



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

Hospital Infantil de Tlaxcala  
Panorama epidemiológico de neutropenia y fiebre secundario  
a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda  
en un hospital pediátrico del 2011-2016

Tesis para obtener el título de  
Especialista en Pediatría

Presenta:

Dr. Reyes Hernández Adolfo

Asesor de la tesis:

Dr. Severiano Téllez Armando. Médico pediatra

Tlaxcala, Tlaxcala 09 de Julio del 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.

## Contenido

INTRODUCCIÓN .....	3
ANTECEDENTES GENERALES .....	4
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS .....	10
Diagnóstico.....	12
Tratamiento.....	14
Profilaxis Antimicrobiana .....	16
JUSTIFICACIÓN .....	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
OBJETIVO GENERAL.....	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
MATERIAL Y MÉTODOS .....	20
ASPECTOS ÉTICOS.....	23
RESULTADOS .....	24
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	31
ANEXOS .....	32
BIBLIOGRAFÍA.....	47

## INTRODUCCIÓN

La neutropenia y fiebre es una complicación frecuente de la quimioterapia administrada en el tratamiento de las neoplasias. Un episodio de neutropenia aparece en 10 a 50% de los pacientes con tumores sólidos y en más de 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas. La mielosupresión representa una toxicidad sistémica mayor, asociada con la quimioterapia para el tratamiento del cáncer cuya morbilidad, mortalidad y costos son elevados. (1)

Las complicaciones infecciosas representan la causa más importante de morbimortalidad en los niños con cáncer, en especial las neoplasias hematológicas como son las leucemias y linfomas, quienes presentan neutropenia tanto espontánea por su enfermedad de base como secundaria a quimioterapia. Las infecciones en estos pacientes pueden no revelar signos clínicos y ser de evolución rápida y fulminante. Dado el uso frecuente de antimicrobianos en este grupo de pacientes, se ha observado también un incremento en el espectro de resistencia que exhiben los microorganismos implicados, lo que puede conducir a errores en la instauración de un tratamiento y consiguientes fallas terapéuticas, la resistencia de las bacterias a los antibióticos dificulta el tratamiento, aumenta los costos, incrementa la morbilidad y la mortalidad de los enfermos afectados. En la mayoría de pacientes en estado inmunocomprometido, que padecen Leucemia linfoblástica aguda y que han recibido quimioterapia es frecuente encontrar en ellos infecciones graves causadas por microorganismos que en la mayoría de los episodios la etiología permanece desconocida a pesar de la disponibilidad y el uso de herramientas diagnósticas. En gran parte de los casos de los procesos infecciosos carecen de sitio primario de infección, y corresponden a bacteriemias primarias en un huésped susceptible. (37)

## ANTECEDENTES GENERALES

Se define a la leucemia linfoblástica aguda (LLA), como una proliferación maligna de células linfoides bloqueadas en una etapa temprana de la diferenciación celular. Es un trastorno biológicamente heterogéneo se puede dividir para su abordaje de modo: morfológico, inmunológico, citogenético, bioquímico y genético molecular. (30)

La Organización Mundial de la Salud refiere que, en ciertos países, las neoplasias malignas son la segunda causa de mortalidad en menores de 15 años de edad, después de los accidentes automovilísticos. La incidencia para todas las neoplasias es de 12.4 defunciones por cada 100,000 menores de 15 años, con mejoría en la supervivencia por tratamiento; para el caso de las leucemias hay una supervivencia del 70% a 5 años. Según datos de la Secretaría de Salud del estado de Tlaxcala reportado en el boletín epidemiológico, en el año 2015 se diagnosticaron 30 casos nuevos de cáncer en niños menores de 20 años de edad, 12 casos fueron de leucemias y 18 de tumores sólidos, con una incidencia 6.9 casos por cada 100,000 habitantes menores de 20 años de edad. El 40% de los casos fueron del sexo femenino y el 60% del sexo masculino, en el primer grupo el 40% corresponde a leucemias, el 60% corresponde a tumores sólidos. El municipio que reporta el mayor número de casos de cáncer es Huamantla con 6 casos nuevos de los cuales 2 son leucemias y el resto tumores sólidos; le sigue Tlaxco con tres casos de los cuales 1 fue leucemia y 2 de tumores sólidos. Según el tipo de leucemia el 75% corresponde a linfoide y el 25% a mieloide. (31)

Aproximadamente 6000 casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) se diagnostican anualmente en los Estados Unidos, es el cáncer más común entre los niños y la causa más frecuente de muerte por cáncer antes de los 20 años de edad, alrededor del 1 al 2% de los niños con LLA muere antes de alcanzar la remisión hematológica y del 1 al 2% más mueren por efectos tóxicos de la quimioterapia durante la remisión. Los pacientes con síndrome de Down, lactantes, adolescentes mayores, y aquellos que reciben terapia más intensiva tienen un mayor riesgo de muerte por efectos tóxicos. (28)

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) surge de mutaciones genéticas de células progenitoras sanguíneas, estas mutaciones generan una capacidad incontrolable para la auto-renovación y el desarrollo de la detención de las células progenitoras dañadas. En

niños por orden de frecuencia, el tipo de leucemia que presentan es la leucemia linfoblástica aguda, seguida de leucemia mieloide aguda, las leucemias crónicas en niños son extremadamente raras. Los factores de riesgo para desarrollar leucemia son: la exposición a radiación, factores hereditarios, niños con alteraciones cromosómicas (niños con síndrome de Down tienen 20 veces el riesgo de desarrollar leucemia), una mutación prenatal conduce a la producción de un clon pre-leucémico que se expande postnatalmente, se requiere una segunda mutación, la cual es por una predisposición genética para que la enfermedad se desarrolle, siendo la aparición de la enfermedad entre 2 y 5 años de edad, otro factor mencionado es la modificación de material genético a nivel celular por infecciones virales. (35)

Los niños con LLA presentan síntomas relacionados con la infiltración de blastos o células inmaduras en: médula ósea, sistema linfático, y los sitios extramedulares, como el sistema nervioso central (SNC). Los síntomas incluyen fiebre (60%), fatiga (50%), palidez (25%), y pérdida de peso (26%). La infiltración de células blásticas o tumorales en la médula y el periostio, causan dolor óseo (23%) y la interrupción de la hematopoyesis: trombocitopenia con recuentos de plaquetas menores de  $100,000 \text{ cel/mm}^3$  en aproximadamente el 75% de los pacientes, el 40% de los pacientes con LLA presentan niveles de hemoglobina menores de  $7\text{g/dL}$ , leucocitos mayor que  $50,000 \text{ cel/mm}^3$  se producen en 20% de los casos, y/o neutropenia definida como un recuento absoluto de neutrófilos menos de  $500 \text{ cel/mm}^3$ . La infiltración de células leucémicas al sistema linfoide puede causar linfadenopatías y hepatoesplenomegalia, la afectación del SNC se encuentra en menos del 5% de los niños, cuando está presente, los signos y síntomas incluyen dolor de cabeza, vómitos, edema de papila, y parálisis sexto par craneal. (36)

El diagnóstico de leucemia puede hacerse con un frotis de sangre periférica, muestras de médula ósea, citometría de flujo y estudio de citogenética, que sirven para delinear el tipo de leucemia, la morfología y la genética. El examen del frotis de médula ósea permite identificar la morfología celular designado por la FAB (French-American-British: franco-anglo-estadounidense): FAB L1: los linfoblastos son pequeños y las características nucleares y citoplasmáticas aparecen uniformes, con escaso citoplasma azul, núcleo de forma regular, cromatina parcialmente condensada con nucléolos apenas visibles y alta relación nucleocitoplasma. FAB L2: los linfoblastos son de varios tamaños con contornos

nucleares irregulares, cromatina heterogénea de encaje, abundante citoplasma débilmente basófila y la relación de nucleocitoplasma variables. FAB L3 (Burkitt): los linfoblastos son muy grandes y bastante homogéneos, núcleo granular con nucléolos prominentes, el citoplasma es azul y se ve vacuolado. El Inmunofenotipo y citometría de flujo permite un diagnóstico más preciso, esta técnica utiliza anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos celulares específicos (denominados [CD]) para determinar el tipo de leucemia inmunológicamente. Los linfoblastos de LLA se derivan de células B maduras y células T. Para el caso de Leucemias B, si hay menor diferenciación celular se designa Pre-B y cuando hay diferenciación son B, los marcadores Pre-B y B, son positivos Para CD10 y CD19. (7)

Para valorar el riesgo y factores pronósticos se han descrito ciertas situaciones clínicas como: edad menor a 1 año o  $\geq 10$  años, con recuento de leucocitos  $\geq 50$ mil, raza hispana o negra, el sexo masculino y el inmunofenotipo de células T, los lactantes con reordenamiento genético, especialmente aquellos  $<6$  meses de edad con un recuento de leucocitos  $> 300$  mil en el momento del diagnóstico, tiene un mal pronóstico. (33)

Las complicaciones más frecuentes de la leucemia linfoblástica aguda son los procesos infecciosos, los cuales se deben a la inmunodeficiencia celular por desplazamiento de células sanas por tumorales en médula ósea, una segunda situación que propicia infecciones es la quimioterapia por sus efectos citotóxicos; en orden de frecuencia a las infecciones, le sigue la anemia, la trombocitopenia debido a toxicidad de la misma y/o por infiltración neoplásica, otra de las complicaciones es la leucocitosis que puede generar síndrome de lisis tumoral o leucoestasis, que puede ocasionar falla respiratoria, renal y trombosis. (32)

Los componentes básicos de tratamiento para niños con LLA son similares e incluyen varias fases: Inducción a la remisión, consolidación, mantenimiento y vigilancia. La terapia de inducción dura de 4 a 6 semanas e incluye tratamiento con un glucocorticoide (prednisona o dexametasona), vincristina, L-asparginasa y el uso opcional de una antraciclina y quimioterapia intratecal. Después de la remisión, en la fase de consolidación el tratamiento incluye 6 a 8 meses de quimioterapia combinada intensiva, diseñada para consolidar la remisión y prevenir el desarrollo de leucemia en sistema nervioso central. La

fase intensificación tardía, dura 8 semanas y consiste en cursos repetidos de metotrexato. La terapia de mantenimiento es de 18 a 30 meses, la cual consiste en la administración de mercaptopurina o tioguanina y la administración oral semanal de metotrexato, culminando con la fase de vigilancia la cual puede durar de 3 a 5 años. (28)

El otro componente básico del tratamiento de la LLA va dirigido a la prevención y tratamiento a nivel del sistema nervioso central (SNC). Este enfoque incluye tanto el tratamiento de los pacientes con enfermedad del SNC al momento del diagnóstico clínico y la profilaxis para los pacientes con enfermedad subclínica, la importancia de este componente se demostró claramente antes de la década de 1970, cuando el tratamiento carecía de este componente, se presentaban cuadros de enfermedad residual, infiltración temprana o recaída, aunque la remisión en médula ósea se podría lograr utilizando quimioterapia sistémica, la mayoría de los niños finalmente desarrollaron recaída a nivel de sistema nervioso en ausencia de una terapia específica dirigida hacia este sitio santuario, por lo que al inicio del tratamiento incluyen la administración intratecal de quimioterapia durante la inducción de remisión. Algunos protocolos de tratamiento incluyen manejo intratecal durante todo el tratamiento, mientras que otros no. Para la quimioterapia intratecal incluyen metotrexato intratecal o una combinación de metotrexato intratecal, citarabina e hidrocortisona conocido como triple intratecal. (34)

La quimioterapia anticancerígena está diseñada para inducir apoptosis en células madre neoplásicas dañando el ácido desoxirribonucleico (ADN) irreparablemente. El mecanismo detrás de este daño varía según el fármaco de quimioterapia, las células normales que se dividen más rápidamente, como los folículos pilosos, los recubrimientos mucosos y las células de la médula ósea, también pueden verse afectadas, toxicidad que condiciona alopecia, mucositis y supresión de la médula ósea, produciendo neutropenia, anemia y trombocitopenia. Para la mayoría de los regímenes de quimioterapia, el recuento de neutrófilos cae a su nivel más bajo aproximadamente 5-7 días después de la administración de quimioterapia y puede tomar hasta 2-4 semanas para recuperarse. (12)

Para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en niños, considerada la piedra angular es L-asparginasa la cual es sintetizada a base de ingeniería genética de la bacteria *E.coli*. El fármaco L-asparginasa es componente integral del tratamiento para

pacientes con LLA y desde su introducción en los protocolos de tratamiento pediátricos en la década de 1960, las tasas de supervivencia en los niños han aumentado progresivamente a casi 90% pero tiene un efecto tóxico y de alto poder aplásico medular. (29)

Durante el tratamiento de leucemia en niños es importante la integridad de los mecanismos de defensa natural, los cuales son: Las barreras naturales: piel, mucosas y jugo gástrico. Una segunda línea es la inmunidad innata conformada por las células fagocíticas, tales como neutrófilos, monocitos y macrófagos. La quimioterapia reduce el número de neutrófilos circulantes y monocitos de las neoplasias hematológicas, como la leucemia y el linfoma, afectan la funcionalidad de los neutrófilos del cuerpo debido a su proceso de afectación de la médula ósea y con ello mayor susceptibilidad a infecciones. (13)

La infección es la principal complicación de pacientes con leucemia que han recibido quimioterapia, son infectados principalmente por bacterias; las cuales son procariotas que carecen de núcleo y de otros organelos, asimismo la mayoría de las bacterias poseen una pared celular de peptidoglucano, cuya estructura es semejante a una malla que rodea a las membranas para protegerlas del entorno, se pueden clasificar según su capacidad de retención de la tinción de Gram (microorganismos Gram positivo y Gram negativo) y por la forma de cada célula (cocos, bacilos y espiroquetas). (6)

La exposición persistente de cepas bacterianas a una multitud de betalactámicos ha inducido la producción y la mutación de beta-lactamasas en: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Enterococcus* resistentes a la vancomicina. Las enzimas beta lactamasas espectro extendido (ESBL) son un grupo de enzimas que descomponen los antibióticos pertenecientes a los grupos de penicilina y cefalosporinas haciéndolos ineficaces. Los carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) siguen siendo la primera opción de tratamiento para las infecciones graves con productoras de ESBL, *E. coli* y *K.pneumoniae*. Se ha informado de que más del 98% de la productoras de ESBL (*E.coli*, *K. pneumoniae* y *P.mirabilis*) son todavía susceptibles a estos fármacos. (9)

La supervivencia global de niños con LLA en países desarrollados ha tenido incremento sustantivo desde la década de los ochenta de un inicial aproximado de 54 a 70% a un final de hasta 85%. Los países en vías de desarrollo principalmente hispanos tienen una supervivencia inicial del 52 a 57%, a partir de 1991, posteriormente una supervivencia del 70%. El resto de los países en desarrollo tienen supervivencias entre 30 y 68%, con un promedio de 50% durante los años noventa. La supervivencia relacionada con los factores de riesgo los cuales son relacionados con la edad, el tipo celular (B o T) y la cuenta leucocitaria al diagnóstico, ha aumentado de 5 a 10% (desde los ochenta y hasta el 2005) en niños menores de 10 años, los pacientes mayores de 10 años aun cuando la supervivencia también ha mejorado, es proporcionalmente inferior a la del grupo de 1-9 años y con grandes variaciones entre los países. Según el tipo celular, las leucemias de células B en todo momento han mostrado mejor pronóstico que las derivadas del linaje T. Los pacientes con cuentas menores a 10,000/mm<sup>3</sup> son los que han presentado mejor supervivencia, tanto global como libre de enfermedad, en ellos, incluso, la supervivencia ha alcanzado 90% de los pacientes. Los pacientes con peor pronóstico son los que han presentado cuentas de leucocitos por encima de 100,000/mm<sup>3</sup>. (8)

## ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La neutropenia y fiebre (NF) es una de las reacciones adversas en pacientes con neoplasias malignas hematológicas y quimioterapia. Las infecciones en pacientes neutropénicos pueden progresar, dando lugar a complicaciones que amenazan la vida. El inicio temprano de la terapia antibiótica empírica es favorable para pacientes con FN con el fin de evitar la progresión a sepsis, independientemente de la detección de bacteriemia, la FN se considera una emergencia médica, ya que las infecciones pueden avanzar rápidamente sin un tratamiento antibiótico de amplio espectro durante la primera hora de fiebre. (3)

La fiebre ocurre con frecuencia durante la neutropenia inducida por quimioterapia: 10% al 50% de pacientes con tumores sólidos y 80% de aquellos con neoplasias malignas hematológicas desarrollarán fiebre asociado con neutropenia en más de un ciclo de quimioterapia, clínicamente las infecciones documentadas ocurren entre el 20% y el 30% de los episodios febriles; los sitios comunes de infección incluyen el tracto intestinal, pulmón y piel. La bacteriemia ocurre en el 10% al 25% de todos los pacientes. (4)

Existe una tendencia a que la neutropenia y fiebre ocurra más comúnmente en los dos primeros ciclos de tratamiento. El paciente es vulnerable a una infección invasiva lo que potencialmente puede causar septicemia abrumadora y muerte, el deterioro puede ser muy rápido, a veces sin un foco obvio para la infección. La mortalidad reportada para la sepsis neutropénica no tratada oscila entre 2 y 21%. (12)

Fiebre se define como una sola medición oral de la temperatura  $>38.3^{\circ}\text{C}$  o una temperatura de más de  $38^{\circ}\text{C}$  sostenida durante un período de 1 hora. Se desaconseja el uso de las temperaturas axilares porque pueden no reflejar con exactitud la temperatura corporal central. (4)

Neutropenia se define como cuenta total de neutrófilos (NT) de  $500\text{ células}/\text{mm}^3$  o una cuenta total de neutrófilos que se espera disminuya a  $500\text{ células}/\text{mm}^3$ , durante las siguientes 48 horas. El término "neutropenia profunda" se utiliza para describir la neutropenia en el que el NT es de  $100\text{ células}/\text{mm}^3$ . Una lectura manual del frotis de sangre es necesaria para confirmar este grado de neutropenia. Neutropenia prolongada

cuando dura más de 7 días. (4)

En los años sesenta los eventos de neutropenia y fiebre en pacientes que recibieron quimioterapia para leucemia se debían predominantemente a infecciones por bacilos Gram negativo en especial: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, los cuales se asociaban a elevada mortalidad (>50%) si no eran tratados dentro de las primeras 48 horas. Estos hallazgos llevaron al uso de la terapia antibiótica empírica con cefalosporinas de tercera generación y con un aminoglucósido, lo cual causó una considerable disminución en la tasa de mortalidad. Durante los años 1980 se presentó un nuevo cambio en el perfil microbiológico como causa de infección a los pacientes con neutropenia, lo cual se explica por el uso de dispositivos intravasculares (DIV), lo que permitía la colonización y la invasión vascular por los cocos Gram positivos. En los años noventa del siglo XX se observó un aumento de infecciones graves por *Streptococcus* del grupo *viridans* en pacientes neutropénicos con leucemia aguda y trasplante de médula o tratamiento poliquimioterápico. Los aislamientos de hongos corresponden al 5% de todos los aislamientos microbiológicos, de los cuales *Candida sp.* Representa el 95%, y los hongos (particularmente, *Aspergillus sp.*) representan un 5% de las infecciones invasivas. (2,5)

En un estudio realizado en Seoul St. Mary's Hospital, Colegio de Medicina la Universidad católica en Seúl C seid, entre enero del 2010 a diciembre del 2014, un total de 336 episodios de bacteriemia en niños menores de 19 años con fiebre neutropenia, 181 (53.9%) y 155 (46.1%) episodios, fueron causadas por bacterias Gram negativo y Gram positivo, respectivamente. *Streptococcus viridans* (25.9%), *Klebsiella sp.* (16.7%), y *Escherichia coli* (16.4%) fueron las bacterias más frecuentes. La distribución global de las bacterias causales no fue significativamente diferente anualmente. Se identificaron bacterias resistentes a los antibióticos en 85 episodios (25.3%). *E.coli* productora de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido y *Klebsiella spp*, fueron más comunes entre las bacterias Gram negativo resistentes a los antibióticos, y representaron el 30.6% (n = 34) de estas bacterias. Los estafilococos coagulasa negativo resistentes a la metilicina fueron los más frecuentes, representó el 88.5% (n=23) identificados. Las infecciones bacterianas, especialmente las infecciones bacterianas por Gram negativo resistentes a los

antibióticos, causaron una mayor mortalidad en comparación con infecciones bacterianas no resistentes a los antibióticos. (10)

### ***Diagnóstico***

La evaluación inicial de los pacientes con neutropenia y fiebre debe incluir una historia clínica cuidadosa y un examen físico completo. Cualquier signo o síntoma se debe considerar de importancia, puesto que esta condición cursa con disminución en la capacidad para manifestar una respuesta inflamatoria. Una historia detallada debe incluir la obtención de nuevos síntomas, información sobre la profilaxis antimicrobiana, exposiciones a infecciones, infecciones documentadas previamente o patógenos que colonizan y coexistencia de causas tales como la administración de productos sanguíneos, condiciones subyacentes, tales como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o procedimientos quirúrgicos recientes. (11)

El examen físico de pacientes con neutropenia y fiebre requiere cuidado para detectar signos y síntomas sutiles. Las infecciones bacterianas de la piel y los tejidos blandos pueden tener induración, eritema, calor o pustulación (especialmente sitios de procedimientos o catéteres, como la entrada y salida del catéter sitios de aspiración de médula ósea), orofaringe (incluyendo peridondio), pulmones, tracto digestivo y perineo. La pleocitosis puede ser modesta o estar ausente por completo en el entorno a la meningitis; una infección del tracto urinario puede demostrar poco o nada de piuria. La fiebre es a menudo el único signo de una infección. (17,18)

Las pruebas iniciales de laboratorio deben incluir biometría hemática completa con diferencial, química sanguínea, pruebas de función hepática, radiografía de tórax y hemocultivos con muestras obtenidas de venas periféricas o de catéter; los cultivos de orina, materia fecal, piel y líquido cefalorraquídeo (LCR) se solicitan según la sospecha diagnóstica. Estas pruebas deben hacerse al menos cada 3 días durante el tratamiento con antibióticos. Al menos un seguimiento semanal de los niveles de transaminasas es aconsejable para los pacientes que cursan o sospecha de lesión hepatocelular o enfermedad colestásica. (18,22)

Se recomiendan al menos 2 series de hemocultivos, tomados en conjunto y simultáneamente de cada lumen de catéter venoso central (CVC) si está presente, y

desde un sitio de vena periférica; es decir 3 hemocultivos en total. Los volúmenes de cultivo de sangre deben ser limitados al 1% del volumen sanguíneo total, obtener 20ml de sangre dividido en 1 cultivo aeróbico y 1 anaeróbico). En pacientes pediátricos con un peso de menor de 40 kg, los volúmenes son proporcionalmente menores, algunos centros limitan la extracción de sangre a no más del 1% del volumen total de sangre de un paciente, debido a que el volumen total de sangre es de aproximadamente 70 ml/ kg, el límite de la muestra total sería de 7ml para un paciente de 10 kg y de 28 ml para un paciente de 40 kg. (19)

El cultivo de los sitios enumerados a continuación debe guiarse por signos y síntomas, pero no debe realizarse de forma rutinaria.

- a) Heces: En un paciente con diarrea debe ser evaluado con un ensayo de toxina de *Clostridium difficile*.
- b) Orina: El cultivo de muestras de orina está indicado si se existen síntomas de la infección del tracto urinario, uso de catéter urinario permanente o los resultados del análisis de orina son anormales.
- c) Líquido cefalorraquídeo: Se indica el examen y cultivo del líquido cefalorraquídeo si se sospecha de meningitis. La transfusión de plaquetas se puede realizar antes de la punción lumbar si una de las contraindicaciones es la Trombocitopenia.
- d) Piel: Aspiración, biopsia, pruebas citológicas, tinción y cultivo de lesiones cutáneas con sospecha de infección.
- e) Muestras respiratorias: muestras de esputo para el cultivo de bacterias, debe ser enviado si el paciente tiene tos. Muestra de vías respiratorias inferiores obtenidas por lavado broncoalveolar, deben enviarse para detección de adenovirus, virus de influenza A y B, VSR y Virus parainfluenza. (20,21).

Los estudios han demostrado resultados inconsistentes con respecto al uso de marcadores de inflamación como proteína C-reactiva, interleucina 6,8 procalcitonina en pacientes neutropénicos con cáncer. La medición del nivel de IL-8 en el inicio de la fiebre ha demostrado predecir las complicaciones clínicas tempranas. (23)

Imagen: los pacientes con signos y síntomas respiratorios deben tomarse radiografías de tórax para descartar la neumonía. La neumonía durante la neutropenia puede progresar

rápido a compromiso respiratorio y por lo tanto deben ser manejados en el ambiente de hospitalario. Se realizará tomografía de otras áreas (cabeza, senos paranasales, abdomen y pelvis) según sea la presentación clínica. (22)

### ***Tratamiento***

La rapidez del diagnóstico etiológico y el tratamiento mejora el pronóstico; se demostró la reducción de la mortalidad en neutropénicos con bacteriemia y otras infecciones graves cuando los tratamientos empíricos y dirigidos fueron precoces y apropiados. Es por ello que la evaluación inicial y secuencial debe ser exhaustiva y rápida. La neutropenia febril debe ser considerada una emergencia infectológica y el tratamiento empírico inicial debe iniciarse inmediatamente luego de la evaluación inicial, sin demorar más de 1 hora. (14).

El manejo se basa en el riesgo para desarrollar sepsis: se consideran neutropenia prolongada (mayor de 7 días de duración) y profunda neutrofilos totales ( $NT < 100$  células/mm<sup>3</sup> después quimioterapia citotóxica) o comorbilidades médicas significativas: Inestabilidad hemodinámica, mucositis oral o gastrointestinal que interfiere con la deglución. Síntomas gastrointestinales, como diarrea severa, incluidos dolor, náuseas y vómitos, alteraciones neurológicas o cambios en el estado mental, infección de catéter intravascular, especialmente del túnel, aparición de nuevo infiltrado pulmonar o hipoxemia o enfermedad pulmonar crónica subyacente, evidencia de insuficiencia hepática (concentraciones de aminotransferasa  $> 5$  valores normales), insuficiencia renal (definida como una depuración de creatinina  $< 30$  mL/min). (15,16)

Los pacientes de bajo riesgo son aquellos con antecedentes de neutropenia ( $< 7$  días de duración) sin o con pocas comorbilidades, a veces son candidatos para la terapia empírica oral. (4)

Todos los pacientes clasificados como de alto riesgo para sepsis o choque séptico, deben ser hospitalizados y se les debe iniciar terapia antibiótica empírica con agentes de amplio espectro; entre ellos son de utilidad las cefalosporinas de cuarta generación (cefepime), los carbapenémicos (meropenem e imipenem) y las penicilinas anti-pseudomonas (piperacilina-tazobactam y ticarcilina-clavulanato) Si la infección se debe a *Pseudomonas aeruginosa* se agrega al tratamiento amikacina o ciprofloxacino o si la fiebre persiste después de 3-5 días de tratamiento y no se encuentra una infección microbiológicamente

definida. La vancomicina está indicada en algunas infecciones como las relacionadas en el uso de catéteres venosos centrales, el compromiso de piel, pulmón, o en los casos de inestabilidad hemodinámica, cuando la fiebre persiste durante 5-7 días se debe considerar la adición de un antifúngico: anfotericina B y/o fluconazol. (24)

La terapia oral en pacientes de bajo riesgo para sepsis que no recibieron tratamiento previo con fluoroquinolona: puede consistir en levofloxacino y amoxicilina con ácido clavulánico o ciprofloxacino. (24)

Pacientes con neutropenia y fiebre sin deterioro clínico al tercer día de seguimiento (72 horas) deben continuar con el mismo manejo antibiótico inicial. En caso de neutropenia y fiebre con deterioro clínico con datos de sepsis o choque séptico, se recomienda la progresión del tratamiento antimicrobiano a carbapenémicos y/o glucopéptidos. (26)

Paciente afebril: si el recuento de neutrófilos es de mayor o igual a 500células/mm<sup>3</sup>, clínicamente estable y sin fiebre durante 48 horas, la terapia puede interrumpirse después de un total de 7 días de tratamiento. (26)

Paciente estable con neutropenia (recuento de neutrófilos de menor de 500células/mm<sup>3</sup>), afebril por más de 5 días, al séptimo día la terapia antibiótica puede finalizar. (26)

Paciente con fiebre persistente: un recuento de neutrófilos mayor o igual 500cel/ mm<sup>3</sup> y está en condición estable, la terapia antibiótica puede finalizar 4-5 días después de que el recuento de neutrófilos se ha recuperado más de 500 células/mm<sup>3</sup>. Si el recuento de neutrófilos es menor de 500cel/mm<sup>3</sup>, continuará con manejo antibiótico durante varias semanas, posteriormente se revalora considerando la suspensión de la terapia antimicrobiana siempre y cuando la condición clínica sea estable. (26)

Ciertas bacterias expresan frecuentemente patrones de resistencia, debiendo modificar la terapia antibiótica empírica inicial, con base en factores de riesgo que sugieran su presencia; como la colonización previa o ser tratado en un hospital con alta prevalencia de estos gérmenes. Estos microorganismos son *S. aureus* meticilino resistente (SAMR), *enterococo* vancomicino resistente (EVR), Gram negativo beta lactamasas de espectro Extendido (Esbl) Positivos Y Microorganismos Productores De Carbapenemasas (25).

### ***Profilaxis Antimicrobiana***

La profilaxis antibiótica no se administra sistemáticamente a pacientes que se prevé que desarrollen neutropenia profunda durante el curso del tratamiento de una enfermedad subyacente por la rápida aparición de resistencia a los antibióticos. Una excepción es la administración de trimetoprim-sulfametoxazol para la prevención de la infección por *Pneumocystis jirovecii* a dosis 4 a 20mg/kg/día tres veces por semana, en pacientes con: tratamiento prolongado con corticoesteroides (equivalentes a 20mg de prednisona por más de 3 semanas, quimioterapia intensa, particularmente, en neoplasias hematológicas o irradiación del mediastino, linfopenia, receptores de trasplante de órgano sólido durante los seis primeros meses después del trasplante, transplante alogénico de células hematopoyéticas durante los seis primeros meses después del trasplante, o que continúen con inmunosupresión. (27)

## JUSTIFICACIÓN

La neutropenia y fiebre es una de las principales complicaciones infecciosas en los pacientes con cáncer, sin embargo existen muy pocos estudios que reporten la incidencia y prevalencia de fiebre y neutropenia secundaria a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, además en la población tlaxcalteca no se cuenta con un análisis clínico y microbiológico en este tipo de pacientes, o de la sensibilidad a los antibióticos de los microorganismos causantes, por lo tanto no se cuenta con esquema antimicrobiano idóneo para el tratamiento inicial, ya que el mejor manejo depende de los aislamientos locales, porque hay variación entre países desarrollados y en desarrollo como el nuestro.

Este estudio permitirá describir datos epidemiológicos de neutropenia y fiebre en pacientes con leucemia linfoblástica aguda posterior a quimioterapia identificando en qué fase del tratamiento se presenta con más frecuencia.

Además permitirá contar con registros bacteriológicos locales y actuales, así como su patrón de susceptibilidad, con ello determinar el manejo idóneo antimicrobiano a elegir según las condiciones epidemiológicas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se refiere en la literatura internacional la presencia de 6000 casos nuevos diagnosticados de leucemia linfoblástica en Estados Unidos, siendo México un país con poca estadística sobre el tema, se refiere que oscilan en las mismas cifras. Para el estado de Tlaxcala 30 casos anuales, se considera que una de las complicaciones con mayor frecuencia, si no es que la principal, es la neutropenia y fiebre que se presenta en más del 80% de los pacientes que han recibido quimioterapia por diagnóstico de base de LLA, esto es debido a la inmunosupresión por la enfermedad de base o por efecto mielotóxico de los fármacos antineoplásicos. La neutropenia y fiebre representa una urgencia oncológica, que al retrasar el manejo antimicrobiano aumenta la mortalidad de forma significativa, el tratamiento idóneo se basa hasta el momento de acuerdo a las guías IDSA, estas están fundamentadas en los aislamientos microbiológicos locales de los hospitales de países desarrollados que cuenta con un panorama bacteriológico según sus aislamientos, por lo tanto hay variaciones según la sensibilidad a los antibióticos.

El Hospital Infantil de Tlaxcala, es el único hospital en el estado que brinda atención a los pacientes con diagnóstico de base de leucemia linfoblástica aguda y cuando cursan con eventos de neutropenia y fiebre, en este tipo de pacientes, el segundo motivo de ingreso hospitalario es por quimioterapia para tratamiento de la enfermedad de base. El tratamiento para neutropenia y fiebre se modifica de acuerdo con la evolución clínica del paciente con base en las guías IDSA, las cuales toman en consideración la microbiología de su región, por lo que estos esquemas podrían no ser los más adecuados para nuestros pacientes y esto modificar su evolución.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el panorama epidemiológico de neutropenia y fiebre en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que han recibido quimioterapia y qué tipo de microorganismos son mayormente aislados y su patrón de sensibilidad a los antimicrobianos?

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir las características clínicas y epidemiológicas de los eventos de neutropenia y fiebre, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con quimioterapia, durante los años 2011 al 2016; en el Hospital Infantil de Tlaxcala.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Describir las características de neutropenia y fiebre en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que reciben tratamiento con quimioterapia durante 2011-2016 en el HIT.
- b) Describir en qué fase del tratamiento de quimioterapia presentan con mayor frecuencia de neutropenia y fiebre en los pacientes con LLA en tratamiento con quimioterapia durante el 2011-2016 en el HIT.
- c) Describir los aislamientos microbiológicos en el grupo de pacientes con LLA en tratamiento con quimioterapia y neutropenia y fiebre durante el 2011-2016 en el HIT.
- d) Identificar el patrón de susceptibilidad y los microorganismos en pacientes con neutropenia y fiebre secundaria a quimioterapia de pacientes con LLA en el Hospital Infantil de Tlaxcala, durante el año 2011-2016.
- e) Describir la efectividad de los esquemas antimicrobianos utilizados en los pacientes con neutropenia y fiebre secundaria a quimioterapia en pacientes con LLA durante el 2011-2016 en el HIT.
- f) Identificar el estado nutricional de los pacientes con LLA, que cursan con neutropenia y fiebre secundaria a efectos de quimioterapia en el HIT durante los años 2011-2016.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO**

#### **TIPO DE ESTUDIO.**

1.- Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

#### **DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO.**

##### **Población fuente:**

Pacientes del Hospital Infantil de Tlaxcala.

##### **Población elegible**

Se estudiarán a todos los pacientes menores de 18 años de edad, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que recibieron tratamiento con quimioterapia y que hayan sido diagnosticados con neutropenia y fiebre, entre los años 2011 a 2016.

#### **DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN Y DEL GRUPO CONTROL.**

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda con edad de 0 a 17 años y 11 meses, que hayan recibido quimioterapia y que hayan sido diagnosticados con neutropenia y fiebre entre el año 2011 y 2016.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes con comorbilidades como colitis neutropénica e infección relacionada a catéter permanente (Puerto)
2. Pacientes con datos incompletos en el expediente clínico.

#### **ESTRATEGIA DE MUESTREO**

El muestreo será por conveniencia y dependerá exclusivamente del número de casos de neutropenia y fiebre que ingresaron al Hospital Infantil de Tlaxcala durante el periodo de tiempo determinado para el estudio.

#### **PROCEDIMIENTOS**

Se buscará en la base de datos del Hospital Infantil de Tlaxcala en el área de estadística,

a todos los pacientes que tengan diagnóstico de base de leucemia linfoblástica aguda y que hayan cursado con neutropenia y fiebre durante su tratamiento con quimioterapia, posteriormente se revisará el expediente de cada paciente y los datos serán recabados en la hoja de recolección diseñada para este estudio (anexo 1), finalmente se concentrarán los datos en formato Excel para su posterior análisis a través del paquete estadístico SPSS versión 23.0.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

### Cuadro de operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Tipo de variables	Parámetros
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento. <i>la edad se suele expresar en años</i>	Cuantitativa	Continua	Independiente	0-17años y 11meses
Sexo	En términos de Biológicos se refiere a la identidad sexual de los seres vivos, la distinción que se hace entre Femenino y Masculino.	Cualitativa	Nominal	Independiente	1.Masculino 2.Femenino
Numero de evento de N y F	Eventos de neutropenia y Fiebre de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que reciben tratamiento con quimioterapia.	Cuantitativa	Discreta	Dependiente	1.- Primer 2.- Segundo 3.- Tercero 4.- Cuarto o más
Estado nutricional	Situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas que tienen lugar tras el ingreso de nutrientes.	cualitativa	Ordinal	independiente	1.- Eutrófico 2.- Desnutrición leve 3.- Moderada 4.- Severa 5.- Sobrepeso 6.- Obesidad
Neutropenia y Fiebre	Cuenta total de neutrófilos de 1500 células/mm <sup>3</sup> o una cuenta total de neutrofilos que se espera disminuya a 500 células/mm <sup>3</sup> durante las siguientes 48 horas. Elevación de la temperatura corporal por encima de la variación circadiana normal, con Una sola medición oral de la temperatura > 38.3 °C o una temperatura de más de 38 °C sostenida durante un período de 1 hora.	Cuantitativa	Continua	Dependiente	1.- Normal, Temp. 36-37.8 2.- Fiebre, Temp. 38.3  1.- Normal, Neutrofilos T. +1500 a 8000 cel/ mm <sup>3</sup> 2.- Neutropenia leve, Neutrofilos T. 1500 cel/ mm <sup>3</sup> 3.- Neutropenia severa 500 cel/ mm <sup>3</sup> 4.- Neutropenia profunda < 100NT mm <sup>3</sup>
Factor estimulante de colonias	Fármaco que estimula los factores de crecimiento de células granulocíticas a nivel de medula ósea.	Cualitativa	Nominal	independiente	1.- si 2.- No
Antibióticos	Fármacos antimicrobianos que tienen la finalidad de inhibir el crecimiento bacteriano o eliminar al microorganismo. Esquemas iniciales de acuerdo a la situación clínica.	Cualitativa	Nominal	Independiente	1.-Ceftazidime + Amikacina 2.-Cefepime + Amikacina 3.-Cefepime+ Vancomicina 4.-Pipera+Tazo. 5.-Meropenem + vancomicina

Infusión continua de Antibióticos	Procedimiento que consiste en infundir el antimicrobiano de forma continua para tener mantener las concentraciones plasmáticas del fármaco.	Cualitativa	Nominal	Independiente	1.- Cefepime 2.-Pipera+Tazo 3.- Meropenem
Manejo antibiótico ambulatorio	Tratamiento con antibiótico a pacientes que no cuentan con comorbilidades y sin riesgo de sepsis y neutropenia menor a 7 días de duración	Cualitativa	Nominal	Independiente	1.- Si a) Amoxicilina +Ac clavulánico y/o ciprofloxacino 2.- NO.
Fármacos antineoplásicos	Fármacos antineoplásicos que provocan la destrucción de las células tumorales, al obstaculizar sus funciones, incluida la división celular.	Cualitativa	Nominal	Independiente	1.- vincristina, prednisona/dexametasona y L-asparaginasa) 2.- Vincristina, L-Asparaginasa, Ciclofosfamida y Metotrexate. 3.- Metotrexate y Mercaptopurina
Etapas de quimioterapia	Fases de tratamiento diseñadas para la eliminación de células tumorales por medio de administración de fármacos antineoplásicos	Cualitativa	Nominal	Independiente	1.-Induccion a la remisión 2.- Consolidación 3.- Intensificación 4.- Mantenimiento
Sensibilidad Bacteriológica	Prueba Microbiológica para determinar la capacidad de cierto fármaco para evitar el desarrollo bacteriano en medio de cultivo se evalúa en sensible, intermedia y resistente.	cualitativa	Nominal	Dependiente	1.- Sensible 2.- Intermedio 3.- Resistente
Aislamiento microbiológico	Capacidad para identificar un microorganismo por medio de cultivos en laboratorio en medios de cultivo, y determinación del género y especie.	Cualitativa	Nominal	Dependiente	1.- E.coli 2.- Pseudomonas 3.-Klebsiella pneumonie 4.-S. aureus 5.-S. epidermidis 6.- E.coli BLEE
Diagnóstico de ingreso	Forma de presentación clínica al momento de ingreso a una unidad hospitalaria, pudiendo ser una forma leve a una grave.	cualitativa	Nominal	Dependiente	1.- Neutropenia y fiebre sin foco 2.- Choque séptico
Estancia hospitalaria	Permanencia en una unidad de salud de acuerdo a su evolución clínica y permanencia hasta la mejoría de estado de salud.	Cualitativa	Nominal	Dependiente	1.- Urgencias 2.- Hospitalización 3.- Terapia intensiva pediátrica
Días de estancia hospitalaria	Permanencia en una unidad de salud de acuerdo a su evolución clínica y permanencia hasta la mejoría de estado de salud.	Cuantitativa	Discreta	Dependiente	1.- 1 a 7 días 2.- 8 a 14 días 3.- 15 a 21 días 4.- más de 21 días
Ingreso hospitalario 2 semanas previo a cuadro de N y F.	Estancia hospitalaria previa a evento de fiebre neutropenia y poder diferencia de una infección de la comunidad y/o asociada atención de la salud	Cualitativa	Nominal	Independiente	1.- Si 2.- No
Desenlace clínico	Resultado clínico del paciente ante la enfermedad, y tiene como resultado: mejoría, curación y/o defunción.	Cualitativa	Nominal	Dependiente	1.- Mejoría 2.- Máximo beneficio 3.- Cuidados paliativos 4.- Defunción

## RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Fuentes de Información: Para este estudio los datos se obtendrán del expediente clínico que se encuentran en el archivo clínico de Hospital Infantil de Tlaxcala.

## PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los datos obtenidos del presente estudio serán analizados en el paquete estadístico SPSS versión 23.0, a través de estadística descriptiva, utilizando medidas de dispersión y de tendencia central, así como análisis de asociación entre variables por medio de estadística no paramétrica.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudio es observacional y descriptivo, la información será obtenida de los expedientes clínicos, lo cual no pone en riesgo la integridad física de los pacientes además los datos obtenidos, se manejan con total confidencialidad según la Ley General de Salud en Materia de Investigación, la Norma Oficial Mexicana 004 del expediente clínico y con autorización del Comité de Investigación y el Comité de Ética en investigación del Hospital Infantil de Tlaxcala.

## RESULTADOS

Durante la realización de este estudio se revisaron 124 expedientes que correspondían a pacientes con leucemia linfoblástica aguda diagnosticados entre 2007 y 2017, se encontraron 204 eventos que cumplen con los criterios correspondiendo a 76 pacientes, el resto de ellos se excluyeron: 2 expedientes incompletos en el archivo clínico, 9 por no haber presentado ningún evento de fiebre y neutropenia durante su tratamiento quimioterapéutico, 2 defunciones sin iniciar esquema de tratamiento para la enfermedad de base, 4 que corresponden al año 2017 el cual está fuera del tiempo de estudio, 22 defunciones previas a la fecha de inicio del estudio, 4 curados y 5 en vigilancia que no se incluyeron por falta de eventos de neutropenia y fiebre.

Por grupo edad corresponden a 2 casos en menor de 1 año; de 1 a 4 años 55 eventos en niños y 36 en niñas; 5 a 9 años 48 niños y 32 niñas; de 10 a 14 años 13 niños y 11 niñas, para la edad de 15 a 19 años es de 7 solo niños (Promedio 5.73 DS 3.7). De acuerdo a su estado nutricional: 68 niños y 39 niñas están eutróficos, 41 niños y 37 niñas con desnutrición leve, 7 niños y 3 niñas con desnutrición moderada, 6 niños y 2 niñas se encuentran con obesidad, 1 solo con sobrepeso. Al momento del ingreso de los 204 eventos se registran 63 niños y 49 niñas con menor a 100 neutrófilos totales, 43 niños y 22 niñas con neutrófilos de 101 a 500, y solo 17 niños y 10 niñas con neutrófilos mayores a 500 (Promedio 228 DS 222). Para la proteína C reactiva: 68 niñas y niños, menor a 9, se encuentra 33 niños y 23 niñas con PCR mayor a 9mg/dl, en promedio 12.29 (DS 15.53). (Tabla 1, Tabla: 8)

En los 204 casos de N y F, según la fase de tratamiento se encontró: En inducción, 70 casos, representa el 33.8%, seguido de la consolidación con un 18.6%, la reinducción: 17.6%, en fase de mantenimiento: 14.2%, solo 0.5%, al finalizar la fase de mantenimiento ya estando el paciente en vigilancia. (Figura 2 y gráfica 3)

En este estudio los casos de neutropenia y fiebre se encuentra como principales quimioterapéuticos: Prednisona, vincristina, doxorubicina y L-asparginasa: con una frecuencia de 61 casos (29.9%), le sigue: Dexametasona, vincristina, daunorrubicina y L-asparginasa con 22 casos (10.8%), metotrexate y purinetol con 9.8%, estos dos quimioterapéuticos se administran en la fase de mantenimiento (Tabla 4).

Encontramos a 177 pacientes con Neutropenia y fiebre sin foco infeccioso conocido, 15 para choque séptico y 12 para neutropenia y fiebre con algún foco identificado. Se usó factor estimulador de colonias granulocíticas (filgrastim) en 86 niños y 36 niñas, mientras que en 82 casos no se administró. (Tabla 5)

La estancia hospitalaria de forma inicial en el servicio de urgencias 16 días en promedio, la media: 2.09 días, con una desviación estándar: 1.978, en terapia intensiva: 15 días en promedio, media: 13.53 días, mediana 5.00, y una desviación estándar 18.173. Estancia total: 204 días, media 10.88 días, mediana 8 y desviación estándar 11.257. (Tabla 8)

De acuerdo al desenlace al momento del egreso se encuentran por mejoría 117 niños y 68 niñas, por máximo beneficio solo 1 niña, envíos a cuidados paliativos: 3 niños y 6 niñas, por defunción: 9 casos, 3 niños y 6 niñas. (Tabla 5)

Al momento de ingreso se tomaron 61 hemocultivos centrales a niños y 36 niñas, hemocultivo periférico: 87 niños y 63 niñas, 76 urocultivos en niños y 51 en niñas. No se toman hemocultivos centrales a todos los niños, ya que no todos cuentan con catéter permanente, en el caso de hemocultivo periférico no se tomaron a 54 pacientes, los urocultivos no se tomaron en 77, no se encuentra registro de los mismos en el expediente clínico ni en las libretas del servicio de epidemiología. (Tabla 5)

De los 204 pacientes, 133 recibieron solo un esquema, dos esquemas de antibióticos 34 niños y 18 niñas, teniendo un máximo de 6 esquemas solo un caso 1 niña. (Tabla 5)

Respecto a los esquemas de tratamiento antibiótico los niños con diagnóstico de NYF sin foco, 139 recibieron ceftazidima/amikacina, 19 cefepima/amikacina, 2 piperacilina-tazobactam/amikacina, 2 piperacilina-tazobactam y gentamicina, 1 meropenem/vancomicina, 2 niños recibieron meropenem más amikacina, 3 niños cefepime y amikacina, 1 solo caso de ceftazidima más gentamicina, 1 con ceftriaxona más clindamicina, 1 ceftriaxona más ceftazidima, 1 clindamicina y amikacina, 1 niño recibió cefotaxima más vancomicina, 1 ceftazidima y clindamicina, 2 niños cefotaxima más amikacina, por último solo un niño inicio con esquema a base de cefepime más vancomicina. En los pacientes con choque séptico: 6 niños recibieron ceftazidima más amikacina, 2 cefepime y amikacina, 2 niños meropenem más vancomicina, 2 se inicio

manejo con meropenem más amikacina, 1 niño con meropenem y fluconazol, 1 con cefotaxima más amikacina, y 1 caso de choque séptico recibió solo Ceftriaxona.

Los casos con neutropenia y fiebre con foco identificado, 7 niños reciben Ceftazidima más amikacina, 3 Cefepime y amikacina, por ultimo solo 2 reciben de forma inicial, Piperacilina/tazobactam y amikacina. (Tabla 6).

Se revisaron los cultivos de los 204 eventos de NYF así como sus aislamientos durante los 5 años de estudio, encontrando mayormente bacterias Gram negativo, los aislamientos en el año 2011: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus coagulasa negativa* y *Staphylococcus aureus*, en el año 2012 los aislamientos fueron: *Bacillus sp*, 3 cepas de *E. coli*, 1 cepa de *Enterococo faecalis*, 1 cepa de *Staphylococcus coagulasa negativa*, para el año 2013: *E. coli*, *Staphylococcus aureus* y *Salmonella sp*, en el año 2014: se encuentran en los cultivos una levadura: *Candida albicans*, 2 *E. coli*, *Enterobacter agglomerans*, siendo el año 2015: *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, para el ultimo año 2016 se encuentran la mayor diversidad de bacterias: *Alcaligenes sp*, *Escherichia coli*, *Enterobacter agglomerans*, 2 *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus coagulasa negativa* y *Staphylococcus aureus*. (Tabla 7 y gráfica 9).

Respecto al patrón de susceptibilidad a antibióticos en caso de cepas de *P. aeruginosa*, son sensibles amikacina que representa el 100% de las 4 cepas identificadas, ceftazidima el 100% de sensibilidad, 2 cepas sensibles a ciprofloxacina y una resistente, una es resistente a cefotaxima, 3 cepas son sensibles a cefepime, para gentamicina 1 cepa es sensible, una cepa es resistente a imipenem y meropenem otra sensible a estos, son resistente a trimetoprim/sulfametozaxol, para piperacilina/tazobactam dos cepas son sensibles. En el caso de *Alcaligenes sp* es resistente a cefotaxima, cefepime, imipenem, meropenem, siendo sensible: Ampicilina, ceftazidima, ciprofloxacina. (Tabla 10 y gráfica 11)

Para los cocos Gram positivo: *Staphylococcus aureus* y *Enterococos*, 1 cepa de *enterococo* y 3 cepas para *S. aureus*, según la sensibilidad reportada para el caso de *Enterococo faecalis*: Sensible ampicilina, clindamicina y vancomicina. Para el caso de *S. aureus* de las 3 cepas identificadas, 1 es sensible: ampicilina, amikacina, clindamicina, 2 sensibles a cefepime, 2 sensibles a vancomicina. Según su patrón de resistencia: 1 cepa

es resistente: ceftazidima, clindamicina, las 3 cepas son resistentes a oxacilina y una a meropenem. (Tabla 12, gráfica 13)

De los aislamientos bacteriológicos de bacterias fermentadoras se reportan 11 cepas de bacterias Gram negativo: *E.coli*, *Enterobacter agglomerans*, *Salmonella* sp, para el caso de *Enterobacter agglomerans* 1 cepa es sensible: amikacina, ceftazidima, ciprofloxacina, cefepime, imipenem y meropenem, al igual que piperacilina/tazobactam. Una cepa es resistente a ampicilina y cefazolina. Para el caso de *E.coli*: 3 cepas son sensibles: Amikacina, 1 a ceftazidima, 5 cepas sensibles a ciprofloxacina, 2 a cefotaxima, 2 cefuroxima, 3 a cefepime, 1 nitrofurantoína, 2 gentamicina, 2 imipenem y 4 son sensibles a meropenem. La resistencia que mostro *E. coli*: 3 cepas para ampicilina, 2 ceftazidime, 1 ciprofloxacina, 1 ceftriaxona, 1 cefuroxima, 4 cepas resistentes a trimetoprim - sulfametoxazol. Otro aislamiento es *Salmonella* sp, una cepa quien muestra sensibilidad: ampicilina, amikacina, cefotaxima, cefepime, no se muestra resistencia ya que es multisensible. (Tabla 14 y gráfica 15)

## DISCUSIÓN

La neutropenia y fiebre es una de las principales complicaciones que sufren los pacientes con leucemia linfoblástica aguda a razón de este estudio, debido a los efectos del tratamiento farmacológico, que su finalidad es erradicar células neoplásicas de la médula ósea, pero al no ser específico, daña a las células que se encuentran maduras. Además de ser una urgencia oncológica, por su alta mortalidad si no se brinda el manejo indicado, de igual forma, representa un motivo común de hospitalización que implica la necesidad de una infraestructura hospitalaria adecuada.

Según lo que se reporta en la literatura el sexo femenino predomina, en este estudio difiere un poco sobre ello, ya que se encuentra con 123 casos que corresponden al sexo masculino y para las niñas 81 eventos. Según lo reportado por grupos de edad, hay una incidencia y prevalencia mayor en niños de 5 a 15 años de edad, en este estudio se encuentra con mayor frecuencia en niños de 1 a 4 años de edad, con un total 80 niños de los 204 eventos.

Se describe el estado nutricional, encontrando que los niños mayormente se encuentran eutróficos 107, se identifican 78 casos de desnutrición leve, 10 en desnutrición moderada, y solo 8 con obesidad. Según se reporta en las literaturas internacionales el estado nutricional no es un parámetro de riesgo para complicaciones de neutropenia y fiebre en niños con leucemia linfoblástica aguda que hayan recibido quimioterapia.

Lo que se reporta en la literatura los quimioterapéuticos y la fase de tratamiento que mayormente se asocia a eventos de neutropenia y fiebre, es la primera fase de tratamiento que es la inducción a la remisión la cual consta de 4 quimioterapéuticos como son: Prednisona, Vincristina, Doxorubicina y L-asparginasa, en este estudio de igual forma ocupa el mayor porcentaje de eventos registrados que son 204.

Según la revisión literaria y este estudio, hay una similitud en el diagnóstico de ingreso: 177 eventos corresponden a fiebre y neutropenia sin foco, de los cuales 139 recibieron de forma inicial doble esquema de antibióticos a base de ceftazidima y amikacina, 19 eventos recibieron cefepime más amikacina. Para el caso de choque séptico: se encuentran 15 eventos de los cuales no se instaura el tratamiento de forma que se indica en las guías

IDSA, ya que se encuentra con 6 niños que reciben de forma inicial: ceftazidima y amikacina, solo 2 niños reciben el tratamiento idóneo para esta entidad según se recomienda en la literatura. Cuando se identifica el foco infeccioso con neutropenia y fiebre se brinda manejo de forma similar como si no presentara foco infeccioso, ya que la mayoría ingresan con neutropenia profunda y son pacientes de alto riesgo de complicaciones, por tal motivo el manejo es con ceftazidima y amikacina. En pacientes que ingresan con el diagnóstico de choque séptico, no se administró meropenem y vancomicina de forma inicial, tal vez por falta de identificación del estado de choque.

Al momento del ingreso se encuentran pacientes con mayor riesgo de complicaciones según esta descrito en la literatura debido a neutropenia profunda menor de 100 neutrófilos totales, en 112 casos, y con una proteína C reactiva mayor a 9 se encontraron 56 casos, menor de 9mg/dl, 68 casos; la cuenta total de neutrófilos está descrita como factor de riesgo para complicaciones de neutropenia y fiebre, por lo que estos pacientes todos recibieron manejo hospitalario.

Como se describe en la literatura se debe tomar policultivos para identificar al agente causal tener el tratamiento antibiótico dirigido, en este se tomaron: 106 hemocultivos centrales de los 204 casos, para hemocultivos periféricos: 150 muestras, urocultivos: 127 urocultivos, de estos se encuentran con aislamientos: 25 cultivos positivos, donde se encuentran crecimiento, principalmente de bacilos Gram negativo como son: *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Alcaligenes sp*, *Salmonella sp*, en caso de bacterias Gram positivo se identifica: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* y *S. coagulasa negativo* en cultivo de catéteres tanto periféricos como centrales. No se toman hemocultivos centrales a todos los niños, ya que no todos contaban con catéter permanente, en el caso de hemocultivo periférico: no se toman a 54 pacientes, urocultivos: no se toman a 77 eventos. Por lo anterior según la revisión hecha en este estudio y según la literatura se deben de tomar hemocultivos: central si cuenta con catéter permanente y periférico además de urocultivo que esto marcará la pauta del manejo siguiente por tal motivo es importante tomar dichos cultivos y saber la microbiota local.

Según lo que se reporta en la literatura el manejo antimicrobiano debe estar dirigido para la microbiota local del establecimiento hospitalario, en este caso se encontró que predominan las bacterias Gram negativo, sin embargo llama la atención que hay aumento

de las bacterias Gram positivo como son el *S. aureus* que estaba relacionado mayormente con los dispositivos de larga permanencia. La bacteria que mayormente se aisló en estos 5 años es *Escherichia coli*, que según los reportes de sensibilidad no se encuentra alguna cepa BLEE, pero 2 cepas son resistentes a ceftazidima, mientras que solo una es sensible a dicho antibiótico, para el caso de amikacina 3 cepas de las 8 que fueron encontradas son sensibles, mientras que las 5 cepas no se les hizo sensibilidad con amikacina. En los cultivos se encuentran 3 cepas sensibles a Cefepime solo una cepa mostró resistencia a dicho antibiótico, además de amikacina se dispone de gentamicina que este muestra 2 cepas sensibles.

Para el caso de las bacterias Gram positivo en especial *Staphylococcus aureus*, es resistente a oxacilina, pero aún es sensible a clindamicina según los aislamientos obtenidos que fueron 3 y dos cepas aún son sensibles a vancomicina, por lo que el manejo actual que se utiliza en caso de sospecha de infección por dicha bacteria es adecuado.

Haciendo hincapié en otro objetivo de este estudio es analizar el manejo antimicrobiano inicial respecto al diagnóstico de ingreso ya sea por neutropenia y fiebre sin foco infeccioso evidente o identificado y su contra parte el choque séptico, lo que está descrito en la literatura es iniciar con un carbapenémico y un glucopeptido, en este estudio se encuentra que solo 2 casos de choque séptico de los 15 encontrados, se inició manejo con meropenem y vancomicina, mientras que el resto se optó por ceftazidima y amikacina, cefepime más amikacina, y en su defecto meropenem y fluconazol. Por lo tanto no se cumple con lo que está descrito según la literatura internacional, o se identifica tardíamente el estado de choque.

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

La neutropenia y fiebre se presenta más comúnmente en la primera fase del tratamiento, para la LLA.

La mayoría de los pacientes con neutropenia y fiebre inician con esquema de ceftazidima/amikacina, sin embargo los pacientes con choque séptico tienen esquemas irregulares, por lo que se recomienda revisar y estandarizar este manejo.

Por lo anterior se hace la recomendación de tomar cultivos a todos los pacientes según esta establecido en las guías IDSA para neutropenia y fiebre ya que teniendo un aislamiento se dirige el tratamiento o se desescala el mismo.

De acuerdo a lo documentado en este estudio se recomienda iniciar de con cefepima y sinergia con algún aminoglucósido en los pacientes que ingresan con Neutropenia y fiebre sin foco infeccioso.

## ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

Num: \_\_\_\_\_

- 1) Edad: \_\_\_\_\_ 3.- Sexo \_\_\_\_\_ Exp. \_\_\_\_\_.
- 2) Estado Nutricional: a) Eutrófico b) D. Leve c) D. Moderada d) D. Severa e) Sobre peso f) Obesidad
- 3) Fecha del diagnóstico de la enfermedad: \_\_\_\_\_
- 4) Fecha de Neutropenia y Fiebre \_\_\_\_\_
- 5) Número de Evento \_\_\_\_\_
- 6) Fase de tratamiento: \_\_\_\_\_
- 7) Quimioterapéutico empleado \_\_\_\_\_
- 8) Ingreso previo en las últimas 2 semanas: a) si b) No
- 9) Cuenta inicial de neutrofilos (totales): \_\_\_\_\_ A) PCR \_\_\_\_\_ B) VSG \_\_\_\_\_
- 10) Diagnóstico de ingreso:
  - a) Neutropenia y Fiebre sin foco
  - b) Choque séptico
- 11) Días de estancia en Urgencias: \_\_\_\_\_
- 12) Días de Estancia en UTIP: \_\_\_\_\_
- 13) Días totales hospitalizados \_\_\_\_\_
- 14) Manejo ambulatorio previo: a) si b) No
- 15) ¿Cuáles?: \_\_\_\_\_
- 16) b) Manejo Hospitalario: a) si b) No  
¿Cuáles?: \_\_\_\_\_
- 17) Uso de factor estimulante de células granulocíticas: a) Si b) No.
20. Desenlace: a.- Mejoría b.- Máximo beneficio c.- Cuidados paliativos d.- Defunción

CULTIVOS TOMADOS:

FECHA	TIPO DE CULTIVO	RESULTADOS	ANTIBIOGRAMA				
			S	I	R	BLEE	BLAC

ANTIBIOTICOS USADOS:

ANTTIBIOTICO	DOSIS	BOLOS O INFUSIÓN CONTINUA	DIAS

Tabla 1. Características epidemiológicas de pacientes con NYF

		SEXO	
		Masculino	Femenino
EDAD	Menor de 1año	0	2
	1 – 4 años	55	36
	5 – 9 años	48	32
	10 – 14 años	13	11
	15 – 19 años	7	0
ESTADO NUTRICIONAL	Eutrófico	68	39
	Desnutrición leve	41	37
	Desnutrición moderada	7	3
	Desnutrición grave	0	0
	Sobrepeso	1	0
	Obesidad	6	2
NUMERO DE EVENTO DE NYF	1.-	49	27
	2.-	30	22
	3.-	19	16
	4.-	13	10
	5.-	8	4
	6.-	4	1
	7.-	0	1
RTN	< 100/mm <sup>3</sup>	63	49
	101-500/mm <sup>3</sup>	43	22
	>500/mm <sup>3</sup>	17	10
PCR	Menor o igual a 9mg/dl	38	30
	Mayor de 9mg/dl	33	23

RTN: Recuento total de neutrofilos, PCR: Proteína C reactiva, NYF: neutropenia y fiebre.

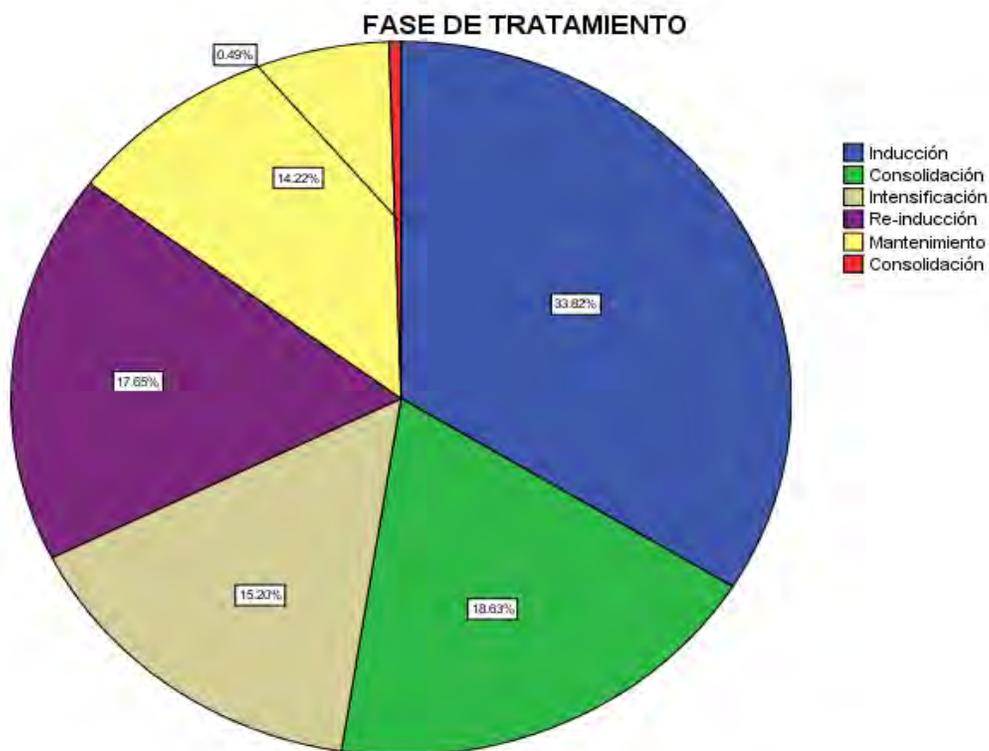
Fuente: Panorama epidemiológico de neutropenia y fiebre secundario a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Tlaxcala.

Tabla. 2 Distribución de eventos de NYF por fase de tratamiento de LLA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Inducción	70	33.8	33.8	33.8
	Consolidación	38	18.6	18.6	52.5
	Intensificación	31	15.2	15.2	67.6
	Re-inducción	36	17.6	17.6	85.3
	Mantenimiento	29	14.2	14.2	99.5
	Vigilancia	1	.5	.5	100.0
	Total	204	100.0	100.0	

Fuente: Panorama epidemiológico de neutropenia y fiebre secundario a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Tlaxcala.

Gráfica. 3 Distribución de eventos de NYF por fase de tratamiento.



Fuente: Panorama epidemiológico de neutropenia y fiebre secundario a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Tlaxcala

Tabla. 4 Quimioterapéuticos utilizados en pacientes con neutropenia y fiebre

QUIMIOTERAPEUTICOS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
P/V/DO/A	61	29.9	29.9	29.9
PREDNISONA	2	1.0	1.0	30.9
DE/V/DO/A	7	3.4	3.4	34.3
DE	1	.5	.5	34.8
DE/V/DAU/A	22	10.8	10.8	45.6
MTX/PN	20	9.8	9.8	55.4
MTX/MP	9	4.4	4.4	59.8
V/MTX/A	9	4.4	4.4	64.2
P/C/DO/PN	16	7.8	7.8	72.1
P/V/DAU/A	6	2.9	2.9	75.0
MTX/C/IFOS	12	5.9	5.9	80.9
C/MTX/A	4	2.0	2.0	82.8
C/A	8	3.9	3.9	86.8
DE/C/ETO	2	1.0	1.0	87.7
CF/V/DO	8	3.9	3.9	91.7
DE/C/ETO/A	5	2.5	2.5	94.1
VINCRISTINA	1	.5	.5	94.6
P/C/MP/DO	10	4.9	4.9	99.5
C/ETO/A	1	.5	.5	100.0
Total	204	100.0	100.0	

P: Prednisona, V: Vincristina, DO: Doxorrubicina, A: L-asparginasa, DE: Dexametasona, DAU: Daunorrubicina, MTX: Metotrexate, PN: Purinetol, MP: Mercaptopurina, C: Citarabina, IFOS: Ifosfamida, ETO: Etopósido, CF: Ciclofosfamida.

Fuente: Panorama epidemiológico de neutropenia y fiebre secundario a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Tlaxcala.

Tabla 5. Características clínicas de Pacientes con NYF.

		SEXO	
		Masculino	Femenino
DIAGNÓSTICO DE INGRESO	Neutropenia y fiebre sin foco	109	68
	Choque séptico	6	9
	Neutropenia y fiebre con foco	8	4
	<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>81</b>
DESENLACE	Mejoría	117	68
	Máximo beneficio	0	1
	Cuidados paliativos	3	6
	Defunción	3	6
	<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>81</b>
USO FILGRASTIM	Si	86	54
	No	37	27
	<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>81</b>
HEMOCULTIVO CENTRAL	SI	61	36
	NO	62	45
	<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>81</b>
HEMOCULTIVO PERIFERICO	SI	87	63
	NO	36	18
	<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>81</b>
UROCULTIVO	SI	76	51
	NO	47	30
	<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>81</b>
NÚMERO DE ESQUEMAS ANTIBIÓTICOS	1	80	53
	2	34	18
	3	8	4
	4	0	5
	5	1	0
	6	0	1
	<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>81</b>

Fuente: Panorama epidemiológico de neutropenia y fiebre secundario a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital infantil de Tlaxcala.

Tabla 6. Esquema de antibiótico utilizado en pacientes con NYF

ANTIBIOTICOS	DIAGNÓSTICO DE INGRESO			Total general
	NYF SIN FOCO	CHOQUE SEPTICO	NYF CON FOCO	
1 CEFTAZIDIME+AMIKACINA	139	6	7	152
2 CEFEPIME+AMIKACINA	19	2	3	24
3PIPERACILINA/TAZO+AMIKACINA	2		2	4
4 PIPERACILINA/TAZO+GENTAMICINA	2			2
5 MEROPENEM+VANCOMICINA	1	2		3
6 MEROPENEM+AMIKACINA	2	2		4
7 CEFEPIME+GENTAMICINA	3			3
8 CEFTAZIDIME+GENTAMICINA	1			1
9 CEFTRIAXONA+CLINDAMICINA	1			1
10 CEFTRIAXONA+CEFTAZIDIME	1			1
11 MEROPENEM+FLUCONAZOL		1		1
12 CLINDAMICINA+AMIKACINA	1			1
13 CEFOTAXIMA+VANCOMICINA	1			1
14 CEFTAZIDIME+CLINDAMICINA	1			1
15 CEFOTAXIMA+AMIKACINA	2	1		3
16 CEFEPIME+VANCOMICINA	1			1
24 CEFTRIAXONA		1		1
Total general	177	15	12	204

Antibióticos: 1: Ceftazidime + Amikacina, 2: Cefepime + Amikacina, 3: Piperacilina/Tazobactam + Amikacina, 4: Piperacilina/ Tazobactam + Gentamicina, 5: Meropenem + Vancomicina, 6: Meropenem + Amikacina, 7: Cefepime + Gentamicina, 8: Ceftazidime + Gentamicina, 9: Ceftriaxona + Clindamicina, 10: Ceftriaxona + Ceftazidime, 11: Meropenem + Fluconazol, 12: Clindamicina + Amikacina, 13: Cefotaxima + Vancomicina, 14: Ceftazidime + Clindamicina, 15: Cefotaxima + Amikacina, 16: Cefepime + Vancomicina, 24: Ceftriaxona.

Fuente: Panorama epidemiológico de neutropenia y fiebre secundario a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Tlaxcala.

Tabla 7. Aislamiento bacteriológico de pacientes con NYF por año.

AÑO	Alcaligenes sp	Bacillus sp	C. albicans	E. coli	E. faecalis	E. agglomerans	P. aeruginosa	S. coagulasa negativo	S. aureus	Salmonella sp
2011	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
2012	0	1	0	3	1	0	0	1	0	0
2013	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
2014	0	0	1	2	0	1	0	0	0	0
2015	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
2016	1	0	0	1	0	1	2	1	1	0

Fuente: Panorama epidemiológico de neutropenia y fiebre secundario a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Tlaxcala.

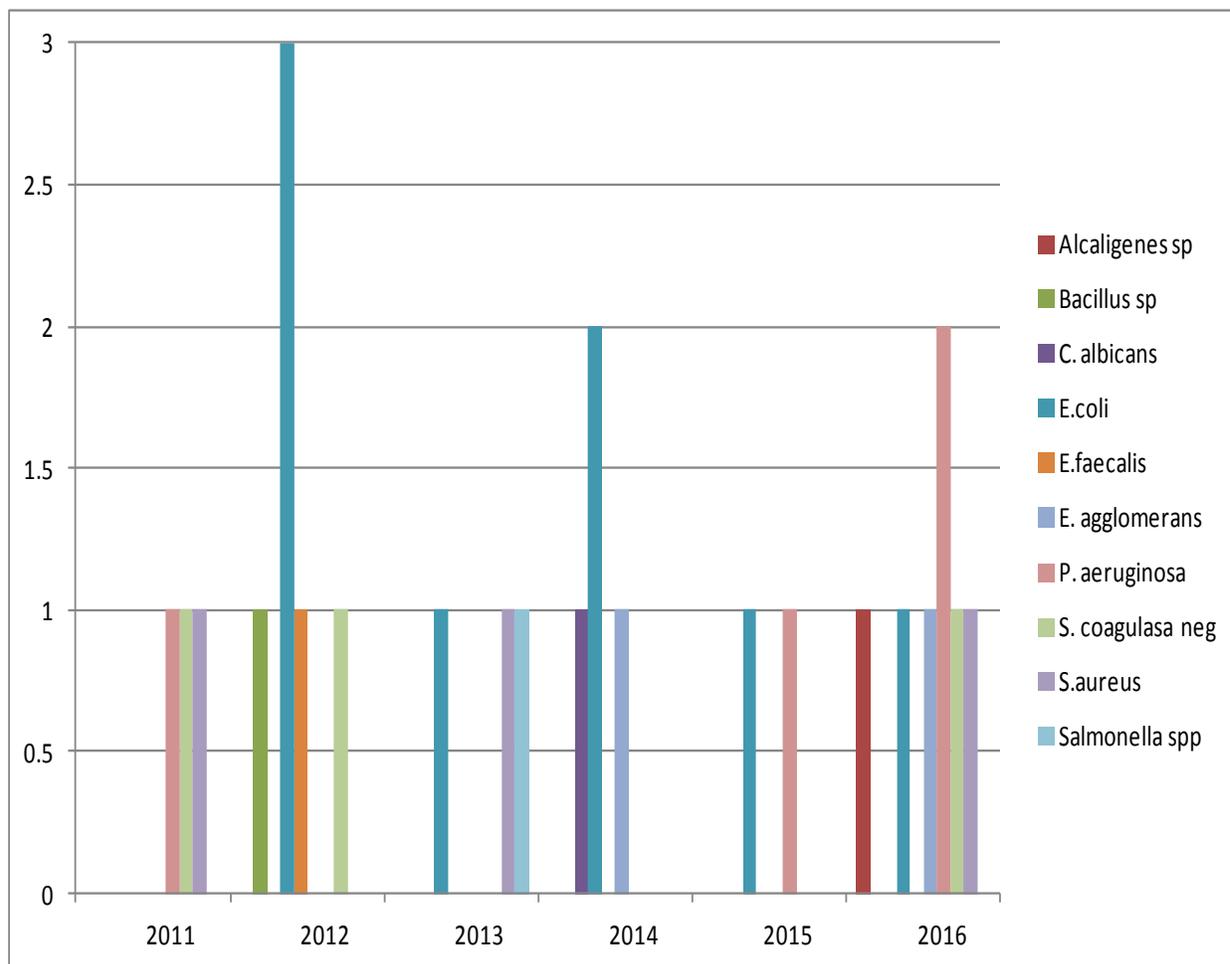
Tabla 8. Panorama Clínico y estancia hospitalaria.

	EDAD	RTN	PCR	DIAS ESTANCIA EN URGENCIAS	DIAS DE ESTANCIA EN UTIP	DIAS ESTANCIA TOTAL	NUMERO DE ESQUEMAS ANTIBIOTICOS
NUMERO	204	203	124	16	15	204	204
Media	5.73	227.93	12.29	2.09	13.53	10.88	1.49
Mediana	5.00	100.00	8.35	1.00	5.00	8.00	1.00
Desviación estándar	3.717	292.395	15.539	1.978	18.173	11.257	.821
Mínimo	0	0	0	1	1	1	1
Máximo	17	2000	100	10	60	100	6

RTN: Recuento total de neutrófilos, PCR: proteína C reactiva, UTIP: Unidad de terapia intensiva pediátrica.

Fuente: Panorama epidemiológico de neutropenia y fiebre secundario a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Tlaxcala.

Gráfica 9. Aislamientos microbiológicos por año del 2011 al 2016



Fuente: Panorama epidemiológico de neutropenia y fiebre secundario a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Tlaxcala.

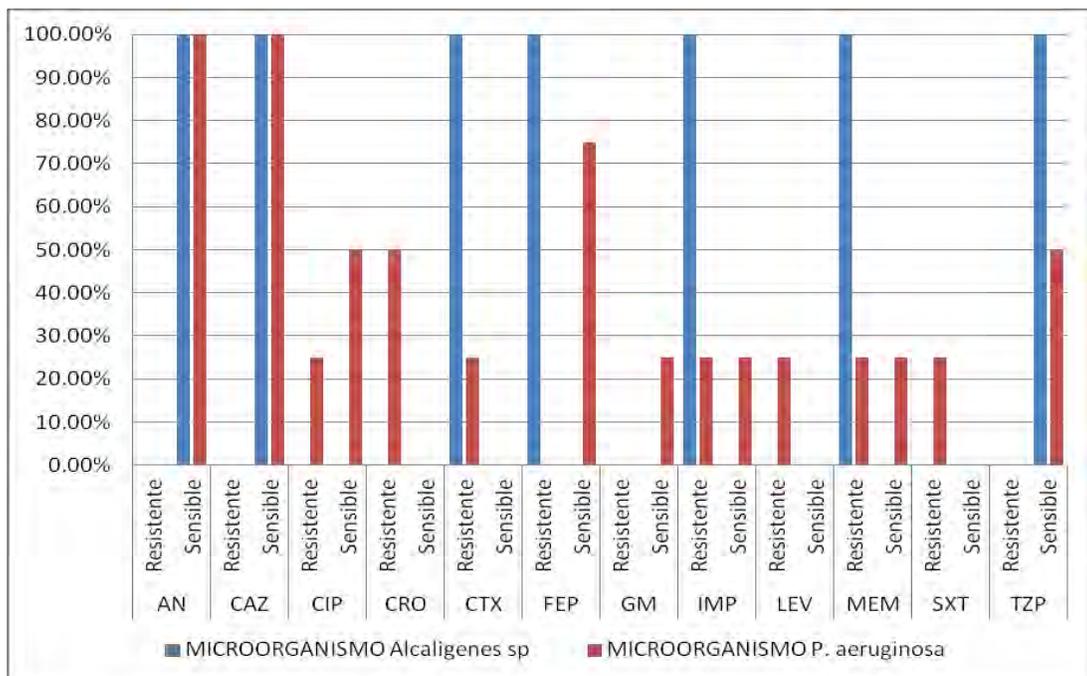
Tabla 10. Sensibilidad y resistencia a los antibióticos en las Bacterias Gram negativo NO fermentadoras.

		MICROORGANISMO			
		Alcaligenes sp		P. aeruginosa	
AN	Resistente	0	0%	0	0%
	Sensible	1	100%	4	100%
CAZ	Resistente	0	0%	0	0%
	Sensible	1	100%	4	100%
CIP	Resistente	0	0%	1	25%
	Sensible	0	0%	2	50%
CRO	Resistente	0	0%	2	50%
	Sensible	0	0%	0	0%
CTX	Resistente	1	100%	1	25%
	Sensible	0	0%	0	0%
FEP	Resistente	1	100%	0	0%
	Sensible	0	0%	3	75%
GM	Resistente	0	0%	0	0%
	Sensible	0	0%	1	25%
IMP	Resistente	1	100%	1	25%
	Sensible	0	0%	1	25%
LEV	Resistente	0	0%	1	25%
	Sensible	0	0%	0	0%
MEM	Resistente	1	100%	1	25%
	Sensible	0	0%	1	25%
SXT	Resistente	0	0%	1	25%
	Sensible	0	0%	0	0%
TZP	Resistente	0	0%	0	0%
	Sensible	1	100%	2	50%

AN: Amikacina, CAZ: Ceftazidime, CIP: Ciprofloxacino, CRO: Ceftriaxona, CTX: Cefotaxima, FEP: Cefepime, GM: Gentamicina, IM: Imipenem, MEM: Meropenem, SXT: Trimetoprin/sulfametoxazol, TZP: Piperacilina/tazobactam.

Fuente: Panorama epidemiológico de neutropenia y fiebre secundario a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Tlaxcala.

Gráfica 11. Sensibilidad y resistencia bacterias no fermentadoras.



AN: Amikacina, CAZ: Ceftazidime, CIP: Ciprofloxacino, CRO: Ceftriaxona, CTX: Cefotaxima, FEP: Cefepime, GM: Gentamicina, IM: Imipenem, MEM: Meropenem, SXT: Trimetroprin/sulfametoxazol, TZP: Piperacilina/tazobactam.

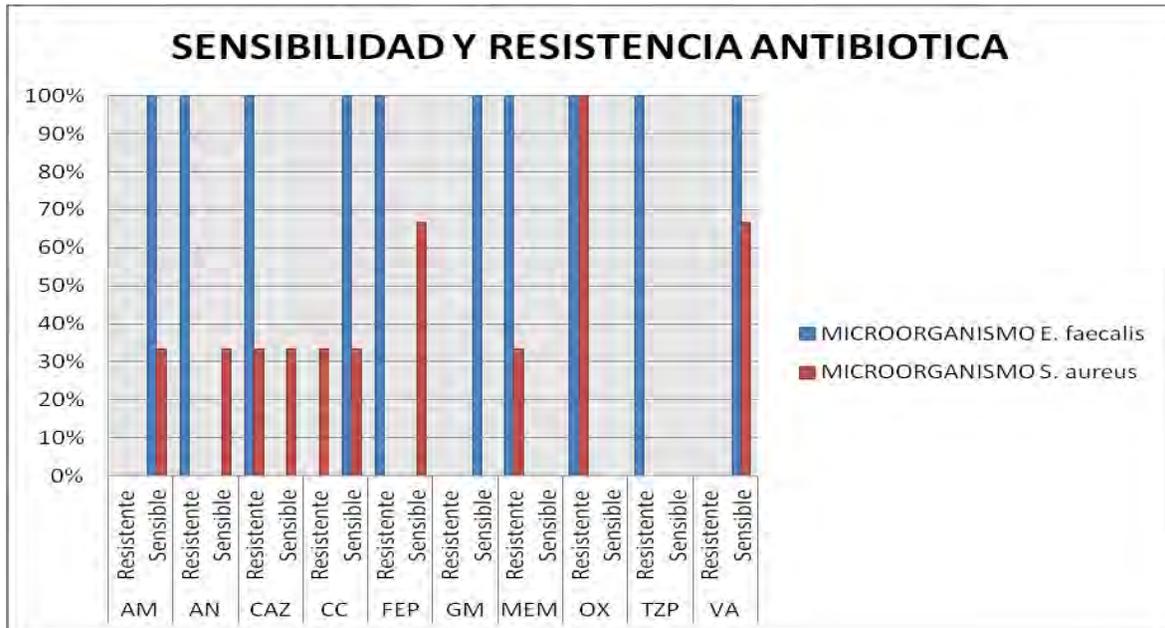
Fuente: Panorama epidemiológico de neutropenia y fiebre secundario a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Tlaxcala.

Tabla 12. Sensibilidad y resistencia antimicrobiana, para *Enterococo faecalis* y *S. aureus*

		MICROORGANISMO			
		E. faecalis		S. aureus	
AM	Resistente	0	0%	0	0%
	Sensible	1	100%	1	33%
AN	Resistente	1	100%	0	0%
	Sensible	0	0%	1	33%
CAZ	Resistente	1	100%	1	33%
	Sensible	0	0%	1	33%
CC	Resistente	0	0%	1	33%
	Sensible	1	100%	1	33%
FEP	Resistente	1	100%	0	0%
	Sensible	0	0%	2	67%
GM	Resistente	0	0%	0	0%
	Sensible	1	100%	0	0%
MEM	Resistente	1	100%	1	33%
	Sensible	0	0%	0	0%
OX	Resistente	1	100%	3	100%
	Sensible	0	0%	0	0%
TZP	Resistente	1	100%	0	0%
	Sensible	0	0%	0	0%
VA	Resistente	0	0%	0	0%
	Sensible	1	100%	2	67%

AM: Ampicilina, AN: Amikacina, CAZ: Ceftazidima, CC: Clindamicina, FEP: Cefepima, GM: Gentamicina, MEM: Meropenem, OX: Oxacilina, SXT: Trimetoprim/sulfametoxazol, TZP: Piperacilina/tazobactam, VA: Vancomicina. Fuente: Panorama epidemiológico de neutropenia y fiebre secundario a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Tlaxcala.

Gráfica 13. Patrón de sensibilidad de *Enterococos faecalis* y *S. aureus*.



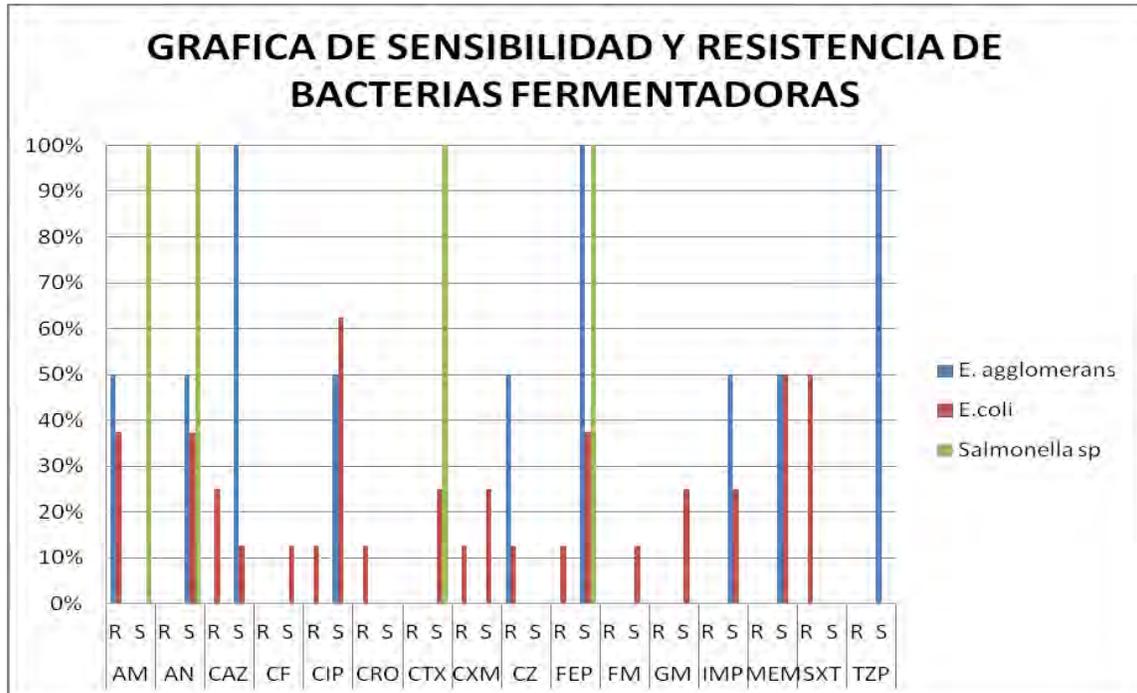
AM: Ampicilina, AN: Amikacina, CAZ: Ceftazidime, CC: Clindamicina, FEP: Cefepime, GM: Gentamicina, MEM: Meropenem, OX: Oxacilina, SXT: Trimetoprin/sulfametoxazol, TZP: Piperacilina/tazobactam, VA: Vancomicina.  
 Fuente: Panorama epidemiológico de neutropenia y fiebre secundario a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Tlaxcala.

Tabla 14. Sensibilidad y resistencia de Bacterias Gram negativo fermentadoras.

		MICROORGANISMO					
		E. agglomerans		E.coli		Salmonella sp	
AM	R	1	50%	3	38%	0	0%
	S	0	0%	0	0%	1	100%
AN	R	0	0%	0	0%	0	0%
	S	1	50%	3	38%	1	100%
CAZ	R	0	0%	2	25%	0	0%
	S	2	100%	1	13%	0	0%
CF	R	0	0%	0	0%	0	0%
	S	0	0%	1	13%	0	0%
CIP	R	0	0%	1	13%	0	0%
	S	1	50%	5	63%	0	0%
CRO	R	0	0%	1	13%	0	0%
	S	0	0%	0	0%	0	0%
CTX	R	0	0%	0	0%	0	0%
	S	0	0%	2	25%	1	100%
CXM	R	0	0%	1	13%	0	0%
	S	0	0%	2	25%	0	0%
CZ	R	1	50%	1	13%	0	0%
	S	0	0%	0	0%	0	0%
FEP	R	0	0%	1	13%	0	0%
	S	2	100%	3	38%	1	100%
FM	R	0	0%	0	0%	0	0%
	S	0	0%	1	13%	0	0%
GM	R	0	0%	0	0%	0	0%
	S	0	0%	2	25%	0	0%
IMP	R	0	0%	0	0%	0	0%
	S	1	50%	2	25%	0	0%
MEM	R	0	0%	0	0%	0	0%
	S	1	50%	4	50%	0	0%
SXT	R	0	0%	4	50%	0	0%
	S	0	0%	0	0%	0	0%
TZP	R	0	0%	0	0%	0	0%
	S	2	100%	0	0%	0	0%

R: Resistente, S: Sensible, AM: ampicilina, AN: Amikacina, CAZ: Ceftazidime, CF: Cefoxitina, CIP: Ciprofloxacino, CRO: Ceftriaxona, CTX: Cefotaxima, CXM: Cefuroxima, CZ: Cefazolina, FEP: Cefepime, FM: Nitrofurantoína, GM: Gentamicina, IM: Imipenem, MEM: Meropenem, SXT: Trimetoprim/sulfametoxazol, TZP: Piperacilina/tazobactam. Fuente: Panorama epidemiológico de neutropenia y fiebre secundario a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Tlaxcala.

Gráfica 15. Sensibilidad y resistencia de Bacterias Gram negativo fermentadoras.



AM: ampicilina, AN: Amikacina, CAZ: Ceftazidime, CF: Cefoxitina, CIP: Ciprofloxacino, CRO: Ceftriaxona, CTX: Cefotaxima, CXM: Cefuroxima, CZ: Cefazolina, FEP: Cefepime, FM: Nitrofurantoína, GM: Gentamicina, IM: Imipenem, MEM: Meropenem, SXT: Trimetoprim/sulfametoxazol, TZP: Piperacilina/tazobactam. Fuente: Panorama epidemiológico de neutropenia y fiebre secundario a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Tlaxcala.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rivas Llamas R y col. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. *Rev Hematol Mex* 2014; 15:S207-S268.
2. Cuervo Maldonado Sonia Isabel, Bermúdez Carlos Daniel, Enciso Leonardo. et al Guía de practica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo, Guía de práctica clínica, versión 1, agosto de 2013
3. Villafuerte Gutierrez, Villalon Lucila, E. Losa Juan y Col. Treatment of Febrile Neutropenia and Prophylaxis in Hematologic Malignancies: A Critical Review and Update, *Advances in Hematology* Volume 2014, Article ID 986938, 9 pages
4. Freifeld Allison, Bow Erick, Sepkowitz Kent y cols. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(4):e56–e93
5. Nirmala Devi Baskaran, Gin Gan, Kamarulzaman Adeeba , I-Ching Sam et al, Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia, *International Journal of Infectious Diseases* (2007) 11, 513—517
- 6.- Patrick R. Murray, Ken S. Rosenthal, *Microbiología medica Versión en español de la 5.a edición, Editorial: Elsevier España, secc: 1, Pag: 7-11.*
7. Pearce Jennifer M, Sills Richard H, Childhood Leukemia, *Pediatrics in Review* Vol.26 No.3 March 2005
- 8.- Rendón Macías Mario Enrique, Reyes Zepeda Nancy Carolina, Villasís Keever Miguel Ángel, et al, Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas, *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, Vol. 69, Núm. 3, Mayo-Junio 2012
9. Sibhghatulla Shaikha, Jamale Fatima b, Shazi Shakil, Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment, *Saudi Journal of Biological Sciences* (2015) 22, 90–101
10. Hee Lee joon, Kim Seul-Ki, Koo Kim Seong, et al Increase in Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Febrile Neutropenic Children, *Infect Chemother* 2016;48(3):181-189
11. Jaramillo Arango Carolina, Valencia Montoya Isabel Cristina, Aristizábal Gil María Adelaida et al, Neutropenia febril en pacientes pediátricos: un enfoque diagnóstico y terapéutico latreia, vol. 22, núm. 3, septiembre, 2009, pp. 235-245
12. Graham jhom, Clinical Guideline, Prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients: evidence review (September 2012), *European Journal of Cancer* 2009; 45: 2843–9).

13. Johnson P. Fever and Neutropenia in the Pediatric Oncology Patient, Paige Johnson, Pediatric Nurse Practitioner, Department of Hematology/Oncology, The Children's Mercy Hospital, Kansas City, MO, Volume 27. Number 1 J Pediatr Health Care. (2013) 27, 66-70.
14. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C Et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2013;31:794-810.
15. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000; 18:3038–51.
16. Kamana M, Escalante C, Mullen CA, et al. Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. Cancer 2005; 104:423–6.
17. Urabe A. Clinical features of the neutropenic host: definitions and initial evaluation. Clin Infect Dis. 2004;39 Suppl 1:S53-5.
18. Lee A, Mirrett S, Reller LB, et al. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed. J Clin Microbiol 2007; 45:3546–8.
19. Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. Clin Infect Dis 2004; 38:1724–30.
20. DesJardin JA, Falagas ME, Ruthazer R, et al. Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer. Ann Intern Med 1999; 131:641–7.
21. Allen U, Smith CR, Prober CG. The value of skin biopsies in febrile, neutropenic, immunocompromised children. Am J Dis Child 1986; 140:459–61.
22. Von Lilienfeld-Toal M, Schneider A, Orlopp K, et al. Change of procalcitonin predicts clinical outcome of febrile episodes in patients with hematological malignancies. Support Care Cancer 2006; 14:1241–5.
23. Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2006; 42:533–40.
24. Glasmacher Axel, Lilienfeld-Toal Marie Von, An evidence based review of the available antibiotic treatment options for neutropenic patients and a recommendation for treatment guidelines, International Journal of Infectious Diseases (2006) 10(S2) S9–S16.
25. Rice LB. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. Am J Infect Control 2006; 34:S11–9; discussion, S64–S73.
26. Tohru Masaoka, Evidence-Based Recommendations for Antimicrobial Use in Febrile Neutropenia in Japan: Executive Summary, Clinical Infectious Diseases 2004; 39:S49–52
27. Consenso de la Sociedad Argentina de Infectología, Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2013, Rev Argent Microbiol. 2014;46 (Supl. 1):7-144

28. Stephen P. Hunger and Charles G. Mullighan et al, Acute Lymphoblastic Leukemia in Children, The new england journal o f medicine 2015;373:1541-52.
29. Egler Rachel A, Ahuja Sanjay P, Matloub Yousif, L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia, Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics | April-June 2016 | Vol 7 | Issue 2
30. Rizzari CV, Chiesa R, et al, Acute Lymphoblastic Leukemia, Orphanet Encyclopedia. December 2004. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf>
31. Secretaria de salud Tlaxcala dirección de servicios de salud, jefatura de epidemiología, Boletín epidemiológico de cáncer y Adolescentes Tlaxcala, volumen 1 n 30, 2016.
32. Zapata Tarres Marta, Klunder-Klunder Miguel, Cicero-Oneto Carlo et al, Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblastica aguda, Bol Med Hospital infantil de México Vol. 69, Mayo-junio 2012; 69 (3):218-225.
33. Inaba Hiroto, Greaves Mel, G Charles et al, Acute lymphoblastic leukaemia, Lancet. Author manuscript; available in PMC 2014 April 01.
34. Cooper Stacy L, Brown Patrick A, Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Pediatr Clin North Am. Author manuscript; available in PMC 2015 March 19
35. Esparza Samuel D, Fellow, Sakamoto Kathleen M, Topics in Pediatric Leukemia – Acute Lymphoblastic Leukemia, MedGenMed. 2005; 7 (1): 23
36. Mitchell Chris, Hall Georgina, Clarke Rachel T, Acute leukaemia in children: diagnosis and management, BMJ | 20 JUNE 2009 | VOLUME 338
37. Rodríguez Y, Dorantes E, Moreno S, et al. Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Gaceta Mexicana de Oncología. 2013; 12 (3): 150-155