



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARACTERITICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE
LOS EVENTOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN LOS
PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS DEL
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO.**

TESIS

PRESENTADO POR

Antonio Ibarra de la Torre

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

ASESOR (ES)

Dr. Jorge Ruiz Morales

Dra. Jociela Domínguez Sánchez

Dr. Rodolfo Delgadillo Castañeda

Aguascalientes, Ags, 30 de enero del 2017



CARTA DE ACEPTACIÓN

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LOS
EVENTOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN LOS PACIENTES
ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS DEL CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO.**

TESIS DE POSGRADO QUE SE REALIZA PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
PRESENTADA POR:

Dr. Antonio Ibarra de la Torre

Dra. María Eugenia Paniagua Medina
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Dra. Lucija Martínez Medina
Jefe del Departamento de Pediatría
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Dr. Víctor Antonio Monroy Colín
Profesor Titular del Posgrado de Pediatría
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Asesores de Tesis
Dr. Jorge Ruiz Morales

Dra. Jociela Domínguez Sánchez
Médico Adscrito del Departamento de Pediatría
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

DR. Rodolfo Delgadillo Castañeda
Asesor metodológico
Médico Adscrito del Departamento de Pediatría
Centenario Hospital Miguel Hidalgo



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

ANTONIO IBARRA DE LA TORRE
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
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:

"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LOS EVENTOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO."

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

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

ATENTAMENTE
"SE LUMEN PROFERRE"
Aguascalientes, Ags., 19 de Enero de 2017.

DR. JORGE PRIETO MACÍAS
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

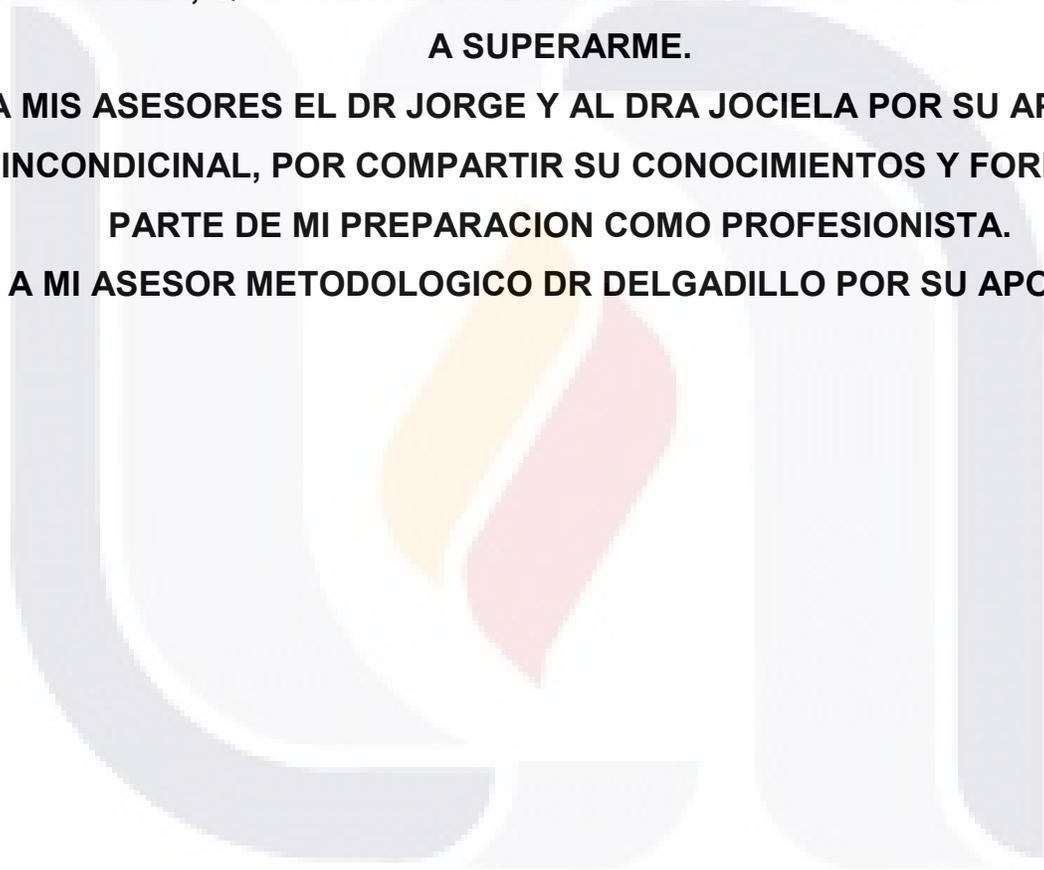
c.c.p. M. en C. E. A. Imelda Jiménez García / Jefa del Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo

AGRADECIMIENTOS

A MI ESPOSA QUE EN TODO MOMENTO ME BRINDA APOYO Y CONFIANZA, QUE CADA DIA ME INSPIRA A SER MEJOR PERSONA Y A SUPERARME.

A MIS ASESORES EL DR JORGE Y AL DRA JOCIELA POR SU APOYO INCONDICINAL, POR COMPARTIR SU CONOCIMIENTOS Y FORMAR PARTE DE MI PREPARACION COMO PROFESIONISTA.

A MI ASESOR METODOLOGICO DR DELGADILLO POR SU APOYO.



INDICE GENERAL.

| | |
|---|----|
| Índice general ----- | 1 |
| Índice de graficas----- | 2 |
| Índice de tablas----- | 2 |
| Acrónimos----- | 3 |
| Resumen----- | 4 |
| Abstract----- | 5 |
| Introducción----- | 6 |
| Marco teórico----- | 6 |
| Justificación----- | 23 |
| Pregunta de investigación----- | 24 |
| Objetivo general----- | 24 |
| Objetivo secundario----- | 24 |
| Material y métodos----- | 25 |
| Tipo de estudio----- | 25 |
| Definición del universo----- | 25 |
| Criterios de inclusión y exclusión----- | 25 |
| Definición de variables----- | 25 |
| Análisis estadístico----- | 27 |
| Resultados----- | 28 |
| Discusión ----- | 42 |
| Conclusión----- | 43 |
| Anexos----- | 45 |
| Bibliografía----- | 48 |

INDICE DE GRAFICAS

Grafica 1. Supervivencia del paciente oncológico en el CHMH.-----21
 Grafica 2.causas de defunción del CHMMH.-----22
 Grafica 3. Genero de los eventos.-----28
 Grafica 4. Diagnostico principales.-----29
 Grafica 5. Fase de tratamiento.-----30
 Grafica 6. Sitio de infección.-----30
 Grafica 7. Esquema de antibiótico inicial.-----31
 Grafica 8. Tipo de cultivo.-----32
 Grafica 9. Evolución de manejo inicial.-----33
 Grafica 10. Antibiótico que se agrego.-----35
 Grafica 11. Esquema de antibiótico al cambio.-----37
 Grafica 12. Evolución por mes del tiempo desde el inicio de síntomas.-----40
 Grafica 13. Cultivos positivos.-----41

INDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Promedio y desviaciones estándar de los eventos.-----28
 Tabla 2. Promedio del grupo de mejoría clínica.-----33
 Tabla 3. Comparación de variables del grupo de mejoría.-----34
 Tabla 4. Promedio del grupo de edad en donde se agrego antibiótico -----35
 Tabla 5. Comparación de variables del grupo en donde se agrego antibiótico.-----36
 Tabla 6. Promedio del grupo en donde hubo cambio de esquema.-----37
 Tabla 7. Comparación entre variables del grupo de cambio de antibiótico.-----38
 Tabla 8. Promedio de eventos con IBI.-----38
 Tabla 9. Comparación entre variables del grupo IBI.-----39
 Tabla 10. Microorganismos aislado.-----41

ACRÓNIMOS.

| | |
|-------|--|
| ADN | Adenovirus |
| BGN | Bacilos gram negativos |
| CGP | Cocos gram positivos. |
| CVC | Catéter venoso central |
| CHMH | Centenario Hospital Miguel Hidalgo. |
| CMV | Citomegalovirus |
| FN | Fiebre y Neutropenia. |
| HGB | Hemoglobina |
| IBI | Infección bacteriana invasiva |
| IVU | Infección de vías urinarias |
| IV | Intravenoso |
| LLA | Leucemia linfoblástica Aguda |
| LMA | Leucemia Mieloblástica Aguda. |
| LCR | Líquido Cefalorraquídeo |
| MARSA | <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina |
| MT | Monocitos totales |
| NT | Neutrófilos totales |
| PCR | Proteína c reactiva |
| PCT | Procalcitonina |
| PLQ | Plaquetas |
| QT | Quimioterapia |
| RAN | Recuento Absoluto de Neutrófilos |
| RAM | Recuento Absoluto de Monocitos |
| SNC | Sistema Nervioso Central |
| TAC | Tomografía Axial Computarizada |
| UCI | Unidad de Cuidados Intensivos. |
| UP | Urgencias Pediátricas |
| VHS | Virus Herpes simplex |
| VRS | Virus sincitial Respiratorio |
| VVZ | Virus de Varicela Zoster |

RESUMEN

INTRODUCCIÓN La neutropenia febril (NF) es una complicación frecuente en los pacientes que reciben quimioterapia por cáncer. Las infecciones bacterianas, especialmente las bacteriemias, son la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes. Para la optimización del manejo del niño con fiebre y neutropenia, se debe de incrementar el uso de un modelo predictor y reglas de decisiones clínicas. Un modelo predictor de riesgo que utilice múltiples factores pronósticos en combinación con predictores de riesgo futuro, con el objetivo de reducir costos al sistema de salud y la familia con la finalidad de mejorar la calidad de vida del afectado.

MATERIAL Y METODOS: Se utilizó el paquete estadístico SPSS 23, Excel 2016 para el análisis de datos, se realizó un análisis descriptivo y de frecuencias, prueba exacta de Fisher para variables dicotómicas (análisis univariado), t de student para variables numéricas, ANOVA de un factor, análisis de respuesta múltiple, kaplan meier long Rank, con una significancia con $p < 0.05$.

RESULTADOS: Se estudiaron un total de 69 eventos en donde se encontró como factores de riesgo para una mala evolución la presencia de una cuenta baja de neutrófilos, monocitos, plaquetas y hemoglobina, así como un nivel de PCR y procalcitonina altas, observando que las horas desde el inicio de síntomas al ingreso se presentó como un factor de mal pronóstico y mayor riesgo de desarrollar infección bacteriana invasora.

CONCLUSIÓN: El presentar un conteo bajo de plaquetas, monocitos, neutrófilos y plaquetas, así como un nivel elevado de PCR y procalcitonina, son factores de riesgo para una mala evolución así como para el desarrollo de infección bacteriana invasora. El conocer los factores de riesgo permitirá realizar una guía local para estadificación, así como la aplicación de medidas preventivas que impacten en la evolución de los pacientes oncológicos atendidos en la institución.

ABSTRACT

INTRODUCTION Febrile neutropenia (NF) is a common complication in patients that receive cancer chemotherapy. Bacterial infections, especially bacteremia, are the main cause of morbidity and mortality in children with cancer and fever and neutropenia. To optimize the management of the child with fever and neutropenia, the use of a predictor model and rules to make clinical decision should be increased, a predictor of risk using multiple prognostic factors in combination with predictors of future risk. This reduces costs to the health system and the family and offers a better quality of life of the affected.

MATERIAL AND METHODS We used the statistical package SPSS 23, Excel 2016 for data analysis, we performed a descriptive and frequency analysis, Fisher exact test for dichotomous variables (univariate analysis), we performed t of student for numerical variables, one-way ANOVA , Multiple response analysis, kaplan meier long rank, with significance with $p < 0.05$

RESULTS . A total of 69 events were studied in which the presence of a low neutrophil count was found as a risk factor for poor outcome, Monocytes, platelets and hemoglobin, as well as a high level of crp and procalcitonin, observing that the hours from the onset of symptoms to entry were presented as a risk factor that these events presented a worse prognosis and an increased risk of developing bacterial infection.

CONCLUSION The low count of platelets, monocytes, neutrophils and platelets, as well as the high counts of crp and procalcitonin are risk factors for a worse evolution as well as for the development of invasive bacterial infection count with the risk factors will allow to perform a local guide for risk staging, as well as to make a preventive measures that impact on the evolution of cancer patients attended at the institution.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la primera causa de muerte por enfermedad en niños entre 5 y 15 años en el mundo. En la actualidad existe la tendencia al tratamiento agresivo de las neoplasias que son capaces de poner en riesgo la vida en un plazo relativamente breve.

La neutropenia febril (NF) es una complicación frecuente en los pacientes que reciben quimioterapia por cáncer. Las infecciones bacterianas, especialmente las bacteriemias, son la principal causa de morbi-mortalidad en niños con cáncer y NF.

En la actualidad el tratamiento en este grupo de pacientes se lleva a cabo por guías establecidas de acuerdo a diferentes factores de riesgo, las cuales con múltiples y variadas de acuerdo a cada institución, con la finalidad de reducir costos al sistema de salud, la familia, teniendo como objetivo mejorar la calidad de vida del paciente.

En nuestro hospital la infección en este grupo de pacientes es una causa importante de mortalidad.

MARCO TEORICO

FIEBRE Y NEUTROPENIA

El cáncer es la primera causa de muerte por enfermedad en niños entre 5 y 15 años en el mundo ⁽¹⁾.

La incidencia esperada de cáncer a esta edad es de 110-150/106 niños por año ⁽²⁾, algo más frecuente en varones, siendo la leucemia el cáncer más frecuente representando el 35-40% de todos los casos de cáncer a esta edad. ⁽²⁾

En la actualidad existe la tendencia al tratamiento agresivo de las neoplasias que son capaces de poner en riesgo la vida en un plazo relativamente breve. La disponibilidad de agentes quimioterapéuticos novedosos y más potentes, ⁽³⁾ la administración de dosis altas de algunos fármacos antitumorales, al igual que medicamentos antimicrobianos y antifúngicos más eficaces son factores que alientan esta práctica; si bien es cierto que mejoraron, en términos generales, la supervivencia de los pacientes con cáncer, también provocaron que las complicaciones infecciosas sean más graves y por sí mismas causen morbilidad y mortalidad elevadas y preocupantes. ⁽⁴⁾

La neutropenia febril (NF) es una complicación frecuente en los pacientes que reciben quimioterapia por cáncer. Las infecciones bacterianas, especialmente las bacteriemias, son la principal causa de morbi-mortalidad en niños con cáncer y NF ⁽¹⁾

Fiebre ocurre frecuentemente durante neutropenia inducida por quimioterapia, reportando alrededor del 10-50% en tumores sólidos y 80% en enfermedades hematológicas

malignas. Clínicamente se documenta infección en 20-30% de los episodios febriles, los sitios comunes incluyen tracto intestinal, pulmones y piel. Se reporta la presencia de bacteriemia en un 10-25% de los pacientes, la mayoría de ellos, ocurren en neutropenia profunda definida como <100 neutrófilos absolutos o prolongada, es decir, > 7 días. (5) Las infecciones constituyen una complicación frecuente en los pacientes con cáncer, representan mayor morbilidad, implican mayor mortalidad y un aumento importante de los costos derivados de hospitalizaciones, uso de exámenes de laboratorio con fines diagnósticos, e indicación de antimicrobianos. Las infecciones pueden además generar cambios en los plazos y tipos de quimioterapia contemplados en el plan original del tratamiento oncológico y en consecuencia, influir en su resultado.⁽⁶⁾

Neutropenia: Recuento absoluto de neutrófilos $< 500\text{mm}^3$ o $< a 1.000/\text{mm}^3$ si se esperara una disminución a $< 500/\text{mm}^3$ en las siguientes 24-48 h. ⁽²⁾

Fiebre: una toma de temperatura axilar >38.5 grados centígrados o dos tomas >38 separadas al menos por una hora ⁽²⁾

Foco infeccioso: Localización de la infección en algún parénquima específico, catalogado al final de cada episodio de NF en uno de los siguientes: bacteriemia, sepsis, infección relacionada a CVC, infección respiratoria alta/baja, digestiva alta/baja, piel y tejidos blandos, urinario y otros. ⁽²⁾

Neutropenia febril de alto riesgo: neutropenia (RAN a 500 céls/ mm^3) más fiebre más factores de riesgo para infección bacteriana ⁽¹⁾

Cambio de antimicrobiano: Ajuste a esquema de mayor espectro bacteriano. No se consideró un cambio de antimicrobiano la desescalación antimicrobiana ni el paso a antimicrobianos orales manteniendo o acortando el espectro de acción. ⁽²⁾

Evolución desfavorable. Se define por una o más de las siguientes condiciones: Inestabilidad hemodinámica no atribuible a pérdida de volumen, fiebre persistente (temperatura > 38 °C en dos tomas diarias) y sin tendencia a disminuir, aparición de un nuevo foco infeccioso sugerente de IBI, mediciones seriadas de PCR sin reducción significativa a partir del día 3 o en ascenso (criterio validado en Pediatría), persistencia de cultivos positivos luego de 72 horas de tratamiento. ⁽⁹⁾

Paciente con neutropenia afebril con signos y síntomas sugestivos de infección deben ser evaluados y tratados como pacientes de alto riesgo. ⁽⁷⁾

Existen diferencias entre niños y adultos en cuanto a patologías oncológicas más frecuentes y tratamientos. En general los niños reciben un tratamiento más intensivo con intención de cura en comparación con los adultos, incluso sobre el mismo tipo de cáncer, la intensidad de tratamiento y la gravedad de las complicaciones relacionadas con el tratamiento son mayores en niños, por lo tanto, no es de extrañar que se encuentre un mayor número de eventos de fiebre y neutropenia. ⁽⁵⁾El tratamiento en enfermedades malignas en niños ha tenido un excelente cambio en la supervivencia. Una de las complicaciones son las infecciones en niños inmunocomprometidos, adoptando una política de terapia antibiótica agresiva en tales episodios, la mortalidad en estos episodios ha bajado dramáticamente de 30% en 1970 a 1% en 1990. ⁽⁶⁾Conocer la etiología de los episodios de fiebre y neutropenia en pacientes con cáncer tiene importancia para implementar tratamientos antimicrobianos ajustados a la epidemiología de cada establecimiento, lo que tiene impacto en la morbilidad y mortalidad. ⁽²⁾

ETIOLOGIA

Factores predisponentes a infecciones:

- Neutropenia
- Interrupción de las barreras cutáneo-mucosas
 - punciones digitales
 - punciones venosas
 - aspirado de médula ósea
 - inserción de accesos venosos permanentes
- Esplenectomía y asplenia funcional
- Corticoesteroides y otros fármacos linfotóxicos
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos
- Inmunodeficiencia asociada con la neoplasia primaria
- Enfermedad en etapa avanzada
- Neoplasia hematológica resistente
- Desnutrición

La quimioterapia y la radioterapia inducen cambios radicales en la piel (alopecia, alteración en la producción de sudor, descamación), en las mucosas (mucositis, alteración del pH) y en la flora habitual (vacío ecológico, que permite que otros microorganismos ocupen las superficies celulares vacantes, translocación bacteriana) que favorecen la invasión de microorganismos y, por tanto, la infección. Por ello, la mayor parte de las infecciones surge luego de la invasión por microorganismos comensales de la piel, la mucosa orofaríngea y la luz intestinal.

Los cambios en las mucosas siguen un curso paralelo a la neutropenia; alcanzan su mayor intensidad en el nadir de la neutropenia (y de la trombocitopenia) y se recuperan con la regeneración medular, lo que convierte a este periodo en el de máximo riesgo.

El paciente oncológico tiene mayor riesgo de infección por estar expuesto a múltiples variables, como la enfermedad de base, tipo de tratamiento al que es sometido, estado nutricional, procedimientos invasivos, hospitalizaciones frecuentes y prolongadas, posibilidad de colonización con gérmenes hospitalarios multirresistentes, administración de profilaxis antibiótica, tratamientos empíricos o la combinación de todos ellos. Las infecciones bacterianas aparecen durante los estadios más tempranos de la neutropenia

Los microorganismos involucrados en la NF varían a lo largo del tiempo, habiendo predominado los bacilos gramnegativos (BGN) durante los años 70, para luego emerger los cocos grampositivos (CGP) en los 80, incluso sobrepasando a los BGN en la década de los 90. Varios factores han influido en este cambio epidemiológico, entre ellos el uso de catéteres intravasculares, que favorecen las infecciones por *Staphylococcus* coagulasa negativa y otros CGP; la toxicidad sobre la mucosa oral de la quimioterapia que permite la translocación de *Streptococcus* del grupo viridans ⁽¹⁾

De 839 episodios estudiados, 181 tuvieron hemocultivos positivos, correspondientes a cocos grampositivos (56%), bacilos gramnegativos (42%) y levaduras (2%). Los agentes más frecuentemente aislados fueron: *Staphylococcus* coagulasa negativa (25%), *Escherichia coli*(20%), *Streptococcus* grupo viridans (14%), *Staphylococcus aureus*(13%) y *Pseudomonas* spp (9%). ⁽¹⁾

Los hongos son raramente identificados como causa primaria de fiebre, son encontrados posterior de la primera semana o por neutropenia prolongada con terapia antibiótica empírica, especies de *Candida* son causa de infecciones superficiales de mucosas, la quimioterapia induce mucositis y disrupción de barrera, *Aspergillus* es más común en pacientes con 2 semanas de neutropenia.

La mayoría de los pacientes que desarrollan fiebre durante la neutropenia no tiene un foco identificable y los cultivos son negativos, por lo que es recomendable que reciban antibiótico empírico rápidamente (dentro de 2 hrs) después de la presentación, ya que la infección progresa rápidamente en estos pacientes. El pronóstico es mejor en los pacientes con inicio rápido del manejo. ⁽⁷⁾

DIAGNÓSTICO

Historia clínica

Debe considerar los síntomas presentes, los antecedentes de infección (bacteriana o micótica) y los resultados de cultivos previos, así como la administración de medicación asociada (corticoesteroides, antimicrobianos profilácticos o empíricos, inmunosupresores), tipo de quimioterapia administrada, tiempo transcurrido desde la administración de la quimioterapia (estimar grado y duración de la neutropenia), comorbilidades y evaluación de la calidad de vida.

Es importante considerar que el paciente neutropénico tal vez no muestre hallazgos físicos importantes (o pueden ser mínimos) debido a la ausencia de respuesta inflamatoria, entre ellos destacan: fiebre, dolor o eritema como signos importantes.

Exploración física que deberá incluir:

- Piel y uñas (incluir áreas periungueales).
- Investigar el fondo de ojo, conjuntivas y soplos cardiacos.
- La cavidad oral (encías y tejido periodontal), la orofaringe, los senos paranasales, en los que se evaluará si hay mucositis, gingivo-estomatitis, úlceras, etcétera.
- Pulmón, en búsqueda de síndrome de consolidación.
- Abdomen, en búsqueda de signos clínicos de infección en esta zona.
- Linfadenopatías, sus características y hepatoesplenomegalia.
- Valorar los sitios de inserción de catéteres.
- Revisar heridas quirúrgicas y sitio de biopsias.
- Revisar la región perineal, perianal (anorrectal) y perivaginal.
- Exploración neurológica y del fondo de ojo.
- Considerar infecciones invasivas con bacteriemia, apoyándose en la exploración del fondo de ojo o toma de cultivo de la médula ósea. ⁽⁴⁾

La exploración de laboratorio de todo paciente con un episodio de NF está orientada a tres propósitos: evaluar su estado general, detectar el(los) foco(s) infeccioso(s) y su probable etiología, y medir parámetros útiles en la predicción de riesgo. ⁽⁹⁾

Pruebas de laboratorio iniciales incluyen conteo de células sanguíneas con diferencial, niveles de creatinina, urea, medición de electrolitos, enzimas hepáticas y bilirrubinas, cultivos periféricos y centrales en caso de contar con catéteres, radiografía de tórax. ⁽⁷⁾

La exploración restante debe ser orientada según sea la sospecha clínica de infección, hacia el tracto respiratorio, digestivo, sistema nervioso central, senos paranasales, piel y tejidos blandos, teniendo en cuenta cuáles son los agentes etiológicos que con mayor frecuencia se asocian a infección en estos episodios.

La fiebre sin foco aparente es una de las formas clínicas más frecuentes en estos pacientes y, cuando hay sistemas u órganos comprometidos, éstos pueden tener un amplio rango de compromiso y expresión clínica. En estas situaciones el mejor sitio para obtener una muestra es el órgano que “mejor focaliza” los síntomas.

La determinación de bacteremia detectada en cultivos de sangre periférica fue solamente del 13%. ⁽³⁾ Múltiples variables pueden influir en los cultivos sanguíneos incluyendo el volumen sanguíneo, el tipo de medio, la frecuencia de los cultivos. ⁽³⁾ Las infecciones del tracto urinario son comunes en los episodios de fiebre y neutropenia, cultivos de orina de rutina son controversiales en la evaluación inicial, restringiéndose solo si se encuentran síntomas o anormalidades en uroanálisis que lo justifiquen, piuria solo fue encontrada en 4% de los episodios de infección de vías urinarias en los pacientes pediátricos comparados con 68% de pacientes no neutropénicos. ⁽³⁾

Infecciones pulmonares

Se debe diferenciar entre infiltrado pulmonar localizado y difuso, y en cada tipo, si su instalación ha sido precoz, si es refractario a la terapia anti-infecciosa empleada o es de aparición tardía. ⁽⁵⁾

Infiltrados localizados

Precoces: Aparecen junto con la fiebre. Se debe iniciar el estudio con hemocultivos, tinción de Gram directa y cultivo de expectoración. Es criterio para el rechazo de una muestra de expectoración la presencia de 25 o más células epiteliales por campo de menor aumento, independiente del número de neutrófilos. La etiología de estos infiltrados precoces es generalmente bacteriana, siendo los agentes más frecuentemente involucrados *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *Klebsiella* sp y *P. aeruginosa*.

Refractarios: Definidos por la falta de respuesta clínica luego de completarse 72 horas de tratamiento antimicrobiano. Su presencia constituye una indicación perentoria para el

estudio etiológico con técnicas invasoras, como lavado broncoalveolar (LBA) de preferencia, o biopsia pulmonar abierta en segundo lugar, procedimiento que entraña mayor riesgo para un paciente que habitualmente está grave. Los microorganismos involucrados son los mismos que en los infiltrados precoces, sumándose otras bacterias como *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium* sp, *Nocardiasp*, *S. maltophilia* y hongos como *Aspergillus* sp y *P. jiroveci*.

Tardíos: Son aquellos que aparecen más allá del séptimo día de tratamiento en la evolución de un episodio de NF. Es necesario aplicar en estas circunstancias técnicas diagnósticas invasoras como LBA o biopsia pulmonar quirúrgica. Los hongos son los agentes de más alta sospecha, especialmente *Aspergillus* sp, pero también pueden ser otras especies como *P. jiroveci*, *Fusarium*sp, *Mucor*, etc.

Infiltrados difusos.

Ya sean precoces, refractarios o tardíos, los infiltrados pulmonares difusos en pacientes con NF requieren la realización de técnicas invasoras para una mejor precisión etiológica. Los agentes más frecuentemente relacionados son *P. jiroveci*, virus respiratorios como virus respiratorio sincicial (VRS), adenovirus (ADV), virus parainfluenza e influenza, otros agentes virales de la familia *Herpes viridae* como CMV y VVZ, *Mycobacterium* y bacterias “atípicas” como *M. pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*.⁽⁹⁾

Infecciones del tracto gastrointestinal

Compromiso de boca y faringe. El diagnóstico de mucositis es frecuente en los pacientes sometidos a quimioterapia. Los grados de severidad de la mucositis se han estandarizado en la siguiente clasificación:

Grado I: Incipiente. Mucosa oral enrojecida, brillante, posibles áreas blanquecinas. Encías con aumento de volumen. Lengua saburral, roja, seca, edematosa. Ardor espontáneo y continuo.

Grado II: Moderada. A lo anterior se agregan úlceras focales. El paciente se resiste a comer por dolor.

Grado III: Severa. Intenso eritema y ulceraciones o áreas blanquecinas. Gran dolor que impide comer, beber e incluso deglutir saliva.

En general no se recomienda el estudio microbiológico de los pacientes con mucositis, en que los resultados son habitualmente difíciles de interpretar (colonización *versus* infección).

La excepción la constituyen los pacientes con mucositis grado III en que, por el daño de las mucosas, la infección bacteriana puede estar presente y requerir terapia específica. Las lesiones orales causadas por VHS pueden simular las lesiones causadas por la mucositis y constituirse en la puerta de entrada para infecciones bacterianas. Frente a la sospecha de infecciones por VHS se sugiere intentar un diagnóstico microbiológico evitando el sobreuso empírico de aciclovir.

Esofagitis. *Candida* sp, VHS y CMV pueden ser causa de esta patología. El diagnóstico debe ser confirmado mediante biopsia de la mucosa esofágica procesada para estudio histológico y microbiológico, obteniéndose un diagnóstico etiológico en 24 a 72 hrs.

Gastroenteritis. Existen pocos estudios etiológicos de diarrea asociada a episodios de NF. En términos generales, cuando clínicamente se sospecha un foco infeccioso enteral se sugiere solicitar coprocultivo para buscar *E. coli* enteropatógena, *Salmonella* sp, *Shigella* sp, *Campylobacter* sp, *Yersinia* sp y toxinas de *Clostridium difficile* A y B. La diarrea asociada a *C. difficile* es una de las causas más importantes de diarrea nosocomial en adultos, y su sintomatología varía desde la colonización hasta cuadros graves como colitis pseudomembranosa.

Enterocolitis neutropénica o tiflitis: Esta entidad clínica debe sospecharse en pacientes que cursan con neutropenia severa, fiebre, intenso dolor abdominal, difuso o localizado en fosa ilíaca derecha, más la presencia de diarrea, con o sin sangre. El evento fisiopatológico cardinal es un compromiso inflamatorio/ séptico de la mucosa del intestino grueso que permite la translocación de microorganismos desde la microbiota del tubo digestivo hacia el torrente sanguíneo. El estudio de estos pacientes debe hacerse a través de imágenes abdominales, como ecografía o TAC que ponen en evidencia un engrosamiento de la pared intestinal, y mediante hemocultivos, donde se aíslan, en alrededor de 40% de los casos, microorganismos aeróbicos y anaeróbicos: *E. coli*, *Klebsiella* sp, *Pseudomonas* sp, *Streptococcus* sp, *Bacillus* sp, *Enterococcus* sp, *Clostridium* sp y *Bacteroides* sp. *Hepatitis.*

En el contexto de un paciente con NF de alto riesgo, el compromiso hepático puede ser parte del compromiso de múltiples órganos, reflejo de una sepsis, y expresado en el laboratorio como un aumento de la concentración plasmática de enzimas hepáticas y una falla funcional del mismo. Por otra parte, en una situación de endemia o brote, el virus de hepatitis A (VHA) puede ser la primera causa infecciosa a considerar en presencia de fiebre e ictericia en un paciente no vacunado. El examen a solicitar en esta situación es IgM para VHA. Adenovirus, virus de hepatitis C y algunos virus de la familia *Herpes*

viridae (CMV, Epstein-Barr, herpes virus) pueden ser responsables también de compromiso hepático en pacientes que cursan con episodios de NF. Adenovirus puede detectarse por histología o PCR en sangre, hepatitis C por determinación de IgG específica y PCR en sangre, y los virus de la familia *Herpes viridae* por PCR en sangre. ⁽⁹⁾

Infecciones de piel y tejidos blandos

El diagnóstico microbiológico exige de una adecuada obtención de muestra, debe preferirse la recolección de secreción serohemática obtenida mediante punción aspirativa por sobre la obtenida con tórula. El pus puede ser escaso o estar ausente en esta condición de neutropenia severa.

Está indicada la tinción de Gram directa y un cultivo aeróbico. En presencia de un ectima gangrenoso se recomienda solicitar además hemocultivos; los agentes causales principales de esta lesión son *S. aureus* y *P. aeruginosa*, y en algunas lesiones en adultos se han aislado *S. maltophilia*, *Aeromonas hydrophila*, *E. coli*, *Serratia marcescens* y *Capnocytophaga* sp.

Frente a la aparición de nódulos en pacientes con neutropenia y fiebre, está indicado realizar inmediatamente biopsia de piel para estudio histológico y cultivo, con la hipótesis de embolia séptica o infección fúngica hematogena del tipo *Candida* sp, *Aspergillus* sp y *Fusarium* sp.

Ante la aparición de lesiones vesiculosas compatibles con varicela, herpes zoster o herpes simplex diseminado, los exámenes recomendados son IFD o PCR para VVZ y técnicas de aislamiento, IFD o PCR para VHS. La muestra ideal se obtiene realizando un frotis de la base de la lesión durante la etapa de vesícula. La sensibilidad de IFD y PCR es superior a 90% y ambas tienen excelente correlación con el aislamiento viral. ⁽⁹⁾

Infecciones de sistema nervioso central

Meningitis bacteriana. El compromiso de SNC como probable foco de infección en un paciente con NF es muy infrecuente. Si se sospecha clínicamente la presencia de meningitis se recomienda realizar punción lumbar, con estudio citoquímico, tinción de Gram, detección de antígenos por método de látex y cultivo corriente. En aquellas ocasiones en que existe trombocitopenia intensa (< 50.000/mm³), debe infundirse plaquetas antes de proceder a la toma de muestra del LCR. En todo paciente

inmunocomprometido con sospecha de infección de SNC se recomienda guardar una muestra de LCR para eventuales estudios moleculares (PCR) posteriores. ⁽⁵⁾

ESCALA DE RIESGO

Para la optimización del manejo del niño con fiebre y neutropenia, se debe de incrementar el uso de un modelo predictor, y reglas de decisiones clínicas, un modelo de predicción de riesgo que utilice múltiples factores pronósticos en combinación con predictores de riesgo futuro, esto reduciría costos al sistema de salud y la familia y condiciona una mejor calidad de vida del afectado. ⁽³⁾ Establecer una escala de riesgo determina el tipo de antibiótico empírico que se podrá utilizar y duración de la terapia antibiótica ⁽⁷⁾

Factores: edad, tipo de cáncer, estadio de enfermedad, tipo y duración de quimioterapia, fiebre alta, hipotensión, mucositis, proteína c reactiva, neutropenia. ⁽³⁾ El Rol del riesgo es en distinguir en bajo y alto riesgo. Expertos consideran alto riesgo: Neutropenia > 7 días, neutropenia profunda y comorbilidades como hipotensión, neumonía, dolor abdominal, cambios neurológicos. Los pacientes con tumores sólidos que reciben quimioterapia convencional y presentan neutropenia menor de 7-10 días, paciente con trasplante de progenitores hematopoyéticos, presentan prolongadas neutropenias y presenta un riesgo serio de infección. ⁽⁷⁾

Bajo riesgo incluyen neutropenia menor de 7 días, con pocas comorbilidades candidatos a antibiótico empírico.

TRATAMIENTO

El manejo antimicrobiano inicial en los pacientes con fiebre y neutropenia está influenciado por muchos factores, tales como características del paciente, presentación clínica, infraestructura local, medicamentos con los que se cuenta y costos, así como epidemiología local y resistencia antimicrobiana, en general se incluyen organismos gram negativos, *Streptococcus* del grupo viridans y *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes de alto riesgo. El objetivo general del tratamiento empírico es proporcionar una cobertura óptima y minimizar la exposición a antibióticos, porque el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro incrementa las tasas de resistencia a los mismos.

⁽³⁾ Pacientes con alto riesgo requieren hospitalización con manejo intravenoso de

antibiótico empírico, describiendo monoterapia que incluya antipseudomonas, agente beta lactámico tales como cefepime, carbapenémico (meropenem e imipenem-cilastina) o piperacilina –tazobactam. Otros antimicrobianos (aminoglucósidos, quinolonas o vancomicina) pueden ser un régimen inicial para el manejo de complicaciones (hipotensión y neumonía) o si se sospecha o es probada resistencia a algún antibiótico. (7)La cobertura para *Pseudomonas aeruginosa* se recomienda ya que los pacientes presentan una alta mortalidad con esta infección. (7)

Vancomicina u otros agentes activos contra cocos gram positivos aeróbicos, no son recomendados de manera estándar para un régimen antibiótico inicial para fiebre y neutropenia. Estos agentes pueden ser considerados para infección relacionada a catéter, piel, neumonía o inestabilidad hemodinámica. (7)

Se considera realizar modificaciones a la terapia empírica inicial en pacientes con riesgo de presentar infección secundaria a microorganismos con resistencia antibiótica. En presencia de infección secundaria a *Staphylococcus aureus* metilinoresistente (MRSA) se considera la adición de vancomicina, linezolid o daptomicina. *Enterococcus* resistentes a vancomicina considerar la adición de linezolid o daptomicina. En organismos productores de carbapenemasa considerar el uso temprano de carbapenémicos. (7)

Muchos pacientes alérgicos a la penicilina toleran cefalosporinas, pero si se tiene historia de hipersensibilidad inmediata pueden ser tratados con combinación de beta lactamasas y carbapenémicos tales como ciprofloxacino, clindamicina o azitromicina, vancomicina. (7)

Pacientes de bajo riesgo reciben inicialmente antibiótico vía oral o intravenoso. Antibiótico empírico o regímenes iniciales con levofloxacino o ciprofloxacino más clindamicina, ciprofloxacino con ácido clavulánico, el régimen empírico recomendado. (7)

Paciente que reciben quinolonas profilácticas no deben recibir quinolonas como terapia empírica (7)

TERAPIA ANTIFUNGICA.

Criterios para considerar a un paciente en riesgo de infección fúngica

1. En general: paciente con neutropenia febril $>38.3^{\circ}\text{C}$ y cuenta de neutrófilos $<100\text{ cél/mm}^3$.
2. Para pacientes con candidosis: con más de siete días de fiebre y hemocultivos

bacterianos negativos.

- Con esofagitis sola o asociada con mucositis.
- Hemocultivos positivos; determinación de B-glucanos o formación de biopelículas en catéter.

3. Para pacientes con aspergilosis, mucormicosis y otras hialo y feohifomicosis: con neutropenia prolongada y larga estancia hospitalaria.

- Con sospecha neumológica (signo de halo, infección diseminada pulmonar).
- Con foco clínico definido.

4. Para pacientes con criptococosis: datos de meningitis.

Terapia empírica antifúngica e infección invasiva fúngica debe ser considerada en pacientes con persistencia o fiebre recurrente después de 4-7 días de antibióticos o una duración de la neutropenia mayor de 7 días, en los paciente en que se utiliza profilaxis antifúngica debe de ser utilizado una clase de antifúngico diferente.

Profilaxis contra infecciones por *Candida* es recomendada en grupos de alto riesgo de infección invasiva, tales como trasplantado de células hematopoyéticas alogénicas o pacientes en inducción a la remisión; fluconazol, itraconazol, voriconazol, caspofungina son alternativas aceptables.

Profilaxis contra agentes invasivos aspergillus con posaconazol es considerado en pacientes mayores de 13 años con quimioterapia intensa por leucemia mieloide y síndrome mielodisplásico en quienes el riesgo de aspergilosis invasiva es alta. ⁽³⁾

TERAPIA ANTIVIRAL.

La presencia de Herpes virus simple, pacientes seropositivos con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de tipo alogénico y terapia de inducción en leucemia, pueden recibir profilaxis con aciclovir.

El tratamiento antiviral para herpes virus y varicela zoster son indicados solamente si clínicamente o laboratorialmente existe evidencia de enfermedad viral activa.

Los pacientes con infección secundaria a influenza deben tratarse con inhibidores de la neuramidasa si la cepa es susceptible. En el contexto de exposición o brote de influenza, los pacientes neutropénicos que presentan enfermedad similar a la influenza deben de ser tratados empíricamente. ⁽⁷⁾

CUANDO MODIFICAR EL MANEJO ANTIMICROBIANO DURANTE EL CURSO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Inexplicable persistencia de fiebre, pacientes cuya condición es estable rara vez es necesario cambio de antibiótico.
 - Documentación clínica o microbiológica puede ser tratada con antibióticos apropiada para el sitio y susceptibilidad de microorganismos aislados.
 - Antifúngico empírico puede ser considerado en pacientes con alto riesgo que tienen persistencia de fiebre de 4-7 días, cuando el espectro antimicrobiano no es identificado. ⁽⁷⁾

El ajuste del tratamiento antimicrobiano se realizará de acuerdo con:

- *Hallazgos microbiológicos.* Hasta superar la neutropenia severa, se recomienda el uso de terapia activa frente a bacilos gram negativos y cocos grampositivos, por el riesgo de sobre infecciones. Una vez que el RAN sea > a 500/ mm³, el paciente quedará con terapia específica contra la cepa bacteriana aislada.
- *Aparición de un nuevo foco infeccioso.* Ante la manifestación de nuevos síntomas y signos respiratorios, como tos, disnea, alteraciones a la auscultación pulmonar e infiltrados pulmonares radiológicos; dolor abdominal o diarrea; secreción o enrojecimiento en relación al CVC; aumento o aparición de nuevas lesiones en la mucosa oral y anal o en la piel, etc, se recomienda ajustar la terapia antimicrobiana. Para ello se presupondrán las etiologías más probables según sean los hallazgos clínicos y deberá tenerse presente la experiencia de cada institución y los patrones de susceptibilidad *in vitro*.
- *Paciente sin nuevo foco infeccioso.* Se recomienda ajustar la terapia antimicrobiana de acuerdo a la epidemiología institucional de las infecciones y su patrón de susceptibilidad *in vitro*. En cualquiera de las situaciones anteriores se justifica un cambio de terapia antimicrobiana antes de 72 horas de iniciado, en caso de agravamiento clínico evidente o *shock séptico*, situación en que se recomienda traslado a UCI y cambio a alternativas terapéuticas que deben considerar, de acuerdo a la epidemiología institucional, ciprofloxacina, cefalosporinas de 4^o generación (cefepime) o carbapenémicos (imipenem o meropenem) como fármacos activos contra bacilos gramnegativos, adicionando vancomicina como terapia anti cocos grampositivos ⁽⁸⁾

La evolución clínica puede dividirse en cinco escenarios clínicos y, de acuerdo con éstos, se deciden las recomendaciones a seguir.

1. Si el paciente tiene mejoría clínica, se mantiene sin fiebre durante más de 48 horas, no hubo gérmenes patógenos en los cultivos y hay incremento en la cuenta de neutrófilos (más de 500 cel/mm³), se pueden suspender los antibióticos y egresar al paciente.
2. Si el paciente tiene mejoría clínica, pero persiste con neutropenia grave y no se

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

anticipa la recuperación medular pronta, se recomienda continuar el tratamiento antimicrobiano por al menos 14 días, suspender y vigilar estrechamente la evolución clínica. El objetivo es reducir las complicaciones infecciosas.

3. Si el paciente tiene mejoría clínica, pero se documentó un proceso infeccioso (clínica o microbiológicamente), la duración del tratamiento antimicrobiano debe determinarse de acuerdo con el organismo aislado y el sitio de infección. En caso de bacteriemias, infecciones de tejidos blandos y neumonías, el tiempo óptimo es de 10 a 14 días. Se recomienda recibir al menos cinco días de tratamiento antibiótico intravenoso. Si el paciente está en condiciones de ser egresado, podrá completarse el tiempo de tratamiento de manera ambulatoria.

4. Si el paciente persiste con fiebre, pero se mantiene clínicamente estable y los resultados de los cultivos tomados al ingreso son negativos, no es necesario cambiar el tratamiento empírico en los primeros tres a cinco días del mismo, pero sí se recomienda repetir cultivos de sangre, biomarcadores y realizar otros estudios diagnósticos que se requieran de acuerdo con los datos clínicos, incluidos los estudios de imagen, como la tomografía de tórax y abdomen. Es muy importante la evaluación clínica diaria, ajustar el esquema antibiótico de acuerdo con los resultados de estudios de laboratorio e imagen y considerar otras causas no infecciosas que puedan producir fiebre (relacionada con fármacos, trombosis, actividad tumoral, reabsorción de hematomas).

5.- En caso de persistir con fiebre asociada con deterioro clínico, debe valorarse el cambio de antibióticos, previo a realizar cultivos de sangre, biomarcadores y otros estudios diagnósticos que se requieran de acuerdo con la clínica del paciente (por ejemplo, tomografía de tórax y de abdomen).

Es muy importante considerar las infecciones fúngicas invasivas en los pacientes que persistan con neutropenia grave y fiebre después de cinco a siete días de tratamiento antimicrobiano sistémico e iniciar tratamiento antifúngico empírico

¿POR CUANTO TIEMPO DEBE DARSE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA?

En el paciente que clínicamente y microbiológicamente es documentada una infección, la duración de la terapia es dictada por el organismo aislado o foco infeccioso, con antibióticos apropiados se puede continuar hasta la duración de la neutropenia (>500cl/mm³)

En paciente con inexplicable fiebre es recomendado iniciar régimen y continuar hasta que ahí claros signos de recuperación de medula ósea con un conteo de neutrófilos mayor de 500. ⁽⁷⁾

Cambio a terapia oral: No se encontró en las fuentes revisadas ensayos clínicos diseñados para evaluar el cambio a terapia antimicrobiana oral en pacientes con episodios de NF de alto riesgo. Los expertos sugieren que es posible cambiar a terapia oral, tanto en adultos como en niños, con posterioridad a la evaluación del día cuarto, si ésta fue considerada favorable. Esto, sumado a la recuperación medular (RAN en ascenso) permiten usar antimicrobianos orales: ciprofloxacina más amoxicilina/ácido clavulánico en adultos, y cefixima, cefuroxima o ciprofloxacina en Pediatría, sin elevar los riesgos para el paciente. ⁽⁹⁾

En los recientes años el incremento en la incidencia de resistencia antibiótica ha significado cambios en el tratamiento. ⁽⁷⁾

La apropiada interrupción de antibiótico es importante ya que minimiza la exposición innecesaria antibiótica. ⁽³⁾

El uso profiláctico de estimulados de crecimiento de colonia de granulocitos puede ser considerado en paciente con riesgo de fiebre de neutropenia, generalmente no se recomienda su uso empírico. Se considera su uso especialmente en pacientes con presencia de riesgos adicionales tales como mal estado nutricional, comorbilidades que presenten riesgo de infección durante la neutropenia. ⁽⁷⁾

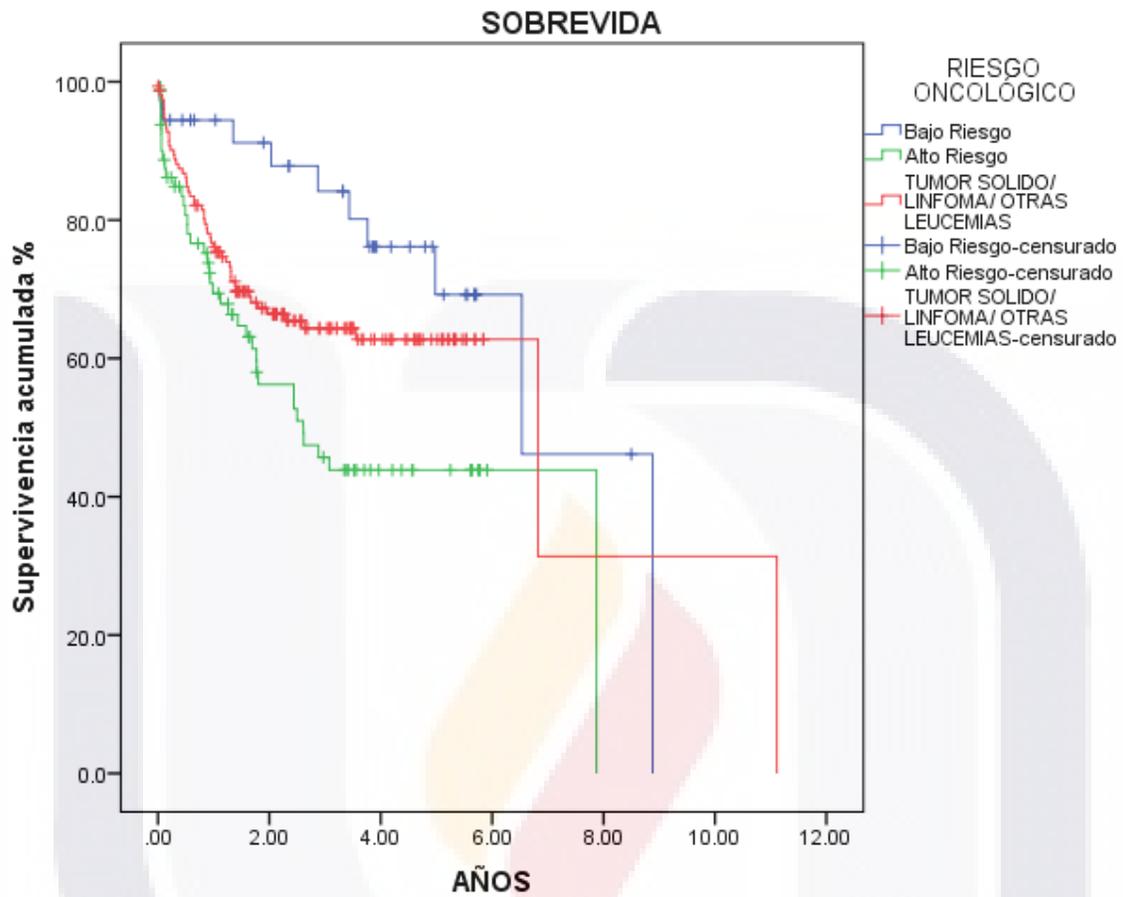
IMPORTANCIA DE APLICACIÓN DE GUIA DE MANEJO

Se recomienda la utilización de guías aplicables para varias situaciones clínicas, en algunas ocasiones es necesario modificaciones de acuerdo a circunstancias epidemiológicas locales, es recomendable un programa especial de inicio de antibiótico y el uso apropiado y juicioso de antimicrobianos. ⁽⁷⁾

EPIDEMIOLOGIA LOCAL CHMH

En el periodo de enero 2009 a diciembre de 2014 se realizó un estudio descriptivo en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en donde se incluyeron un total de 251 pacientes diagnosticados con una patología oncológica, fallecieron aproximadamente la mitad de los

pacientes principalmente en el 2010, observando una disminución importante en la mortalidad del 2012 al 2014 falleciendo alrededor del 30%.

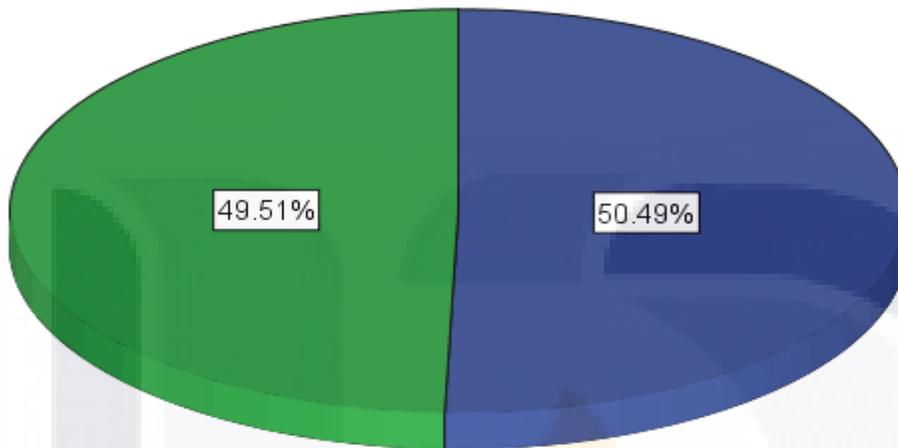


Grafica 1.-supervivencia en pacientes oncológicos en el centenario hospital miguel hidalgo en un periodo del 2009-2014

La sobrevida general a cinco años a partir del diagnóstico, en los pacientes pediátricos con patología oncológica atendidos en nuestro hospital durante el periodo comprendido desde enero del 2009 hasta diciembre del 2014 es del 60%, se encontró en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de bajo riesgo una sobrevida a 5 años del 77%, mientras que en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo una sobrevida de 44%. En el resto de las leucemias, linfomas y tumores sólidos la sobrevida es de 63%

CAUSA DE DEFUNCIÓN

■ OTROS
■ INFECCIÓN



Grafica 2.- causas de defunción en el CHMH en el periodo del 2009-2014

De los pacientes estudiados la mayor causa de defunción fueron asociadas a algún proceso infeccioso. Como se muestra en la gráfica anterior.

En febrero de 2014 se realizó un estudio sobre el uso racional de antibióticos en niños con neutropenia y fiebre de acuerdo a la estratificación de riesgo en donde se observó de los casos estudiados el 52.3% correspondía al sexo masculino y el 47.5% al sexo femenino, el cáncer más frecuente encontrado en este tipo de pacientes fue la leucemia linfoblástica aguda con un 72.5% continuando hepatoblastoma 12.5% osteosarcoma 10%, linfoma no Hodgkin 2.5%. Los principales riesgos asociados a riesgo de infección bacteriana fueron la presencia de fiebre en el 100% de los casos, RAN Y RAM menor a 100 y plaquetas < 50000. 80% no presentaron desarrollo de cultivos, en 15% se logró aislar microorganismos, se observó el predominio de bacilos gram negativos en 75%, seguido de bacterias gram positivas en 12.5%. ⁽¹⁰⁾

JUSTIFICACIÓN

Pese a que en las últimas décadas se ha logrado un incremento tanto en la supervivencia libre de enfermedad como en la supervivencia global de los pacientes pediátricos con cáncer, la mortalidad asociada a complicaciones secundarias a quimioterapia sigue siendo un reto en el manejo de estos pacientes. De las complicaciones más frecuentes e importantes se encuentra la FN, por tal motivo es imperativo el manejo oportuno y adecuado de esta complicación.

En el periodo de enero 2009 a diciembre de 2014 se realizó un estudio descriptivo en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en donde se incluyeron un total de 251 pacientes diagnosticados con una patología oncológica, fallecieron aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados, principalmente en el 2010, observando una disminución importante en la mortalidad del 2012 al 2014 falleciendo alrededor del 30%. De los pacientes estudiados la mayor causa de defunción fueron asociadas a algún proceso infeccioso, por lo que el conocer las características clínicas y de laboratorio de los eventos de fiebre y neutropenia permitirá generar las bases para diseñar una guía para el manejo de estos eventos, con la finalidad de incrementar la supervivencia libre de evento y supervivencia global.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas y de laboratorio de los eventos de fiebre y neutropenia de los pacientes oncológicos pediátricos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo atendidos en el servicio de pediatría en el periodo comprendido de noviembre 2015 a diciembre 2016?

OBJETIVO GENERAL:

Conocer las características clínicas y de laboratorio de los eventos de fiebre y neutropenia de los pacientes oncológicos pediátricos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo atendidos en el servicio de pediatría en el periodo comprendido de noviembre 2015 a diciembre 2016.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Conocer los eventos de fiebre y neutropenia de acuerdo a patología de base.

Describir la respuesta de los pacientes al esquema antibiótico empírico inicial en los eventos de fiebre y neutropenia.

Identificar los microorganismos más frecuentemente aislados en pacientes con fiebre y neutropenia.

Conocer la mortalidad asociada a eventos de fiebre y neutropenia en el paciente oncológico pediátrico.

Crear las bases para el desarrollo de una guía para el manejo de pacientes oncológicos pediátricos con fiebre y neutropenia en nuestra institución.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio prospectivo, observacional, descriptivo y analítico

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Se incluyeron todos los pacientes oncológicos pediátricos atendidos en el servicio de pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo que presentaron algún evento de fiebre y neutropenia durante el periodo comprendido de noviembre 2015 a diciembre 2016

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

-Población pediátrica entre 0-18 años con diagnóstico de cáncer atendidos en el servicio de pediatría del CHMH, que cursen con episodio de fiebre y neutropenia en un lapso de tiempo correspondiente de noviembre del 2015 a diciembre 2016.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

-Pacientes que no cumplen con criterios para fiebre y neutropenia.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

-Pacientes con fiebre y neutropenia que no se logra la recolección de datos desde el momento de su ingreso.

VARIANTES DEPENDIENTES

- Mejoría al tratamiento empírico inicial
- Agrega otro antibiótico al tratamiento empírico inicial
- Cambio de antibiótico
- Infección bacteriana invasiva

VARIANTES INDEPENDIENTES

- Edad.
- Género
- Diagnóstico oncológico de base
- Fase de tratamiento
- Temperatura inicial (primer evento de fiebre en casa o en hospital)
- Sitio infeccioso identificable
- Cuenta de neutrófilos
- Cuenta de monocitos
- Cuenta de plaquetas
- Nivel de hemoglobina
- Nivel de PCR
- Nivel de procalcitonina
- Tiempo transcurrido de última aplicación de quimioterapia e inicio de evento de fiebre y neutropenia.
- Antibiótico empírico empleado de manera inicial
- Cultivos (central, periférico, coprocultivo, urocultivo, cultivo de otro sitio)
- Neutrófilos absolutos al egreso
- Antibiótico empleado al egreso

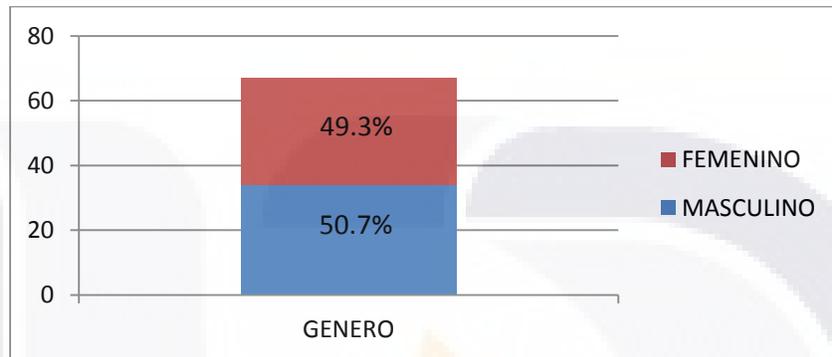
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se utilizó el paquete estadístico SPSS 23, EXCEL 2016 para el análisis.
- Análisis descriptivo y de frecuencias
- Prueba exacta de Fisher para variables dicotómicas (análisis univariado).
- t de Student para variables numéricas.
- ANOVA de un factor.
- Análisis de respuesta múltiple
- Kaplan Meier Long Rank
- Significancia menor de 0.05 (p).



RESULTADOS

De un total de 75 eventos de fiebre y neutropenia se eliminaron 6 eventos, debido a que no fue posible la recolección de datos desde su ingreso, quedando un total de 69 eventos que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 35(50.7%) fueron masculinos y 34(49.3%) femeninos.



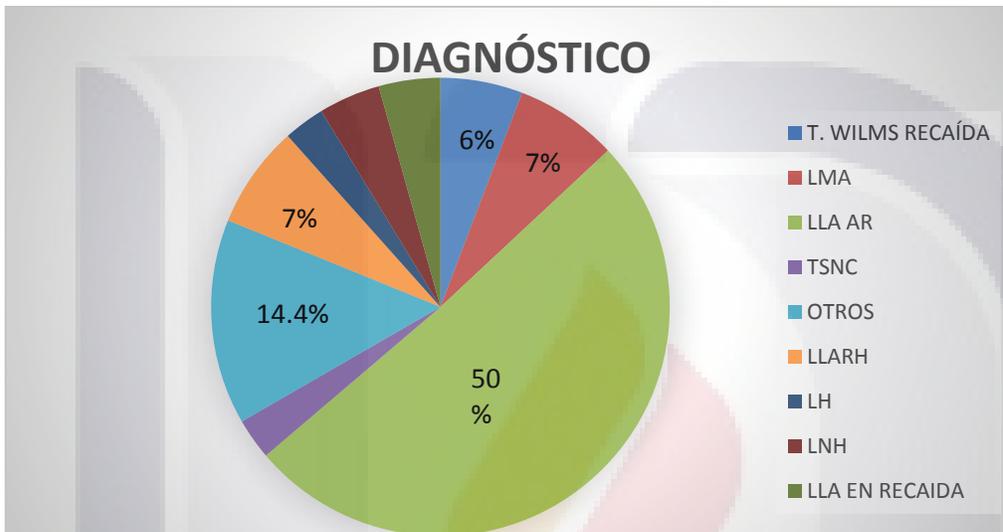
Grafica 3.- Género de los eventos de fiebre y neutropenia en el periodo del noviembre del 2015 a diciembre del 2016.

La edad promedio fue de 7.9 años. El promedio de tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario fue de 5hrs. El tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas (fiebre) hasta el inicio de antibiótico en promedio fue de 12.7 hrs, finalmente el tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el inicio de antibiótico se reporta en promedio de 2.9hrs. Se observó un promedio de 9.9 días desde la aplicación de última quimioterapia e ingreso por evento de fiebre y neutropenia, cuantificando en promedio una temperatura de 38.4°C.

| VARIABLE | PROMEDIO | DE + - |
|--------------------------------|----------|--------|
| EDAD | 7.9 | 4.3 |
| HRS DE SINTOMAS AL ANTIBIOTICO | 12.7 | 6.7 |
| DIAS DE ULTIMA QUIMIOTERAPIA | 9.9 | 6.05 |
| TEMPERATURA INICIAL | 38.4 | 0.4 |
| HORAS DE SINTOMAS AL INGRESO | 5 | 5.8 |
| HORAS DE INGRESO A ANTIBIOTICO | 2.9 | 2.1 |
| DIAS DE HOSPITALIZACION | 9.7 | 3.6 |

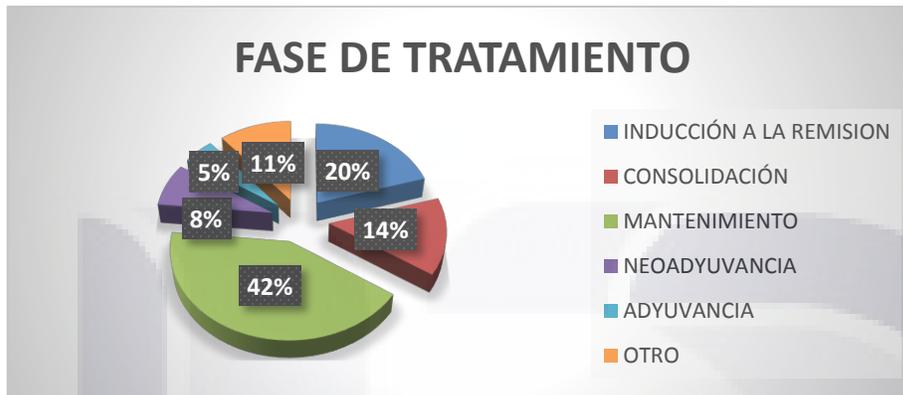
Tabla 1.- Promedios y desviaciones estándar.

El tipo de cáncer que ocurrió en la mayoría de eventos fue leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo con 35 eventos (50%) continuando con leucemia mieloblástica aguda y leucemia linfoblástica aguda de riesgo habitual con 5 eventos cada una (7%), tumor de Wilms en recaída: 4 eventos (6%), linfoma no Hodgkin: 3 eventos (4.3%), leucemia linfoblástica aguda en recaída: 3 eventos (4.3%), linfoma hodking 2 eventos (3%), tumor de sistema nervioso central 2 eventos (3%) y otro tipo de enfermedades malignas en 10 eventos (14.4%)



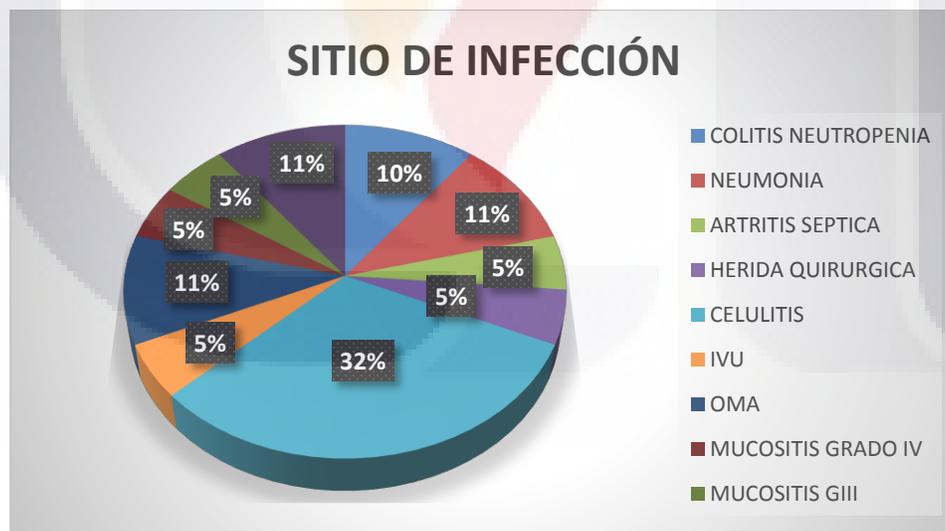
Grafica 4.- Principales diagnósticos en los eventos de fiebre neutropenia en CHMH de noviembre del 2015-diciembre del 2016.

La fase de tratamiento en la que se encontraban con mayor frecuencia fue mantenimiento, con 28 eventos (42%), inducción a la remisión: 13 eventos (20%), consolidación: 9 eventos (14%), neoadyuvancia: 5 eventos (8%), adyuvancia: 3 eventos (5%) y otras etapas: 11 eventos (11%)



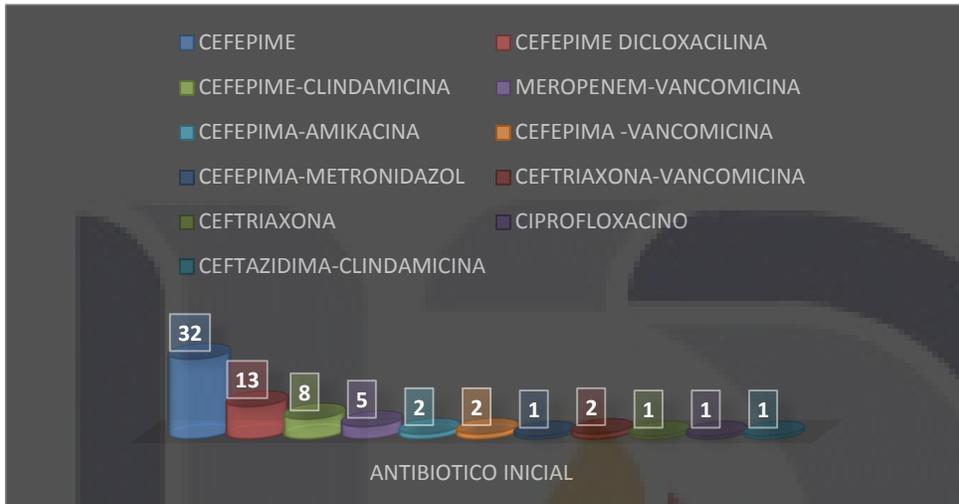
Gráfica 5.- Fase de tratamiento de los eventos con fiebre y neutropenia en el CHMH en el periodo de noviembre del 2015-diciembre 2016.

De los eventos estudiados solo en 3 se encontraron datos de choque. Se identificó en 19 eventos (27.5%) algún sitio de infección de los cuales el más frecuente fue celulitis reportada en 6 eventos (32%).



Gráfica 6.- Sitio de infección en los pacientes con fiebre y neutropenia en el CHMH de noviembre del 2015- a diciembre del 2016.

El esquema de antibiótico que con mayor frecuencia se utilizó al inicio del evento fue cefepime, en 32 eventos (46%), cefepime-dicloxacilina en 13 eventos (19%), cefepime-clindamicina en 9 eventos (13%), meropenem-vancomicina en 5 eventos (7%), otros: 10 (15%)



Gráfica 7.- Antibiótico inicial en los eventos de fiebre y neutropenia en el CHMH en el periodo de noviembre 2015- diciembre de 2016

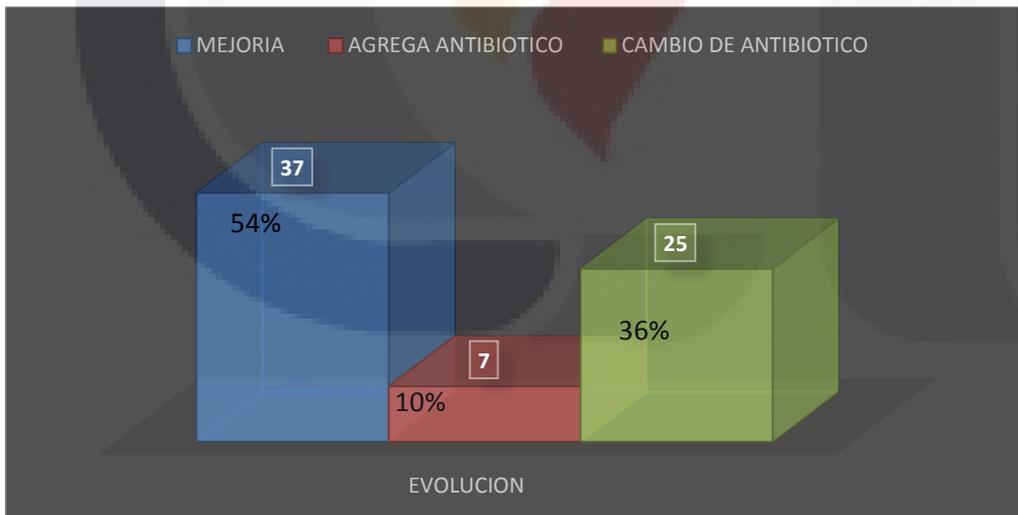
Se documentaron variables de laboratorio en donde se encontró como promedio: leucocitos totales 875/uL, neutrófilos totales 139, monocitos totales 109, plaquetas 141,881, hemoglobina 10.4mg/dl, PCR 5.9 mg/dl, procalcitonina 2.9 ng/ml y neutrófilos al egreso de 2092.

Del total de muestra, solo 10 (14.5%) presentaron algún cultivo positivo, de los cuales 3 fueron hemocultivos periféricos (30%), cultivo de punción-aspiración 2 eventos (20%), urocultivo 4 eventos (40%), expectoración 1 evento (10%)



Gráfica 8.- Tipo de cultivo en los eventos de fiebre y neutropenia en el CHMH en el periodo de noviembre de 2015 – diciembre del 2016

Según la evolución presentada en cada evento, se dividió en 3 grupos: en el que hubo mejoría: 37 eventos (54%) en el que se agregó algún antibiótico: 7 eventos (10%) y en el que se realizó un cambio de antibiótico: 25 eventos (36%).



Gráfica 9.-Evolucion al manejo inicial en los eventos de fiebre y neutropenia del CHMH de noviembre 2015- diciembre 2016

El comportamiento de las variables cuantitativas en los diferentes grupos fue el siguiente:

GRUPO DE MEJORÍA CLÍNICA

De los 69 eventos estudiados, 37 eventos presentaron mejoría

| VARIABLE | MEJORÍA | | P |
|----------------------|-----------------|-----------------|--------|
| | NOMEJORO | SI MEJORO | |
| EDAD | 7 (+3.9) | 3.9(+4.5) | 0.063 |
| DIA UQX | 10(+5.9) | 9 (+6) | 0.867 |
| TEMP INGRSO | 38.4(+.44) | 38.5(+0.43) | 0.601 |
| HRS INGRESO | 5.9(+6.8) | 4.1(+4.6) | 0.196 |
| NT | 87 (+103) | 161(+178) | *0.044 |
| MT | 102(+183) | 114(+106) | 0.777 |
| PLQ | 134406(+123885) | 149243(1+61169) | 0.676 |
| HGB | 9.9(+1.8) | 10.9(+1.6) | *0.02 |
| PCR | 6.7 (+7.8) | 5.8(+4.9) | 0.557 |
| PCT | 5.5 (+20.5) | 0.6(+0.6) | 0.149 |
| HRS ANTIBIÓTICO | 3 (+2.2) | 3 (+2.7) | 0.994 |
| HRSTOTALES | 9 (+7.3) | 7.5(+5.3) | 0.238 |
| DIAS HOSPITALIZACIÓN | 12.5 (+2.4) | 7.2(+2.6) | *0.001 |
| N EGRESO | 2757 (+3659) | 1467 (+2643) | 0.095 |

Tabla 2.- Promedio con significancia estadística en los eventos de fiebre y neutropenia con mejoría en el CHMH en el periodo de noviembre del 2015- diciembre del 2016. DIA UQX (día de ultima quimioterapia), NT (neutrófilos totales), MT (monocitos totales), PLQ (plaquetas), HGB (hemoglobina), PCR (proteína c reactiva), PCT (procalcitonina), HRS ANTIBIÓTICO (horas desde el inicio de síntomas hasta el inicio de antibiótico), N egreso (neutrófilos al egreso), P significativa < 0.05.

Se reporta valor significativo la cantidad de neutrófilos a su ingreso, nivel de hemoglobina y días de hospitalización.

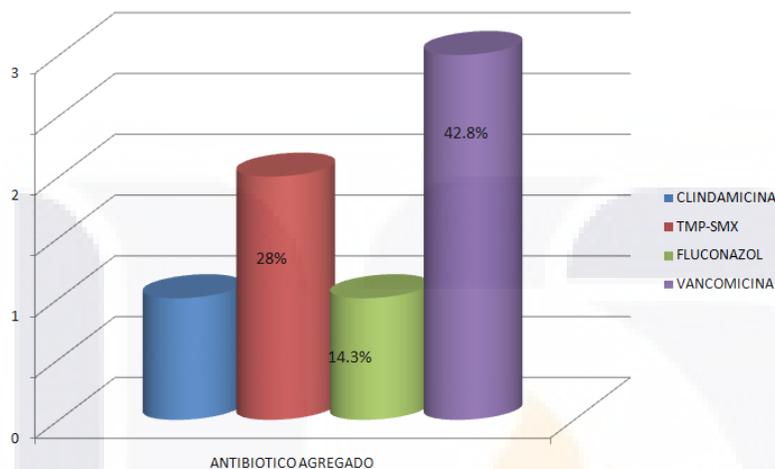
En la literatura se reportan rangos de laboratorio y características de los eventos como factores de riesgo, se realizó un análisis con estos factores en donde se encontró en este grupo el sitio de infección con un valor significativo

| VARIABLE DE ESTUDIO | MEJORÍA % | | P | OR |
|------------------------|-----------|------|--------|-------|
| MASC/FEM | 46 | 60 | 0.202 | 1.68 |
| DÍAS UL QX <7/>7 DIAS | 62.5 | 98.8 | 0.203 | 0.57 |
| > 12 AÑOS/> 12 AÑOS | 70 | 46.4 | 0.64 | 0.3 |
| > 39 GRADOS/<39 GRADOS | 64.3 | 50.9 | 0.277 | 0.57 |
| NT < 100/>100 | 52.4 | 55.6 | 0.49 | 1.13 |
| MT <100/>100 | 45.2 | 66.7 | 0.067 | 2.42 |
| PLQ <50000/<50000 | 54.2 | 53.3 | 0.57 | 0.96 |
| PCR >9/<9 | 50 | 54.4 | 0.46 | 1.22 |
| PCT >2/<2 | 40 | 54.4 | 0.43 | 1.8 |
| PCT >1/<1 | 66.7 | 50.9 | 0.25 | 0.518 |
| CHOQUE NO/SI | 54.5 | 33.3 | 0.44 | 0.47 |
| CULT POSITIVOS NO/SI | 57.6 | 30 | 0.101 | 0.31 |
| SITIO NO/SI | 68 | 15.8 | *0.001 | 0.088 |

Tabla 3.- Comparación entre variables en el grupo que presento mejoría clínica en los eventos de fiebre y neutropenia en el CHMH en el periodo de noviembre del 2015- diciembre del 2016

GRUPO EN DONDE SE AGREGA ANTIBIÓTICO

Del total de 69 eventos, en 7 se agregó algún antibiótico por una mala evolución, siendo el más frecuente: vancomicina en 3 eventos, que representa el 42.8%.



Grafica 10.- Antibiótico agregado en los eventos de fiebre y neutropenia en el CHMH en el periodo de noviembre 2015- diciembre 2016

En este grupo se encontraron como variables significativas para agregar antibiótico las horas desde el inicio de síntomas hasta su ingreso, el nivel de PCR, procalcitonina, así como las horas desde el inicio de síntomas hasta el inicio de antibiótico.

| VARIABLE | AGREGAR | | P |
|----------------------|----------------|--------------|--------|
| | NO SE AGREGO | SI SE AGREGO | |
| EDAD | 7.6(4.1) | 10.6 (5.2) | 0.66 |
| DIAUQX | 9.9 (6.2) | 9.6 (3.2) | 0.9 |
| TEMP INGRSO | 38.4 (0.42) | 38.4(0.52) | 0.61 |
| HRS INGRESO | 4.3(4.9) | 9.9(9.4) | *0.009 |
| NT | 128.2(158) | 117.2(86.1) | 0.849 |
| MT | 97.1(117) | 196.6(282) | 0.07 |
| PLQ | 150245(149999) | 82250(67590) | 0.212 |
| HGB | 10.6(1.67) | 9.4(2.2) | 0.087 |
| PCR | 5.7 (5.9) | 10.8(8.6) | *0.032 |
| PCT | 1.7(9.3) | 11.9(32) | *0.05 |
| HRS ANTIBIÓTICO | 2.9 (2.1) | 3.7(2.7) | 0.335 |
| HRS TOTALES | 7.2(5.3) | 13.6(10.1) | *0.006 |
| DIAS HOSPITALIZACIÓN | 9.4(3.7) | 11.6(2.7) | 0.113 |
| N EGRESO | 2022(3365) | 2399(1435) | 0.756 |

Tabla 4.- Promedio con significancia estadística en los eventos en donde se agregó antibiótico con fiebre y neutropenia en el CHMH en el periodo de noviembre del 2015- diciembre del 2016

Al comparar variables, se encontró la presencia de sitio infeccioso con valor significativo para agregar otro antibiótico.

| VARIABLE DE ESTUDIO | AGREGA ANTIBIÓTICO | % | P | OR |
|------------------------|--------------------|------|--------|-------|
| MASC/FEM | 11.8 | 11.4 | 1 | 0.96 |
| DÍAS UL QX <7/>7 DIAS | 20 | 8.2 | 0.217 | 0.35 |
| > 12 AÑOS/> 12 AÑOS | 12.7 | 11.1 | 1 | 0.87 |
| > 39 GRADOS/<39 GRADOS | 7.1 | 12.7 | 0.24 | 2.95 |
| NT < 100/>100 | 7.1 | 18.5 | 0.702 | 1.65 |
| MT <100/>100 | 9.5 | 14.5 | 0.702 | 1.66 |
| PLQ <50000/<50000 | 16.7 | 8.9 | 0.43 | 0.48 |
| PCR >9/<9 | 27.8 | 5.9 | 0.24 | 0.163 |
| PCT >2/<2 | 20 | 10.9 | 0.471 | 0.49 |
| PCT >1/<1 | 8.3 | 12.3 | 0.57 | 1.54 |
| CHOQUE NO/SI | 10.6 | 33.3 | 0.313 | 4.21 |
| CULT POSITIVOS NO/SI | 10.2 | 20 | 0.327 | 2.2 |
| SITIO NO/SI | 4 | 31.6 | *0.004 | 11.2 |
| IBI | 1 | 7 | 1 | 0.264 |

Tabla 5.- Comparación entre variables en el grupo en donde se agregó antibiótico en los eventos de fiebre y neutropenia en el CHMH en el periodo de noviembre del 2015- diciembre del 2016

GRUPO CON CAMBIO DE ANTIBIOTICO

Del total de eventos, en 25 se cambió esquema de antibiótico, siendo el más frecuentemente utilizado: meropenem-vancomicina en un total de 9 eventos que representa el 36%



Gráfica 11.- Representa el esquema empleado en el grupo con cambio de antibiótico en los eventos de fiebre y neutropenia en el CHMH en el periodo de noviembre del 2015- diciembre del 2016.

En este grupo, se encontró con valor significativo la edad y los días de hospitalización para realizar cambio de esquema antimicrobiano.

| VARIABLE | CAMBIO | | P |
|----------------------|-----------------|-----------------|--------|
| | NO CAMBIO | SI CAMBIO | |
| EDAD | 9 (+-4.5) | 6.1(+3.3) | *0.008 |
| DIAUQX | 9.5 (+-5.5) | 10.3(+6.6) | 0.608 |
| TEMP INGRSO | 38.4(+0.44) | 38.4(+0.43) | 0.642 |
| HRS INGRESO | 5.03 (+-6.03) | 4.9(+5.4) | 0.955 |
| NT | 152.3(+167.3) | 82.3(+109.3) | 0.065 |
| MT | 128.2(+153.2) | 74.2(+128.4) | 0.141 |
| PLQ | 138159(+152137) | 149760(+131835) | 0.751 |
| HGB | 10.6(+1.8) | 10.1(+1.6) | 0.238 |
| PCR | 6.5(+5.9) | 5.8(+7.3) | 0.624 |
| PCT | 2.6(+13.9) | 3.2(+14.5) | 0.872 |
| HRS ANTIBIÓTICO | 3.1(+2.3) | 2.7(+1.9) | 0.455 |
| HRS TOTALES | 8.2(+6.7) | 7.7(+5.6) | 0.795 |
| DIAS HOSPITALIZACIÓN | 7.9(+3.1) | 12.7(+2.3) | *0.001 |
| N EGRESO | 1578(+2578) | 2924(+4085) | 0.93 |

Tabla 6.- Promedio con significancia estadística en los eventos en donde se cambió esquema de antibiótico.

Al comparar con grupo de factores internacionales se encontró la edad con valor significativo para realizar cambio de antibiótico.

| VARIABLE DE ESTUDIO | CAMBIO % | | P | OR |
|------------------------|----------|------|--------|-------|
| MASC/FEM | 55.9 | 71.4 | 0.216 | 1.97 |
| DÍAS UL QX <7/>7 DIAS | 75 | 57 | 0.19 | 0.45 |
| < 12 AÑOS/>12 AÑOS | 85 | 55 | *0.027 | 0.21 |
| > 39 GRADOS/<39 GRADOS | 71.4 | 61.8 | 0.756 | 0.648 |
| NT < 100/>100 | 59.5 | 70.4 | 0.445 | 1.69 |
| MT <100/>100 | 54.8 | 77.8 | 0.073 | 2.89 |
| PLQ <50000/<50000 | 70.8 | 60 | 0.43 | 0.61 |
| PCR >9/<9 | 72.2 | 60.8 | 0.56 | 0.59 |
| PCT >2/<2 | 60 | 64 | 1 | 1.18 |
| PCT >1/<1 | 78 | 61.4 | 0.515 | 0.53 |
| CHOQUE NO/SI | 63.6 | 66.5 | 1 | 1.143 |
| CULT POSITIVOS NO/SI | 66.1 | 50 | 0.47 | 0.513 |
| SITIO NO/SI | 70 | 47.4 | 0.098 | 0.38 |
| IBI | 66.1 | 42.9 | 0.245 | 0.38 |

Tabla 7.- Comparación entre variables en el grupo en donde se cambió esquema antibiótico en los eventos de fiebre y neutropenia en el CHMH en el periodo de noviembre del 2015- diciembre del 2016.

Del total de eventos, 7 (10%) desarrollaron infección bacteriana invasiva, encontrando con valor significativo el nivel de hemoglobina, el nivel de PCR, procalcitonina, las horas desde inicio de síntomas hasta su ingreso al servicio de urgencias, los días de hospitalización y la cuenta de neutrófilos a su egreso.

| VARIABLE | IBI | | P |
|----------------------|-----------------|-----------------|--------|
| | SI | NO | |
| EDAD | 7 (±4,9) | 8(+4.3) | 0.672 |
| DIAUQX | 10.8(+24) | 9.7(+6.2) | 0.64 |
| TEMP INGRSO | 38.7(+0.53) | 38.4(+0.41) | 0.073 |
| HRS INGRESO | 9.5(+10.2) | 4.4(+4.9) | *0.029 |
| NT | 112(+148) | 128(+153) | 0.785 |
| MT | 113(+202) | 108(+140) | 0.928 |
| PLQ | 111284(+123909) | 145870(+146826) | 0.552 |
| HGB | 9.1(+2.2) | 10.6(+1.6) | *0.024 |
| PCR | 12(+3) | 5.6(+4.9) | *0.012 |
| PCT | 23.9(+40.8) | 0.52(+0.72) | *0.001 |
| HRS ANTIBIÓTICO | 2.5(+1.7) | 3(+2.2) | 0.513 |
| HRSTOTALES | 12(+5.4) | 7.5(+5.8) | 0.081 |
| DIAS HOSPITALIZACIÓN | 12.4(+5.4) | 9.3(+3.3) | *0.037 |
| NEGRESO | 9672(+6181) | 1771(+2602) | *0.022 |

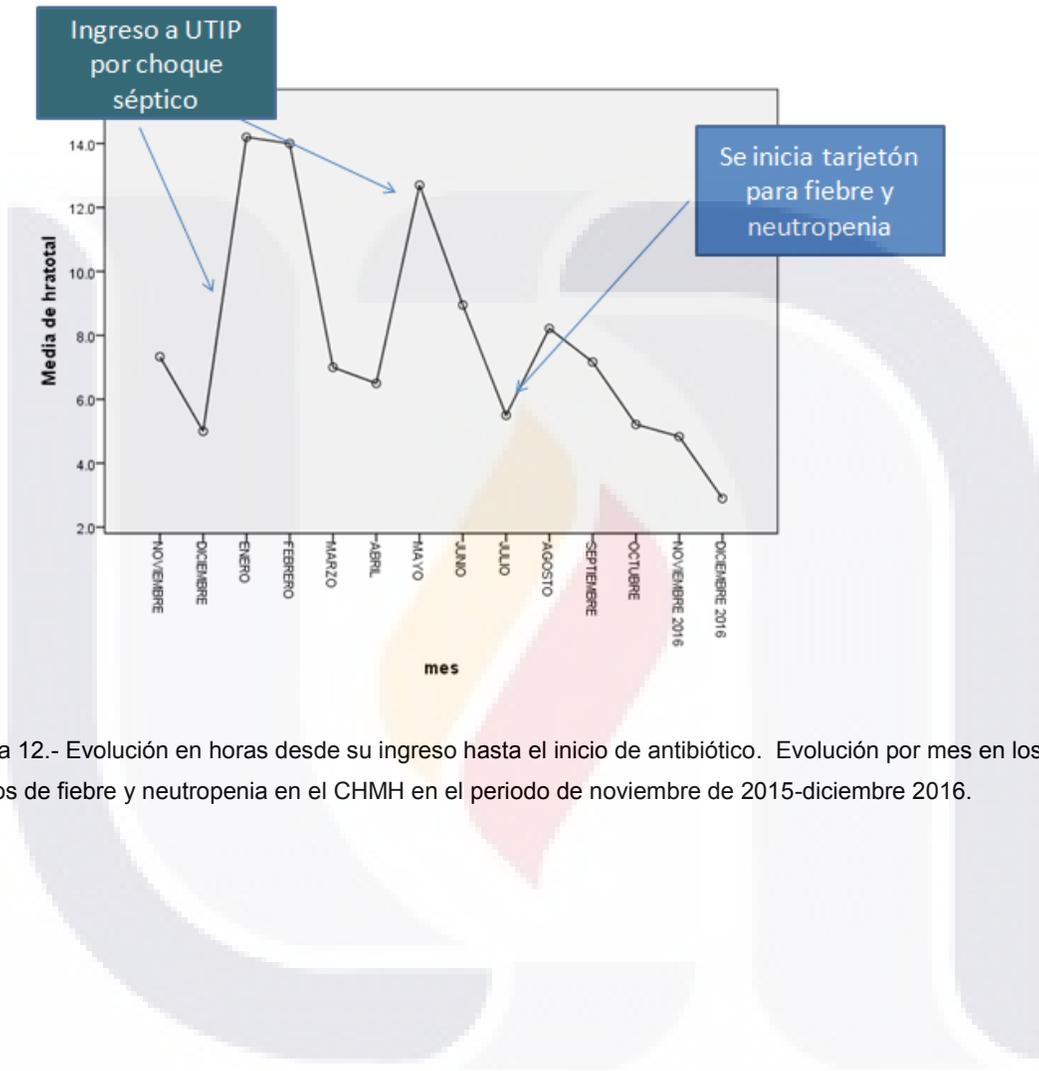
Tabla 8.- Promedio con significancia estadística en los eventos que desarrollaron infección bacteriana invasora con fiebre y neutropenia en el CHMH en el periodo de noviembre del 2015- diciembre del 2016

Al comparar variables, se encontró con riesgo de desarrollar infección bacteriana invasora los eventos que presentaron temperatura mayor de 39 grados centígrados, cultivos positivos, sitio de infección y choque.

| VARIABLE DE ESTUDIO | IBI % | | P | OR |
|-----------------------|-------|------|--------|-------|
| MASC/FEM | 14.7 | 5.7 | 0.405 | 0.504 |
| DIAS UL QX <7/>7 DIAS | 0 | 15.6 | 0.087 | 0.24 |
| >12 AÑOS/<12 AÑOS | 15 | 8.2 | 0.405 | 0.504 |
| >39 GRADOS/<39 GRADOS | 28.6 | 5.5 | *0.027 | 0.144 |
| NT <100/>100 | 9.5 | 11.1 | 1 | 1.18 |
| MT <100/>100 | 11.9 | 7.4 | 0.69 | 0.59 |
| PLQ <50000/<50000 | 12.5 | 8.9 | 0.68 | 0.68 |
| PCR >9/<9 | 22.2 | 5.9 | 0.07 | 0.21 |
| PCT >2/<2 | 40 | 7.8 | 0.077 | 0.127 |
| PCT >1/<1 | 25 | 7 | 0.095 | 0.22 |
| CHOQUE NO/SI | 6.1 | 100 | *0.001 | 0.63 |
| CULT POSITIVOS NO/SI | 1.7 | 60 | *0.001 | 0.68 |
| SITIO NO/SI | 4 | 26 | *0.015 | 0.68 |

Tabla 9.- Comparación entre variables en los eventos que desarrollaron infección bacteriana invasora.

Se observó al inicio del estudio un mayor tiempo cuantificado en horas desde el inicio del evento (fiebre) hasta el ingreso hospitalario y por consiguiente inicio de tratamiento. A partir de la implementación del tarjetón para eventos de fiebre en los pacientes pediátricos con cáncer, disminuyó las horas de ingreso y por tanto la de inicio de tratamiento.



Grafica 12.- Evolución en horas desde su ingreso hasta el inicio de antibiótico. Evolución por mes en los eventos de fiebre y neutropenia en el CHMH en el periodo de noviembre de 2015-diciembre 2016.

Se encontró un total de cultivos positivos en 10 de los 69 eventos estudiados, correspondiendo al 15 %, de los cuales se reportaron 3 en hemocultivos periféricos, 4 urocultivos, 2 en piel y 1 en expectoración, siendo el microorganismo más aislado *E. coli* seguido de *P. aeruginosa*.



Grafica 13.- Cultivos positivos en los eventos de fiebre y neutropenia en el CHMH en el periodo de noviembre 2015- diciembre 2016.

| CULTIVO | AISLAMIENTO | SENSIBILIDAD |
|------------------------|----------------------|---|
| HEMOCULTIVO PERIFERICO | <i>E. COLI</i> | CEFEPIMA, CEFTAZIDIMA,, CEFTRIAXONA, TIGECYCLINA, IMIPENEM, GENTAMICINA, MEROPENEM, PIPERAZILINA-TAZOBACTAM, CIPROFLOXACINO, NITROFURANTOINA, MOXIFLOXACINO, ERTAPENEM TMP-SMX, AMPICILINA, AMPICILINA-SULBACTAM |
| HEMOCULTIVO PERIFERICO | <i>E. COLI</i> | CEFEPIMA, CEFTAZIDIMA,, CEFTRIAXONA, TIGECYCLINA, IMIPENEM, GENTAMICINA, MEROPENEM, PIPERAZILINA-TAZOBACTAM, CIPROFLOXACINO, NITROFURANTOINA, MOXIFLOXACINO, ERTAPENEM TMP-SMX, AMPICILINA, AMPICILINA-SULBACTAM |
| HEMOCULTIVO PERIFERICO | <i>E. COLI BLEE+</i> | TIGECYCLINA, IMIPENEM, GENTAMICINA, MEROPENEM, PIPERAZILINA TAZOBACTAM, NITROFURANTOINA, ERTAPENEM CIPROFLOXACINO, AMPICILINA, CEFTRIAXONA, AMPICILINA SULBACTAM, CEFTAZIDIMA, CEFEPIMA |
| UROCULTIVO | <i>E. COLI</i> | ERTAPENEM, PIPERAZILINA-TAZOBACTAM, MEROPENEM, GENTAMICINA, IMIPENEM, TIGECYCLINA, CEFTRIAXONA, CEFTAZIDIMA, CEFEPIMA MOXIFLOXACINO, NITROFURANTOINA, TMP-SMX, CIPROFLOXACINO, AMPICILINA, AMPICILINA-SULBACTAM |
| UROCULTIVO | <i>E. COLI</i> | ERTAPENEM, NITROFURANTOINA, MEROPENEM, IMIPENEM, TIGECYCLINA MOXIFLOXACINO, TMP-SMX, CIPROFLOXACINO, PIPERAZILINA-TAZOBACTAM, GENTAMICINA, AMPICILINA, CEFTRIAXONA, AMPICILINA-SULBACTAM, CEFTAZIDIMA, CEFEPIMA |
| UROCULTIVO | <i>E. COLI</i> | CEFEPIMA, CEFTAZIDIMA, CEFTRIAXONA, TIGECYCLINA, IMIPENEM, GENTAMICINA, MEROPENEM, PIPERAZILINA-TAZOBACTAM, CIPROFLOXACINO, NITROFURANTOINA, ETAPENEM, TMP-SMX, CEFTAZIDIMA CEFTRIAXONA |
| UROCULTIVO | <i>P. AERUGINOSA</i> | CIPROFLOXACINO, PIPERAZILINA-TAZOBACTAM, GENTAMICINA, , CEFEPIMA NITROFURANTOINA, TMP-SMX, AMPICILINA, TIGECYCLINA, CEFTRIAXONA, AMPICILINA-SULBACTAM |
| PUNCION ASPIRACION | <i>P. AERUGINOSA</i> | CIPROFLOXACINO, PIPERAZILINA-TAZOBACTAM, GENTAMICINA, CEFEPIMA NITROFURANTOINA, TMP-SMX, AMPICILINA, TIGECYCLINA, CEFTRIAXONA, AMPICILINA-SULBACTAM |
| PUNCION ASPIRACION | <i>S. AUREUS</i> | MOXIFLOXACINO, NITROFURANTOINA, TMP-SULFAMETOZAXOL, CIPROFLOXACINO, TIGECYCLINA, VANCOMICINA BENCILPENICILINA, ERITROMICINA, CLINDAMICINA |
| EXPECTORACION | <i>S. PEUMONIAE</i> | CLINDAMICINA, VANCOMICINA, CEFTRIAXONA, CIPROFLOXACINO ERITROMICINA, TMP-SMX |

Tabla 10.- Microorganismos aislados y sensibilidad en los eventos de fiebre y neutropenia en el CHMH en el periodo de noviembre 2015-dicimebre 2016. (azul= resistencia)

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró un total de 69 eventos de fiebre y neutropenia en el paciente oncológico pediátrico en el periodo comprendido de noviembre 2015 a diciembre 2016, siendo la leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo el tipo de cáncer asociado a mayor número de eventos, con un porcentaje de 51%. Se identificó en 19 eventos (27.5%) algún sitio de infección de los cuales el más frecuente fue celulitis reportada en 6 eventos (32%), corroborando lo que indica la literatura, la cual refiere que se documenta infección en 20-30% de los episodios febriles, los sitios comunes incluyen tracto intestinal, pulmones y piel. Se reporta la presencia de bacteriemia en un 10-25% de los pacientes, la mayoría de ellos, ocurren en neutropenia profunda definida como <100 neutrófilos absolutos o prolongada, es decir, > 7 días. ⁽⁵⁾ En el presente estudio se encontró en 7 eventos (10%) la presencia de infección bacteriana invasiva teniendo como factores de riesgo una temperatura mayor de 39 grados centígrados, cultivos positivos, sitio de infección y choque, el nivel de hemoglobina, el nivel de PCR, procalcitonina, las horas de inicio de síntomas hasta el ingreso hospitalario, tiempo valioso por lo que se implementó un tarjetón para eventos de fiebre en los pacientes pediátricos con cáncer, disminuyendo las horas de ingreso y por tanto el inicio de tratamiento con la finalidad de disminuir complicaciones e incremento de la supervivencia de estos pacientes.

El esquema de antibiótico mayormente utilizado fue cefepime, se reporta sólo en un 15% de los eventos el aislamiento de algún germen: 3 en hemocultivos periféricos, 4 en urocultivos, 2 en piel, 1 en expectoración. El germen más comúnmente aislado fue *E. coli* en 6 eventos, continuando con *P.aeruginosa* (2 eventos), *S. aureus* (1 evento), *S. pneumoniae* (1 evento), encontrando diferencia en cuanto a lo reportado en la literatura, la cual refiere que los microorganismos involucrados en la NF varían a lo largo del tiempo, habiendo predominado los bacilos gramnegativos (BGN) durante los años 70, para luego emerger los cocos grampositivos (CGP) en los 80, incluso sobrepasando a los BGN en la década de los 90. Varios factores han influido en este cambio epidemiológico, entre ellos el uso de catéteres intravasculares, que favorecen las infecciones por *Staphylococcus coagulasa negativa* y otros CGP; la toxicidad sobre la mucosa oral de la quimioterapia que permite la translocación de *Streptococcus* del grupo viridans. ⁽¹⁾

Los 69 eventos estudiados, fueron divididos de acuerdo a la respuesta a la terapia antimicrobiana inicial. En 37 eventos que corresponde al 52%, presentó una respuesta

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

hacia la mejoría, encontrando como variables significativas el número de neutrófilos al ingreso, reportada en promedio de 168 contra el grupo sin mejoría, reportada en promedio de 87, corroborando lo que indica la literatura, valor menor a 100 como factor de alto riesgo. Se observó un promedio en el nivel de hemoglobina en el grupo que presentó mejoría con valor de 10.9 contra el grupo sin mejoría de 9.9, solo en algunas guías internacionales se menciona la hemoglobina como factor de riesgo.

En 7 eventos que corresponde al 11.5%, se agregó otro antibiótico al manejo inicial observando como factor de riesgo el tiempo desde el inicio de síntomas hasta su ingreso hospitalario, nivel de procalcitonina y PCR. En este grupo de eventos, la mayoría presentaba un foco infeccioso; el principal antibiótico que se agregó fue clindamicina.

Finalmente en 25 eventos que corresponde al 36.2% se cambió el esquema antibiótico inicial, siendo el más frecuentemente utilizado: meropenem-vancomicina, éste cambio se reporta debido a mala evolución clínica o persistencia - incremento en los niveles de procalcitonina y/o PCR, lo que conlleva un mayor número de días de hospitalización encontrando de manera indirecta el incremento en gastos y menor calidad de vida en el paciente, de aquí la importancia de un adecuado modelo predictor y de una adecuada valoración a su ingreso para inicio de un esquema adecuado con la finalidad de disminuir complicaciones y costos.

CONCLUSIÓN

La neutropenia febril continúa siendo el factor de morbimortalidad más importante en el paciente oncológico pediátrico que se encuentra recibiendo quimioterapia. En este estudio se describen las características clínicas y de laboratorio presentes en 69 eventos de fiebre y neutropenia en el paciente oncológico pediátrico atendido en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el periodo comprendido de noviembre 2015 a diciembre 2016.

El tipo de cáncer asociado con mayor número de eventos de fiebre y neutropenia fue leucemia aguda linfoblástica.

Los 69 eventos estudiados, se dividieron en 3 grupos, encontrando como factores de mal pronóstico: la cuenta baja de neutrófilos totales al ingreso, cuenta baja de monocitos totales, el nivel bajo de hemoglobina, nivel elevado de PCR y procalcitonina, mayor tiempo cuantificado en horas desde el inicio de síntomas hasta el ingreso hospitalario, la presencia de foco infeccioso.

En relación al tiempo que transcurre desde que el paciente presenta fiebre y acude al servicio de urgencias, se observa una disminución posterior a la implementación de tarjetón referente a atención inmediata al acudir a urgencias, así como mayor concientización al familiar sobre las complicaciones si su hijo no es llevado y atendido en cuanto inicie síntomas.

Se destaca de manera importante que no hay eventos de mortalidad asociados, lo que es de suma importancia, ya que, en un estudio previo de mortalidad en pacientes oncológicos bajo tratamiento se documentó hasta un 20 % de mortalidad secundaria a infecciones.

El crear una escala predictora, optimizará el manejo y disminución de eventos adversos dando una mayor calidad de vida al paciente y disminución de costos.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FIEBRE Y NEUTROPENIA EN PACIENTES ONCOLOGICOS

Registro de evento

Numero de paciente en la base de datos _____

Numero de evento _____

| | | | | |
|----|---|---|---|--|
| 1 | Registro | | | |
| 2 | Nombre | | | |
| 3 | Diagnóstico | | | |
| 4 | Fase de tratamiento | 1) Inducción a la remisión <input type="checkbox"/> | 4) Neoadyuvancia <input type="checkbox"/> | |
| | | 2) Consolidación <input type="checkbox"/> | 5) Adyuvancia <input type="checkbox"/> | |
| | | 3) Mantenimiento <input type="checkbox"/> | 6) Radioterapia <input type="checkbox"/> | |
| 5 | Fecha de ultima quimioterapia (dd/mm/aaaa) | (/ /) | | |
| 6 | Quimioterapia empleada | | | |
| 7 | Tiempo inicio de síntomas previo a ingresar a urgencias (hrs) | () | | |
| 8 | Profilaxis | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> | |
| 9 | TMP/SMX | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> | |
| 10 | Fluconazol | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> | |
| 11 | Cirpofloxacino | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> | |
| 12 | Antibiótico previo a ingresar a urgencias | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> | |
| | Diagnóstico por el cual se inicio antibiótico ambulatorio: | | | |
| 13 | Antibiótico empleado | | | |

| | | | | | |
|-------------------------|---|--------------------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------|
| Síntomas | | | | | |
| 14 | Fiebre | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> | | |
| 15 | Cuentificación en casa | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> | | |
| 16 | °C en casa | °C _____ | | | |
| 17 | Dolor abdominal | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> | | |
| 18 | Vómito | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> | | |
| 19 | Diarrea | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> | | |
| 20 | Tos | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> | | |
| 21 | Otra Sintomatología | | | | |
| Datos al ingreso | | | | | |
| 22 | Temperatura (°C) | | | | |
| 23 | FC | | | | |
| 24 | FR | | | | |
| 25 | TA | | | | |
| 26 | Exploración física. Signos positivos | | | | |
| LABORATORIOS | | | | | |
| 27 | Leucocitos totales | (_____) | 27 | Linfos totales | (_____) |
| 28 | Neutros totales | (_____) | 29 | Monocitos totales | (_____) |
| 29 | Plaquetas | (_____) | 31 | Hemoglobina | (_____) |
| 30 | Procalcitonina | (_____) | 33 | PCR | (_____) |
| 31 | VSG | (_____) | 35 | Hemocultivo Cen | <input type="checkbox"/> |
| 32 | Hemocultivo Peri | <input type="checkbox"/> | 37 | Urocultivo | <input type="checkbox"/> |
| 33 | Coprocultivo | <input type="checkbox"/> | 39 | Cultivo secreciones | <input type="checkbox"/> |
| 34 | Otro sitio (especificar sitio) | | | | |
| 35 | Presencia de bacteremia | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> | | |
| 36 | Signos clínicos de sepsis | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> | | |
| 37 | Choque séptico | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> | | |
| 38 | Comorbilidad asociada | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> | | |
| 39 | Tipo de comorbilidad: | | | | |

| | | | |
|-------------|--|--------------------------------|--------------------------------|
| 40 | Sitio infeccioso identificable | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> |
| DIAGNOSTICO | | | |
| 41 | Colitis neutropenica | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> |
| 42 | Neumonía | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> |
| 43 | Celulitis | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> |
| 44 | Infección Vías Urinarias | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> |
| 45 | Candidiasis oral | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> |
| 46 | Infección Portachat | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> |
| 47 | Infección fisura perianal | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> |
| 48 | Otro sitio | 0) NO <input type="checkbox"/> | 1) SI <input type="checkbox"/> |
| 49 | Especificar otro sitio | | |
| 50 | Tiempo transcurrido desde el ingreso al que se pasa primera dosis de antibiótico | Hrs _____ | |
| 51 | 1) Ceftazidima | | <input type="checkbox"/> |
| | 2) Amikacina | | <input type="checkbox"/> |
| | 3) Cefepime | | <input type="checkbox"/> |
| | 4) Ceftriaxona | | <input type="checkbox"/> |
| | 5) Dicloxacilina | | <input type="checkbox"/> |
| | 6) Meropenem | | <input type="checkbox"/> |
| | 7) Vancomicina | | <input type="checkbox"/> |
| | 8) Fluconazol | | <input type="checkbox"/> |
| | 9) Otro | | <input type="checkbox"/> |
| 52 | Evolución con antibiótico empleado | 0) Mejoría | <input type="checkbox"/> |
| | | 1) Agrega otro anti | <input type="checkbox"/> |
| | | 2) Cambio antibiótico | <input type="checkbox"/> |

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Solis Y, Alvarez A.M., Fuentes D., de la Barra D., Aviles C.L., Becker A., Salgado C, Silva P. ET AL/ Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago/Chile .período 2004- 2009 RevChillInfect 2012; 29 (2): 156-162
- 2.- Ducasse K, Fernandez JP, Salgado C., Alvarez A. M., Aviles C.L., Becker A, et AL/Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica /Rev Chilena Infectol 2014; 31 (3): 333-338
- 3.- Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J 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 CID 2011:52 (15 February)Sung L.Phillips R, Lehrnbecher T , Time for paediatric febrile neutropenia guidelines children are not little adults EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 47 (2 0 1 1) 8 1 1 –8 13
4. Rivas LI. R., Best A.C., Fernández F. Y., Ocejo R. A.-Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril/RevHematolMex2014;15 (Supl. 2):S207-S268.
- 5.-Yadegarynia D, Terrand J, Raad I, Rolston K. Currents pectrum of bacterial infections in patients with cáncer. ClinInfectDis 2003;37:1144-5
- 6.-Robert S P, Alex J S, Richard D R, Julia C C, Susan V P and Lesley A S, Predicting infectious complications in neutropenic children and young people with cancer (IPD protocol) Phillips et al. SystematicReviews 2012, 1:8
- 7.-
Lehrnbecher T, Phillips R., Alexander S , Alvaro F,, ET AL, Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell TransplantationJ CO VOLUME 30 !NUMBER 35 ! DECEMBER 10 2012,
- 8.- *Arnello L M., . Quintana B J., Barraza C P., Neutropenia febril en niños con cáncer en un centro asistencial en Santiago, Chile.RevChillInfect 2007; 24 (1): 27-32*
- 9.- Phillips R.S, Sutton AJ, Riley R. D, Chisholm JL, ET AL Predicting infectious complications in neutropenic children and young people with cancer (IPD protocol) Phillips et al. SystematicReviews 2012, 1:8
- 10.- Berrones Moreno Luz Elena/ mortalidad del paciente oncológico pediátrico, experiencia de 6 años en el centenario hospital miguel hidalgo/UAA/2015
- 11.-Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European

Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Br J Haematol* 1997; 99: 580-8.

12.-Hargrave DR, Hann IM. Progressive reduction in treatment-related deaths in Medical Research Council childhood lymphoblastic leukaemia trials from 1980 to 1997 (UKALL VIII, X and XI). *Brit J Haematol* 2001;112 :293-9.

13.-White L, Ybarra M. Neutropenic Fever. *Emerg Med Clin N Am* 2014;32: 549-561
Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-51.

14.-Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl 1):S32-7

15.-Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL 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

16.-Biron BM, Ayala, Lomas-Neira JL. Biomarkers for Sepsis: What Is and What Might Be? *Biomarker Insights* 2015; 10:7-17.

17.-Markanday A. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:1-7

18.-Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:206-17.

19.-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.

20.-Rackoff W, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfield PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 919-24

21.-Klaasen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. “Lowrisk” prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. J ClinOncol 2000; 18:1012-9

22.-Santolaya ME, Álvarez A, Becker A, Cofré J, Enriquez 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 ClinOncol 2001; 19: 3415-21

23.-Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. Lancet 2002;359: 723-5.

24.-Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities change of the currently isolated pathogens. ClinInfectDis 2004; 39: S25-S31.

