



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA DE LOS
EVENTOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN PACIENTES
ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ENTRE MARZO DE 2019 Y
FEBRERO DE 2020**

TESIS

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

PRESENTA:

DRA. SAVINA ANDREA VERGEL TARAZONA

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARIA ELENA MARTÍNEZ BUSTAMANTE



CD.MX, OCTUBRE DE 2021



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.

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA DE LOS EVENTOS DE FIEBRE
Y NEUTROPENIA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS DEL CENTRO
MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” ENTRE MARZO DE 2019 Y FEBRERO
DE 2020**

AUTORIZACIONES

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ

Subdirector de Enseñanza e Investigación del CMN “20 de Noviembre”

DR. PAUL MONDRAGÓN TERÁN

Coordinador de Investigación

DR. MIGUEL ÁNGEL PEZZOTTI Y RENTERIA

Profesor titular

DRA. MARIA ELENA MARTÍNEZ BUSTAMANTE

Asesor del trabajo de tesis

DRA. SAVINA ANDREA VERGEL TARAZONA

Médico residente

REGISTRO

267.2021

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
MATERIALES Y MÉTODOS	7
RESULTADOS	8
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIONES.....	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
BIBLIOGRAFÍA	25

RESUMEN

Introducción: Los pacientes pediátricos con cáncer se ven sometidos a múltiples complicaciones secundarias a su enfermedad de base y al tratamiento. Una de las más importantes y que pone en riesgo la vida del individuo es la fiebre y neutropenia, siendo ésta la complicación infecciosa más común.

Material y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo transversal, se incluyeron pacientes de 0 a 18 años de edad con diagnóstico de fiebre y neutropenia, atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” entre el 1 de marzo del 2019 al 29 de febrero del 2020. Se revisaron expedientes clínicos electrónicos y físicos. Los datos fueron almacenados en Microsoft Office Excel, procesados y analizados en el software SPSS versión 22.0.

Resultados: Se presentaron 181 eventos de fiebre y neutropenia en una población de 98 pacientes. El 51% presentó más de un evento, con un promedio de 2.7 eventos por paciente. Los tumores de tipo hematológico representaron el 85.1%. Se identificó foco infeccioso en el 60.2%, y de éstos, en el 32.1% se logró identificar el agente etiológico, siendo las bacterias gram negativas las más frecuentes. El 12.2% presentó sepsis y la mortalidad relacionada a sepsis fue del 8.2%.

Discusión: El comportamiento clínico y microbiológico de los eventos de fiebre y neutropenia encontrado en el presente estudio es similar en la mayoría de las variables a lo reportado en la literatura nacional e internacional.

Palabras clave: Neutropenia, fiebre, infección, cáncer, pediatría.

ABSTRACT

Introduction: Pediatric cancer patients are subjected to multiple complications secondary to their underlying disease and treatment. One of the most important and life-threatening is fever and neutropenia, this being the most common infectious complication.

Material and Methods: A cross-sectional retrospective descriptive study was carried out, including patients from 0 to 18 years of age with a diagnosis of fever and neutropenia, treated at the National Medical Center "20 de Noviembre" between March 1, 2019 at February 29, 2020. Electronic and physical medical records were reviewed. The data were stored in Microsoft Office Excel, processed and analyzed in SPSS version 22.0 software.

Results: There were 181 fever and neutropenia events in a population of 98 patients. 51% presented more than one event, with an average of 2.7 events per patient. Hematological type tumors represented 85.1%. An infectious focus was identified in 60.2%, and of these, in 32.1% it was possible to identify the etiological agent, being gram-negative bacteria the most frequent. 12.2% presented sepsis and sepsis-related mortality was 8.2%.

Discussion: The clinical and microbiological behavior of the fever and neutropenia events found in the present study is similar in most of the variables to that reported in the national and international literature.

Key words: Neutropenia, fever, infection, cancer, pediatrics.

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones infecciosas representan una importante causa de morbimortalidad en los pacientes oncológicos pediátricos que reciben tratamiento con quimioterapia, la más frecuente es la fiebre y neutropenia (FN).

En el año 2010, La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) en la guía de práctica clínica para el uso de agentes antimicrobianos en paciente neutropénicos con cáncer, define fiebre como una medición de temperatura oral única de $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o una temperatura de $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ sostenida durante un período de 1 hora; y neutropenia como un recuento absoluto de neutrófilos <500 cel/ul o que se espera disminuya a <500 cel/ul en 48 horas. ⁽¹⁾ En el año 2018, La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la IDSA, en la actualización de la guía de práctica clínica de fiebre y neutropenia, definen neutropenia como un recuento absoluto de neutrófilos <1000 cel/ul (equivalente a $<1.0 \times 10^9/\text{L}$), neutropenia grave <500 cel/ul (equivalente a $0.5 \times 10^9/\text{L}$) y neutropenia profunda <100 cel/ul (equivalente a $<0.1 \times 10^9/\text{L}$). ⁽²⁾

El riesgo de infección y complicaciones está asociado a la profundidad y duración de la neutropenia, así como al tipo de fármacos utilizados para el control de la malignidad y a la pérdida de las barreras protectoras incluyendo piel y mucosas. ⁽³⁾ La mayoría de expertos consideran que los pacientes de alto riesgo son aquellos con neutropenia prolongada de más de 7 días de duración, neutropenia profunda y/o comorbilidades. Otros factores de riesgo a considerar es la edad mayor a 12 años, inicio de fiebre en los primeros siete días posterior a la aplicación de quimioterapia, leucemia en recaída, elevación de la proteína C reactiva por encima de 90 mg/dl, plaquetas menor a 50.000 cel/uL e interleucina 8 > 300 pg/ml. ⁽⁴⁾ Evaluar el riesgo de complicaciones graves permite

determinar el tipo de terapia antibiótica a usar, el lugar de tratamiento y la duración del mismo.

Debido a la alta posibilidad de infección en estos pacientes aun en ausencia de signos o síntomas de infección, y por la probabilidad de progresar rápidamente a una sepsis grave, la presencia de fiebre en un paciente con neutropenia debe hacernos iniciar con rapidez un tratamiento antibiótico empírico. ^(3,5) La mayoría de los pacientes que reciben tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro y de manera oportuna, sobreviven sin complicaciones. ⁽⁴⁾ Sin embargo, una minoría de pacientes puede desarrollar una infección grave o experimentar otros eventos médicos potencialmente mortales. ^(3,4,5) La administración temprana de antibiótico en menos de 60 minutos disminuye los ingresos a las unidades de cuidados intensivos, la necesidad de reanimación hídrica y la mortalidad. ^(4,6)

El comportamiento epidemiológico de las infecciones bacterianas en pacientes con neutropenia sufre cambios periódicos influenciado por diversos factores que incluyen: gravedad y duración de la neutropenia, naturaleza e intensidad de la terapia antineoplásica, factores relacionados al hospedero, presión selectiva por el uso de quimioprofilaxis y la terapia antibiótica empírica, uso de catéteres venosos centrales y otros dispositivos médicos externos, factores ambientales y geográficos y, duración de la estancia en el hospital. La identificación de estos cambios epidemiológicos es fundamental para el éxito del tratamiento, el cual es un factor determinante de la supervivencia de los pacientes oncológicos. ⁽⁷⁾

En el pasado, la tasa de mortalidad relacionada con la neutropenia febril en pacientes pediátricos era superior al 90%, mientras que las tasas de mortalidad actuales se han reducido, oscilando hasta un 50% cuando no reciben tratamiento en las primeras 48 horas y hasta 2-3% cuando reciben tratamiento antibiótico oportuno. ⁽⁴⁾ La reducción en las tasas de mortalidad se ha explicado por la mejora de las condiciones de enfermería, los desarrollos positivos en las terapias de apoyo, el uso de antibióticos de amplio espectro y agentes antifúngicos, y específicamente el inicio de la antibioticoterapia apropiada de manera temprana ^(2,7).

En la neutropenia febril, se ha observado una variación en la distribución de los agentes infecciosos a lo largo del tiempo, relacionado a numerosos cambios que condujeron a una modificación en el espectro de patógenos, como la introducción de nuevos antibióticos y mejoras en la identificación de agentes etiológicos. ⁽²⁾ Los agentes gram negativos se observaron con mayor frecuencia a principios de la década de 1970, los agentes gram positivos se empezaron a observar con mayor frecuencia desde principios de la década de los 90's y recientemente, se ha observado una reaparición de bacterias gram negativas, en especial aquellas que muestran alguna forma de resistencia como betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas. ⁽⁸⁾

Como se ha mencionado, el espectro microbiológico de los pacientes oncológicos con neutropenia febril ha cambiado durante las últimas décadas, condicionando que la asociación entre el huésped inmunocomprometido, el ambiente hospitalario y el patógeno, no sea la misma que hace algunos años ni entre centros hospitalarios.

Por lo anterior, el objetivo del presente estudio fue describir el comportamiento clínico y microbiológico de los eventos de fiebre y neutropenia en pacientes oncológicos pediátricos del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” entre marzo de 2019 y febrero de 2020.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo transversal en el que se incluyeron pacientes de 0 a 18 años de edad con diagnóstico de fiebre y neutropenia, atendidos en los servicios de admisión continua pediatría, oncología pediátrica, hematología pediátrica, infectología pediátrica y terapia de cuidados intensivos pediátricos del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, durante el periodo comprendido entre el 1 de marzo del 2019 al 29 de febrero del 2020, excluyendo aquellos en los cuales no se encontró el expediente clínico o éste se encontraba incompleto. Se clasificaron por sexo, edad, tipo de padecimiento oncológico, riesgo de sepsis según la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), fuentes de infección documentadas, días de fiebre, tiempo de recuperación de neutrófilos, aislamiento microbiológico, sensibilidad antimicrobiana, tratamiento y desenlace clínico.

Se revisaron expedientes clínicos electrónicos y físicos, historias clínicas de ingreso, notas de evolución, notas de interconsultas, indicaciones médicas, hojas de enfermería, resultados de laboratorio, estudios microbiológicos, estudios de gabinete, egreso hospitalario, censos y bitácoras.

Los datos fueron almacenados en Microsoft Office Excel, procesados y analizados en el software SPSS versión 22.0. El análisis descriptivo se realizó a través de números absolutos, razones, proporciones y medidas de tendencia central.

RESULTADOS

Se estudiaron 181 eventos de fiebre y neutropenia (FN), en una población de 98 pacientes. El 60.2% fueron pacientes de sexo masculino, con una relación hombre: mujer de 1.5:1. La edad media fue de 8.4 años (+/- 4.3), con un mínimo de 0 años y un máximo de 17 años.

En la frecuencia de los diagnósticos oncológicos, se observó que el cáncer de tipo hematológico fue el más frecuente, siendo el diagnóstico de base en 81 pacientes, representando el 82.7% de la población estudiada, en comparación con los tumores sólidos que representaron el 9.4%. En la tabla 1, se puede observar la frecuencia de los diferentes diagnósticos hematooncológicos encontrados y su relación con el número de eventos de fiebre y neutropenia.

El 51% de la población estudiada presentó más de un evento de fiebre y neutropenia, con un promedio de 2.7 eventos por paciente. El 93.9% de los eventos fueron clasificados como alto riesgo de sepsis, según los criterios de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA). La duración promedio de la neutropenia fue de 5.6 días (+/- 6.1), con un valor mínimo de 1 y máximo de 22 días, excluyendo los valores atípicos: 2 eventos de FN con duración de 35 y 50 días respectivamente; el promedio de la fiebre fue de 4 días (+/- 3.4), con un intervalo de 1 a 26 días.

Tabla 1

Frecuencia de los diagnósticos hematooncológicos en los eventos de fiebre y neutropenia estudiados.

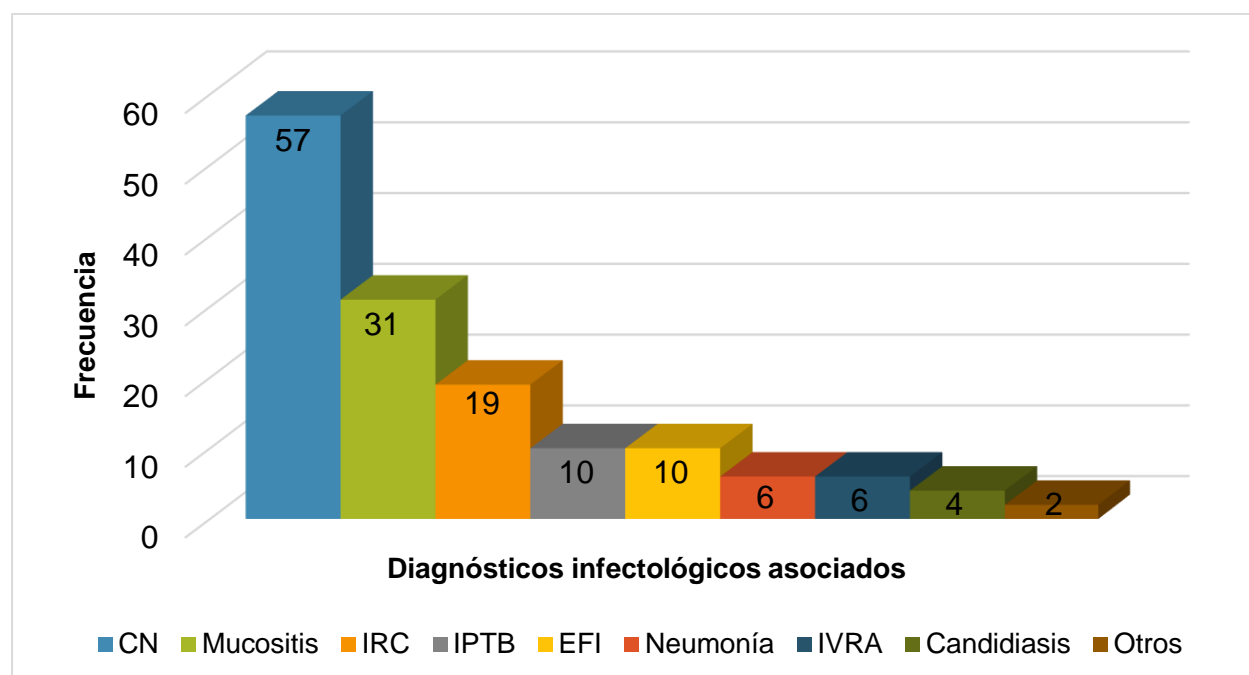
Diagnóstico hemato oncológico	Eventos de FN (N=181 eventos)		Población de estudio (N=98 pacientes)	
	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Tumor hematológico	154	85.1	81	82.7
Leucemia linfoblástica aguda	131	72.4	68	69.4
Leucemia mieloblástica aguda	12	6.6	5	5.1
Leucemia promielocítica	5	2.8	3	3.1
Linfoma no Hodgkin	3	1.7	3	3.1
Leucemia bifenotípica	2	1.1	1	1
Síndrome mielodisplásico	1	0.6	1	1
Tumor sólido	27	14.9	17	9.4
Hepatoblastoma	7	3.9	2	2
Osteosarcoma	6	3.3	4	4.1
Tumor de Wilms	3	1.7	1	1
Coriocarcinoma de SNC	2	1.1	2	2
Carcinoma suprarrenal	2	1.1	1	1
Meduloblastoma	1	0.6	1	1
Sarcoma de Ewing	1	0.6	1	1
Neuroblastoma	1	0.6	1	1
Retinoblastoma	1	0.6	1	1
Sarcoma hepático	1	0.6	1	1
Germinoma de glándula pineal	1	0.6	1	1
Tumor germinal mixto de testículo	1	0.6	1	1

Nota: SNC, Sistema nervioso central.

De los 181 eventos estudiados, 22 casos (12.2%) evolucionaron a sepsis, y 14 de esos 22 (63.6%) a choque séptico. Se documentó foco infeccioso relacionado con la fiebre y neutropenia en 109 eventos (60.2%), de los cuales, 36 (33%) cursaron con más de un proceso infeccioso durante un mismo evento de FN. En la figura 1 se representan los procesos considerados como fuente de infección durante los eventos de fiebre y neutropenia, en base a la presentación clínica y su correlación con estudios de imagen, de laboratorio y/o aislamientos microbiológicos.

Figura 1

Distribución de los procesos infecciosos asociados a fiebre y neutropenia durante los eventos estudiados.



Nota: Frecuencia representada en números absolutos.

CN, Colitis neutropénica; *IRC*, Infección relacionada a catéter; *IPTB*, Infección de piel y tejidos blandos; *IVRA*, Infección de vías respiratorias altas.

Cuatro de los 57 eventos con diagnóstico de colitis neutropénica, cumplieron con la definición operacional para infección por *Clostridioides difficile*. Las infecciones de piel y tejidos blandos identificadas fueron celulitis, infección de herida quirúrgica, ectima gangrenoso vulvar, balanitis y varicela. Las infecciones de vías respiratorias altas fueron rinofaringitis aguda, otitis externa, otitis media aguda y sinusitis. De los 6 eventos en los que se documentó neumonía, 2 fueron asociadas a los cuidados de la salud, 2 adquiridas en la comunidad de etiología bacteriana y 2 neumonías atípicas. Dentro de los otros diagnósticos infectológicos asociados se incluye una infección por virus BK y una gastroenteritis por *Entamoeba histolytica*. Se confirmó bacteriemia en 22 eventos (20.2%), incluyendo las asociadas a infección relacionada a catéter.

Fue factible realizar cultivos dirigidos a identificar el agente causal, en 173 (95.6%) de los 181 eventos de fiebre y neutropenia estudiados. En la tabla 2 se describen los tipos de cultivos realizados y la frecuencia de aislamientos positivos. El agente etiológico se pudo confirmar en 35 eventos (32.1%) de los 109 eventos en los que se documentó foco infeccioso; 30 por cultivos microbiológicos, 2 eventos a través de resultado positivo para toxinas A y B de *Clostridioides difficile* en muestras de heces, 1 por carga viral en sangre positiva para virus BK, 1 resultado de galactomananos séricos positivo para *Aspergillus spp* y en otro evento se observaron trofozoítos de *Entamoeba histolytica* en muestra de coproparasitoscópico.

Tabla 2

Tipos de cultivos realizados durante los eventos de FN estudiados y frecuencia de aislamientos positivos.

Tipo de cultivo	Eventos de FN cultivados*		Aislamientos Positivos**	
	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Hemocultivo central	118	65.2	25	21.2
Hemocultivo periférico	150	82.9	24	16
Urocultivo	56	30.9	0	0
Cultivo de punta de catéter	12	6.6	6	50
Cultivo micológico	10	5.5	0	0
Coprocultivo	4	2.2	0	0
Biopsia cultivo	3	1.7	3	100
Cultivo de LBA	2	1.1	0	0
Mielocultivo	2	1.1	0	0
Cultivo faríngeo	2	1.1	0	0
Cultivo de secreción	2	1.1	2	100
Cultivo de líquido de ascitis	2	1.1	1	100
Cultivo de LCR	1	0.6	0	0

Nota: FN, Fiebre y neutropenia; LBA, Lavado broncoalveolar; LCR, Líquido cefaloraquídeo.

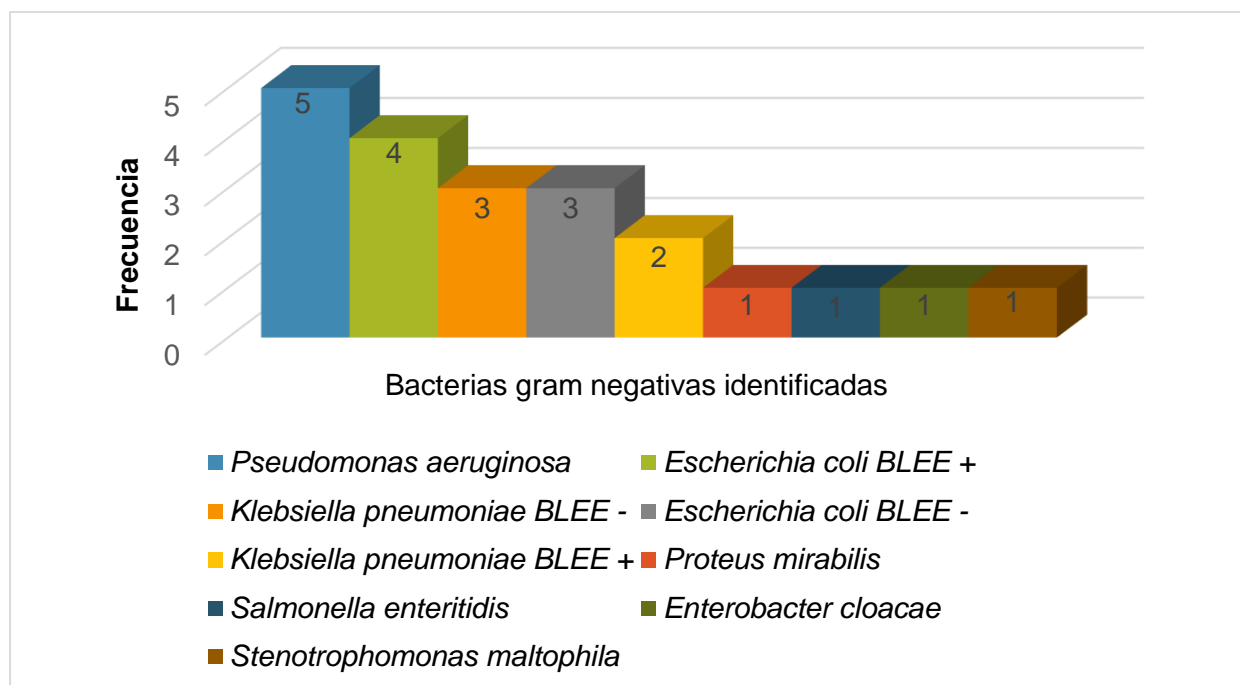
*Hace referencia al número de eventos de FN en los que se realizaron los cultivos descritos.

**Número de eventos de FN con aislamientos positivos según el tipo de cultivo realizado.

Se obtuvo aislamiento bacteriano en 33 eventos de FN, con predominio de bacterias gram negativas: 21 (63.6%) versus 15 (45.5%) de bacterias gram positivas, en tres de los episodios se obtuvieron más de una bacteria: uno con 2 agentes gram negativos y dos con 1 gram positivo más 1 gram negativo, considerados con significancia clínica. En las figuras 2 y 3, se representa la distribución en números absolutos de los agentes bacterianos identificados. En la tabla 3 se observa la distribución de los agentes aislados en hemocultivo central y periférico.

Figura 2

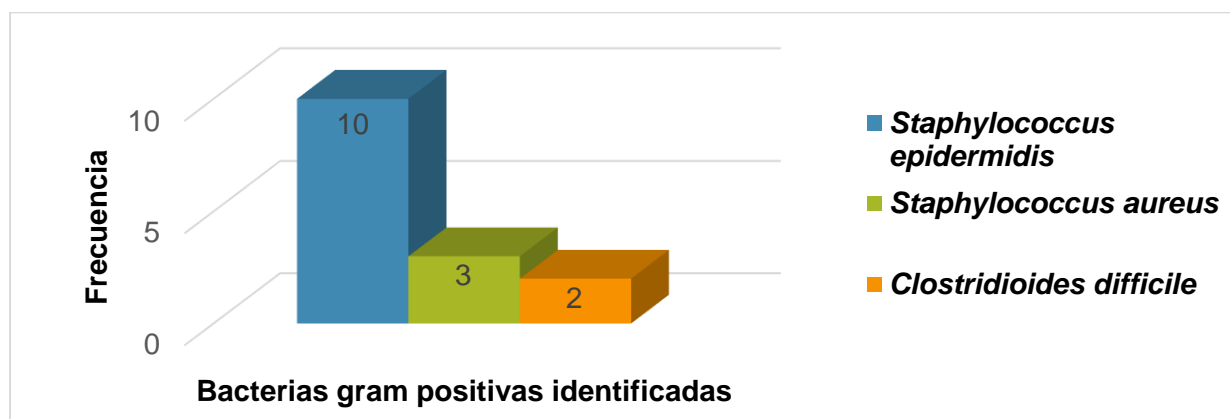
Distribución de las bacterias gram negativas identificadas durante los eventos de FN estudiados.



Nota: Frecuencia representada en números absolutos.

Figura 3

Distribución de las bacterias gram positivas identificadas durante los eventos de FN estudiados.



Nota: Frecuencia representada en números absolutos.

Tabla 3

Aislamientos microbiológicos obtenidos en hemocultivos centrales y periféricos.

Aislamiento microbiológico	Hemocultivo central (N=118)		Hemocultivo periférico (N=150)	
	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
<i>Sin desarrollo</i>	93	78.8	126	84
Bacteriano				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	6.7	10	6.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	3.4	3	2
<i>Escherichia coli</i> BLEE +	3	2.5	3	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE +	2	1.7	2	1.3
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0.8	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0.8	2	1.3
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0.8	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE -	1	0.8	3	2
<i>Salmonella enteritidis</i>	1	0.8	0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0.8	0	0
<i>Escherichia coli</i> BLEE -	0	0	3	2
Fúngico				
<i>Candida parapsilosis</i>	1	0.8	1	0.6
<i>Candida tropicalis</i>	1	0.8	0	0

Nota: BLEE, Betalactamasas de espectro extendido.

Fueron reportadas con resistencia a meticilina cepas de ***Staphylococcus epidermidis*** en 9 de los 10 eventos de fiebre y neutropenia en que se identificó como agente causal, y ***Staphylococcus aureus*** en los 3 aislamientos obtenidos. También se aislaron microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): en 4 eventos se aisló *Escherichia coli* BLEE + y en 2 eventos *Klebsiella pneumoniae* BLEE +. En 4 episodios de FN se aisló *Pseudomonas aeruginosa* resistente a cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación y en otro evento *Pseudomonas aeruginosa* panresistente.

Se confirmó la etiología fúngica en 5 eventos: 3 de los cuales con participación de flora microbiana mixta (fúngico y bacteriano). Los agentes fúngicos identificados fueron *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida albicans* y *Aspergillus spp.* Se reportó resistencia a antifúngicos (azoles) en dos eventos en los que se aislaron especies del género *Cándida*: *Candida tropicalis* y *Candida albicans*.

El tratamiento inicial con antibióticos se describe en la tabla 4. En 135 (74.9%) de los eventos se inició monoterapia con cefepime, en 71 (39.2%) se modificó el tratamiento inicial: en algunos casos por escalamiento antimicrobiano empírico, en otros casos en base a la sensibilidad obtenida en los antibiogramas y en otras situaciones por inicio de tratamiento antifúngico.

Tabla 4

Esquemas de tratamiento antibiótico inicial utilizados durante los eventos de fiebre y neutropenia estudiados.

Esquema antibiótico inicial	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Cefepime	135	74,6
Piperacilina tazobactam	16	8,8
Meropenem	11	6,1
Meropenem + vancomicina	7	3,9
Cefepime + vancomicina	6	3,3
Cefepime + metronidazol	3	1,7
Ceftazidima + metronidazol	1	0,6
Meropenem + metronidazol	1	0,6
Vacomicina	1	0,6

Los antifúngicos fueron utilizados en 21 eventos, siendo la anfotericina B, voriconazol, caspofungina y fluconazol los medicamentos indicados. En siete eventos se completó esquema antibiótico vía oral de manera ambulatoria, representando el 3.9% de los casos versus 174 (96.1%) que completó tratamiento de manera intrahospitalaria. En la tabla 5 se especifica la duración del tratamiento de cada uno de los agentes antibióticos y antifúngicos utilizados. La duración media del tratamiento con antimicrobianos fue de 10.6 días (+/- 4.7 días).

Tabla 5

Duración del tratamiento antibiótico y antifúngico en los episodios de fiebre y neutropenia estudiados.

Medicamento	Media	SD	Mínimo	Máximo
Ciprofloxacino	21	0	21	21
Colistina	14	0	14	14
Voriconazol	12.3	6.7	7	14
Trimetoprim/sulfametoxazol	12	2.8	10	14
Anfotericina B	11.4	8.8	1	25
Caspofungina	10.9	7.3	2	28
Ceftriaxona	10	0	10	10
Meropenem	9.5	4.7	1	24
Metronidazol	8.3	2.2	3	10
Linezolid	8	0	8	8
Vancomicina	7.4	4.1	1	16
Ceftazidima	7	0	7	7
Fluconazol	7	6.2	2	14
Piperacilina / tazobactam	6.9	4.3	2	21
Cefepime	5.9	3.4	1	21
Clindamicina	4	3	1	7

Nota: Duración en días.

SD, Desviación estándar.

De los 98 pacientes incluidos en la población de estudio 11 fallecieron, 8 (8.2%) relacionados de manera directa e indirecta con sepsis: 2 pacientes presentaron choque séptico refractario a aminas asociado a hemorragia pulmonar, 1 a hemorragia intracraneal, 2 a falla orgánica múltiple y 3 a abdomen agudo quirúrgico.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizaron 181 eventos de fiebre y neutropenia, muestra superior a lo encontrado en estudios similares en México y Colombia en los que el periodo de estudio fue también de un año (Ibarra, Antonio, 2017 y Suárez Ayala, Diana., et al, 2016), ^(9,10) ésto debido muy probablemente a que el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, es el centro de referencia de mayor complejidad del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), por lo que trata un gran número de pacientes pediátricos con cáncer de México.

El perfil demográfico es similar a lo reportado en la literatura, con un ligero predominio del sexo masculino y una edad media en etapa escolar. ^(9, 10)

En cuanto al diagnóstico oncológico, los tumores de tipo hematológico fueron los más frecuentes, tal cual como se reporta en la literatura, siendo la leucemia linfoblástica aguda el tumor maligno más frecuente en la infancia. ^(8,10)

La mitad de nuestra población presentó más de un evento de fiebre y neutropenia, con un promedio de 2.7 eventos por paciente por año, esperado según lo reportado por Paganini, Hugo y Santolaya, María Elena (2011) quienes mencionan que “se estima que un niño con leucemia linfoblástica aguda (LLA) recibe tratamiento quimioterápico, en promedio, por dos años, período en el que presenta alrededor de seis episodios de FN” ⁽⁸⁾; teniendo en cuenta que la mayoría de nuestra población (82.7%) presentaba LLA como diagnóstico oncológico de base.

El comportamiento clínico difiere un poco con respecto a lo reportado en otros estudios, por ejemplo, Suárez Ayala, Diana., et al (2016) encontraron una duración promedio de

neutropenia de 10.6 días, ⁽¹⁰⁾ comparado con la media de 5.6 días (+/- 6.1) encontrada en el presente estudio. Los días de fiebre si se encuentran dentro del rango de 3-6 días, reportado en diferentes estudios. La presencia de sepsis fue menor a lo reportado en la literatura, en donde alrededor del 20% presenta sepsis, ⁽¹⁰⁾ a diferencia del 12.2% reportado en ésta serie, aunque más de la mitad de esos eventos progresaron a choque séptico.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con FN presentará foco clínico de infección según lo reportado en el consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE, 2011), ⁽⁸⁾ coincidiendo con lo encontrado en éste estudio en donde en el 60.2% de los casos se logró identificar el foco infeccioso asociado a la FN. Sin embargo, si existe una variación en cuanto al proceso infeccioso identificado en comparación con diferentes estudios a nivel mundial. En el presente estudio, el diagnóstico infectológico que se asoció con mayor frecuencia fue la colitis neutropénica (52.3%), seguido de mucositis (28.4%) y la infección relacionada a catéter (17.4%). En Turquía, Düzenli, Kar., et al (2017) reportaron mucositis en 33.4%, seguido de neumonía en el 24.7%; ⁽³⁾ en Colombia, Suárez Ayala, Diana., et al (2016) reportaron foco respiratorio 25%, gastrointestinal 15% y mucositis 13%. ⁽¹⁰⁾ En México, Rodríguez-Peña, Y., et al (2013) documentaron neumonía en el 12.7%, colitis neutropénica 10.9%, infección relacionada a catéter 9%, celulitis 7.2% y mucositis 5.4%. ⁽⁷⁾

Las guías recomiendan obtener hemocultivos en todos los niños con FN, al menos 2 hemocultivos periféricos, ^(4,8) sin embargo, se encontró que en el 4.4% de los episodios no se pudo obtener muestras para cultivos, solo en el 82.9% se realizaron hemocultivos periféricos y en el 65.2% hemocultivos centrales.

Tal cual como se reporta en la literatura, en la mayoría de los casos no se logró identificar el agente etiológico implicado en el evento de FN. En ésta serie, se pudo identificar el agente causal en el 32.1%, encontrando un predominio de bacterias sobre hongos y virus. De las bacterias predominaron las gram negativas (63.6%) con respecto a las gram positivas (45.5%), sin embargo, en los hemocultivos el principal germen aislado fue el ***Staphylococcus epidermidis*** meticilino resistente. En el año 2010, el Comité Nacional de Infectología Pediátrica en Argentina reportó un aumento en el aislamiento de bacterias cocáceas grampositivas e infecciones polimicrobianas, pero a partir del año 2012 ha habido un aumento en los reportes de infección por bacilos gramnegativos, así como de los episodios de bacteriemia por microorganismos multi-resistentes, ⁽⁴⁾ coincidiendo con lo encontrado en éste estudio, en donde se encontró resistencia a Oxacilina en el 90% de los aislamientos de ***Staphylococcus epidermidis*** y en el 100% de los aislamientos de ***Staphylococcus aureus***, así como también bacterias gram negativas productoras de betalactamasas de espectro extendido (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*), algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia a cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación, y en un caso *Pseudomonas aeruginosa* panresistente.

Las infecciones fúngicas han aumentado su frecuencia durante la última década en niños con FN, éstas se presentan como infecciones secundarias y sólo 5% lo hace en el comienzo del episodio de FN, siendo *Candida spp* (p. ej.: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) las más prevalentes dentro de este grupo, seguido de *Aspergillus spp* (p. ej.: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*). ⁽⁸⁾ En éste estudio se reportan resultados similares a lo descrito previamente, encontrando diagnóstico de Enfermedad fúngica invasiva (EFI) en el 9.2%, candidiasis orofaríngea / esofágica en el 3.7%, y se identificó el agente fúngico

en el 4.6%, siendo las más frecuentes las especies del género *Candida spp* aisladas en cultivos microbiológicos (*C. albicans*, *C. parapsilosis* y *Candida glabrata*); seguido de *Aspergillus spp* identificado a través de la medición de galactomananos séricos. En los últimos años se ha reportado la aparición de infecciones fúngicas emergentes resistentes a los antifúngicos de uso habitual, ⁽⁸⁾ en ésta serie se encontró resistencia a antifúngicos (azoles) en dos eventos en los que se aislaron especies del género *Cándida*: *Candida tropicalis* y *Candida albicans*.

El tratamiento encontrado en éste estudio coincide con lo recomendado en las guías, siendo los principales fármacos de elección β lactámicos con acción antipseudomónica (ceftazidima, cefepima, piperacilina/ tazobactam) en forma única o combinado con un glucopéptido con acción anti estafilocócica, y en menor medida, carbapenémicos, antifúngicos y otros fármacos indicados de manera dirigida de acuerdo a la sospecha clínica o el aislamiento microbiológico obtenido, tal como se sugiere en las guías de manejo de la neutropenia febril en niños con cáncer. ⁽⁸⁾

Finalmente, la mortalidad encontrada en ésta serie fue mayor a lo reportado en otros estudios, ésto debido muy probablemente a que el 93.9% de la población presentaba alto riesgo de sepsis y complicaciones, hubo varios casos de neutropenia profunda prolongada, más de la mitad de los episodios de sepsis progresaron a choque séptico, y la mitad de los pacientes que fallecieron por choque séptico refractario tuvieron aislamiento positivo para gérmenes resistentes.

CONCLUSIONES

El comportamiento clínico y microbiológico de los eventos de fiebre y neutropenia en los pacientes oncológicos pediátricos del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” entre marzo del 2019 y febrero del 2020, fue similar en la mayoría de las variables a lo reportado en la literatura nacional e internacional, encontrando algunas diferencias en el número total de eventos atendidos por unidad de tiempo, la evolución a choque séptico, los principales procesos infecciosos asociados y la mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freifeld, Alison G., Bow, Eric J., Sepkowitz, Kent A., Boeckh, Michael J., Ito, James I., Mullen, Craig A., Raad, Issam I., Rolston, Kenneth V., Young, Jo-Anne H y Wingard, John R. (2011). Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 52(4), 56-93. doi: 10.1093/cid/cir073.
2. Randy A., Erin, B y Eric, J., (2018). Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *Journal Of Clinical Oncology*, 36 (14), 1443-1453.
3. Kar, Y. D., Özdemir, Z. C., y Bör, Ö. (2017). Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Turkish Archives of Pediatrics*, 52 (4), 213.
4. Rivera-Salgado, Daniel., Valverde-Muñoz, Kathia., y Ávila-Agüero, María L. (2018). Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. *Rev Chilena Infectol*, 35 (1), 62-71.
5. Agyeman, P., Kontny, U., Nadal, D., Leibundgut, K., Niggli, F., Simon, A., and Beck-Popovic, M. (2014). A prospective multicenter study of microbiologically defined infections in pediatric cancer patients with fever and neutropenia: Swiss Pediatric Oncology Group 2003 fever and neutropenia study. *The Pediatric infectious disease journal*, 33 (9), 219.

6. Emerson, Beth L., Prozora, Stephanie., Jacob, Alby., Clark, Kristen., Kotrady, Deborah., Edwards, Lauren., Ciaburri, Rebecca., and Riera, Antonio. (2019). An Initiative to Decrease Time to Antibiotics for Patients With Fever and Neutropenia. *Am J MedQual*, 34 (2),158-164. doi: 10.1177/1062860618792305
7. Rodríguez-Peña, Y., Dorantes-Acostab, E., Moreno-Espinosac, S., y Avilés-Roblesd, M. J. (2013). Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 12(3), 150-155.
8. Paganini, Hugo., Santolaya, María Elena., (2011). Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infect*, 28 (1), 10-38.
9. Ibarra, Antonio. (2017). *Características clínicas y de laboratorio de los eventos de fiebre y neutropenia en los pacientes oncológicos pediátricos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo*. [Tesis de especialización, Universidad Autónoma de Aguascalientes].
10. Suárez Ayala, Diana Vanessa., Álvarez Venegas, María del Rosario., Gómez Urrego, José Fernando., Carrasco De Los Rios, Mónica Maritza y Burbano Guerrero, Diana Carolina. (2016). Caracterización clínica y de laboratorio de pacientes con neutropenia febril en un hospital pediátrico en Pasto-Colombia. *Pediatr*, 49 (2), 48–53.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agyeman, P., Kontny, U., Nadal, D., Leibundgut, K., Niggli, F., Simon, A., and Beck-Popovic, M. (2014). A prospective multicenter study of microbiologically defined infections in pediatric cancer patients with fever and neutropenia: Swiss Pediatric Oncology Group 2003 fever and neutropenia study. *The Pediatric infectious disease journal*, 33 (9), 219.
2. Alp, S., and Akova, M. (2013). Management of febrile neutropenia in the era of bacterial resistance. *Therapeutic advances in infectious disease*, 1(1), 37-43.
3. A, Manji., J. Beyene., L. L. Dupuis., R. Phillips., T. Lehrnbecher and L. Sung. (2012). Outpatient and oral antibiotic management of low-risk febrile neutropenia are effective in children—a systematic review of prospective trials. *Support Care Cancer*, 20, 1135–1145. doi: 10.1007/s00520-012-1425-8
4. Bermudes Silva, Carlos Daniel (2009). *Caracterización de la neutropenia febril en pacientes con leucemia linfocítica aguda, tratados con quimioterapia de alto riesgo, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología desde 1 de enero al 31 de diciembre de 2008*. [Tesis de especialización, Universidad Nacional de Colombia]. <http://www.bdigital.unal.edu.co/2447/1/598245.2009.pdf>.
5. Ducasse, K., Fernández, J. P., Salgado, C., Álvarez, A. M., Avilés, C. L., Becker, A., and Viviani, T. (2014). Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. *Revista chilena de infectología*, 31(3), 333-338.
6. Emerson, Beth L., Prozora, Stephanie., Jacob, Alby., Clark, Kristen., Kotrady, Deborah., Edwards, Lauren., Ciaburri, Rebecca., and Riera, Antonio. (2019). An

- Initiative to Decrease Time to Antibiotics for Patients With Fever and Neutropenia. *Am J Med Qual*, 34 (2), 158-164. doi: 10.1177/1062860618792305.
7. Gil-Veloz, M., Pacheco-Rosas, D. O., Solórzano-Santos, F., Villasís-Keever, M. A., Betanzos-Cabrera, Y., y Miranda-Navales, G. (2018). Egreso temprano en pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia con bajo riesgo de infección sistémica. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 75 (6), 352-357.
 8. González-Galvis MP, Sosa-Ávila LM, Rueda-Arenas E. (2015). Abordaje del paciente pediátrico con neutropenia febril y enfermedad oncológica. *MÉD UIS*, 28 (3), 353-62.
 9. Lee, J. H., Kim, S. K., Kim, S. K., Han, S. B., Lee, J. W., Lee, D. G., and Kim, H. K. (2016). Increase in antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in febrile neutropenic children. *Infection & chemotherapy*, 48 (3), 181-189.
 10. Meena, J. P., Brijwal, M., Seth, R., Gupta, A. K., Jethani, J., Kapil, A., and Dar, L. (2019). Prevalence and clinical outcome of respiratory viral infections among children with cancer and febrile neutropenia. *Pediatric hematology and oncology*, 36 (6), 2-14.
 11. Tai, Eric., Guy, Gery P., Dunbar, Angela and Richardson, Lisa C., (2017). Cost of Cancer-Related Neutropenia or Fever Hospitalizations, United States, 2012. *J Oncol Pract*, 13 (6), 552-561. doi: 10.1200/JOP.2016.019588.
 12. Vathana, N., Thitipolpun, S., Buaboonnam, J., Phuakpet, K., and Sanpakit, K. (2017). Prevalence of pathogens in pediatric cancer patients with febrile neutropenia. *South east asian journal of tropical medicine and public health*, 48, 151-160.