



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“MICROBIOLOGÍA Y MANEJO EMPÍRICO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL
EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON PATOLOGÍA ONCOLÓGICA, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DRA. JANET SEGURA GUARDIÁN

HERMOSILLO, SONORA

JUNIO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“MICROBIOLOGÍA Y MANEJO EMPÍRICO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL EN EL
PACIENTE PEDIÁTRICO CON PATOLOGÍA ONCOLÓGICA, EN EL HOSPITAL
INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. JANET SEGURA GUARDIÁN

DR. JOSÉ JESÚS CONTRERAS SOTO

Director General del Hospital Infantil
del Estado de Sonora.

DR. MANUEL ALBERTO CANO RANGEL

Jefe del Departamento de Enseñanza,
Investigación, Calidad y Capacitación.

DR. JAIME GABRIEL HURTADO VALENZUELA

Profesor Titular de la Especialidad de Pediatría

DR. ADRIÁN MORALES PERALTA

Director de Tesis

HERMOSILLO, SONORA

JUNIO 2020

AGRADECIMIENTOS

Gracias a los pequeñitos de Oncología, de quienes aprendí que su conciencia de niños les permite ver la enfermedad desde un punto de vista diferente, y por lo tanto sonreír pese a las circunstancias; Su vida no se acaba en sus pensamientos, para ellos el día continua aun cuando están bajo los efectos secundarios de la quimioterapia como la pequeña Carmen con su radio y sus ganas de bailar.

Especialmente gracias a Armandito... por su fuerza, su valentía, su amor a su familia y su sonrisa aun con lo complicado que todo era. Gracias por enseñarme tanto, en tan poco.

Gracias al doctor Adrián Morales, por confiar en mí para realizar este proyecto de tesis, por la sonrisa que mantiene ante sus pacientes, y por la sonrisa que provoca en ellos.

ÍNDICE

	PAG.
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO TEÓRICO.....	4
1. DEFINICIONES.....	4
2. EPIDEMIOLOGÍA.....	5
3. ETIOLOGÍA.....	6
4. EVALUACIÓN DE RIESGO Y MANEJO.....	9
5. TERAPIA ANTIMICROBIANA.....	16
6. RESISTENCIA ANTIBIÓTICA Y NEUTROPENIA FEBRIL.....	18
7. EXÁMENES DIAGNÓSTICOS COMPLEMENTARIOS.....	23
8. MORTALIDAD DE NEUTROPENIA FEBRIL.....	26
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
IV. JUSTIFICACIÓN.....	30
V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	32
VI. HIPÓTESIS.....	32
VII. OBJETIVOS.....	32
VIII. METODOLOGÍA.....	33
IX. ASPECTOS ÉTICOS.....	36
X. RESULTADOS.....	37
XI. DISCUSIÓN.....	42
XII. CONCLUSIONES.....	50
XIII. BIBLIOGRAFÍA.....	51

RESUMEN

Título: Microbiología y manejo empírico de la neutropenia febril en el paciente pediátrico con patología oncológica en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Introducción: El cáncer en la edad pediátrica requiere periodos prolongados de manejo con quimioterapia y radioterapia respectivamente, que como consecuencia altera las líneas celulares causando neutropenia en diferentes grados, predisponiendo al paciente a presentar infecciones por diversos microorganismos, que incrementan la morbi-mortalidad durante cada evento.

Objetivo: Identificar a los principales microorganismos reportados en los cultivos realizados a los pacientes que presentaron eventos de neutropenia febril como consecuencia de la quimioterapia y radioterapia, y la sensibilidad de estos al manejo empírico brindado en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Metodología: Es un estudio descriptivo, observacional, serie de casos, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de patología oncológica, bajo tratamiento quimioterapéutico, que presentaron eventos de neutropenia febril durante el año 2019.

Resultados: Se incluyeron 89 eventos de neutropenia febril, de los cuales se aislaron microorganismos en 40.4% de los pacientes. Los principales microorganismos aislados son los Gram negativos que representan 55.5%, reportándose BLEE positivo en el 30% de los Gram negativos aislados. Seguidos de microorganismos Gram positivos reportados en 41.6% del aislamiento en los cultivos positivos, de los cuales, 80% se reportan cefoxitina positivo en el antibiograma, sin embargo el 100% de los microorganismo Gram positivos se reportan sensibles a vancomicina. En el 1.1% de reportes de cultivos que corresponde a un caso, se aisló *Cándida tropicalis*. El manejo empírico se brindó principalmente con cefalosporinas de cuarta generación en monoterapia en 78.6% de los eventos, en el resto se inició manejo

con doble antibiótico, se requirió progresión antibiótica en 35.9% de los eventos, principalmente debido a fiebre persistente e inestabilidad hemodinámica.

Conclusión: Los principales microorganismo reportados en los episodios de neutropenia febril en nuestra unidad son Gram negativos, en su mayoría con sensibilidad a las cefalosporinas de cuarta generación.

Palabras clave: Neutropenia Febril, Terapia empírica, cáncer, pediatría.

I.- INTRODUCCIÓN

El cáncer en la edad pediátrica no es una patología reciente, cada vez se reportan más casos de patología oncológica en la edad pediátrica.

El cáncer hematológico (Leucemia Linfoblástica y Leucemia Mieloblástica principalmente) requiere de un periodo de tratamiento quimioterapéutico prolongado, con drogas citotóxicas y radioterapia en los casos de tumores sólidos, que como consecuencia confieren al paciente un estado de inadecuada respuesta inmunológica ante los procesos infecciosos, incluso ante aquellos microorganismos considerados oportunistas como son algunos hongos y parásitos. Esta exposición constante a dichos agentes citotóxicos resulta en una de las principales urgencias oncológicas en la edad pediátrica, que es la neutropenia febril. (1)

Se define entonces como “neutropenia”, a un recuento total de neutrófilos circulantes, inferior a los valores de referencia. Ésta a su vez, se divide en grados de severidad, en el que un menor número de neutrófilos totales circulantes, representa un riesgo considerablemente mayor de contraer un proceso infeccioso, cuya etiología puede ser bacteriana, vírica, parasitaria o fúngica. (2)

En el contexto de un paciente oncológico bajo manejo con quimioterapia, en quien se confirma un conteo bajo de neutrófilos totales mediante exámenes de laboratorio, que además como criterio, presenta fiebre, se habla de neutropenia “febril” según lo describe la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas. (1)

Se reporta una frecuencia en el paciente pediátrico de hasta tres episodios de neutropenia febril por año como consecuencia de la quimioterapia (1). Cada evento representa un alto riesgo de morbi-mortalidad

en el paciente oncológico. Sin embargo, existen factores que modifican esta frecuencia, algunos de estos factores son propios del paciente, como lo son: edad, estado nutricional y comorbilidades previas; otros corresponden al tipo de patología oncológica presente, siendo más frecuentes los episodios de neutropenia febril en el cáncer de origen hematológico, (que además es más frecuente en la edad pediátrica) que en aquellos pacientes que reciben quimioterapia/radioterapia como parte del manejo de tumores sólidos. (1,2,3)

Un factor pronóstico importante del paciente con neutropenia febril es el acceso rápido a los servicios de salud. Esto debido a que un porcentaje de pacientes reside en zonas lejanas a las instituciones de salud, lo que representa un retraso en el inicio del manejo empírico. (1)

En otros países como Estados Unidos de América, se le conoce como la “hora dorada antibiótica”, al inicio oportuno de terapia antibiótica empírica en estos pacientes, (dentro de la primera hora de iniciada la fiebre) situación que se ha relacionado a una disminución en la mortalidad hasta el 3%, comparado con un 50% de probabilidades de muerte en aquellos pacientes que no son atendidos de manera oportuna. (1). Razón por la que se ha propuesto el uso de antibióticos orales, como cefalosporinas de segunda generación, posterior al inicio de la fiebre y previo a su llegada al área hospitalaria, con la finalidad de disminuir las posibles complicaciones. (1,4)

Aproximadamente el 50-70% de eventos no se encuentran asociados a un foco infeccioso clínicamente evidente, y en aquellas situaciones en las que se logra identificar un foco infeccioso asociado, este generalmente corresponde a proceso en vía aérea, lo que mantiene una alta asociación con microorganismos de la familia de los virus como principales agentes etiológicos. (2) Sin embargo, son las bacteriemias las responsables de causar un rápido deterioro en el estado del paciente llevándolo a la muerte. Dentro de las cuales se encuentran los cocos Gram positivos, pero debido al uso frecuente e

antibióticos de amplio espectro, se ha visto un incremento en el reporte de microorganismos Gram negativos relacionados a los episodios de neutropenia febril, principalmente patógenos encontrados en el medio hospitalario, por lo que es de suma importancia conocer la principal flora microbiana hospitalaria reportada mediante cultivos, con la finalidad de dirigir el tratamiento empírico. (1)

La mayor parte de los estudios y guías de manejo de la neutropenia febril, se han realizado en adultos, en quienes el uso de antibióticos se encuentra menos restringido debido a efectos secundarios, como sucede con las fluoroquinolonas. Por lo que cada vez se realizan más estudios y revisiones de manejo en la edad pediátrica. (1)

Los reportes más recientes a nivel internacional recomiendan el manejo con antimicrobianos de amplio espectro de la familia de los carbapenems como primera opción terapéutica empírica, e incluso, en algunos reportes ya no es recomendado el uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación como monoterapia en el manejo empírico de estos pacientes debido principalmente a la alta resistencia antibiótica observada. (1) Sin embargo, en nuestra unidad hospitalaria continua siendo hasta el momento la monoterapia con cefalosporinas de cuarta generación el manejo empírico, reservándose el uso combinado de cefalosporinas de cuarta generación y un glucopéptido en aquellos casos en los que el paciente presenta datos clínicos sugestivos de sepsis y deterioro hemodinámico.

El presente trabajo tiene como objetivo identificar a los principales microorganismos reportados durante los eventos de neutropenia febril del Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido entre enero y diciembre del año 2019, a su vez saber si estos microorganismos son sensibles al manejo antimicrobiano empírico utilizado en esta unidad. Esto mediante el reporte de los cultivos y antibiogramas realizados en los pacientes ingresados a esta unidad con el diagnóstico de neutropenia febril, o que durante su hospitalización desarrollaron un evento de neutropenia febril.

I. MARCO TEÓRICO

Los niños con cáncer que reciben tratamiento con fármacos antineoplásicos/citotóxicos experimentan neutropenia como una consecuencia directa del mismo. Aproximadamente un tercio de estos niños desarrollan fiebre durante el período neutropénico, o tres episodios de neutropenia febril por año (1,4,5). La neutropenia se considera un factor de riesgo para presentar infecciones bacterianas invasoras en los pacientes pediátricos con alguna patología oncológica bajo manejo quimioterapéutico. (5)

La mortalidad asociada a neutropenia febril en recientes estudios realizados en pacientes pediátricos se reporta entre 0.7 y 3.9%, por lo que se considera una urgencia oncológica. (4,5,6)

DEFINICIONES:

NEUTROPENIA: la definición de neutropenia difiere de acuerdo a la fuente consultada, para fines del presente estudio, se define de acuerdo a la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas como neutropenia al recuento absoluto de neutrófilos circulantes menor de 1500/uL. Esta a su vez se clasifica en leve (1.000-1.500 neutrófilos absolutos/ μ L), moderada (500-1.000 neutrófilos absolutos/ μ L), grave (< 500 neutrófilos absolutos/ μ L), y profunda (< 100 neutrófilos absolutos/ μ L). (1)

FIEBRE: de acuerdo a la definición de la OMS y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, se define fiebre a la temperatura corporal cuantificada entre 38 y 41°C. (1)

NEUTROPENIA FEBRIL: La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) define fiebre en pacientes neutropénicos como una medición única de temperatura por encima de 38.3 °C o temperatura de 38 °C en dos ocasiones en menos de 12 horas, sumado a un recuento de neutrófilos absolutos menor de 1.500/ μ L. (1,2,4,5) Otra definición consideran Neutropenia febril al recuento de neutrófilos absoluto menor de 500/ μ L acompañado de un solo pico febril cuantificado en 38 grados o mayor (3). Sin embargo

para fines del presente estudio, se utilizan los criterios definidos por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas considerando que es por debajo de un conteo de neutrófilos absolutos de 1.000/ μ L que hay aumento del riesgo de infección clínicamente significativa. (1)

EPIDEMIOLOGÍA

En México hasta el 75% de los casos de cáncer en menores de 18 años se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad, incrementando el tiempo y costo del tratamiento, disminuyendo de manera importante la posibilidad de curarse. (7)

Los niños con cáncer que reciben quimioterapia citotóxica y otras terapias antineoplásicas, experimentan una neutropenia significativa como consecuencia directa de su tratamiento. (3,4) La enfermedad oncológica de base, la quimioterapia empleada en el tratamiento, el conteo de neutrófilos absolutos post-quimioterapia, la duración de la neutropenia, alteraciones del sistema inmune innato y adquirido, la presencia de un catéter venoso central, además de la pérdida de la integridad de la mucosa del tracto gastrointestinal, son factores que predisponen a estos pacientes a presentar episodios de bacteriemias y en algunos casos incluso a la Sepsis. (3)

En cuanto a la frecuencia de presentación de estos eventos, se reporta en algunos estudios europeos que es de aproximadamente del 34% de los eventos de neutropenia en niños tratados por cáncer, corresponderán a eventos de neutropenia febril, con bacteriemia identificada en aproximadamente 10-30% de los casos, sin embargo, mayormente la etiología de estos episodios no es identificada, representando hasta un 79% de los casos. (1,3,8)

El protocolo de manejo para neutropenia febril con una rápida atención médica a los pacientes, y la terapia antimicrobiana intravenosa empírica, ha mostrado una disminución en la mortalidad de estos pacientes, de 30-50%, a reportarse menor al 3% a finales de siglo. (3,8)

ETIOLOGÍA MICROBIOLÓGICA DE LA NEUTROPENIA FEBRIL:

La etiología microbiológica del proceso infeccioso en los pacientes neutropénicos con patología oncológica ha cambiado con el paso de los años, predominando durante los años 70 y a principios de los años 80 los bacilos Gram negativos, con un posterior aumento en la frecuencia de las bacterias Gram positivas hasta convertirse en los patógenos predominantes involucrados en la etiología de la neutropenia febril en la década de los 90. (5,4,6)

Existe asociación de estos cambios epidemiológicos con el mayor uso de catéteres intravasculares, mostrando un aumento en la frecuencia de infecciones causadas por *Staphylococcus coagulasa negativa* y por otros cocos Gram positivos. (8)

Se ha atribuido además la aparición de infecciones por *Streptococcus* del grupo viridans a factores como la toxicidad sobre la mucosa oral de dosis altas de quimioterapia, a la reactivación de infecciones causadas por el virus del herpes simple y al uso de fluoroquinolonas como profilaxis de las infecciones bacterianas. (8) Sin embargo, a partir del año 2012 se reportó un aumento en los reportes de infección por bacilos Gram negativos, así como de los episodios de bacteriemia por microorganismos multirresistentes. (4,8)

Estas tendencias pueden deberse a muchos factores, entre los cuales se incluyen la introducción de nuevos tratamientos quimioterapéuticos, neutropenias de mayor intensidad y duración, inducción de resistencia bacteriana por el uso de profilaxis antimicrobiana, el ya comentado mayor uso de catéteres venosos centrales, y prolongación de la estancia hospitalaria. (1,6)

Los principales microorganismos reportados en neutropenia febril en niños con cáncer incluyen: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, (4) *Enterobacter spp*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Streptococcus* del grupo viridans y *Pseudomona spp*, reportándose además en la literatura de los EE.UU., microorganismos como *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*. (3,5,9) En general la tasa de confirmación microbiológica es baja: 20% para las infecciones bacterianas y 10% para las fúngicas. (3,6)

Tabla 1.- Probable etiología según la condición de fondo del paciente pediátrico con neutropenia febril.

Condición de fondo	Microorganismos frecuentemente relacionados
Paciente oncológico con septicemia	Coccáceas Gram positivas: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> Bacilos gramnegativos: <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Catéter venoso central	<i>Staphylococcus coagulasa-negativa</i> <i>Streptococcus</i> grupo viridans <i>Staphylococcus aureus</i>
Lesiones en la piel	<i>Staphylococcus aureus</i>
Lesiones en mucosas (ulceras, aftas)	<i>Streptococcus</i> grupo viridans Anaerobios estrictos
Antecedente de tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro y corticoesteroides.	<i>Candida albicans</i> <i>Candida tropicalis</i>
Dolor pleurítico, hemoptisis, efusión pleural o infiltrado pulmonar localizado	<i>Aspergillus spp</i>
Pacientes con inmunosupresión celular, linfomas o leucemias.	Considerar virus respiratorios: Adenovirus Virus respiratorio sincicial Parainfluenza Metapneumovirus Influenza Herpesvirus Herpes simplex Varicela-zóster Citomegalovirus Epstein-Barr

Tomado de Revista Chilena de Infectología Pediátrica, 2018; 35 (1): pp.62-71. (1)

INFECCIONES BACTERIANAS:

Los pacientes pediátricos con neutropenia febril suelen presentar en su mayoría un proceso infeccioso viral, sin embargo, hasta en un 20-30% se puede presentar una infección bacteriana grave. (1,3)

Streptococcus del grupo viridans son un grupo heterogéneo de Streptococcus alfa hemolíticos que forman parte de la flora normal de la boca y tracto genital. En los pacientes con neutropenia febril, este grupo de microorganismos, particularmente Streptococcus imitans, puede causar el síndrome de shock tóxico que genera crisis de hipotensión, estado de choque y fallo respiratorio agudo con una elevada mortalidad. (3)

Se ha relacionado con algunos factores de riesgo: Leucemia Mieloide Aguda, mucositis, altas dosis de Citarabina, antraciclinas, fiebre y neutropenia prolongadas, con reportes de una alta resistencia a penicilinas, por lo que se recomienda la terapia empírica con vancomicina ante su sospecha o confirmación. (3)

INFECCIONES FÚNGICAS:

Las infecciones fúngicas en niños con neutropenia febril deben ser descartarse en pacientes oncológicos con fiebre persistente y/o fiebre durante más de 72 horas, con neutropenia prolongada durante más de 7 días, independientemente de la presencia de síntomas pulmonares. (6,10) Los principales hongos reportados son: Candida spp. con un incremento progresivo en los reportes de Aspergillus spp y Mucor spp. (3,8) Ante estos casos se requiere iniciar la terapia antifúngica empírica con anfotericina. (3)

Una vez que la etiología ha sido establecida o fuertemente sospechada, la terapia antifúngica debe redirigirse, considerándose adecuado administrar fluconazol en casos de candidiasis, anfotericina en casos de mucormicosis; considerando adicionalmente al elegir la terapia antibiótica los posibles efectos

adversos de la misma o incompatibilidad con otras terapias como sucede con vincristina y fluconazol.

(3,10)

PROCESOS INFECCIOSOS VIRALES:

Los virus respiratorios son la causa más común de fiebre en niños inmunocompetentes, y son una causa importante de fiebre en niños neutropénicos. Entre los virus que más frecuentemente afectan niños con neutropenia febril se encuentran virus sincitial respiratorio, influenza, adenovirus, parainfluenza, y metapneumovirus humano. (1,2,8)

EVALUACIÓN DE RIESGO DE COMPLICACIONES Y MANEJO:

Debido al bajo aislamiento microbiológico reportado en los cultivos, y al rápido deterioro clínico ante un proceso infeccioso bacteriano en un paciente que cursa con neutropenia febril, se considera necesario identificar a los pacientes con alto y bajo riesgo de presentar complicaciones, con la finalidad de ofrecer el manejo apropiado en cada situación. (6,8)

En orden de brindar al paciente un adecuado manejo se deberá obtener una completa historia clínica y examen físico completo. El modelo de evaluación recomendado por la asociación Americana del corazón para todo paciente potencialmente grave, consiste en una evaluación general, y consta de la observación del estado general, el color de la piel, y el esfuerzo respiratorio durante los primeros segundos del encuentro con el paciente, además de realizarse la evaluación primaria (valoración de la vía aérea, respiración y circulación para evaluar la función neurológica y cardiovascular). (2,8,11)

Una buena apariencia o nivel de conciencia refleja una adecuada ventilación, oxigenación, perfusión cerebral, homeostasis, y función del sistema nervioso central. Por otro lado, una apariencia general anormal establece que el niño se encuentra gravemente enfermo (sin importar la causa). (12)

En cualquier niño con una apariencia general preocupante (pobre tono muscular, letargo, somnolencia, llanto inconsolable, mirada perdida, llanto débil) se deben iniciar medidas inmediatamente para mejorar la oxigenación, ventilación y perfusión. (1)

Una vez que se establece que el paciente no requiere de intervención inmediata alguna y se documenta la presencia de fiebre, se debe proceder a realizar la biometría hemática completa con fórmula diferencial y recuento de plaquetas con la finalidad de definir el recuento absoluto de neutrófilos. (1,2,8) Se deberá realizar además creatinina sérica, nitrógeno ureico, pruebas de función hepática, radiografía de tórax y hemocultivo con muestras obtenidas de venas periféricas o de catéter (tomado previo al inicio de la terapia antibiótica) cultivo de orina, materia fecal, piel y líquido cefalorraquídeo se solicitan de acuerdo a la sospecha diagnóstica. Se deberá establecer la categoría de riesgo en alto o bajo para complicaciones potenciales. (2,4,6)

El examen físico deberá ser 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. (1,2,4) Idealmente se deberá repetir a diario mientras persistan los síntomas, con un énfasis especial en las áreas con mayor riesgo de infección, como son: tracto respiratorio, regiones peri oral, perianal, piel, sitios de inserción de catéteres o de toma de biopsias y la dentadura. (2)

Debido a la disminución en la respuesta inflamatoria evidente en estos pacientes, puede solo presentarse mínimo eritema, exudados o dolor en los sitios afectados, o no tener signos inflamatorios del todo,

deberán descartarse lesiones de la mucosa tales como: aftas, mucositis, úlceras bucales, fisuras o celulitis perianal. (1,2)

Con la finalidad de conocer el nadir de mielosupresión, se debe cuestionar sobre la fecha de administración de última quimioterapia y quimioterapéuticos administrados. Cada esquema de quimioterapia tiene su propio nadir; sin embargo, en términos generales, el periodo de mayor riesgo para el desarrollo de neutropenia es de 7-10 días luego de la última dosis de quimioterapia, y la recuperación suele ser de 5 días después del mismo.(1)

A pesar de esto, es importante mencionar que el tipo de quimioterapéutico, así como el régimen de quimioterapia utilizado, conllevan diferentes riesgos de mielotoxicidad entre ellos, y por lo tanto también existe diferencia entre el riesgo de desarrollar neutropenia. (2,4,12)

Un ejemplo claro se reporta con los ciclos de quimioterapia para tumores sólidos que suelen causar periodos más cortos de neutropenia, en comparación con los ciclos de quimioterapia para enfermedad oncológica hematológica. Se ha observado que de los pacientes con tumores sólidos, solo 10-50% desarrollan fiebre y neutropenia en al menos un ciclo de quimioterapia, mientras que en 30-80% de los pacientes con patología oncológica hematológica desarrollan fiebre y neutropenia en al menos un ciclo de quimioterapia. (1,2,8)

EVALUACIÓN DEL RIESGO:

Está bien establecido que no todos los niños con neutropenia febril tienen el mismo riesgo de complicaciones. (1) El desarrollo de modelos de estratificación del riesgo ha permitido la identificación de

pacientes de bajo riesgo que puedan ser manejados de manera ambulatoria, esto reduciría el riesgo de proceso infeccioso nosocomial, y el alto riesgo de presentar resistencia antibiótica múltiple. (1,2,3)

El modelo de predicción de alto riesgo toma en cuenta los datos clínicos, biomarcadores, información microbiológica y epidemiológica para predecir el riesgo de que ocurra un evento en el transcurso de la enfermedad (por ejemplo muerte). Entre los parámetros tradicionalmente utilizados están: temperatura, recuento de leucocitos, Proteína C Reactiva cuantitativa, procalcitonina, IL-8, signos de infección viral, recuento absoluto de monocitos. (1,6,10,12)

En el año 2013 (actualizada en el año 2017) la sociedad Americana de Oncología Clínica, publicó guías de manejo para la neutropenia febril en niños con cáncer. En la que se establece que los pacientes con alto riesgo deben internarse y recibir tratamiento antimicrobiano intravenoso empírico de amplio espectro. (1)

La hospitalización obligada de estos pacientes ha mejorado dramáticamente su pronóstico, sin embargo, resulta en hospitalización prolongada en más de 75% de los casos, favoreciendo las infecciones nosocomiales con microorganismos multirresistentes. (1)

ALTO RIESGO: los criterios que clasifican al paciente con un alto riesgo de presentar complicaciones asociadas a neutropenia febril e incrementan la morbi-mortalidad: Proteína C Reactiva (PCR) al ingreso por encima de 90mg/L, hipotensión arterial e inestabilidad clínica, mal estado general al ingreso, infección asociada a los servicios de la salud y recaídas de la neutropenia febril, Leucemia en recaída, Leucemia linfocítica aguda de alto riesgo, Leucemia mieloide aguda, Linfoma no Hodgkin B, y de células grandes, Retinoblastoma en etapa IV, y recaída de tumores sólidos. Para ser considerados de alto riesgo, los pacientes tendrían dos o más criterios de los ya mencionados. (4,12,13)

BAJO RIESGO: Se consideran criterios de bajo riesgo al ingreso: malignidad en remisión, duración de la neutropenia menor de 7 días, temperatura menor de 39 °C, ausencia de dolor abdominal, apariencia no toxica, estado neurológico normal, sitio del catéter no infectado, neutrófilos por encima de 100/L, evidencia temprana de recuperación medular (más de 100 monocitos/ uL), ausencia de datos de compromiso nervioso central, normalidad en la radiografía de tórax y las pruebas de función hepática y renal. (1,12)

MANEJO EN PACIENTES CON ALTO RIESGO: en pacientes estables se recomienda la monoterapia con un betaláctamico antipseudomonico, o un carpamenem, en las guías más recientes ya no se menciona el uso de monoterapia con cefalosporina de cuarta generación (6). En pacientes inestables clínicamente, ante la sospecha de infección resistente o en hospitales en los que se han detectado microorganismos resistentes, un segundo antibiótico contra Gram negativos o glucopéptido pueden agregarse. (4)

En general se manejan los mismos conceptos sobre monoterapia que en los pacientes de bajo riesgo, sin embargo, la administración de esta es intravenosa, y la adición de vancomicina al tratamiento inicial está indicada ante la presencia de microorganismos Gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* del grupo viridans, y *Enterococcus spp*), infecciones asociadas a catéter, o hipotensión, infección de piel y tejidos blandos en áreas con alta incidencia de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, infección osteoarticular e infección en los últimos meses por *Streptococcus pneumoniae* resistente a las cefalosporinas de tercera generación. (1)

Sin embargo, se ha observado que el uso indiscriminado de vancomicina y de cefalosporinas ha favorecido el incremento en esta población de la frecuencia de bacterias Gram positivas y la aparición de *Enterococcus* resistentes. (4) En los pacientes que están recibiendo terapia nefrotóxica, como cisplatino o altas dosis de metotrexate, se debe evitar el uso de aminoglucósidos, o limitarlo a 5 días; en los que

son alérgicos a penicilina se deben utilizar ciprofloxacino de manera profiláctica, se debe iniciar aztreonam, que por no tener actividad contra anaerobios hay que asociarlo con metronidazol, especialmente si hay ulceración grave de las mucosas. (12)

Cuando el paciente haya recibido por lo menos tres a cinco días de tratamiento, se deberá evaluar la eficacia del mismo, y de acuerdo a condición clínica y hallazgos microbiológicos se deberá evaluar cambios en el manejo antimicrobiano. (6,10) En algunos países se ha considerado que es muy seguro y efectivo el cambio a cefixima oral en niños luego de la terapia intravenosa por 48 a 72 horas en las que no ha presentado signos de sepsis o mucositis al ingreso o durante el tratamiento y con recuentos de neutrófilos totales mayores de 100/uL. (2,6)

No está recomendado por la IDSA el uso de ceftriaxona en el manejo de neutropenia febril debido a la alta inducción de resistencia bacteriana. (1,5) En caso de que persista la fiebre posterior a 72 horas, deberán nuevamente realizarse exámenes de laboratorio y gabinete, así como el reporte de los hemocultivos tomados previo al inicio al tratamiento, con la finalidad de encontrar el foco infeccioso y brindar así el manejo dirigido. Si no se ha encontrado foco infeccioso o reportes de cultivos son negativos, se recomienda de acuerdo a guías de la IDSA, que en un paciente que se encuentra con estabilidad hemodinámica, se valore suspender la vancomicina si previamente se inició y continuar con el resto de manejo antibiótico sin modificaciones, siempre y cuando no exista una indicación microbiológica clara para continuar con el mismo. (1,4).

En aquellas situaciones en las que persiste la fiebre pasadas 72 horas de iniciado el tratamiento, y se presenta además deterioro hemodinámico, se deberá obtener cobertura antibiótica contra Gram negativos resistentes, Gram positivos y bacterias anaeróbicas; (1,6) si aun con estas medidas hubiera persistencia de la fiebre, se deberá iniciar manejo antifúngico con o sin el tratamiento antibiótico previo. (10,12)

De manera contradictoria, en algunos artículos no se recomienda el uso de primera instancia de terapia combinada con aminoglucósidos, esto debido a los efectos secundarios de los mismos, y a que se ha reportado en algunos estudios que no se encontró diferencia significativa de la monoterapia en comparación con la terapia combinada con aminoglucósidos, sin embargo si se encontraron un mayor número de efectos secundarios a los aminoglucósidos en la terapia combinada, como es el caso de la nefrotóxicidad. (1) Por lo tanto, además de lo establecido en las guías, se deberá tomar en cuenta el estado clínico del paciente, comorbilidades y microbiología de la institución de salud en cuestión. (1)

En aquellos pacientes que presentan colitis neutropénica el tratamiento se basa en la reposición enérgica de líquidos, corrección de los trastornos hidroelectrolíticos, reposo gástrico y tratamiento antimicrobiano de amplio espectro, el cual debería tener actividad contra bacterias Gram positivas, incluyendo *Enterococcus* spp., Bacilos Gram negativos, y especies anaerobias estrictas. Generalmente se recomienda la monoterapia con un betaláctamico como meropenem, piperacilina/tazobactam o imipenem. (1)

En los casos en los que se sospecha de patógenos resistentes, se recomienda la doble terapia con ceftazidima o cefepime mas metronidazol. En pacientes con datos de peritonitis aguda, perforación intestinal, sangrado incontrolable, y coagulopatía está indicado el tratamiento quirúrgico. (1)

Se recomienda de acuerdo a las guías realizadas en el año 2017, en conjunto con algunos artículos de Infectología pediátrica reportados durante el año 2018, suspender el manejo antibiótico si los hemocultivos realizados al ingreso se reportan negativos habiendo pasado 48 horas, habiendo cumplido al menos 72 horas de manejo antibiótico, si el paciente se encuentra afebril durante las últimas 24 horas en paciente con bajo riesgo y 48 horas en pacientes de alto riesgo, se reporta con mejoría clínica, en quien además haya evidencia de recuperación hematológica que se reporta con monocitos mayores a

100/uL en pacientes de bajo riesgo y mayor a 500/uL en pacientes de alto riesgo y en quien además se puede brindar seguimiento. (1,2,4,6,12)

MANEJO EN PACIENTES CONSIDERADOS CON BAJO RIESGO:

Considerar el manejo ambulatorio, siempre y cuando pueda darse seguimiento estrecho. (2,4,12) Se considera la posibilidad de brindar manejo ambulatorio en los pacientes con bajo riesgo, que puedan tomar medicamentos vía oral, que además se encuentran hemodinámicamente estables, y en quienes se puede llevar como se comentó previamente un seguimiento estrecho. Dicho manejo se realiza principalmente a razón de amoxicilina/ácido clavulánico, sin embargo también se ha utilizado con éxito cefuroxima. En algunos pacientes escolares y adolescentes, se ha utilizado ciprofloxacino con buenos resultados en monoterapia o en conjunto con amoxicilina/ácido clavulánico o cefixima. (1,2,8)

A diferencia de los pacientes de alto riesgo, la posibilidad de tener una infección por *Pseudomona aeruginosa* es mínima (< 5%), por lo que no se recomienda utilizar terapia con acción anti-*Pseudomonas*. Luego de que se estabiliza al paciente, la terapia debe ser guiada de forma individualizada según el microorganismo aislado (1)

TERAPIA ANTIBIÓTICA:

El manejo inicial del paciente con neutropenia febril podría estar influenciado por muchos factores, tales como: características del paciente, presentación clínica, infraestructura hospitalaria local para apoyar a los diferentes modelos de cuidado del paciente, disponibilidad y costo de medicamentos, así como epidemiología local, reportada mediante hemocultivo. (8,12) En general, la cobertura de los mismos

debería incluir idealmente microorganismos Gram negativos en todos los pacientes, así como Streptococcus del grupo viridans, y Pseudomonas aeruginosa en los pacientes con alto riesgo de neutropenia febril. (4) Las metas del tratamiento empírico son proveer una adecuada cobertura para microorganismos virulentos, mientras se minimiza la exposición innecesaria a antibióticos, debido al uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro que aceleran la resistencia bacteriana. (1,2,6,13)

La recomendación del antimicrobiano de elección debería idealmente realizarse basado en los reportes de hemocultivo de cada unidad hospitalaria. (1,4,9,12)

La guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas establece que el paciente con neutropenia febril, debe recibir dosis iniciales de terapia antibiótica empírica durante la primera hora posterior a iniciada la fiebre. (1,2,4,5).

Se recomienda iniciar monoterapia con antibioticoterapia intravenosa de amplio espectro con actividad antipseudomona, con piperacilina/tazobactam o meropenem (3) ticarcilina/ácido clavulánico, cefepime o ceftazidima (1) sin embargo, se hace énfasis en que posterior a la estabilización del paciente, este debiera iniciar manejo antibiótico individualizado, con guía en episodios previos, reportes previos de cultivos positivos, alergias e identificación del foco infeccioso. (1,3)

Debido a la controversia que existe sobre agregar aminoglucósidos al manejo, debido a los efectos nefrotóxicos de estos, se han realizado estudios (en su mayoría en adultos y uno registrado en niños) se recomienda solo agregar aminoglucósidos al manejo en las siguientes situaciones: sospecha de infección asociada a catéter venoso central e infección documentada por Pseudomona aeruginosa. (1)

Las guías latinoamericanas recomiendan cobertura antibiótica inicial en monoterapia con betalactámicos antipseudomona o carbapenémicos y reservar la adición de un segundo antibiótico contra Gram negativos solo para pacientes que se presenten clínicamente inestables o cuando se sospeche de infección

resistente o se trata de una unidad hospitalaria que reporta patógenos resistentes. Se recomienda además realizar cambio de antibiótico cuando persiste la fiebre más allá de 72 horas de iniciada la terapia antibiótica. (1,3,5,6,11)

Es importante considerar que los carbapenémicos tienen una mayor asociación con colitis pseudomembranosa en comparación con otros betalactámicos. (1)

RESISTENCIA ANTIBIÓTICA Y NEUTROPENIA FEBRIL:

Existe un aumento en el reporte de casos relacionados a resistencia antibiótica en la literatura, sin embargo no se dispone de artículos suficientes relacionados a la edad pediátrica asociados además a los cuadros de neutropenia febril. Se describe de manera general una menor frecuencia de resistencia antibiótica en la población pediátrica en comparación con los adultos, esto relacionado con la mayor disponibilidad de antibióticos de amplio espectro que se utilizan en adultos, contraindicados en la edad pediátrica. (3,6,8,)

Se ha reportado un aumento en la resistencia de Gram negativos a fluoroquinolonas, sin embargo, este grupo de antibióticos no son frecuentemente utilizados en pediatría debido a sus efectos secundarios. (1,3) Se ha asociado en los pacientes con neutropenia febril, la posibilidad de adquirir un microorganismo multirresistente, en aquellos pacientes que cuentan con el antecedente de múltiples ingresos hospitalarios, uso de antibióticos de espectro amplio principalmente, razón por la que idealmente estos deben reservarse a la condición clínica del paciente y aislamiento microbiológico. (3)

ENFERMEDAD MICÓTICA INVASORA Y ANTIFÚNGICOS:

La enfermedad fúngica invasora en los pacientes con neutropenia febril puede causar una mortalidad hasta del 30%. (1,10) El tipo de cáncer, la edad, y la elección del protocolo de tratamiento se encuentran relacionados con el incremento de este riesgo. (10) Entre los agentes más frecuentes se encuentran *Candida spp* y *Aspergillus spp*. (1,2,10)

Los pacientes con alto riesgo de presentar enfermedad fúngica invasora son aquellos con leucemia mieloide aguda o recaída aguda de leucemia, aquellos que reciben dosis altas de terapia mielosupresiva debido a otros tipos de cáncer, ante el manejo del episodio con antibioticoterapia de amplio espectro, o cuando se espera un episodio prolongado de neutropenia secundaria al tratamiento (generalmente durante más de 10 días) que como criterio presentan la neutropenia y fiebre que persiste durante más de 72 horas. Se deberá descartar enfermedad fúngica invasora cuando no se ha identificado otro foco infeccioso ante la persistencia de fiebre. (2, 3, 10)

Se deberá considerar realizar en el paciente con alto riesgo de presentar enfermedad fúngica invasora, quien además cuenta con criterios clínicos, la tomografía computarizada de tórax de alta resolución. (10) Misma que se considera el estudio de elección para la identificación de enfermedad fúngica de forma temprana. El hallazgo es de un macronódulo rodeado de tejido con apariencia de vidrio esmerilado (conocido como el signo del halo) este puede no estar presente si se retrasa la realización del estudio. (1)

Además del estudio radiológico, está recomendada la detección de galactomanano para la búsqueda de la infección fúngica invasora, particularmente aquella causada por *Aspergillus spp*. Se debería tomar dos veces por semana de forma secuencial, ha mostrado tener una sensibilidad de 76% en detección sanguínea y del 78-82% en su detección en especímenes de lavado broncoalveolar. (1,10)

En los casos de pacientes con alto riesgo de enfermedad fúngica invasora se considera apropiado iniciar manejo empírico de antifúngico, cuando se presenta fiebre recurrente de etiología desconocida, que no responde al tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro (considerado prolongado durante más de 96 horas, sobre todo relacionada con *aspergillus spp*). (1,10)

El antifúngico de elección dependerá de la valoración de cada paciente, comorbilidades e interacciones medicamentosas, sin embargo los más utilizados son la caspofungina o anfotericina B liposomal. (10) La caspofungina y la anfotericina B liposomal cuentan con una similar tolerabilidad, seguridad y eficacia como monoterapia en niños con neutropenia febril. (10) En niños con alto riesgo para complicaciones micóticas un pronto diagnóstico e inicio de antifúngico han mostrado ser importantes para la supervivencia. (3,10)

ANTIVIRALES:

Usualmente no están indicados los agentes antivirales como terapia empírica inicial en pacientes con neutropenia febril sin evidencia de enfermedad viral, sin embargo, si el examen físico evidencia lesiones cutáneas o mucosas por Herpes simple o Varicela zoster está indicado el tratamiento con Aciclovir, aun en pacientes afebriles y en los que estén febriles aunque la infección viral no sea la causa directa de la fiebre; las dosis empleadas son de 250mg/m²/ cada 8 horas o 5mg/kg/ cada 8 horas durante una semana en pacientes con enfermedad no complicada, que se pueden prolongar a 10 días en casos de enfermedad diseminada; cuando hay riesgo de infección del sistema nervioso central se utilizan dosis de 500mg/m²/ cada 8 horas. (8,12)

En el caso de la infección por Citomegalovirus se trata con ganciclovir; la debida a virus Sincitial respiratorio usualmente con ribavirina; y la producida por el virus de la Influenza, con Zanamivir, Oseltamivir, Rimantadina o Amantadina. (12)

FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS:

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos (Filgrastim) y de granulocitos-macrófagos (sargramostim) aumentan la producción y la función de elementos mieloides maduros. Estos agentes no afectan la mortalidad pero si disminuyen el tiempo de estancia hospitalaria y el periodo de recuperación. (1,2,12)

La Sociedad Americana de Oncología clínica establece las siguientes indicaciones para la administración de los factores estimulantes de colonias: pacientes con cultivos positivos persistentes a pesar del tratamiento. Neutropenia que persiste por diez o más días a pesar de estar recibiendo antibióticos, pacientes en mal estado general cuando comienza la fiebre, pacientes con complicaciones durante el tratamiento, como neumonía, hipotensión, celulitis grave, micosis sistémica y disfunción multiorgánica secundaria a sepsis. (12)

Si bien estas recomendaciones son principalmente para adultos, se llevan a cabo también en los niños, ante la poca información sustentable disponible para su uso en la edad pediátrica. La dosis habitual usada es de 5 a 10 mcg/kg/día para el factor estimulante de colonias de granulocitos. Se debe suspender la administración de estos factores cuando el recuento de neutrófilos se estabilice entre 500-1000/uL. (2)

MANEJO DE ACCESOS CENTRALES/ PERIFÉRICOS, ARTERIALES Y VENOSOS:

Los dispositivos intravasculares se han utilizado ampliamente en enfermedades malignas, logrando obtenerse de ellos múltiples beneficios, sin embargo, se sabe que no son libres de complicaciones y se ha reportado una tasa de infección relacionada con el catéter de 0.2 a 7.2 por 1000 catéteres/día. (2) En condiciones ideales deberían ser retirados si estos se asocian a infección; sin embargo, dados el costo y el riesgo quirúrgico de un nuevo acceso, se han propuesto situaciones específicas en las cuales se puede intentar el control del foco infeccioso con terapia antimicrobiana oral o parenteral y estrategias de terapia cerrada. (8) en las siguientes circunstancias:

- Infección por *Staphylococcus coagulasa negativo*: Se puede dejar el catéter e iniciar un tratamiento antibiótico venoso por 7 días; se recomienda además la terapia cerrada por 10 a 14 días. Si existiera deterioro clínico o recurrencia de la bacteriemia se debe retirar el catéter.
- Infección por *Staphylococcus aureus*: cuando esta se encuentra asociada a catéter en general se recomienda retirar el catéter si ya ha tenido un tratamiento antibiótico adecuado durante 14 días; solo en casos seleccionados se podrá hacer terapia cerrada durante 14 días para salvar el catéter. (8)
- Infección por bacilos gramnegativos: son indicación para retirar el catéter todas las infecciones causadas por *Pseudomonas spp*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas spp*, *Agrobacterium spp* y *Acinetobacter baumannii*, así como las infecciones en catéteres no tunelizados; los pacientes sin deterioro clínico cuyos catéteres tunelizados no se puedan retirar, se pueden tratar con antibióticos sistémicos y terapia cerrada por el catéter durante 14 días.
- Fungemia: la demostración de fungemia asociada al catéter es indicación para retirarlo y hacer tratamiento venoso con antifúngicos apropiados durante 14 días. (8,10)

Las infecciones intravasculares pueden ser locales (flebitis, celulitis, tromboflebitis supurada) o sistémicas (bacteriemia, fungemia, endocarditis). (2,8)

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS DIAGNÓSTICOS:

HEMOCULTIVOS: Los hemocultivos obtenidos durante la evaluación de la neutropenia febril son esenciales. Un gran número de pacientes pediátricos con cáncer recibiendo quimioterapia cuentan con un catéter venoso central de duración, por lo que es de suma importancia obtener un volumen adecuado de sangre de todos los lúmenes (en caso de contar con más de uno) con la finalidad de realizar un hemocultivo. (2,8,9)

Ante la sospecha de infección o la fiebre persistente sin foco, se toman simultáneamente cultivos de catéter y de vena periférica; si se retira el catéter se envía la punta (3-5 cm) para cultivo por las técnicas de Maki y Clero. Los resultados se interpretan de la siguiente manera:

- Cultivo positivo cualitativo: hallazgo del mismo germen en el cultivo periférico y en el central.
- Cultivo positivo cuantitativo: hallazgo de 15 o más unidades formadoras de colonias (UFC) por la técnica de Maki o de 1,000 o más UFC por la técnica de Clero. Se puede definir que una bacteriemia está asociada al catéter venoso central en las siguientes dos circunstancias: 1.- las UFC es 4-5 veces mayor en el cultivo del CVC (catéter venoso central) que en el periférico. 2.- El resultado positivo del cultivo del CVC ocurre 120 minutos o más antes que el del cultivo del catéter periférico. (8,9)

La utilidad de un hemocultivo periférico en adición de un hemocultivo central es controversial según se reporta en algunos estudios. Esto se debe a la alta frecuencia de cultivos periféricos contaminados que generan confusión en el diagnóstico cuando el hemocultivo central se reporta negativo. (8)

El resultado de los cultivos puede verse alterado por múltiples situaciones, incluyendo el volumen recolectado de sangre, la elección del medio de cultivo, la frecuencia de los cultivos. (2,8)

EXAMEN GENERAL DE ORINA Y UROCULTIVO: Las infecciones de vías urinarias son comunes en pacientes pediátricos con neutropenia febril, sin embargo la toma de examen general de orina y cultivo de orina durante la evaluación inicial del paciente con neutropenia febril, es aun controversial. Restringir el cultivo de orina a aquellos con sintomatología de vías urinarias o examen general de orina reportado anormal, probablemente no está justificado en niños. (8,12)

En algunos estudios se ha encontrado piuria en 4% de los episodios de infección de vías urinarias durante la neutropenia febril, comparado con 68% en el control de pacientes con cáncer sin neutropenia. (8,12) Sin embargo es importante considerar que la mayoría de los pacientes con neutropenia profunda no va a presentar piuria aunque si tenga infección urinaria (1).

El hallazgo de nitritos en niños menores (sin cáncer) se sabe que es menos efectivo que en pacientes mayores. Lo ideal sería tomar la muestra de orina con métodos que son considerados invasivos, sin embargo, en estos pacientes, la toma de las respectivas muestra mediante el cateterismo vesical podría generar por sí mismo un medio de contaminación que posteriormente se convierta en un nuevo foco infeccioso, por lo que se considera adecuado tomar una muestra de orina con previo aseo del área genital, de forma rápida con la técnica de chorro medio, sin requerir de medios invasivos, idealmente previo al inicio de la terapia antibiótica, sin embargo la toma de la muestra no debería retardar el inicio la terapia antibiótica. (8)

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX: la radiografía de tórax se considera un examen de rutina como parte de la evaluación inicial del paciente pediátrico con neutropenia febril, ya que se considera que estos pacientes presentan en menor frecuencia signos y síntomas de neumonía, que el paciente pediátrico

inmunocompetente. Sin embargo, se ha reportado en algunos estudios que la frecuencia de neumonía en el paciente pediátrico asintomático es hasta del 5% o menor, por lo que no se recomienda en el 100% de los casos en el paciente asintomático. (8) Esta información difiere de otros estudios realizados en los que se describe debería realizarse solamente en pacientes sintomáticos, ya que se ha constatado que en niños asintomáticos respiratorios la incidencia de neumonía es menor del 5%. (1)

MARCADORES DE INFLAMACIÓN: el papel de la PCR es controversial, se utiliza frecuentemente en estos pacientes para detectar la presencia de infección bacteriana grave, sin embargo, con frecuencia no se eleva de forma significativa hasta 36-72 h de iniciada la infección. La PCR es un marcador poco específico a pesar de ser muy sensible, dado que otras condiciones como la misma neoplasia o un daño tisular podrían generar su aumento. (1,8,12)

En comparación con la Procalcitonina (PCT) tiene la ventaja de que alcanza su valor máximo a las 6 h del estímulo infeccioso, y es un marcador muy específico, aunque poco sensible, capaz de diferenciar entre infección viral y bacteriana. Se ha estudiado extensamente en adultos, sin embargo, existen pocos estudios en niños, y con resultados controversiales, se concluyó finalmente que la PCR es más sensible y la PCT más específica (8). Recientemente se habla de la medición de otros marcadores inflamatorios como interleuquina (IL) -6 y -8, se cuenta con muy pocos estudios que evalúen su eficacia hasta el momento, por lo que su utilidad aún está por determinarse (1).

CULTIVO DE HECES: se deberá tomar muestra de heces en niños con diarrea o signos que sugieran enteritis, de manera dirigida cuando se sospecha de este foco infeccioso de acuerdo a la clínica del paciente. (8)

ESTUDIO MICROBIOLÓGICO DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO: Se recomienda realizar ante sospecha de infección del sistema nervioso central. Se deberán obtener siempre 3 muestras para análisis

citoquímico, bacteriológico (tinción de Gram directa y cultivo) y otros estudios que pudieran ser necesario. Se considera también un estudio dirigido a la sospecha diagnóstica de acuerdo a la clínica del paciente. (1,8)

ULTRASONIDO Y TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA: el ultrasonido abdominal es una herramienta importante para el diagnóstico de enterocolitis neutropénica. Esta entidad se observa principalmente en pacientes inmunocomprometidos por la quimioterapia, en receptores de trasplante de órganos, o con diagnóstico de síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Se presenta como consecuencia del daño a la mucosa intestinal causado por los agentes quimioterapéuticos que junto con el estado de inmunosupresión del paciente, permiten la invasión intramural de microorganismos (bacterias Gram negativas, cocos Gram positivos, hongos y virus. (1)

Los síntomas importantes que deberían hacer sospechar de esta condición en un paciente con recuento de neutrófilos totales menor a 1000/uL incluyen: dolor abdominal, fiebre, diarrea, siendo también frecuente la presentación de náuseas, vómitos y distensión abdominal. (1)

La tomografía computarizada es una alternativa no invasora con mayor sensibilidad que el ultrasonido abdominal, ya que se puede delimitar el engrosamiento de la pared intestinal, así como del ciego y colon. La tomografía abdominal permite observar neumatosis intestinal, inflamación pericolónica y masas inflamatorias; la principal desventaja sobre el ultrasonido es que la tomografía expone al paciente a radiación importante. (1,8)

MORTALIDAD POR NEUTROPENIA FEBRIL:

La mortalidad en los casos de neutropenia febril como ya se mencionó previamente, suele corresponder a menos del 5% de los casos, y se encuentra asociado a infecciones bacteriana invasora, que se ha relacionado a hallazgos clínicos y de laboratorio con una concentración de PCR sérica mayor de 90mg/L,

hipotensión arterial, leucemia en recaída, recuento plaquetario menor de 50,000 e intervalo entre el termino del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre menor a 7 días. (5)

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel internacional el cáncer es una de las principales causas de morbi-mortalidad en niños y adolescentes, con una tasa de mortalidad estimada de 4.6 por cada 100,000 habitantes en México de acuerdo a lo reportado por la Globocan; que cuenta con una sobrevivencia del 90%-92% en países desarrollados. (7)

En el último informe realizado en el año 2018 por la Globocan, se estima que a nivel mundial se diagnostican por año en niños y adolescentes aproximadamente 272,603 casos nuevos de cáncer, de los cuales 78,069 corresponden a Leucemia, siendo la patología oncológica más frecuente en la edad pediátrica.

En países con altos ingresos la supervivencia es mayor al 80%, sin embargo, en países de ingresos medios o bajos esta apenas alcanza un 20%, reportándose en México tasas de supervivencia de 56% según reportes de CeNSIA (Centro Nacional para la Salud en la Infancia y la Adolescencia), en el año 2018 (14), colocando a nuestro país aún lejos de alcanzar el 80 o incluso 92% de supervivencia reportada en países europeos. (15)

De acuerdo con los datos del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) las tasas de incidencia (por 100,000 habitantes) hasta el 2017 fueron: 8.96 nacional, 111.4 en niños (0 a 9 años) y 6.81 en Adolescentes (10-19 años). Por grupo de edad, el grupo de 0 a 4 años presentó la mayor tasa de incidencia con 13.58, mientras que el grupo de adolescentes de 15 a 18 años tuvo la menor incidencia con 5.26. (7)

En México las principales causas de mortalidad en el cáncer infantil, se relacionan en primer lugar la progresión de la enfermedad y en segundo lugar a las de etiología infecciosa. Es aquí donde

adquieren importancia las alteraciones inmunológicas generadas tanto por el proceso de enfermedad oncológica, como las derivadas del tratamiento quimioterapéutico. (7)

Por sexo, 56% de los casos registrados corresponde a varones y 44% a mujeres. La mayor tasa de mortalidad (6.79) ocurrió en adolescentes hombres y la mayoría de los casos del Registro de Cáncer Nacional fueron: Leucemias (48%), Linfomas (12%) y Tumores del Sistema Nervioso Central (9%). (7)

Entre el primero y el cuarto año de vida predominan los tumores del Sistema Nervioso Simpático, Retinoblastoma, Tumores Renales y Tumores Hepáticos. A partir de los 10 y hasta los 18 años los tipos de cáncer que ocurren con mayor frecuencia son similares a los que se presentan en la edad adulta y debido a que el cáncer en adolescentes suele ser más agresivo, el tratamiento condiciona un mayor riesgo de inmunosupresión y de infección que puede desencadenar la muerte. (14)

La neutropenia ha sido reconocida por muchas décadas como el factor determinante más importante de riesgo de infección en el paciente con cáncer. (5,15,16,17) Situación que es consecuencia directa el uso de fármacos antineoplásicos/citotóxicos utilizados como parte del tratamiento del cáncer en la edad pediátrica (2,8).

Siendo una de las principales causas de hospitalización, reportando en algunos estudios hasta 3 o más hospitalizaciones al año secundarias a episodios de neutropenia febril y sus complicaciones que, generalmente son de etiología infecciosa. Cada uno de estos episodios representa un aumento en la morbi-mortalidad derivada del descenso en los neutrófilos como consecuencia del tratamiento. (1,4,8,12,13)

Se han establecido a nivel internacional pautas de tratamiento antibiótico empírico con la finalidad de disminuir el porcentaje de muertes secundarias a los episodios de neutropenia febril, razón por la que

se considera de especial importancia conocer los datos clínicos, la estratificación del paciente de acuerdo al riesgo de complicaciones, estos protocolos también consideran de vital importancia la toma de muestras de cultivo con la finalidad de identificar a los principales agentes microbiológicos implicados y de acuerdo a los resultados redirigir el tratamiento empírico hacia los principales microorganismos reportados en cada unidad médica. (1,13)

III. JUSTIFICACIÓN

La asociación entre el recuento bajo de neutrófilos circulantes, la fiebre y el riesgo de infección asociada a la terapia contra el cáncer se estableció por primera vez hace más de 40 años. (3,4)

La neutropenia febril es la complicación más común en los pacientes que reciben terapia contra el cáncer, presente hasta en 30-80% de los niños con cáncer hematológico y 30-50% en los niños con tumores sólidos que reciben quimioterapia y radioterapia respectivamente. (1,4,8) Esta es derivada de la mielosupresión generada por dichos fármacos. (2,5)

Adquiere su importancia generando en el paciente una condición que amenaza la vida y que requiere de atención médica inmediata; además de ser una de las principales causas de ingreso hospitalario por urgencias oncológicas. (4,5) Debido al estado inmunológico deficiente, este grupo de pacientes tiene un riesgo muy elevado para desarrollar enfermedades bacterianas invasoras, riesgo que guarda una relación proporcional a la intensidad y duración de la neutropenia: a mayor grado de neutropenia, mayor riesgo de presentar enfermedades bacterianas invasoras y por consecuencia incremento en la mortalidad durante el evento de neutropenia. (1,4)

La mortalidad asociada a neutropenia febril en pediatría se sitúa de acuerdo a lo reportado en el año 2018, alrededor de 2-3% en los pacientes que reciben tratamiento antimicrobiano, mientras que se reporta un incremento de hasta 50% en la mortalidad en pacientes que no recibieron antibioticoterapia durante las primeras 48 horas de iniciado el cuadro, por lo que la antibioticoterapia empírica es considerada la piedra angular del manejo en estos pacientes. (1,2,4)

Afortunadamente, está bien establecido que el tratamiento antimicrobiano oportuno en estos casos disminuye de forma considerable la mortalidad por una infección bacteriana. Por otro lado, el retraso para la administración de antimicrobianos se ha correlacionado con peor pronóstico (1,4,5)

Aún no existe un régimen adoptado en todo el mundo para la terapia antimicrobiana empírica en estos pacientes, posiblemente por el cambio continuo del espectro de patógenos que causan infección en pacientes neutropénicos con cáncer, y por el incremento en la resistencia de los mismos a los antibióticos. (1,4,8)

La mayoría de los estudios concuerdan en que las circunstancias clínicas de una población y la flora microbiana propia de una institución no son totalmente aplicables a otras; esto adquiere importancia al momento de decidir las pautas de tratamiento empírico. (1,4,6,8)

La historia clínica cuidadosa y el examen físico detallado siguen siendo los pilares fundamentales del enfoque inicial; cualquier signo o síntoma se debe considerar de importancia, puesto que ésta condición cursa con disminución en la capacidad para manifestar una respuesta inflamatoria y la fiebre podría ser el único síntoma de una infección grave. Sin embargo, es necesario documentar mediante el aislamiento microbiológico en los cultivos, cuales son los principales microorganismos durante los episodios de neutropenia febril en cada unidad hospitalaria. (1,4,12)

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los microorganismos aislados mediante cultivo, en los eventos de neutropenia febril y su manejo empírico en el Hospital Infantil del Estado de Sonora?

V. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Hasta un 30% de los pacientes con patología oncológica que desarrollan neutropenia febril en el Hospital Infantil del Estado de Sonora presentan aislamiento microbiológico mediante los cultivos realizados previo al inicio de la terapia antibiótica, principalmente asociado a microorganismos Gram positivos, seguido de microorganismos Gram negativos. La monoterapia con cefalosporinas de cuarta generación es por tanto el manejo antibiótico de primera línea en estos pacientes.

VI. OBJETIVOS

- OBJETIVO GENERAL
 - Describir los microorganismos involucrados en los episodios de neutropenia febril de los pacientes pediátricos del Hospital Infantil del Estado de Sonora y el manejo empírico empleado en esta unidad.

- OBJETIVOS ESPECÍFICOS
 - Describir la sensibilidad antibiótica de los microorganismos aislados en los cultivos, mediante el reporte de antibiograma de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de neutropenia febril en el Hospital Infantil del Estado de Sonora

- Identificar el principal foco infeccioso al ingreso de los pacientes que presentaron neutropenia febril en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente es un estudio de tipo observacional, de estadística descriptiva, tipo serie de casos.

Del archivo en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, correspondientes al servicio de Oncología Pediátrica, se tomaron los expedientes de pacientes que fueron hospitalizados de enero a diciembre del año 2019 como consecuencia de neutropenia febril por medio del servicio de urgencias pediátricas o directamente de la consulta externa de oncología pediátrica, así como aquellos que desarrollaron un cuadro de neutropenia febril durante su hospitalización debida a otros motivos, en quienes se documentó esta condición como parte del diagnóstico. Se encontró una muestra de 45 pacientes, quienes presentaron en total 89 eventos de neutropenia febril durante el año, siendo algunos de ellos hospitalizados por esta razón en más de una ocasión.

- Criterios de inclusión:

Todos los pacientes pediátricos con patología oncológica diagnosticada que ingresaron al Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el periodo comprendido de enero a diciembre del año 2019, que desarrollaron neutropenia como consecuencia de la quimioterapia o progresión de la enfermedad, que cumplieron con la definición operacional de neutropenia febril, confirmándose mediante exámenes de laboratorio la presencia de neutropenia y que además presentaron fiebre

con un pico único mayor a 38.5°C o dos o más picos febriles mayores a 38°C durante el periodo de neutropenia.

- Criterios de exclusión:

Pacientes que presentaron neutropenia de cualquier causa no relacionada con la quimioterapia.

Pacientes que cumplieron con la definición operacional, en quienes no se realizaron cultivos.

CUADRO DE OPERALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN
Sexo	Características fenotípicas de los pacientes	Cualitativa dicotómica	1= Masculino 2= Femenino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico	Cuantitativa continua	Años
Tipo de cáncer	Tipo de patología oncológica previamente diagnosticada de acuerdo a exámenes de patología en muestras de tejido, exámenes de laboratorio, así como pruebas genéticas, y de imagen.	Cualitativa nominal	1= Leucemia Linfoblástica aguda 2= Leucemia mieloide aguda 3= Neuroblastoma 4= Linfoma de Hodgkin 5= Sarcoma de Ewing 6= Osteosarcoma 7= Hepatocarcinoma 8= Retinoblastoma 9= Histiocitosis de Células de Langerhans
Fase de tratamiento en leucemia	Tipo y cantidad de drogas antineoplásicas usadas como tratamiento, de acuerdo al estado de enfermedad, diagnóstico, y protocolo utilizado.	Cualitativa ordinal	1= Fase Inducción a la remisión 2= Fase de consolidación 3= Fase de mantenimiento 4= Reinducción a la remisión 5= Manejo paliativo
Acceso venoso central	Colocación de un acceso venoso diseñado específicamente para ser colocado en un vaso de gran calibre, con la finalidad de obtener un acceso venoso para la administración de medicamentos y/o hemoderivados, así como la obtención de muestras de sangre	Cualitativa nominal	1= cuenta con acceso venoso central 2= No cuenta con acceso venoso central 3= No se especifica
	Tipo de catéter, diseñado para su colocación en sitios	Cualitativa nominal	1= Port a cath

Tipo de acceso venoso central	anatómicos específicos, con una vida media útil específica.		2= Catéter venoso central
Muestras de cultivo	Toma de muestra de líquido corporal, generalmente sangre, orina, líquido cefalorraquídeo o secreción que se siembra en un medio especial en el área de laboratorio para promover la reproducción de microorganismos y posteriormente identificarlos	Cualitativa nominal	1= Se tomó muestra de cultivo 2= No se tomó muestra de cultivo 3= Se desconoce o no se reporta si se tomaron muestras de cultivo
Tipo de Cultivo	Tipo de tejido o líquido corporal del cual se obtuvo la muestra para realizar cultivo	Cualitativa nominal	1= Hemocultivo central 2= Hemocultivo periférico 3= Urocultivo 4= Coprocultivo 5= Cultivo de tejidos blandos 6= Cultivo del material de catéter venoso central 7= Cultivo de secreciones bronquiales
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	Conjunto de fenómenos clínicos y fisiológicos que resultan de la activación general del sistema inmune, con independencia de la causa que lo origine, que se manifiesta clínicamente con alteración de las constantes vitales como temperatura, frecuencia cardíaca, así como alteración en el número de leucocitos, manifestada como leucocitosis o leucopenia.	Cualitativa dicotómica	1= Si 2= No
Foco infeccioso al ingreso	Sitio de la economía corporal, en el que se está suscitando un proceso infeccioso, ya sea este último causado por virus, bacterias, parásitos, u hongos.	Cualitativa nominal	0= Sin foco infeccioso aparente 1= Foco infeccioso en vías aéreas superiores 2= Foco infeccioso en vías aéreas inferiores 3= Foco infeccioso en catéter puerto (Port a cath) o en el sitio de inserción del mismo. 4= foco infeccioso a nivel gastrointestinal 5= Foco infeccioso en vías urinarias 6= Mucositis / foco infeccioso en mucosas
Tratamiento antimicrobiano utilizado al ingreso	Primer tratamiento antimicrobiano utilizado como parte del manejo empírico durante el evento de neutropenia febril, con la finalidad de tratar el proceso infeccioso.	Cualitativa nominal	0= Ningún tratamiento 1= Cefepime 2= Vancomicina 3= Piperacilina /tazobactam 4= Ganciclovir 5= Aciclovir 6= Amikacina 7= Meropenem 8= Ceftazidima 9= Metronidazol

Terapia transfusional	Procedimiento terapéutico consistente en la administración de sangre o componentes sanguíneos al ser humano	Cualitativa Dicotómica	1= Si 2= No
Fluconazol	Antimicótico usado en el tratamiento y prevención de infecciones fúngicas superficiales y sistémicas	Cualitativa nominal	0= No se administró durante la neutropenia febril 1= Se administró en dosis profilácticas 2= Se administró en dosis terapéuticas
Trimetoprim/sulfametoxazol	Asociación antibiótica de ambos fármacos, relación 1:%, con acción bacteriostática, indicada en el tratamiento de infecciones de diversa índole, tanto en la prevención, como el tratamiento de las mismas	Cualitativa nominal	0= No se administró durante la neutropenia febril 1= Se administró en dosis profilácticas 2= Se administró en dosis terapéuticas
Factor estimulante de colonias de Granulocitos (Filgrastim)	Estimula la producción de glóbulos blancos, y en particular de neutrófilos. Indicado en situaciones específicas de inmunosupresión pos quimioterapia, así como en otras patologías.	Cualitativa dicotómica	1= Si 2= No
Neutropenia inducida por quimioterapia	Numero de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos) inferior al normal en la sangre, de diversas etiologías, en este caso causado como consecuencia de mielosupresion por quimioterapia, que genera mayor susceptibilidad a procesos infecciosos, se divide en grados de acuerdo al conteo total en sangre, que se realiza mediante una muestra de sangre.	Cualitativa ordinal	1= Grado 1, Neutropenia leve (neutrófilos totales 1000-1500 células/mm ³) 2= Neutropenia moderada (neutrófilos totales 500-1000 células/mm ³) 3= Neutropenia grave (neutrófilos totales 100-500 células/mm ³) 4= Neutropenia profunda (neutrófilos totales menos de 100 células/mm ³)

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE SEGURIDAD

Se trata de un estudio de tipo observacional, que se considera de riesgo mínimo de acuerdo al artículo 17 al 23 de la Ley General de Salud en materia de investigación científica.

Se solicitó autorización a archivo en el Hospital Infantil del Estado de Sonora para la revisión de los expedientes clínicos, mismos que se utilizaron para conocimiento científico, política clínica sanitaria y para futuras líneas de investigación médicas en seres humanos asentados en la Declaración de Helsinki adoptada por la 18ª asamblea médica mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada posteriormente en asambleas consecutivas.

IX. RESULTADOS

Se registraron en total 89 eventos de neutropenia febril durante el año, que correspondieron a 45 pacientes; 22 (48.8%) presentaron un solo evento de neutropenia febril durante el año, mientras que 23 (51.1%) presentaron más de uno, hasta el máximo de 6 eventos reportado en un solo paciente.

De los 89 eventos registrados, 64 (71.9%) sucedieron en hombres y 25 (28%) en mujeres.

La patología oncológica más reportada fue la hematológica con 39 pacientes (86.6%) a la que corresponden: Leucemia Linfoblástica Aguda siendo la más frecuente, seguida de Leucemia Mieloide Aguda, Linfoma de Hodgkin e Histiocitosis de Células de Langerhans.

En cuanto a tumores sólidos, estos se reportaron en 6 pacientes (13.3%) los principales: Sarcoma de Ewing, Osteosarcoma, Hepatocarcinoma, Retinoblastoma y Neuroblastoma. Estos datos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Principales patologías oncológicas de base reportadas en pacientes con neutropenia febril en el HIES.

Tipo de patología Oncológica	N de pacientes	%
Leucemia linfobástica aguda	32	71.1
Leucemia mieloide aguda	5	11.1
Osteosarcoma	2	4.4
Otros*	6	13.3%

*Se presentó solamente un caso de los siguientes: Neuroblastoma, Sarcoma de Ewing, Hepatocarcinoma, Retinoblastoma, Linfoma de Hodgkin e Histiocitosis.

El aislamiento de microorganismos se realizó mediante hemocultivos principalmente, sin embargo, algunos pacientes requirieron otro tipo de cultivos en circunstancias específicas, de acuerdo a manifestaciones clínicas. Los tipos de cultivo realizados en los 89 eventos se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Tipos de cultivo realizados en los 89 eventos de neutropenia febril en el HIES

Tipo de muestra de cultivo	N	%
Hemocultivo central	65	73
Hemocultivo periférico	26	29.2
Orina	18	20.2
Heces	2	2.2
Tejidos blandos	1	1.1
Catéter venoso*	6	6.7
Aspirado bronquial	1	1.1

*Cultivo de punta (material) de catéter venoso central.

Se reportó crecimiento de microorganismos mediante cultivos en 36 de los 89 eventos, lo que representa un aislamiento microbiológico durante los episodios de neutropenia febril, de 40.4% en el presente estudio. Los principales microorganismos son Gram negativos con 55.5%, seguidos de Gram positivos con 41.6% y hongos con 2.7%.

La tabla 3 muestra el total de microorganismos aislados mediante cultivo, la resistencia bacteriana y sensibilidad al manejo empírico reportados en antibiograma.

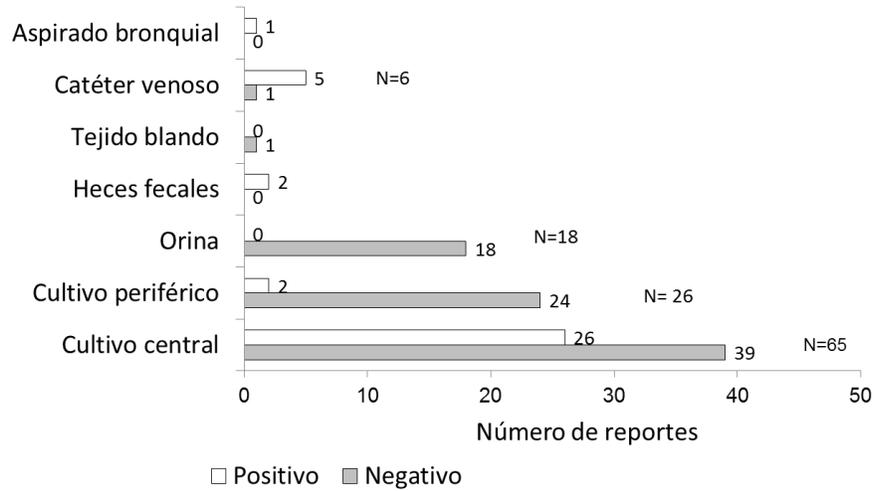
Tabla 3. Aislamiento microbiológico, resistencia bacteriana y sensibilidad al manejo empírico en Neutropenia febril en HIES.

Microorganismo aislado	Total de aislamiento en cultivos	Resistencia bacteriana reportada en antibiograma		Sensibilidad al manejo empírico reportada en antibiograma	
		Si	No	Si	No
Gram positivos	15	12	3	15	0
Gram Negativos	20	6	14	17	3
Hongos*	1				

*Se aisló un caso de *Candida tropicalis* en el que no se reporta sensibilidad a antifúngicos.

La gráfica 1 muestra la distribución de resultados de los cultivos que se realizaron en los 89 eventos de Neutropenia febril, reportándose positivo en los casos en que se aisló microorganismo y negativo en los que no se aisló.

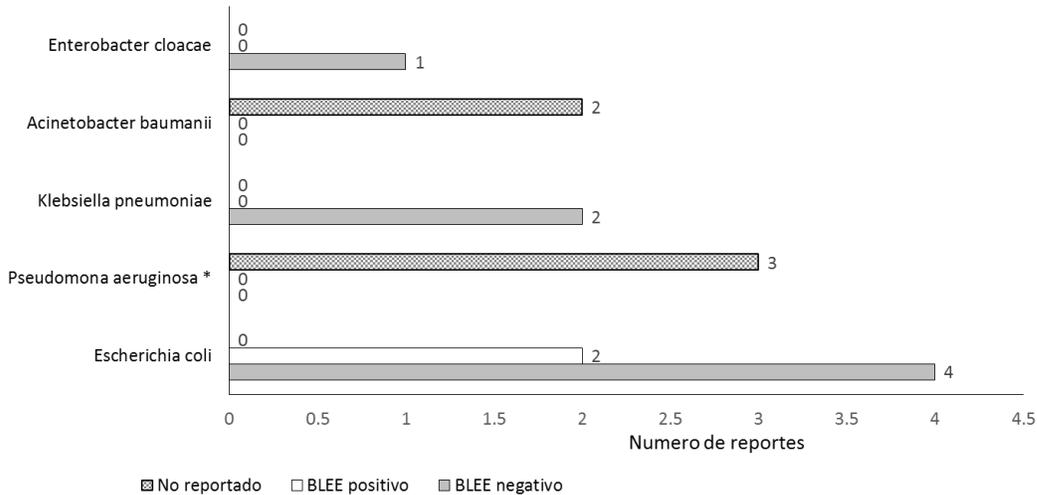
Grafica 1. Distribución de los resultados de los cultivos por tipo, en los 89 eventos de Neutropenia febril, HIES.



Se reportaron 28 hemocultivos positivos, de los cuales, 26 (92.8%) fueron hemocultivos centrales y solo 2 (7.1%) hemocultivos periféricos.

La gráfica 2 muestra el aislamiento de microorganismos Gram negativos en hemocultivo y la formación de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) de acuerdo al reporte de antibiograma.

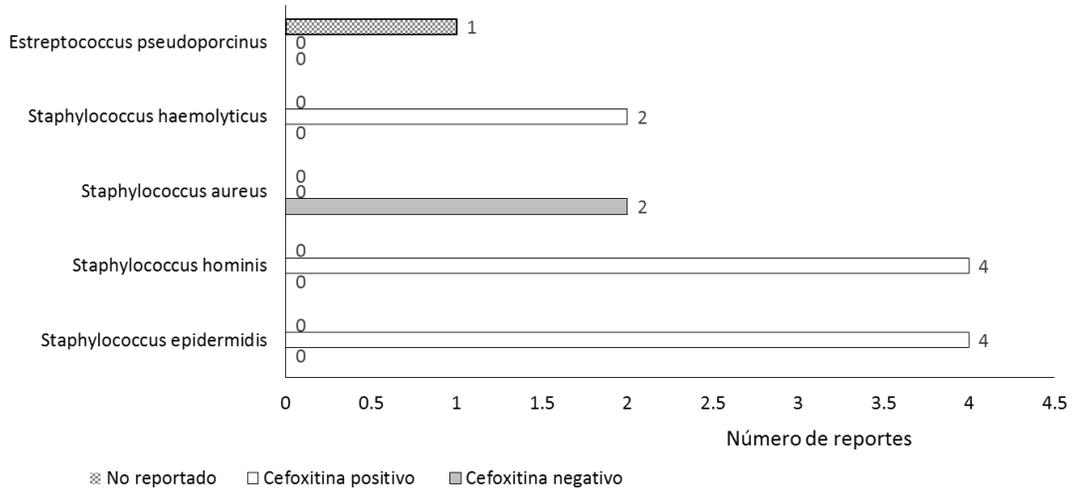
Gráfica 2. Aislamiento en hemocultivos de microorganismos Gram negativos y formación de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en los 89 eventos de Neutropenia febril HIES.



*Se reportan dos casos de Pseudomona aeruginosa y un caso de Pseudomona Stutzeri.

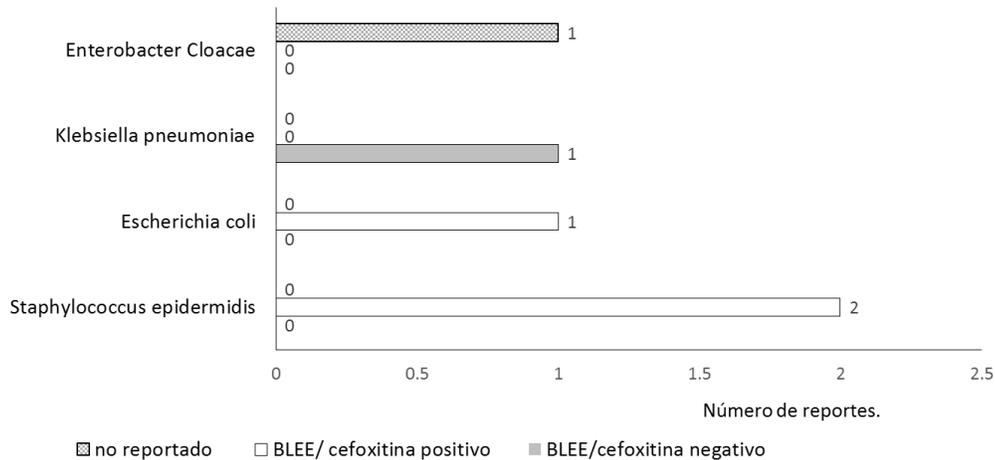
La gráfica 3 muestra el aislamiento de microorganismos Gram positivos en hemocultivo, y la detección de cefoxitina en el antibiograma.

Gráfica 3. Aislamiento en hemocultivo de microorganismos Gram positivos y detección de cefoxitina reportado en antibiograma, en los 89 eventos de Neutropenia febril HIES.



En aquellos pacientes que fueron portadores de catéter venoso central de larga duración, se cultivó la punta del catéter al retiro del mismo. Se reportó aislamiento microbiológico en 5 de 6 casos, que se representan en la gráfica 4.

Gráfica 4. Aislamiento microbiológico en cultivos de material de punta de catéter venoso central, en los 89 eventos de Neutropenia febril HIES.



Se realizó coprocultivo en dos casos, uno de ellos con aislamiento para *Escherichia coli* BLEE positivo y *Enterococcus faecalis* resistente a cefepime. El segundo con reporte de *Escherichia coli* BLEE positivo, sensible a meropenem, en ambos casos el paciente cursó con cuadro de gastroenteritis previo a la toma de muestra.

En un paciente que cursó con neumonía asociada a servicios de la salud, se realizó cultivo de secreciones bronquiales mediante aspirado, con aislamiento de *Klebsiella pneumoniae*, BLEE positivo con resistente a cefepime.

Otros cultivos realizados fueron los de orina y de tejidos blandos, sin aislamiento para microorganismos.

X. DISCUSIÓN

Se reportaron 89 eventos de neutropenia febril en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el año 2019. El promedio de ingresos debido a neutropenia febril corresponde en nuestro hospital a 2 eventos por paciente, por año. Que coincide con el estudio realizado por Duzenli y Cols realizado en Turquía durante el año 2017, en el que se reporta un promedio de 2-4 eventos de neutropenia febril en la población pediátrica con patología oncológica. (6)

Sin embargo, considerando que el cáncer de origen hematológico es la principal patología oncológica en niños, siendo la más frecuente reportada en este estudio, con fases intensivas de tratamiento que genera estados de neutropenia más prolongados y frecuentes que otros tipos de cáncer, el promedio de ingreso en los pacientes con cáncer hematológico aumenta a 3 eventos de neutropenia febril por paciente, por año. Resultados que duplican la cifra en el estudio realizado en Mexicali por Hurtado y Cols, con un

promedio de 1.5 eventos de neutropenia febril por paciente, en el que la población de estudio incluye específicamente al cáncer de origen hematológico.

El rango de edad, fue de 1 a 17 años, con un promedio de 6 años, el mismo reportado en el estudio de Perez y Cols realizado en Toledo, España durante el año 2019. (12) En cuanto al sexo, se registró un predominio hombres (71.9%) sobre mujeres (28.1%); datos que se aproximan a lo reportado por Duzenli en Turquía con 52% de hombres en su población de estudio. (6)

En cuanto a los casos de leucemia, con base en el tratamiento y sus etapas, se sabe que es en la fase de inducción a la remisión en la que se presentan más eventos de neutropenia febril, esto es directamente relacionado con el uso de mayor número de drogas citotóxicas, que además generan un NADIR prolongado (punto más bajo en el recuento de leucocitos debido a la mielosupresión secundaria al manejo con quimioterapia).

En nuestra población de estudio se reporta que 35.9% de los pacientes con neoplasia hematológica que presentaron neutropenia febril se encontraban en la fase de inducción a la remisión. Mientras que 10.1% se encontraban en fase de consolidación, 29.2% en fase de mantenimiento, 4.4% en fase de reinducción a la remisión, y 4.4% en una fase de manejo paliativo. Comparado con el estudio realizado en Mexicali por Hurtado y Cols, en el que también se encontró mayor número de eventos de neutropenia febril en la fase de inducción a la remisión, sin embargo, en su caso, el número de pacientes que se encontraban en esta fase de tratamiento es el doble de nuestro resultado, con un 71.2%. (4) En nuestra unidad se presentó neutropenia febril con NADIR en rango de 3 hasta 32 días posterior a la quimioterapia. El promedio fue de 11 días.

Se reportó neutropenia profunda en 58.4% eventos, grave en 26.9%, moderada en 11.2% y leve en 3.3%. Un mayor porcentaje de complicaciones y de ingresos al área de cuidados intensivos, ocurrió en pacientes

que presentaron neutropenia profunda. Tal como se reporta en los estudios de Fuentes y Cols. en Ecuador (2018) (11) y Hurtado y Cols, realizado en Mexicali (2019) (4) que reportan un mayor porcentaje de neutropenia profunda durante los eventos.

En cuanto a la identificación del foco infeccioso, el 55% de los eventos corresponden a los clasificados como “fiebre sin foco”, siendo este el mayor porcentaje, que coincide con lo reportado por Perez y Cols en Toledo, España, (2019) (12) y con Duzenli y Cols, Turquía (2017) (6) en los que no se logró identificar foco infeccioso en la mayor población de estudio. (4) En 23.8% de nuestra población se presentaron datos clínicos de cuadro en vías respiratorias superiores, reportando 15 casos de rinofaringitis, y 6 de otitis media aguda. En 10.1% ingresó con cuadro en vías respiratorias inferiores manifestado como neumonía adquirida en la comunidad. Datos que contrastan con lo reportado por Hurtado y Cols, Mexicali (2019) que reportan los procesos infecciosos de vías respiratorias como el foco principal de infección (4).

En 11.2% de los eventos se identificó proceso gastrointestinal, de estos, 7 casos corresponden a gastroenteritis aguda y 3 a colitis neutropénica. Se reportó solamente un caso de infección de vías urinarias (1.1%).

Ante la presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica se debe vigilar estrechamente al paciente por el riesgo de complicaciones relacionadas con proceso séptico. Estos datos clínicos se presentaron al ingreso en 11.2% del total de eventos estudiados, el 60% de ellos desarrolló choque séptico durante su evolución, y solamente el 30% requirió manejo en el área de cuidados intensivos pediátricos por deterioro clínico.

La procalcitonina en rango elevado es considerada un marcador confiable de proceso infeccioso bacteriano. Se reportó procalcitonina positiva en 38.2% de los eventos, comparado con el estudio realizado en Ecuador por Fuentes y Cols (2018) en el que se reporta positiva en 56.9% de los pacientes.

(11) Fue negativa en 33.7% de los eventos en nuestro estudio, y en 28% no se realizó dicho examen debido a que no se contaba con el reactivo en la unidad hospitalaria, esto podría explicar el bajo porcentaje de reportes positivos.

Contar con un acceso venoso central es necesario en los pacientes con patología oncológica, sin embargo, éste es considerado también un factor predisponente para presentar un proceso infeccioso asociado. 76.4% de los casos contaron con una vía venosa central, de los cuales, en 21.3% eventos se colocó dicho catéter durante su estancia debido principalmente a la administración de medicamentos, hemoderivados, o en algunos casos, al requerimiento de aminas vasoactivas. 56.1% contaban con Portacath colocado previamente para la administración de fármacos quimioterapéuticos. Cabe mencionar que ninguno de los pacientes presentó proceso infeccioso asociado a Portacath comparado con el estudio realizado en Mexicali por Hurtado y Cols (2019) en el que se reporta en 8.7% de los pacientes proceso infeccioso asociado a este dispositivo. (4)

Se reportó crecimiento microbiológico en 28 hemocultivos, que representan aislamiento en 31.4% de los 89 eventos reportados en este estudio. En nuestra unidad se registró un mayor aislamiento comparado con el estudio realizado por Petty y Cols. en Chicago (2016) que reporta un 21% de hemocultivos positivos. (9)

Se realizaron además cultivos en situaciones específicas, como sucedió con los cultivos de material de catéter venoso central, coprocultivo y de secreciones bronquiales que reportaron crecimiento bacteriano en 8 casos, lo que se traduce en 40.4% de aislamiento microbiológico en el presente estudio, que es muy similar al estudio realizado en Toledo, España por Pérez y cols. que reportó aislamiento microbiológico en 44.6% de los episodios. (12). Y con el estudio realizado por Duzenli y Cols. Turquía (2017) que reporta 47.2% de aislamiento en su muestra (6)

El mayor porcentaje corresponde a Gram negativos con 55.5%, de los cuales, el 30% se reportó BLEE positivo en el antibiograma, y solo el 15% con resistencia a cefepime (dos casos corresponden a *Escherichia coli* y un caso a *Klebsiella pneumoniae*). En 85% continua siendo sensible al manejo empírico con cefepime.

Las bacterias Gram positivas representan al 41.6% del aislamiento bacteriano; el 80% de estos resultaron Cefoxitina positivos, sin embargo el 100% se reportó sensibles al manejo empírico con vancomicina de acuerdo al antibiograma. Se reporta además un hemocultivo con crecimiento a *Cándida tropicalis* que representa 2.7% del aislamiento microbiológico.

Se ha reportado en la literatura un aumento en la frecuencia de aislamiento de bacterias Gram positivas que podría estar asociado al uso de accesos venosos centrales, y al uso de aminoglucósidos como parte de la terapia empírica (que no se utilizan frecuentemente en nuestra unidad) tal como lo reportan Petty y Fuentes en sus estudios (9,11), sin embargo, esto contrasta con nuestros resultados, en los que se muestra un claro predominio de microorganismos Gram negativos, como lo reportan en sus estudios Hurtado y Duzenli, (4,6) e incluso en los reportes de cultivo de catéter venoso central en nuestro estudio, se reporta un predominio de Gram negativos con 60%.

El manejo empírico se realizó cefepime en monoterapia en 70 pacientes (78.6%), terapia combinada: cefepime/vancomicina (como indicación ante datos de bajo gasto hemodinámico al ingreso) en 13 pacientes (14.6%), se combinó terapia de cefepime y metronidazol en 4 (4.4%) que a su ingreso presentaron datos clínicos de gastroenteritis aguda; en un caso (1.1%) se administró terapia antibiótica triple con cefepime, vancomicina y metronidazol, en un paciente que curso con un cuadro de colitis neutropénica a su ingreso. Se reporta también un caso (1.1%) en el que se administró monoterapia a su ingreso con piperacilina/tazobactam, situación que no se especifica en el expediente y que posteriormente

tuvo que progresar manejo a vancomicina al presentar datos de respuesta inflamatoria sistémica y reportarse hemocultivo positivo para estafilococo epidermidis.

Se requirió progresar terapia antibiótica en 32 pacientes (35.9% del total de eventos) durante su estancia, en 13 casos que iniciaron monoterapia con cefepime, se agregó manejo con vancomicina debido a fiebre persistente, a datos de hipotensión, deterioro hemodinámico, o datos sugestivos de choque séptico.

En pacientes que iniciaron manejo empírico con doble esquema a razón de cefepime y vancomicina, se requirió progresar antibiótico a piperacilina/tazobactam en 6 casos debido a que presentaba fiebre persistente pasadas más de 96 horas de iniciada la terapia antibiótica empírica; se agregó metronidazol en 3 casos debido a colitis neutropénica o fisura anal; en cuanto a los antifúngicos: se agregó caspofungina como parte del manejo en un paciente con fiebre persistente (más de 96 horas) y neutropenia profunda y en 4 casos más, se agregó fluconazol en dosis terapéuticas por la misma razón; en una paciente se agregó fluconazol en dosis terapéuticas al presentar candidiasis oral durante su hospitalización.

En 4 pacientes se requirió antibioticoterapia múltiple como parte de su manejo, debido a una evolución tórpida, con persistencia de la fiebre, requiriendo en algunos casos manejo con meropenem y linezolid.

La duración promedio de tratamiento antibiótico intrahospitalario fue de 7.8 días. El esquema intrahospitalario de antibiótico más corto fue durante 3 días, estos pacientes presentaron mejoría clínica y se egresaron con antibiótico ambulatorio. Se brindó manejo ambulatorio con cefuroxima a un total de 4 pacientes, con amoxicilina/ácido clavulánico a 1 paciente, cefixima en un paciente, dicloxacilina en un paciente que como antecedente presento celulitis en el sitio de inserción del catéter venoso central, y manejo ambulatorio con trimetoprim/sulfametoxazol y fluconazol ambos en dosis profilácticas reportado en 7 pacientes que presentaron mejoría clínica, pero a su egreso continuaban con neutropenia grave.

Solamente tres pacientes recibieron antibióticos previo a su ingreso al área hospitalaria, todos previamente valorados por médico particular o en la consulta de urgencias pediátricas. El primer caso es una paciente que recibió tratamiento con cefixima previo a su hospitalización, al ser valorada en consulta y sospechar con foco infeccioso en vías respiratorias altas, sin embargo, presentó datos de colitis neutropénica a su ingreso, con datos de bajo gasto, por lo que se inició manejo con cefepime y vancomicina reportando hemocultivo sin desarrollo.

El segundo caso, es una paciente que cursaba con cuadro de vías respiratorias altas previo a su ingreso, que fue manejado con amoxicilina/ácido clavulánico durante 48 horas, posteriormente con datos de neumonía adquirida en la comunidad, a su ingreso se inicia manejo con cefepime.

El tercer caso es el de un paciente adolescente que previo al diagnóstico de leucemia presentaba una herida de larga evolución en la extremidad inferior, en manejo con múltiples antibióticos: clindamicina, ceftazidima y piperacilina tazobactam, en quien posterior al primer ciclo de quimioterapia, se presentó neutropenia febril como consecuencia de la misma y se tuvo que cambiar el manejo antibiótico a cefepime y vancomicina al presentar datos de bajo gasto.

Dos pacientes recibieron manejo con Aciclovir intravenoso y tópico debido a un cuadro de Herpes zoster durante el episodio de neutropenia febril, cuadros que se resolvieron sin complicaciones.

Se administró terapia en dosis profilácticas con fluconazol en 61 pacientes (68.5%) que cursaron con neutropenia grave y profunda, 8 (8.9%) requirieron manejo con fluconazol en dosis terapéuticas, generalmente secundario a fiebre persistente durante más de 7 días de tratamiento antibiótico de amplio espectro, en la que se sospechó de fungemia que no se confirmó.

Se administró trimetoprim/sulfametoxazol en dosis profilácticas en un total de 61 pacientes (68.5%) que presentaron neutropenia grave y profunda. Ninguno de los pacientes requirió dosis terapéuticas de trimetoprim sulfametoxazol.

Se utilizó factor estimulante de colonias de granulocitos en un total de 66 pacientes (74.1%). Uno de estos pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en la fase de inducción a la remisión, requirió de la administración de factor estimulante de colonias, pese a que se encontraba en fase de inducción a la remisión, debido a que presentó datos de deterioro hemodinámico importante como consecuencia de choque séptico.

Un total de 79 pacientes (88.7%) requirió terapia transfusional durante su hospitalización. Se administraron concentrados eritrocitarios y concentrados plaquetarios de acuerdo a los requerimientos de cada paciente y disponibilidad en el área hospitalaria.

Los días de estancia hospitalaria se registraron en rango de 3-43 días, el promedio de días de hospitalización fue de 9 días. Muy similar a lo reportado por Pérez y Cols. Barcelona (2020) con un promedio de 7 días. (12)

Se presentaron complicaciones en 13 pacientes (14.6%), 7 de ellos presentaron colitis neutropénica (7.8%) y de estos 2 se complicaron con choque séptico; 2 pacientes presentaron como complicación inicial choque séptico, 2 cursaron con cuadro de neumonía asociada a servicios de la salud, un paciente presentó choque séptico como consecuencia de dos patologías: colitis neutropénica y neumonía durante su estancia hospitalaria, en este caso en específico se aisló *Escherichia coli*. Un paciente presentó lesión renal aguda secundaria a choque séptico.

De estos, 5 pacientes (5.6%) requirieron ingreso al área de cuidados intensivos pediátricos como consecuencia de choque séptico, con apoyo aminérgico, 4 de estos requirió además de ventilación

mecánica asistida invasiva. Comparado con el estudio realizado por Hurtado y Cols, el porcentaje de pacientes que desarrollaron choque séptico es muy similar (7.7%), sin embargo, en nuestro estudio se reportan menos casos de colitis neutropénica (15.4% en estudio de Hurtado) y no se reportó en nuestra unidad proceso infeccioso asociado a port a cath. (4)

Se reportaron dos defunciones, (2.2%) que es relativamente baja comparado con el 13.2% de defunciones reportado en el estudio de Duzenli y Cols. Turquía (2017) (6) y 15.3% reportado por Hurtado y Cols. Mexicali (2019) (4).

XI. CONCLUSIONES

El cáncer de etiología hematológica es la principal patología oncológica de base en nuestra población de estudio.

Los pacientes con cáncer hematológico presentan más ingresos hospitalarios secundarios a neutropenia febril.

Los principales microorganismos aislados en nuestro medio son los Gram negativos, sin embargo, continúan siendo sensibles al manejo empírico con cefalosporinas de cuarta generación en monoterapia.

Los Gram positivos son menos frecuentes y el 100% de los casos es sensible al manejo empírico con vancomicina de acuerdo al antibiograma.

La neutropenia profunda guarda relación con mayor estancia hospitalaria y complicaciones derivadas del proceso infeccioso.

La mortalidad en nuestro medio fue baja comparada con otras instituciones.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rivera D., Valverde K., & Ávila M. L. (2018) Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. *Revista Chilena de Infectología Pediátrica* 35 (1) pp.62-71.
2. Mendoza, M., Riesco, S., & González, A.. (2019). Urgencias Oncológicas en Pediatría. Junio 20, 2020, de Pediatría integral Sitio web: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2019/xxiii02/01/n2-065-080_Mendoza.pdf.
3. Barton, C. D., Waugh, L. K., Nielsen, M. J., & Paulus, S. (2015). Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *Journal of Infection*, 71, pp. 27–35.
4. Hurtado R. M., Haro M. E., & Dautt J. (2019) Management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients, *Journal of Pediatrics & Neonatal Care*. 9(1) pp.22–26.
5. Suárez D. V., Álvarez M. R., & Gómez J. F. (2016) Caracterización clínica y de laboratorio de pacientes con neutropenia febril en un hospital pediátrico en Pasto-Colombia. *Revista de Pediatría* 49 (2) pp.48–53.
6. Dúzenli, Y., Canan, Z. & Bor O.. (2017). Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Turkish Pediatric Association*, 52, pp. 213-220
7. Shalkow J. (2017). Cáncer Infantil en México "Situación actual y retos". 29.03.2020, de Pan American Health Organization Sitio web: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/Cancer-infantil-en-MEXICO.pdf>

8. González, M. Sosa, Luis., & Ruedas, E.. (2015). Abordaje del paciente pediátrico con neutropenia febril y enfermedad oncológica. *Oncología pediátrica*, 28, pp. 353-362.
9. Petty, L. A., Sokol, E. A., Bartlett, A. H., McNeer, J. L., Alexander, K. A., & Pisano, J. (2016). Repeated Blood Cultures in Pediatric Febrile Neutropenia: Would Following the Guidelines Alter the Outcome? *Pediatric Blood & Cancer*, 63(7), pp. 1244–1249.
10. Kumar, J., Singh A., Seth, r., Xess, I., Jana, M. & Kumar, S.. (2018). Prevalence and Predictors of Invasive Fungal Infections in Children with Persistent Febrile Neutropenia Treated for Acute Leukemia- A Prospective Study. *The Indian Journals of Pediatrics*, 85, pp. 1090-1095.
11. Fuentes, L., Flores, M., Iglesias, A., Luzuriaga, A., Rendon, N., Ordoñez, R., Solorzano, F. & Añez R.. (2018). Características de la Leucemia Linfoblástica aguda y Neutropenia Febril en niños y adolescentes atendidos en un hospital de Guayaquil Ecuador. *Revista Peruana de Medicina*, 35, pp. 272-278.
12. Pérez, I., Raynero, R., Diaz, R., & Domínguez, N.. (2020). Neutropenia febril postquimioterapia. Estancia hospitalaria y experiencia en nuestro medio. *Anales de Pediatría Barcelona*, 92, pp. 141-146.
13. Beech B., Hartenstein M. & Lin A. (2019) Optimizing Time to Antibiotic Administration in Children with Possible Febrile Neutropenia through Quality Improvement Methodologies. *Pediatric Quality and Safety* 236:(4) pp.1-8.
14. Cabrero, J. (2018). Cáncer en la infancia y la adolescencia 2013-2018. 29-03-2020, de Programa Sectorial de Salud Sitio web: <https://www.gob.mx/salud/censia/documentos/programa-de-accion-especifico-pae-cancer-en-la-infancia-y-la-adolescencia-2013-2018>

15. Srujana G., Nalini B & Pushpa K. (2017). Factors Associated with Adverse Outcome in Pediatric Febrile Neutropenia: Results from a Tertiary Care Hospital, *International Journal Pediatrics*, 5, pp.1787-1794.
16. Gabrielle, M. Haeusler K,A. & Thurskya, M. (2018). Risk stratification in children with cancer and febrile neutropenia: a national prospective multicentre validation of nine clinical decision rules. *Emergency Clinical Medicine* , 20, pp.1-9.
17. Cohen C., MD, King A., Lin Ch. P. Friedman G. K., Monroe K, & Kutny M. (2016) Protocol for Reducing Time to Antibiotics in Pediatric Patients Presenting to an Emergency Department with Fever and Neutropenia: Efficacy and Barriers. *Pediatric Emergency Care*, 32 (11) pp.739–745.

Datos del alumno:	
Autor:	Dra. Janet Segura Guardián
Teléfono:	352-113-0477
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad:	Medicina
Número de cuenta	518216122
Datos del Director y/o asesores de Tesis	Dr. Adrián Morales Peralta
Datos de la tesis:	
Título	Microbiología y manejo empírico de la neutropenia febril en el paciente pediátrico con patología oncológica, en el hospital infantil del estado de Sonora.
Palabras clave	Neutropenia febril, Terapia empírica, cáncer, pediatría.
Número de páginas	53