



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

TÍTULO:

**NEUTROPENIA FEBRIL Y PRINCIPALES
MICROORGANISMOS ASOCIADOS EN PACIENTES
ONCOLÓGICOS DEL HOSPITAL DEL NIÑO DR. RODOLFO
NIETO PADRÓN 2016- JUNIO 2017**

ALUMNO:

DRA ZAMIRA ARAGON LUIS

DIRECTORES:

**DRA. PERLA CITLALLI SIMON GONZALEZ
DRA LEOVA PACHECO GIL
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



Villahermosa, Tabasco, agosto 2017



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL REGIONA DE ALTA ESPECIALIDA DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

TITULO:

**NEUTROPENIA FEBRIL Y PRINCIPALES
MICROORGANISMOS ASOCIADOS EN PACIENTES
ONCOLOGICOS DEL HOSPITAL DEL NIÑO DR. RODOLFO
NIETO PADRON 2016-JUNIO 2017**

ALUMNO:

DRA ZAMIRA ARAGON LUIS

DIRECTORES:

**DRA. PERLA CITLALLI SIMON GONZALEZ
DRA LEOVA PACHECO GIL
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepional.

NOMBRE: ZAMIRA ARAGON LUIS



Villahermosa, Tabasco, Agosto 2017

DEDICATORIA

Este trabajo de investigación se lo quiero dedicar primeramente a los niños del servicio de oncología porque no solo fueron mis pacientes durante estos tres años de residencia, sino mis amigos, de los cuales aprendí mucho de medicina y de la vida; sus sonrisas siempre me alentaron a seguir adelante, recordare con mucho cariño a los que continúan en esa ardua lucha por recuperar la salud y a los que ya han partido por la fortaleza demostrada; siempre serán mi inspiración.

A mis padres por su apoyo incondicional, sus consejos, porras y todo el tiempo que me han dedicado para ser un mejor ser humano.

A la Dra. Citlalli Simón, por su entusiasmo contagioso, su entrega a los pacientes, el amor por la oncología, su amistad y ayuda.

Al Dr. Manuel Borbolla por su tiempo, sus consejos, y sobre todo su paciencia al ayudarme a realizar este trabajo.

A la Dra. Leova Pacheco y equipo por sus consejos, ayuda y orientación en la realización de este proyecto.

Al equipo de médicos del Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, que me han acompañado en esta etapa de mi carrera por haberme enseñado la verdadera pasión y entrega por la pediatría.

Pero sobre todo a Dios por darme la vida, la salud, y la lucidez necesaria para realizar este proyecto.

GRACIAS.

INDICE

I.-	ABREVIATURAS	5
II.-	RESUMEN	6
III.-	ANTECEDENTES	7
IV.-	MARCO TEÓRICO	15
V.-	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
VI.-	JUSTIFICACIÓN	25
VII.-	OBJETIVOS	26
	a. Objetivo general	26
	b. Objetivos específicos	26
VIII.-	METODOLOGÍA	27
	a. Diseño del estudio.	27
	b. Unidad de observación.	27
	c. Universo de Trabajo.	27
	d. Calculo de la muestra y sistema de muestreo.	27
	e. Definición de variables y operacionalización.	27
	f. Estrategia de trabajo clínico	29
	g. Criterios de inclusión.	30
	h. Criterios de exclusión	30
	i. Criterios de eliminación	31
	j. Métodos de recolección y base de datos	31
	k. Consideraciones éticas	31
IX.-	RESULTADOS	32
X.-	DISCUSIÓN	44
XI.-	CONCLUSIONES	45
XII.-	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
XIII.-	ORGANIZACIÓN	50
XIV.-	EXTENSIÓN	51
XV.-	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	52
XVI.-	ANEXOS	
	a. Base de Datos (Sistema Access)	

I.- ABREVIATURAS

1. CD: Clúster de diferenciación
2. Dr.: Doctor
3. Dra.: Doctora
4. E.U: Estados Unidos de América
5. GEPI: Gastroenteritis infecciosa
6. Gy: Gray
7. IDSA: Infectious Disease Society of America
8. IVRS: Infeccion de vías respiratorias superiores
9. IVU: Infeccion de la vía urinaria
- 10.LMA: Leucemia mieloblástica aguda
- 11.LLA: Leucemia linfoblástica aguda
- 12.LLA-preB: Leucemia linfoblástica aguda precursores B
- 13.MRSA: S. aureus metacilino resistente
- 14.NAC: Neumonía adquirida en la comunidad
- 15.NIH: Neumonía intrahospitalaria
- 16.S. aureus: Staphylococcus aureus
- 17.Sistema FAB: Sistema Francés-American-British
- 18.SNC: Sistema nervioso central
- 19.TC: Tomografía computarizada

II.- RESUMEN

Introducción: Las complicaciones infecciosas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer. La neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos menor a 1500 células / microL, en los episodios de neutropenia, el paciente oncológico, se encuentra expuesto a padecer infecciones debido a su estado de inmunosupresión, ya sea por los efectos producidos por su enfermedad de base o por el manejo instaurado para la misma. Los patógenos gram positivos son los más comunes entre ellos están: estafilococos coagulasa negativos, *Streptococcus viridans* y *Staphylococcus aureus*. En la neutropenia febril se requiere tratamiento empírico de amplio espectro, la detección de cambios epidemiológicos es clave para el éxito de la antibioticoterapia empírica, pudiera ser erróneo basarse solo en esquemas nacionales. Es necesario conocer los gérmenes más frecuentemente aislados en la comunidad hospitalaria y su perfil de resistencia antibiótica.

Objetivo: Evaluar la neutropenia febril y principales microorganismos asociados en pacientes oncológicos del hospital del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” 2016-Junio 2017.

Metodología: Se trató de un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo

Resultados: Se estudió a 65 pacientes del servicio de oncología que cursaron con neutropenia febril, la mayoría presentan diagnóstico de LLA-preB y un 22 por ciento se encontraban en fase de consolidación; así también un 55 por ciento presentaban neutropenia severa. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el grado de nutrición y los días de estancia hospitalaria, siendo mayor en los pacientes desnutridos con una estancia de hasta 18 días. Se asoció en su mayoría la aplicación de metotrexato previa a la presentación de neutropenia febril con un promedio del efecto NADIR de 11 días, y siendo el foco infeccioso más frecuente la infección de vías respiratorias superiores, cabe mencionar que el esquema de antibióticos más utilizado fue ceftazidima-amikacina

Conclusión: Las características más importantes de los pacientes oncológicos que cursan con neutropenia febril son: se presenta con mayor frecuencia en la fase de consolidación; la mayoría de los pacientes cursan con neutropenia severa; existe una relación importante entre el estado de nutrición del paciente y los días de estancia hospitalaria, siendo mayor la estancia en los pacientes desnutridos, por lo que se deberá emplear estrategias para mejorar este punto, hay una mayor relación con la previa aplicación de metotrexato, el foco infeccioso más frecuente es la infección de vías respiratorias superiores. Un poco más de la mitad cuentan con un hemocultivo, y en su mayoría no se aísla microorganismo patógeno, por lo que se deberá favorecer la toma de estos para lograr obtener resultados más reales.

Palabras Clave: Neutropenia febril, LLA, pre-B, efecto NADIR, metotrexato.

III.- ANTECEDENTES.

El cáncer en los niños menores de 18 años tiene una incidencia anual a nivel mundial de 12.45 casos por cada 100,000 mil pacientes. Aunque la supervivencia relativa a los 5 años ha mejorado, del 56 por ciento en 1974 a más del 81 por ciento en el 2000, las neoplasias malignas siguen siendo la segunda causa de muerte en los menores de 14 años en E.U. [1].

En México las estadísticas reportan de 5,000 a 6,000 casos nuevos por año, con una prevalencia de 20,000 casos por año, un 65 por ciento de los pacientes se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad. Existe una sobrevida global a 5 años menor al 40 por ciento [2]. Es más frecuente en el género masculino que femenino con una relación de 1.26:1.

Entre los tumores pediátricos más frecuentes, las neoplasias hematopoyéticas (es decir, la leucemia linfoblástica aguda, los linfomas) suponen aproximadamente el 40 por ciento, los tumores del sistema nervioso central 30 por ciento y los tumores embrionarios y sarcomas aproximadamente el 10 por ciento cada uno. Hay dos picos de incidencia, uno en la primera infancia y el segundo en la adolescencia.

Durante el primer año de vida los tumores embrionarios como el neuroblastoma, nefroblastoma, rabdomiosarcoma, hepatoblastoma, retinoblastoma, y meduloblastoma son los más frecuentes [3].

Los tumores embrionarios, las leucemias agudas, los linfomas no-Hodgkin y los gliomas tienen un pico de incidencia entre los 2 y los 5 años de edad. Según crecen los niños aumenta la incidencia de tumores óseos, la enfermedad de Hodgkin y las neoplasias de las células germinales gonadales. La adolescencia es

un periodo transicional entre las neoplasias frecuentes de la primera infancia y los carcinomas característicos de la edad adulta.

Las neoplasias de la infancia comprenden una gran variedad de tumores malignos y no malignos que se originan en alteraciones de los procesos genéticos implicados en el control del crecimiento y desarrollo celular. Aunque muchos trastornos genéticos se asocian a un aumento del riesgo de cáncer en la infancia se considera que dichos trastornos son responsables del menos del 5% de todos los casos. Las alteraciones genéticas más importantes que confieren una susceptibilidad a los tumores infantiles son la neurofibromatosis, el síndrome de Down, síndrome de Beckwith- Widemann, la esclerosis tuberosa, la enfermedad de Von Hippel-Lindau, la Xerodermia pigmentosa, la ataxia-telangiectasia, el síndrome Nevo-carcinoma basaloide, y el síndrome de Li-Fraumeni. Algunos virus se han relacionado con determinados tumores infantiles como los poliomavirus asociados a tumores cerebrales y el virus Epstein-Barr con el linfoma no-Hodgkin.

Los estudios epidemiológicos han reconocido en su mayoría que el mecanismo probable es multifactorial, posiblemente consecuencias de potenciales interacciones entre los rasgos de susceptibilidad genética y las exposiciones ambientales [4].

La leucemia aguda es la forma más común de cáncer en los niños, comprendiendo aproximadamente el 40 por ciento de todas las neoplasias infantiles. De las leucemias agudas, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) se produce cinco veces más que la leucemia mieloide aguda (LMA). Cada año en los Estados Unidos se diagnostican de 2500 a 3500 casos, con una incidencia

aproximadamente de 3.4 casos por cada 100,000. La incidencia de LLA es ligeramente mayor en los blancos (36 casos/millón), hispanos (41 casos/ millón), que en los negros americanos (15 casos/millón) [5]. La supervivencia ha mejorado dramáticamente desde la década de 1980, con una tasa de supervivencia global a cinco años en más de un 85%. La incidencia máxima se produce entre los dos y cinco años de edad y más comúnmente en niños que niñas. Se ha observado un mayor riesgo de LLA asociado con mayor peso al nacimiento [6].

Los estudios genómicos han observado que las variantes polimórficas somáticas de ARD5B, IKZF1 (el gen que codifica Ikaros) y CDKN2A se asocian con un mayor riesgo de LLA. Otras raras mutaciones de la línea germinal en PAX5, ETV6, y en particular p53 también pueden predisponer fuertemente al desarrollo de leucemia [7].

Los síntomas de presentación más comunes en la LLA son inespecíficos y pueden ser difíciles de distinguir de las enfermedades comunes autolimitadas de la infancia. Los signos o síntomas comunes de leucemia que son sugestivos de malignidad suelen ser: 1.- Hepatoesplenomegalia, hepatomegalia (64 por ciento) y/o esplenomegalia (61 por ciento), son los hallazgos clínicos más comunes en asociación con la leucemia infantil. 2.- Linfadenopatía, casi la mitad de los niños con LLA presentan linfadenopatía que es una de las indicaciones de la propagación de leucemia extramedular; como regla general se considera adenomegalias si el ganglio es mayor a 10mm, considerando a los ganglios inguinales mayores de 15mm de diámetro y los cervicales si son mayores de 20mm. 3.- Dolor musculoesquelético, el dolor óseo, que afecta particularmente a los huesos largos y es causado por la afectación leucémica del periostio, es un síntoma que se

presenta en el 21 al 38 por ciento de los casos de leucemia aguda; el dolor óseo también resulta de la osteonecrosis aséptica debido a la necrosis celular maligna en la médula ósea. 4.- Cefalea, aunque poco frecuente menos del 5 por ciento de los casos, la leucemia que infiltra el sistema nervio central puede presentarse con síntomas de aumento de la presión intracraneal, incluyendo cefalea, vómitos, letargo y/o rigidez de nuca. 5.- Aumento de los testículos, esto cuando existe infiltración testicular, tomando en cuenta que cualquier masa testicular sólida, indolora y persistente debe ser biopsiada. 6.- Masa mediastinal, los adolescentes con LLA pueden presentar muchas de las características del linfoma no Hodgkin.

La LLA de células T ocurre comúnmente en niños mayores que presentan altos recuentos iniciales de glóbulos blancos y una gran masa mediastinal. Una masa mediastinal puede estrechar la tráquea causando dificultad respiratoria; así también puede asociarse con derrames pleurales, comprometiendo aún más la función respiratoria; así mismo la masa mediastinal puede obstruir la vena cava superior, dando como resultado un síndrome de vena cava superior, el cual se manifiesta como dolor, disfagia, disnea, edema de cara, cuello y miembros superiores.

Dentro de las anomalías en sangre periférica podemos considerar que la mayoría de los niños con LLA tienen anemia y/o trombocitopenia con recuento de glóbulos blancos normales o ligeramente aumentados y linfoblastos en el frotis periférico. Aproximadamente el 50 por ciento de los niños tiene recuentos de glóbulos blancos menores de 10,000/microL, y 20 por ciento tienen un recuento inicial de leucocitos mayor de 50,000/microL. Alrededor de la mitad de los niños con LLA presentaran sangrado (incluyendo petequias y purpura), y tres cuartas partes

tienen un recuento de plaquetas menores a los 100,000/microL en el momento del diagnóstico.

Dentro de los hallazgos que sugieren la necesidad de un examen de medula ósea incluyen: células atípicas en la sangre periférica, depresión inexplicable de un elemento de sangre periférica (citopenias); definiendo a las citopenias con un recuento absoluto de neutrófilos menor de 500/microL, hemoglobina menor de 8gr/dl, recuento plaquetario menor de 150,000 / microL; Linfadenopatía inexplicable o hepatoesplenomegalia asociada con citopenias.

Históricamente la LLA infantil ha sido clasificada morfológicamente usando el sistema Francés-American-British (FAB), que incorpora información sobre el tamaño, la cantidad del citoplasma, y la prominencia de nucléolos de las células tumorales desde el aspirado de medula ósea; más este sistema ha perdido su valor pronostico a medida que la comprensión en la biología de la enfermedad ha mejorado y los regímenes de tratamiento se han vuelto más intensos y exitosos, por tanto el subtipo FAB no se utiliza actualmente en las decisiones de diagnóstico o tratamiento.

Las células de leucemia en LLA se clasifican de acuerdo al inmunofenotipo, utilizando un extenso panel de anticuerpos monoclonales a la superficie celular, “cluster de diferenciación” (CD), marcadores. El subtipo inmunológico de las células tumorales se utiliza en la estratificación del grupo de riesgo de LLA infantil. Aproximadamente del 70 al 80 por ciento de los casos de LLA infantil son de linaje de precursor B (es decir leucemia precursora de células B), la cual es típicamente CD10, CD19 y CD 20. Los casos de LLA de células T(es decir, leucemia linfoblástica precursoras T), comprenden entre el 15 y el 17 por ciento de todos los

casos de LLA, son positivos para CD2, 3, 4, 5, 7, 8. Aproximadamente un 10 por ciento de los pacientes LLA de células T tienen un inmunofenotipo distinto (CD8, CD5 dim), los estudios iniciales mostraron que estos pacientes presentan una alta tasa de fracaso de la remisión (del 57 al 75 por ciento) y una mala supervivencia global [8].

Varios estudios han evaluado la duración de tiempo desde la terminación de la terapia a la recurrencia. Una mayoría (60 a 75 por ciento) de los pacientes que recaen después de la terminación exitosa de un régimen de terapia lo realizan dentro del primer año [10]. El riesgo de recaída disminuye en un 7 a 10 por ciento por año en el segundo a cuarto año después del cese del tratamiento. Recurrencias después de cuatro años son raras. Los niños con mayor riesgo de recaída incluyen aquellos con enfermedad residual mínima persistente después de la quimioterapia de inducción, así como la presencia de mutaciones como *IKZF1* y *KMT2A*, que están asociados con la resistencia a la quimioterapia [9].

Si bien la gran mayoría de los niños con LLA disfrutan de supervivencia, la gravedad de la enfermedad, así como la agresividad de los programas de tratamiento utilizados para obtener tales resultados (por ejemplo, el uso de corticoesteroides, antibióticos, quimioterapia, trasplante de células hematopoyéticas), han dado lugar a una significativa mortalidad relacionada con el tratamiento.

Las tasas de mortalidad tardía entre los sobrevivientes de leucemia infantil han mejorado con el tiempo. Un análisis realizado por el Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) evaluó la mortalidad tardía entre más de 34.000 sobrevivientes de

cáncer infantil tratados entre 1970 y 1999 con un seguimiento medio de 21 años, incluyendo una cohorte de 8500 pacientes que habían sobrevivido al menos cinco años después de un diagnóstico de LLA en la infancia [11].

Debido a que ha mejorado la supervivencia a largo plazo hay mayor número de pacientes que experimentan los efectos adversos tardíos, incluyendo: deterioro en el sistema nervioso central (SNC), disminución del crecimiento lineal, cardiotoxicidad, infertilidad, cataratas, y una mayor incidencia de cánceres secundarios, así como una disminución general del estado de salud debido a factores tales como disfunción neurocognitiva, endocrinopatías, depresión, fatiga y ansiedad [12].

La aparición de complicaciones específicas depende de la edad del paciente y del tipo e intensidad de la terapia con la que fueron tratados, es decir, el deterioro neurocognitivo es más probable que ocurra en niños menores de seis años que recibieron radioterapia craneal en alta dosis (mayor a 24Gy) en combinación con quimioterapia intratecal, mientras la disminución de fertilidad es más común entre los adolescentes que recibieron agentes alquilantes, tales como ciclofosfamida [13]. La disfunción endocrina, incluyendo los trastornos de la tiroides, la obesidad, la diabetes mellitus y la disfunción gonadal, están entre los efectos tardíos más comunes del tratamiento de la LLA infantil.

En diferentes estudios se ha llegado a la conclusión que la radiación craneal aumenta el riesgo de adiposidad, resistencia a la insulina, dislipidemia, y mayores niveles de leptina. En contraste, con otro análisis multivariado donde demuestra que el aumento del índice de masa corporal se asoció con un mayor nivel de exposición a los corticoesteroides [14]. Es importante destacar que los

supervivientes que son obesos en comparación con aquellos que no son obesos pueden tener un mayor riesgo de recaída.

La función de las células beta pancreáticas y el metabolismo de la glucosa pueden ser alterados durante la fase aguda de la terapia LLA por L-asparaginasa, prednisona o el proceso leucémico. Un estudio retrospectivo de 167 niños con ALL informó que la hiperglucemia durante la inducción se asoció con un aumento de la mortalidad y recaída [15]. Estudios prospectivos son necesarios para confirmar esta observación.

El tratamiento con antraciclinas (por ejemplo, daunorrubicina , doxorrubicina) puede causar complicaciones cardiovasculares, incluyendo cardiomiopatía irreversible y fatal. Sin embargo, con las dosis de antraciclinas utilizadas en los regímenes actuales, la cardiotoxicidad es poco frecuente.

Aproximadamente 2 a 3 por ciento de los sobrevivientes de LLA en la infancia desarrollan una segunda neoplasia. El riesgo es mayor entre los pacientes que recibieron radioterapia en cráneo o terapia intensiva para la recaída. Tumores cerebrales y neoplasias malignas hematológicas, como la leucemia mieloide aguda, son las neoplasias secundarias más comunes [16].

Por tanto el cáncer es un problema sanitario de primera magnitud, en el que se ven implicadas múltiples especialidades médicas y quirúrgicas, y de forma importante en fundamental para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

IV.- MARCO TEORICO.

Las complicaciones infecciosas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer. Estudios realizados en necropsias ponen de manifiesto que es la causa de muerte hasta en el 75 por ciento de los pacientes con leucemia aguda y el 50 por ciento de los pacientes con linfoma; además el 80 por ciento de los pacientes desarrollan infecciones durante el tratamiento de la enfermedad [7].

Neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos menor a 1500 células / microL. El riesgo relativo de infección está relacionado con el grado y la duración de la neutropenia. Un mayor riesgo se hace evidente con un conteo de neutrófilos totales menor a 1000 células / microL, es mayor en un ANC \leq 500 células / microL y mayor en un ANC \leq 100 células / microL (neutropenia profunda). Otros factores que predisponen a la infección en asociación con la quimioterapia incluyen la ruptura de la piel y las barreras de la mucosa, como mucositis después del tratamiento con metotrexato, y la alteración de la inmunidad humoral y celular [17].

La fiebre generalmente se define como una sola temperatura oral mayor ó igual a 38.3 ° C en pacientes neutropénicos. Una temperatura mayor ó igual a 38 ° C durante más de una hora o dos picos de temperatura mayor a 38 ° C durante un período de 12 horas. A menudo esta es el único signo de infección oculta en el huésped neutropénico. Sin embargo, este signo puede estar ausente en algunos pacientes infectados que en su lugar pueden ser hipotérmicos, hipotensos, apáticos o confundidos. Por lo tanto, la infección debe ser considerada y tratada

empíricamente si cualquier signo de deterioro clínico está presente en un niño neutropénico, independientemente de la temperatura registrada [18].

Los pacientes con neutropenia y fiebre se pueden dividir en las categorías de alto y bajo riesgo en base a los signos y síntomas, cáncer subyacente, tipo de tratamiento y la duración prevista de la neutropenia y comorbilidades médicas. Sin embargo, no hay actualmente acordado estratificación de riesgo específicamente para los niños [19].

En los episodios de neutropenia, el paciente oncológico, se encuentra expuesto a padecer infecciones debido a su estado de inmunosupresión, ya sea por los efectos producidos por su enfermedad de base o por el manejo instaurado para la misma. Durante el tratamiento antineoplásico los agentes citotóxicos son administrados junto con otras terapias inmunosupresoras lo que favorece la invasión por agentes patógenos. Uno de los principales efectos es el compromiso a nivel de los neutrófilos, monocitos circulantes y macrófagos tisulares, en donde los agentes citotóxicos causan una alteración en la quimiotaxis, en la función bactericida.

La incidencia de infección es del 14 por ciento cuando el recuento de polimorfonucleares cae a 500-1000 células / microL y del 26-60 por ciento cuando es menor a 100 células / microL, también son factores favorecedores la rápida declinación y la mayor duración de la neutropenia, si la granulocitopenia se prolonga por más de 5 semanas la incidencia de infección es del 100 por ciento.

La tasa de infección documentada, cuando un niño presenta fiebre y neutropenia inducida por la terapia, oscila entre 10 y 40 por ciento. No se establecerá evidencia clínica o microbiológica de infección en el resto. La bacteriemia es la

forma más común de infección documentada. Otros sitios de infección incluyen el tracto gastrointestinal, con mucositis oral o intestinal o diarrea causada por organismos tales como *Clostridium difficile* y *Salmonella* spp; tracto respiratorio superior e inferior; tracto urinario; Y piel y tejidos blandos [20].

La frecuencia de los organismos patógenos varía de una institución a otra. En general, existe un cambio global hacia la dominancia de organismos gram positivos debido al uso omnipresente de antimicrobianos profilácticos y de catéteres venosos internos. Los patógenos gram positivos más comunes son *Staphylococcus* coagulasa negativos, viridans estreptococos y *Staphylococcus aureus* (incluyendo *S. aureus* metacilino resistente). Los bacilos gram-negativos aerobios representan aproximadamente un tercio a la mitad de los episodios bacterianos, con *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp [21].

Los hongos, típicamente *Candida* spp, son más propensos a estar presentes después de cursos prolongados de antibióticos de amplio espectro, pero ocasionalmente puede ser el principal patógeno. Otros organismos fúngicos potenciales incluyen *aspergillus* spp, *Zygomycetes* y *Cryptococcus* spp [22].

Las etiologías virales más importantes son el herpes simple, el virus varicela-zoster y citomegalovirus. Los virus respiratorios también se detectan con frecuencia en aspiraciones nasofaríngeas [23].

El tratamiento en la neutropenia febril debe iniciarse tan pronto como sea posible después de que se obtuvieron cultivos y no debe retrasarse a la espera de los resultados o la realización de estudios adicionales.

La neutropenia febril es una complicación potencialmente fatal que requiere tratamiento empírico de amplio espectro, la detección de cambios epidemiológicos

es clave para el éxito de la antibioticoterapia empírica, la cual es determinante para la supervivencia de pacientes neutropénicos, para estos se requiere de monitoreo y vigilancia continua, ya que las diferencias institucionales puede ser substanciales, pudiera ser erróneo basarse solo en esquemas nacionales. Es necesario conocer los gérmenes más frecuentemente aliados en la comunidad hospitalaria y su perfil de resistencia antibiótica.

Los esquemas antibióticos a utilizar en neutropénicos febriles pueden ser monoterapia, terapia doble (con aminoglucósido), terapia con vancomicina, teniendo en cuenta que uno puede ser más apropiado que otro para ciertos pacientes y para ciertas instituciones.

En el 2010 y 2017 la IDSA (Infectious Disease Society of America), directrices de Fiebre Internacional de Pediatría y Panel de la Guía de Neutropenia proporcionaron sugerencias para antibióticos empíricos en pacientes neutropénicos con cáncer, sin embargo solo están destinados a ser directrices, y el tratamiento debe ser individualizado para cada paciente y de acuerdo a patrones conocidos de susceptibilidad bacteriana en la institución. Las directrices hacen hincapié en que, a la hora de elegir la terapia empírica en cada paciente se debe considerar: si el niño está en riesgo alto o bajo de infección, presencia de disfunción de órganos, particularmente renal y hepática. El régimen de quimioterapia en particular, ya que por ejemplo existe una asociación entre infección por estreptococo viridans y terapia con dosis altas de citarabina. Si el paciente está recibiendo antibióticos profilácticos. Colonización previa con bacterias resistentes.

Las infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos pueden ser causadas por cualquiera de organismos gram positivos o gram negativos y por lo tanto la terapia antibiótica empírica debe ser eficaz contra un amplio espectro de patógenos potenciales. Para los pacientes en los que se define un sitio de infección, el tratamiento se puede ajustar de amplio espectro para el tratamiento más adecuado para la infección en particular una vez que el paciente permanece sin fiebre.

La obtención de más de un hemocultivo es útil en la interpretación de los resultados, si los estafilococos coagulasa negativos están aislados de dos o más hemocultivos, la bacteremia verdadera es más probable que la contaminación de la muestra [24].

Si el paciente permanece febril después del inicio de la terapia antibiótica empírica, se deben obtener hemocultivos diarios durante los dos días siguientes, tras lo cual se deben repetir los hemocultivos cuando se produce un cambio en el estado clínico. Los hemocultivos también deben repetirse si la fiebre se repite después de la defervescencia inicial en respuesta a la terapia antibiótica empírica.

Además de la sangre, es útil realizar urocultivos. En un estudio, las infecciones del tracto urinario representaron el 11 por ciento de todas las infecciones documentadas en pacientes neutropénicos febriles, y el 76 por ciento de ellos ocurrió en niñas [25].

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible después de que se hayan obtenido los cultivos y no debe retrasarse mientras se esperan los resultados o se realizan estudios adicionales.

El tratamiento inicial es con un antibiótico de amplio espectro antipseudomónico (cefepime ó ceftazidima), un carbapenem (meropenem) ó piperacilina – tazobactam; se ha demostrado que la monoterapia empírica con estos es eficaz.

Se pueden añadir antimicrobianos adicionales al régimen inicial basándose en la presentación clínica, la sospecha de resistencia a los antimicrobianos o el tratamiento de las complicaciones. Es decir, si hay síntomas abdominales, particularmente dolor abdominal o sangre por recto, se debe agregar metronidazol si la combinación inicial no cubre adecuadamente los organismos anaerobio. Del mismo modo, si se sospecha infección con *S. aureus* metacilino resistente (MRSA), la adición de vancomicina puede ser beneficiosa.

La vancomicina no se recomienda rutinariamente en el régimen empírico inicial para los pacientes con fiebre y neutropenia [22]. Debe reservarse para niños con indicaciones claras de cobertura adicional de gram-positivos.

Las directrices de 2010 de la IDSA recomiendan que la vancomicina se reserve para los siguientes escenarios clínicos:

- Hipotensión u otros signos de deterioro cardiopulmonar
- Neumonía radiográficamente documentada
- Sospecha clínica de infección en el sitio de la línea venosa central
- Colonización conocida con MRSA, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y cefalosporina
- Cuando se ha informado que un hemocultivo está desarrollando bacterias gram positivas y se están realizando pruebas de identificación y susceptibilidad

Otras indicaciones para la vancomicina pueden incluir:

- Mucositis sustancial
- Profilaxis con quinolonas durante la neutropenia afebril
- Historial previo de infección con estreptococos resistentes a la penicilina
- Reciente quimioterapia intensiva asociada con un alto riesgo de infección con tales organismos (por ejemplo, la infección estreptocócica alfa-hemolítica después de altas dosis de citarabina).

Los aminoglucósidos no se recomiendan para el tratamiento inicial de los pacientes con cáncer y neutropenia febril. Sin embargo, pueden añadirse al régimen inicial en presencia de complicaciones (por ejemplo, hipotensión y neumonía) o si hay sospecha de resistencia antimicrobiana. Una vez que el paciente es estable y se conocen las susceptibilidades, puede interrumpirse el aminoglucósido. La monoterapia con aminoglucósidos no debe utilizarse ni como cobertura empírica ni como tratamiento debido al rápido desarrollo de la resistencia. Los aminoglucósidos están asociados con ototoxicidad y nefrotoxicidad y los niveles de fármacos y la función renal deben ser estrictamente controlados [26].

Después del inicio del régimen antimicrobiano inicial, la modificación del esquema antibiótico puede justificarse sobre una variedad de situaciones clínicas, incluyendo:

- Cambio en el estado clínico o signos vitales
- Aislamiento de un organismo de transmisión sanguínea

- Infección clínica o microbiológica documentada
- Desarrollo de signos o síntomas de una infección localizada
- Fiebre persistente durante más de cuatro días
- Fiebre recurrente después de la defervescencia inicial

Los hongos no suelen aislarse como causa inicial de fiebre y neutropenia, pero a menudo se encuentran en el diagnóstico diferencial de fiebre persistente o recurrente. La infección micótica clínicamente oculta debe considerarse en niños con fiebre persistente (es decir, ≥ 4 días) y neutropenia a pesar de la terapia antibacteriana empírica. Los riesgos adicionales para la infección fúngica invasiva incluyen leucemia mieloide aguda, leucemia aguda recidivante, leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo, neutropenia prolongada (> 10 días), quimioterapia altamente mielosupresora, dosis altas de glucocorticoides (usualmente definidas como prednisona ≥ 20 mg / kg o 2 mg / kg al día para pacientes con un peso < 10 kg) durante ≥ 14 días. Una variedad de hongos puede causar infección en pacientes con cáncer, y el diagnóstico precoz puede ser difícil [21].

Las guías de IDSA de 2010 y las Guías de Fiebre Pediátrica y Neutropenia (IPFNG) de 2017 indican que la adición de terapia antifúngica empírica puede justificarse para pacientes de alto riesgo que tienen fiebre persistente después de cuatro a siete días de antibióticos de amplio espectro y ninguna fuente identificada de fiebre. El uso rutinario de la terapia antimicótica empírica no se recomienda para pacientes de bajo riesgo. Antes de iniciar la terapia antifúngica, las evaluaciones sugeridas incluyen la imagen abdominal, tomografía computarizada

(TC) de tórax, TC de los senos paranasales (en pacientes con signos o síntomas de localización) y biopsia de cualquier lesión sospechosa.

La terapia antimicótica empírica suele continuar hasta la resolución de la neutropenia en ausencia de evidencia de infección por hongos invasivos. Sin embargo, hay poca evidencia para guiar esta decisión.

La duración de la terapia antibiótica empírica depende de las circunstancias clínicas de cada paciente. El criterio de valoración tradicional ha sido hemocultivos negativos durante al menos 48 horas, la resolución de la fiebre durante al menos 24 horas, y la resolución de la neutropenia (es decir, el recuento absoluto de neutrófilos mayor a 500 células / microL) [27].

Los pacientes con neutropenia prolongada (es decir, más de siete días) generalmente se consideran con un riesgo relativamente alto de infecciones tanto bacterianas como fúngicas. Sin embargo, la revisión retrospectiva de 33 niños con neutropenia prolongada de una institución demostró que estos pacientes pueden ser dados de alta con seguridad antes de la resolución de la neutropenia si se presentaban bien, si eran afebriles durante al menos 24 horas, tenían hemocultivos estériles, y con recuperación de la médula ósea [23]. La recuperación de la médula ósea se definió como cualquier aumento sostenido en el recuento de plaquetas y recuento absoluto de monocitos.

V.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La neutropenia febril es una complicación potencialmente fatal, que requiere tratamiento empírico de amplio espectro. La detección de cambios epidemiológicos es clave para el éxito de la antibioterapia empírica, la cual es determinante para la supervivencia de los pacientes neutropénicos; para esto se requiere de monitoreo y vigilancia continua, ya que las diferencias institucionales pueden ser substanciales y porque puede ser erróneo basarse sólo en datos nacionales. Para poder adoptar esquemas de antibióticos adecuados, es necesario conocer los gérmenes más frecuentemente aislados en la comunidad hospitalaria y su perfil de resistencia antibiótica.

Por lo anterior nos realizamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuales son los principales microorganismos asociados a neutropenia febril en pacientes oncológicos del Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón?

VI.- JUSTIFICACION

En el Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, en el servicio de Oncología se atienden a menores de 18 años.

Las principales neoplasias son las hematológicas, con un promedio de hasta 700 ingresos por año en esta unidad.

El 80% desarrollan en algún momento del tratamiento neutropenia febril.

Mediante la revisión de expedientes y el resultado de cultivos se llegara a la conclusión de los gérmenes más frecuentes en esta unidad hospitalaria así también es importante verificar la resistencia antimicrobiana para integrar un esquema de antibióticos aceptable y el más adecuado para los pacientes de esta institución.

VII.- OBJETIVOS

a) OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la neutropenia febril y principales microorganismos asociados en pacientes oncológicos del hospital del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” 2016- JUN 2017.

b) OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- I. Evaluar los factores asociados a neutropenia febril en pacientes oncológicos del HRAEN RNP 2016- Jun 2017.
- II. Revisar la resistencia a antimicrobianos en cultivos en pacientes oncológicos con neutropenia febril.
- III. Evaluar la respuesta a la terapia empírica a base de ceftazidima – Amikacina en pacientes con neutropenia febril

VIII. METODOLOGÍA

a. Diseño del estudio

Se trató de una estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo

b. Unidad de observación:

Niños menores de 18 años con patología oncológica que hayan cursado con neutropenia febril.

c. Universo de trabajo

Se consideró un total de 80 pacientes menores de 18 años con diagnóstico de cáncer y neutropenia febril del servicio de oncología del Hospital del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” del 2016 a Jun 2017

d. Cálculo de la muestra y sistema de muestreo

Se calcula muestra con el universo anterior de 85 pacientes con una heterogeneidad de 50%, con un margen de error del 5% y un nivel de confianza del 95%, con una muestra de 65 pacientes

e. Definición de variables y operacionalización de las variables.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- Edad
- Sexo (masculino y femenino)

- Estado nutricional
- Edad al diagnóstico
- Tipo de neoplasia
- Quimioterapia empleada
- Eventos previos de neutropenia

VARIABLES DEPENDIENTES:

- Grado de neutropenia
- Foco infeccioso localizado
- Anemia o plaquetopenia asociadas

Operalización de las variables:

Variable	Factores asociados a neutropenia febril de paciente oncológico
Definición conceptual	Características clínicas, edad, sexo, procedencia, antecedentes familiares. Fase de tratamiento, grado de neutropenia
Definición operacional	No aplica
Indicador	Presencia o ausencia de cada una de las características clínicas. Edad: años.
Escala de medición	Cualitativa/ Cuantitativa
Fuente	Expediente clínico

Variable	resistencia a antimicrobianos
Definición conceptual	La falta de crecimiento del microorganismo ante determinado antibiótico en un medio de cultivo
Definición operacional	No aplica
Indicador	Sensible / Resistente
Escala de medición	Cualitativa
Fuente	Reporte de hemocultivo de laboratorio de microbiología

Variable	Respuesta empírica
Definición conceptual	Uso rutinario de la terapia a base de ceftazidima-amikacina en pacientes con neutropenia febril en pacientes oncológicos
Definición operacional	No aplica
Indicador	Presencia o ausencia de respuesta medida con los niveles de neutrófilos totales mayores de 1500 células/microL
Escala de medición	Cuantitativa
Fuente	Expediente clínicos y biometría hemática

Variable	Grados de Neutropenia
Definición conceptual	Disminución del número total de neutrófilos en una biometría hemática de pacientes que tienen padecimientos oncológicos
Definición operacional	Uso de la escala de neutrófilos para oncología: Neutropenia leve: 1500- 1000 células / microL Neutropenia moderada: 999 – 500 células / microL Neutropenia severa : menor 500 células / microL
Indicador	Grado de neutropenia basándose en el reporte de laboratorio
Escala de medición	Cuantitativa
Fuente	Biometría hemática y expediente clínico

f. Estrategia de trabajo clínico

Se obtuvo el número del expediente clínico a partir de registros de los hemocultivos del laboratorio de microbiología. Posteriormente se solicitaron los expedientes clínicos de los pacientes seleccionados para corroborar el diagnóstico de Neutropenia febril. Se recabaron datos de paciente que fueron internados en el

hospital como: edad, sexo, días de internamiento, quimioterapia recibida, profilaxis antimicrobiana y su respuesta, tipo de padecimiento, agentes etiológicos aislados en hemocultivos, evolución.

Se consideró infección clínicamente documentada cuando al examen físico realizado por los médicos se encontró un foco de infección, pero el diagnóstico microbiológico no fue confirmado (foco respiratorio, urinario, piel, gastrointestinal catéter, etc.). Infección microbiológicamente documentada cuando existió confirmación de aislamiento de gérmenes en muestras procesadas por el paciente y fiebre sin foco cuando no existió evidencia microbiológica o clínica de infección al examen físico.

Una vez revisados los expedientes se vació la información de cada paciente en un cuestionario-resumen de historia clínica y posteriormente estos datos se vaciaron en una base de datos del sistema Access.

g. Criterios de inclusión

- 1.- Paciente oncológico de un mes a 18 años con episodio de neutropenia
- 2.- Paciente oncológico con fiebre documentada por personal médico o de enfermería considerando como una medición de temperatura axila mayor de 38.3 grados o dos mediciones mayores a 38 grados espaciadas por al menos una hora.

h. Criterios de exclusión

- 1.- Paciente con neutropenia sin fiebre documentada con padecimiento oncológico.

2.- Paciente con padecimiento oncológico con fiebre y sin neutropenia

i. Criterios de eliminación

Pacientes a los cuales no se les haya tomado hemocultivos.

j. Métodos de recolección y base de datos

Los datos fueron recabados de expedientes así como de archivo del laboratorio de microbiología, estos fueron registrados y analizados en una base de datos de planilla electrónica.

De la base de datos construida para la obtención de la información se exportaron los datos al sistema SPSS y se procedió a realizar tablas, y uso de las pruebas de hipótesis t de student y χ^2 para el análisis de las variables, posteriormente se realizaron gráficas y se analizaron e interpretaron los resultados de las mismas.

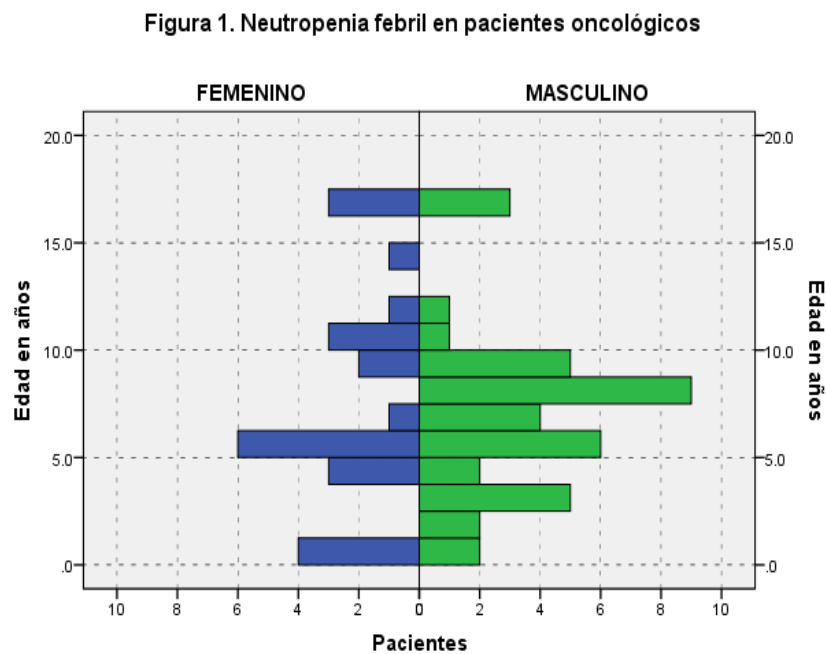
k. Consideraciones Éticas

La presente investigación se basó en la revisión de expedientes clínicos y resultados de laboratorio, mediante cuestionarios aplicados y no requirió consentimiento informado de los padres o familiar responsable. Se respetó la confiabilidad de la información recabada.

En el presente trabajo se respeta las normas éticas y de seguridad del paciente como se encuentra dispuesto en la Ley General de Salud 2013, las normas de bioética internacional de investigación biomédica y la declaración de Helsinki 2013.

IX. RESULTADOS

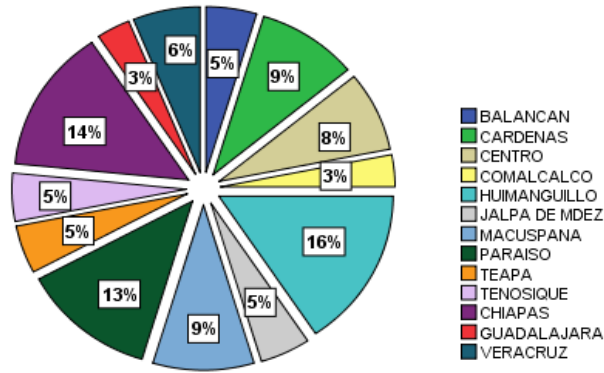
El promedio de edad de los pacientes oncológicos con neutropenia febril del 2016 a junio 2017 fue de 7 años. En cuanto al sexo el 62.5 por ciento fue masculino (40) y 37.5 por ciento femenino (24). La distribución por grupo de edad se observa a continuación. (Figura1).



Fuente: 65 pacientes con neutropenia febril del servicio de Oncología 2016- jun 2017.

La procedencia de los pacientes del servicio de oncología con neutropenia febril se muestra a continuación (Figura 2), siendo la mayoría (16 por ciento) originarios del municipio de Huimanguillo; mas se observa también procedencia de otros Estados como son Chiapas, Veracruz y Guadalajara.

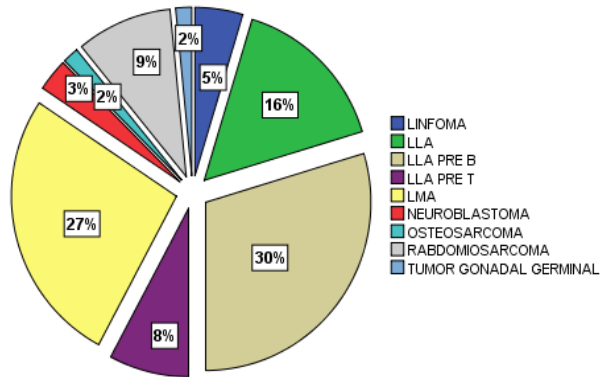
Figura 2. Procedencia de pacientes con Neutropenia febril con padecimientos oncológicos



Fuente: 65 pacientes con neutropenia febril del servicio de Oncología HRAEN RNP 2016- Jun 2017

Los diagnósticos más frecuentes de pacientes oncológicos que cursaron con neutropenia febril fueron hasta en una 30 por ciento de LLA pre B, en segundo lugar LMA con una 27 por ciento, y un 16 por ciento de leucemias agudas sin diferencial. (Figura 3).

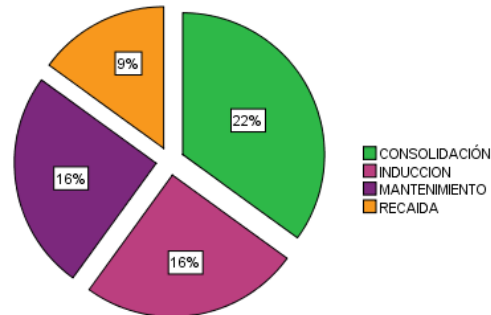
Figura 3. Diagnóstico de ingreso de pacientes con Neutropenia febril con padecimientos oncológicos



Fuente: 65 pacientes con neutropenia febril del servicio de Oncología HRAEN RNP 2016- Jun 2017

Podemos observar, en cuanto a los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, que la fase de tratamiento en la cual se encuentra cuando cursan con neutropenia febril es primeramente la fase de consolidación hasta en un 22 por ciento. (Figura 4).

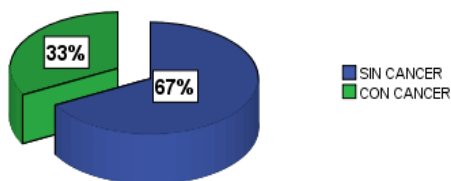
Figura 4. Fase de tratamiento de las leucemias con neutropenia febril con padecimientos oncológicos



Fuente: 40 pacientes con neutropenia febril del servicio de Oncología HRAEN RNP 2016- Jun 2017

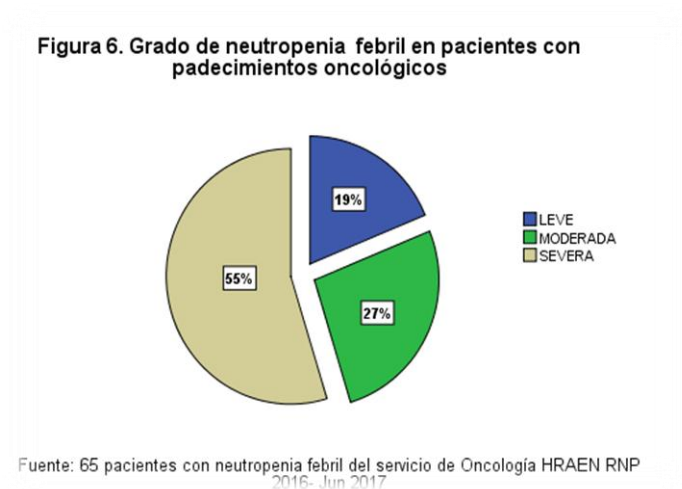
Dentro de los antecedentes familiares se reporta únicamente que solo el 33 por ciento de nuestros pacientes oncológicos, tienen un familiar de primera o segunda línea con cáncer. (Figura 5).

Figura 5. Familiar con cancer de pacientes con neutropenia febril con padecimientos oncológicos



Fuente: 65 pacientes con neutropenia febril del servicio de Oncología HRAEN RNP 2016- Jun 2017

Dentro de todos los pacientes que cursaron con neutropenia febril se clasifico esta en grados: leve, moderada y severa, dependiendo del conteo de leucocitos totales al momento del ingreso, prevaleciendo hasta en un 55 por ciento la neutropenia severa como se observa a continuación. (Figura 6).



Se cuantifico también el número de episodios de neutropenia febril en nuestros pacientes oncológicos observando que el 70 por ciento presentaron su primer episodio, mas también se observa que 1.6 por ciento de los pacientes presentaron hasta 8 eventos de neutropenia. Tabla 1.

Tabla 1. Numero de episodios de neutropenia

EPISODIOS	Frecuencia	Porcentaje
1	45	70.3
2	8	12.5
3	3	4.7
4	1	1.6
5	2	3.1
6	3	4.7
7	1	1.6
8	1	1.6
Total	64	100.0

Se relacionó el estado de nutrición de los pacientes con neutropenia febril y los días de estancia intrahospitalaria, mediante la prueba de Breslow, obteniendo resultados con significancia estadística del 0.014 y un intervalo de confianza del 95 por ciento (Tabla 2), se observa que la presencia de desnutrición en el paciente con neutropenia febril le condiciona mayor número de días de estancia hospitalaria (alrededor de 19 días), en comparación con los pacientes que presentan un estado de nutrición adecuada (9 días), llama la atención también que pacientes que presentan obesidad/sobrepeso tienen una estancia hospitalaria semejante a los pacientes desnutridos (18 días). (Tabla 2, Figura 6).

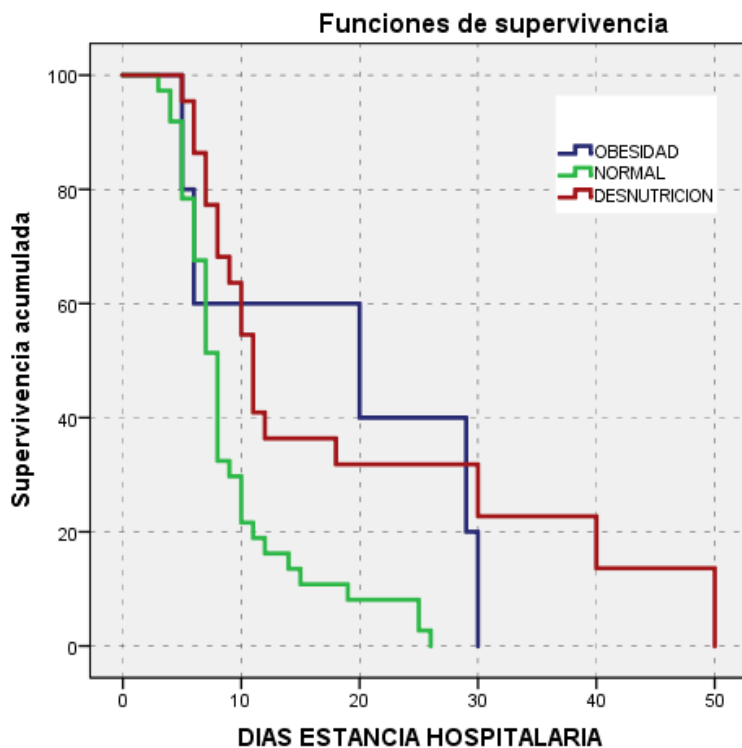
Tabla 2 a. Medias para el tiempo de supervivencia

NUTRICION	Media ^a			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
OBESIDAD/SOBREPESO	18.00	5.39	7.43	28.57
NORMAL	9.30	0.95	7.43	11.16
DESNUTRICION	19.50	3.47	12.69	26.31
GLOBAL	13.48	1.49	10.57	16.40

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

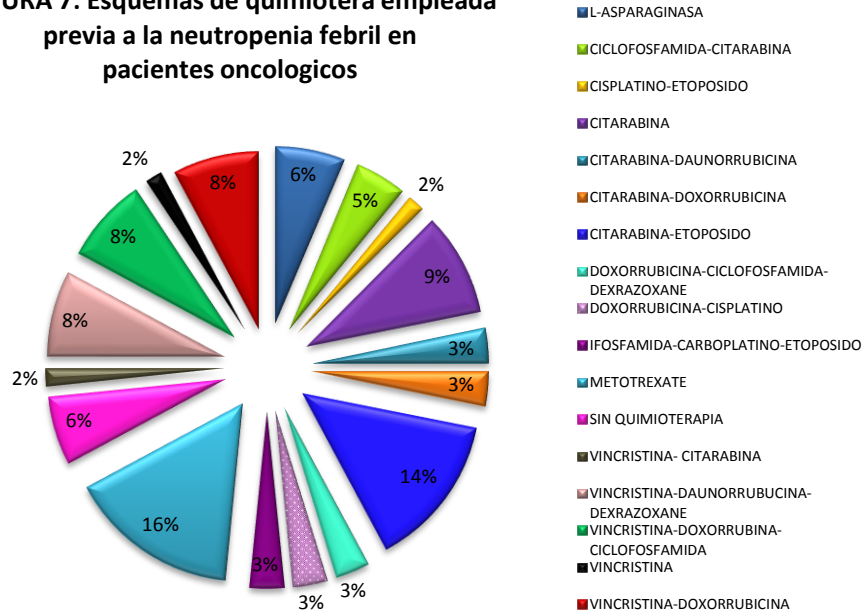
Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Breslow (Generalized Wilcoxon)	8.529	2	0.014
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de nutrición.			

Figura 6. Nutrición de pacientes con neutropenia febril y su relación con estancia hospitalaria del servicio de Oncología



Hubo una gran variedad de los esquemas de quimioterapia que habían recibido días previos los pacientes de oncología con neutropenia febril siendo la más frecuente hasta en un 16 por ciento el previo uso de metotrexate y un 14 por ciento para citarabina-etoposido. Así también hay cierto porcentaje (6 por ciento) que no habían recibido quimioterapia antes de presentar neutropenia febril. (Figura 7).

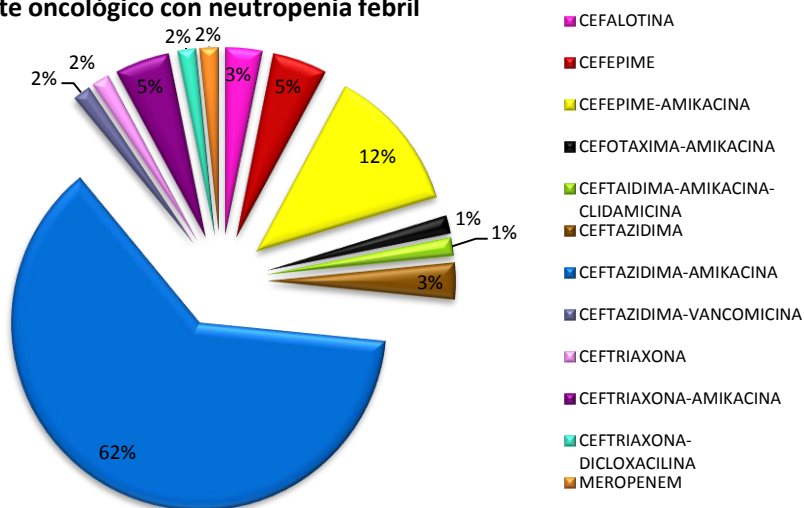
FIGURA 7: Esquemas de quimioterapia empleada previa a la neutropenia febril en pacientes oncológicos



Fuente: 65 pacientes con neutropenia febril del servicio de oncología del HRAE RNP 2016-jun 2017

El esquema de antibiótico que se indica al ingreso del paciente oncológico con neutropenia febril en el Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, es hasta en un 62 por ciento ceftazidima-amikacina, siendo en segundo lugar cefepime-amikacina (12 por ciento), más se hace uso de una gran variedad de antibióticos como se muestra. (Figura 8).

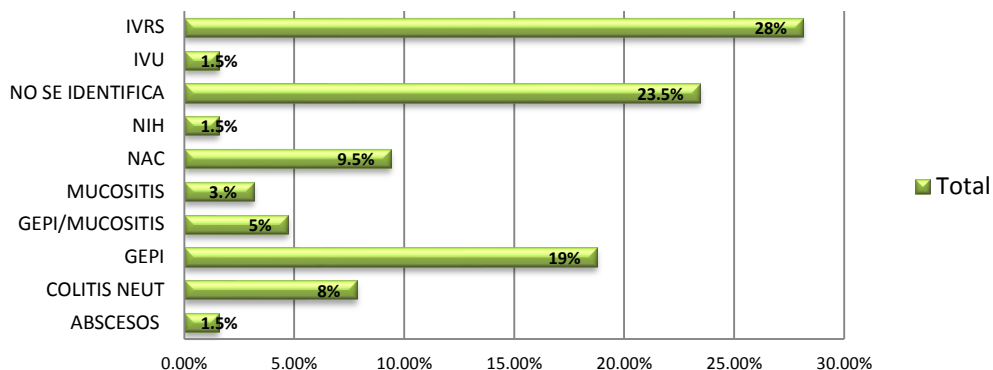
Figura 8: Esquema de antibiótico empleado al ingreso del paciente oncológico con neutropenia febril



Fuente: 65 pacientes con neutropenia febril del servicio de oncología del HRAE RNP 2016-jun 2017

Dentro de los focos infecciosos que presentaban al ingreso los pacientes oncológicos con neutropenia febril se encuentra primeramente con un 28 por ciento las infecciones de vías respiratorias superiores, cabe resaltar que hasta en un 23.5 por ciento no se identificó durante la estancia hospitalaria el foco infeccioso de estos pacientes, existen también otros focos. (Figura 9).

FIGURA 9: Foco infeccioso del paciente oncológico con neutropenia febril



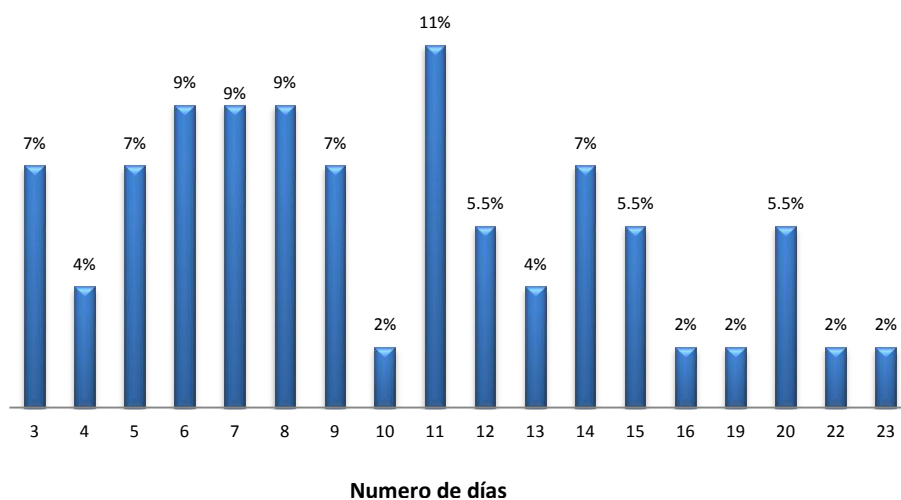
IVRS: Infección de vías respiratorias superiores. IVU: infección urinaria. NIH: Neumonía intrahospitalaria. NAC: Neumonía adquirida en la comunidad

GEPI: Gastroenteritis. Colitis Neut: colitis neutropénica.

Fuente: 65 pacientes con neutropenia febril del servicio de oncología del HRAE RNP 2016-jun 2017

Dentro de la recolección de datos de los pacientes se cuantificaron los días entre la última quimioterapia que recibieron y la fecha de ingreso para conocer en cuantos días se daba el efecto NADIR en nuestros pacientes oncológicos observándose que un 11 por ciento (la mayoría) de los pacientes presentaban el efecto máximo de la acción de la quimioterapia a los 11 días. (Figura 10)

Figura 10: Días del NADIR y su frecuencia en los pacientes oncológicos



Fuente: 55 pacientes con neutropenia febril del servicio de oncología del HRAE RNP 2016-jun 2017

Se compara el grado de neutropenia (leve, moderada, severa) de los pacientes del servicio de oncología con los días de la presentación del efecto NADIR, mediante la prueba de Breslow dando como resultado una significancia estadística de 0.134 (tabla 3,4), lo cual nos traduce que no existe una relación entre el grado de neutropenia y el día en que se presenta el efecto máximo de la quimioterapia. (Figura 11).

Tabla 3: Medias para el tiempo de supervivencia

GRADO NEUTROPENIA	Estimación	Error estándar	Media ^a Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
LEVE	10.545	1.324	7.951	13.140
MODERADA	7.938	.892	6.189	9.686
SEVERA	11.033	1.088	8.902	13.165
Global	10.070	.689	8.720	11.421

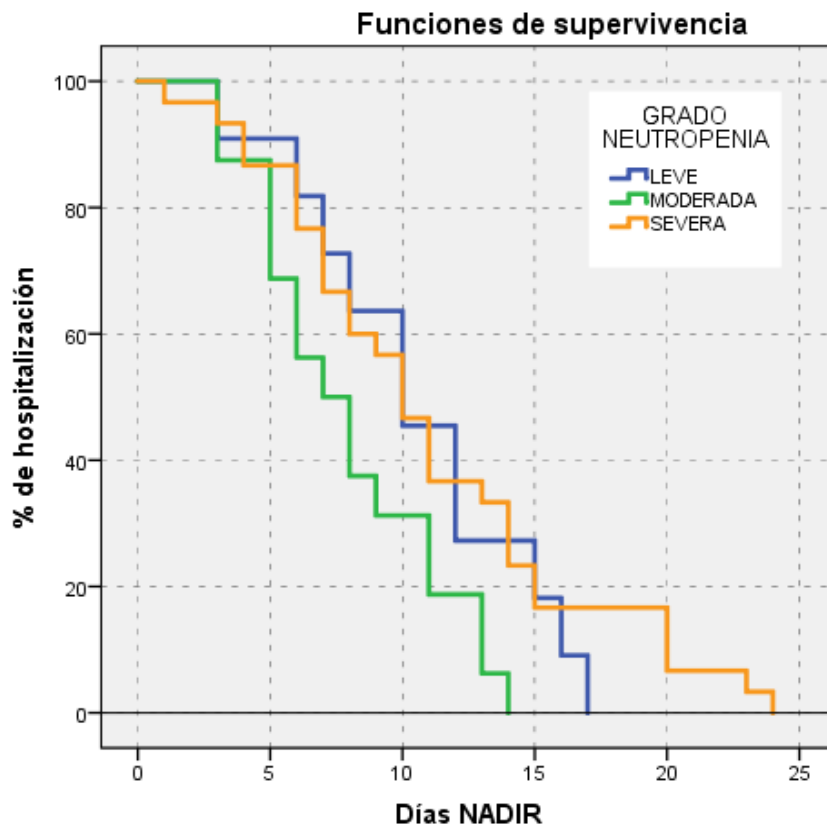
a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Tabla 4: Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4.021	2	.134

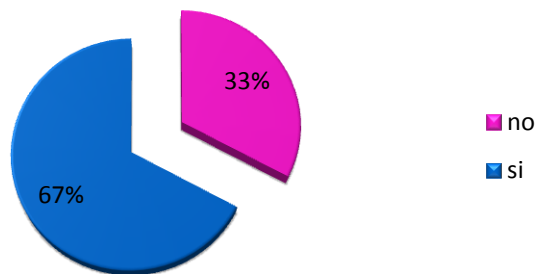
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de GRADO NEUTROPENIA.

Figura 11: Relación de grado de neutropenia y días del periodo NADIR de pacientes con padecimientos oncológicos



De los pacientes oncológicos que cursaron con neutropenia febril únicamente se les tomo hemocultivos a 43 de estos, lo que representa al 67 por ciento. (Figura 12).

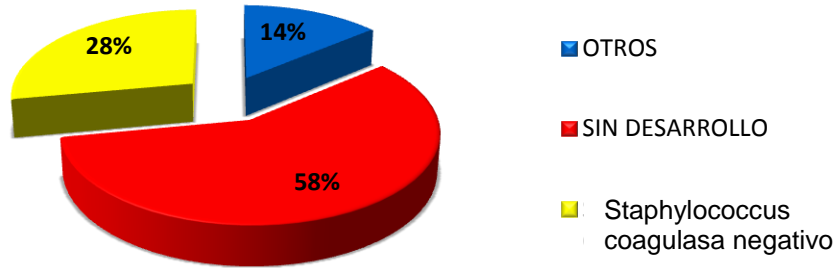
Figura 12: Toma de hemocultivos de pacientes oncológicos con neutropenia febril



Fuente: 65 pacientes con neutropenia febril del servicio de oncología del HRAE RNP 2016-jun 2017

De los 43 pacientes oncológicos con neutropenia febril a los cuales se les tomo hemocultivos se reporta en su mayoría (58 por ciento) la falta de desarrollo de algún microorganismo, y un 28 por ciento presenta desarrollo positivo para *Staphylococcus coagulasa* negativo, el resto (14 por ciento) se reporta con crecimiento de otros patógenos tales como: Bacilo gram negativo no fermentador, *Candida tropicalis*, *Candida albicans*, *Bacillus* spp, *Enterococcus faecalis*, *Serratia marcescens*. (Figura 13).

Figura 13: Resultado de hemocultivos de pacientes oncológicos con neutropenia febril



Fuente: 43 pacientes con neutropenia febril del servicio de oncología del HRAE RNP 2016-jun 2017

X. DISCUSIÓN

Se menciona en la literatura que las infecciones que más afecta al paciente oncológico con neutropenia febril son en primer lugar las bacteremias, difiriendo del presente estudio ya que se demuestra que un mayor número de pacientes (28 por ciento) presenta infección de vías respiratorias superiores.

Se comenta en las fuentes de información revisada que el efecto NADIR se llega a presentar entre los 10 a 15 días después de la quimioterapia coincidiendo con los datos obtenidos, siendo más frecuente en el día 11 después de la quimioterapia el efecto NADIR en los pacientes estudiados.

No se encuentra en la literatura revisada una asociación entre el estado de nutrición del paciente oncológico y los días de estancia hospitalaria, a diferencia de los hallazgos que se tuvieron en el presente trabajo donde se observa una asociación importante entre la presencia de desnutrición y un mayor número de días de estancia hospitalaria siendo de hasta de 18 días.

En la literatura se reporta que dentro de los principales microorganismos que se aíslan en pacientes oncológicos con neutropenia febril se encuentra en primer lugar cocos gram positivos, lo cual difiere con los hallazgos de esta investigación ya que la mayoría de los hemocultivos se reportan sin desarrollo y en un 28 por ciento se reportan positivos a *Staphylococcus coagulasa* negativos.

XI. CONCLUSIÓN

Dentro de las características más importantes de los pacientes oncológicos que cursan con neutropenia febril del Hospital del Niño de Alta Especialidad Dr. Rodolfo Nieto Padrón resaltan: que esta se presenta con mayor frecuencia en la fase de consolidación; la mayoría de los pacientes cursan con neutropenia severa; existe una relación importante entre el estado de nutrición del paciente y los días de estancia hospitalaria, siendo mayor la estancia en los pacientes desnutridos, por lo que se deberá emplear estrategias para mejorar este punto.

Así también hay una mayor relación con la previa aplicación de metotrexato y el desarrollo de neutropenia febril posteriormente. El foco infeccioso más frecuente en nuestros pacientes es la infección de vías respiratorias superiores y en segundo lugar no se llega a identificar este.

Un poco más de la mitad de los pacientes oncológicos que cursan con neutropenia febril cuentan con un hemocultivo, y en su mayoría no se aísla microorganismo patógeno, por lo que se deberá hacer hincapié en favorecer la toma de estos para lograr obtener resultados más reales.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:212.
2. Jaime Shalkow Facs. Cáncer infantil en México Situacion actual. Global cáncer control. Washington, Feb, 2017
3. Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:957.
4. 4.- Hunger SP, Mullighan CG. Leucemia Linfoblastica Aguda en Niños. *N Engl J Med* 2015; 373: 1541.
5. Ward E. De Santis C. Robbins A. et al. Estadísticas del cáncer infantil y adolescente. 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:83.
6. Hjalgrim LL. Rostgaard K, Hjalgrim H, et al. Peso al nacer y riesgo de leucemia infantil en Dinamarca, Suecia, Noruega e Islandia. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1549.
7. I. Rubio, J. Ferreiro, T. Pérez. Infections in the cancer patients. Febrile neutropenia. *Gac Med Bilbao* 2014; 101: 53-58
8. Safavi S, Paulsson K. Near-haploid and low-hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: two distinct subtypes with consistently poor prognosis. *Blood* 2017; 129:420.

9. Schrappe M, Möricke A, Reiter A, et al. Key treatment questions in childhood acute lymphoblastic leukemia: results in 5 consecutive trials performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Klin Padiatr* 2013; 225 Suppl 1:S62.
10. Mertens AC, Yong J, Dietz AC, et al. Conditional survival in pediatric malignancies: analysis of data from the Childhood Cancer Survivor Study and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 2015; 121:1108.
11. Robison LL, Bhatia S. Late-effects among survivors of leukaemia and lymphoma during childhood and adolescence. *Br J Haematol* 2003; 122:345.
12. Conklin HM, Krull KR, Reddick WE, et al. Cognitive outcomes following contemporary treatment without cranial irradiation for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1386.
13. Jacola LM, Krull KR, Pui CH, et al. Longitudinal Assessment of Neurocognitive Outcomes in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated on a Contemporary Chemotherapy Protocol. *J Clin Oncol* 2016; 34:1239.
14. Beauloye V, Steffens M, Zech F, et al. Characterization of insulin resistance in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78:790.
15. Schmiegelow K, Levinsen MF, Attarbaschi A, et al. Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2013; 31:2469.

16. Essig S, Li Q, Chen Y, et al. Risk of late effects of treatment in children newly diagnosed with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 2014; 15:841.
17. Koh AY, Pizzo PA. Infectious complications in pediatric cancer patients. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th ed, Pizzo PA, Poplack DG (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2011. p.1190.
18. 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.
19. 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.
20. Doganis D, Asmar B, Yankelevich M, et al. Predictive factors for blood stream infections in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30:403.
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. Perron T, Emara M, Ahmed S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Health Serv Res* 2014; 14:162.
25. 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.
26. 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.
27. American Academy of Pediatrics. Immunization in immunocompromised children. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, 2015. p.74.

XIII. ORGANIZACIÓN

RECURSOS HUMANOS

a) Responsable del estudio:

- Dra. Zamira Aragón Luis

Medico residente de tercer año de pediatría del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

b) Directores de la tesis:

- Dra. Perla Citlalli Simón González

Medico oncologa pediatra , adscrita al Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón. Responsable del area de oncologia.

- Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala

Medico adscrito al HospitalRegional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, responsable del area de investigacion.

- Dra Leova Pacheco Gil

Medico adscrita al HospitalRegional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, responsable del laboratorio de microbiologia.

RECURSOS MATERIALES

a) Físicos

- I. Expedientes clínicos
- II. Base de datos
- III. Computadora

IV. Internet

b) Financiero

Ninguno

XIV. EXTENSION

Se autoriza a la Biblioteca de la UNAM la publicación parcial o total del presente trabajo recepcional de tesis, ya sea por medios escritos o electrónicos.

XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES NEUTROPENIA FEBRIL Y PRINCIPALES MICROORGANISMOS ASOCIADOS EN PACIENTES ONCOLOGICOS EN HOSPITAL DEL NIÑO DR RODOLFO NIETO PADRON 2016 - JUNIO 2017									
Actividades	01/11/2016	01/12/2016	01/01/2017	01/02/2017	01/03/2017	01/04/2017	01/05/2017	01/06/2017	01/07/2017
Diseño de protocolo									
Aceptacion de protocolo									
Aceptacion de datos									
Analisis de datos									
Discusion									
Coclusiones									
Proyecto de tesis									
Aceptacion de tesis									
Edición de tesis									
Elavoracion de Articulo									
Envio consejo Editorial de Revista									

XVI.- ANEXOS

a).- Base de datos

NEUTROPENIA FEBRIL	
EXPEDIENTE	<input type="text"/>
NOMBRE	<input type="text"/>
EDAD MESES	<input type="text"/>
SEXO	<input type="text"/>
PROCEDENCIA 59	<input type="text"/>
FAMILIAR CANCER <input type="checkbox"/>	
DX DE INGRESO 61	<input type="text"/>
FASE TRATAMIENTO 63	<input type="text"/>
FECHA INGRESO	<input type="text"/>
FECHA ULTIMA QUIMOTX	<input type="text"/>
ESQUEMA DE QXTX 65	<input type="text"/>
FECHA INICIO FIEBRE	<input type="text"/>
DURACIÓN DIAS FIEBRE	<input type="text" value="0"/>
GRADO NEUTROPENIA 67	<input type="text"/>
NUM EPISODIOS	<input type="text"/>
FOCO INFECCIOSO 69	<input type="text"/>
ESQUEMA ANTIBIO1 71	<input type="text"/>
ESQUEMA ANTIBIO2 73	<input type="text"/>
ESQUEMA ANTIBIOTICO3 75	<input type="text"/>
DIAS ESTANCIATIOS	<input type="text"/>
HEMOCULTIVO <input type="checkbox"/>	
GERMEN AISLADO 77	<input type="text"/>
RESISTENTE A79	<input type="text"/>
EVOLUCIÓN 81	<input type="text"/>
ALTO RIESGO GUIA INFANTIL FED GOMEZ <input type="checkbox"/>	
ANEMIA <input type="checkbox"/>	
PLAQUETOPENIA <input type="checkbox"/>	
GRADO DE NUTRICIÓN 83	<input type="text"/>
CATETER VENOSO C <input type="checkbox"/>	