



CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA-OBSTETRICIA Y PEDIATRÍA  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**TESIS**

**USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS EN NIÑOS CON  
CÁNCER, NEUTROPENIA Y FIEBRE DE ACUERDO A  
ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO**

PRESENTA

**Ana Gabriela Pérez Hernández**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
PEDIATRÍA MÉDICA**

TUTOR(ES)

**Dra. Lucila Martínez Medina**

**Dr. Gerardo Barajas Salcedo**

**Aguascalientes, Ags. 7 de Febrero del 2014**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES



ANIVERSARIO  
UAA

ANA GABRIELA PÉREZ HERNÁNDEZ  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA  
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

**“USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS EN NIÑOS CON CÁNCER, NEUTROPENIA Y FIEBRE DE ACUERDO A ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:  
**Especialista en Pediatría Médica**

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

**“SE LUMEN PROFERRE”**

**Aguascalientes, Ags., 5 de Febrero de 2014.**

**DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN**  
**DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar  
c.c.p. Archivo

**APROBACIONES**

---

DRA. LUCILA MARTINEZ MEDINA  
INFECTÓLOGA PEDIATRA  
Asesora de Tesis

---

DR. GERARDO BARAJAS SALCEDO  
PEDIATRA  
Asesor de Tesis

---

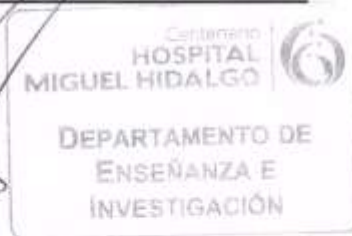
DRA. LUCILA MARTINEZ MEDINA  
INFECTÓLOGA PEDIATRA  
Jefa del Departamento de Pediatría

---

Dra. Ofelia Torres Coronado  
Médico titular del curso de Pediatría.

---

DR. FELIPE DE JESUS FLORES-PARKMAN SEVILLA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO





Aguascalientes, Ags. a 4 de febrero del 2014

DR FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación del  
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

PRESENTE

Por medio del presente documento hago constar que La Dr(a). Ana Gabriela Pérez Hernández egresada de la especialidad de **Pediatría** del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, ha completado e integrado de manera satisfactoria su documento de Tesis con Título: **“USO RACIONAL DE ANTIBIOTICOS EN PACIENTES CON CÁNCER, NEUTROPENIA Y FIEBRE DE ACUERDO A ESTRATIFICACION DE RIESGO”** por lo que doy mi aprobación para que continúe los tramites de titulación y examen de grado reglamentario.


ATENTAMENTE.

Sin otro particular por el momento reciba un cordial saludo.



DR. GERARDO BARAJAS SALCEDO

MEDICO PEDIATRIA  
Asesor de Tesis



Dra. Lucila Martínez Medina  
Jefe de Servicio de Pediatría



Dra. Ofelia Medina Torres  
Medico titular del curso de Pediatría.

## AGRADECIMIENTOS

"A mis padres y hermanos,  
...por apoyarme incondicionalmente.

"A mis maestros  
...por su ejemplo de profesionalidad que nunca olvidare.

"A mis compañeros residentes  
...por su fraternidad.

"A mis pacientes,  
...por sus enseñanzas"

"A mis profesores, compañeros de trabajo, amigos...  
...y todos aquellos que hicieron posible la elaboración de este trabajo."



## ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL.....	1
ÍNDICE DE TABLAS .....	3
ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	4
ACRÒNIMOS.....	5
RESUMEN .....	6
ABSTRACT .....	7
INTRODUCCIÓN .....	8
1. MARCO TEÓRICO.....	9
1.1 Antecedentes, fundamentos y racionalidad.....	9
1.2 Definiciones .....	10
1.3 Epidemiología de las infecciones.....	10
1.4 Evaluación clínica al ingreso.....	11
1.5 Categorización de riesgo al ingreso.....	15
1.6 Tratamiento anti-infeccioso empírico inicial.....	17
1.7 Seguimiento del paciente con neutropenia febril.....	20
2. METODOLOGÍA.....	23
2.1 Justificación .....	23
2.2 Planteamiento del problema .....	23
2.3 Hipótesis.....	23
2.4 Objetivos.....	23
3. MATERIAL PACIENTES Y MÉTODOS .....	25
3.1 Tipo y diseño de estudio .....	25
3.2 Tamaño de la muestra .....	25
3.3 Criterios de inclusión.....	25
3.4 Criterios de exclusión.....	25
3.5 Criterios de eliminación.....	25

3.6 Descripción de variables..... 25

3.7 Captación de la información..... 26

3.8 Análisis estadístico ..... 26

4. RESULTADOS..... 27

5. DISCUSIÓN..... 42

6. CONCLUSION ..... 44

BIBLIOGRAFÍA ..... 45

ANEXOS..... 52



**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Frecuencias: Sexo..... 29

Tabla 2.1 Edad en años. .... 30

Tabla 3. Diagnóstico oncológico..... 31

Tabla 4. Signos clínicos de sepsis..... 33

Tabla 5. Estratificación de riesgo..... 33

Tabla 6. Distribución de días de estancia hospitalaria. .... 34

Tabla 7. Ingresos a UCIP por fiebre y neutropenia. .... 34

Tabla 8. Días de estancia en UCIP. .... 35

Tabla 9. Cultivos con desarrollo. .... 37

Tabla 10. Relación de agentes etiológicos y sensibilidad en los cultivos tomados al ingreso y comparación con la sensibilidad de esquemas antimicrobianos propuestos. .... 37

Tabla 11. Complicaciones. .... 39

Tabla 12. Condiciones de egreso. .... 40



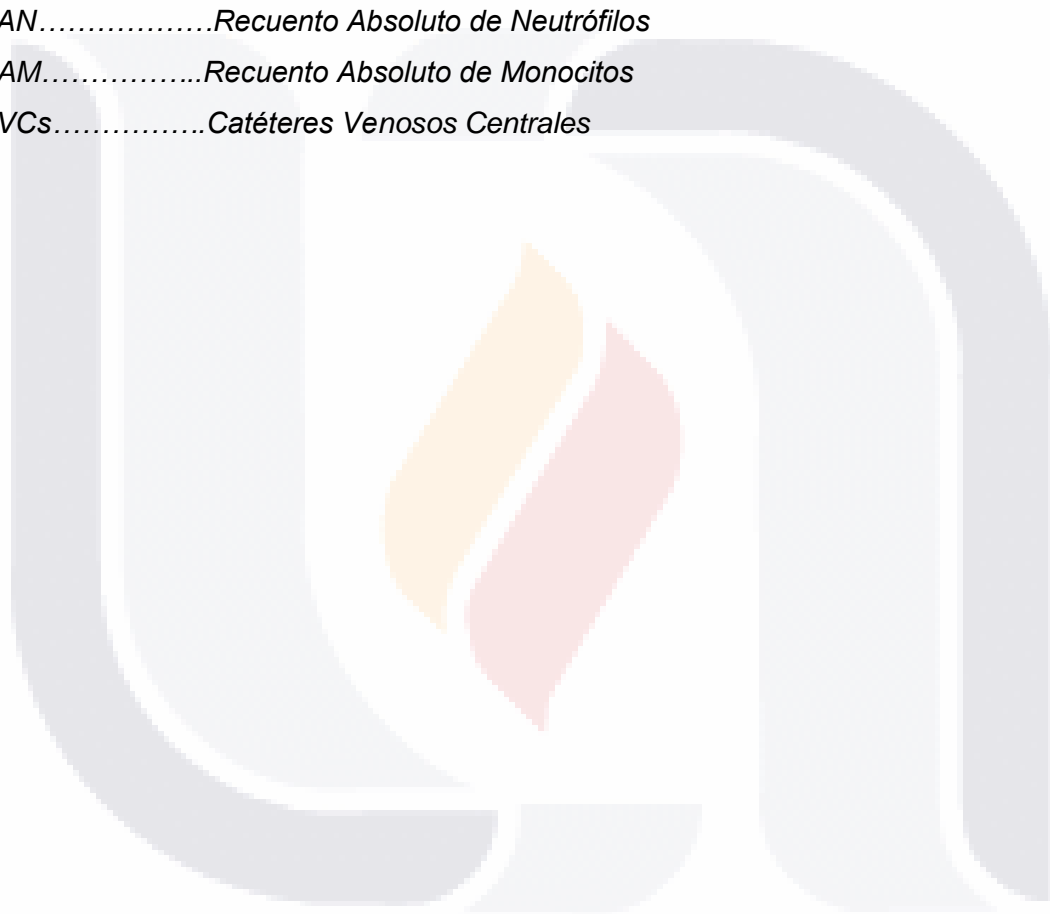


## ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Distribución por sexo de niños con cáncer, fiebre y neutropenia. ....	29
Gráfica 2. Distribución por edad en niños con cáncer, fiebre y neutropenia. ....	30
Gráfica 3. Distribución de tipo de cáncer en pacientes con fiebre y neutropenia. ....	31
Gráfica 4. Fases de tratamiento en niños con cáncer, fiebre y neutropenia. ....	32
Gráfica 5. Signos clínicos de sepsis en pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia. ....	32
Gráfica 6. Estratificación del paciente con cáncer, fiebre y neutropenia. ....	33
Gráfica 7. Días de estancia hospitalaria en UCIP. ....	35
Gráfica 8. Principales factores de riesgo asociados a infección grave. ....	36
Gráfica 9. Desarrollo de cultivos en pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia. ....	36
Gráfica 10. Microorganismos aislados en niños con fiebre y neutropenia. ....	38
Gráfica 11. Porcentaje de bacterias Gram negativas y Gram positivas. ....	38
Gráfica 12. Porcentaje de complicaciones en pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia. ....	39
Gráfica 13. Condición de egreso en pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia. ....	40
Gráfica 14. Porcentaje de apego a las Guías de manejo. ....	41

## ACRÒNIMOS

*NF.....Neutropenia Febril*  
*IBI.....Infección Bacteriana Invasiva*  
*UCIP.....Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos*  
*LLA.....Leucemia Linfoblástica Aguda*  
*RAN.....Recuento Absoluto de Neutrófilos*  
*RAM.....Recuento Absoluto de Monocitos*  
*CVCs.....Catéteres Venosos Centrales*



RESUMEN

## USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS EN NIÑOS CON CÁNCER, NEUTROPENIA Y FIEBRE DE ACUERDO A ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

**INTRODUCCIÓN.** La neutropenia es el factor predisponente más importante, se ha demostrado que la duración de la neutropenia y la severidad de la misma determina la gravedad de la infección. Este trabajo tiene como objetivo principal lograr el uso racional de antimicrobianos en niños con cáncer, neutropenia y fiebre, estratificar el riesgo de infección bacteriana invasora de acuerdo al número de factores de riesgo presentes en cada paciente y decidir esquema de antimicrobianos en base a ello, conocer días de estancia hospitalaria y evolución clínica de acuerdo a la estratificación, identificar agentes etiológicos y sensibilidad en los cultivos y comparar sensibilidad con los esquemas antimicrobianos propuestos y por último conocer el porcentaje de apego a las Guías de manejo.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Fueron ingresados y analizados 40 niños con cáncer, fiebre y neutropenia, y en base al número de factores de riesgo, se realizó estratificación de riesgo y se decidió tratamiento según las guías.

**RESULTADOS.** Se logró estratificar 35 pacientes en alto riesgo y 5 casos en bajo riesgo, con una media de hospitalización de  $9.68 \pm 4.5$  días y de  $6.34 \pm 3.1$  para los de bajo riesgo. En 8 casos se logró aislar microorganismos al momento del ingreso, 2 en urocultivo y 6 en hemocultivo periférico, pudiéndose observar un predominio de bacilos Gram negativas en 75%, seguido de bacterias Gram positivas con 12.5%, *Candida tropicalis* solo estuvo presente en un aislamiento. Todos estos microorganismos fueron pertenecientes a pacientes estratificados en alto riesgo a los cuales se les dio el manejo inicial descrito en las guías y el cual fue adecuado para el germen aislado. El patrón de susceptibilidad antimicrobiana para *klebsiella* (principal bacteria gram negativa aislada) fue para cefalosporinas de tercera generación, le sigue *Pseudomonas aeruginosa* que fue sensible a Ceftazidima. La condición de egreso fue por mejoría en el 92.5% de los casos.

**CONCLUSIÓN.** Se observó que con la estratificación de riesgo y el uso racional de antibióticos utilizado durante el presente estudio, disminuyó el número de ingresos a Terapia Intensiva y por lo tanto el número de defunciones.

**ABSTRACT****RATIONAL USE OF ANTIBIOTICS IN CHILDREN WITH  
CANCER, NEUTROPENIA AND FEVER ACCORDING TO  
RISK ESTRATIFICACIÓN**

**BACKGROUND.** Neutropenia is the most important predisposing factor, has been shown that the duration of neutropenia and the severity of the same determines the severity of the infection. This work has as main objective achieving rational use of antimicrobial agents in children with cancer, neutropenia and fever, stratify the risk of invasive bacterial infection according to the number of risk factors present in each patient and decide schema of antimicrobial agents on the basis of this, knowing days of hospital stay and clinical evolution according to the stratification, identify etiologic agents and sensitivity in the cultives and relate type of germ with stratification at admission and compare sensitivity with the proposed antimicrobial therapy and finally know what was the percentage of attachment to the guides of management.

**MATERIALS AND METHODS.** Were entered and analyzed 40 children with cancer, fever and neutropenia, and based on the number of risk factors, there was risk stratification and treatment is decided according to the guidelines.

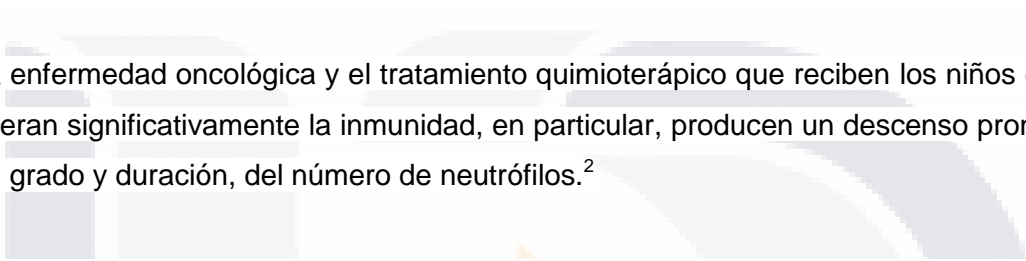
**RESULTS.** Achievement stratify 35 patients at high risk and 5 cases in low risk, with an average of 9.68 inpatient days and 4.5 + 6.34 + 3.1 for the low-risk. In 8 cases was isolated microorganisms at the time of admission, 2 by means of the urine culture and 6 in peripheral blood, it may be appreciated a predominance of Gram-negative bacilli in 75 %, followed by Gram-positive bacteria with 12.5 %, *Candida tropicalis* was only present in a insulation. All of these microorganisms were belonging to patients stratified at high risk who were given the initial management described in the guides and which was suitable for the isolated germ. The pattern of antimicrobial susceptibility to klebsiella (main gram-negative bacterium isolated) was for third-generation cephalosporins, it remains *Pseudomonas aeruginosa* that was sensitive to ceftazidime. The status of discharge was due to improvement in 92.5 % of the cases.

**CONCLUSIONS.** It was noted that with the stratification of risk and the rational use of antibiotics used during the present study, decreased the number of admissions to Intensive Therapy, and therefore the number of deaths.,

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades oncológicas representan un importante problema de salud en todo el mundo. Se estima que el cáncer es la tercera o cuarta causa de muerte en niños de países en desarrollo, incluido nuestro continente. Los niños con cáncer presentan diferente tipo y gravedad de inmunocompromiso, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben.<sup>1</sup>

La enfermedad oncológica y el tratamiento quimioterápico que reciben los niños enfermos alteran significativamente la inmunidad, en particular, producen un descenso pronunciado, en grado y duración, del número de neutrófilos.<sup>2</sup>



## 1. MARCO TEÓRICO

### ***1.1 Antecedentes, fundamentos y racionalidad***

La presencia de neutropenia febril (NF) constituye una complicación frecuente y una emergencia infectológica. Se estima que un niño con una leucemia linfoblástica aguda (LLA) –la patología oncológica más frecuente en pediatría– recibe tratamiento quimioterápico, en promedio, por dos años, período en el que presenta alrededor de seis episodios de NF. Las infecciones representan las complicaciones más frecuentes en estos pacientes y producen una significativa morbimortalidad. El abordaje diagnóstico, terapéutico y las medidas de prevención de las infecciones en forma apropiada constituyen un desafío para todo el personal de salud que trata a diario a estos enfermos<sup>3</sup>. Con la finalidad de ofrecer a este grupo de pacientes un enfoque terapéutico más racional y proporcionado a la gravedad de cada uno de los episodios de neutropenia y fiebre, y así evitar los efectos adversos señalados, la Dra. Santolaya y colaboradores<sup>2</sup> realizaron un estudio prospectivo multicéntrico para identificar los factores asociados con infección bacteriana grave en niños con cáncer, neutropenia y fiebre y una vez categorizados los pacientes, sugieren estrategias para su manejo como lo han hecho otros autores, tales como tratamientos antimicrobianos acortados<sup>4-8</sup>, altas precoces<sup>9-11</sup>, terapia antimicrobiana oral<sup>12-14</sup> y manejo ambulatorio<sup>15-22</sup>. Se refiere en todos estos estudios que cualquier estrategia selectiva de manejo tiene la clave de su éxito en una acuciosa definición de grupos de riesgo<sup>23-26</sup>.

En el niño con cáncer, neutropenia y fiebre se encuentran pocos trabajos de investigación a nivel mundial orientados a definir tanto factores de riesgo de infección bacteriana grave, como el manejo más seguro y menos invasor. Rackoff y cols, intentaron identificar factores medibles al momento del ingreso en niños con neutropenia y fiebre que pudieran predecir el riesgo de bacteremia. Estos autores concluyeron, en una serie de 115 episodios de neutropenia y fiebre que con la medición de 2 parámetros de ingreso: cifra de temperatura y recuento de monocitos, su población se podía diferenciar en niños de alto, medio y bajo riesgo de bacteremia<sup>27</sup>. En otro estudio realizado por Jones y cols y Lucas y cols, estudiaron 276 y 509 episodios de neutropenia y fiebre respectivamente, con el fin de identificar algunas características de los pacientes que permitieran

predecir la presencia de infección bacteriana invasiva o grave. El primer estudio concluyó que un recuento absoluto de neutrófilos  $<200/\text{mm}^3$ , el presentar una leucemia, y el estar sometido a quimioterapia de inducción eran los factores de riesgo más fuertemente asociados a la presencia de infección bacteriana invasiva<sup>28</sup>. El segundo trabajo concluyó que la presencia de calosfríos, hipotensión, necesidad de resucitación y tener leucemia eran los factores de riesgo más significativos<sup>29</sup>. Klassen y cols, midieron el riesgo de “infección bacteriana significativa” en una población de 277 episodios de neutropenia y fiebre en niños con cáncer, concluyendo que el tener monocitos  $\geq 100/\text{mm}^3$ , radiografía de tórax normal y ausencia de comorbilidad, se relacionaban con bajo riesgo de infección bacteriana significativa (10% o menos)<sup>30</sup>.

## **1.2 Definiciones**

Neutropenia: Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $< 500$  céls/ $\text{mm}^3$  o  $< 1.000$  céls/ $\text{mm}^3$  cuando se predice una caída a una cifra  $< 500$  céls/ $\text{mm}^3$  en las 24 ó 48 horas siguientes. RAN  $< 100$  céls/ $\text{mm}^3$  es considerado como neutropenia profunda<sup>31</sup>.

Fiebre: Registro único de temperatura axilar  $\geq 38,5^\circ\text{C}$  o dos mediciones  $\geq 38^\circ\text{C}$  con una separación, entre ambas determinaciones, de al menos una hora<sup>31</sup>.

## **1.3 Epidemiología de las infecciones**

Los niños con NF presentan infecciones bacterianas, virales y fúngicas. Respecto a las infecciones bacterianas, se las considera la complicación infecciosa más frecuente y se presentan en estadios tempranos del episodio. Las infecciones fúngicas usualmente ocurren más tardíamente dentro de los episodios de NF y deben de considerarse en un niño que permanece con neutropenia profunda y fiebre luego de al menos 72 hrs de tratamiento antimicrobiano adecuado.

En las últimas dos décadas se ha observado un cambio en la epidemiología de las infecciones en pacientes con neutropenia febril. Estas modificaciones han obedecido a diversos factores: nuevos tratamientos quimioterápicos, mayor intensidad y duración de la neutropenia, presión de selección creada por el uso de profilaxis antimicrobiana, mayor

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

uso de catéteres venosos centrales (CVCs), mayor número de procedimientos invasores y mayor tiempo de internación de los pacientes <sup>31,32</sup>. Durante la década del '80 se reportaba un predominio de infecciones causadas por bacilos gramnegativos (p. ej.: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*)<sup>31</sup>. Posteriormente se observó un descenso en la frecuencia de estos patógenos y un aumento relativo de las cocáceas grampositivas, las que en la actualidad tienen una frecuencia entre 45 y 70% de acuerdo a la serie considerada (p. ej.: *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* grupo viridans) <sup>31,32,33</sup>.

Debe considerarse además la emergencia de patógenos habituales pero con cambios en sus patrones de susceptibilidad a antimicrobianos, como *Enterococcus* spp resistentes a vancomicina, *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina y/o cefalosporinas de tercera generación, *S.* grupo viridans con resistencia a B-lactámicos y bacilos gramnegativos productores de B-lactamasas de espectro extendido, que afectan con frecuencia a pacientes con Neutropenia febril <sup>34-37</sup>. Las infecciones fúngicas han aumentado su frecuencia durante la última década en niños con Neutropenia Febril<sup>38</sup>. Éstas se presentan como infecciones secundarias y sólo 5% lo hace en el comienzo del episodio de Neutropenia Febril. *Candida* spp (p. ej.: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) son las prevalentes dentro de este grupo, seguido de *Aspergillus* spp (p. ej.: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*).

Los virus respiratorios, tales como virus respiratorio sincicial (VRS), influenza(Flu), adenovirus (ADV), parainfluenza (ParaFlu) y metapneumovirus humano (MPVH) afectan frecuentemente a los pacientes con Neutropenia Febril con un patrón estacional.

#### **1.4 Evaluación clínica al ingreso**

La evaluación clínica de ingreso es clave para tres aspectos: realizar una categorización de riesgo, detectar posibles focos de infección y orientar hacia la etiología del episodio.

La historia clínica cuidadosa y el examen físico concienzudo siguen siendo los pilares fundamentales del enfoque inicial; cualquier signo o síntoma se debe considerar de importancia, puesto que esta condición cursa con disminución en la capacidad para manifestar una respuesta inflamatoria.



El interrogatorio inicial debe contemplar diferentes aspectos como: tipo de enfermedad de base y Quimioterapia recibida; predicción del tiempo de neutropenia con participación activa del oncólogo pediatra tratante; infecciones padecidas antes de la consulta y/o hospitalizaciones previas; antecedentes epidemiológicos de enfermedades transmisibles; y profilaxis o tratamientos antimicrobianos recibidos.

Debido a que la reacción inflamatoria del niño con Neutropenia Febril es escasa o está ausente, el paciente no focaliza adecuadamente las infecciones; la presencia de fiebre por sí sola es un signo de alarma de infección<sup>39</sup>.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con Neutropenia Febril presentará foco clínico de infección, por lo que el examen físico debe ser exhaustivo en el aparato respiratorio, faringe, abdomen, zona de inserción de catéteres, piel y tejidos blandos, periné y genitales externos, y todas las áreas donde haya habido disrupción de la barrera de piel y mucosas. Alrededor de 15% de los pacientes presentan infecciones secundarias o superinfecciones. Usualmente son diagnosticadas dentro de los primeros 10 días del episodio de neutropenia febril y prevalecen las etiologías fúngicas<sup>40</sup>

Todos los niños con neutropenia febril deberán tener a su ingreso los siguientes exámenes complementarios: Hemograma completo con fórmula leucocitaria, Pruebas de función renal, Pruebas de función hepática, Proteína C reactiva (PCR) cuantitativa sérica, Procalcitonina y citoquina, Hemocultivos, Cultivo de catéter venoso central, Orina completa y urocultivo y Coprocultivo (en todos los pacientes que presenten diarrea o signos de enteritis).

Los estudios a solicitar en todo paciente con fiebre y neutropenia:

1. Hemograma completo con fórmula leucocitaria: La detección de un RAN  $< 500$  céls/mm<sup>3</sup>, recuento absoluto de monocitos (RAM)  $< 100$  céls/mm<sup>3</sup>, al igual que un recuento de plaquetas  $< 50.000$  céls/mm<sup>3</sup> son signos predictores de riesgo de infección y muerte. Estos parámetros se deben controlar al inicio y luego cada uno o dos días, según la condición y evolución del paciente. <sup>41-44</sup>

2. Pruebas de función renal: Los pacientes con antecedente de falla renal o aquellos que recibirán fármacos potencialmente nefrotóxicos deberán ser evaluados en su función renal.

3. Pruebas de función hepática: Se deberán solicitar en aquellos pacientes con compromiso sistémico o de alto riesgo.

4. Proteína C reactiva (PCR) cuantitativa sérica: Se ha demostrado que su elevación se correlaciona con la presencia de infección bacteriana. Aumenta a partir de las 8 horas de comenzada la infección y alcanza su máximo entre las 24 y 48 horas del comienzo de la misma. Una cifra mayor a 90 mg/L es un predictor significativo de infección bacteriana invasora (IBI)<sup>45</sup>. La proteína C reactiva (PCR) tiene una sensibilidad del 78% y una especificidad del 60% para diferenciar infecciones bacterianas de otras causas de respuesta inflamatoria sistémica.

5. Procalcitonina y citoquinas: Son marcadores sensibles para la predicción precoz de sepsis en niños con NF. Su elevación es precoz y permite la detección rápida de la infección sistémica. Tiene una sensibilidad del 85% y especificidad del 83%. Una procalcitonina superior a 2 ng/ml sugieren una infección grave y/o bacteriana en lugar de una causa viral o enfermedad inflamatoria. En la actualidad son técnicas que no se encuentran disponibles en todos los centros de atención de niños oncológicos. En una experiencia realizada en Chile, en 601 episodios de Neutropenia Febril en niños con cáncer, se vio que interleucina 8 (IL 8) > 200 pg/ml al ingreso y > 300 pg/ml a las 24 horas de evolución fue un buen predictor de sepsis, lo que no sucedió con procalcitonina<sup>45</sup>. Sería deseable la incorporación de IL 8 en los centros que atienden niños con cáncer, como un elemento más en la pesquisa temprana de los niños con sepsis.

6. Hemocultivos: En todos los niños con NF se recomienda tomar una serie de al menos dos hemocultivos periféricos, de punciones diferentes, separados cada uno de ellos por 20 minutos, y una serie de hemocultivos a través de cada lumen del CVC, en aquellos pacientes que lo tienen<sup>45</sup>.

7. Cultivo de catéter venoso central: Si el catéter fue extraído del paciente, se recomienda utilizar la técnica de Cleri modificado por Brun-Buisson et al<sup>49</sup>. Se extrae el dispositivo en forma séptica, se corta su punta y envía al laboratorio. Se considera significativo un desarrollo mayor de 1.000 ufc/ml. Para el diagnóstico de bacteriemia asociada a CVC presenta una sensibilidad de 97,5% y una especificidad de 88%<sup>46</sup>.

8. Orina completa y urocultivo: Se recomienda tomar en todo niño con Neutropenia Febril.

9. Coprocultivo: Deberá tomarse una muestra en todos los pacientes que presenten diarrea o signos de enteritis.

A continuación se describen los estudios a realizar en pacientes con sintomatología específica:

-En todo niño con sospecha de infección del Sistema Nervioso Central se deberá obtener una muestra de líquido cefalorraquídeo para la realización de estudio citoquímico, tinción de Gram, cultivo, detección de antígenos (técnica de látex) y detección de ADN de diferentes microorganismos (reacción de polimerasa en cadena (RPC) para la detección de VHS o enterovirus).

-En caso de lesiones cutáneas (vesículas, úlceras, pústulas, nódulos) se recomienda la obtención de una biopsia y el estudio por anatomía patológica, microbiología y biología molecular.

-En todo paciente con síntomas respiratorios se realizará estudio por imágenes y búsqueda de virus respiratorios.

En relación a los estudios por imágenes se solicitan:

1. Radiografía: La radiografía de tórax para el diagnóstico de infección respiratoria baja tiene poca sensibilidad. Pese a esto, y dada la disponibilidad global de este examen en todos los niveles de salud, se recomienda indicar radiografía de tórax en caso que el paciente presente signos y/o síntomas de la vía respiratoria baja y en el comienzo del episodio de NF. La radiografía simple de abdomen es un estudio inespecífico que sólo

arroja resultados positivos en casos de enteritis neutropénica, donde suele observarse distensión de las asas intestinales y neumatosis, por lo que su indicación es sólo en pacientes con clínica sugerente de enteritis.

2. Ecografía: método diagnóstico de utilidad cuando el paciente presenta signos sugerentes de enteritis neutropénica (dolor abdominal, distensión, diarrea y/o vómitos). Un engrosamiento > 5 mm es considerado anormal y contribuye al diagnóstico, y un engrosamiento > 10 mm se relaciona con mayor mortalidad<sup>47</sup>.

3. Ecocardiografía: Se indica en pacientes con sospecha de endocarditis, y en todos los que tienen infección relacionada a CVC. Particularmente importante es en pacientes con bacteriemia o fungemia, en búsqueda de focos secundarios.

4. Tomografía axial computada (TAC): prueba diagnóstica más adecuada para el diagnóstico de las infecciones pulmonares bajas. Los patrones tomográficos más frecuentemente encontrados son consolidación focal o segmentaria, nódulos, imagen en “vidrio esmerilado” o la combinación de ellos. La TAC de tórax juega un rol fundamental en el diagnóstico de la infección pulmonar por *Aspergillus spp.* Se suelen observar nódulos rodeados de un halo en “vidrio esmerilado” (signo del halo), opacidad pleural o áreas de consolidación. La TAC de senos paranasales es de suma utilidad en pacientes con sospecha de sinusitis fúngica. La TAC de abdomen es también el método de elección para el diagnóstico de la candidiasis hepato-esplénica<sup>48</sup>.

5. Resonancia magnética (RM): Su principal utilidad es para el seguimiento de los pacientes con candidiasis diseminada crónica.

### **1.5 Categorización de riesgo al ingreso**

Se ha intentado definir mediante parámetros objetivos, qué factores predicen la probabilidad de estar cursando con una infección bacteriana invasiva en el contexto de un episodio de neutropenia febril. La categorización en grupos de riesgo ha permitido implementar estrategias de manejo selectivo más conservadoras para los episodios de bajo riesgo.

Se han desarrollado estudios colaborativos, prospectivos, multicéntricos con el objeto de crear un modelo predictor de riesgo y para validarlo. En un estudio reciente, Paganini y colaboradores validaron una nueva escala de predicción de la mortalidad basada en los siguientes factores de riesgo: malignidad en estadio avanzado, presencia de enfermedades asociadas y bacteriemia; la sensibilidad fue del 100% y la especificidad, 84%.

Santolaya y colaboradores usaron un modelo de predicción en el que la PCR por encima de 90 mg/L, la hipotensión, la recaída de leucemia linfocítica aguda (LLA), las plaquetas por debajo de 50.000/ $\mu$ L y la quimioterapia reciente fueron predictores fuertes de infección bacteriana invasiva.<sup>7</sup>

Riesgo de bacteriemia, infección bacteriana significativa o invasora: En Chile, se desarrolló un estudio con el objeto de crear un modelo predictor de riesgo donde se identificaron cinco variables al momento de una primera consulta, que en forma independiente están asociadas a un riesgo significativamente mayor de infección bacteriana invasiva: concentración de PCR sérica  $> 90$  mg/L, hipotensión arterial, leucemia en recaída, recuento de plaquetas  $< 50.000$  céls/ $\text{mm}^3$  e intervalo entre el término del último ciclo de QT y el inicio de la fiebre  $< 7$  días<sup>49</sup>.

La cantidad de factores de riesgo ya mencionados es directamente proporcional a la probabilidad de sufrir complicaciones, así: la probabilidad de infección bacteriana invasora (IBI) es 2% si al ingreso no hay ninguno de estos factores de riesgo; 17% si hay uno solo y 48-100% si hay dos o más.

Riesgo de sepsis: realizó un estudio que propuso un modelo de predicción de riesgo de sepsis en base a: la edad de los niños ( $> 12$  años), más las determinaciones de PCR cuantitativa ( $> 90$  mg/L) y de IL 8 ( $> 300$  pg/mL).

Riesgo de mortalidad: La mortalidad asociada a NF es del orden de 2 a 3% en niños, siendo mayor en los pacientes con episodios de NF de alto riesgo. En un estudio retrospectivo de 12.446 fichas clínicas de pacientes bajo 21 años de edad que evaluó datos de egreso de hospitales de Estados Unidos de América con diagnóstico de cáncer o

de neutropenia febril, se reportó una mortalidad de 3% y los factores de riesgo asociados a esta fueron: edad < de un año o > 12 años, tipo de cáncer (leucemia mieloide y segundo cáncer), presencia de bacteriemia o sepsis, presencia de hipotensión arterial, de neumonía. En el año 2007 se publicaron dos estudios prospectivos provenientes de América Latina, con el objetivo de identificar factores de riesgo asociados a mortalidad en niños con cáncer; ambos reportaron una mortalidad por NF de 2,5%. Uno de estos estudios, realizado en Argentina, identificó en una población de 714 episodios, tres factores: enfermedad de base avanzada, co-morbilidad y presencia de bacteriemia<sup>50</sup>.

### **1.6 Tratamiento anti-infeccioso empírico inicial**

Las decisiones sobre la terapia antibacteriana empírica inicial en el paciente con episodios de neutropenia febril se deben basar en tres factores principales: categorización del episodio en cuanto a riesgo, manifestaciones clínicas que orienten hacia una determinada localización de la infección, y estadísticas microbiológicas de cada institución hospitalaria. El manejo terapéutico tradicional del niño con cáncer, neutropenia y fiebre, en los últimos 20 años, se ha basado en la hospitalización y administración intravenosa de antibióticos de amplio espectro en forma empírica, esta conducta agresiva se basó en que aproximadamente 1/3 de los episodios de neutropenia febril en estos niños cursaban con bacteremia, y otro 30% con infecciones bacterianas de distinta localización, todas ellas con una mortalidad global cercana a 10% y con una importante morbilidad<sup>51-53</sup>.

Esta estrategia de manejo agresivo para todos los pacientes con neutropenia y fiebre es, a la luz de los conocimientos actuales, adecuada para un grupo de ellos, pero inapropiada para un grupo importante de los mismos. Considerando que las hospitalizaciones prolongadas y el uso de antimicrobianos de amplio espectro trae por consecuencia numerosos efectos adversos como la propia toxicidad de los antimicrobianos, emergencia de cepas resistentes, infecciones intrahospitalarias, deterioro de la calidad de vida, consecuencias sobre la vida familiar y un costo elevado para el paciente y el hospital<sup>5-52</sup>.

La práctica usual de tratamiento de los pacientes con neutropenia febril incluye la evaluación clínica completa con el fin de clasificarlos según el riesgo de infección, y los estudios microbiológicos que permitan identificar un posible agente etiológico, lo cual es

de gran valor en el momento de elegir la terapia antimicrobiana más adecuada. A pesar de muchos estudios aún no existe un régimen adoptado en todo el mundo para el tratamiento de 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.<sup>12</sup>

En cuanto al manejo ambulatorio, existen numerosas publicaciones que revisan el tema<sup>15-22</sup>, pero hay pocos estudios clínicos de tratamiento ambulatorio en niños. Uno de ellos realizado por Kaplinski y cols, en Israel es un estudio clínico no randomizado, que describe el manejo de 50 episodios de neutropenia y fiebre con ceftriaxona como monoterapia, en niños que al momento de su ingreso no presentaron deshidratación, hipotensión, ni evidencias de infección de catéter. El resultado de este trabajo mostró una evolución favorable en 41/50 episodios y necesidad de readmisión por complicaciones en 9/50<sup>19</sup>. Otro estudio, publicado por Mustafa y cols corresponde a una experiencia piloto realizada por 19 niños con episodios de neutropenia y fiebre de bajo riesgo según criterios establecidos por el grupo de Buchanan y cols en su amplia experiencia en el alta precoz de pacientes con neutropenia y fiebre<sup>15</sup>. Solo 1/19 pacientes en este grupo debió ser hospitalizado por una evolución desfavorable<sup>24</sup>. Un siguiente trabajo, realizado por Preis y cols propuso un esquema de tratamiento con ceftriaxona como monoterapia o en combinación con teicoplanina en 64 niños con neutropenia y fiebre catalogados como de bajo riesgo de infección bacteriana invasora (IBI)<sup>26</sup>. Petrilli y cols, reportaron recientemente el uso ambulatorio de ciprofloxacino oral versus ceftriaxona IV en 116 episodios de neutropenia y fiebre (NI) de bajo riesgo en 70 niños con cáncer, definiendo como episodios de bajo riesgo aquellos que se presentaron en pacientes con tumores sólidos y linfomas no Hodgkin grado I/II. El porcentaje de reingreso fue de 7 vs 4% (P=NS)<sup>20</sup>.

Los niños con neutropenia febril deben recibir tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y bactericida en forma rápida. Todos los pacientes con episodios categorizados como de alto riesgo deben hospitalizarse y recibir antimicrobianos por vía intravenosa.

a) Pacientes con episodio de alto riesgo

*Monoterapia:* Las cefalosporinas de tercera o cuarta generación con acción antipseudomónica (ceftazidima y cefepime), los carbapenémicos (imipenem o

meropenem) y las penicilinas anti-pseudomónicas (piperacilina/tazobactam o ticarcilina/ácido clavulánico) han sido igualmente efectivas para el tratamiento de los episodios de neutropenia febril que los tratamientos combinados con aminoglucósidos. Se recomienda el uso de carbapenémicos como monoterapia en las siguientes situaciones: enteritis neutropénica, sepsis de origen abdominal, infección por *Bacillus cereus*, administración parenteral de alguna cefalosporina de tercera generación los siete días previos. Los aminoglucósidos no se recomiendan para ser utilizados como monoterapia<sup>51</sup>

*Tratamiento combinado (B-lactámico más aminoglucósido):* La combinación de un betalactámico de amplio espectro con un aminoglucósido (amikacina o tobramicina) han sido los regímenes recomendados. Tiene la ventaja de ampliar el espectro antibacteriano, poseer un rápido efecto bactericida y reducir la emergencia de cepas resistentes a antimicrobianos durante el tratamiento<sup>51</sup>

*Tratamiento combinado con terapia anti cocáceas grampositivas (B-lactámicos o glucopéptidos):* El uso de glucopéptidos (vancomicina o teicoplanina) en niños con NF debe estar limitado a indicaciones específicas, debido a la posibilidad de emergencia de microorganismos resistentes a vancomicina. En algunas regiones se ha producido en la actualidad la emergencia de infecciones causada por *S. aureus* resistente a meticilina, proveniente de la comunidad, cuyo tratamiento de elección es vancomicina, considerando que la tasa de resistencia a clindamicina de estas cepas en niños con cáncer supera el 30%. La vancomicina se utilizará en:

- Pacientes con sospecha clínica de infección asociada a CVC
- Infección de piel y tejidos blandos en regiones geográficas donde exista una tasa de *S. aureus* resistente a meticilina de la comunidad mayor a 15%.
- Infección osteo-articular
- Infección en los últimos 3 meses por *S. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación.
- Evidencia de sepsis y bacteremia por cocáceas grampositivas, previo a conocer la identificación final y la susceptibilidad de la cepa.<sup>52</sup>



b) Pacientes con episodio de bajo riesgo

Se recomienda tratamiento con ceftriaxona sola o más amikacina. No se recomienda el uso empírico de cefalosporinas ni penicilinas con acción anti-pseudomónica, ya que el riesgo de padecer una infección por *P. aeruginosa* en estos pacientes es extremadamente bajo, menor a 5%. Igualmente puede contemplarse como alternativa el uso de una cefalosporina de cuarta generación (cefepime) como monoterapia. No se recomienda el uso de carbapenémicos. Los pacientes de bajo riesgo deben revalorarse a las 24 horas de haber comenzado el tratamiento parenteral. De persistir con criterios de bajo riesgo podrá rotarse el tratamiento a la vía oral (cefixima, acetil-cefuroxima o ciprofloxacina) y completar el tratamiento en esta modalidad.

Los pacientes con leucemia de reciente diagnóstico, sin haber recibido aún tratamiento quimioterápico, pueden presentar blastos en la sangre periférica. Aunque estos niños no cumplan estrictamente con la definición de neutropenia, el tratamiento antimicrobiano empírico debe iniciarse ante la presencia de fiebre, foco clínico y/o signos de sepsis. Es necesario enfatizar que los criterios de alto y bajo riesgo han sido validados para los episodios de NF post quimioterapia.

Debe realizarse cobertura antimicrobiana frente a *S. aureus* resistente a meticilina y *P. aeruginosa* cuando exista fuerte sospecha de infección asociada al CVC<sup>52</sup>.

### 1.7 Seguimiento del paciente con neutropenia febril

Todos los niños que cursan con NF deben ser evaluados en forma diaria hasta que el RAN sea  $>500$  cels/mm<sup>3</sup> y se encuentren sin fiebre. La evolución se catalogará en base al control de diferentes variables: control de estado general, curva térmica, estado hemodinámico y hallazgos al examen físico. La medición de PCR sérica es recomendable en los primeros tres días en forma diaria. El RAN y el RAM, así como el recuento de plaquetas, se realizará en general dos veces por semana hasta que la cifra de RAN sea  $> 500$  cels/mm<sup>3</sup>, la de RAM  $> 100$  cels/mm<sup>3</sup> y la de plaquetas  $> 50,000$  cels/mm<sup>3</sup>. Considerar además los resultados microbiológicos para los ajustes de la terapia antimicrobiana.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Para los episodios de alto riesgo, la primera evaluación se realiza luego de 72 horas de terapia antimicrobiana (4º día). En caso de que la evolución clínica haya sido favorable y no se hayan aislado cocáceas grampositivas o *P. aeruginosa* en los hemocultivos se sugiere el retiro de la cobertura con glucopéptidos o antimicrobianos pseudomónicos si hubieran sido indicados al ingreso. La terapia antimicrobiana se extenderá hasta que el niño esté al menos 48 horas afebril y con un RAN en ascenso (preferentemente >500 cels/mm<sup>3</sup>) por dos días consecutivos, completando al menos 7 días de tratamiento. Los pacientes con episodios de bajo riesgo deben revalorarse las 24 hrs de haber comenzado el tratamiento parenteral, con el fin de confirmar su categorización como episodio de bajo riesgo. Para esto se requiere un examen clínico detallado y la determinación de una segunda medición de PCR cuantitativa. Los niños que cursan episodios de bajo riesgo, sin foco de infección, recibirán el tratamiento hasta permanecer 24 hrs sin fiebre y tener RAN en ascenso, siempre con una cifra >100 cels/mm<sup>3</sup>.

El riesgo de enfermedad fúngica invasiva es mayor en los pacientes con leucemia mieloblástica aguda, aquellos con neutropenia prolongada y profunda que reciben terapia antibacteriana de amplio espectro, pacientes con daño de la mucosa oral y presencia de lesiones en la piel, niños residentes en regiones endémicas de ciertas especies de hongos, pacientes portadores de CVC, niños con un proceso febril nuevo durante la recuperación de la neutropenia con imágenes parenquimatosas sospechosas de una EFI en pulmones, senos paranasales, hígado, bazo, riñones y SNC. Las causas más frecuentes de enfermedad fúngica invasiva son *Candida spp* y *Aspergillus spp*. El antifúngico más asequible, con adecuado perfil de actividad contra candida es anfotericina B deoxicolato, cuya limitación es su nefrotoxicidad. Otra opción es fluconazol, excepto en pacientes que lo hayan recibido previamente como profilaxis, por la eventual aparición de especies de *Candida* resistentes (*C. krusei* o *C. glabrata*). Otros agentes eficaces para terapia empírica de EFI son voriconazol. Si se sospecha que tiene aspergilosis, el antifúngico de elección es el voriconazol. Si se inició uso empírico de antifúngicos y no se logra demostrar una EFI el tratamiento será suspendido luego de terminar esta búsqueda, con un máximo de 14 días<sup>53</sup>.

Las razones para modificar el tratamiento antibiótico empírico inicial incluyen:

Deterioro de signos vitales, como la presión arterial, ventilación. Desarrollo de nuevos focos clínicos de infección o progresión de los ya existentes en presencia de neutropenia continua, Persistencia de un patógeno a pesar de la terapia antimicrobiana. Patógeno resistente in vitro identificado en el cultivo inicial y en ausencia de mejoría clínica. Aislamiento de nuevo patógeno durante la terapia. Presencia de nuevos episodios febriles. Fiebre inexplicada por más de cinco días. Efectos secundarios atribuidos a la terapia empírica <sup>36</sup>.



## 2. METODOLOGÍA

### 2.1 Justificación

Es urgente contar con unificación en el manejo de niños con cáncer, neutropenia y fiebre sin foco infeccioso evidente basado en fundamentos científicos como lo es la estratificación de riesgo de infección bacteriana grave.

### 2.2 Planteamiento del problema

En los niños con cáncer, neutropenia y fiebre existen varias alternativas para iniciar un manejo empírico cuando no existe un foco infeccioso evidente, por lo que nos encontramos ante esquemas de antibióticos diferentes en estos niños y es necesario unificar criterio de manejo en base a estratificación de riesgo de probable infección bacteriana.

### 2.3 Hipótesis

La terapia antimicrobiana en niños con cáncer, neutropenia y fiebre sin foco infeccioso evidente contribuye al uso racional de antibióticos en estos pacientes.

### 2.4 Objetivos

- Objetivo general: Lograr el uso racional de antimicrobianos en niños con cáncer, neutropenia y fiebre.
  
- Objetivos particulares:
  - a) Estratificar el riesgo de infección bacteriana invasora de acuerdo al número de factores de riesgo presentes en cada paciente y decidir esquema de antimicrobianos en base a ello.

b) Conocer días de estancia hospitalaria y evolución clínica de acuerdo a la estratificación.

c) Identificar agentes etiológicos y sensibilidad en los cultivos tomados al ingreso de estos pacientes y relacionar tipo de germen con estratificación al ingreso y comparar sensibilidad con los esquemas antimicrobianos propuestos.

d) Conocer porcentaje de apego a las guías de manejo de acuerdo a estratificación de riesgo.



### 3. MATERIAL PACIENTES Y MÉTODOS

#### **3.1 Tipo y diseño de estudio**

Estudio observacional, prospectivo y longitudinal

#### **3.2 Tamaño de la muestra**

No es necesario calcular tamaño de muestra. El muestreo utilizado es no probabilístico, por conveniencia ingresando al estudio el 100% de los pacientes con fiebre y neutropenia durante el tiempo de estudio.

#### **3.3 Criterios de inclusión**

Niños con cáncer, neutropenia y fiebre que ingresen al Centenario Hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes, Ags., en el período comprendido de noviembre de 2012 a noviembre de 2013 .

#### **3.4 Criterios de exclusión**

Niños a los que no se le haya realizado la estratificación de riesgo para infección bacteriana grave.

#### **3.5 Criterios de eliminación**

No habrá pacientes eliminados. Es un estudio prospectivo, y se ingresará al estudio el 100% de los pacientes con criterios de inclusión.

#### **3.6 Descripción de variables**

**Variable dependiente:** Estratificación como bajo o alto riesgo de infección bacteriana.

#### **a) Variables independientes:**

Edad >12 años

Tipo de cáncer: Leucemia, enfermedad de base en inducción, recaída o segundo tumor

Intervalo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre <7días

Fiebre >39°C axilar

Signos clínicos de sepsis

Compromiso respiratorio y/o intestinal

Co-morbilidad asociada

RAN  $\leq$  100 céls/mm<sup>3</sup>

RAM  $\leq$  100 céls/mm<sup>3</sup>

Recuento de plaquetas  $\leq$  50,000 céls/mm<sup>3</sup>

Proteína C reactiva  $\geq$  9mg/dl

Presencia de bacteriemia

Procalcitonina > 2ng/ml

### **3.7 Captación de la información**

Se anotará en las hojas diseñadas para este fin una vez teniendo los resultados de laboratorio, para conocer el puntaje y riesgo de infección bacteriana grave. Se dará seguimiento hospitalario para valorar evolución clínica, vigilancia de cultivos enviados a bacteriología y consignar el motivo de egreso hospitalario por mejoría o defunción.

### **3.8 Análisis estadístico**

Se realizó estadística descriptiva:

-Medidas de tendencia central: media.

-Medidas de dispersión: desviación estándar

-Tablas de frecuencias para variables nominales y categóricas

-Gráficas de análisis univariados y bivariados

## 4. RESULTADOS

Durante el periodo de tiempo estudiado fueron ingresados y analizados 40 niños con cáncer, fiebre y neutropenia, de los cuales 21 casos correspondieron a sexo masculino (52.5%) y 19 casos a sexo femenino (47.5%). (Grafica 1)

La edad media fue de 8 años  $\pm$  4.30. (Gráfica 2), el tipo de cáncer más frecuente encontrado en este tipo de pacientes fue la Leucemia Linfocítica aguda con 72.5% (29 casos), le siguen tumores sólidos como Hepatoblastoma con 12.5% (5 casos), Osteosarcoma 10% (4 casos), Linfoma No Hodgkin 2.5% ( 1 caso) e Histiocitosis 2.5% (1 caso reportado). (Gráfica 3)

La fase de tratamiento en la que se encontró la mayoría de los pacientes fue la fase de mantenimiento en 21 casos (52%). (Gráfica 4), un 67% de los pacientes con fiebre y neutropenia presentó signos clínicos de sepsis (27 casos), (Gráfica 5). En relación a la estratificación de riesgo un 87.5% se categorizó como de alto riesgo (35 casos) y un 12.5% como bajo riesgo (5 casos). (Grafica 6)

Los pacientes estratificados de alto riesgo tuvieron un tiempo media de hospitalización de  $9.68 \pm 4.5$ , (Tabla 6). Los pacientes de bajo riesgo tuvieron una media de hospitalización de  $6.34 \pm 3.1$  (Tabla 6).

En la Tabla 7, se observa el número de pacientes ingresados a UCIP con fiebre y Neutropenia procedentes de Urgencias Pediátricas, y se muestra una disminución del número de ingresos en nuestro año de estudio respecto a años previos.

De 40 casos reportados, sólo 4 pacientes tuvieron ingreso a UCIP de los cuales la estancia mínima fue de 2 días (por defunción) y máxima de 11 días. (Gráfica 7).

Las principales factores de riesgo asociados a riesgo de infección bacteriana fueron la presencia de fiebre en el 100% de los casos, RAN y RAM  $<100$  cels con 75% y plaquetas  $<50,000$  un 72.5% de los casos (Gráfica 8).



De los 40 casos ingresados por fiebre y neutropenia, 80% no presentaron desarrollo de cultivos (32 casos); en 15% (8 casos) se logró aislar microorganismos, 2 en urocultivo y 6 en hemocultivo periférico al momento del ingreso. (Gráfica 9).

Se puede observar un predominio de bacilos Gram negativas en 75 %, seguido de bacterias Gram positivas (12.5%), Cándida solo estuvo presente en un aislamiento. (Gráfica 11).

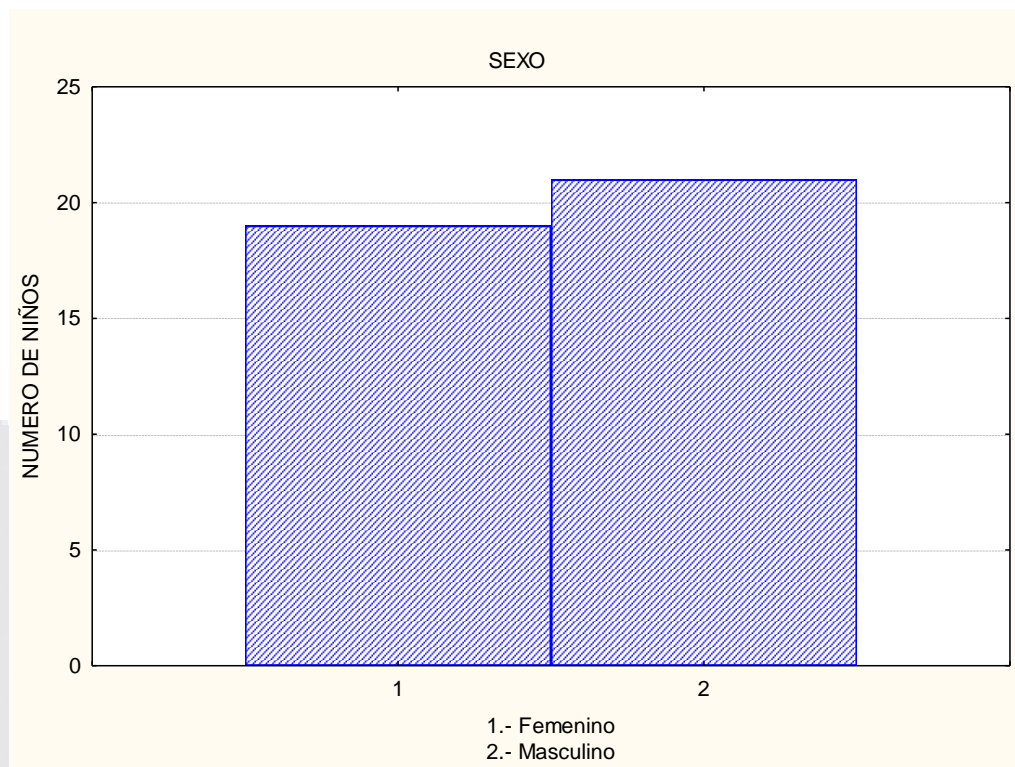
Todos los microorganismos aislados fueron pertenecientes a pacientes estratificados en alto riesgo a los cuales se les dio el manejo inicial descrito en las guías y el cual fue adecuado para el germen aislado. (Tabla 10).

El patrón de susceptibilidad antimicrobiana para *klebsiella* (principal bacteria gram negativa aislada) fue para cefalosporinas de tercera generación, le siguen *Pseudomonas aeruginosa* que fue sensible a Ceftazidima. (Tabla 10).

Solo 5% de los pacientes evolucionaron a Choque séptico, 3 casos presentaron defunción (2 por choque séptico y 1 por falla hepática) (Gráfica 12).

La condición de egreso fue por mejoría en el 92.5% de los casos. (Gráfica 13).

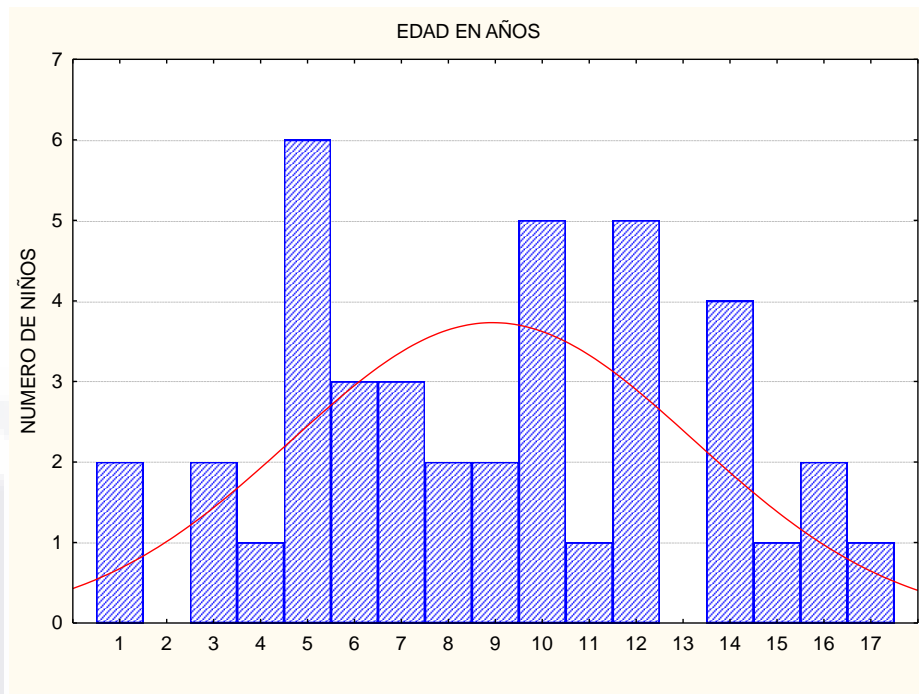
El porcentaje de apego a las guías de manejo establecidas en pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia fue de 100% (Gráfica 14).



Gráfica 1. Distribución por sexo de niños con cáncer, fiebre y neutropenia.

Tabla 1. Frecuencias: Sexo.

	Casos	Porcentaje
<b>Femenino</b>	19	47.5
<b>Masculino</b>	21	52.5
<b>Suma</b>	40	100.0



Gráfica 2. Distribución por edad en niños con cáncer, fiebre y neutropenia.

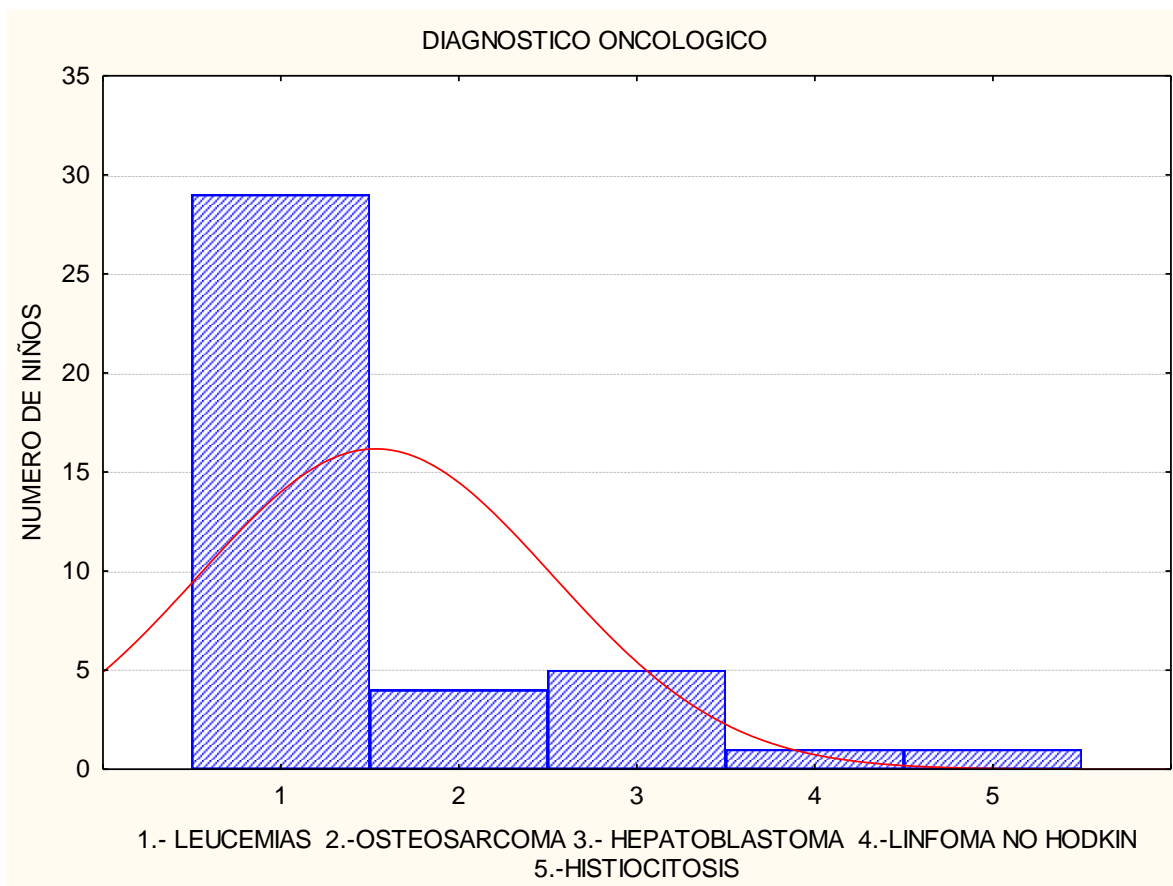
Tabla 2.1 Edad en años.

Estadística Descriptiva					
	MEDIA	Desv. Estand	Minima	Maxima	N
EDAD EN AÑOS	8.88	4.30	0.41	17.00	40

Tabla 2.2 Frecuencias: edad en años.

TABLA DE FRECUENCIAS: EDAD EN AÑOS

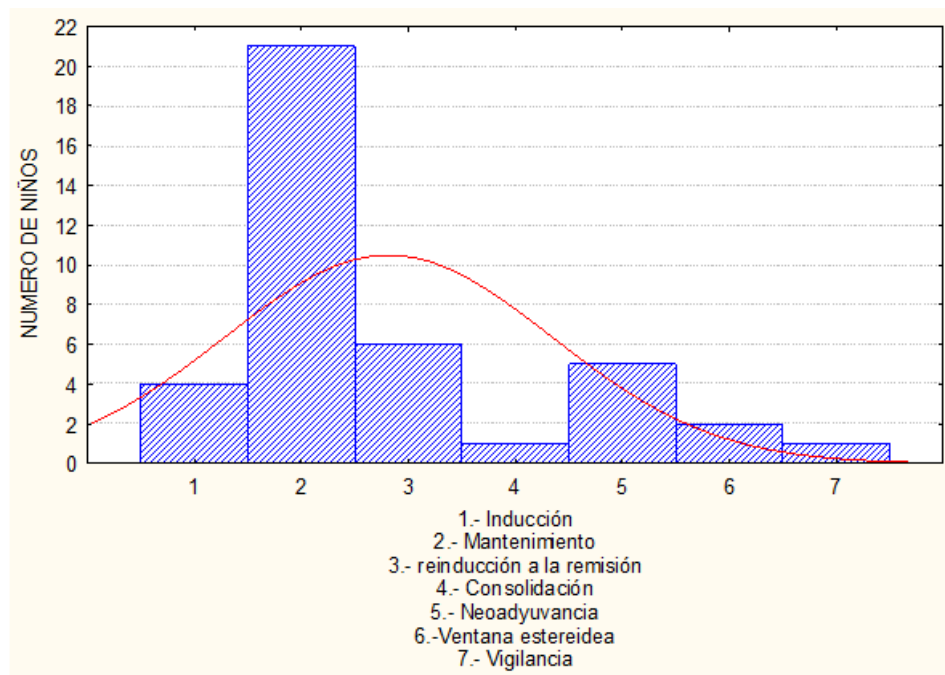
	Casos	Porcentaje
5 meses	1	2.50
1	1	2.50
3	2	5.00
4	1	2.50
5	6	15.00
6	3	7.50
7	3	7.50
8	2	5.00
9	2	5.00
10	5	12.50
11	1	2.50
12	5	12.50
14	4	10.00
15	1	2.50
16	2	5.00
17	1	2.50
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100.0</b>



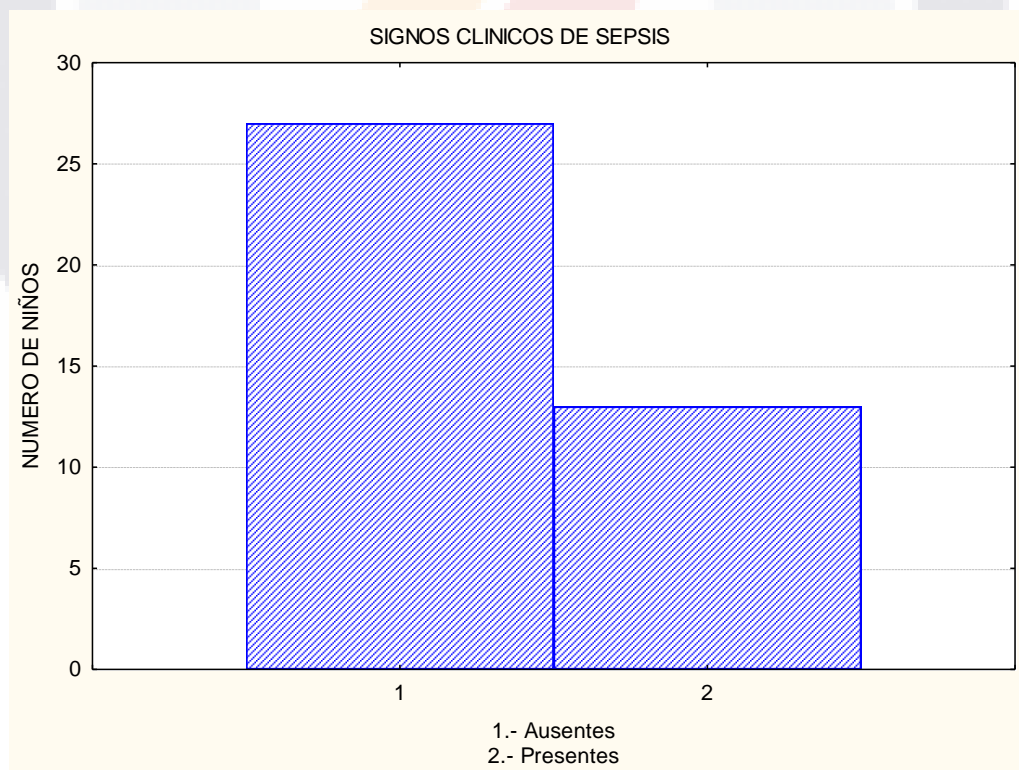
**Gráfica 3. Distribución de tipo de cáncer en pacientes con fiebre y neutropenia.**

**Tabla 3. Diagnóstico oncológico.**

	Casos	Porcentaje
<b>Leucemias</b>	29	72.50
<b>Osteosarcoma</b>	4	10.00
<b>Hepatoblastoma</b>	5	12.50
<b>Linfoma no Hodgkin</b>	1	2.500
<b>Histiocitosis</b>	1	2.500
<b>Total</b>	40	100.0



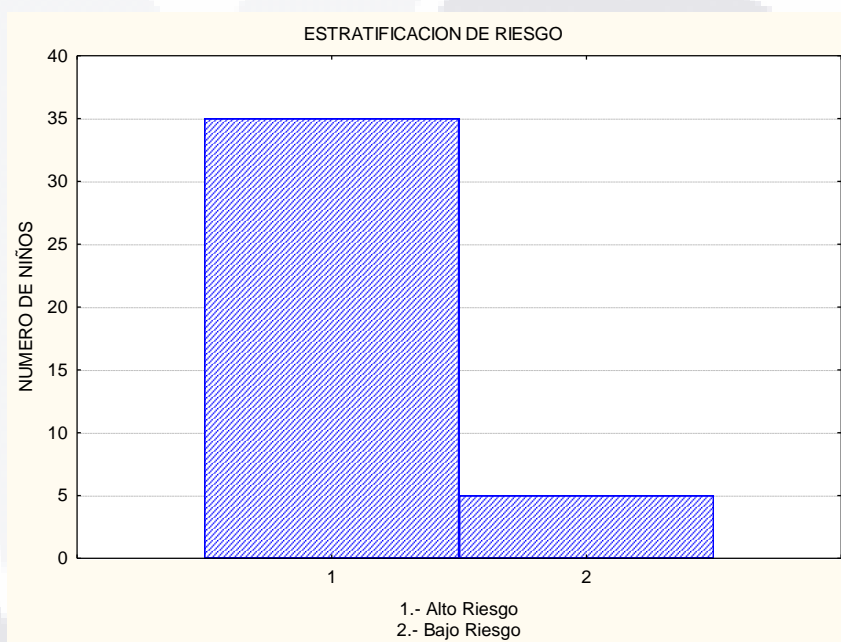
Gráfica 4. Fases de tratamiento en niños con cáncer, fiebre y neutropenia.



Gráfica 5. Signos clínicos de sepsis en pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia.

**Tabla 4. Signos clínicos de sepsis.**

	<b>Casos</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>1</b>	27	67.50
<b>2</b>	13	32.50
<b>Total</b>	40	100



**Gráfica 6. Estratificación del paciente con cáncer, fiebre y neutropenia.**

**Tabla 5. Estratificación de riesgo.**

	<b>Casos</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>ALTO RIESGO</b>	35	87.50
<b>BAJO RIESGO</b>	5	12.50
<b>Total</b>	40	100.0

**Tabla 6. Distribución de días de estancia hospitalaria.**

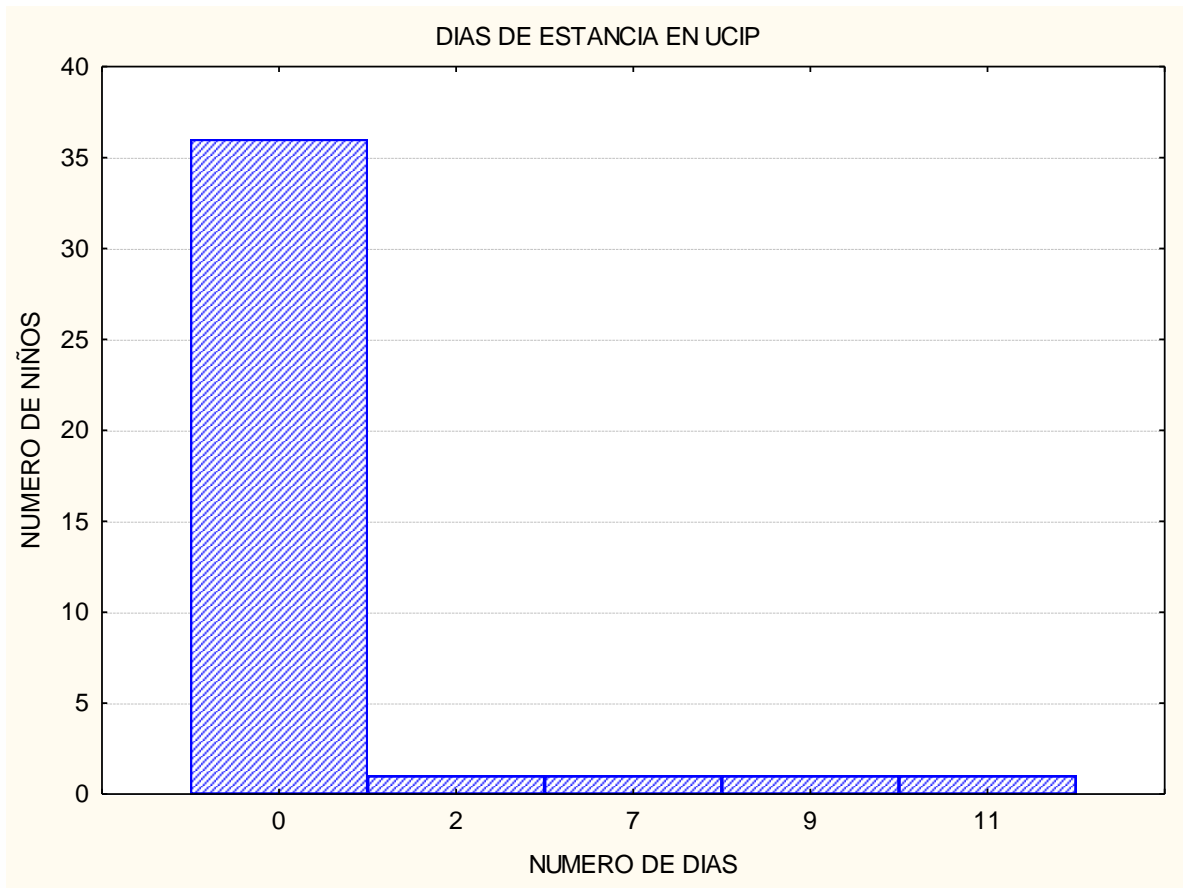
	<b>MEDIA</b>	<b>DESV. ESTANDAR</b>	<b>MINIMA</b>	<b>MAXIMA</b>	<b>CASOS</b>
<b>ALTO RIESGO</b>	9.68	4.51	4.00	21.00	35

	<b>MEDIA</b>	<b>DESV. ESTANDAR</b>	<b>MINIMA</b>	<b>MAXIMA</b>	<b>CASOS</b>
<b>BAJO RIESGO</b>	6.34	3.12	4.00	21.00	5

**Tabla 7. Ingresos a UCIP por fiebre y neutropenia.**

<b>INGRESOS A UCIP POR FIEBRE Y NEUTROPENIA</b>	
2007	16
2008	7
2009	11
2010	11
2011	8

<b>INGRESOS A UCIP POR FIEBRE Y NEUTROPENIA DURANTE EL PROTOCOLO</b>	
2012	4

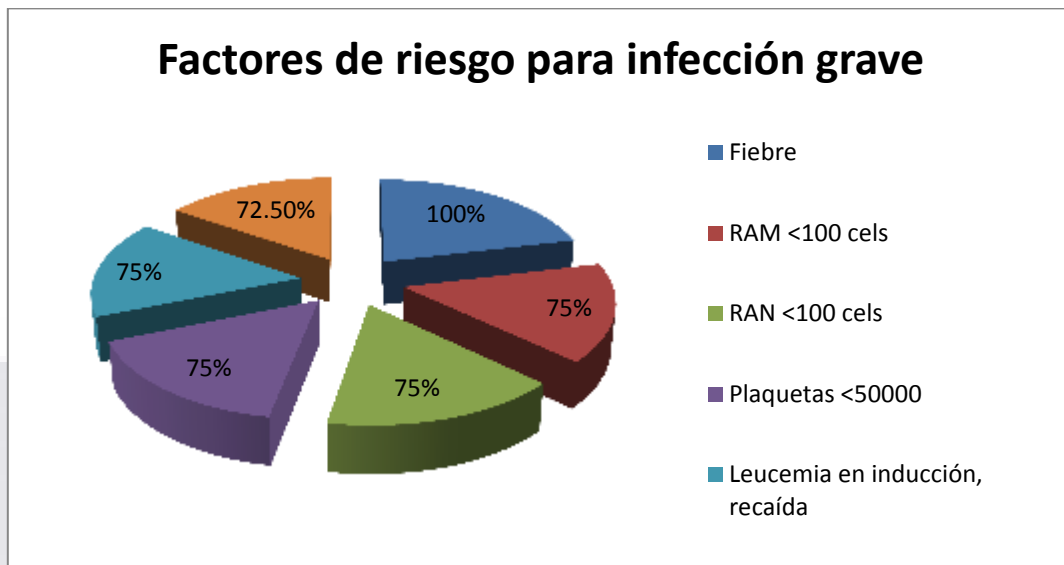


Gráfica 7. Días de estancia hospitalaria en UCIP.

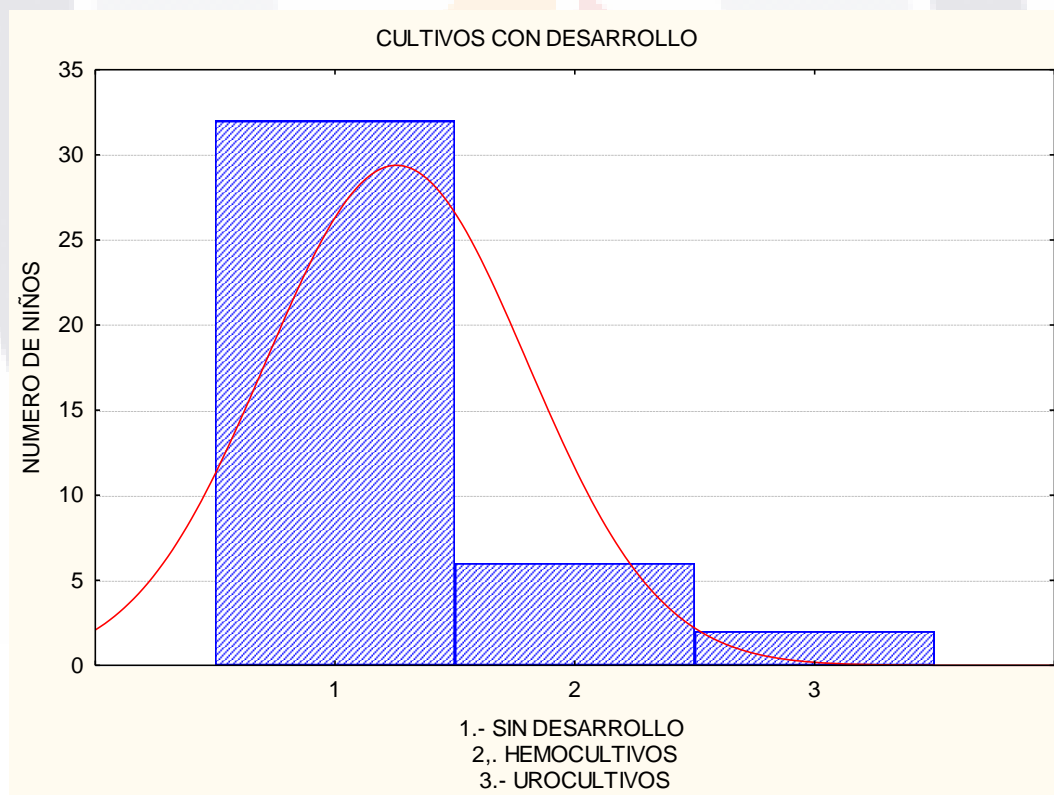
Tabla 8. Días de estancia en UCIP.

Número de días	Casos	Porcentaje
0	36	90.00
2	1	2.50
7	1	2.50
9	1	2.50
11	1	2.50
<b>TOTAL</b>	40	100.0





Gráfica 8. Principales factores de riesgo asociados a infección grave.



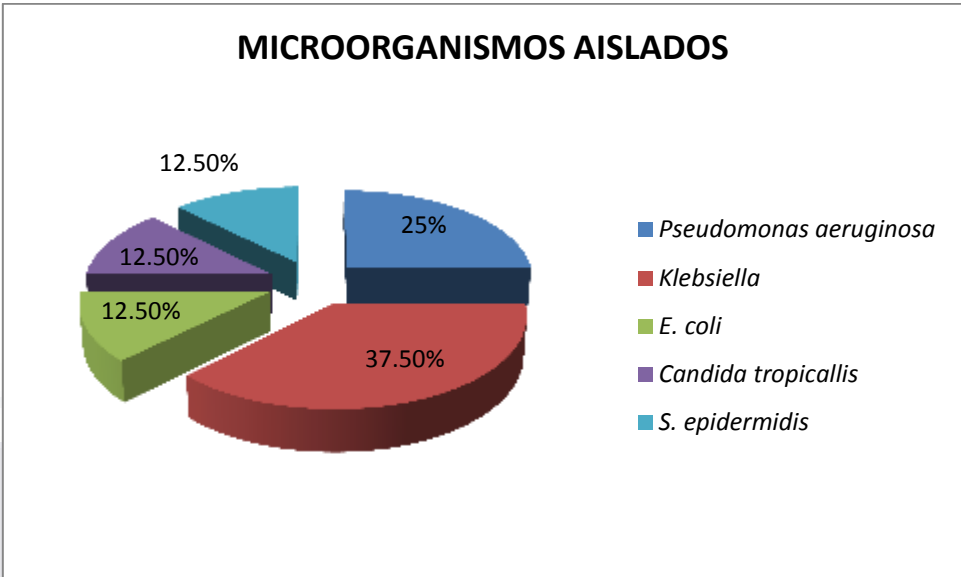
Gráfica 9. Desarrollo de cultivos en pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia.

Tabla 9. Cultivos con desarrollo.

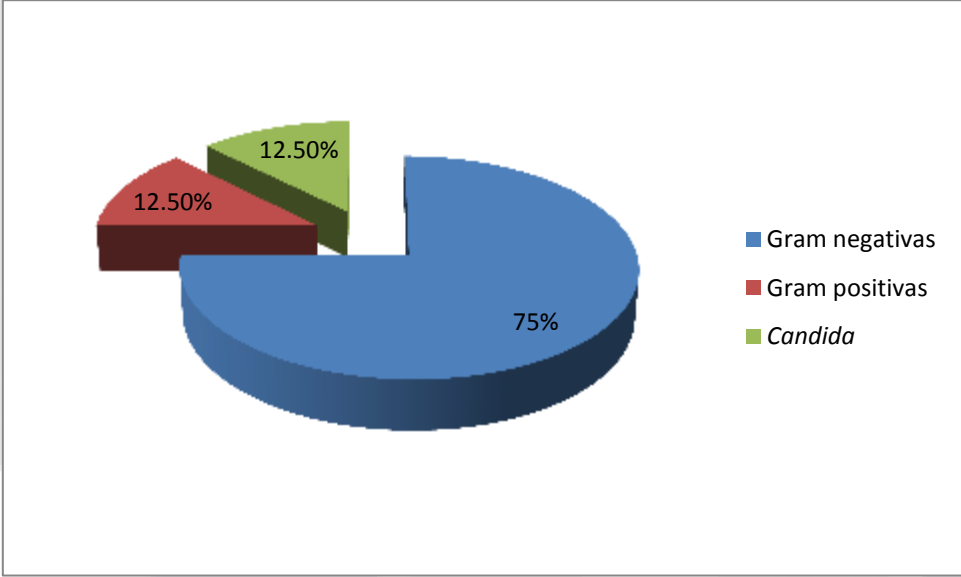
	Casos	Porcentaje
1	32	80.00
2	6	15.00
3	2	5.00
<b>Total</b>	40	100.0

Tabla 10. Relación de agentes etiológicos y sensibilidad en los cultivos tomados al ingreso y comparación con la sensibilidad de esquemas antimicrobianos propuestos.

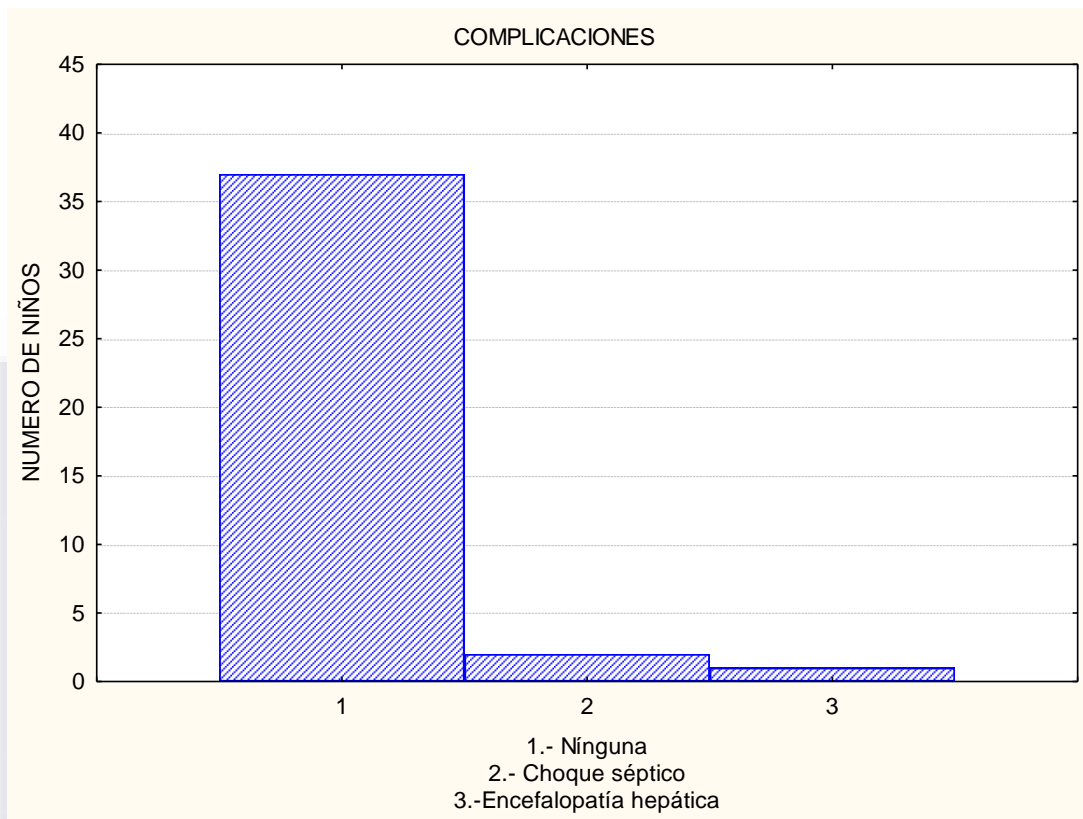
CULTIVO	GERMEN	SENSIBILIDAD	ESTRATIFICACION	TRATAMIENTO EMPLEADO
Urocultivo	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Amikacina Ceftazidima	Alto riesgo	Ceftazidima- dicloxacilina
Hemocultivo	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vancomicina Dicloxacilina Clindamicina	Alto riesgo	Cefepime Dicloxacilina Amikacina
Urocultivo	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ceftriaxona Ciprofloxacino Meropenem	Alto riesgo	Vancomicina Meropenem
Hemocultivo	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima Ciprofloxacino	Alto riesgo	Ceftazidima- Dicloxacilina
Hemocultivo	<i>Candida tropicalis</i>	Fluconazol Voriconazol	Alto riesgo	Vancomicina- Meropenem- Fluconazol
Hemocultivo	<i>E. coli</i>	Amikacina Ceftriaxona Ciprofloxacino	Alto riesgo	Vancomicina- Ciprofloxacino
Hemocultivo	<i>klebsiella pneumoniae</i>	Ceftriaxona Cefuroxima Meropenem	Alto riesgo	Vancomicina- Meropenem
Hemocultivo	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima Ciprofloxcino	Alto riesgo	Vancomicina- Meropenem



Gráfica 10. Microorganismos aislados en niños con fiebre y neutropenia.



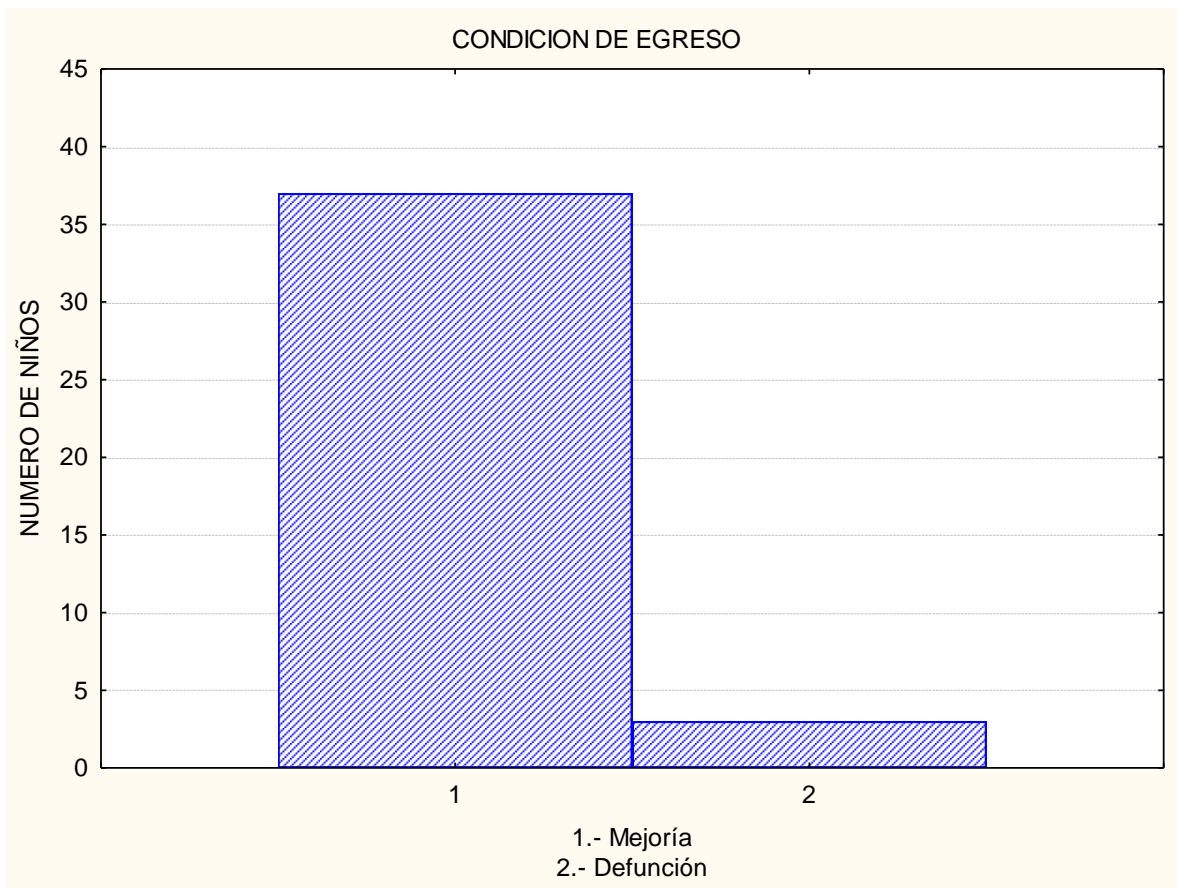
Gráfica 11. Porcentaje de bacterias Gram negativas y Gram positivas.



Gráfica 12. Porcentaje de complicaciones en pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia.

Tabla 11. Complicaciones.

	Casos	Porcentaje
<b>Sin complicaciones</b>	37	92.50
<b>Choque séptico</b>	2	5.00
<b>Encefalopatía Hepática</b>	1	2.50
<b>Total</b>	40	100.0



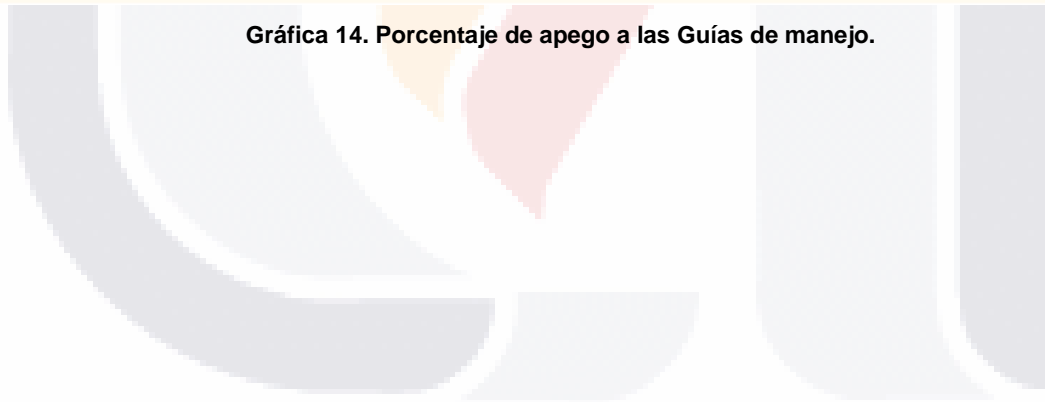
Gráfica 13. Condición de egreso en pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia.

Tabla 12. Condiciones de egreso.

	Casos	Porcentaje
<b>Mejoría</b>	37	92.50
<b>Defunción</b>	3	7.50
<b>Total</b>	40	100.0



Gráfica 14. Porcentaje de apego a las Guías de manejo.



## 5. DISCUSIÓN

Nuestro estudio refleja que la fiebre y neutropenia es una de las principales causas de ingreso al servicio de Urgencias Pediátricas. Las infecciones representan la principal causa de morbimortalidad en niños con cáncer. La neutropenia es el factor predisponente más importante, se ha demostrado que la duración de la neutropenia y la severidad de la misma determina la gravedad de la infección.

De acuerdo a los resultados obtenidos podemos observar que el grupo de edad más afectado es entre los 4 y 12 años de edad, predominando en el sexo masculino que es similar a otros estudios publicados, así como el tipo de cáncer que predomina es el tumor líquido.

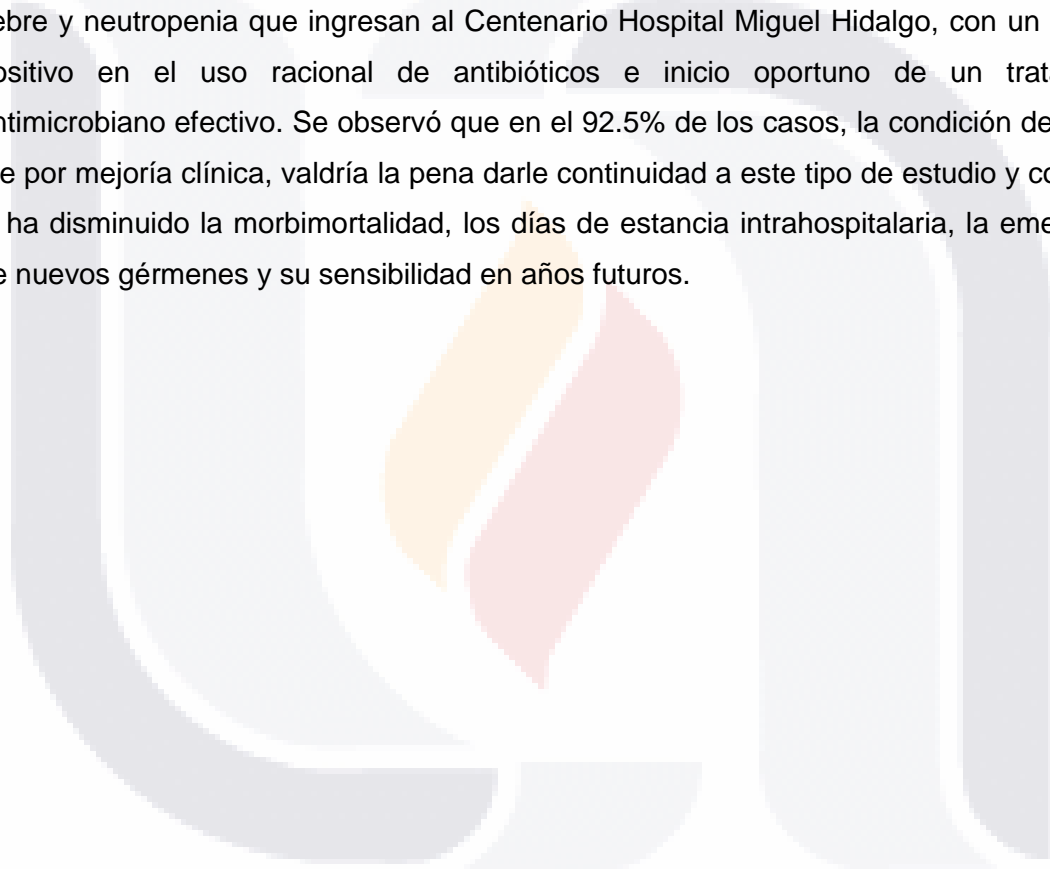
Se logró tener aislamiento de algún germen solo en el 20% de los casos, predominando los bacilos gram negativos, lo cuál es similar a lo descrito en la literatura, sin embargo el porcentaje de aislamiento fue bajo en esta muestra ya que se describe como en estos pacientes el porcentaje de aislamiento bacteriano o micótico oscila entre el 30 a 40%<sup>15</sup>, por lo que será necesario supervisar la forma en que se están realizando los cultivos, sobre todo que sean antes de iniciar la administración del antimicrobiano, que se lleven las muestras inmediatamente al laboratorio y aumentar a dos el número de hemocultivos con un intervalo de 30 minutos entre uno y otro como se recomienda en diversos estudios<sup>10-20</sup>.

De los 40 casos incluidos en el estudio, 35 se clasificaron como alto riesgo y 5 casos para bajo riesgo, y consideramos que la rápida detección de estos factores de alto riesgo para desarrollo de infecciones bacterianas graves en este grupo de pacientes y el inicio de un manejo antimicrobiano oportuno basado en evidencias es el éxito para disminuir la mortalidad secundaria a infecciones.

La media de hospitalización fue de 8-9 días en ambos grupos la cuál es menor a la observada en años anteriores, sin embargo será necesario la realización de otro estudio que tenga como objetivo evaluar días de estancia, y evolución final antes y después de la implementación de esta estratificación.

En relación al número de ingresos observados a UCIP, existe una disminución en el número de pacientes que ingresan a este servicio con respecto a años previos, ya que el promedio de ingreso de pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia procedentes del servicio de Urgencias era de 9.25. (Del 2007 al 2011).

Resultó muy útil llevar a cabo esta estratificación del paciente de acuerdo a los factores de riesgo y apegarse a las guías de manejo establecidas como se observó en el estudio (100% de apego) lo que resulta en la unificación de manejo en los pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia que ingresan al Centenario Hospital Miguel Hidalgo, con un impacto positivo en el uso racional de antibióticos e inicio oportuno de un tratamiento antimicrobiano efectivo. Se observó que en el 92.5% de los casos, la condición de egreso fue por mejoría clínica, valdría la pena darle continuidad a este tipo de estudio y comparar si ha disminuido la morbimortalidad, los días de estancia intrahospitalaria, la emergencia de nuevos gérmenes y su sensibilidad en años futuros.





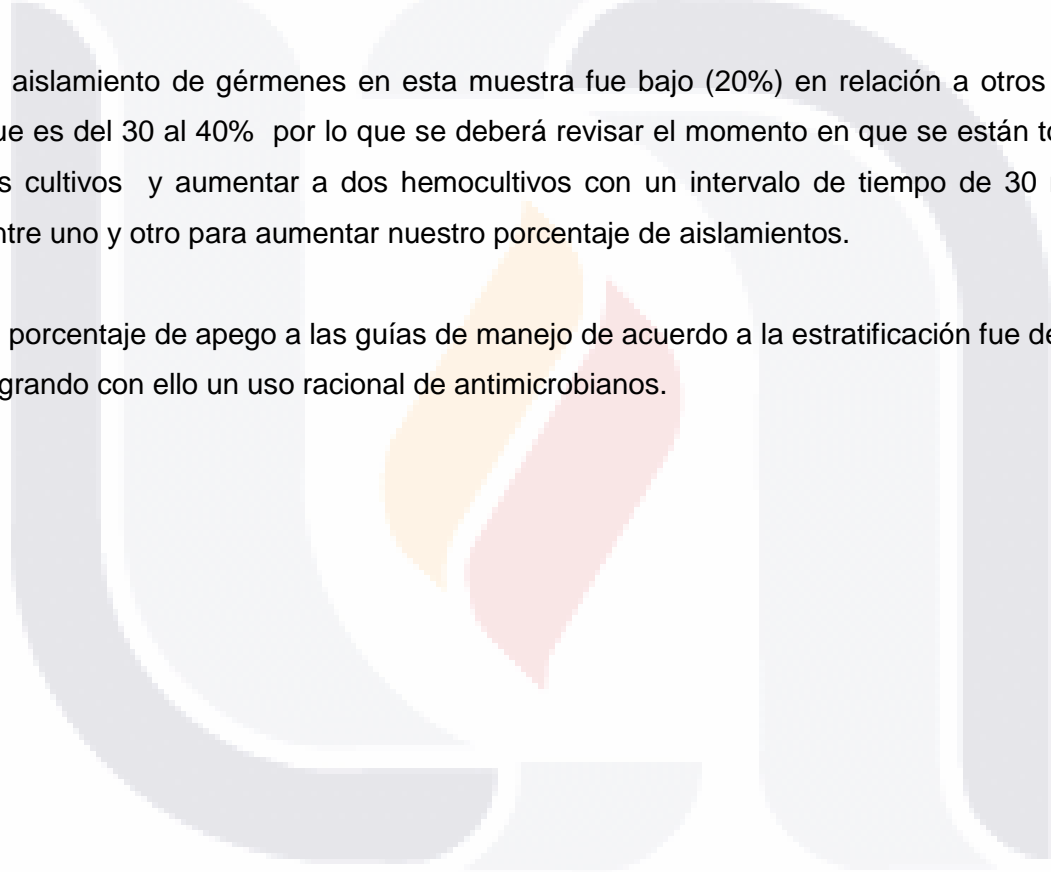
## 6. CONCLUSION

La mayoría de los pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia presentaron más de 5 factores de riesgo, lo que permitió estratificarlos dentro del grupo de alto riesgo para desarrollo de infecciones graves e iniciar un manejo antimicrobiano apropiado y oportuno de acuerdo a las guías de manejo internacionales.

La media de hospitalización fue de 9 días, menor a la observada en años anteriores.

El aislamiento de gérmenes en esta muestra fue bajo (20%) en relación a otros centros que es del 30 al 40% por lo que se deberá revisar el momento en que se están tomando los cultivos y aumentar a dos hemocultivos con un intervalo de tiempo de 30 minutos entre uno y otro para aumentar nuestro porcentaje de aislamientos.

El porcentaje de apego a las guías de manejo de acuerdo a la estratificación fue de 100%, logrando con ello un uso racional de antimicrobianos.



## BIBLIOGRAFÍA

1. The Montevideo Document International Society of Peditria Oncology. SIOF News 1991; 17:32-33
2. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofré J, O'Ryan M, Payá E 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: 3415-21.
3. Santolaya M.E. Supportive care in children. *Curr Opin Oncol* 2010, 22 (4): 323-
4. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-51.
5. Talcott J, Finberg R, Mayer R, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2561-8.
6. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) 2010. *Revista Chilena de Infectología* 2011; 28 Supl 1 : 5-39.
7. Santolaya PME, Rabagliati BR, Bidart HT y cols. Consenso en el manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev ChilInfect* 2005;22(supl2):S79-113.
8. Anaissie E, Vadhan-Raj S. Is it time to Redefine the Management of Febrile Neutropenia in Cancer patients? *Am J Med* 1995; 98: 221-3.
9. Callenco-Serrano r, Gómez-Barreto D. Manejo del paciente neutropénico febril. *Bol Med HospInfant Mex* 2000;57:404-15 .

10. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A et al. The children with cancer and infection. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J pediatrics* 1991;119:679-91
11. Santolaya ME, Alvarez A, Mosso C, et al. Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer during a febrile neutropenia episode. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:794-8
12. Santolaya ME, Villarreal M, Avendaño L, Cofré J. Discontinuation of Antimicrobial Therapy for febrile, Neutropenic Children with Cancer: A Prospective Study. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 92-7.
13. Aquino V, Tkaczewski Y, Buchanan G. Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 74-8.
14. Tordecilla J, Campbell M, Joannon S, Rizzardini C, Soto V. Criterios de alta precoz en niños con cáncer y neutropenia febril. *Rev Chil Pediatr* 1998; 69: 247-51.
15. Aquino VM, Buchanan GR, Tkaczewsky Y, Mustafa M. Safety of early hospital discharge of selected febrile children and adolescent with cancer with prolonged neutropenia. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 191-5.
16. Malik Y, Abbas Z, Karim M. Randomized comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992; 339: 1092-6
17. Aquino VM, Herrera L, Sandler ES, Buchanan GR. Feasibility of oral ciprofloxacin for the outpatient management of febrile neutropenia in selected children with cancer. *Cancer* 2000; 88: 1710-4.
18. Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC. Oral ciprofloxacin vs intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: randomized, prospective trial. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 87-

19. Malik IA, Khan WA, Karim M, Aziz Z, Khan MA. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995; 98: 224-31.
20. Kaplinsky C, Druker M, Goshen J, Tamary H, Cohen IJ, Zaizov R. Ambulatory treatment with ceftriaxone in febrile neutropenic children. *Isr J Med Sci* 1994; 30: 649-51.
21. Freifeld AG, Pizzo PA. The outpatient management of febrile neutropenia in cancer patients. *Oncology-Huntingt* 1996; 10: 599-606.
22. Mustafa MM, Aquino VM, Pappo A, Tkaczewski Y, Buchanan GR. A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk of bacteremia. *J Pediatr* 1996; 128: 847-9.
23. Escalante CP, Rubenstein EB, Rolston KV. Outpatient antibiotic therapy for febrile episodes in low risk neutropenic patients with cancer. *Cancer Invest* 1997; 15: 237-42.
24. Preis S, Gobel U, Jurgens H. Outpatient treatment with ceftriaxone alone or in combination with teicoplanin in febrile neutropenic children and adolescent with cancer. *J Pediatr* 1997; 130: 500-1.
25. Paganini HR, Sarkis CM, De Martino MG. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000; 88: 2848-52.
26. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J et al. A double blind, comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *NEJM* 1999; 341: 305-11.
27. Kern WV, Cometta A, de Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with

- granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *NEJM* 1999; 341: 312-8.
28. Finberg R, Talcott J. Fever and neutropenia. How to use a new treatment strategy? *NEJM* 1999; 341: 362-3 (editorial).
29. Kern WV. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Curr Op Infect Dis* 2001; 14: 415-22.
30. Rackoff W, Gonin R, Robinson C, Kreissman S, Breitfeld P. Predicting the Risk of Bacteremia in Children with Fever and Neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 919-24.
31. Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, Bow E J, Brown A E, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
32. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities change of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S25-S31.
33. Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. *Lancet* 2002; 359:723-5.
34. Bradley S J. Control of glycopeptideresistant enterococci in an oncology unit. *Pharmacotherapy* 2000; 20: S203-12.
35. Paganini H, Staffolani V, Zubizarreta P, Casimir L, Lopardo H, Luppino V, et al. Viridans streptococci bacteraemia in children with fever and neutropenia: a case-control study of predisposing factors. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1284-9.
36. Oliveira A L, de Souza M, Carvalho-Díaz V M. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gramnegative bacteremia in

hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 775-81.

37. Laurichesse H, Romaszko J P, Nguyen L T, Souweine B, Poirier V, Guólon D, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with invasive pneumococcal disease, Puy-de-Dôme, France, 1994-1998. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 299-308.
38. Rona E, Vargas L. Problemas psicológicos en la familia del niño con cáncer. *Rev Chil Pediatr* 1992; 63: 222-9.6. Ulloa F. Aspectos psicosociales del cáncer en niños. *Rev Chil Pediatr* 1993; 64: 55-62
39. O'Brien S N, Blijlevens S N, Mahfouz T, Anaissie E J. Infections in patients with hematological cancer: recent developments. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003; 438-72. Review.
40. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C, International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. A European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Group Study of secondary infections in febrile, neutropenic patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 239-45.
41. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infection in patient with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005; 40: S240-S
42. Bille J. Laboratory diagnosis of infection in febrile neutropenic or immunocompromised patient. *Int J Antimicrob Agent* 2000; 16: 87-9.
43. Antoniadou A, Gramanellou H. Fever of unknown origin in febrile leucopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21: 1055-90.

44. Oguz A, Karadeniz C, Ckitak EC, Cil V. Which one is a risk factor for chemotherapy induced febrile neutropenic in child solid tumors: Early lymphopenic or monocytopenic? *Pediatr Hematology/Oncology* 2006; 23: 143-51
45. Lacour A G, Gervaix A, Zamora S A, Vadas L, Lombard P R, Dayer J M, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 95-100.
46. Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, Huet Y, Larabis, Rapin M. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis: critical level of quantitative tip cultures. *Arch Intern Med* 1987; 147: 873-7.
47. Santolaya M E, Álvarez A M, Avilés C L, Becker A, King A, Mosso C. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 538-43.
48. Heussel C P, Kauczor H U, Ullman A J. Pneumonia in neutropenic patients. *Eur J Radiol* 2004; 14: 256-71.
49. Santolaya M E, Álvarez A, Avilés C L, Becker A, Cofré J, Enríquez N, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 678-83.
50. Paganini H, Aguirre C, Puppa G, Garbini C, Javier R G, Ensínck G, et al. A prospective, multicentric screening system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2007; 109: 2572-9.
51. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Betalactam monotherapy versus betalactamaminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and metaanalysis. *Br Med J* 2003; 326 (7399): 1111. Review.

52. Sepkowitz K A, Brown A E, Armstrong D. Empirical therapy for febrile, neutropenic patients: persistence of susceptibility of gramnegative bacilli to aminoglycoside antibiotics. Clin Infect Dis 1994; 19: 810-1.
53. Srinivasan A, Seifried S, Pan J, Srivastava D K, Perkins R, Kim W, et al. Panton-Valentine leukocidin positive methicillin resistant *S. aureus* infections in children with cancer. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112: Abstract 82.







Anexo A. Hoja de recolección de datos



ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PARA INFECCIÓN BACTERIANA GRAVE EN NIÑOS CON CÁNCER, NEUTROPENIA Y FIEBRE

Nombre: \_\_\_\_\_ N° EXP: \_\_\_\_\_ N° PAC \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Domicilio y teléfono : \_\_\_\_\_

Fase de tratamiento: \_\_\_\_\_

Fecha de última quimioterapia: \_\_\_\_\_ Fecha de diagnóstico \_\_\_\_\_

Valoración al INGRESO :

1.- Edad >12 años NO  SI

2.- Tipo de cáncer: leucemia, enfermedad de base en inducción, recaída o segundo tumor. NO  SI

3.- Intervalo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre <7 días NO  SI

4.- Fiebre >39°C axilar NO  SI

5.- Signos clínicos de sepsis NO  SI

6.- Compromiso respiratorio y/o intestinal NO  SI

7.- Co-morbilidad asociada NO  SI

8.- RAN ≤ 100 céls/mm<sup>3</sup> NO  SI

9.- RAM ≤ 100 céls/mm<sup>3</sup> NO  SI

10.- Recuento de plaquetas  $\leq 50,000$  céls/mm<sup>3</sup>  
NO  SI

11.- Proteína C reactiva  $\geq 9$ mg/dl  
NO  SI

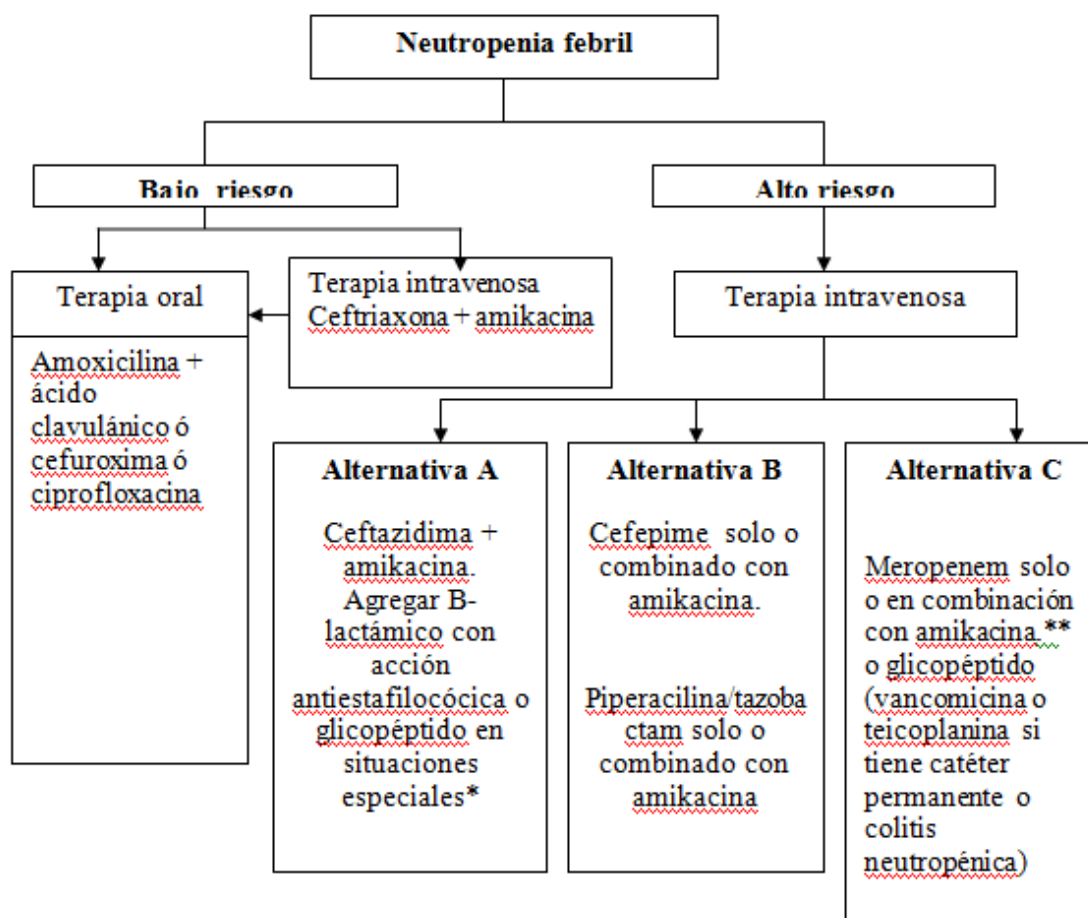
12.- Interleucina -8  $>300$ pg/MI  
NO  SI

13.- Presencia de bacteriemia .  
NO  SI

14.- Procalcitonina  $> 2$ ng/ml  
NO  SI

PUNTAJE FINAL \_\_\_\_\_ ( Cinco o más = alto riesgo de infección bacteriana grave) Ver manejo en guías.

**ESQUEMA ANTIMICROBIANO EMPIRICO INICIAL EN NIÑOS CON CÁNCER, NEUTROPENIA Y FIEBRE SEGÚN CATEGORIZACION DE RIESGO**



- Un puntaje de 5 o más será considerado como muy alto riesgo de infección bacteriana grave y en estos pacientes deberá elegirse la **opción C** del esquema de antimicrobianos propuesto.
- En niños que tengan menos de 5 puntos se elegirá la **alternativa A**.
- Niños con compromiso intestinal **alternativa C e interconsulta e infectología**.
- Niños con compromiso respiratorio **interconsultar a infectología para su manejo**.
- La **alternativa B** estará indicada en aquellos casos que ingrese el paciente con el antecedente de haber recibido en un lapso menor a 30 días ceftazidima y tenga un puntaje menor a 5 puntos.

- **La alternativa B** estará indicada en aquellos casos que ingrese el paciente con el antecedente de haber recibido en un lapso menor a 30 días ceftazidima y tenga un puntaje menor a 5 puntos.

### **AJUSTES DE ESQUEMA ANTIMICROBIANO EMÍRICO INICIAL SEGÚN EXISTENCIA DE FOCO CLÍNICO EN NIÑOS CON CÁNCER, NEUTROPENIA Y FIEBRE**

<b>Localización</b>	<b>Antimicrobianos</b>	<b>Observación</b>
Catéter vascular	Dicloxacilina o vancomicina	Uso prudente de vancomicina
Cavidad orofaríngea	Adición de anti-anaerobios	Preferir penicilina o clindamicina
Esófago	Adición de Anfotericina B Considerar aciclovir	Requiere biopsia y cultivo
Enteral	Incluir cefalosporinas de 3 <sup>a</sup> . Generación y considerar metronidazol	En sospecha de tiflitis
Cutánea	Dicloxacilina Considerar metronidazol Ceftazidima + amikacina	En celulitis perianal En estoma gangrenoso
Ótica	Cefalosporina de 3 <sup>a</sup> . Generación	Requiere cultivo de oído medio

#### **QUIMIOPROFILAXIS:**

El uso de antimicrobianos en forma de profilaxis no se recomienda en niños con cáncer excepto :

.El uso de 20mg/kg día de sulfa+ 4mg/kg/día de trimetoprim en una dosis diaria tres veces por semana ( durante La quimioterapia, hasta seis meses de haberse completado la misma) es aceptado en la prevención de infecciones por oportunistas especialmente *P. jiroveci*, pacientes con compromiso de inmunidad celular por uso de quimioterapia o terapia corticoesteroidal prolongada.

. La profilaxis contra infecciones fúngicas está indicada en niños con leucemia aguda mieloblástica durante la inducción a la remisión.

. Profilaxis antiviral: Ante la exposición como el virus Varicela Zoster se recomienda la administración de aciclovir, 80mg/kg/día durante 7 días, desde el octavo día después de la exposición.