



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

Instituto de Seguridad y
Servicios Sociales para los
Trabajadores del Estado

**Caracterización clínica y microbiológica de los eventos de
fiebre y neutropenia en pacientes oncológicos pediátricos del
Centro Médico Nacional “20 de noviembre”**

QUE PRESENTA:

DR. LUIS ENRIQUE GÓMEZ GARCÍA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA

TUTORA

DRA. MARÍA ELENA MARTÍNEZ BUSTAMANTE

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2022



ISSSTE



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.

**TÍTULO DE TESIS: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA DE
LOS EVENTOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS
PEDIÁTRICOS DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
FOLIO RPI: 267.2021**



Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación



Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación



Dr. José Luis Aceves Chimal
Encargado de la Coordinación de Enseñanza



Dr. Alfredo Raúl Morayta Ramírez Corona
Jefe de Servicio



Dr. Alfredo Raúl Morayta Ramírez Corona
Profesor Titular del Curso



Dra. María Elena Martínez Bustamante
Asesor de Tesis

Dedicatoria

A mis hermanos, Eduardo y Sergio, quienes desde temprana edad me enseñaron a cuidar de la inocencia y la sonrisa de un niño, son mi inspiración para dedicarme al cuidado de la infancia.

A mi madre, mujer valiente que me enseñó con mucho amor mis primeras destrezas médicas, no me va a alcanzar la vida para pagarle todos sus sacrificios, y agradecer todas sus oraciones.

A mis grandes amigos, Montserrat y Edwin; gracias por siempre estar. Son mi fortaleza en los días más grises.

A mis maestros, quienes desde su *expertise* me retaron académicamente en cada pase de visita y en cada sesión institucional, los reconozco profesionalmente y los admiro personalmente.

A todos los niños con cáncer y sus familias, las infecciones son el segundo gran enemigo por vencer, recuerden que no podemos cambiar lo que ya pasó, y planear a futuro en esta época no resulta tan conveniente; vamos a disfrutar del presente, un día a la vez. Ruego por continuar seguir haciendo mi trabajo con la pasión con la que escribo esta dedicatoria. Mis oídos siempre estarán ahí para ustedes, gracias a la vida por permitirnos coincidir y aprender tanto de ustedes.

INDICE

INDICE	4
RESUMEN	5
ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO	7
Categorización del riesgo de infección bacteriana invasiva	8
Microbiología y factores de riesgo asociados a infección	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVOS	14
Objetivo general	14
Objetivos particulares	14
METODOLOGÍA	15
Tipo de estudio	15
Universo de estudio	15
Criterios de inclusión	15
Criterios de exclusión	15
Criterios de eliminación	15
Variables	16
Cronograma	18
Logística	19
Análisis estadístico	19
ASPECTOS ÉTICOS	20
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29

RESUMEN

Objetivos

Describir las características clínicas y microbiológicas de los eventos de fiebre y neutropenia en un periodo de 4 años, dentro del Centro Médico Nacional 20 de noviembre

Material y métodos

Se realizó la revisión de expedientes de todos los pacientes hemato-oncológicos valorados por el servicio de infectología pediátrica, que cumplían con la definición de fiebre y neutropenia. Se realizó la categorización de riesgo de infección bacteriana invasiva a través de la escala de Santolaya (2021), y analizó cada evento por subgrupos a dos niveles: a) clínico, a través de los parámetros de la biometría hemática, la estabilidad hemodinámica al debut del evento, la identificación del foco infeccioso, las complicaciones desarrolladas y el desenlace; b) microbiológico se documentó la tasa de positividad de hemocultivos, los tipos de aislamiento, el perfil de resistencia antimicrobiana, así como el manejo antimicrobiano inicial, subsecuente o concomitante, los días de fiebre y los días de uso de antibiótico. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS, en su versión 25

Resultados

El 64% de los eventos fueron clasificados como de alto riesgo, el restante 34% como bajo riesgo. La principal complicación en ambos grupos fue la colitis neutropénica, sólo el 6% requirió manejo quirúrgico.

La infección fúngica invasiva se presentó en el 2.4% de los eventos. La frecuencia de sepsis/choque séptico fue de 9%, de estos sólo una tercera parte ingresó a UTIP.

El 17% de los cultivos resultaron positivos, la mayor parte de los aislamientos fueron bacilos gram negativos, el principal agente aislado fue *E. coli*. con el 63%. La tercera parte de los aislamientos estuvo compuesta por cocos gram positivos, *S. epidermidis* representó la mayor parte (73%) en este grupo. El porcentaje de foco infeccioso identificado fue del 34.7%, la tasa de mortalidad fue del 5%.

Conclusiones

La clasificación de Santolaya 2021 nos permitió conocer que alrededor de una tercera parte de nuestros pacientes presentan bajo riesgo para infección bacteriana invasiva, esto nos puede permitir emplear enfoques más conservadores, como manejo ambulatorio de los eventos de fiebre y neutropenia, y esquemas cortos de antibióticos, lo cual impacta positivamente en la calidad de vida del paciente y en el presupuesto institucional. Las resistencias antimicrobianas en los patógenos de preocupación se encuentran en alrededor de una tercera parte de los aislamientos, sin embargo, el manejo empírico antimicrobiano continúa siendo eficaz, al mantener la tasa de complicaciones y la mortalidad en rangos aceptables.

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

Las infecciones son una de las principales complicaciones asociadas al cáncer, ya sea por el propio compromiso del sistema inmune que produce la enfermedad o secundario al uso de la quimioterapia (QT) como tratamiento. En este contexto fiebre y neutropenia (FN) es la entidad clínica más frecuente y relevante. De acuerdo con la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) ocurre en el 10 – 50% de pacientes con tumores sólidos, e incrementa a más del 80% en aquellos con neoplasias hematológicas, y sólo entre el 20 – 30% de los eventos se documenta el foco infeccioso. (1) A nivel Latinoamérica, se estima un promedio de 6 a 8 eventos de FN a lo largo de todo el tratamiento con QT de un niño con cáncer.(2)

IDSA define fiebre como una medición de temperatura oral única de ≥ 38.3 °C, o una temperatura de ≥ 38.0 °C sostenida durante un período de 1 hora; y neutropenia como un recuento absoluto de neutrófilos <500 cel/ μ L o que se espera disminuya a <500 cel/ μ L en las siguientes 48 horas.(1) Por otra parte, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) define neutropenia como un recuento absoluto de neutrófilos <1000 cel/ μ L, neutropenia grave <500 cel/ μ L, y neutropenia profunda <100 cel/ μ L.(3) Finalmente, la Sociedad Latinoamericana de Enfermedades Infecciosas (SLIPE), define fiebre como registro único de temperatura axilar $\geq 38,5$ °C, o dos mediciones ≥ 38 °C con una separación entre ambas determinaciones de al menos una hora, y neutropenia como un recuento absoluto de neutrófilos

$\leq 500/\text{mm}^3$, o $\leq 1.000/\text{mm}^3$ si se predice una caída a una cifra $\leq 500/\text{mm}^3$ en las 24 o 48 horas siguientes, definiciones que usaremos para fines de este trabajo.(2)

Categorización del riesgo de infección bacteriana invasiva

La categorización de cada episodio en relación al nivel de riesgo para infección bacteriana invasiva (IBI), e infección fúngica invasiva (IFI), ha permitido implementar estrategias y optimizar los recursos en salud, y así emplear el manejo más adecuado para cada paciente.(4)

Las estrategias pueden ir desde aquellas en las que se realiza impregnación antimicrobiana endovenosa intrahospitalaria y se egresa a domicilio con monitorización estrecha, esto ha demostrado impacto positiva en la calidad de vida relacionada a la salud (5) y permite disminuir los costos para las instituciones (6)

Existen diversas escalas de estratificación del riesgo, que intentan predecir complicaciones y desenlaces clínicos como sepsis ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP), y muerte, con la finalidad de salvar al paciente gravemente enfermo(4)(7)(8)

Si bien no existe consenso internacional en relación a los factores a considerar en la estratificación inicial del riesgo, ni los desenlaces más importantes a predecir en los eventos de FN, la sepsis bacteriana siempre será un objetivo sensato de abordar, debido a la oportunidad de iniciar de forma óptima y certera el manejo antibiótico de amplio espectro. Como ejemplo, el grupo australiano PICNICC analizó 10 variables comúnmente asociadas a predecir IBI en pacientes pediátricos,

incluyeron el sitio de atención del paciente durante el evento (ambulatorio/hospitalizado), aspectos clínicos como el estado general, la temperatura máxima y la presencia de compromiso hemodinámico asociado a sepsis; y el grado de mielosupresión medido a través de parámetros de la biometría hemática: hemoglobina, plaquetas, leucocitos, neutrófilos y monocitos. En el análisis multivariado, el grado de mielosupresión, el grado de la fiebre y el mal estado presentaron asociación estadísticamente significativa.(4)

Debido a nuestro contexto Latinoamericano, este trabajo retoma muchos elementos del trabajo realizado por Santolaya y colaboradores, quienes en 2011 describieron cinco parámetros como factores de riesgo independiente para IBI: proteína C reactiva (PCR) mayor a 90 mg/L, hipotensión, padecer leucemia en recaída, trombocitopenia severa, e intervalo <7 días entre el último ciclo de QT y el inicio de la fiebre, si ninguno de estos factores de riesgo están presentes, la probabilidad de IBI es alrededor del 2%, comparado con el 48% de probabilidad en aquellos que presentan dos o más de estos factores.(2)

Evaluar el riesgo de complicaciones graves, permite determinar el tipo de terapia antibiótica a usar y la duración del mismo, el mejor sitio para tratar y el tipo de complicaciones a vigilar.

Microbiología y factores de riesgo asociados a infección

El comportamiento epidemiológico y microbiológico de las infecciones bacterianas en pacientes con FN ha sufrido cambios periódicos influenciado por diversos factores, entre los que se han documentado: a) el probable foco infeccioso con base en los sitios comúnmente colonizados, como el tracto gastrointestinal, pulmón y piel; b) la gravedad y duración de la neutropenia; c) la naturaleza e intensidad de la terapia antineoplásica; d) la presión antimicrobiana previa, dada por la quimioprofilaxis y la terapia antibiótica en eventos anteriores; e) el uso de dispositivos médicos externos como catéteres venosos centrales; f) factores ambientales y geográficos; g) la duración de la estancia hospitalaria. La identificación de estos factores es fundamental para el éxito del tratamiento.(9)

Históricamente los agentes gram negativos (GN) se observaron con mayor frecuencia desde principios de la década de los 70's, posteriormente se documentó un incremento de las infecciones por gram positivos (GP) desde la década de los 80's, asociado a la introducción de nuevos antibióticos y mejoras en la identificación de agentes etiológicos. Recientemente se ha observado una reaparición de microorganismos GN, en especial aquellos que muestran alguna forma de resistencia, como betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o carbapenemasas.(10)(11)

Dentro del grupo de los bacilos gram negativos (BGN), los pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae* se apuntalan como más frecuentes dentro(12) y fuera de México (13); con frecuencias de hasta el 45%, y variaciones entre géneros en relación al sitio de adquisición. *E. coli*, es la bacteria más frecuentemente aislada en el medio comunitario y hospitalario, con frecuencias del 76% en sepsis comunitaria versus 18% en sepsis nosocomial; *K. pneumoniae* presenta una frecuencia del 7.9% en el entorno comunitario, y se duplica hasta el 16% en el medio nosocomial, en tercer lugar *P. aeruginosa* presenta frecuencias de hasta 5.4% para el entorno comunitario, comparado con el 8% en medio hospitalario(13)

Un aspecto sumamente relevante es el perfil de susceptibilidad a los antibióticos, el cual se ha modificado notablemente hacia la resistencia de los BGN(10), particularmente posterior a la pandemia por COVID-19(14)

Existen otros agentes infecciosos de relevancia que se deben buscar intencionadamente e los episodios de FN, a nivel Latinoamérica los hongos contribuyen significativamente a la morbimortalidad, la infección fúngica invasiva (IFI) se reporta con frecuencias de hasta el 9%, los agentes más frecuentemente reportados son *Candida spp* en primer lugar, con una frecuencia de hasta el 50% para *C. albicans*, seguido de *Aspergillus spp*. Las infecciones virales de las vías respiratorias se han reportado hasta en una cuarta parte de los episodios de FN, siendo los más frecuentes el virus sincitial respiratorio, influenza, adenovirus, parainfluenza, metapneumovirus humano y virus del herpes simple, el uso de antivirales sigue siendo controvertido (15)

Complicaciones y estrategias de mitigación

Un episodio de FN es una emergencia infectológica que requiere atención médica e inicio precoz de manejo antimicrobiano, la recomendación de administrarlo durante los primeros 60 minutos a partir del ingreso a la sala de urgencias data de las primeras guías elaboradas en 1996, el retraso en su administración se ha correlacionado con peor pronóstico(16). Esta estrategia, ha modificado la mortalidad a <1% en algunos centros(17), considerándose aceptable de 1 – 3%, comparado con el 40% previo a la implementación de estos programas. Las tasas de mortalidad se encuentra en relación directa con los recursos y la infraestructura disponible para el diagnóstico y la atención de cada evento.(18)

La tasa de complicaciones presenta variaciones significativas entre cada cohorte, en países desarrollados se han reportado tasas de hasta el 23%, con variaciones en relación al riesgo inicial de IBI: 33% en alto riesgo y 5% en bajo riesgo (RM 10, IC 3.3 – 25.9), siendo las más frecuentes neumonía con requerimiento de apoyo ventilatorio (12%), choque séptico (8.1%), colitis neutropénica (2.8%), y encefalitis (2.1%); se describen como predictores de riesgo independientes el mal estado nutricional, ≤ 7 días desde la última QT y el evento de NF, PCR >60 mg/L, y conteo de neutrófilos $\leq 100/\mu\text{L}$ (15)(19) En México, en centros de alta especialidad, se han reportado complicaciones hasta en la mitad de los pacientes, entre las más frecuentes se describen la inestabilidad hemodinámica, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal, derrame pleural y disfunción multiorgánica. (9)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El comportamiento clínico y microbiológico de los eventos de FN presenta variaciones relacionadas con los recursos y el entorno de cada institución de salud, lo que hace indispensable la necesidad conocer el perfil particular de cada centro hospitalario, con la finalidad de orientar de la manera más adecuada la toma de decisiones y mejorar la calidad en la atención.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál fue el comportamiento clínico y microbiológico de los eventos de Fiebre y Neutropenia durante los últimos 4 años en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”?

JUSTIFICACIÓN

Conocer el comportamiento clínico y microbiológico de los episodios de FN permite orientar de manera adecuada la terapéutica empírica, así como mejorar las estrategias de diagnóstico temprano, tratamiento oportuno y prevención de complicaciones, con el fin último de mejorar las tasas de morbimortalidad. Al ser nuestra institución centro de referencia nacional de este tipo de pacientes, es fundamental tener caracterizados los aspectos clínicos y microbiológicos de forma precisa, por lo que realizamos un estudio retrospectivo de 4 años.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir las características clínicas y microbiológicas de los eventos de fiebre y neutropenia de los pacientes pediátricos atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de noviembre” entre marzo de 2017 y febrero de 2021.

Objetivos particulares

- 1.- Identificar los principales focos de infección durante los eventos de fiebre y neutropenia incluidos en el estudio
- 2.- Describir los aislamientos microbiológicos, susceptibilidad y resistencias de los principales microorganismos aislados
- 3.- Describir el uso de antimicrobianos en cada episodio
- 4.- Describir el desenlace clínico de los pacientes durante el periodo de estudio

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Observacional, transversal y descriptivo

Universo de estudio

Pacientes con diagnóstico de FN, de 0 a 18 años de edad, atendidos en el CMN “20 de Noviembre”, durante el período comprendido entre marzo de 2017 y febrero de 2021

Criterios de inclusión

- Pacientes hospitalizados en áreas pediátricas, valorados por el servicio de infectología pediátrica durante el período del 01 de Marzo del 2017 al 28 de Febrero del 2021
- De 0 a 18 años
- Que cumplan con el diagnóstico de fiebre y neutropenia, de acuerdo a Santolaya 2021

Criterios de exclusión

- No aplica

Criterios de eliminación

- Pacientes con expediente incompleto

Variables

Variable	Definición operacional	Nivel de medición	Unidad de medición	Análisis
Edad	Se revisará en el expediente clínico los años cumplidos al momento del diagnóstico de FN.	Cuantitativa discreta	Años cumplidos en números absolutos	Medidas de tendencia central.
Sexo	Sexo registrado en expediente clínico.	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino	Proporción
Diagnóstico oncológico	Diagnóstico oncológico registrado en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Nombre específico del tipo de cáncer	Proporción
Riesgo de sepsis	Se revisará clasificación otorgada por infectología pediátrica en las notas del expediente clínico.	Cualitativa ordinal	Alto riesgo Bajo riesgo	Proporción
Días de neutropenia	Revisión de resultados de biometría hemática de ingreso y de control.	Cuantitativa discreta	Días exactos	Medidas de tendencia central.
Días de fiebre	Revisión de registros de temperatura en hojas de enfermería y censos de hospitalización.	Cuantitativa discreta	Días exactos	Medidas de tendencia central.
Presencia de mucositis	Según los diagnósticos registrados en las notas de evolución.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Proporción
Presencia de colitis neutropénica	Según los diagnósticos registrados en las notas de evolución y reporte de ultrasonido abdominal.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Proporción
Neumonía	Según los diagnósticos registrados en las notas de evolución y estudios de imagen pulmonar.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Proporción
Infección de piel y tejidos blandos	Según los diagnósticos	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Proporción

	registrados en las notas de evolución.			
Otros focos infecciosos	Se revisarán los diagnósticos de las notas de evolución de infectología pediátrica.	Cualitativa nominal	Nombre específico de infección documentada	Proporción
Tratamiento antibiótico inicial	Revisión de indicaciones médicas.	Cualitativa nominal	Nombre de los antibióticos	Proporción
Escalamiento antibiótico, antifúngico y/o antiviral	Revisión de indicaciones médicas.	Cualitativa nominal	Nombre de los medicamentos	Proporción
Inicio de antibiótico en la primera hora de atención	Se revisará el folder de hora dorada.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Proporción
Duración de tratamiento antibiótico, antiviral y/o antifúngico	Se revisarán indicaciones médicas y notas de evolución de infectología pediátrica.	Cuantitativa discreta	Días exactos	Medidas de tendencia central.
Antibiótico vía oral ambulatorio	Se revisará plan de manejo en hoja de egreso hospitalario.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Proporción
Estudio bacteriológico	Se revisarán los cultivos microbiológicos solicitados.	Cualitativa nominal	Tipo de estudio microbiológico	Proporción
Aislamiento y sensibilidad	Se revisarán los resultados de los cultivos microbiológicos.	Cualitativa nominal	Nombre de microorganismo aislado y sensibilidad antimicrobiana reportada	Proporción
Ingreso a piso de infectología pediátrica	Se revisarán censos de hospitalización de infectología pediátrica.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Proporción
Sepsis	Según diagnósticos registrados en notas de evolución.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Proporción
Choque séptico	Según diagnósticos registrados en notas de evolución.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Proporción
Desenlace clínico	Se revisará en el expediente clínico hoja de egreso o de	Cualitativa nominal	Vivo Fallecido	Proporción

	defunción hospitalaria.			
Causa de muerte	Se revisará en hoja de defunción.	Cualitativa nominal	Diagnóstico de defunción	Proporción

Cronograma

ACTIVIDAD	Diciembre 2021	Enero 2022	Febrero 2022	Marzo 2022	Abril 2022	Mayo 2022	Junio 2022
Revisión y aprobación de la enmienda							
Revisión de expedientes							
Elaboración de base de datos							
Análisis estadístico							
Redacción de trabajo final							
Entrega de resultados							

Logística

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 marzo de 2017 y febrero de 2021, 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 de acuerdo a la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE), 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.

Análisis estadístico

Los datos fueron almacenados en Microsoft Office Excel, procesados y analizados en el software SPSS versión 25.0. El análisis descriptivo se realizó a través de números absolutos, razones, proporciones y medidas de tendencia central.

ASPECTOS ÉTICOS

La presente investigación se rige de acuerdo con lo estipulado en la Ley General de Salud y su Reglamento en Materia de Investigación para la Salud. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, por ser un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental, retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, no requiere consentimiento informado.

RESULTADOS

Descripción general

Se analizaron un total de 585 eventos en 263 pacientes durante el periodo de estudio, 59% fueron varones y 41% mujeres, con un promedio de 2.2 eventos por paciente. La media de edad fue de 9.1 años para varones y 8.4 para mujeres. El 79.4% (n=209) de los pacientes tenían una neoplasia hematológica como padecimiento de base, la más frecuente fue la leucemia linfoblástica aguda de estirpe B (LLA), seguida de los diferentes tipos de linfomas, y en tercer lugar la leucemia mieloide aguda (LMA)

Los tumores sólidos representaron el 20.6% (n=54) de los padecimientos de base, los óseos fueron la neoplasia sólida más frecuente, representando una cuarta parte de este grupo, seguidos de los tumores del sistema nervioso central, y en tercer lugar el hepatoblastoma (**Tabla 1**)

Tabla 1. Descripción general

	Neoplasia hematológica 209 (79.4%)	Tumor sólido 54 (20.6%)	Total 263 (100%)
Sexo	Hombres: 117 (56%) Mujeres: 92 (54%)	Hombres: 39 (72%) Mujeres: 15 (28%)	Hombres: 156 (59%) Mujeres: 107 (41%)
Neoplasia	LLA B: 159 (76%) Linfoma: 14 (6.6%) LMA: 11 (5.2%)	Tumor óseo: 13 (24%) Tumor SNC: 11 (20.3%) Hepatoblastoma: 4 (7.4%)	

Caracterización clínica

El 64% (n=374) de los eventos fueron clasificados como de alto riesgo para IBI, con un promedio de 104 neutrófilos por evento, 69,364 plaquetas y procalcitonina de 7.5. La principal complicación en ambos grupos fue la colitis neutropénica, sólo el 6% requirió manejo quirúrgico, en 3 casos se documentó apendicitis durante el abordaje. La infección fúngica invasiva se presentó en el 2.4% de este grupo de pacientes, la mayoría se clasificó como posible. La sepsis/choque séptico se presentó en una décima parte, sólo una tercera parte ingresó a UTIP. La duración promedio de la fiebre fue de 4.5 días, el tiempo promedio de uso de antibiótico fue de 11 días.

El restante 36% (n=211) fueron eventos de bajo riesgo para IBI, con un promedio de 232 neutrófilos por evento, 128,675 plaquetas y procalcitonina de 3.5. La colitis neutropénica se presentó prácticamente en la misma proporción que en el grupo de alto riesgo, y la infección fúngica invasiva se presentó con una frecuencia del 4.7%, de esta la mayoría se catalogó como posible, sin embargo, se logró caracterizar como probada en 1 paciente. En este grupo, la duración promedio de la fiebre fue de 3.2 días, y el tiempo de uso de antibióticos fue 5 días. Todos los eventos se manejaron de forma intrahospitalaria, independientemente de la categorización de riesgo. **(Tabla 2)**

Tabla 2. Caracterización clínica

	Alto riesgo 374 (64%)	Bajo riesgo 211 (36%)	Total 585 (100%)
Colitis neutropénica	72 (19.2%)	46 (22%)	118 (20%)
Infección fúngica invasiva	12 (3.2%) Posible: 6 Probable: 3 Probada: 3	11 (5.2%) Posible: 5 Probable: 4 Probada: 2	23 (3.9%) Posible: 11 Probable: 7 Probada: 5
Sepsis/choque séptico	42 (11.2%)	11 (5.2%)	53 (9%)
Ingreso a UTIP	12 (3.2%)	5 (2.3%)	17 (3%)
Infecciones asociadas a catéter	10 (2.6%)	21 (10%)	31 (5%)
Mortalidad	15 (4%)	4 (1.8%)	19 (3.2%)

Caracterización microbiológica

La frecuencia con la que se reportaron cultivos positivos fue del 17%, la mayor parte de aislamientos fueron bacilos gram negativos, con una frecuencia del 63%. El principal agente aislado fue *E. coli*, seguido de *P. aeruginosa*.

El 26% de estos aislamientos mostraba un fenotipo de resistencia que comprometía la susceptibilidad, principalmente la de las cefalosporinas hasta la tercera generación.

La tercera parte de los aislamientos estuvo compuesta por cocos gram positivos, de estos *S. epidermidis* representó el 73% y ocupó el primer lugar, seguido de *S. Aureus*, con el 21%. Finalmente, los hongos representaron el 3.9% de los agentes aislados, de estos *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* se presentaron con la misma frecuencia, seguida de los mucorales. **(Tabla 3)**

Tabla 3. Caracterización microbiológica

<p>Bacilos gram negativos (63)</p>	<p><i>E. coli</i>:46 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>: 12 <i>Proteus mirabilis</i>: 1 <i>Enterobacter cloacae</i>: 2 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>: 1 <i>Salmonella enteritidis</i>: 1</p>
<p>Cocos gram positivos (33)</p>	<p><i>S. epidermidis</i>: 24 <i>S. aureus</i>:7 <i>S. haemolyticus</i>: 1 <i>Clostridioides difficile</i>: 1</p>
<p>Hongos (5)</p>	<p><i>C. tropicalis</i>: 2 <i>C. parapsilosis</i>: 2 <i>Rhizopus oryzae</i>: 1</p>

El porcentaje de foco infeccioso documentado fue del 34.7%, ponderándose como el más frecuente el foco abdominal, en 20% de los eventos, seguido de las infecciones asociadas a catéter central en el 5%, y en tercer lugar piel y tejidos blandos, con 4%. **(Tabla 4)**

Tabla 4. Foco infeccioso

Abdominal: 118 (20%)
Piel y tejidos blandos: 23 (4%)
Pulmonar: 17 (3%)
Vía aérea superior: 9 (1.5%)
Urinario: 3 (0.5%)
Ótico: 2 (0.34%)

DISCUSIÓN

El presente estudio nos presenta el panorama de 4 de la entidad infectológica más relevante en pacientes hemato-oncológicos en un centro de tercer nivel.

La frecuencia con la que aparecen las neoplasias hematológicas y la tasa de complicaciones asociadas, es concordante con la literatura internacional(20),y esto se encuentra en relación con las citopenias, que son más severas al inicio del tratamiento, comparado con fases posteriores a la consolidación, o en muchos tumores sólidos.

La quimioterapia altamente aplasante presenta como efecto adverso frecuente lesión epitelial a nivel de mucosas, por lo que no es extraño que la colitis neutropénica se presente como la complicación más frecuente en nuestra cohorte, sin diferencias en relación con la estratificación de riesgo para infección bacteriana invasiva. Tampoco es extraño que *E. coli* sea el patógeno más frecuentemente aislado.

Microbiológicamente es relevante la presencia de resistencias, sobre todo en los bacilos gran negativos, y este problema ha ido en aumento en años recientes (10)y desafortunadamente se espera que continúe en aumento(11), hasta el momento nuestro manejo empírico ha permitido mantener la tasa de mortalidad en alrededor del 3% de forma global, y por debajo de 2% en los episodios de bajo riesgo.

Al momento de realizar este estudio, se contaba con evidencia reciente del grupo de Santolaya, en la cual se propone una caracterización del riesgo muy precisa (21), y al reclasificar a nuestra cohorte nos dimos cuenta que tenemos un porcentaje importante de pacientes de bajo riesgo, y esto representa un área de oportunidad para poder disminuir nuestro tiempo de uso de antimicrobianos y con esto disminuir la presión de selección.

Además, el clasificar a nuestros pacientes de acuerdo a una escala nacida en nuestro contexto latinoamericano, nos permitiría implementar estrategias como el egreso temprano y/o manejo ambulatorio en aquellos que tengan la posibilidad de permanecer a una distancia breve de la institución y que cuente con padres capacitados para detectar datos emergencia. En centros de tercer nivel de nuestro país, esta estrategia se ha implementado con éxito, principalmente en niños con tumores sólidos, quienes recibieron 48 horas de manejo antimicrobiano intravenoso intrahospitalario, y que en su mayoría completaron antimicrobiano oral, el 5.4% reingresó por motivos no infectológicos. (22)

CONCLUSIONES

El caracterizar los episodios de fiebre y neutropenia en nuestro centro nos permitió darnos cuenta que era necesario reclasificar a los pacientes con base en una guía acorde al contexto latinoamericano. De acuerdo a la evidencia surgida de esta guía, podríamos considerar incluir a la proteína C reactiva como el principal biomarcador en eventos de fiebre y neutropenia, en sustitución a la procalcitonina, dado que esta última es más costosa, y no ha demostrado predecir con precisión el riesgo de infección bacteriana invasiva.

Posterior a la reclasificación, documentamos que más de un tercio de los eventos de fiebre y neutropenia en nuestro centro son de bajo riesgo, lo que nos da pie por una parte a considerar la posibilidad del egreso temprano y/o manejo ambulatorio, si las condiciones socio-familiares del paciente lo permiten, por otro lado, este abordaje permitiría disminuir la duración de los esquemas antimicrobianos y consecuentemente la presión de selección antibiótica. Este último punto es particularmente relevante frente al problema actual de resistencia antimicrobiana, el cual en nuestra población se reporta en un cuarto de los aislamientos, sin embargo, a pesar de esto logramos mantener el uso de carbapenémicos por debajo del 9% y nuestro manejo empírico continúa siendo efectivo en la mayoría de los casos, con tasas de sepsis y mortalidad en rangos aceptables que rondan el 5%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4).
2. López-medina E, Rosanova MT, Álvarez AM, Gutiérrez V, Claverie X, Rabello M, et al. Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021. 2021;38(6):857–909.
3. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients : 2017 Update. 2018;35(18).
4. Haeusler GM, Thursky KA, Mechinaud F, Babl FE, De Abreu Lourenco R, Slavin MA, et al. Predicting Infectious Complications in Children with Cancer: An external validation study. *Br J Cancer* [Internet]. 2017;117(2):171–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2017.154>
5. Crothers A, Haeusler GM, Slavin MA, Babl FE, Mechinaud F, Phillips R, et al. Examining health-related quality of life in pediatric cancer patients with febrile neutropenia: Factors predicting poor recovery in children and their parents. 2021 [cited 2021 Sep 13]; Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
6. Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Ph D, Lyman GH, Carolina N. Mortality , Morbidity , and Cost Associated with Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients. 2006;(March):2258–66.
7. Oberoi S, Das A, Trehan A, Ray P, Bansal D. Can complications in febrile neutropenia be predicted? Report from a developing country. *Support Care Cancer*. 2017;25(11):3523–8.
8. Haeusler GM, Phillips R, Slavin MA, Babl FE, De Abreu Lourenco R, Mechinaud F, et al. Re-evaluating and recalibrating predictors of bacterial infection in children with cancer and febrile neutropenia. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020;23:100394. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100394>
9. Rodríguez-Peña Y, Dorantes-Acosta E, Moreno-Espinosa S, Avilés-Robles MJ. Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Gac Mex Oncol*. 2013;12(3):150–5.
10. Lee JH, Kim SK, Kim SK, Han SB, Lee JW, Lee DG, et al. Increase in

antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in febrile neutropenic children. *Infect Chemother*. 2016;48(3):181–9.

11. Jungrungrueng T, Anugulruengkitt S, Lauhasurayotin S, Chiengthong K, Poparn H, Sosothikul D, et al. The Pattern of Microorganisms and Drug Susceptibility in Pediatric Oncologic Patients with Febrile Neutropenia. *J Pathog*. 2021;2021:1–9.
12. Reyes JCL, Aguilera MM, Zamora AC, Meza JG. Frecuencia de factores de riesgo para bacteremia en niños con cáncer, neutropenia y fiebre en un hospital de tercer nivel del occidente de México. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2013;70(4):304–9.
13. Kuo FC, Wang SM, Shen CF, Ma YJ, Ho TS, Chen JS, et al. Bloodstream infections in pediatric patients with acute leukemia: Emphasis on gram-negative bacteria infections. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017 Aug 1;50(4):507–13.
14. Adebisi YA, Alaran AJ, Okereke M, Oke GI, Amos OA, Olaoye OC, et al. COVID-19 and Antimicrobial Resistance: A Review. *Infect Dis Res Treat*. 2021;14:117863372110338.
15. Paganini H, Santolaya de P ME, Álvarez M, Araña Rosaínz M de J, Arteaga Bonilla R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil infectología [Internet]*. 2011 Mar [cited 2022 Aug 18];28:10–38. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182011000400003&lng=en&nrm=iso&tlng=en
16. Jobson M, Sandrof M, Valeriote T, Liberty AL, Walsh-Kelly C, Jackson C. Decreasing time to antibiotics in febrile patients with central lines in the emergency department. *Pediatrics*. 2015;135(1):e187–95.
17. Stergiotis M, Ammann RA, Droz S, Koenig C, Abayie Agyeman PK. Pediatric fever in neutropenia with bacteremia—Pathogen distribution and in vitro antibiotic susceptibility patterns over time in a retrospective single-center cohort study. *PLoS One [Internet]*. 2021;16(2 February):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246654>
18. CCLG. Managing Febrile Neutropenia in the UK in 2020 Proposed New Management Pathway. 2020;(April). Available from: [https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member area/COVID19/2020_CCLG_FN_program_-_Guidance-Protocol_FINAL.pdf](https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/COVID19/2020_CCLG_FN_program_-_Guidance-Protocol_FINAL.pdf)
19. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O’Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol*. 2001;19(14):3415–21.

20. Klastersky J, De Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines † on behalf of the ESMO Guidelines Committee. ESMO Updat Clin Pract Guidel. 2016;27:v111–8.
21. Torres JP, Lopez-medina E, Hospital P, Garrahan JP. Versión in press ID 1316 Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica Management of episodes of febrile neutropenia in children with cancer . Consensus of the Latin American Society of Pediatric Infectious Diseases. 2022;(January).
22. Gil-Veloz M, Pacheco-Rosas DO, Solórzano-Santos F, Villasís-Keever MA, Betanzos-Cabrera Y, Miranda-Novales G. Early discharge of pediatric patients with cancer, fever, and neutropenia with low-risk of systemic infection. Bol Med Hosp Infant Mex. 2018;75(6):352–7.