



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

## **T E S I S**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO- EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON  
NEUTROPENIA FEBRIL Y DIAGNÓSTICO DE TUMORES SÓLIDOS EN EL HOSPITAL  
GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA” EN EL PERIODO DE MAYO DE 2014 A  
MAYO DE 2015**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:  
PEDIATRÍA**

**PRESENTA:  
GRACIELA SHULAMIT QUIROZ GILES**

**TUTORA:  
DRA. MARÍA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO  
INFECTÓLOGA PEDIATRA ADJUNTA AL CURSO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL  
GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA” O.D.**

**MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE DE 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DR. LUIS PAULINO ISLAS DOMÍNGUEZ**  
**JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR.**  
**EDUARDO LICEAGA O.D.**

---

**DR. LUIS PAULINO ISLAS DOMÍNGUEZ**  
**TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR.**  
**EDUARDO LICEAGA” O.D.**

---

**DRA. MARÍA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO**  
**TUTOR DE TESIS, MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA**  
**PEDIÁTRICA EN HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO**  
**LICEAGA” O.D.**

---

**DRA. MARÍA TERESA CHAVARRÍA JIMÉNEZ**  
**JEFE DE ENSEÑANZA DE LA UNIDAD DE PEDIATRÍA HOSPITAL GENERAL**  
**DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA” O.D.**

## DEDICATORIA:

A mis padres, el Profr. Oscar Quiroz Vargas y la Profra. Graciela Giles Carranza, por criarme con valores e ideales, porque siempre me han brindado su confianza y todo su amor, por todos los sacrificios que han realizado para apoyarme, porque en momentos de adversidad siempre tuvieron para mí las palabras exactas que me impulsaron a continuar este camino y, sobre todo, por ser mi ejemplo de vida.

A Gabriel, mi esposo, por ser mi compañero de vida y amigo, por tu gran paciencia y apoyo incondicional en esta etapa, por todo el amor que me brindas, porque estando junto a ti nada me falta.

A Gael, mi hijo, quien cambió por completo mi vida desde el instante que supe de su existir. Llegaste en el momento justo para llenar mi vida de luz y amor, porque por una sola de tus sonrisas todo lo doy, por convertirte en el gran motor que me mueve cada día.

A Zuleica, porque eres mi hermana y mi amiga, por tu apoyo en todo momento, por cuidarme y protegerme desde que tengo uso de memoria, porque con tu ejemplo procuro ser mejor cada día.

A mi tutora, Dra. Carmen Espinosa, por confiar en mí, por todas las enseñanzas y el ejemplo que representa en mi vida.

A mis compañeros, esas personas que en poco tiempo se convirtieron en hermanos, una familia adquirida con quienes compartí una de las mejores etapas de mi vida y formación profesional, acompañándome cada día con felicidad, tristeza, preocupación y miles de vivencias, enriqueciéndome como médico, como amiga y como persona.

Y, finalmente, quiero agradecer a los niños que me permiten crecer junto a ellos, que con su inocencia y gran fortaleza me brindan enseñanzas día a día, porque junto a ustedes he aprendido a valorar el milagro de la vida.

**ÍNDICE**

Introducción .....	5
1. Marco teórico .....	7
A) Definiciones .....	7
B) Epidemiología .....	9
C) Fisiopatología .....	11
D) Etiología .....	13
E) Focos infecciosos .....	14
F) Evaluación de riesgos .....	16
G) Diagnóstico .....	20
H) Tratamiento .....	22
2. Planteamiento del Problema .....	25
3. Justificación .....	25
4. Objetivos .....	27
A) Objetivo General .....	27
B) Objetivos Específicos .....	27
5. Diseño .....	27
A) Tipo de estudio .....	27
B) Definición y clasificación de variables .....	27
C) Materiales y métodos: Población de estudio .....	29
Universo y marco muestral .....	29
Tamaño de la muestra .....	29
Criterios de inclusión .....	29
Criterios de exclusión .....	30
Recursos .....	30
6. Análisis estadístico .....	31
7. Resultados .....	31
8. Discusión .....	42
9. Conclusión .....	44
10. Bibliografía .....	45

## Introducción

Los pacientes pediátricos con padecimientos oncológicos, frecuentemente se ven afectados por una serie de complicaciones, algunas de éstas derivadas de su enfermedad de base, y otras, son producto de los tratamientos quimioterapéuticos que reciben. Una de las principales complicaciones es la neutropenia febril, en donde se presenta una alteración en la inmunidad celular secundario a la disminución del recuento total de neutrófilos; la cual se define como una temperatura  $> 38.3^{\circ}\text{C}$  de más de una hora de duración, o 2 mediciones de  $38^{\circ}\text{C}$  espaciadas por al menos una hora, con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a 500 células/mm<sup>3</sup> o cuando se espere que la cifra descienda a este valor en las próximas 48 horas<sup>1</sup>, lo que implica un elevado riesgo de adquirir una infección y padecer una enfermedad severa, con mayor probabilidad de muerte, en caso de que no se apliquen las medidas necesarias.

Además el tipo de cáncer, la etapa de la enfermedad y el tratamiento influyen en la predisposición a la sepsis. Los niños en los protocolos de quimioterapia intensiva tienen seis veces más posibilidades de desarrollar sepsis que protocolos más conservadores.

Cada episodio de neutropenia febril que presenta un niño con cáncer, representa una mayor morbimortalidad así como un retraso en el manejo quimioterapéutico, que a su vez puede influir en el resultado final del tratamiento. Esto resalta la importancia de esta entidad y explica la razón por la cual a nivel mundial, se han realizado varios estudios, consensos y guías de manejo, que buscan establecer las pautas para el tratamiento de estos pacientes, reconociendo la importancia de la neutropenia febril como una entidad que implica un riesgo inminente de infección, sepsis, shock séptico y síndrome de falla orgánica múltiple, que pueden desencadenar la muerte. Reconociendo esta complicación, como la primera causa de mortalidad en pacientes con cáncer y la primera causa de estancia en una terapia de cuidado intensivo pediátrico (UTIP)<sup>2</sup>.

El 50% de los pacientes con neutropenia febril tienen una infección establecida u oculta y del 10 al 30% pueden cursar con bacteriemia; factores de riesgo para ello son<sup>3,4</sup>:

1. Inicio rápido y neutropenia prolongada (>10 días), además de neutropenia profunda (<100/mm<sup>3</sup>).
2. Aparición simultánea de neutropenia y daño de la inmunidad celular.
3. Mucositis grave.
4. Grado de lesiones hemorrágicas en piel y mucosas.
5. Número de catéteres instalados.
6. Farmacocinética impredecible de los agentes antimicrobianos utilizados por el cambio que pueden condicionar a la distribución de volumen, el daño a las mucosas y tejidos, además del daño concomitante a la función renal.
7. Predisposición a reacciones alérgicas e interacciones medicamentosas con fármacos empleados simultáneamente.

El signo principal en estos pacientes es la fiebre (ya sea como manifestación clínica de la enfermedad oncológica o como parte de una complicación secundaria al tratamiento recibido), a causa de lisis tumoral o por la adquisición de infección secundaria a su compromiso inmunológico. La enfermedad oncológica puede condicionar por sí misma compromiso inmunológico y ocasionar a su vez predisposición para sufrir infecciones oportunistas. Por lo anterior, el paciente con fiebre debe considerarse infectado hasta no demostrar lo contrario y esto justifica la búsqueda del agente causal y el seguimiento clínico —ya sea intrahospitalario o extrahospitalario— para el manejo adecuado de antimicrobianos.

El siguiente trabajo describe las características clínicas y epidemiológicas de los niños con cáncer en tratamiento que presentaron algún episodio de neutropenia febril, en el periodo comprendido de Mayo de 2014 a Mayo de 2015, en la unidad de pediatría 505 del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

# 1. Marco Teórico

## A) Definiciones

La **neutropenia febril** (NF) se define como una temperatura  $> 38.3^{\circ}\text{C}$  de más de una hora de duración, o 2 mediciones de  $38^{\circ}\text{C}$  espaciadas por al menos una hora, con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a  $500\text{ células/mm}^3$  o cuando se espere que la cifra descienda a este valor en las próximas 48 horas<sup>1</sup>. Sin embargo otros autores la definen como la presencia de fiebre en presencia de un recuento de neutrófilos menor a  $1500/\text{mm}^3$ ; y la clasifican con base en éste (incluye neutrófilos y bandas), en leve con neutrófilos de  $1000$  a  $1500/\text{mm}^3$ , moderada de  $500$  a  $1000/\text{mm}^3$ , severa menor de  $500/\text{mm}^3$ <sup>5</sup>. Otros consideran, además, que un paciente cursa con neutropenia grave o profunda cuando tiene un recuento de neutrófilos menor a  $100/\text{mm}^3$ .

**Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)**<sup>6</sup>: La presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, uno de los cuales debe ser la temperatura o el recuento de leucocitos anormal.

- Temperatura  $>38.5^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ .
- Taquicardia, definida como una frecuencia cardiaca media 2 DE por encima de lo normal para la edad en ausencia de estímulos externos, medicamentos crónicos, o los estímulos dolorosos. Bradicardia, definida como una frecuencia cardiaca media  $<$ Percentil 10 para la edad en ausencia de estímulos externos vagal, medicamentos bloqueadores, o cardiopatía congénita.
- Frecuencia respiratoria media 2 DE por encima de lo normal para la edad o ventilación mecánica por un proceso agudo no relacionado con enfermedad neuromuscular subyacente o la recepción de la anestesia general
- Recuento leucocitario elevado o deprimido para la edad (no secundaria a leucopenia inducida por quimioterapia) o 10% de formas inmaduras (bandas).

**Sepsis**: es la presencia de SRIS más infección presunta o comprobada (por cultivo positivo, tinción de tejidos, o una prueba de reacción en cadena de la polimerasa) causada por cualquier patógeno o un síndrome clínico asociado con una alta probabilidad de infección.



**Sepsis grave:** cuando los signos anteriores se asocian con signos de mala perfusión orgánica (oligoanuria, alteración nivel de conciencia, hipoxemia), acidosis metabólica o hiperlactatemia.

**Shock séptico:** se produce cuando la hipotensión persiste, a pesar de la resucitación volumétrica, con necesidad de aminas vasoactivas (dopamina, dobutamina, adrenalina, noradrenalina).

**Falla orgánica múltiple:** se considera este estado cuando se presenta falla o disfunción de dos o más órganos o sistemas:

Disfunción cardiovascular:

- A pesar de la administración de líquidos isotónicos por vía intravenosa en bolo  $\geq$  40 mL / kg en 1 hr.

○

- Disminución de la presión arterial (hipotensión) por debajo de la percentil 5 para la edad o sistólica 2 DE debajo de lo normal para edad.

○

- La necesidad de drogas vasoactivas para mantener la presión arterial en límites normales (dopamina  $>$  5mcg/kg /min o dobutamina, epinefrina, norepinefrina, en cualquier dosis)

○

- Dos de los siguientes:

Acidosis metabólica inexplicable: déficit de base  $>$ 5.0mEq/L

Aumento del lactato arterial  $>$ 2 veces el límite superior de la normalidad

Oliguria: uresis  $<$ 0,5 ml / kg / hr

Llenado capilar retardado:  $>$  5 segundos

Sistema respiratorio:

- PaO<sub>2</sub> / FIO<sub>2</sub>  $<$ 300 en ausencia de cardiopatía cianótica o enfermedad pulmonar preexistente

○

- PaCO<sub>2</sub>  $>$ 65 torr o 20 mm Hg durante PaCO<sub>2</sub> basal

○

- Necesitar FiO<sub>2</sub>  $>$  50% para mantener saturación  $\geq$  92%

- Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva

Neurológico:

- Glasgow  $\leq 11$
- Disminución aguda de Glasgow  $\leq 3$  puntos

Hematológicas:

- Recuento de plaquetas  $\leq 80$  mil/mm<sup>3</sup> o un descenso del 50% del recuento de plaquetas de valor más alto registrado en los últimos 3 días

Renal:

- Creatinina sérica  $\geq 2$  veces el límite superior de lo normal para la edad o el aumento de 2 veces en la creatinina basal

Hepático:

- Bilirrubina total  $\geq 4$  mg / dl (no aplicable para el recién nacido)

O

- ALT 2 veces el límite superior de lo normal para su edad

## **B) Epidemiología**

En la mayoría de países Latinoamericanos, existen pocos registros estadísticos sobre la incidencia y/o la prevalencia de neutropenia febril en niños. Chile y Argentina son los países que más generan conocimiento nuevo sobre este tema en la región, debido a que cuentan con grupos de investigación consolidados que constantemente desarrollan trabajos sobre neutropenia febril, infecciones y cáncer en niños.

La información actual permite afirmar que el cáncer es la tercera o cuarta causa de muerte en niños en los países en vías de desarrollo, y se destaca como la primera causa de muerte en el grupo de niños entre 5 y 15 años. En Chile, datos del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA), estiman una incidencia de 12 a 14 casos por cada 100.000 niños menores de 15 años de edad, lo que extrapolado a toda la población, hace esperar 500 a 600 casos nuevos por año en el país.<sup>7</sup>

Actualmente se diagnostica la neutropenia febril en pacientes con un amplio espectro de enfermedades malignas que están recibiendo quimioterapia o radioterapia y es la segunda causa de ingreso hospitalario de pacientes en oncología pediátrica después de las admisiones para quimioterapia.

Estudios epidemiológicos demuestran una alta prevalencia de sepsis en estos niños, con el 12,8% de los casos de sepsis en niños de 1-9 años que afecta a los niños con cáncer, con una incidencia mayor (17.4%) entre los 10-19 años. Además, mientras que la mortalidad es del 10% en la población general, entre los pacientes de cáncer este número alcanza el 16%<sup>2</sup>.

Los niños con neutropenia febril presentan infecciones bacterianas, virales y fúngicas. Las infecciones bacterianas, se les considera la complicación más frecuente presentándose en un 15 a 25% y en un porcentaje similar se presenta concomitantemente con infecciones bacterianas localizadas; según datos del consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica.

Las infecciones fúngicas usualmente ocurren más tardíamente dentro de los episodios de neutropenia febril, se debe sospechar infección por hongos en un niño que permanece con neutropenia profunda y fiebre, luego de al menos 72 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado<sup>7</sup>.

Durante las últimas décadas se ha observado un cambio en los agentes causales de infecciones en pacientes con neutropenia febril, esto debido a diversos factores tales como: 1) gravedad y duración de la neutropenia, 2) naturaleza e intensidad de la terapia antineoplásica, 3) factores relacionados al hospedero, 4) presión selectiva por el uso de quimioprofilaxis y la terapia antibiótica empírica, 5) uso de catéteres venosos centrales y otros dispositivos médicos externos, 6) factores ambientales y geográficos y, 7) duración de la estancia en el hospital.

La microbiología de los pacientes pediátricos con cáncer ha cambiado. Entre 1950 y 1960 predominaban los microorganismos Gram positivos; posteriormente, entre 1960 y 1980 la mayoría correspondía a Gram negativos. Actualmente, los cocos Gram positivos son de nuevo el grupo de microorganismos más frecuentemente aislados: *Estafilococos coagulasa negativos* (SCoN) con porcentajes que van de 57% a 80% 7-9, seguidos de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* y otras bacterias como *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* y *Corinebacterium*<sup>1</sup>.

Las infecciones fúngicas han aumentado su frecuencia durante la última década en niños con neutropenia febril. Éstas se presentan como infecciones secundarias y sólo 5% se presenta como episodio inicial. *Candida* spp (p. ej.: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) presenta la mayor prevalencia dentro de este grupo, seguido de *Aspergillus* spp (p. ej.: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*).

En los últimos 40 años la mortalidad por neutropenia febril para la población general se ha reducido de manera importante, sin embargo ésta corresponde aproximadamente al 5% en los pacientes con tumores sólidos y al 11% en los que tienen neoplasias hematológicas. En los casos de bacteremia la mortalidad reportada depende del germen causal; puede ser del 18% para el caso de los gram negativos y del 5% para los gram positivos<sup>9</sup>.

La detección de estos cambios epidemiológicos en el momento oportuno es fundamental para el éxito de la terapia antibiótica empírica, la cual es un factor determinante de la supervivencia de los pacientes con neutropenia.

Las infecciones nosocomiales representan una causa mayor de morbilidad y mortalidad, así como aumento en el gasto asociado a estancia hospitalaria, estudios paraclínicos, medicamentos y recurso humano. Identificarlas tempranamente puede llevar al diseño de estrategias encaminadas a la mejora de la práctica clínica y prevención de las mismas.

### **C) Fisiopatología**

Los pacientes con padecimientos oncológicos presentan una alteración inmunológica importante que afecta tanto a la inmunidad innata como la adquirida. La primera se ve alterada debido a la disrupción de las barreras mucosas del cuerpo, así como al daño en la producción de las células responsables de la inflamación y la fagocitosis.

La inmunidad adquirida se afecta por la enfermedad de base, el uso de quimioterapia, la radioterapia, los corticoesteroides y los inmunosupresores necesarios en los casos de trasplante

La alteración que produce la quimioterapia en la inmunidad de los pacientes con cáncer, se debe a que atacan a aquellas células del cuerpo que tienen una alta tasa de replicación, en momentos específicos del ciclo celular. Sin embargo, dado que el efecto no es sólo sobre las células tumorales, cualquier célula del cuerpo que tenga una tasa metabólica elevada y una alta replicación, se va a ver afectada<sup>10</sup>.

La integridad de la piel y mucosas constituye la primera barrera defensiva contra la infección exógena y endógena, que pueden afectarse como resultado de la invasión local causada por la lesión tumoral; por el uso de radioterapia, en los casos de enfermedad injerto contra huésped, por el uso de medicamentos que elevan el pH de la mucosa gástrica y por la inserción de dispositivos invasivos como catéteres venosos centrales, sondas vesicales o sondas nasogástricas.

Los neutrófilos, al igual que los macrófagos, desempeñan una labor fundamental en el proceso de fagocitosis, por ello en los pacientes con neutropenia febril este es uno de los principales mecanismos de defensa afectados. Del mismo modo se produce una alteración en la iniciación de la respuesta inflamatoria, la cual es llevada a cabo en gran parte por los neutrófilos bajo el estímulo generado por una serie de sustancias como la interleuquina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF). Dichas sustancias, actúan también sobre otras células del sistema inmune así como sobre las plaquetas y en respuesta a ellas, secretan factor activador de las plaquetas (PAF), el cual optimiza la adherencia de los neutrófilos al endotelio vascular y mejora la quimiotaxis.

Por lo anteriormente expuesto, los pacientes con neutropenia febril no presentan signos o síntomas claros y específicos de SRIS o sepsis, por lo que el signo principal en estos pacientes es la fiebre (ya sea como manifestación clínica de la enfermedad oncológica o como parte de una complicación secundaria al tratamiento recibido), a causa de lisis tumoral o por la adquisición de infección secundaria a su compromiso inmunológico. Por lo anterior, el paciente con fiebre debe considerarse infectado hasta no demostrar lo contrario y esto justifica la búsqueda del agente causal y el seguimiento clínico —ya sea intrahospitalario o extrahospitalario— para el manejo adecuado de antimicrobianos<sup>4</sup>.

## D) Etiología

Los niños con NF presentan comúnmente infecciones por bacterias (propias de la flora endógena), virus y hongos; sin embargo, su etiología se ha ido modificando a causa de muchos factores involucrados en estos cambios epidemiológicos, como: el aumento de la incidencia de infecciones por estafilococos coagulasa negativa y por otros cocos grampositivos se ha asociado con el uso de catéteres intravasculares; se ha atribuido la aparición de infecciones por estreptococos del grupo viridans a factores como la toxicidad sobre la mucosa oral de dosis altas de quimioterapia con citosina arabinósido, a la reactivación de infecciones por el virus Herpes simplex y al uso de fluoroquinolonas como profilaxis de las infecciones bacterianas, otras causas son el uso de nuevas terapias antitumorales disponibles que incluyen tratamientos más mieloablativos<sup>8</sup>. Datos recientes muestran que solamente se logra el aislamiento del patógeno en el 10 al 30% de los casos, dependiendo de factores que incluyen la técnica de la toma de los cultivos. Una vez aislado el patógeno, el 85% al 90% de estos, corresponden a gérmenes gram positivos o gram negativos.

En Latinoamérica la SLIPE informa que actualmente hay una frecuencia de cocos gram positivos (*Staphylococcus coagulasa negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* grupo viridans) que oscila entre el 45 y el 70%; sin olvidar las infecciones polimicrobianas, que han mostrado un aumento en su frecuencia<sup>7</sup>.

En México existen muy pocos registros de este padecimiento, Fajardo *et al.*, encontraron en el Instituto Mexicano del Seguro Social una tasa de mortalidad de 66 por cada 100,000 en población oncológica entre 1990 y 1994, y de 71.7 por cada 100,000 entre 1995 y 2000. La incidencia fue mayor en pacientes con leucemia, tumores de sistema nervioso central, retinoblastoma, tumores hepáticos y tumores germinales. Y Rodríguez-Peña *et al* en el Hospital Infantil “Federico Gómez” realizaron un estudio encontrando Las principales neoplasias que se asociaron a infección fueron: Leucemia linfoblástica aguda (LLA) L2, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma y linfoma Hodgkin.

Las infecciones causadas por hongos aparecen tardíamente durante cada episodio de neutropenia febril, y están claramente relacionadas con la persistencia de fiebre después

de 72 horas de tratamiento antibiótico adecuado en un paciente que cursa con neutropenia grave o profunda al ingreso, y en los casos de neutropenia prolongada (más de 10 días). En general, representan una infección secundaria en este tipo de pacientes y sólo causan infección primaria en el 5% de los casos. La especies aisladas con mayor frecuencia son *Cándida spp* y *Aspergillus spp*. Entre las primeras se destacan la *C. albicans* (50%) y la *C. parapsilosis*. Las observaciones demuestran que una fuente importante de infección por *Cándida* es el compromiso superficial de las mucosas, las cuales en los pacientes con tratamiento quimioterapéutico, se ven afectadas, pierden su capacidad de barrera y permiten el ingreso de la levadura al torrente sanguíneo con la subsecuente infección<sup>1</sup>.

Las reactivaciones de VHS y virus varicela zoster (VVZ) son comunes en pacientes con cáncer, especialmente post quimioterapia o tratamiento corticoesteroidal. Otros, como citomegalovirus (CMV), juegan un rol menor en pacientes neutropénicos. Las infecciones por virus respiratorios ocurren esporádicamente en estricta relación con la estacionalidad. En estas situaciones, es de vital importancia la sospecha clínica, ya que la búsqueda de infecciones virales no se hace rutinariamente en los niños con neutropenia febril, y la omisión del diagnóstico puede causar demoras en el inicio de tratamiento, aumentando la morbimortalidad de estos pacientes.

Las infecciones por virus respiratorios dependen, al igual que en la población general, del patrón estacional. Los más frecuentemente implicados son el virus de la influenza y parainfluenza, el virus sincitial respiratorio (VSR), el metapneumovirus humano y el adenovirus.

### **E) Focos Infecciosos**

Son pocos los casos de neutropenia febril en niños con cáncer en los cuales se logra identificar clínica o paraclínicamente el foco infeccioso, por ello en muchos estudios los episodios febriles se catalogan como de origen desconocido (FOD) hasta en el 53% de los episodios.

Los focos infecciosos más frecuentemente identificados en los niños con cáncer, fiebre y neutropenia son el tracto gastrointestinal, el tracto respiratorio y la piel. Entre el primero se destaca el compromiso de las mucosas, de las cuales la más afectada es la oral, a causa

de infecciones por bacterias anaerobias, *Cándida spp.* o reactivaciones de infecciones virales. En algunos casos, como en la infección o reactivación de CMV, el compromiso de la mucosa oral puede extenderse al esófago, lo cual a su vez favorece la entrada de hongos, en especial *Cándida spp.*, al torrente sanguíneo y su diseminación.

Las complicaciones orales son uno de los principales problemas de la terapia de los pacientes con cáncer. Un 40% de los pacientes que reciben quimioterapia y hasta un 76% de los pacientes trasplantados de médula ósea desarrollan problemas bucales, siendo los más frecuentes: mucositis, infección local, dolor y hemorragia. Además en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, la radioterapia puede dañar irreversiblemente las glándulas salivares, la mucosa oral, la musculatura y el hueso alveolar ocasionando xerostomía, enfermedades dentales y osteoradionecrosis.

Clasificación de la mucositis: El grado I se refiere a una inflamación incipiente caracterizada por leve eritema, con algunas áreas blanquecinas; encías edematizadas, con una lengua saburral, seca, roja y edematosa. El grado II indica una inflamación moderada en la que se observan hallazgos similares a los descritos para el grado I, sumados a ulceraciones focales que causan intenso dolor y dificultad para comer. El grado III, se observa eritema intenso, con úlceras o áreas blanquecinas, las cuales causan un dolor intenso que puede dificultar la deglución permitiendo solo ingesta de líquidos. El grado IV el dolor y edema intenso impiden la deglución, requiriendo de soporte nutricional enteral o parenteral<sup>11</sup>.

El tracto gastrointestinal inferior puede ser objeto de infecciones con menor frecuencia que el superior; entre éstas se destaca la diarrea por *Clostridium difficile* y la tiflitis o colitis neutropénica que es un síndrome clínico que se desarrolla principalmente en pacientes con neoplasias, sometidos a tratamiento con altas dosis de quimioterapia, y que se caracteriza por dolor abdominal y fiebre, identificándose como agentes causales microorganismos Gram negativos, cocos Gram positivos, enterococos, *Candida spp.*, *Clostridium septicum* y citomegalovirus.<sup>12</sup> Esta entidad causa gran morbilidad, dado que favorece la bacteriemia por el daño de la mucosa del colon, que permite el ingreso de los gérmenes al torrente sanguíneo. Las infecciones o las reactivaciones de infecciones virales, como en el caso del CMV, pueden causar cuadros de colecistitis, hepatitis y pancreatitis, que por fortuna se presentan con baja frecuencia<sup>12</sup>.



El compromiso de la piel generalmente se asocia a la presencia o a la inserción de dispositivos intravasculares, así como a la realización de procedimientos con fines diagnósticos o terapéuticos. Sin embargo, en algunos casos puede haber infecciones por hongos y bacterias que se manifiesten con lesiones particulares en la piel o en el tejido celular subcutáneo. Especial atención merece la búsqueda de abscesos perianales, ya que su única manifestación clínica puede ser la sensación de dolor.

La sinusitis en presencia de dolor de cabeza o dolor referido por encima de la arcada dental, al igual que algunos casos de otitis externas necrosantes causadas por gram positivos y gram negativos. A nivel del tracto respiratorio inferior, los hallazgos clínicos pueden ser muy sutiles, incluyendo la ausencia de hallazgos radiológicos en presencia de enfermedad pulmonar. Otros sitios frecuentes de infección son el tracto genitourinario, afectando al 10% de los pacientes pediátricos con padecimientos oncológicos<sup>12</sup>.

## **F) Evaluación del Riesgo**

Ante la presencia de cualquier niño con diagnóstico de cáncer que presente fiebre y neutropenia, es necesario realizar un interrogatorio completo, que permita al médico acceso a información como: enfermedad de base, el tipo de quimioterapia recibida y la fecha en la que la recibió; el tiempo de duración de la fiebre y si presenta o no signos o síntomas que sugieran un foco infeccioso determinado; conocer el uso o no de profilaxis antibiótica o antimicótica; así como la información sobre hospitalizaciones e infecciones previas y los tratamientos antimicrobianos recibidos. Del mismo modo, el examen físico debe realizarse de la forma más minuciosa posible, incluyendo signos vitales completos y buscando lesiones en piel y mucosas, así como cualquier otro hallazgo que sugiera un foco infeccioso o el compromiso de algún órgano o sistema.

Los niños con cáncer presentan diferente tipo y gravedad de inmunocompromiso, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben, por lo que presentan riesgo inminente de padecer cualquier complicación derivada del proceso infeccioso como sepsis, choque séptico, coagulación intravascular diseminada y muerte. Por esta razón, estos pacientes deben ser tratados de forma rápida y oportuna; algunos artículos recientes recomiendan que estos pacientes tengan que ser evaluados en el Triage, de

inmediato ser ubicados en un área aislada y se les debe brindar atención médica e inicio tratamiento antimicrobiano.

**TABLA 1. FOCOS MÁS FRECUENTES EN LOS NIÑOS CON NEUTROPENIA FEBRIL**

Órgano o sistema	Bacteria	Hongo	Virus	Parásito
Cavidad oral	<i>S. hemolítico</i> Anaerobios	<i>C. albicans</i>	VHS	
Esófago		<i>C. albicans</i>	VHS CMV	
Gastrointestinal	Grampositivo Gramnegativo (enterobacterias) Anaerobios	Cándida spp.	CMV Rotavirus	Coccidios
Senos paranasales	Grampositivos Gramnegativos Anaerobios	<i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> Hialohifomicosis Feohifomicosis	CMV VSR Influenza Parainfluenza Adenovirus	
Tracto respiratorio	Grampositivos Gramnegativos	<i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> Hialohifomicosis Feohifomicosis	CMV VSR Influenza Parainfluenza Adenovirus	Toxoplasmosis pulmonar
Piel	<i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i> Gramnegativos	<i>Cándida no albicans</i> <i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> Hialohifomicosis Feohifomicosis	HSV VZV	<i>Sarcoptes</i>
Tracto genitourinario	<i>Enterococcus</i>	<i>C. albicans</i> <i>C. no albicans</i>	Adenovirus CMV	
SNC	<i>Streptococcus</i> <i>Listeria</i>	<i>Cándida</i> <i>Aspergillus</i>	HSV VZV CMV	Toxoplasmosis <i>Tripanosoma cruzi</i> Amebas de vida libre

Tomado y adaptado de: Consensus on management of children with cancer, neutropenia and fever: Update 2008-2009  
VHS: virus herpes simple; CMV: citomegalovirus; VSR: virus sincitial respiratorio; VZV: virus de varicela zóster; SNC: sistema nervioso central.

En las últimas dos décadas se han propuesto varios modelos que pretenden evaluar el riesgo de infecciones graves en los niños con cáncer, neutropenia y fiebre. Esto con el fin de dirigir qué tipo de terapia antimicrobiana debe recibir el paciente, durante cuánto tiempo y si ésta debe administrarse en el ámbito hospitalario o en el ambulatorio.

En el 2005 el Comité de Infectología del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA) de Chile, desarrolló un modelo para clasificar el riesgo de

padecer una infección bacteriana invasora (IBI) al momento del ingreso, aplicado a la población pediátrica. Éste se basa en la evaluación de 5 aspectos y tiene una sensibilidad de 92% con especificidad de 76%. (Tabla 2)

Tabla 2. Riesgo de infección bacteriana invasora en niños con neutropenia febril

VARIABLE	RIESGO RELATIVO	95% INTERVALO DE CONFIANZA
PCR sérica $\geq$ 90 mg/L	4,2	3,6-4,8
Hipotensión arterial	2,7	2,3-3,2
Recaída de leucemia	1,8	1,7-2,3
Recuento de plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup>	1,7	1,4-2,2
< 7 días última quimioterapia e inicio de la fiebre	1,3	1,1-1,6

Tomado y adaptado de: Consensus on management of children with cancer, neutropenia and fever: Update 2008-2009

Otros trabajos desarrollados en Chile han permitido establecer que el riesgo de desarrollar una IBI es diferente al riesgo de desarrollar sepsis; para ello utilizaron un modelo predictivo basado en la edad del paciente (más de 12 años), el valor de proteína C reactiva (PCR mayor a 90 mg/L) y el valor de interleuquina 8 (IL-8 mayor a 300 pg/mL) hallados al ingreso y a las 24 horas de estancia hospitalaria.

Algunos de estos estudios se han realizado en Estados Unidos y en Argentina; ellos muestran que variables como la edad (menor de un año o mayor de 12 años), el tipo de cáncer (leucemia mieloide y segundo cáncer), la enfermedad avanzada, la presencia de bacteremia o sepsis, la hipotensión arterial, la existencia de comorbilidades y la presencia de neumonía o de una infección fúngica; se relacionan con una mayor mortalidad.

Otro trabajo realizado en Chile y publicado en 2007, encontró 8 variables identificadas al ingreso de los pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre; relacionadas con un alto riesgo de morir. Éstas son: 1) Recaída de leucemia, 2) Hipotensión arterial, 3) Diagnóstico de sepsis, 4) Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a 100/mm<sup>3</sup>, 5) Recuento absoluto de monocitos (RAM) menor a 100/mm<sup>3</sup>, 6) Nitrógeno ureico mayor a 18 mg/dL, 7) PCR sérica mayor a 90 mg/L y 8) Cultivos positivos.

El Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica sobre neutropenia febril en niños con cáncer recomienda tener en cuenta una serie de factores para determinar el riesgo de IBI, sepsis y muerte (tabla 3)

**Tabla 3. Factores de alto riesgo de infección bacteriana invasora, sepsis y/o mortalidad en niños con cáncer, neutropenia y fiebre**

Edad > de 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 < 7 días
Predicción de duración de la neutropenia > 7 días
Fiebre > 39°C axilar
Signos clínicos de sepsis
Compromiso respiratorio y/o intestinal
Co-morbilidad asociada
RAN ≤ 100 céls/mm <sup>3</sup>
RAM ≤ 100 céls/mm <sup>3</sup> ,
Recuento de plaquetas ≤ 50.000 céls/mm <sup>3</sup>
Proteína C reactiva sérica ≥ 90 mg/L
Interleuquina-8 > 300 pg/mL
Presencia de bacteriemia

Tomado de: Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Algunas guías de manejo para los pacientes con cáncer y neutropenia febril, aclaran que la presencia de comorbilidad asociada debe incluir cualquier signo de inestabilidad hemodinámica, signos de mucositis (oral o gastrointestinal) que interfieran con la ingesta; la presencia de diarrea, dolor abdominal, náuseas o vómito; cambios recientes en el estado mental o neurológico; infecciones asociadas a catéteres intravasculares; el hallazgo de hipoxemia o la existencia de enfermedad pulmonar de base. Aparte sugieren considerar cualquier evidencia de insuficiencia hepática (transaminasas mayores a 5 veces el nivel normal) o de daño renal como factores de alto riesgo.

A pesar de los numerosos modelos existentes para la clasificación del riesgo, muchos autores sugieren que los niños con neutropenia secundaria al tratamiento para neoplasias hematológicas, no deben nunca ser considerados como de bajo riesgo (tabla 4); además, sugieren valorar el riesgo a las 12 y a las 24 horas después del ingreso del paciente, ya que los puntajes pueden variar a medida que transcurre el cuadro de neutropenia.

**Tabla 4. NEUTROPENIA FEBRIL DE BAJO RIESGO**

AL INGRESO DEL PACIENTE	A LAS 48-72 HS.
Buen estado general	Hemocultivos negativos.
Enfermedad de base controlada	Afebril.
Predicción de neutropenia < 7días	Foco clínico controlado.
<i>Sin</i> signos de comorbilidad grave asociada: sangrado incoercible, HTA, HTE, insuf. renal, insuf. hepática, SDR.	Sin aparición de signos de comorbilidad grave agregada.
<i>Ausencia</i> de los siguientes focos clínicos: mucositis grave, celulitis de la zona del catéter, perianal o de cara, enteritis, neumonía, abscesos perianales u odontógenos, gingivitis necrotiz, otitis externa con supuración.	PCR en descenso.
Eutrófico o desnutrido de 1er o 2º grado.	
PCR < 90mg/l y plaq.> 50.000/mm <sup>3</sup>	



## G) Diagnóstico

Las revisiones, guías y consensos publicadas, sobre el manejo de los pacientes con neutropenia febril, recomiendan como primer paso la toma de biometría hemática completa, así como la medición de nitrógeno ureico sérico (BUN), creatinina, transaminasas, bilirrubinas y electrolitos, con el fin de obtener un panorama completo del estado del paciente.

Dada la baja identificación del agente etiológico de la infección, mediante las pruebas rutinarias para diagnóstico microbiológico (cultivos, serología, detección de antígeno) en este tipo de pacientes, son necesarias otras pruebas de diagnóstico, como los biomarcadores, que apoyen el diagnóstico clínico, reúnan características de rapidez, bajo costo, alta sensibilidad y especificidad y que no sean alteradas por la enfermedad de base, transfusiones o quimioterapia<sup>14</sup>. La mayoría de revisiones sugieren la cuantificación de la PCR de rutina en todos los pacientes, argumentando que ésta se correlaciona de forma adecuada con la presencia de infección bacteriana; sus niveles se elevan después de 8 horas de iniciada la infección y alcanzan un pico máximo entre las 24 y 48 horas. Sin embargo la guía de práctica clínica publicada por la IDSA en 2011, no recomienda la medición de PCR de rutina en los pacientes con neutropenia febril, ya que al igual que en el caso de la procalcitonina, la IL-6 y la IL-8; no existen datos suficientes que soporten esta recomendación, y los datos existentes son inconsistentes<sup>15</sup>.

La toma de hemocultivos debe realizarse en todo paciente con fiebre y neutropenia, ya que es una herramienta que guía la terapia antimicrobiana y ayuda al clínico a determinar la duración óptima de ésta. En los pacientes sin catéteres venosos centrales, se sugiere la realización de al menos dos hemocultivos periféricos, tomados en distintos sitios de punción y con una diferencia de tiempo de 20 a 30 minutos. En los niños que tienen catéteres venosos centrales debe obtenerse al menos un cultivo periférico y otro central, tomado a través del catéter. El volumen de sangre que se extrae para hemocultivar, es un factor importante a tener en cuenta, ya que puede influir en el rendimiento de la prueba.<sup>5</sup>

La Secretaría de Salud de Bogotá publicó en 2008, un manual para la toma de muestras de laboratorio en el cual recomiendan tomar los hemocultivos periféricos de dos sitios distintos, con un intervalo de 10 a 15 minutos. Para adultos deben tomarse de 8 a 10 mL en cada botella, y para niños el volumen depende de la edad. En neonatos el volumen a tomar es de 1 mL; en niños hasta los 6 años, de 2 a 3 mL; y en mayores de 6 años de 5 a 10 mL en cada botella. Sin embargo, el número de botellas depende de la situación clínica; así ante la sospecha de bacteremia se recomienda la recolección de 2 a 4 botellas, y ante la sospecha de endocarditis, deben tomarse de 4 a 6 botellas para su incubación.

En general, en pacientes con un peso menor a 40 kg, se sugiere tomar un volumen total de sangre no mayor al 1% de la volemia ( $\approx 70$  mL/Kg) teniendo en cuenta medidas estrictas de asepsia y antisepsia como las que se aplican en cualquier paciente<sup>7</sup>.

Cultivos de otras muestras (materia fecal, secreciones, líquido cefalorraquídeo) deben ser procesados según la sospecha clínica basada en los signos y síntomas del paciente, incluyendo el urocultivo<sup>7, 10</sup>. Sin embargo, la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica sugiere tomar este último en todos los niños con neutropenia febril. La recolección de la muestra debe hacerse mediante micción espontánea, dado el riesgo que tienen estos pacientes de bacteriemia relacionada con el paso de sonda vesical<sup>7</sup>

La radiografía de tórax se indica ante la presencia de hallazgos clínicos que sugieran compromiso del tracto respiratorio inferior o del sistema cardiovascular (endocarditis, miocarditis). Sin embargo, algunos autores sostienen que la sensibilidad de esta prueba para el diagnóstico de neumonía, puede estar disminuida en los pacientes con neutropenia, ya que se altera la respuesta inflamatoria local y la formación de infiltrados visibles en la placa de tórax<sup>1,6,7</sup>.

Los estudios de abdomen como la radiografía simple y la ultrasonografía, están indicados siempre que exista la sospecha clínica de colitis neutropénica. Mediante esta última es posible medir el espesor de la pared intestinal, dato importante que cuando es mayor a 10 mm se ha relacionado con mayor mortalidad. Sin embargo, en estos casos la tomografía axial computarizada (TAC) es el método diagnóstico recomendado, debido a que tiene un rendimiento superior a la radiografía y a la ultrasonografía, permitiendo además, observar

la presencia de dilatación cecal o de masa en el cuadrante inferior derecho, así como cambios inflamatorios en los tejidos blandos circundantes.

No debe olvidarse la realización de ecocardiograma, en aquellos pacientes que tienen accesos vasculares centrales, ante la sospecha de endocarditis. Tampoco hay que omitir la toma de una TAC de tórax en casos en los que existan signos o síntomas de compromiso respiratorio bajo, con persistencia de la fiebre y con una radiografía simple normal.

## **H) Tratamiento**

Dado que la mayoría de infecciones en los niños con neutropenia febril son causadas por agentes bacterianos y que algunas de éstas pueden progresar rápidamente, el tratamiento antibiótico empírico no debe verse retrasado a la espera de los resultados de laboratorio; lo ideal es iniciarlo en los primeros 30 minutos de la llegada del paciente. La elección del fármaco a utilizar depende de la evaluación del riesgo, de la epidemiología local y de los patrones de resistencia observados; además del foco infeccioso sospechado, ya que algunas áreas anatómicas requieren del cubrimiento antibiótico de un tipo de germen específico. Una vez iniciada la terapia antimicrobiana, su duración estará determinada por el estado clínico del paciente y por el resultado de los cultivos tomados al ingreso. En general, puede suspenderse cuando se hayan obtenido cultivos de control negativos y el paciente haya permanecido afebril por más de 24 horas, sin evidencia de otra fuente de infección.

El objetivo de iniciar un manejo antibiótico empírico con prontitud en los pacientes con neutropenia febril, es el de prevenir mayor morbilidad y mortalidad, ya que toma tiempo contar con los resultados de los cultivos que permitan dirigir la terapia antibiótica de forma más precisa. Sin embargo, en la población general se ha visto que sólo el 23% de los pacientes con neutropenia febril presentan bacteremia al ingreso, en el 57% de los casos debido a grampositivos y en el 34% debido a gramnegativos; siendo estas últimas las que se relacionan con una mayor mortalidad (hasta 18%).

Todos los pacientes clasificados como de alto riesgo deben ser hospitalizados y se les debe iniciar monoterapia antibiótica con agentes de amplio espectro; entre ellos son de utilidad las cefalosporinas de cuarta generación (cefepime), los carbapenémicos

(meropenem e imipenem) y las penicilinas anti-pseudomonas (piperacilina-tazobactam y ticarcilina-clavulanato), los cuales han demostrado tener una efectividad similar a los tratamientos conjugados. La recomendación de estos antibióticos está basada en la frecuencia de los gérmenes que causan infección en los pacientes con neutropenia febril, y responden a la sugerencia de cubrir las infecciones por *P. aeruginosa*, ya que es un patógeno que puede deteriorar rápidamente el estado clínico de los pacientes y elevar la mortalidad si no es tratado a tiempo.

A la terapia inicial se pueden adicionar otros fármacos (vancomicina, aminoglucósidos, fluoroquinolonas) con el fin evitar complicaciones o en los casos en que se sospecha resistencia del microorganismo. La vancomicina está indicada en algunas infecciones como las relacionadas en el uso de catéteres venosos centrales, el compromiso de piel, pulmón, o en los casos de inestabilidad hemodinámica.

Debido a que algunos microorganismos expresan frecuentemente patrones de resistencia, se sugiere modificar la terapia antibiótica empírica inicial, con base en factores de riesgo que sugieran su presencia; como la colonización previa o ser tratado en un hospital con alta prevalencia de estos gérmenes. Estos microorganismos son *S. aureus* metilino-resistente (SAMR), enterococo vancomicino-resistente (EVR), gramnegativos BLEE positivos y microorganismos productores de carbapenemasas.

Si se sospecha infección por estafilococos metilino resistente se debe considerar la adición de vancomicina, linezolid o daptomicina, según la disponibilidad que haya en el centro de atención médica. Cuando sea el enterococo vancomicino resistente, deberá adicionarse linezolid o daptomicina; mientras que cuando se aislen gérmenes productores de BLEE, la mejor opción será el uso de carbapenémicos<sup>7</sup>.

En los casos de infección por gérmenes productores de carbapenemasas, como el caso de algunas cepas de *Klebsiella spp.*, la guía de la IDSA aconseja recurrir al uso de polimixina-colistin o tigeciclina. En la misma guía sugieren que los pacientes que tengan historia de alergia a las penicilinas pueden usar cefalosporinas con seguridad; sin embargo, aquellos que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad inmediata como urticaria o broncoespasmo deberán utilizar esquemas antibióticos que no incluyan ningún



beta-lactámico, como por ejemplo, ciprofloxacina con clindamicina o aztreonam con vancomicina.

De acuerdo con la clasificación de riesgo, los pacientes catalogados como de bajo riesgo pueden recibir inicialmente manejo antibiótico empírico vía oral o endovenosa en el nosocomio; y si cumplen ciertos criterios que garanticen un seguimiento ambulatorio adecuado, pueden ser dados de alta para continuar la terapia en casa. Los regímenes de antibióticos empíricos orales recomendados son: ciprofloxacina con amoxicilina-clavulanato, los cuales no están incluidos en presentación de suspensión en el plan obligatorio de salud (POS) colombiano. También puede recurrirse al uso de monoterapia con ciprofloxacina o levofloxacina y adicionarse clindamicina, en caso de que se requiera terapia conjugada<sup>7</sup>.

En los centros en los que se utilice profilaxis antibiótica, deberá tenerse en cuenta no usar el mismo grupo de antibióticos de la profilaxis como tratamiento antibiótico. La IDSA estableció unas indicaciones precisas para adicionar antibióticos contra gran-positivos al tratamiento empírico inicial, las cuales incluyen la presencia de signos de inestabilidad hemodinámica, sepsis severa, la evidencia de neumonía en la radiografía de tórax, cultivos positivos para gran-positivos antes de la identificación del germen y los resultados de las pruebas de sensibilidad antibiótica. Otras indicaciones que mencionan son la sospecha de infecciones asociadas al uso de dispositivos intravasculares, infecciones de la piel o los tejidos blandos, antecedentes de colonización por gérmenes resistentes (SAMR, enterococo vancomicino-resistente o estreptococo penicilino-resistente) y en los casos de mucositis severa cuando se ha dado profilaxis con fluoroquinolonas o se ha usado ceftazidima como tratamiento empírico<sup>2</sup>.

Una de las indicaciones para el uso específico de vancomicina como terapia antibiótica en los pacientes con neutropenia febril, es en caso de una alta frecuencia de SAMR proveniente de la comunidad, ya que se ha visto que hasta el 30% de estas cepas pueden ser también resistentes a clindamicina.

Sobre el uso de antifúngicos en los niños con neutropenia febril, no hay datos claros. Un estudio reciente realizado en Italia demostró que el uso de antifúngico empírico no muestra ventajas en la sobrevida de los pacientes afebriles con infección fúngica invasora

o en los que tienen bajo riesgo de presentarla. Probablemente los pacientes con alto riesgo de infecciones fúngicas se favorezcan del uso empírico de este tipo de medicamentos, sin embargo aún no hay datos conclusivos<sup>2</sup>.

La mayoría de autores sugieren iniciar terapia antifúngica empírica en aquellos pacientes que no han mejorado tras 72 horas de tratamiento antibiótico adecuado y en los que se prevé que la neutropenia dure más de 7 días. Los pacientes con mayor riesgo de una infección fúngica invasora son quienes tienen como diagnóstico de base una LMA, los que permanecen con neutropenia grave y prolongada bajo tratamiento con antibióticos de amplio espectro y aquellos que tienen lesión de la mucosa oral o de la piel. También se incluyen en este grupo a los niños que residen en áreas endémicas de ciertas especies de hongos, los que usan dispositivos intravasculares y los que durante la recuperación de la neutropenia presentan de nuevo un proceso febril, con imágenes que muestran hallazgos sugestivos de infección por hongos en pulmones, senos paranasales, hígado, bazo, riñones o sistema nervioso central.

En relación con el uso de medicamentos antivirales, estos están indicados sólo en casos de reactivación de infecciones virales previas como varicela o herpes, o en infecciones recientes por CMV asociadas a manifestaciones clínicas de compromiso de algún órgano o sistema.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el Hospital General de México, servicio de pediatría, la primera causa de ingreso hospitalario es el cáncer infantil, y la complicación más frecuente en estos pacientes es la neutropenia febril, por este motivo nos interesa definir las características clínicas y epidemiológicas de los episodios de Neutropenia Febril en los pacientes del área de Oncología, en el periodo de Mayo de 2014 a Mayo de 2015 en la unidad de Pediatría 505, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

## **3. JUSTIFICACIÓN**

El cáncer infantil no es solo una enfermedad, si no que incluye un gran número de enfermedades con características particulares y un comportamiento distinto entre sí, que

se originan a partir del crecimiento anormal de una sola célula o grupo de ellas, que poseen la capacidad de invadir tanto órganos vecinos como los órganos alejados.

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es un problema de salud pública desde 1990, ya que nivel mundial se estima que cada año se diagnostican 15 casos de cáncer infantil por cada 100.000 niños menores de 15 años.

Su incidencia en la población de los menores de 18 años ocupa del 3 al 5% del total de los casos de cáncer (aproximadamente 360 000 casos anuales).

Según cifras del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en México el cáncer en niños ocupa los primeros lugares en mortalidad y se encuentra sólo por debajo de las muertes accidentales en el grupo de 1 a 14 años.

Los niños con cáncer presentan un compromiso inmunológico importante derivado de su padecimiento de base así como de las terapias quimioterapéuticas utilizadas. El efecto tumoricida de la mayor parte de los fármacos anticancerosos depende de su capacidad para destruir células en división. Esta acción inevitablemente daña las poblaciones celulares normales en la piel, las superficies mucosas, las gónadas y la médula ósea, por todo lo anteriormente descrito se presenta la principal y más frecuente complicación que es la neutropenia febril.

La fiebre con neutropenia es uno de los diagnósticos de hospitalización más comunes en los pacientes pediátricos oncológicos, sólo superado por la de pacientes para quimioterapia. Cerca de la mitad de los pacientes con neutropenia febril tienen una infección establecida u oculta y alrededor de 10% a 30% tienen bacteriemia, lo que se asocia a una alta tasa de morbi-mortalidad, radicado la importancia del diagnóstico precoz y oportuno.

Al ser el pediatra general el primer contacto de atención con los niños en esta institución de salud, es de vital importancia establecer algoritmos de identificación y manejo de neutropenia febril como complicación en pacientes con padecimientos oncológicos. Este trabajo pretende evidenciar las características clínicas y epidemiológicas en episodios de neutropenia febril en niños con diagnóstico de tumores sólidos, para

optimizar tiempo de diagnóstico así como inicio de terapia antimicrobiana y así poder mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

## **4. OBJETIVOS**

### **A) Objetivo General**

Identificar las características de los episodios de neutropenia febril, presentes en los pacientes oncológicos en tratamiento durante el periodo comprendido entre Mayo de 2014 y Mayo de 2015, en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

### **B) Objetivos Específicos**

- ✚ Determinar la incidencia de episodios de neutropenia febril en pacientes pediátricos con tumores sólidos en el Hospital General de México.
- ✚ Explorar posibles asociaciones entre la severidad de la neutropenia, el tiempo de recuperación del recuento de neutrófilos y el desenlace.
- ✚ Determinar la asociación entre el inicio de la fiebre en los pacientes oncológicos que cursan con neutropenia, el inicio de la antibióticoterapia y la mortalidad.
- ✚ Evaluar la prevalencia de los diferentes focos infecciosos en los pacientes con neutropenia febril que se encuentran en tratamiento contra el cáncer.

## **5. DISEÑO**

### **A) Tipo de Estudio**

Se realizó un trabajo retrospectivo, transversal y descriptivo, mediante la revisión y recolección de datos de los expedientes clínicos de los pacientes con patología oncológica en tratamiento, que ingresaron al Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” O.D., con diagnóstico de neutropenia febril, entre el primero de mayo de 2014 y el treinta y uno de Mayo de 2015.

## B) Definición y Clasificación de las Variables

Las variables estudiadas en cada paciente, fueron organizadas y registradas en un formato de Excel; se sistematizaron y se determinaron las características estadísticas de cada una con el fin de establecer la forma de análisis posterior.

VARIABLE	DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	VALORES
Edad	Número de años cumplidos al momento de presentar el episodio de neutropenia febril	Cuantitativa, discreta	1,2,3...
Sexo	Género del paciente	Cualitativa, dicotómica	1. Femenino 2. Masculino
Diagnóstico de base	Enfermedad oncológica de base del paciente	Cualitativa, nominal	1. Neuroblastoma 2. Tumor Germinal Mixto de Testículo 3. Tumor Germinal Mixto de ovario 4. Tumor Neuroectodermico primitivo 5. Linfoma de Hodking 6. Linfoma No Hodking 7. Germinoma supraselar 8. Linfoma de células T NK 9. Linfoma extraganglionar tipo nasal de células NK
Tiempo de fiebre	Número de días transcurridos desde el inicio de la fiebre	Cuantitativa, discreta	1,2,3...
Tiempo de Quimioterapia	Número de días transcurridos desde la aplicación de la última quimioterapia endovenosa	Cuantitativa, discreta	1,2,3...
Recuento de Neutrófilos	Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) al momento del ingreso	Cuantitativa continua	100, 200, 300 ...
Severidad de la Neutropenia	Severidad de neutropenia según el RAN	Cualitativa ordinal	1. Leve (<1500) 2. Moderada (<1000) 3. Severa (<500) 4. Profunda (<100)
Cultivos	Reporte de los distintos cultivos	Cualitativa, nominal	1. Si 2. No
Antibiótico iniciado	Antibiótico utilizado como primera linea en los pacientes con neutropenia	Cualitativa nominal	1. Clindamicina + Amikacina 2. Ceftazidima + Amikacina + Metronidazol 3. Ceftazidima + Amikacina + Metronidazol + Fluconazol 4. Ceftriaxona + Fluconazol + Dicloxacilina 5. Ceftriaxona + Amikacina + Metronidazol 6. Ceftriaxona 7. Penicilida + Doxiciclina 8. Dicloxacilina + Amikacina 9. Ciprofloxacino 10. Meropenem + Vancomicina + Fluconazol

			11. Imipenem+amikacina 12. Fluconazol
Quimioterapia	Fármacos quimioterapéuticos utilizados previos al episodio de neutropenia febril.	Cualitativa nominal	1. Ifosfamida, Etopósido, Carboplatino 2. Ifosfamida, Etopósido, Cisplatino y MESNA 3. Cisplatino, Ciclofosfamida, Desrazoxano y Doxorubicina 4. Vincristina, L-Asparginasa, Dexrazosano, Daunorrubicina 5. Ifosfamida, Cisplatino, Etopósido, Mesna. 6. Citarabina, Etopósido 7. Vincristina, Carboplatino y Etopósido.

## C) Materiales y Métodos

### -Población del Estudio

#### *Universo y marco muestral*

El Servicio de Pediatría del Hospital General de México, cuenta con servicio de Oncología Pediátrica, disponiendo de 5 camas para hospitalización de pacientes, un servicio de consulta externa y una sala de quimioterapia ambulatoria.

En el marco muestral se incluyeron todos los pacientes menores de 18 años, que estaban en tratamiento para su patología oncológica de base y que ingresaron a Hospital General “Dr. Eduardo Liceaga” con diagnóstico de neutropenia febril, entre el primero de mayo de 2014 y el treinta y uno de mayo de 2015.

#### *Tamaño de la Muestra*

Está constituido por los pacientes hospitalizados con diagnóstico de tumor sólido y neutropenia febril (N=20) en el periodo comprendido de Mayo de 2014 a Mayo de 2015.

### **Criterios de Inclusión**

Se incluyeron en este estudio todos aquellos pacientes que cumplieron con los siguientes criterios:

- Edad: entre 0 y 18 años de edad.

- Que tengan diagnóstico oncológico de base.
- Que cumplan con la definición de neutropenia febril.
- Que estén recibiendo algún tipo de tratamiento para la enfermedad oncológica.
- Que ingresen al Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” para estudio y tratamiento intrahospitalario.

### **Criterios de Exclusión**

Se excluyeron del estudio todos aquellos pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión, los que presentaron neutropenia febril no asociada a enfermedad neoplásica, neutropenia sin cuadro febril o los que no se encontraban en tratamiento antineoplásico.

### **Recursos**

Los recursos humanos necesarios para la elaboración de este trabajo son:

- Infectóloga pediatra.
- Oncólogo Pediatra
- Médicos residentes de pediatría
- Microbiólogos.

Los recursos materiales necesarios contemplan:

- Expedientes clínicos, obtenidos del archivo de pediatría, unidad 505.
- Material de papelería
- Fotocopias de los reportes de cultivos y resultados de laboratorio como biometría hemática, etc.
- Medios de cultivo:
  - Hemocultivo: Frascos de medios estériles para hemocultivos pediátricos Bactec de 40ml (para 1-3 ml de sangre),
  - Frascos de urocultivo
  - Medio de cultivo de secreciones de heridas etc.

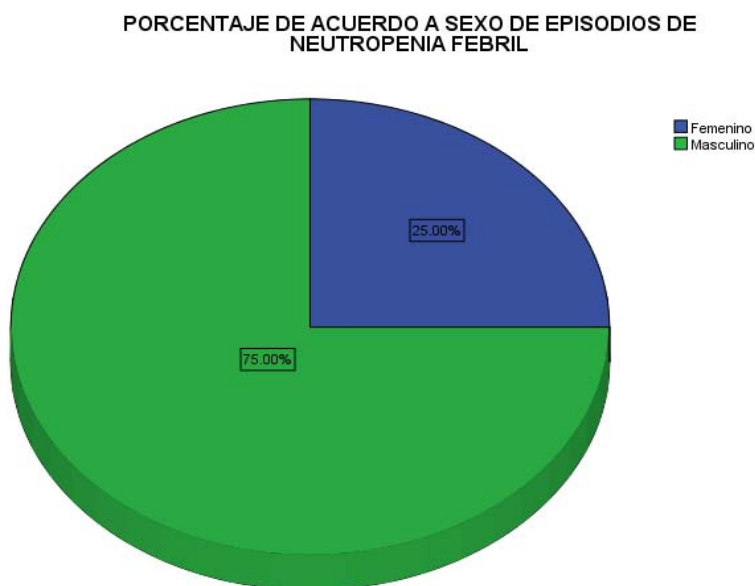
- Programas Excel, SPSS y Word de Microsoft Office para recopilar los datos y realizar el análisis correspondiente.

## 6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó con medidas de tendencia central, porcentaje de distribución de datos, tablas de contingencia y  $\chi^2$ . Para la validación del estudio, se determinó una  $p < 0.05$  como significativa. Se muestran los resultados en tablas y gráficas de barras y sectores.

## 7. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido del primero de Mayo de 2014 al primero de Mayo de 2015, se registraron en el servicio de Oncología Pediátrica un total de 176 niños ingresados, de los cuales solo 20 cumplen con los criterios de inclusión, esto representa una incidencia de 11.3% de episodios de Neutropenia Febril en niños con tumores sólidos, observándose una mayor prevalencia en hombres (75%) que en mujeres (25%).

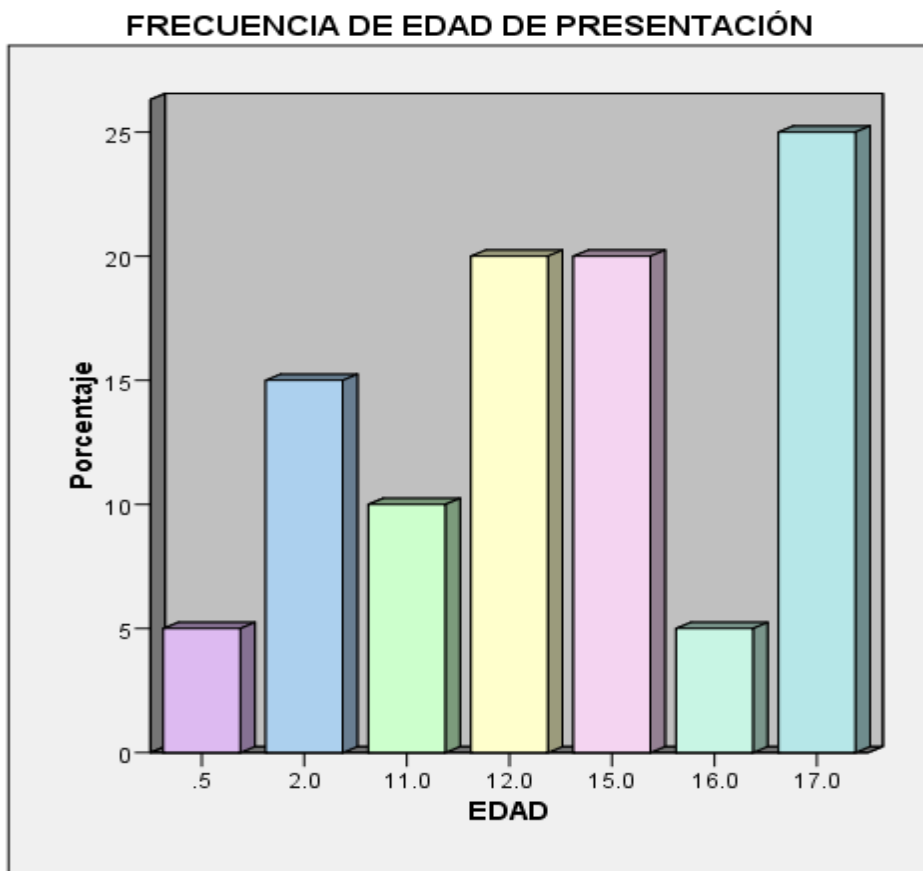




Se establece un promedio de edad de presentación de tumores sólidos y neutropenia febril de 11.8 años, con edad máxima de 17 años y edad mínima 5 meses, con mayor frecuencia a los 17 años de edad.

	Válidos	
N		20
Media		11.875
Mediana		13.500
Moda		17.0
Mínimo		.5
Máximo		17.0

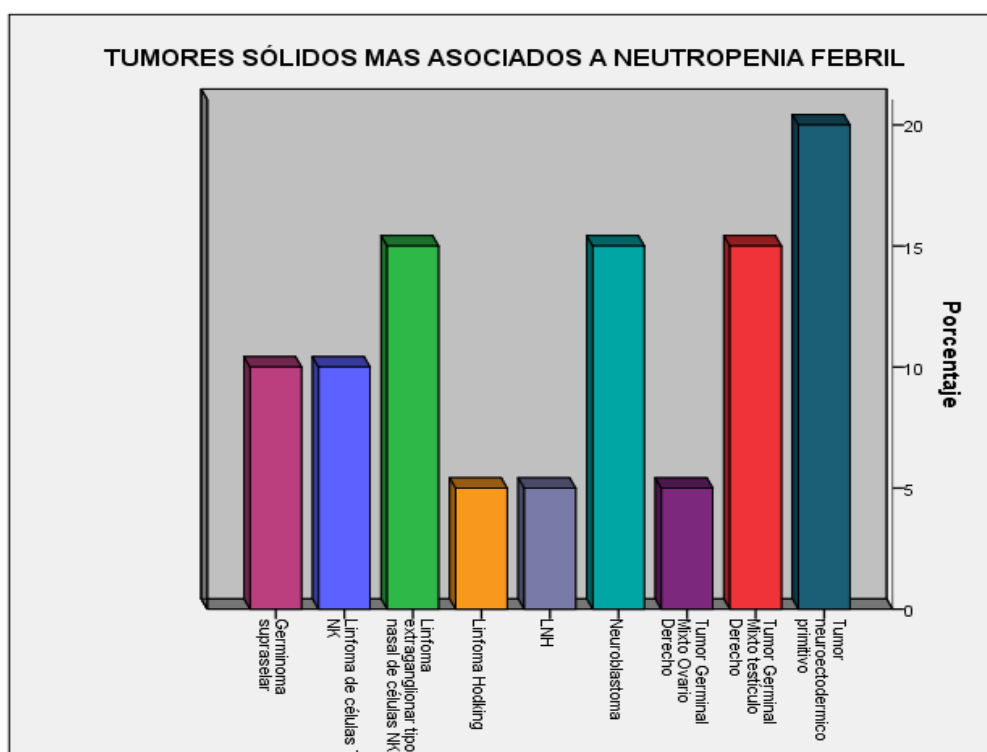
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
.5	1	5.0	5.0	5.0
2.0	3	15.0	15.0	20.0
11.0	2	10.0	10.0	30.0
12.0	4	20.0	20.0	50.0
15.0	4	20.0	20.0	70.0
16.0	1	5.0	5.0	75.0
17.0	5	25.0	25.0	100.0
Total	20	100.0	100.0	



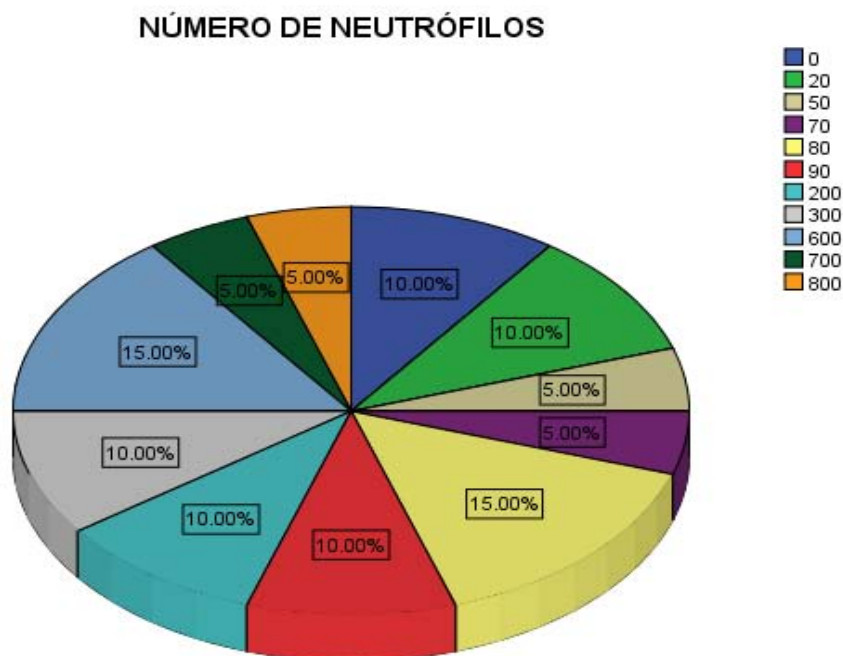
De acuerdo al diagnóstico de base de los pacientes, se encontró que el tumor sólido más frecuentemente relacionado a fiebre y neutropenia fue Tumor Neuroectodérmico primitivo (20%), seguido de Tumor Germinal Mixto de Testículo, Neuroblastoma y Linfoma extraganglionar tipo nasal NK con el 15% cada uno, entre otros.

#### DIAGNOSTICO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Germinoma supraselar	2	10.0	10.0	10.0
Linfoma de células T NK	2	10.0	10.0	20.0
Linfoma extraganglionar tipo nasal de células NK	3	15.0	15.0	35.0
Linfoma Hodking	1	5.0	5.0	40.0
LNH	1	5.0	5.0	45.0
Neuroblastoma	3	15.0	15.0	60.0
Tumor Germinal Mixto Ovario Derecho	1	5.0	5.0	65.0
Tumor Germinal Mixto testículo Derecho	3	15.0	15.0	80.0
Tumor neuroectodermico primitivo	4	20.0	20.0	100.0
Total	20	100.0	100.0	



Con respecto a la severidad de la neutropenia, se encontró que el 45% de los casos presentaron neutropenia profunda (<100), 20% presentaron neutropenia grave (<500) y el 25% restante presentaron neutropenia moderada (500-1000)



En el análisis de la duración de la neutropenia se consideran los días transcurridos desde el primer recuento bajo de neutrófilos hasta un recuento de Neutrófilos mayor de 1500, en donde se encontró como medida máxima de 17 días y mínima de 2 días con una media de 7.15 días y una moda de 4 días (30%).

Se realizó la prueba de Chi cuadrada de Pearson entre las variables severidad de la neutropenia y duración de la neutropenia, con el fin de establecer si existe una relación directa entre ambas, sin embargo el valor de *P* no fue significativo, probablemente secundario al tamaño de la muestra.

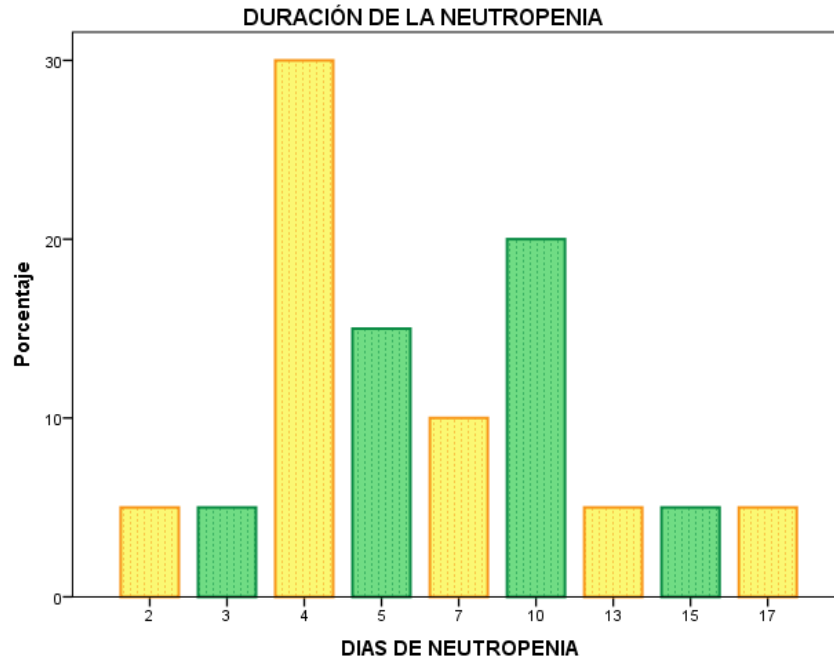


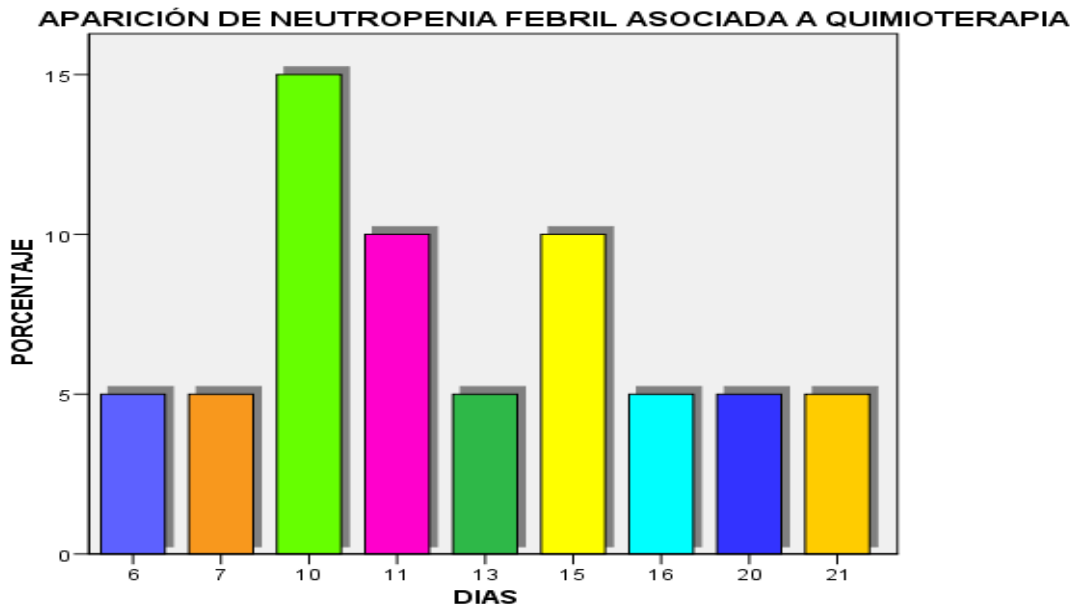
TABLA DE CONTINGENCIA: SEVERIDAD DE NEUTROPENIA * DURACION DE NEUTROPENIA												
			DURACION DE NEUTROPENIA								Total	
			2	3	4	5	7	10	13	15		17
G R	moderada	Recuento	0	0	4	1	0	0	0	0	0	5
		Frecuencia esperada	.3	.3	1.5	.8	.5	1.0	.3	.3	.3	5.0
A D	profunda	Recuento	0	1	2	1	1	4	0	1	1	11
		Frecuencia esperada	.6	.6	3.3	1.7	1.1	2.2	.6	.6	.6	11.0
O	severa	Recuento	1	0	0	1	1	0	1	0	0	4
		Frecuencia esperada	.2	.2	1.2	.6	.4	.8	.2	.2	.2	4.0
Total		Recuento	1	1	6	3	2	4	1	1	1	20
		Frecuencia esperada	1.0	1.0	6.0	3.0	2.0	4.0	1.0	1.0	1.0	20.0

**Pruebas de chi-cuadrado**

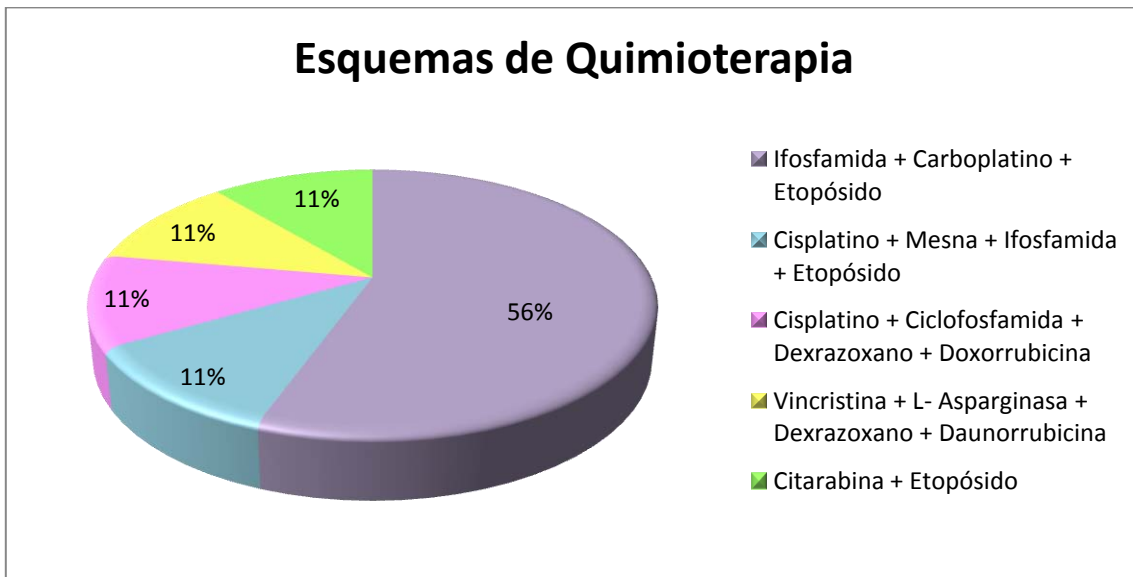
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	21.621 <sup>a</sup>	16	.156
Razón de verosimilitudes	22.888	16	.117
N de casos válidos	20		

a. 27 casillas (100.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .20.

En la mayoría de episodios de neutropenia febril analizados, se encontró antecedente de quimioterapia administrada previamente en un 65% de los casos, variando en los días de aparición de la neutropenia de de 2 a 21 días posterior a la administración de quimioterapéuticos, con una media de 12.6 días.



De los cuales el esquema más utilizado y asociado a neutropenia febril fue el ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido).



Se realizó la prueba de Chi cuadrada de Pearson para identificar la asociación del tipo de quimioterapia recibida con la severidad de la neutropenia, sin embargo el valor de P no es significativo, probablemente secundario al tamaño de la muestra.

**Tabla de contingencia CiclodeQuimioterapia \* RecuentodeNeutrófilos**

	RecuentodeNeutrófilos							Total
	.0	70.0	80.0	100.0	200.0	300.0	600.0	
Cisplatino + Ciclofosfamida + Dexrazoxano + Doxorubicina	1	0	0	0	0	0	0	1
Cisplatino + Mesna + Ifosfamida + Etopósido	0	0	0	0	0	1	0	1
Citarabina + Etopósido	1	0	0	0	0	0	0	1
Ifosfamida + Carboplatino + Etopósido	0	1	1	2	1	0	0	5
Ifosfamida + Carboplatino + Etopósido + Mesna	0	0	0	0	0	1	0	1
Vincristina + Carboplatino + Etopósido	0	0	0	0	0	0	1	1
Vincristina + L- Asparginasa + Dexrazoxano + Daunorubicina	0	0	0	1	0	0	0	1
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>11</b>

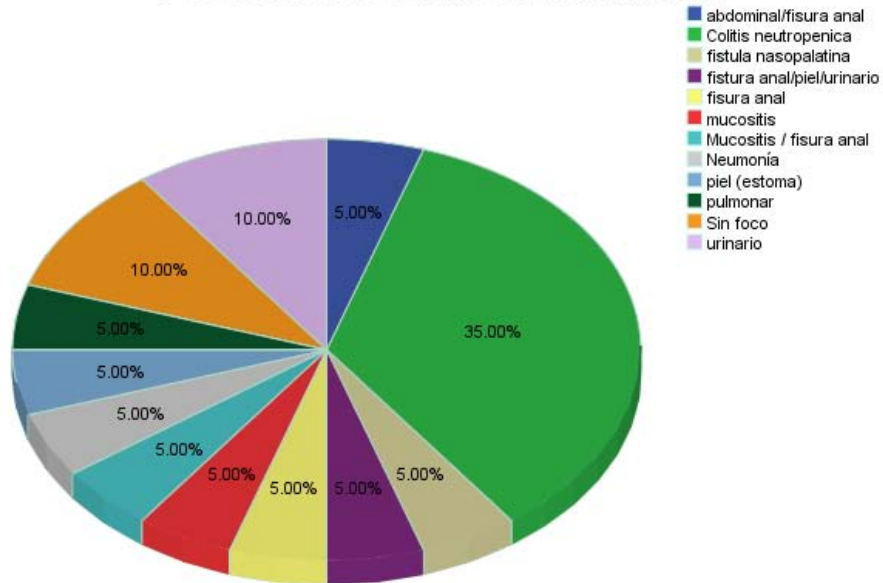
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	35.200 <sup>a</sup>	36	.506
Razón de verosimilitudes	27.295	36	.851
N de casos válidos	11		

a. 49 casillas (100.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .09.

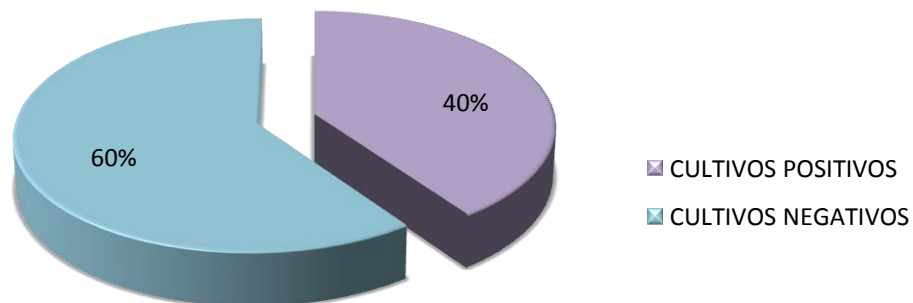
Se realizó una búsqueda intencionada y dirigida de foco infeccioso ante un episodio de neutropenia febril, encontrándose que el principal sitio de infección fue secundario a colitis neutropénica en un 35%, seguido de infección del tracto genitourinario en 10%, entre otros, así mismo en el 10% de los casos no se identificó foco infeccioso asociado.

### FOCO INFECCIOSO EN NEUTROPENIA FEBRIL

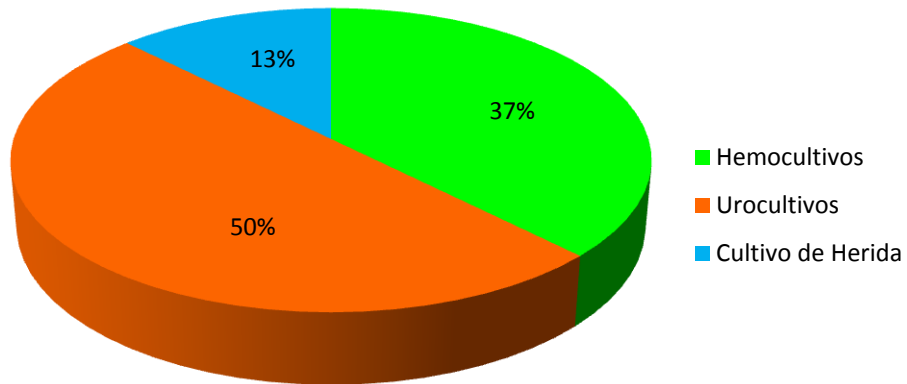


En el tamizaje para identificación de microorganismos causales de infección, se obtuvieron únicamente 40% de cultivos positivos, de los cuales 50% corresponden a urocultivos, 37% a hemocultivos y el 13% a cultivo de herida.

### DETECCIÓN DE MICROORGANISMOS

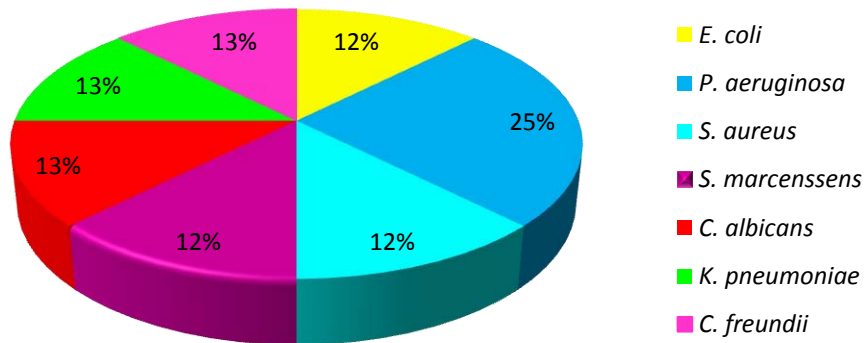


### CULTIVOS POSITIVOS



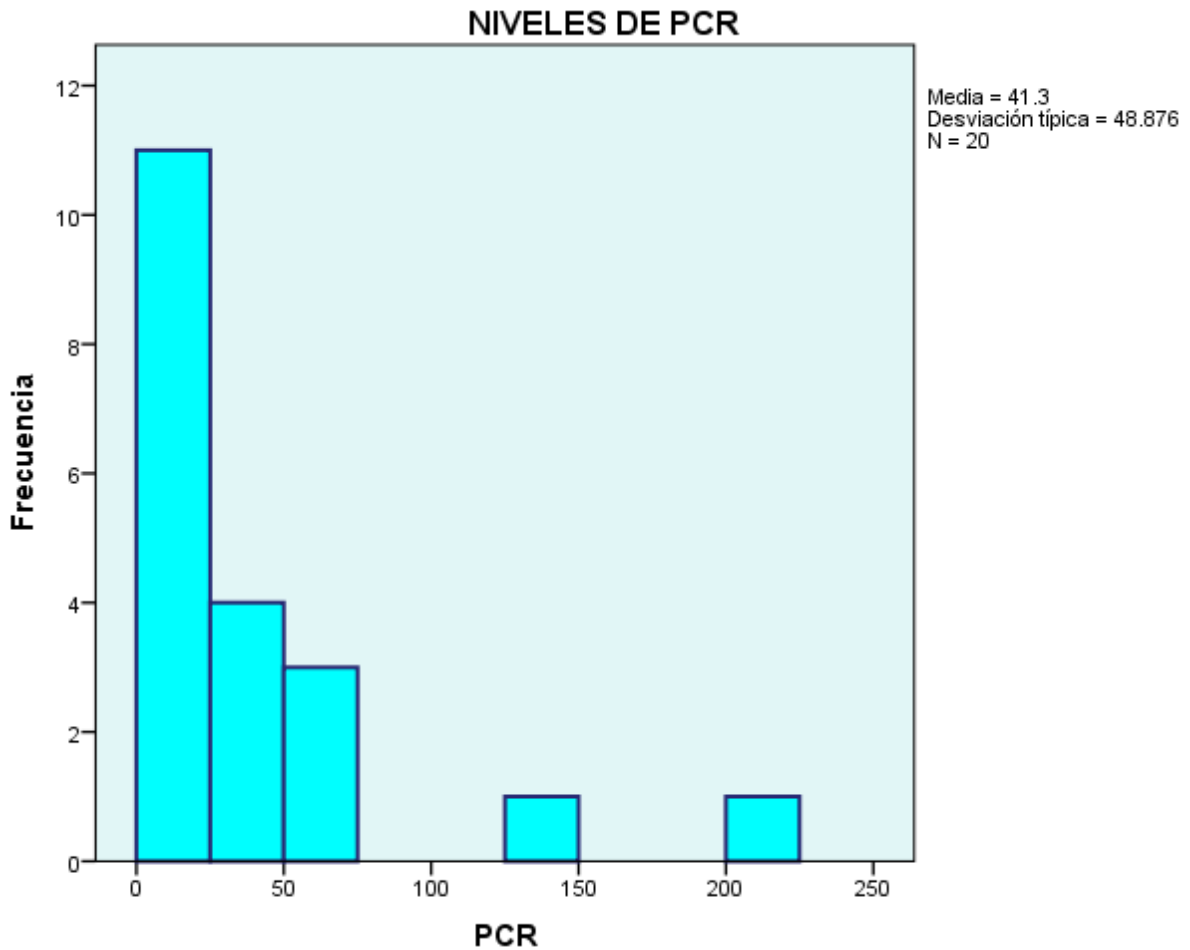
Del total de microorganismos aislados en cultivos, 75% corresponde a gramnegativos, 12.5% a gran positivos y 12.5% a hongos, siendo el más frecuentemente aislado *P. aeruginosa* (25%).

### MICROORGANISMOS AISLADOS



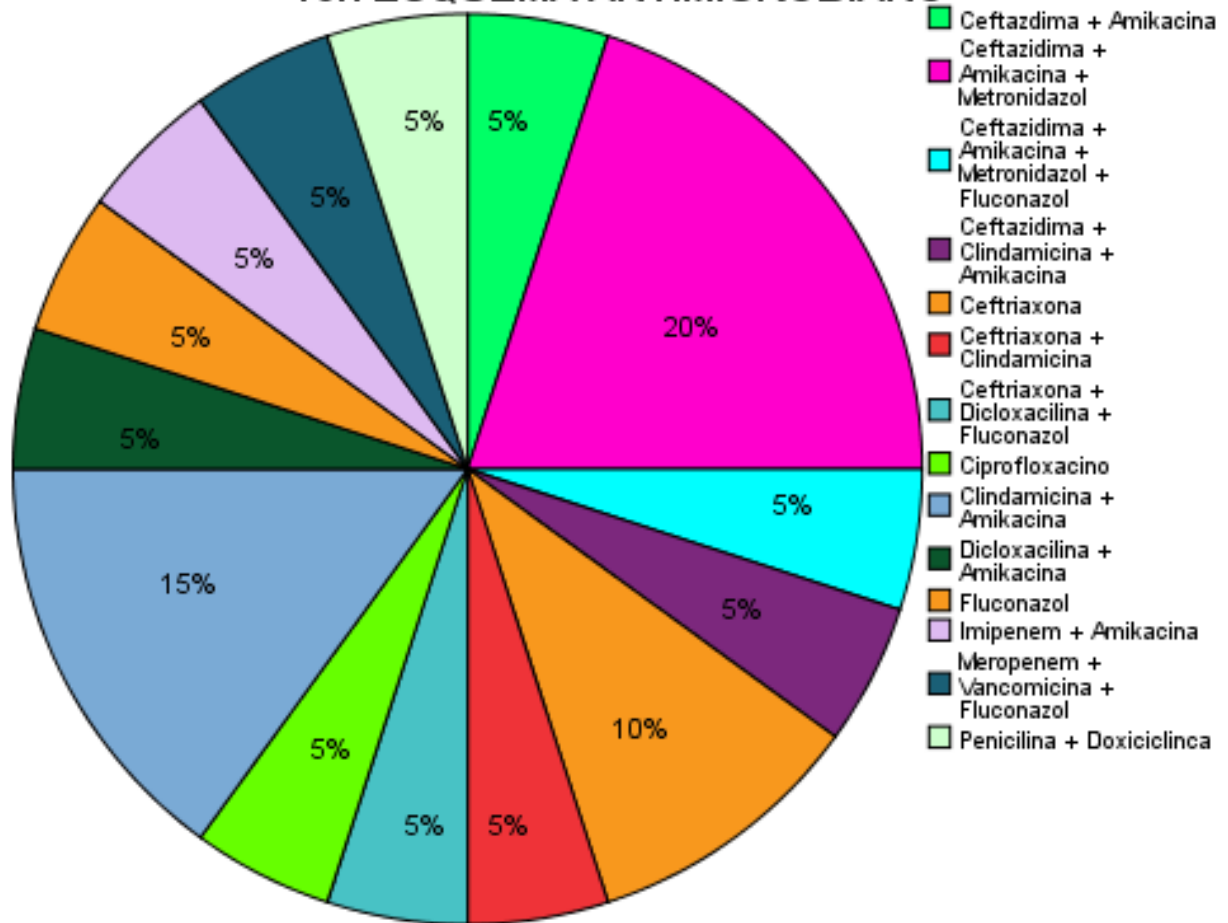


Dentro de los reactantes de fase aguda, uno de los más utilizados y con valor predictivo de riesgo elevado es la PCR, en la población analizada se encontró que la mayoría de los pacientes presentan niveles inferiores a 90mg/dl, que se relaciona con una baja probabilidad de infección bacteriana invasora.



De acuerdo al foco infeccioso encontrado y/o los microorganismos aislados en cultivos, los esquemas antimicrobianos más utilizados fueron Ceftazidima + Amikacina + Metronidazol en un 20%, seguido de Clindamicina + Amikacina en un 15%, el resto se muestra en el siguiente gráfico.

### 1er. ESQUEMA ANTIMICROBIANO



Del total de casos 70% presentaron mejoría con el primer esquema antimicrobiano establecido, sin embargo un 30% requirió de un cambio de esquema por cursar con mala evolución clínica y 10% requirió de un tercer cambio de esquema antimicrobiano.

## 8. DISCUSIÓN

La neutropenia febril es la complicación más frecuente e importante que sufren los niños con cáncer y representa la segunda causa de hospitalización en estos pacientes, precedida únicamente por los ingresos hospitalarios para la administración de quimioterapia, lo que implica la necesidad de una infraestructura hospitalaria, basada en estadística propia que permita brindar a estos pacientes una atención de calidad. El objetivo principal de este trabajo es identificar las principales características de la población pediátrica con diagnóstico oncológico, que acude al servicio de Pediatría del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" O.D. con episodios de neutropenia febril.

Durante el periodo de estudio se encontraron 20 episodios de neutropenia febril que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, el estudio mostró predominio de niños en relación con las niñas, lo cual es concordante con los hallazgos realizados en estudios similares en donde se reporta el mismo predominio. El promedio de edad encontrado en este estudio en pacientes con neutropenia febril y tumores sólidos fue de 11.87 años, similar a lo reportado en estudios a nivel mundial.

El tumor sólido más asociado a neutropenia febril fue Tumor Neuroectodérmico primitivo, seguido de neuroblastoma y tumor germinal mixto de testículo, esto probablemente por ser de los tumores más frecuentes en la edad pediátrica.

Tal como lo reporta la literatura, la mayoría de los pacientes analizados en este estudio, presentaron el episodio de neutropenia febril entre el día 7 y el día 10, con una media de 7.1 días después de la quimioterapia, que coincide con el Nadir del efecto mielosupresor de la mayoría de los fármacos citotóxicos, lo cual afirma la necesidad de reforzar la educación a los padres sobre este periodo, como un periodo de mayor riesgo de aplasia medular e infecciones.

Al evaluar el recuento de neutrófilos de los pacientes que ingresaron con neutropenia febril, se encontró que la mayoría de ellos tenían hallazgos predictores de alto riesgo de infección y muerte. Por el contrario la medición de la proteína C reactiva en los pacientes incluidos en este estudio, mostró que la mayoría de ellos tenían un valor menor a 90 mg/dl, que se relaciona con una baja probabilidad de infección bacteriana invasora según datos reportados en la literatura.

Por lo anteriormente descrito se puede inferir que los pacientes con neutropenia febril que ingresan al servicio de Oncología de la Unidad 505 Pediatría del Hospital General de

México “Dr. Eduardo Liceaga” O.D en su mayoría son de alto riesgo, por lo que se recalca la importancia de establecer procesos que permitan brindarle a estos niños la mejor atención posible.

Tal como se describe en múltiples estudios y consensos, dentro del tamizaje para aislamiento de los microorganismos causales de la infección, en un alto porcentaje de cultivos (60%) no se logra aislar germen, de 100% de los microorganismos aislados, el 75% correspondió a gran negativos, lo que difiere de la literatura actual, en donde se describe incremento en aislamiento de gran positivos en el mismo contexto.

Según los hallazgos de este estudio, el tratamiento antibiótico empírico que se aplica a los pacientes en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” O.D, esta acorde con lo sugerido por las diversas guías publicadas en la literatura. Sin embargo se desconoce la sensibilidad de los gérmenes que causan infección en estos pacientes, a dicho antibiótico. En este estudio no fue posible hallar información adicional debido a la poca positividad de los cultivos encontrada y al tamaño de la muestra.

La mayoría de pacientes no requirió adición de otros antibióticos durante el tratamiento del proceso infeccioso respondiendo adecuadamente al primer esquema antimicrobiano establecido al ingreso. Esto está acorde con lo recomendado en la literatura, en la cual sugieren adición de otros antibióticos y uso de antifúngicos y antivirales solo en casos especiales donde la evolución clínica no sea adecuada, el paciente persista febril o se prevea una neutropenia profunda prolongada.

En el 30 % de los casos analizados se requirió cambio de la terapia antibiótica empírica iniciada, sin embargo dada la baja positividad de los cultivos realizados no es posible establecer si estos cambios se debieron a resistencia de los gérmenes causantes de infección, a sensibilidad a antimicrobianos de menor espectro o a otros factores relacionados con los pacientes.

En el 80-90% de los episodios se logró identificar el foco infeccioso ya fuera clínica o paraclínicamente, representando un porcentaje casi 3 veces superior al referido por la SLIPE en su guía de manejo de neutropenia febril. En el 10% restante no se encontró ningún foco infeccioso, lo cual representa un porcentaje mucho menor que el reportado en estudios.

La mayoría de estudios y guías publicados acerca de neutropenia febril, postulan como focos más frecuentes al tracto respiratorio y al tracto gastrointestinal; lo cual también se encontró en este estudio, siendo la colitis neutropénica, mucositis y fisura anal los focos más frecuentes.

## **9. CONCLUSIÓN**

En México el cáncer infantil es la segunda causa de muerte, precedida únicamente por las causas accidentales. La principal y más común complicación de los pacientes con tumores, incrementando significativamente la morbimortalidad en este grupo de pacientes. Es por ello que radica la importancia de este estudio, pues el principal objetivo es reconocer los factores de riesgo, diagnóstico oportuno y optimización del tiempo de inicio de esquema antimicrobiano, para así mejorar el pronóstico de los pacientes.

La población analizada en este estudio fue similar a la descrita en otras literaturas en cuanto a la edad, el diagnóstico de base y los focos infecciosos aislados con mayor frecuencia. Hubo una diferencia importante en el porcentaje de positividad de los cultivos con respecto a lo reportado en la literatura, por lo que será necesario realizar estudios que permitan establecer los factores que afectan la eficiencia de los cultivos en este medio. Otra importante diferencia son las principales bacterias asociadas a la neutropenia febril, ya que la literatura actual ubica en primer lugar bacterias gram positivas, no arrojando el mismo resultado, ya que en nuestra unidad hospitalaria continúan siendo las bacterias gram negativas repuntando la *P. aeruginosa* como los principales agentes infecciosos en la neutropenia febril, esta información es de vital importancia, ya que cambia por completo los esquemas antimicrobianos a establecerse.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez – P Yazmin, *et al.* Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2013;12(3):150-155
2. Mendes AVA, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *Jornal de pediatria*. 2007 May;83(2 Suppl):S54–63.
3. Díaz-Mediavilla J, *et al.* Epidemiología de las infecciones en el paciente neutropénico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(Supl. 5):7-13
4. Martínez L, Dávila J, Cajero A, González R. Niños con cáncer, neutropenia y fiebre. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* Vol. XXI, Num. 84: 104-113
5. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán AM, Morales R, *et al.* Consenso: Manejo racional del paciente con cáncer, fiebre y neutropenia. *Revista Chilena de Infectología: órgano oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*. 2005 Jan;22 Suppl 2(Supl 2):S79–113.
6. Brahm Goldstein, MD. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005 Vol. 6, No. 1
7. Paganini H, Santolaya de P ME, Álvarez M, Araña Rosaínz M de J, Arteaga Bonilla R, Bonilla A, *et al.* Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Revista Chilena de Infectología*. 2011 Mar;28(Supl 1):10–38
8. Jaramillo Arango C, Valencia Montoya I, Aristizabal Gil MA. Neutropenia febril en pacientes pediátricos: un enfoque diagnóstico y terapéutico. *Iatreia*. 2009;22(3):235–45
9. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010 May;21 Suppl 5(Supplement 5):v252–6

10. Johnson P. Fever and Neutropenia in the Pediatric Oncology Patient. *Journal of Pediatric Health Care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners*. 2012 Jun 12;
11. Castel PA, et al. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. *Farmacia Hosp (Madrid)*. Vol. 25. N.º 3, pp. 139-149, 2001.
12. Durán-Pérez EG. *et al*. Enterocolitis neutropénica. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2010;73(3):202-208
13. Castagnola E. *et al*, Infectious complications of antineoplastic chemotherapy in children with acute leukemia or solid tumors. *Pediatric Cancer*. Vol. 4 pp 121-138.
14. Penagos-Paniagua, M. Utilidad de la proteína C reactiva para el diagnóstico de infección bacteriana en el paciente pediátrico con cáncer, fiebre y neutropenia. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(5):376-383
15. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz K a, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen C a, 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011 Feb 15;52(4):e56–93.