mitad de estos gérmenes son adquiridos en el hospital. Esta microflora endógena cambia durante la hospitalización y se modifica aún mas cuando se administran antibióticos de amplio espectro que destrozan la flora anaerobia potencialmente beneficiosa. Por este motivo, tiene especial interés la descontaminación intestinal y establecer una política antibiótica adecuada, conociendo los gérmenes que causan infección en los pacientes de cada centro.

Las agresiones a la integridad cutánea con catéteres intravenosos tunelizados en el tejido subcutáneo, las frecuentes punciones venosas, biopsias de médula ósea son también, en parte, responsable del elevado número de infecciones por Gram positivos.

Se concluye entonces que la presencia de un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 céls/mm³ o < 1.000 céls/mm³ cuando se predice una caída a una cifra < 500 céls/mm³ en las 24 ó 48 horas siguientes, y fiebre que para el caso se considera como un registro único de temperatura axilar $\geq 38,5$ °C o dos mediciones ≥ 38 °C con una separación, entre ambas determinaciones, de al menos una hora, se considera Neutropenia febril (NF).

En los últimos años se ha puesto énfasis en clasificar a los pacientes con NF en grupos de alto y bajo riesgo de desarrollar infección bacteriana invasiva con el objetivo de ofrecer un enfoque terapéutico más racional y proporcionado a la de la NF, y así evitar los efectos adversos de las hospitalizaciones prolongadas y el uso indiscriminado de antimicrobianos.⁸ Rackoff & cols, intentaron identificar factores que pudieran predecir el riesgo de bacteremia en niños con NF al 5 ingreso hospitalario, es así, como en una serie de 115 episodios de NF, concluyeron que con la medición de 2 parámetros de ingreso: cifra de temperatura y recuento de monocitos, su población se podía diferenciar en niños de alto, medio y bajo riesgo de bacteriemia (5) El primer trabajo concluyó que un conteo absoluto de neutrófilos < 200 /mm³, el presentar una leucemia, y el estar sometido a quimioterapia de inducción eran los factores de riesgo más fuertemente asociados a la presencia de infección bacteriana invasiva 5. Klaasen & cols, midieron el riesgo de "infección bacteriana significativa" en una serie de 227 episodios de NF en niños con cáncer, concluyendo que los siguientes parámetros de ingreso: monocitos ≥ 100 /mm³, radiografía de tórax normal y ausencia de comorbilidad, se relacionaban con bajo riesgo de infección bacteriana significativa (10% o menos). (4) Otro estudio realizado en

Chile mostró que 5 parámetros clínicos y de laboratorio detectables al momento de la primera consulta, eran factores de riesgo independientes asociados a un riesgo significativamente mayor de infección bacteriana invasiva, los cuales en orden de significancia fueron: 1) nivel sérico de PCR >90 mg/L, 2) hipotensión al momento del ingreso, 3) recaída de leucemia como tipo de cáncer, 4) recuento de plaquetas <50.000/mm³, y 5) intervalo de tiempo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre mayor de 7 días. (7) En este estudio se observó que no tener factores de riesgo al momento del ingreso se asoció con infección bacteriana invasiva en 2% de los casos, tener un factor de riesgo al momento del ingreso se asoció con infección bacteriana invasiva en 17%, siempre que ese factor de riesgo fuera PCR >90 mg/l, hipotensión o recaída de leucemia, tener 2, 3, 4 ó 5 factores de riesgo se asoció a infección bacteriana invasiva en 48, 75 y 100% de los episodios respectivamente. De acuerdo a la literatura, pueden ser considerados NF de alto riesgo aquellos pacientes con dos o más factores de riesgo como conteo absoluto de neutrófilos menor de 500/mm³, proyección de la duración del episodio de neutropenia febril mayor de 7 días (en base al término del último ciclo de quimioterapia), leucemia aguda en tratamiento intensivo, fiebre mayor de 39°C, PCR mayor de 90 mg/L, presencia de catéter central o implantable, signos de mucositis y/o colitis grave, y signos de sepsis. 8 Una vez clasificados los pacientes se han ensayado distintas estrategias para su manejo más racional, como tratamientos antimicrobianos acortados, altas precoces, terapia antimicrobiana oral y manejo ambulatorio. (8) Hay coincidencia en la literatura respecto a que cualquier estrategia selectiva de manejo tiene la clave de su éxito en una acuciosa definición de grupos de riesgo. Se describen diversos tratamientos antimicrobianos empíricos basados en la microbiología aislada en este tipo de pacientes y en la epidemiología local de cada centro.

El instrumento más ampliamente utilizado actualmente con la finalidad de estraficar el riesgo es la puntuación MASCC, que permite al clínico valorar el

riesgo del paciente de una manera rápida y objetiva, aun sin conocer la enfermedad oncológica de base. Se utiliza una serie de criterios a los cuales se les da una puntuación y al final se suman (tabla 1). los pacientes con una puntuación mayor o igual a 21 son considerados de bajo riesgo, ya que la tasa de complicaciones serias es de aproximadamente el 6% y la mortalidad del 1%. Estos pacientes pueden ser tratados de una manera menos intensiva con antibióticos orales, egreso temprano o inclusive con tratamiento ambulatorio. (Ver tabla 1)

Dentro de los patógenos más comúnmente aislados en hemocultivos según reportes realizados desde 1980 en adelante son los Gram positivos con porcentajes de hasta 62% al 76% comparado con 14% al 22% de los aislamientos de Gram negativos¹², en contraste con lo que ocurría previo a estas fechas donde los aislamientos de microorganismos Gram negativos eran más comunes (14).

Como se había mencionado, el abordaje inicial del paciente con NF se basa, de manera general, en su clasificación del MASCC, (1) Los principales abordajes se realizan con antibióticos, antifúngicos, antivirales, factores de crecimiento mieloide y biosimilares. Aproximadamente el 85% de las infecciones bacterianas en este grupo de pacientes son causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.* y *Pseudomonas aeruginosa* (gramnegativos), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus viridians* (grampositivos). Pese a que la incidencia de bacteremia se sigue manteniendo estable en pacientes con neutropenia, el espectro de gérmenes responsables ha cambiado obedeciendo a la aparición de nuevos tratamientos quimioterápicos, mayor intensidad de tratamiento y con ello mayor intensidad y duración de la neutropenia, uso de profilaxis antimicrobiana, mayor uso de catéteres venosos centrales, mayor número de procedimientos invasores y mayor tiempo de estancia intrahospitalaria. (Ver tabla 2)

Las infecciones específicas del enfermo granulocitopénico son de origen endógeno: los bacilos Gram negativos de la familia de las enterobacterias son predominantes. Estos provienen, fundamentalmente del tracto digestivo; su paso a la sangre se produce a través de la mucosa digestiva, favorecido por la mucositis secundaria a quimioterapia. Pese a que su incidencia va en disminución, los gérmenes predominantes con *E. Coli* y *K. Pneumoniae*; así mismo la incidencia de *P. Aeruginosa* ha ido disminuyendo, aunque su aparición de socia con morbilidad elevada, en contraste la incidencia de infecciones debidas a otros Gram negativos como *Serratia spp.*, *E. Cloacae*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia* va en aumento lo cual se puede atribuir al uso de cefalosporinas de 3a generación y carbapenémicos de amplio espectro durante el inicio del tratamiento empírico.

La incidencia de enterococo también ha aumentado. Se ha considerado invasor secundario acompañante de otros patógenos, sin embargo en la actualidad se ha encontrado como patógeno primario.

Las micosis invasivas han comenzado a ser un problema serio especialmente en pacientes con neutropenia prolongada. Se han reportado estudios donde la fungemia se dobló como causa de infección nosocomial hasta en un 10%, incluso en diagnósticos tardíos.

La *C.albicans* es la especie más comúnmente aislada en el huésped inmunosuprimido seguida de *C.tropicalis*. Otras menos frecuentes son *C.cruzei*, *C.glabrata* y la *C.parapsilosis*; estas dos últimas suelen causar infección en pacientes con catéter central y que reciben alimentación parenteral. El empleo de antifúngicos profilácticos frente a los que son resistentes se asocia al aumento en su incidencia.

Incluso se ha reportado un aumento en la frecuencia de las candidiasis crónicas en forma de candidiasis hepato-esplénica; en pacientes con enfermedades hematológicas malignas. Debe sospecharse en todo paciente con fiebre

persistente aun con neutropenia recuperada, con elevación de fosfatasa alcalina. Se deben solicitar estudios de imagen para descartar abscesos profundos en forma de “ojo de buey”.

Cabe también hacer mención el aumento en el porcentaje del total de episodios septicémicos de origen polimicrobiano hasta en un 23%.

En cuanto al cambio en el espectro de los organismos infectantes se ha acompañado de un cambio de su sensibilidad antibiótica, que no es propio de las unidades de oncología sino de todo el ámbito intrahospitalario y va paralelo al uso mayoritario de los agentes antimicrobianos. Actualmente se observa entonces:

- *S. Aureus* y *epidermidis* resistentes a penicilinas semi-sintéticas, aminoglucósidos, TMP-SMX y quinolonas.
- *Enterococcus spp.* Multirresistentes.
- *S. pneumoniae* y *viridans* resistentes a penicilina
- Gram negativos, especialmente *Pseudomonas spp.* *Klebsiella spp.* Y *Enterobacter spp.* resistentes a aminoglucosidos y betalactamicos.

Las implicaciones clínicas de la resistencia a glicopépticos son muy graves ya que desde el punto de vista terapéutico quedarían pocas alternativas lo que obliga al estudio in-vitro de nuevas opciones farmacológicas, que actualmente no se han estudiado in vivo.

Otro de los gérmenes cuyo patrón de sensibilidad antibiótica está cambiando es el enterococo cuya incidencia ha aumentado como agente primario de infección. Los enterococos tienen resistencia intrínseca a ciertos antibióticos que les hace poco sensibles a cefalosporinas, TMPSMX, imipenem y aminoglucósidos. Además han surgido enterococos productores de betalactamasas y por tanto resistentes a penicilina y ampicilina y han comenzado a presentar sorprendente habilidad para adquirir resistencia frente a tetraciclinas, macrólidos, aminoglucósidos y glicopépticos, de modo que algunos se han convertido en

cepas multirresistentes.

Los virus que infectan a estos pacientes con mas frecuencia son los del grupo herpes (simple, varicela-zóster y citomegalovirus).

Las infecciones causadas por herpes simple son las mas frecuentes y suelen deberse a reactivación viral. Se manifiesta clínicamente como mucositis grave con o sin esofagitis. La incidencia es elevada, se ha observado que hasta de un 85% por medio de aislamiento en cultivo. Esta infección predispone a la colonización bacteriana y/o fúngica, e incluso favorecer la aparición de bacteriemia. La viremia y diseminación visceral es poco frecuente.

La infección primaria por varicela zóster ocurre si el paciente seronegativo contacta con el virus. Puede dar lugar a un cuadro de varicela grave diseminada con afectación visceral, si bien en la actualidad la mortalidad es escasa gracias al aciclovir.

El citomegalovirus rara vez produce infecciones graves.

Otro grupo que afecta a estos pacientes son los virus respiratorios, entre ellos, el sincitial respiratorio y el adenovirus son los que producen cuadros mas graves.

Aproximadamente en un 40% de los episodios de fiebre y neutropenia no se encuentran manifestaciones clínicas de infección, salvo la fiebre, hasta en un 30% se pueden encontrar signos clínicos de infección que nos pueden ayudar a sospechar del germen causal. El foco clínico de infección mas frecuentemente asociado a eventos de fiebre y neutropenia se encuentra en boca, faringe, tracto respiratorio, piel, tejidos blandos incluyendo infección asociada a catéter contrastando con los focos gastrointestinales que son la mayor parte de los orígenes de bacteremias, afortunadamente, no siendo los mas frecuentes.

El esquema antimicrobiano inicial recomendado debe ser de amplio espectro y tener actividad contra *Pseudomonas*: cefalosporina de tercera o cuarta generación (ceftazidima, cefepima), piperacilina-tazobactam o carbapenémicos

(meropenem, imipenem-cilastatina)⁸. En ocasiones, es necesario adicionar otro fármaco, en especial en pacientes graves con insuficiencia orgánica múltiple o que tengan una infección que requiera la administración de algún antibiótico específico. Los aminoglucósidos son una excelente opción para el tratamiento combinado, por su sinergia contra gérmenes gramnegativos y algunos grampositivos, con menor riesgo de resistencia. La reevaluación del tratamiento establecido debe realizarse entre los 2 y los 4 días de haber iniciado el tratamiento empírico. Igualmente, la decisión de modificar el tratamiento antibiótico inicial debe ser guiada por datos clínicos y microbiológicos. El esquema inicial debe modificarse de acuerdo con los resultados de los cultivos o el sitio de infección. Si la fiebre persiste en un paciente cuya condición es estable, no se requiere hacer ajustes. En el caso de pacientes hemodinámicamente inestables con fiebre, el esquema antimicrobiano debe ampliarse contra bacterias anaeróbicas y hongos. Se debe considerar el uso de antimicóticos empíricos en pacientes de alto riesgo con fiebre persistente después de 4-7 días de antibiótico de amplio espectro y sin existir un foco infeccioso evidente.⁸ En pacientes con infección documentada la duración del tratamiento se basa en el organismo aislado y el sitio de infección, el mismo que debe continuar hasta la recuperación de la neutropenia ($CAU \geq 500$ células/mm³). En pacientes con NF de etiología no identificada se considera adecuado continuar la antibioticoterapia hasta que el paciente se encuentre afebril por 2 días y la cuenta de neutrófilos esté por encima de las 500 células/mm³.⁸ Antifúngicos Las infecciones fúngicas son una posibilidad en el paciente neutropénico. Si bien el uso de antimicóticos no está descrito en el tratamiento inicial de pacientes con NF, se debe considerar su uso en ellos y que en el cuarto día de tratamiento antibiótico persisten febriles, aunque generalmente el uso de antimicóticos se inicia entre los 7 y 10 días tras haber iniciado el tratamiento antibiótico inicial.¹¹ Asimismo, existen otros criterios para considerar al paciente como de alto riesgo para presentar una infección fúngica, que deben tomarse en cuenta al valorar al paciente con NF como: neutropenia

que dure > 10 días, pacientes tratados con trasplante de médula ósea alogénico y paciente con uso de esteroides a dosis altas. El antifúngico a prescribir como tratamiento empírico debe tener actividad demostrada contra los hongos con mayor posibilidad de infectar al paciente neutropénico, como *Candida sp.* y *Aspergillus sp.* El tratamiento debe mantenerse hasta la recuperación de las cifras de neutrófilos, así como acorde con la respuesta del paciente. En algunos casos puede prolongarse hasta por 14 días. Antivirales Tanto en la práctica clínica como en la mayor parte de las guías el acercamiento inicial al paciente con NF se centra en microorganismos bacterianos y fúngicos; sin embargo, se considera que los virus podrían ser entre la segunda y la tercera causa de infección en el paciente con neutropenia, en especial en enfermedades hematológicas como leucemia aguda mieloide, leucemia linfoblástica aguda en recaída, síndrome mielodisplásico y los pacientes que reciben un trasplante de médula ósea.¹¹ El tratamiento empírico con antivirales usualmente no está indicado en el manejo de pacientes con NF, pero existen pautas específicas para su uso en la profilaxis. El uso de aciclovir profiláctico debe implementarse en pacientes seropositivos para virus del herpes simple, y que estén recibiendo un trasplante de médula ósea, ya sea alogénico o autólogo y en pacientes con leucemia aguda bajo terapia de inducción o reinducción⁸. Todos los pacientes con enfermedad hemato-oncológica y sus contactos familiares deben ser vacunados contra la influenza con la vacuna de virus inactivados de manera anual. Se recomienda que en los pacientes con síntomas respiratorios ---- incluidos tos y congestión nasal o en los que se encuentra un infiltrado en la radiografía de tórax---- se realice exudado nasofaríngeo y que la muestra se procese por PCR, cultivo o ensayo directo de antígenos para virus respiratorios (influenza, parainfluenza, adenovirus, VSR y metapneumovirus)⁸. Los pacientes neutropénicos infectados con estos virus respiratorios pueden estar afebriles. Por esto, pueden faltar los síntomas «clásicos». Si la sospecha es influenza por epidemiología se puede iniciar tratamiento empírico con agentes anti-influenza como oseltamivir y zanamivir⁸.

En función de la clínica y de los gérmenes identificados durante la evolución de los episodios febriles se habrá de añadir o modificar el régimen de tratamiento empírico, se elaboraron las recomendaciones que se resumen en los algoritmos 1 al 4. (Ver anexo)

2. Planteamiento del problema

Como hemos visto la neutropenia febril sigue siendo la principal complicación durante el tratamiento intensivo del cáncer, como lo es el Hospital Pediátrico Moctezuma, con un alta tasa de mortalidad pese a los avances en el tratamiento; que, con la finalidad de disminuir la exposición a antibióticos de amplio espectro y la estancia intrahospitalaria prolongada como principales factores de riesgo asociados a complicaciones durante la evolución de la enfermedad, se han estandarizado. Siendo así cobra vital importancia el estudio de los agentes infecciosos más frecuentes de cada centro de tratamiento, donde el hemocultivo como técnica de aislamiento inicial en todos los pacientes cobra gran trascendencia; permitiendo en el futuro el inicio de una terapia empírica dirigida y con mayor tasa de éxito; por lo que se planteó el siguiente cuestionamiento.

¿Cuáles son los microorganismos más frecuentemente aislados mediante hemocultivo y cuál es su sensibilidad antimicrobiana, en pacientes con neutropenia febril en el servicio de oncología del Hospital Pediátrico Moctezuma?

3. Justificación

Los pacientes onco-hematológicos aumentan su incidencia hasta en un 40% en los últimos 5 años y con ellos la posibilidad de presentar complicaciones, en este contexto el cáncer infantil en México se convierte en un problema de salud pública con una mortalidad de hasta el 50% la cual se asocia a la presencia de comorbilidades durante la evolución natural de la patología neoplásica.

La neutropenia febril representa la principal causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes en tratamiento intensivo del cáncer; se estima que aproximadamente por cada 30 días de neutropenia un paciente presenta 0.76 episodios de fiebre asociada, otorgando un riesgo de mortalidad acumulativo por cada nuevo episodio del 11%. Pese a los avances en las líneas de tratamiento el éxito del mismo se basa en el inicio precoz de la antibioticoterapia de forma empírica utilizando esquemas que cubran los microorganismos mas frecuentemente asociados a procesos infeccioso graves en este tipo de pacientes, por lo que es importante conocer los agentes infecciosos propios de cada centro así como su sensibilidad antimicrobiana.

Las complicaciones en estos pacientes además de disminuir la sobrevida de los mismos implica un impacto en los sistemas de salud que se encargan de darles tratamiento, ampliando los días de estancia intrahospitalaria y con ello los costos del tratamiento, se expone a los pacientes a mas complicaciones asociadas a los cuidados de la salud y se merma la estabilidad económica y social de los núcleos de apoyo durante estos eventos.

No se reconocen en el hospital Pediátrico Moctezuma estudios previos enfocados a la sensibilidad antimicrobiana de los agentes mas comúnmente aislados en estos pacientes, lo cual basado en la literatura internacional permitiría instaurar esquemas de tratamiento dirigidos y por tanto de mayor eficacia.

4. Objetivos

El presente trabajo se basó en el siguiente objetivo general: Identificar los microorganismos mas frecuentemente aislados por medio de hemocultivo en los pacientes con neutropenia febril y su sensibilidad antimicrobiana en el Hospital Pediátrico Moctezuma en el periodo de enero a junio de 2017. Y de él se desprendieron los siguientes objetivos específicos.

1. Identificar la frecuencia del diagnóstico de neutropenia febril en los pacientes onco-hematológicos.
2. Conocer el número de días con sintomatología previos al inicio del tratamiento.
3. Identificar la severidad de la neutropenia al momento del diagnóstico.
4. Identificar la morbimortalidad de los pacientes con neutropenia febril.
5. Conocer los microorganismos aislados con mas frecuencia mediante hemocultivos y la sensibilidad antimicrobiana reportada
6. Determinar el tiempo de hospitalización que requirieron los pacientes con neutropenia febril.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal y retrospectivo de los expedientes de los pacientes del servicio de Oncología del Hospital Pediátrico de Moctezuma que presentaron eventos de neutropenia febril durante el periodo de enero a junio del año en curso. Se estudiaron todos los eventos de neutropenia febril reportados; más de un evento por paciente en algunos casos, incluidos pacientes de todas las edades pediátricas (menores de 18 años), sin distinción de género y que tuvieran reporte asentado dentro del expediente de la toma de hemocultivo correspondiente a dicho evento.

Se excluyeron los casos reportados en expedientes que no fueron encontrados o que se encontraran incompletos, así como aquellos casos que no tuvieran reporte asentado en el expediente o localizable en laboratorio de hemocultivo tomado durante el evento de neutropenia febril estudiado.

Se eliminaron los casos de neutropenia febril con reporte de hemocultivo positivo a *S. Epidermidis*, sin evidencia asentada en expediente clínico de datos de inestabilidad hemodinámica, respuesta inflamatoria y/o sepsis grave; dado el riesgo de contaminación de cultivo, y que disminuya la posibilidad de un resultado estadístico comparable a los datos ya descritos en la bibliografía estudiada.

Para la selección de la muestra estudiada se llevó a cabo inicialmente un censo de los registros estadísticos de pacientes ingresados al servicio durante el periodo estudiado y que tuvieran diagnóstico de Neutropenia febril como diagnóstico de ingreso o egreso, se cotejaron dichos registros con los realizados por el servicio de enfermería en sala, donde se incluyeron en dicho censo los pacientes que requirieron más de 4 días de estancia intrahospitalaria o que fueron trasladados al servicio de Terapia Intensiva para el estudio de posibles eventos durante su estancia.

Una vez identificados los eventos de neutropenia febril se aplicó el formato de captura de datos (anexo 1) donde se recabaron los datos de identificación del expediente estudiado, los datos de identificación del paciente con impacto estadístico; edad, sexo, diagnóstico de base, los datos que caracterizan el evento febril estudiado como lo es el tiempo de evolución, los síntomas que acompañan al evento además de la fiebre, última dosis de quimioterapia, biometría hemática diagnóstica, PCR como dato asociado a infección grave, hemocultivo inicial del evento y reporte de antibiograma considerando como primera opción el fármaco con menor concentración media inhibitoria y por último los días de estancia intrahospitalaria que abarquen dicho evento.

Se eliminaron los registros que no se encontraron disponibles en archivo, así como los expedientes que se encontraran incompletos, en este punto del estudio resultó necesario la consulta de los registros de laboratorio sobre todos los hemocultivos de los pacientes del servicio de Oncología durante el periodo estudiado ya que en algunos casos se asienta en el expediente la toma del estudio pero no se cuenta con reporte oficial, dificultando el estudio.

Se evaluaron todos los eventos de neutropenia febril reportados en dichos expedientes que correspondieran al periodo de estudio, descargando dichos datos en Hoja de cálculo Excel, de donde posteriormente se graficaron los mismos enfatizando en la comparación entre género, frecuencia del evento entre pacientes con neoplasias hematológicas y otros tumores sólidos, asociación entre días de evolución previos al diagnóstico y complicaciones, patologías asociadas a los eventos de neutropenia febril, si existió o no la toma de hemocultivo inicial, el conteo de neutrófilos al momento del diagnóstico, se tomó en cuenta el valor de PCR inicial como dato importante durante la toma de decisiones en cuanto a la escala antimicrobiana o la suspensión de la misma dentro de la unidad, se analizaron los resultados de hemocultivo positivos y negativos así como sus características lugar de la toma, microorganismo

aislado en caso de ser positivo, antibiótico de elección basado en el que contara con una concentración mínima inhibitoria más baja y se evaluaron los días de estancia intrahospitalaria que requirieron todos los pacientes. Para el análisis de resultados se utilizaron tablas de frecuencias, porcentajes de media, moda y mediana, cálculo estadístico de promedio, obteniendo así gráficas representativas de 2 dimensiones. Los datos estudiados se resúmen en las siguientes variables:

VARIABLE / CATEGORÍA (Índice-indicador/criterio - constructo)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Edad	Control	Tiempo trascurrido a partir del nacimiento a la fecha de estudio.	Cuantitativa discreta	años
Sexo	Control	Categoría de un individuo basada en los cromosomas sexuales y características fenotípicas en cuanto a su papel reproductivo.	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Neutropenia febril	compleja	<p>Conteo total de neutrófilos menor de 500 que se espere disminuya a menor de 500 en las próximas 48 hrs o</p> <p>conteo total de neutrófilos menor de 500 asociado a un pico febril mayor de 38.3 ° o mayor de 38° por al menos una hora</p>	Cuantitativa continua	IDSA 2012

Tiempo de evolución	compleja	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico	Cuantitativa discreta	horas
Bacteremia	compleja	Presencia de bacterias en el torrente sanguíneo	Cualitativa nominal	Positivo negativo
Germen aislado	compleja	Microorganismo (bacteria, virus, hongo, parásito) capaz de producir enfermedad	Cualitativa nominal	sp.
Comorbilidad	compleja	Presencia de otro trastorno o enfermedad asociada al motivo de ingreso y que puede empeorar la evolución	cualitativa nominal	CIE-10
Días de estancia intrahospitalaria	compleja	Tiempo transcurrido del momento del ingreso hasta su egreso	Cuantitativa discreta	días
muerte	compleja	Efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo	Cualitativa nominal	Si no
Sensibilidad antimicrobiana	compleja	Capacidad de respuesta a la aplicación in-vitro de determinados agentes antimicrobianos	Cuantitativa continua	Concentración media inhibitoria

3. RESULTADOS

Se estudiaron los expedientes de 83 pacientes hospitalizados en el servicio de oncología durante el periodo de enero a junio de 2017 los cuales presentaron en su totalidad 126 eventos de neutropenia febril, utilizando los criterios de eliminación y exclusión previamente descritos.

Resulta estadísticamente significativo que el 33% de los registros resultó de pacientes de sexo masculino, aunado al aproximadamente el 66% de pacientes del sexo femenino que presentaron dichos eventos y que conforman nuestra muestra, de la totalidad de casos estudiados se encuentran reportes en todas las edades pediátricas, siendo los pacientes más jóvenes de un año de edad e incluyendo a pacientes de 17 años como aquellos de mayor edad, siendo más frecuente el estudio de pacientes en edad escolar (6-12 años) en ambos sexos.

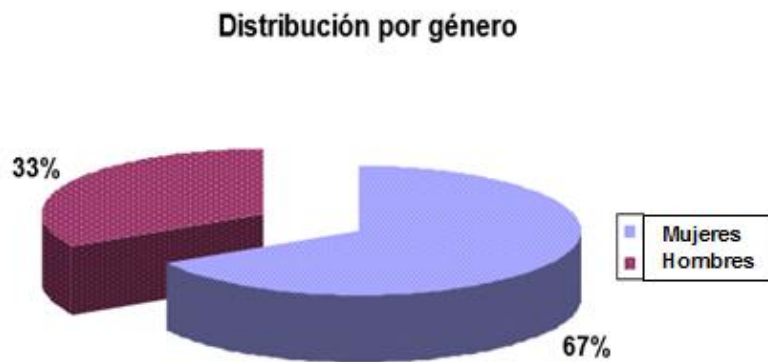


Gráfico 1. Distribución por género de los registros que presentaron Neutropenia febril durante el periodo de enero-junio 2017

Distribución por edad.

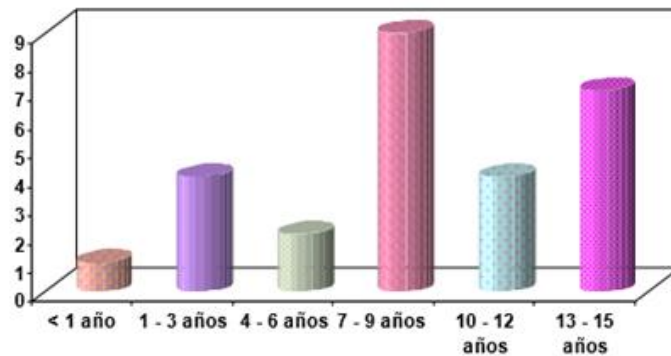


Gráfico 2. Distribución por edad de los registros que presentaron Neutropenia febril durante el periodo de enero-junio 2017.

De la totalidad de casos estudiados mediante expediente clínico entre el 8-9% corresponden a pacientes con diagnóstico de tumores sólidos, siendo el más frecuente el Tumor de Wilms, de los casos restantes entre el 14 y 15% se corresponden con Leucemia Mieloide Aguda en todas sus variantes, teniendo mayor frecuencia la variedad M3 (Promielocítica aguda).

Aproximadamente el 78% de los casos tienen como diagnóstico oncológico Leucemia Linfoblástica Aguda en todas las fases de tratamiento, la mayor parte de los casos corresponde al periodo de Inducción a la remisión, seguido de los pacientes en tratamiento de Consolidación o Pos-remisión. El gráfico muestra solo la distribución entre el tipo de Leucemia de los pacientes estudiados puesto que los tumores sólidos reportan en su totalidad menos de un 10% de los casos.

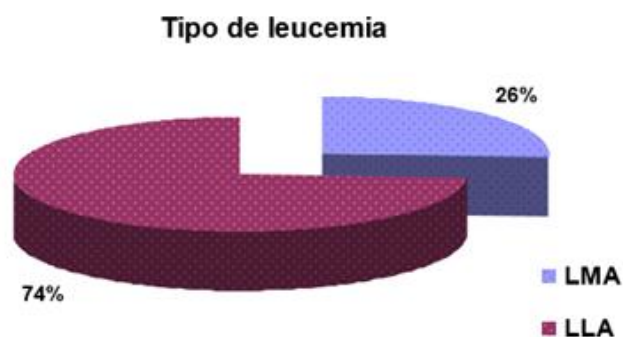


Gráfico 3. Distribución entre los tipos de Leucemia Aguda de los registros que presentaron Neutropenia febril durante el periodo de enero-junio 2017.

Otro de los datos obtenidos durante el estudio de cada evento de fiebre y neutropenia se refiere al tiempo de evolución, es decir el tiempo (cuantificado en horas para fines de este estudio) en el cual el paciente presenta el primer pico de fiebre o percibe como el inicio de la sintomatología hasta el momento en el que tiene contacto con la unidad de salud.

Se tiene registro del tiempo máximo percibido como 3 días previos a la valoración médica como tiempo de evolución previo y como mínimo el de una hora posterior al inicio del primer síntoma (en su mayoría detectado como la fiebre) en promedio el primer contacto con los servicios de salud se hace entre las 12 y las 24 horas posteriores al inicio de la sintomatología.

En cuanto al conteo de neutrófilos es de destacar que el 20% de los casos presentó neutropenia profunda al momento del diagnóstico, es decir conteo total de neutrófilos menor de 100 cel/mm³ teniendo como promedio un conteo de neutrófilos totales de 245 cel/mm³.

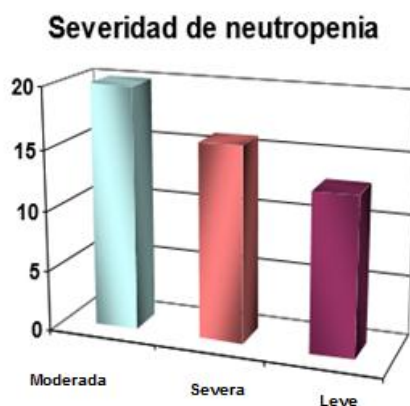


Gráfico 4. Severidad de la Neutropenia de los registros que presentaron Neutropenia febril durante el periodo de enero-junio 2017.

Los esquemas terapéuticos instaurados al momento del diagnóstico se presentaron de la siguiente manera: el 65% de los casos inicio tratamiento empírico con la combinación de cefalosporina de tercera generación y aminoglucósido (ceftazidima/amikacina) en una minoría no significativamente estadística se encontraron reportes de uso de cefepime como opción terapéutica no haciéndose mención aparte puesto que se encuentra dentro del mismo grupo farmacológico; entre el 13 y 14% de los casos fue tratado de manera inicial con la combinación de aminoglucósido con carbapenémico (vancomicina/meropenem) haciendo mención en este rubro que corresponden a mas de un evento de neutropenia y fiebre en el mismo tiempo de hospitalización, considerándose como iniciales siempre que hubieran concluido tratamiento antibiótico previo de haberlo requerido; entre el 9 y el 10% de los pacientes iniciaron tratamiento con Metronidazol como primera opción terapéutica donde también es pertinente hacer aclaración de que en algunos reportes se inició al tiempo de otras combinaciones antes mencionadas, sin embargo ante ser opción terapéutica para una sospecha diagnóstica específica y al ser parte de otro grupo farmacológico se le otorga un rubro propio; por último se estudiaron los casos en los que el fármaco inicial fue el Fluconazol teniendo una cifra

representativa entre el 11 y el 12% una vez más como parte de un grupo farmacológico diferente, pese a estar acompañado a otras combinaciones de antibacterianos.

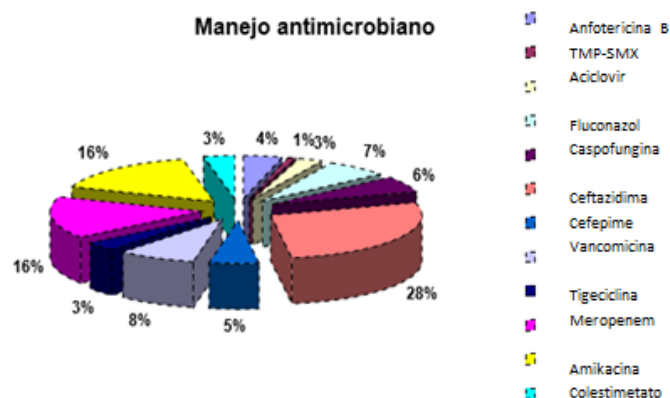


Gráfico 5. Frecuencia de antibióticos utilizados durante los registros de Fiebre y Neutropenia que se presentaron durante el periodo de enero-junio 2017.

De la totalidad de la muestra entre el 15 y el 16% de los casos estudiados no cuenta con hemocultivo inicial o que se corresponda al menos con el tiempo de estancia para el tratamiento del episodio de neutropenia febril en cuestión; de 84% de los casos aproximados en los que si se cuenta con protocolo inicial de estudio para aislamiento microbiológico el 39% de los casos la toma se realiza mediante una vía central de los cuales entre el 9 y 10% de los casos fue tomado al momento de la apertura de un catéter puerto, el resto de las tomas se realizó por veno-punción de un sitio periférico.

El 15% de las muestras de hemocultivo correspondientes a los episodios de neutropenia febril estudiados resultaron positivas.

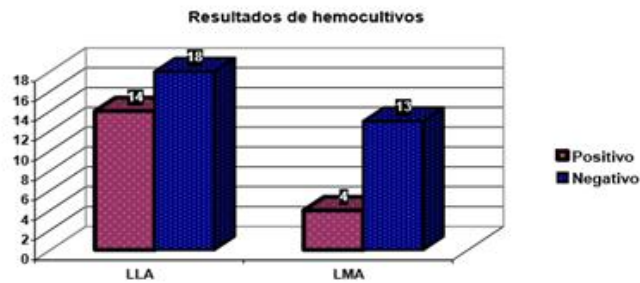


Gráfico 6. Resultados de cultivo de acuerdo al tipo de Leucemia Aguda de los registros que presentaron Fiebre y Neutropenia durante el periodo de enero-junio 2017.

De éstas los resultados fueron variables pero contundentes, el 20% de los hemocultivos positivos reportan bacterias Gram positivas, en su mayoría *S. Epidermidis* que, como delimitamos al inicio del estudio se obtuvieron únicamente de vías centrales o en su defecto de sitios de venopunción periférica en pacientes con inestabilidad hemodinámica o datos sugerentes de infección grave.

El 40% de los casos positivos reportados se corresponde con gérmenes Gram negativos entre los cuales destacan *E.coli* e incluso *P. Aeruginosa*, con reportes incluso centrales y periféricos del mismo episodio en tratamiento.

En el resto de los casos, es decir entre el 25 y 35% de los casos fue posible el aislamiento de agentes fúngicos, también destacando reportes de muestras centrales y periféricas en el mismo episodio estudiado; predominando *C. Albicans* y *C. Tropicalis* como microorganismos más frecuentemente aislados.

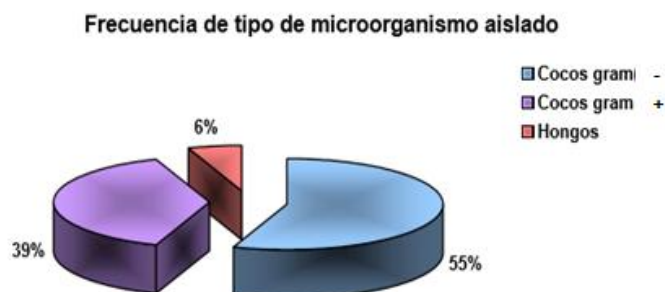


Gráfico 7. Frecuencia del tipo de microorganismo aislado mediante hemocultivo de los registros de Fiebre y Neutropenia durante el periodo de enero-junio 2017.

Entre las opciones de tratamiento que se sugieren mediante el resultado de antibiograma aproximadamente el 50% de los casos muestra una concentración Mínima Inhibitoria menor para carbapénemicos, sobre todo Meropenem con reporte CMI <1, el 20% de los antibiogramas de los resultados positivos muestra aún mayor sensibilidad antimicrobiana para las cefalosporinas de tercera y cuarta generación entre ellas ceftriaxona y cefepime, haciendose mención en uno de los casos una opción terapéutica de cefalosporina de cuarta generación, se incluyen en este porcentaje para fines representativos a otros antibióticos con una sola mención pero que entre su espectro de ataque predominan los microorganismos Gram positivos como lo es Ciprofloxacino y Tiegeciclina.

Por último y no menos importante se encuentra el reporte para sensibilidad a antifúngicos que se representa con un 20% de los casos en los que el fármaco de menor Concentración Media Inhibitoria es la Caspofungina, el resto de los casos se corresponde con microorganismos con reporte de antibiograma con resistencia a todos los grupos de antibióticos expuestos por la unidad microbiológica y bacteriológica de la unidad; es decir multirresistentes.

En cuanto a la comorbilidad asociada a los episodios de neutropenia febril estudiados, el 40% de los casos se encontraban con sintomatología al inicio del cuadro o con Diagnóstico final de patología asociada a la vía aérea; el 18% de los casos se encontraba con sintomatología del aparato digestivo, en los casos más graves corroborando el diagnóstico final de Colitis Neutropénica, aproximadamente el 7% de los casos estuvo asociado a sintomatología urinaria o se encontró con estudios sugestivos de infección a ese nivel, los cuales no se tomaron en cuenta para este estudio; dejando así un 35% de casos en los que se encontró a la fiebre como único dato de respuesta inflamatoria y por lo tanto sugestiva de infección, es decir no se corrobora otra sintomatología durante su estancia intrahospitalaria.

Por último se recabaron los datos correspondientes a los días de estancia intrahospitalaria que requirieron los pacientes con evento de fiebre y neutropenia, tomando en cuenta, en el caso de los pacientes con larga estancia por requerir de manejo en terapia intensiva como el momento en el que inicia la recuperación hematológica coincidente con la ausencia de fiebre.

Se reporta una estancia intrahospitalaria máxima para tratamiento de evento de 20 días, independiente del desenlace del paciente, es así como se obtiene un promedio de estancia intrahospitalaria de 10.4 días de estancia intrahospitalaria por evento de neutropenia febril.

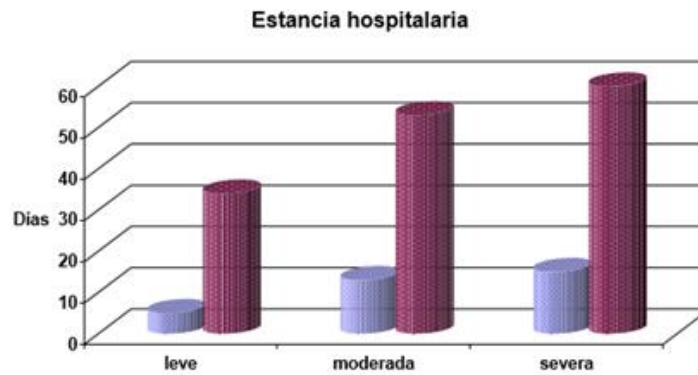


Gráfico 8. Días de estancia intrahospitalaria que requirieron los pacientes con Fiebre y Neutropenia de acuerdo a la severidad de la neutropenia y al tipo de Leucemia Aguda, de los registros durante el periodo de enero-junio 2017.

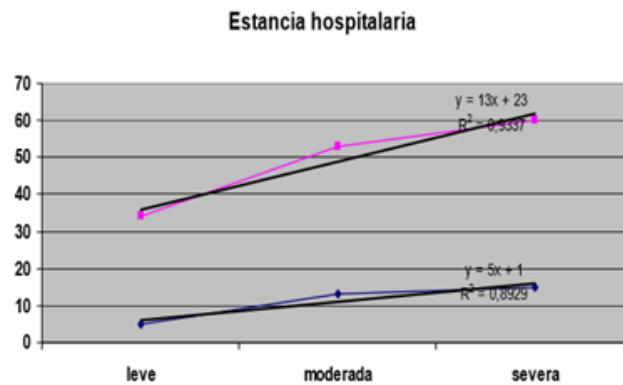


Gráfico 9. Días de estancia intrahospitalaria que requirieron los pacientes con Fiebre y Neutropenia de acuerdo a la severidad de la neutropenia y al tipo de Leucemia Aguda, de los registros durante el periodo de enero-junio 2017. (Continuación)

Como dato anexo y estadísticamente representativo durante el tratamiento de complicaciones se encontró con defunciones correspondientes al 6% de los 83 pacientes estudiados, corroborándose el deceso durante el tratamiento de eventos de fiebre y neutropenia.

3.1 Análisis de resultados

Una vez que hemos expuesto lo datos en crudo se expone a continuación la información más relevante y que nos lleve al cumplimiento de nuestros objetivos.

En cuanto a la edad de aparición de los eventos de fiebre y neutropenia, se corresponde con el grueso de la población, sobre todo, de los pacientes con neoplasias de origen hematológico, es decir Leucemias, que se encuentran como vemos en nuestros registros principalmente en edad escolar, relacionándose además con la estadística nacional e internacional en cuanto a la edad más frecuente que presenta esta complicación. Es importante conocer el rubro de edad de este tipo de pacientes que nos oriente a diagnósticos asociados y que estén originando el evento febril en cuestión.

En lo que respecta al género predominante en la aparición de estos eventos, los pacientes del género femenino predominan en número, lo cual corresponde a los registros de pacientes con nuevo diagnóstico, datos que se obtuvieron de bases de datos que incluyen a todos los pacientes diagnosticados desde hace 5 años; no se encuentra como circunstancia relevante en cuanto a la evolución de la enfermedad y el riesgo de presentar esta y otros tipos de complicaciones.

El diagnóstico oncológico de los pacientes que presentan neutropenia febril es predominantemente Leucemia Aguda en sus variantes linfoblástica y mieloide, como resultado de la estadística que los posiciona como la neoplasia más frecuente entre la edad pediátrica, por tanto los tumores sólidos, que son diagnosticados en menor número, presentan una minoría de eventos de neutropenia y fiebre.

En cuanto a la severidad de la neutropenia como veremos más adelante se asocia directamente al pronóstico de la enfermedad, sin embargo en este rubro es importante destacar que los eventos de neutropenia de mayor severidad, que requirieron mayor tiempo para recuperación hematológica y que se

asociaron a eventos comorbidos más graves con alto riesgo de letalidad se presentaron entre los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda, pese a que no es una variante frecuente, su incidencia va en aumento. Además es de relevancia la detección del momento en el tratamiento en el cual los pacientes presentan más eventos de fiebre y neutropenia, que en nuestro estudio corresponde a los pacientes que se encuentran en inducción a la remisión, es decir el momento de quimioterapia más intensa, y en los pacientes en los cuales se inicia tratamiento para recaída, puesto que son pacientes que seguramente requerirán de estancia intrahospitalaria prolongada y por ende mayor riesgo de infecciones asociadas a los cuidados de la salud.

Se estudió también el tiempo de evolución desde el inicio de la sintomatología hasta el momento de la valoración inicial como factor de riesgo para un mayor número de comorbilidades o de mayor gravedad, se obtuvo un promedio de 10.4 horas de evolución previo al primer contacto con el servicio de salud, sin embargo no es posible correlacionar este tiempo de evolución con los casos de mayor gravedad, puesto que en el interrogatorio indirecto éstos pacientes describen un tiempo de espera para la valoración inicial menor de 8 horas, pese a que está descrito que el contacto e inicio de tratamiento empírico precoz en estos pacientes se asocia con un mejor pronóstico, no se correlaciona con el desenlace de todos los registros estudiados.

Un dato clínico importante durante el estudio de los expedientes de pacientes que padecieron de fiebre y neutropenia es el conteo total de neutrófilos, puesto que tienen una relación directamente proporcional con la severidad de la infección y con la gravedad de la misma, el promedio de neutrófilos reportados al momento del diagnóstico oscila entre los 240 y 250 cel/mm³ lo cual nos traduce datos importantes; la evaluación inicial de estos pacientes se lleva a cabo de manera adecuada en su mayoría otorgándole el riesgo adecuado a cada evento y dejando en internamiento a los pacientes que cumplen por

definición operacional con los criterios de fiebre y neutropenia, sin embargo esta cifra no refleja el pronóstico que muchos de estos pacientes tuvieron al final del evento, puesto que se encontraron registros de recuperación hematológica favorable en algunos casos y en otros, acentuación de las cifras de neutropenia aún con tratamiento instaurado. Cabe señalar que hay un porcentaje importante de pacientes con conteo inicial de 0 neutrófilos convirtiendo a estos pacientes en un grupo de alto riesgo que requiere del seguimiento estricto acorde a protocolos descritos también en este estudio.

Las opciones terapéuticas instauradas de manera inicial reflejan el conocimiento de las guías de manejo nacionales e internacionales acerca del tratamiento empírico para pacientes clasificados como neutropenia febril de alto riesgo, es decir que requiere de internamiento para recibir terapia antimicrobiana intravenosa y que la primera opción es el uso de la combinación cefalosporina/aminoglucósido, sin embargo cabe hacer la mención que un buen porcentaje de los eventos de neutropenia febril se presentaron en pacientes que se encontraban previamente hospitalizados, o reaparecieron después de haber dado tratamiento a un evento previo en el mismo internamiento, momento en el cual las opciones terapéuticas se consideraron las mismas, sin tomar en cuenta el tipo de germen al que el tratamiento debía ir dirigido, así como la sintomatología acompañante. Se observó por el contrario que el uso de opciones terapéuticas diferentes a la combinación inicial, se instauraron en pacientes con diagnósticos establecidos, no de manera empírica, en pacientes con reportes oficiales de antibiograma o como escalamiento antibiótico al esquema inicial.

En cuanto al estudio infectológico del evento de neutropenia febril una de las condiciones bien descritas y obligatorias al momento del diagnóstico es la obtención de muestras para cultivo, como veremos más adelante un gran porcentaje de pacientes no se acompaña de sintomatología que nos oriente a

un sitio de infección y que por tanto sugiera tomar cultivos; sin embargo la toma de hemocultivos y su técnica están descritos en todos los pacientes, de forma inicial y se haya sospechado o no de infección, en este caso del torrente sanguíneo, por esta causa se eligió como parte fundamental de este estudio. Es de gran relevancia que de los 126 eventos de neutropenia febril presentados durante el periodo de estudio, un gran porcentaje no cuente con la toma de al menos un cultivo sanguíneo y por otro lado que la mayoría de los casos estudiados cuente con una sola toma inicial. Por tanto el sitio de toma de cultivo toma relevancia puesto que se llevarán a cabo la toma de decisiones con un solo reporte de bacteremia (en caso de que el cultivo resulte positivo), actualmente la mayoría de los pacientes reciben tratamiento mediante vías periféricas, muy pocos pacientes y en condiciones muy especiales y selectivas son portadores de catéter puerto, esto se traduce en que la mayoría de las tomas se realice de un sitio de venopunción periférica lo cual precisa de una mejor aplicación de la técnica estéril durante la toma, puesto que las que no se lleven a cabo dentro de los estándares descritos y que resulten positivas con microorganismos colonizantes de la piel en casos específicos pueden no tener validez para la toma de decisiones terapéuticas. De los hemocultivos reportados como centrales se sabe que en su gran mayoría fueron tomados de pacientes portadores de catéteres venosos centrales temporales, es decir pacientes que requirieron de estancia prolongada, de difícil acceso o en estado hemodinámicamente inestable.

El porcentaje de aislamiento se corresponde con la estadística internacional que describe que hasta en un 85% de los casos, los hemocultivos no podrán aislar un microorganismo causante de infección, es decir corroborar bacteremia, esta posibilidad disminuye si solo se toma muestra para cultivo sanguíneo de una sola región, o si la técnica de toma tampoco es la correcta en cuanto a la cantidad de sangre necesaria, la cual si tiene relación directamente proporcional con el resultado del hemocultivo.

En cuanto a los gérmenes reportados en nuestros cultivos resulta de vital importancia hacer la comparación con los agentes causales descritos en la literatura que soporta este estudio.

El porcentaje de microorganismos aislados más frecuentes durante el periodo de estudio se corresponde a gérmenes Gram negativos, que se contrasta con el predominio de bacterias Gram positivas que se reportan en estudios previos; estos gérmenes fueron aislados principalmente en pacientes que requirieron estancia prolongada, con infecciones severas y con estados de inestabilidad hemodinámica, se mencionan inclusive dos casos con cultivos de dos sitios ambos positivos al mismo germen, lo que le da aún más veracidad al hallazgo microbiológico. Este hallazgo es de suma importancia para la toma de decisiones en el futuro para los regímenes terapéuticos sobre todo en pacientes hospitalizados y que presenten un nuevo evento de neutropenia febril.

Se deja entonces la incidencia de infecciones por microorganismos Gram positivos para pacientes con infecciones de menor severidad y que sugieren haberse contraído a nivel extra-hospitalario, algunos de estos pacientes dejarán en duda el resultado microbiológico por no presentar clínicamente datos de infección o inestabilidad hemodinámica; y dado que el protocolo de cultivos iniciales no se completa, no se cuenta con más cultivos que respalden el hallazgo por lo que decidieron eliminarse de los eventos estudiados, ya que no representarán un cambio en las opciones antimicrobianas que ya se instauran.

Mortalidad por tipo de germen

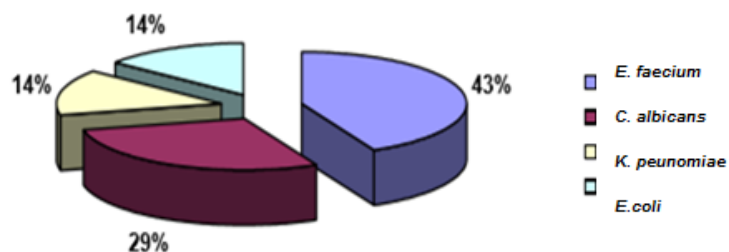


Gráfico 10. Frecuencia de mortalidad de acuerdo al tipo de germen reportado en hemocultivo de los registros de Fiebre y Neutropenia durante el periodo de enero-junio 2017.

En cuanto al aislamiento de hongos las especies aisladas no difieren de la literatura ya descrita, sin embargo las opciones terapéuticas que se tienen disponibles en la unidad ya no representan la primera línea de tratamiento por lo que, pese a contar con el aislamiento, no se instaura el tratamiento dirigido empeorando así el pronóstico de la enfermedad.

Se tienen registros en otras salas de la unidad en la que se llevó a cabo el estudio en los que se han demostrado la resistencia actual a las cefalosporinas incluso de altas generaciones para el tratamiento, sobre todo, de infecciones graves, lo cual debiera influir en la elección de la terapéutica inicial para los pacientes inmunocomprometidos; pese a esto aún se reportan cepas sensibles con concentraciones mínimas inhibitorias menores a 1 para fármacos de este grupo, entre los que sobresalen cefepime y ceftriaxona, sin embargo hay reportes, donde se constata que la concentración mínima inhibitoria se corresponde ahora a fármacos de espectro ampliado como lo son ciprofloxacino y tigeciclina, que representan opciones terapéuticas con mayor riesgo de asociarse a efectos no deseados y que en caso de presentar resistencia reducen de manera importante las opciones de tratamiento posterior.

El meropenem representa ahora una opción terapéutica eficaz en gran parte de los casos pues pese a su cobertura disminuida para Gram positivos respecto a otras opciones, los resultados de hallazgos microbiológicos llevaron a elegirlo como siguiente opción terapéutica, es donde se centra la importancia de este estudio, en la posibilidad de elegir otras opciones de tratamiento con el conocimiento previo de que los microorganismos más frecuentemente aislados en pacientes con eventos de neutropenia febril y que se asocian a infección grave no son los mismos microorganismos que los que infectan a pacientes provenientes de su domicilio.

En cuanto al tratamiento que ahora representa una opción eficaz al tratarse de infecciones fúngicas el fluconazol ha dejado de ser la mejor elección, puesto que el soporte bibliográfico que describe la tasa elevada de resistencia sobre todo de cepas de *Candida* a este fármaco se confirma en este estudio, al encontrar una concentración mínima inhibitoria menor a 1 para caspofungina u otras opciones de más difícil acceso.

Es de gran importancia la identificación de estados ominosos que aumenten el riesgo de asociar complicaciones a un evento que disminuye per se la sobrevivencia de los pacientes en tratamiento intensivo del cáncer, en este estudio se corroboró la presencia de sintomatología principalmente del sistema respiratorio como datos asociados al evento febril y que se describe en el interrogatorio inicial o se encuentra clínicamente, esto asentado en expediente clínico durante la valoración y tratamiento del evento de neutropenia febril; lo cual se relaciona con la literatura en la cual se describe una incidencia similar para este tipo de patologías; el resto de los reportes se encuentra dividido entre aquellas que se asocian a las de tracto gastrointestinal; y los reportes de otras infecciones, no se les resta importancia puesto que las infecciones del tracto digestivo se asocian a los casos de infecciones de mayor severidad, a los casos en los que se pudieron aislar microorganismos Gram negativos en dos determinaciones y que se infiere que se trata de bacteremias de origen

endógeno. Este punto también se destaca dentro de los fines de este estudio puesto que el hallazgo inicial en un paciente que sugiera alteraciones graves gastrointestinales podría ser un dato importante para la toma de decisiones en cuanto a terapia antimicrobiana se refiere, dirigiendo aún más el tratamiento.

El tratamiento del cáncer infantil representa en la actualidad un problema de salud pública puesto que la mortalidad se encuentra en aumento y esto debido a la presencia de complicaciones, sin embargo ahora las instituciones encargadas de este tipo de pacientes se enfrentan a las necesidades en cuanto a infraestructura y recursos tanto humanos como financieros se refiere; es por esto que se estudió el impacto que tiene sobre los días de estancia intrahospitalaria resultando en una relación directamente proporcional a la severidad de la neutropenia y por ende a la gravedad de la infección; se obtiene así un promedio de 10 días de estancia intrahospitalaria únicamente para el tratamiento del evento de neutropenia febril, tiempo que se adiciona a los múltiples internamientos que estos pacientes requieren para el tratamiento de su padecimiento oncológico y con ello adicionando todos los riesgos de los cuidados intrahospitalarios de la salud.

4. DISCUSIÓN

El análisis de resultados nos permite entonces diferir de varias maneras acerca del éxito de la investigación. Resulta trascendental como planteamos desde el inicio del planteamiento del problema el inicio oportuno de un tratamiento precoz y efectivo en los eventos de fiebre y neutropenia al ser diagnosticados es ahí de donde nace el propósito de este estudio, sin embargo es competente mencionar que aunque el análisis de todos estos casos produjo información valiosa para la toma de decisiones futuras sobre todo en pacientes con estados graves de enfermedad, la principal limitante para el éxito del mismo radica en los errores al momento de iniciar el protocolo infectológico en cada paciente. Recordemos que el aislamiento microbiológico nos determinará pautas de tratamiento, incluso la posibilidad de seguir algoritmos que beneficien los días de estancia intrahospitalaria y que con esto se disminuyan riesgos de infecciones; el porcentaje de pacientes que permanecen en sala sin toma de cultivos iniciales o aquellos pacientes en los que se encuentra una toma exclusiva de la cual no conocemos la técnica estandarizada de toma de muestra, representa al grupo de pacientes en el cual la toma de decisiones terapéuticas se rige de otras circunstancias, como es aspecto clínico el cual es subjetivo en la mayoría de los casos o en los datos de recuperación hematológica que si bien es un criterio importante y descrito para la evaluación de éstos pacientes, no debiera ser el único puesto que no desecha la posibilidad de una complicación grave en los momentos posteriores.

Así mismo se hace mención en este punto la importancia del funcionamiento adecuado de todos los servicios involucrados en el tratamiento de estos pacientes puesto que el estudio microbiológico se profundiza tanto como los servicios bacteriológicos nos lo permiten, por tanto los insumos tanto humanos como materiales son de vital importancia en cualquier momento; no menos importante la compilación de todos los datos trascendentales durante la valoración de estos niños debe asentarse de manera correcta y acorde a

normativas en el expediente clínico, así como los reportes completos de estudios, dado que para la inclusión de todos estos casos se utilizaron herramientas más allá del análisis de los datos plasmados en los expedientes, puesto que todos se encontraban incompletos.

No obstante a estas limitantes se obtuvo información importante que servirá, adecuadamente interpretada para la evaluación de futuros casos o bien como la base de investigaciones más extensas con grupos comparativos de donde se obtengan mejores resultados. Los datos obtenidos en esta ocasión son un reflejo de la situación actual de la neutropenia febril en México, como lo hemos dejado claro en la investigación bibliográfica de este estudio, representa la complicación más frecuente durante el tratamiento intensivo del cáncer y la de mayor mortalidad; en nuestro estudio no se encuentra diferencia en cuánto al número de eventos por paciente, se reportan aproximadamente 1.5 por cada uno de ellos, recordando que por cada evento nuevo la supervivencia disminuye un 3%; si anualizamos los hallazgos un paciente podría disminuir su posibilidad de sobrevivir hasta un 6%, cuanto más en casos donde el diagnóstico inicial es ya de un pronóstico sombrío. Las características demográficas de nuestra población son un reflejo también de la totalidad de pacientes que se encuentran siendo tratados en la unidad; es decir niño de la etapa escolar en su mayoría mujeres con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda.

En cuanto a la evaluación del evento de neutropenia febril así como se describe en la literatura impacta directamente en los días de estancia intrahospitalaria, así como en el riesgo de contraer más infecciones aún dando tratamiento al cuadro actual, es un hecho que no hay posibilidad de cambiar, no obstante se hizo una búsqueda de los factores que si son modificables por parte de cuidadores y médicos y que también determinan el éxito o no del tratamiento. Entre ellos destaca el tiempo de evolución previo antes de la valoración inicial, sabemos que los cuidadores de nuestros niños con cáncer son capacitados

desde el inicio y en cada una de sus visitas acerca de los datos de alarma y de las medidas higiénico-dietéticas que se deben tomar cuando el paciente se encuentre en domicilio. Sin embargo al encontrar un promedio de 10 horas previas de evolución antes de la primer consulta nos deja en claro que dichas indicaciones no se siguen al pie de la letra, puesto que entre más incipiente se encuentre el cuadro, más efectivo resulta entonces la instauración del tratamiento lo que podría representar encontrar casos en los que el conteo de neutrófilos totales no fuera tan bajo, pacientes en los que se iniciaría tratamiento de forma temprana y que pudieran excluirse de recibir tratamiento intrahospitalario o por el contrario requirieran menos días de tratamiento. Otras variables como lo es la alimentación e higiene y dieta de estos niños no fueron tomadas en cuenta para este estudio, sin embargo resulta ahora importante investigarlas, tratando de buscar más puntos de fractura en el cuidado de los niños con cáncer.

Pese a esto el tratamiento de nuestros niños se realiza en las primeras horas de ingreso a la unidad, intentando disminuir factores que retrasen su inicio, se ha mencionado ya la falta de protocolos microbiológicos previos al tratamiento, sin embargo es bien sabido que eso no es una determinante para elegir una acción terapéutica, por tanto las combinaciones de fármacos que se utilizan de manera inicial se basan en la literatura que como hemos visto es muy puntual en tanto a sitio de infección sospechada, conteo inicial de neutrófilos y últimas dosis de quimioterapia se refiere, entre otros puntos a tomar en cuenta para clasificar el riesgo de nuestro evento en cuestión. Sin embargo pudimos notar que las terapias dirigidas a microorganismos diferentes de las bacterias resultan en instauración tardía puesto que se adicionan a esquemas de tratamiento previos y no siempre se basan en la situación clínica del paciente individual, en más de uno de los casos nos encontramos con diagnósticos ya establecidos momento en el cual se usan dichas opciones de terapia. Hemos repetido ya en varias ocasiones la importancia de la valoración minuciosa integral que al momento de

iniciar un tratamiento empírico toma gran importancia, sospechando siempre de un sitio de infección que nos de la oportunidad de dirigir aún más el tratamiento evitando así días de esquemas antibióticos innecesarios que resten días efectivos a terapias más específicas, como es el caso de los síntomas gastrointestinales que nos hagan sospechar de un cuadro de colitis neutropénica y que como logramos observar en nuestro estudio reciben tratamiento hasta el momento de tener la certeza diagnóstica, perpetuando con esto la alta probabilidad de complicaciones que esta patología tiene en sí misma.

Llegamos así a la parte central de la investigación, sabemos que la literatura describe un elevado número de infecciones que se corrobora son de origen bacteriano, específicamente Gram positivo.

Nuestro estudio revela en sus registros una disyuntiva a este respecto, un porcentaje importante se debe todavía a microorganismos Gram positivos como lo describen otros estudios, sin embargo la mayoría de nuestros aislamientos microbiológicos resulta positivo a gérmenes Gram negativos específicamente *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y en los casos más graves *E. Faecium*, nos queda ahora la opción de investigaciones futuras más extensas que estudien específicamente las infecciones por estos gérmenes puesto que en nuestro estudio destaca que se asociaron a pacientes que se encontraban en largos tiempos de hospitalización, o que tenían antecedentes de infecciones previas en estos internamientos en casos más graves que requirieron de tratamiento en Terapia Intensiva, incluso reportándose letalidad del 100% para los reportes de hemocultivos positivos a *E. faecium*. Lo cual nos arroja información trascendental para la toma de decisiones futuras.

Podemos inferir entonces que la toma de decisiones terapéuticas para pacientes con síntomas gastrointestinales debe ser muy dirigida, puesto que las infecciones por enterobacterias tienen origen en pacientes con cuadros severos

de colitis neutropénica; así mismo la evaluación del paciente potencialmente grave (pacientes con quimioterapia intensa, con neutropenia profunda persistente) que se encuentra hospitalizado y que presenta un evento nuevo de fiebre y neutropenia con el conocimiento actual de que la mayor parte de los eventos intrahospitalarios se asocian a gérmenes Gram negativos, debiera hacernos pensar en que el tratamiento empírico inicial debe contener una combinación con amplia cobertura hacia estos microorganismos, lo que nos deja el pie para hacer mención que en su mayoría estos gérmenes aislados tuvieron mejor sensibilidad antibiótica en las pruebas realizadas invitro en el laboratorio de la unidad hacia fármacos como el Meropenem, lo cual lo pone como alternativa inicial en pacientes inestables hemodinámicamente desde el momento de su ingreso o en pacientes potencialmente graves o con alto riesgo de complicaciones o en su defecto que se encuentren con hospitalizaciones prolongadas.

Se deja al descubierto así que las opciones terapéuticas con las que se cuentan en la unidad son ya ineficaces en contraste con el alto número de paciente que se encuentran en terapias intensivas a comparación con registros de años atrás; fármacos como las cefalosporinas (medicamentos utilizados como primera línea en la mayoría de los pacientes), fármacos como el fluconazol se reportan con escasa sensibilidad e incluso con resistencia hacia los microorganismos que se aíslan, asegurando así de un fracaso en el tratamiento aunque éste se inicie de manera oportuna. Dejando el tema en el aire para futuras investigaciones que impacten en las áreas administrativas y que nos faciliten la mejora de éstas opciones de tratamiento.

5. CONCLUSIONES

Es así como llegamos a la respuesta de la pregunta inicial de este estudio, entre los microorganismos más comúnmente aislados en el Hospital Pediátrico Moctezuma en niños que se encuentran en tratamiento intensivo del cáncer y que presentan eventos de neutropenia febril son predominantemente Gram negativos del tipo enterobacterias, que contrastan con la epidemiología en la cual se basa este estudio. Lamentablemente se presentan en pacientes que no cuentan con el conocimiento total de su enfermedad, puesto que no presentan el acato preciso a indicaciones respecto a datos de alarma y medidas de higiene o dieta que los expone en este caso a valoraciones tardías, de padecimientos potencialmente mortales en casos verdaderamente desfavorables para los propios pacientes que en su mayoría se encuentran en condiciones hematológicas severas.

Es preciso profundizar en la evaluación clínica de estos pacientes buscando los focos probables de infección que por el momento son comparativos a la incidencia nacional en donde las infecciones del tracto respiratorio en toda su extensión son el principal origen de infección tanto en pacientes ambulatorios como en pacientes de larga estancia intrahospitalaria.

Como punto negativo se reconoce en este momento que las opciones terapéuticas empleadas en nuestros pacientes ya no son suficientes, en este momento inferir si el uso irracional de antibióticos nos ha puesto en este contexto resulta innecesario, puesto que las infecciones continúan presentándose, con mayor fuerza y ante opciones de tratamiento que, ahora sabemos de antemano, no serán efectivas. Por tanto esto nos devuelve a la educación de cuidadores, pacientes y personal de salud para la prevención de complicaciones en éstos pacientes que los aleje de padecer infecciones y que en los casos inevitables les otorguen posibilidades de tratamiento oportuno, que

disminuyan los tiempos de estancia intrahospitalaria y con ello el riesgo de aún más complicaciones y por ende el aumento en los costos del tratamiento de pacientes que desde un inicio en su mayoría provienen de niveles socioeconómicos bajos con círculos de apoyo débiles y con diagnósticos que desde su inicio prometen un difícil tratamiento.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. José Ramón Rivas Llamas Neutropenia febril el punto de vista del hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2016; 15 (4): 212-221
2. Pérez Matera Jorge. Neutropenia febril en pediatría. Hospital Universitario del Norte. Hospital Niño Jesús de Barranquilla. CCP vol. 12 no. 3
2. Thomas Lehrnbecher, et-al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Journal of clinical Oncology by American of Clinical Oncology*. 2012; 30
3. I. Rubio, J. Ferreiro, T. Perez Infecciones en el paciente oncológico. Neutropenia febril. 2004 *Gaceta Médica Bilbao*; 101: 53-58
4. Rivas Lallams Ramón. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. 2014 *Revista Hematología Mexicana* 15 (suplemento. 2): S207-S268
5. Hospital infantil de México. Guía para el manejo de neutropenia asociada a fiebre en pacientes con cáncer posterior a quimioterapia. 2011.
6. Pio López, Eduardo Lopez. Neutropenia febril en pediatría. 2008. Sala de infectología Hospital Universitario del Valle, Cali. Vol. 12 – 1
7. Alison G. Freifeld, et-al. Clinical Practice Guideline for the Use of antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 ;Update by the infectious diseases Society of America. 2011 *CID* 2011:52
8. Durfort y Alvarez Gustavo. Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril. 2009. *Archivos de Pediatría del Uruguay*. 80 (1)
9. Cuervo Maldonad Sonia Isabel, et-al. Guía de practica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo. 2014. *Revista Colombiana de Cancerología*. 18(4): 186 – 196

10. Paganini Hugo, et-al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. 2011. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Revista Chilena de Infectología. 28 (suplem 1) : 10-38
11. National Institute for Health and Care Excellence. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients. 2012.12.
12. Phillips RS, Lehrnbecher T, Alexander S, Sung L. Updated systematic review and meta-analysis of the performance of risk prediction rules in children and young people with febrile neutropenia. PLoS One 2012; 7:e38300.
13. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. J Clin Oncol 2017; 35:2082.
14. Agyeman P, Kontny U, Nadal D, et al. A prospective multicenter study of microbiologically defined infections in pediatric cancer patients with fever and neutropenia: Swiss Pediatric Oncology Group 2003 fever and neutropenia study. Pediatr Infect Dis J 2014; 33:e219.
15. Doganis D, Asmar B, Yankelevich M, et al. Predictive factors for blood stream infections in children with cancer. Pediatr Hematol Oncol 2013; 30:403.
16. Torres JP, Labraña Y, Ibañez C, et al. Frequency and clinical outcome of respiratory viral infections and mixed viral-bacterial infections in children with cancer, fever and neutropenia. Pediatr Infect Dis J 2012; 31:889.
17. Suryadevara M, Tabarani CM, Bartholoma N, et al. Nasopharyngeal detection of respiratory viruses in febrile neutropenic children. Clin Pediatr (Phila) 2012; 51:1164.
18. Torres JP, De la Maza V, Kors L, et al. Respiratory Viral Infections and Coinfections in Children With Cancer, Fever and Neutropenia: Clinical Outcome of Infections Caused by Different Respiratory Viruses. Pediatr Infect Dis J 2016; 35:949.

19. Orgel E, Ji L, Pastor W, Schore RJ. Infectious morbidity by catheter type in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:263.
20. Doganis D, Asmar B, Yankelevich M, et al. How many sources should be cultured for the diagnosis of a blood stream infection in children with cancer *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30:416.
21. Neemann K, Yonts AB, Qiu F, et al. Blood Cultures for Persistent Fever in Neutropenic Pediatric Patients Are of Low Diagnostic Yield. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016; 5:218.
22. Sandoval C, Sinaki B, Weiss R, et al. Urinary tract infections in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol* 2012; 29:68.
23. Perron T, Emara M, Ahmed S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Health Serv Res* 2014; 14:162.

7. ANEXOS

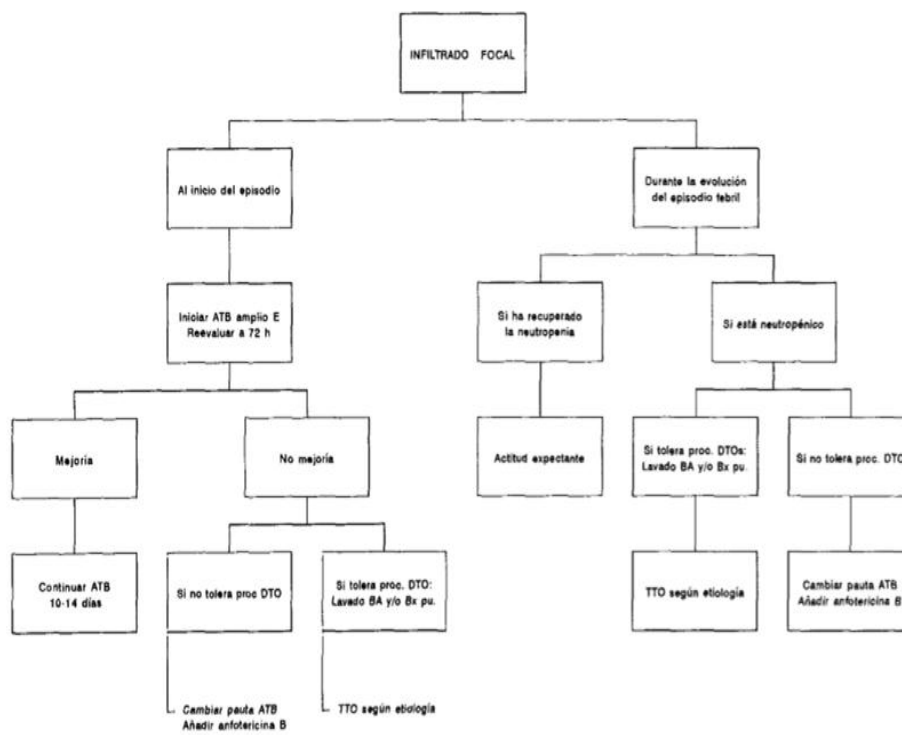
Característica	Puntuación
Carga de la enfermedad: sin o mínimos síntomas	5
Carga de la enfermedad: síntomas moderados	3
Carga de la enfermedad: síntomas severos	0
No hipotensión (sistólica > 90 mm Hg)	5
No enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido/ enfermedad hematológica sin infección fúngica previa	4
No deshidratación	3
Paciente ambulatorio al inicio de la fiebre	3
Edad < 60 años	2

Una puntuación mayor o igual a 21 indica bajo riesgo de complicación-
Los puntos atribuidos a la variable «Carga de la enfermedad» no son acumulativos.
La puntuación máxima sería de 26.

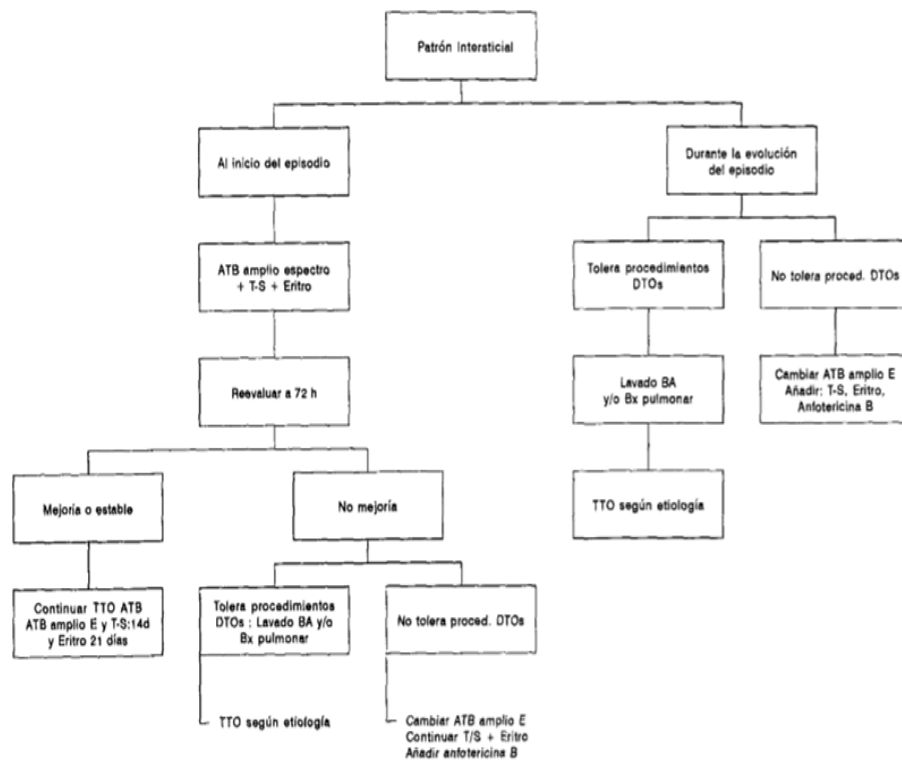
Tabla 1. Riesgo de complicaciones de pacientes con neutropenia febril, puntuación MASCC

Cocos Gram positivos	Bacilos Gram negativos
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativos	<i>Escherichia coli</i> (8% BLEE)
<i>Staphylococcus aureus</i> (25% meticilinorresistentes)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (34% BLEE)
<i>Enterococcus</i> spp. (<2% vancomicinaresistente)	<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>S. viridans</i> y <i>S. pyogenes</i> (<2% de cada uno)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (<10% de todos los bacilos Gram negativos; 50% multirresistentes)
	7 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

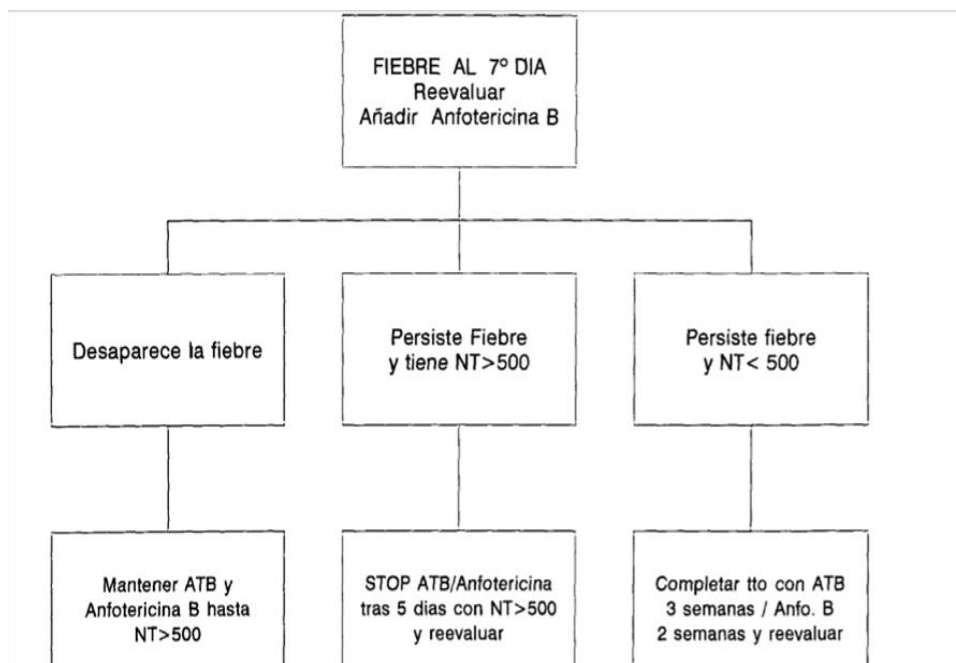
Tabla 2. Microbiología de los episodios de neutropenia febril. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril pos-quimioterapia de alto riesgo. Revista colombiana de Cancerología.2014



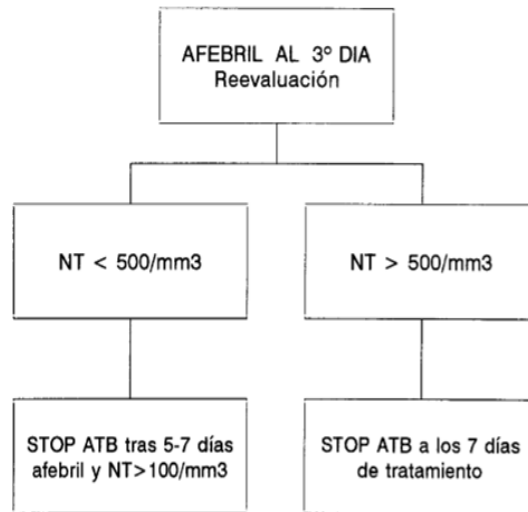
Algoritmo 1. Actitud ante un paciente con infiltrado pulmonar



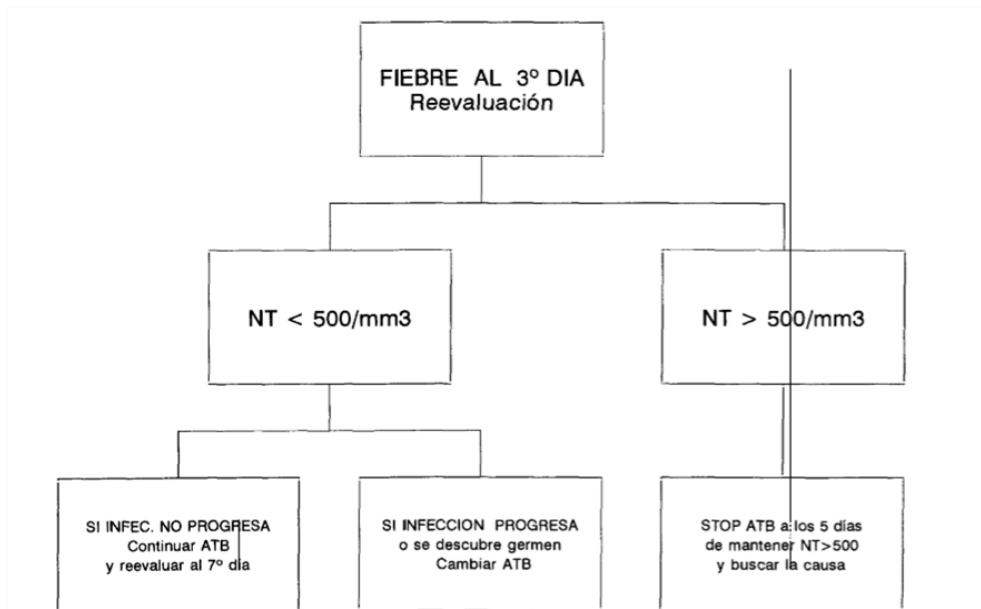
Algoritmo 1. Actitud ante un paciente con infiltrado pulmonar (Continuación)



Algoritmo 2. Actitud ante un paciente con fiebre al 7º día, cultivos negativos y sin foco infeccioso clínico.



Algoritmo 3. Actitud ante un paciente afebril al 3er día, cultivos negativos y sin foco infeccioso clínico.



Algoritmo 4. Actitud ante un paciente febril al 3er día, cultivos negativos y sin foco infeccioso clínico.

ANEXO I:

FORMATO CAPTURA DE DATOS

- 1. Numero expediente.....
 - 1.1 Edad
 - 1.2 Diagnostico onco-hematológico
 - 1.3 tiempo de evolución previo a la valoración inicial
 - 1.4 ultima dosis de quimioterapia
 - 1.5. Fecha Diagnostico de fiebre y neutropenia.....

2. Datos clínicos asociados al cuadro de neutropenia febril

	Si	No
Trastornos de la temperatura corporal (especifique)		
tos		
Dificultad para respirar		
Distensión abdominal		
Evacuaciones diarreicas		
Alteración de la frecuencia respiratoria o cardíaca		
Sangrado (especificar)		
Cefalea		
Otros: (especificar)		

- 3. Biometría Hemática:
 - a) Fecha de toma de muestra.....
 - c) Número total de leucocitos:.....
 - d) Numero total de Neutrófilos
 - e) número total de linfocitos
 - f) número total de monocitos
 - g) nuero total de eosinófilos
 - h) número total de basófilos
 - i) gramos de hemoglobina
 - j) Número total de plaquetas.....
 - k) Valor de PCR:..... Fecha en la toma de PCR (si cuenta con ella)....

- 4. Hemocultivo Si o No..... Fecha de toma de hemocultivo.....
 - Resultado de hemocultivo: Positivo o Negativo
 - Microorganismo aislado.....
 - Antibiograma:
 - <CMI
 - 1.
 - 2.
 - 3.

- 5. días de estancia intrahospitalaria

- 6. diagnóstico de egreso

