

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas
“Dr. Ignacio Chávez”
Hospital Infantil de Morelia
“Eva Sámano de López Mateos”



MEMORIA DE TESIS

“ETIOLOGIA Y CURSO CLINICO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES PEDIATRICOS TRATADOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA”

P R E S E N T A:

ARTURO CORREA GARCIA
Médico Cirujano y Partero

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

Director de Tesis:
Maestro en Ciencias Eloy Pérez Rivera

Asesor Metodológico:
Maestro en Ciencias José Luis Martínez Toledo

Morelia; Michoacán, México

Febrero, 2018.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Director Médico Hospital Infantil de Morelia
"Eva Sámano de López Mateos"

Dr. Francisco Vargas Saucedo

Director de Tesis:

M. en C. Eloy Pérez Rivera

Revisores

Dra. Silvia Chávez Gallegos

Dr. Miguel Ángel López Silva

DEDICATORIA

A mi familia por brindarme su apoyo incondicional ya que sin ellos no sería nada: Arturo, Rosaura y Roxana.

A mi hospital por otorgarme la oportunidad de cumplir una meta más en mi vida

A mis pacientes por permitirme crecer a su lado, cada día, como los mejores compañeros.

AGRADECIMIENTOS

A mi guía, maestro y consejero que acompañó mi andar en esta travesía: Dr. Eloy Pérez Rivera.

A ella, que estuvo conmigo en cada momento: Silvia.

A mis maestros por proporcionarme los conocimientos adecuados para enfrentar cada reto.

INDICE	PAGINA
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
MARCO TEÓRICO	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
JUSTIFICACIÓN.....	24
HIPÓTESIS.....	25
OBJETIVO GENERAL.....	26
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	26
MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
CUADRO DE VARIABLES	28
ASPECTOS ETICOS.....	29
ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	30
RESULTADOS.....	31
DISCUSIÓN.....	49
CONCLUSIONES.....	51
RECOMENDACIONES.....	51

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
ANEXOS.....	55



“ETIOLOGIA Y CURSO CLINICO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES PEDIATRICOS TRATADOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA”

RESUMEN. El cáncer pediátrico es la primera causa de muerte por enfermedad en niños en México. Actualmente la tasa de curación en países desarrollados alcanza el 80%, se ha identificado que la presencia de fiebre y neutropenia es una causa importante de morbimortalidad. Constituye una verdadera urgencia, dado que la posibilidad de choque séptico y muerte es alta, siendo necesario realizar una rápida evaluación e instauración del tratamiento. Se desconoce con precisión las características y el curso clínico de los pacientes con fiebre y neutropenia en México ya que la mayoría de la literatura se publica en el extranjero. Se considera que del 10 a 50% de los tumores sólidos y 80% de las neoplasias hematológicas presentaran un episodio de neutropenia febril durante su tratamiento quimioterapéutico con una mortalidad que varía entre 4 y 30%.

OBJETIVOS: Analizar la etiología y el curso clínico de los niños con fiebre y neutropenia atendidos en el Hospital Infantil de Morelia. Estimar la frecuencia de neutropenia febril por edad, sexo y lugar de residencia. Identificar el tipo de cáncer más frecuentemente afectado con fiebre y neutropenia. Reconocer los factores predictivos para desarrollar sepsis en pacientes con fiebre y neutropenia.

MATERIAL Y METODOS: Descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo, sin riesgo. Universo de estudio: todos los pacientes oncológicos que presentaron diagnóstico de fiebre y neutropenia en tratamiento en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” del 1 enero de 2016 a 31 diciembre de 2016.

RESULTADOS: Se incluyeron 50 pacientes, 31 (62%) varones y 19 (38%) mujeres, grupo de edad predominante de 0 meses a 5 años (38%), 44 con tumoraciones hematológicas (88%) y 6 (12%) con tumores sólidos. 23 pacientes (46%) ingresaron sin foco aparente de infección y 27 (54%) con una localización aparente por manifestaciones clínicas; de estos, 21 (77.8%) con manifestaciones de tracto digestivo, 5 (18.5%) a nivel respiratorio y 1 (3.7%) con sintomatología urinaria. El 36% de los cultivos (hemo y urocultivo) resultaron positivos, reportando un 90% de bacterias gram-positivas, específicamente a biota de la piel (*S. aureus*, *S. epidermidis* y *S. viridans*). Dentro de los factores predictivos de sepsis se observó mayor cantidad de pacientes con presencia de proteína C reactiva >6 mg/dl en un número de 29 (58%), 9 (18%) pacientes con neutropenia profunda, 6 (12%) con fiebre mayor a 39 grados y 5 (10%) con trombocitopenia grave. En torno a la evolución 9 (18%) infantes presentaron sepsis, 5 (10%) con choque séptico y únicamente 3 (6%) fallecieron. El tratamiento más utilizado en la institución con un 90% (45) fue ceftriaxona/amikacina, requiriendo escala antibiótica o adhesión de nuevo medicamento en un 38% (19), en 7 (14%) niños se utilizó anfotericina B y en solo 2 (4%) casos se administró aciclovir.

CONCLUSIONES: La neutropenia febril en el Hospital Infantil de Morelia afecta principalmente a varones entre 0 meses y 5 años, siendo la leucemia linfoblástica aguda la más común de las tumoraciones que lo ocasiona. Tiene un curso clínico favorable, con una morbilidad del 28% y una mortalidad del 6%. Con una tasa de remisión del 94% y aislamiento de bacterias gram-positivas en los cultivos.

PALABRAS CLAVE: fiebre y neutropenia, etiología, curso clínico, factores de sepsis, cáncer más frecuente.



"ETIOLOGY AND CLINICAL COURSE OF FEBRILE NEUTROPENIA IN PEDIATRIC PATIENTS TREATED AT THE INFANTIL HOSPITAL OF MORELIA"

SUMMARY. Pediatric cancer is the leading cause of death due to illness in children in Mexico. Currently the cure rate in developed countries reaches 80%, it has been identified that the presence of fever and neutropenia is an important cause of morbidity and mortality. It constitutes a real urgency, given that the possibility of septic shock and death is high, and it is necessary to carry out a rapid evaluation and establishment of the treatment. The characteristics and clinical course of patients with fever and neutropenia in Mexico are unknown, since most of the literature is published abroad. It is considered that 10 to 50% of solid tumors and 80% of hematological malignancies present an episode of febrile neutropenia during their chemotherapy treatment with a mortality that varies between 4 and 30%.

OBJECTIVES: To analyze the etiology and clinical course of children with fever and neutropenia treated at the Children's Hospital of Morelia. Estimate the frequency of febrile neutropenia by age, sex and place of residence. Know the type of cancer most frequently affected with fever and neutropenia. Recognize the predictive factors to develop sepsis in patients with fever and neutropenia.

MATERIAL AND METHODS: Descriptive, transversal, observational, retrospective, without risk. Universe of study: all oncological patients who presented a diagnosis of fever and neutropenia under treatment at the Children's Hospital of Morelia "Eva Sámano de López Mateos" from January 1, 2016 to December 31, 2016.

RESULTS: Fifty patients were included, 31 (62%) males and 19 (38%) females, predominant age range from 0 months to 5 years (38%), 44 with haematological tumors (88%) and 6 (12%) with solid tumors. 23 patients (46%) admitted without apparent infection focus and 27 (54%) with an apparent location due to clinical manifestations; of these, 21 (77.8%) with digestive tract manifestations, 5 (18.5%) at respiratory level and 1 (3.7%) with urinary symptomatology. 36% of the cultures (heme and uroculture) were positive, reporting 90% of gram-positive bacteria, specifically biota of the skin (*S. aureus*, *S. epidermidis* and *S. viridans*). Among the predictors of sepsis, a greater number of patients with C-reactive protein > 6 mg / dl were observed in a number of 29 (58%), 9 (18%) patients with profound neutropenia, 6 (12%) with fever greater than 39 degrees and 5 (10%) with severe thrombocytopenia. Around the evolution 9 (18%) infants presented sepsis, 5 (10%) with septic shock and only 3 (6%) died. The most used treatment in the institution with 90% (45) was ceftriaxone / amikacin, requiring antibiotic scale or adhesion of new medication in 38% (19), in 7 (14%) children amphotericin B was used and in only 2 (4%) cases were administered acyclovir.

CONCLUSIONS: Febrile neutropenia in the Children's Hospital of Morelia affects mainly males between 0 months and 5 years, with acute lymphoblastic leukemia being the most common of the tumors that cause it. It has a favorable clinical course, with a morbidity of 28% and a mortality of 6%. With a remission rate of 94% and isolation of gram-positive bacteria in crops.

INTRODUCCION

El concepto de neutropenia y fiebre (NF) fue introducido hace 40 años por Bodey y colaboradores, quienes establecieron que en pacientes con cáncer aumentaba significativamente la incidencia de infecciones severas cuando tenían bajo número de neutrófilos circulantes.⁶

La presencia de fiebre asociada a un conteo de neutrófilos bajos constituye una verdadera urgencia, dado que las complicaciones infecciosas en este tipo de pacientes representan una importante morbilidad y mortalidad, motivo por el cual es necesario realizar una rápida evaluación e instauración de antibióticos de amplio espectro.⁶

Teniendo en cuenta que más de la mitad de los episodios de neutropenia febril son debidos a infecciones bacterianas (por hallazgos clínicos y/o microbiológicos) y ante la dificultad de detectar datos de alarma en la primera evaluación del niño, es fundamental que los pediatras en su práctica clínica conozcan las estrategias diagnósticas y terapéuticas utilizadas en este tipo de pacientes, dentro de las cuales se destaca la instauración de antibioticoterapia empírica, previa toma de cultivos, cuya aplicación se encuentra ampliamente protocolizada a nivel mundial.⁶

En los últimos años, se ha demostrado que los pacientes onco-hematológicos con neutropenia y fiebre no son un grupo homogéneo, por lo que actualmente se categorizan de acuerdo con el riesgo (alto o bajo) de sufrir infecciones severas, bacteriemia y/o sepsis. Aquellos que cumplen criterios de bajo riesgo podrían recibir un tratamiento antibiótico domiciliario, de menor espectro, más corto e, incluso, por vía oral, en contraste con los de alto riesgo, que requieren un manejo mucho más complejo e intrahospitalario.⁶

El propósito de esta investigación es conocer la etiología y el curso clínico de la neutropenia febril en el Hospital Infantil de Morelia.

MARCO TEORICO

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) define neutropenia febril como un pico febril de más de 38,3°C, o una temperatura de 38,0°C sostenida por más de una hora, con conteos menores de 500 neutrófilos/mm³, o menos de 1000 con tendencia a disminuir en los días siguientes. En la evaluación de los factores de riesgo para sepsis/choque séptico, el principal predictor relativo a la enfermedad de base es la duración y la severidad de la neutropenia, que constituye un punto importante a la hora de clasificar a estos pacientes para definir posteriormente conductas terapéuticas. Un factor de riesgo independiente lo constituye el *recuento absoluto de neutrófilos* encontrados en el laboratorio realizado inicialmente ya que es inversamente proporcional al riesgo de infección. Éste aumenta cuando el recuento de neutrófilos es menor a 1000/mm³, incrementándose significativamente cuando es menor a 500 neutrófilos/mm³; pudiendo alcanzar hasta un 60% de infecciones con recuentos menores a 100 neutrófilos/mm³.¹⁻⁴

En México, en base al censo de población nacional de 2005 que reveló una población de 103 millones de habitantes, de los cuales 42% eran niños menores de 15 años, se calculó una incidencia de cáncer de 130 casos nuevos/millón de niños/año, lo que de acuerdo a los datos del censo representarían 4,160 casos de cáncer/año y, de Leucemia aguda entre 1,000 y 1,200 casos nuevos/año, en niños de población abierta. La mayor incidencia de LLA es entre los 2 y 3 años; siendo 4 veces más frecuente en este grupo etario respecto a los lactantes y 10 veces más que para el grupo los pacientes mayores de 19 años.^{8,14}

La fiebre asociada con la neutropenia es una complicación frecuente de la quimioterapia administrada en el tratamiento de las neoplasias. Condiciona complicaciones médicas graves en 21 a 27% de los episodios, con una prevalencia de bacteremia reportada de 8 a 36%, mortalidad que varía entre 4 y 30%, teniendo mayor incidencia las tumoraciones hematológicas.⁴⁻⁷

En pediatría, la leucemia linfoblástica aguda y los linfomas son las patologías más comunes y requieren múltiples ciclos con inmunosupresores. Estos pacientes presentan en promedio seis episodios de neutropenia febril durante dos años de tratamiento.

Cuando son tratados adecuadamente, el 60-70% de estos niños son curados, pero tan solo 1 de cada 5 de los niños del mundo se benefician con una terapia adecuada.⁶

Los niños con neutropenia febril pueden presentar infecciones virales, bacterianas y fúngicas, siendo las bacterias las responsables de las complicaciones infecciosas más frecuentes y tempranas. Aproximadamente el 50% de los pacientes con neutropenia febril tiene una infección establecida u oculta. Las infecciones virales inciden en estos niños según el grupo etario y la

estacionalidad. Las infecciones fúngicas son características en los cuadros de neutropenia prolongada (más de una semana de duración).

Las fuentes primarias de las infecciones son la mucosa del tracto gastrointestinal, lesionada por la quimioterapia, y la piel o tejidos lesionados por procedimientos. Distintos factores predisponen al desarrollo de infecciones severas que pueden llevar incluso a la muerte en este grupo de pacientes; la neutropenia severa o profunda es el principal factor de riesgo; además, su duración, la agresividad y el tiempo transcurrido de la quimioterapia, hospitalizaciones, procedimientos invasivos e infecciones previas también son determinantes.⁶

El éxito del tratamiento depende fundamentalmente de la correcta identificación de los pacientes, lo que ha sido posible gracias a los estudios que permitieron establecer el riesgo de los episodios febriles y de la neutropenia propiamente dicha, basados en modelos estadísticos formales y en ensayos clínicos.

ETIOLOGIA

La causa más común de la neutropenia febril son los pacientes con cáncer, de origen hematológico y/o tumores sólidos. Un episodio de neutropenia aparece en 10 a 50% de los pacientes con tumores sólidos y en más de 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas; de estos el 95% requiere tratamiento inmunosupresor con quimioterapia, lo que conlleva mayor riesgo de presentar esta entidad patológica sobreagregada. No se debe olvidar que existen otras etiologías de neutropenia febril, que, aunque representan un pequeño porcentaje de la población, también precisan evaluación diagnóstica y terapéutica adecuada.^{4,6}

En pediatría destacan:

1. **CONGÉNITAS:** neutropenia cíclica, neutropenia severa congénita o enfermedad de Kostmann y síndrome de Chediak-Higashi.
2. **ADQUIRIDAS:** autoinmune, asociadas a colagenopatías, déficit nutricional o inmunodeficiencias, hiperesplenismo e infiltración medular.
3. **INFECCIOSAS:**
 - a. Bacterianas (salmonelosis, shigelosis, tuberculosis, sepsis grave).
 - b. Virales (parvovirus B19, VIH, VEB, CMV, sarampión, VSR).
 - c. Parasitarias (leishmaniasis y paludismo).
4. **MEDICAMENTOSAS:** ibuprofeno, antibióticos (penicilina, trimetoprim-sulfametoxazol y cloranfenicol), ranitidina, fenitoína y carbamazepinas.
5. **NEONATALES:** prematuridad, bajo peso, infecciones congénitas, sepsis y enterocolitis necrotizante.⁶

PATÓGENOS MÁS FRECUENTES.

El espectro de organismos causantes de infección en pacientes neutropenia febril es variado y se relaciona con la epidemiología local y la complejidad de cada institución. En las últimas décadas, se han observado cambios entre los agentes; estas modificaciones han obedecido a diversos factores: *nuevos tratamientos quimioterapéuticos que inducen a mucositis o neutropenia de mayor intensidad y duración, mayor sobrevida en los pacientes, mayor implantación de catéteres venosos centrales (que facilitan la entrada de la flora cutánea), mayor número de procedimientos invasivos, hospitalizaciones prolongadas y presión selectiva por el uso de antimicrobianos.*^{6,12}

A pesar de una reducción considerable en las últimas décadas en la mortalidad relacionada con la infección en pacientes con cánceres que presentan fiebre y neutropenia, las infecciones siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en esta población susceptible.

La estrategia de usar antibióticos empíricos ha influido en gran medida en el resultado de la fiebre en un huésped neutropénico. Es fundamental para esta estrategia su actualización basada en los patrones de espectro y resistencia de los patógenos aislados de los pacientes y las etiologías conocidas según lo determinan las modalidades de diagnóstico actualmente disponibles para los médicos.

Mientras que en pacientes neutropénicos se ha documentado un cambio general de bacterias gram-negativas a gram-positivas, hay diferencias considerables en sitios y regiones específicas en la incidencia de organismos resistentes como *Staphylococcus aureus* resistente a *meticilina* y enterococo resistente a la vancomicina, diferencias que influirían en la elección inicial de la terapia antibiótica empírica.

En primer lugar, hay que tener en cuenta que entre un 50-70% de los episodios de fiebre en neutropenia son de etiología infecciosa, sin embargo, la causa no se podrá clarificar hasta en un 60-70% de los casos.¹⁷

La principal razón para una evaluación rápida y para el uso de antibioticoterapia empírica en el paciente inmunocomprometido con infección bacteriana es el riesgo de infecciones por bacterias gram-negativas, pues éstas tienden a ser más virulentas. Aunque en la actualidad son menos frecuentes, siguen siendo muy importantes por su elevada mortalidad entre 20-30% (dependiendo de la situación basal del paciente y de su neoplasia).¹⁸

Los anaerobios producen menos del 5% de las infecciones; pero pueden contribuir a desarrollar infecciones mixtas (gingivitis necrotizante o celulitis perianal). Los más frecuentes son: *Bacterioides fragilis* y *Clostridium spp.*

Las infecciones fúngicas habitualmente se presentan como infecciones secundarias, y solo el 5% lo hace en el comienzo del episodio. La *Candida spp.* (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*), seguida de *Aspergillus spp.* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*), son los hongos más comunes. En los últimos años, se ha reportado la aparición de infecciones fúngicas emergentes resistentes a los antifúngicos de uso habitual (*C. glabrata*, *Zygomycetes*). Ocurren con mayor probabilidad tras tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y/o esteroides. Son factores predisponentes los catéteres venosos centrales y la nutrición parenteral.

Los virus respiratorios, tales como el rinovirus, virus sincitial respiratorio, adenovirus, influenza, parainfluenza y metapneumovirus humano, afectan a los pacientes con neutropenia febril de acuerdo con la edad y las variaciones estacionales, al igual que a niños inmunocompetentes. El virus herpes simple afecta la boca y/o el tracto digestivo en forma secundaria a la administración de la quimioterapia. Las reactivaciones de infección por citomegalovirus no son frecuentes.^{6,12}

BACTERIAS MAS COMUNES EN FIEBRE Y NEUTROPENIA⁶

BACTERIAS GRAM POSITIVAS	BACTERIAS GRAM NEGATIVAS
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , incluidos los meticilinorresistentes	<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>Enterobacter spp</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Citrobacter spp</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Acinetobacter spp</i>
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

BACTERIAS

COCOS GRAM-POSITIVOS

Suponen el 60% de las infecciones y es debido, en parte, al uso cada vez más habitual de los catéteres venosos permanentes. Además, estamos viviendo un aumento de procesos debidos a gérmenes resistentes a antibióticos, *hopneumpcystis carinii* y micobacterias.^{2, 4,16.}

- *Estafilococo coagulasa-negativo: S. epidermidis.*
- *Estafilococo coagulasa-positivo: S. aureus.* Infecciones graves con riesgo de shock séptico.
- *Estreptococo beta-hemolítico y Estreptococo viridans* (habitual en orofaringe).
- *Enterococos:* principalmente *E. faecalis* (flora normal del tracto gastrointestinal con producción de infecciones intra-abdominales y urinarias)

BACILOS AEROBIOS GRAM-NEGATIVOS

Producen el 30% de las bacteriemias ^{2, 4,16.}, los microorganismos más frecuentes son:

- *E. coli*
- *Klebsiella Pneumoni*
- *Pseudomona aeruginosa.*

SE OBSERVA UN INCREMENTO

- *Enterobacter spp.*
- *Citrobacter spp.*
- *Serratia marcescens.*

FACTORES PREDISPONENTES A LAS INFECCIONES.

Los pacientes oncológicos deben considerarse como individuos inmunocomprometidos, ya que son predisponentes a presentar alteraciones de uno o más de los mecanismos de defensa naturales frente a las infecciones. Estas alteraciones son producidas bien por la propia enfermedad o por los tratamientos a los que son sometidos estos pacientes. Los factores de riesgo que predisponen a las infecciones son:

1. Alteraciones de las barreras mucocutáneas:

La piel y las mucosas constituyen la primera barrera frente a la invasión por microorganismos endógenos o adquiridos, y cualquier proceso que provoque una ruptura de su integridad constituye un factor de riesgo. Los tratamientos oncológicos, tanto la quimioterapia como la radioterapia, pueden producir como efecto secundario mucositis, lo que supone una puerta de entrada para los gérmenes que colonizan el tracto digestivo. El propio tumor en su crecimiento puede generar ulceraciones cutáneas o mucosas, así como los fenómenos obstructivos producidos en estructuras huecas como bronquios, tracto urinario, tracto biliar, pueden conducir a infecciones en general por uno o más organismos que colonicen dichas zonas. Por último, dentro de este capítulo estarían como factor de riesgo, todas aquellas técnicas diagnósticas y terapéuticas que impliquen la rotura de esta barrera como venopunciones, sondas vesicales, endoscopias, etc. Mención especial merece la cada vez más frecuente utilización de accesos vasculares permanentes, fundamentalmente reservorios subcutáneos, que permiten la administración de quimioterapia en infusión continua y evita las constantes venopunciones. Pese a la comodidad que aportan al paciente, pueden constituir un foco de infección.

2. Alteración de la Inmunidad Celular (IC):

El producto final de la inmunidad celular es el macrófago o monocito activado, que es fundamental en la defensa frente a los patógenos intracelulares. En este proceso es indispensable el papel de los linfocitos T4. La alteración de la

IC puede ser consecuencia de la propia enfermedad, como es el caso de la enfermedad de Hodgkin y la leucemia linfoblástica aguda, o del tratamiento citostático o corticoterapia prolongada.

3. Alteración de la Inmunidad Humoral (IH):

El mieloma múltiple constituye el prototipo de enfermedad maligna asociada a trastornos de la IH y típicamente se asocia a infecciones por gérmenes encapsulados.

4. Defectos en la función de los granulocitos:

Los neutrófilos suponen la mejor defensa celular contra las infecciones provocadas por la mayoría de las bacterias y por hongos. Una disminución en su número y función dará como resultado un aumento del riesgo de desarrollar infecciones por estos gérmenes. La neutropenia es el factor de riesgo individual que con mayor frecuencia se asocia al desarrollo de infecciones en los pacientes oncológicos.

5. Desnutrición:

Un porcentaje muy importante de los pacientes con una neoplasia avanzada presentan cierto grado de malnutrición. Representa otro factor de riesgo para el desarrollo de infecciones a través de varios mecanismos: alteración de la barrera cutáneo-mucosa, de la función fagocítica disminución de la movilización de los macrófagos y de la función de los linfocitos.¹⁹

6. Sistema retículo-endotelial y esplenectomía:

La esplenectomía origina una disminución en la producción de anticuerpos y ello supone que tienen un alto riesgo de sufrir infecciones por gérmenes encapsulados, que además suelen ser de gran virulencia fundamentalmente neumococo.²⁰

7. Alteraciones de la flora microbiana endógena y exógena:

Más del 80% de las infecciones en pacientes oncológicos son causadas por microorganismos pertenecientes a la flora endógena. En estos pacientes, la flora endógena inocua es sustituida por nuevos microorganismos adquiridos en el hospital hasta en el 50% de los casos y que originan graves infecciones. Otro factor que se asocia a cambios en la flora endógena es el uso de antibióticos, situación muy frecuente en los pacientes oncológicos.²¹

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL.

Según los estudios adelantados en la década de 1980 por Talcott y Klastersky en adultos, en los cuales evidenciaron la gran heterogeneidad de los pacientes con neutropenia febril, se reportó que no todos los episodios revisten la misma gravedad o conllevan la misma mortalidad, por lo que el enfoque

terapéutico se hace en función de las características de la enfermedad de base y del riesgo de presentar complicaciones.

Los distintos estudios para la categorización del riesgo en población pediátrica buscan identificar los factores que predisponen a infección bacteriana invasiva sepsis o muerte durante los episodios de NF, y poder dar un manejo proporcional a la gravedad determinada.

Dentro de los aspectos que debemos analizar desde el ingreso del paciente y que son factores predictivos para desarrollo de sepsis, choque séptico y defunción son los siguientes:

- NEUTROPENIA: la severidad y tiempo de duración están directamente relacionados con mayor riesgo de infecciones. Los niños que presenten neutropenias profundas (recuento total de neutrófilos $< 100/\text{mm}^3$) y mayores de 7 a 10 días deben ser categorizados como de alto riesgo. La valoración por onco-hematología es indispensable para calcular la duración esperada de la neutropenia, con base en la quimioterapia instaurada de acuerdo con la enfermedad subyacente.

- FIEBRE: registros térmicos superiores a 39°C están asociados a mayor riesgo. Rackoff y colaboradores demostraron que la temperatura $< 39^\circ\text{C}$ y el recuento total de neutrófilos $> 100/\text{mm}^3$ eran predictores de bajo riesgo.

- FOCO CLÍNICO: aquellos pacientes con foco establecido, tales como en infecciones en cara, cavidad oral, periné o asociadas a catéter central, tienen mayor riesgo de mortalidad, así como aquellos niños con signos clínicos de sepsis.

- BACTERIEMIA: diversos grupos señalan la bacteriemia como un elemento determinante de alto riesgo de complicaciones; hasta un 30% de los niños neutropenia febril en las diferentes series presentan bacteriemia. Rackoff y colaboradores establecieron que los niños con registros altos de fiebre y neutropenia grave tenían mayor riesgo de padecer bacteriemia. La mayor disponibilidad de equipos automatizados para cultivos que emiten resultados en pocas horas (8-12 h) permite determinar o descartar de forma precoz la bacteriemia como factor de riesgo.

- COMORBILIDADES: las complicaciones no infecciosas incrementan sustancialmente el riesgo de mortalidad en los niños con NF. Las comorbilidades más frecuentemente observadas son: sangrados incoercibles (aumentan hasta 300 veces el riesgo de muerte), trastornos metabólicos, dificultad respiratoria, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, trastornos del estado de conciencia e hipertensión endocraneana, refractarios al tratamiento instituido.

- ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS: además de la neutropenia, la trombocitopenia (plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$) y proteína C reactiva (PCR) sérica

elevada por encima de 90 mg/l se correlacionan de forma significativa con mayor incidencia de infecciones bacterianas severas. Otros estudios, como procalcitonina, interleuquinas (IL-8) y factor de necrosis tumoral, son de ayuda para hacer diagnóstico precoz de sepsis; sin embargo, solo están disponibles en algunas instituciones con atención de pacientes onco-hematológicos.

• **OTROS FACTORES** por considerar como determinantes de alto riesgo son: edad menor de un año o mayor de 12, tipo de enfermedad de base (leucemia, tratamiento en fase de inducción, recaídas, segundo tumor) y episodio de neutropenia febril intrahospitalario. La bacteriemia representa la gran mayoría de las infecciones que se documentan microbiológicamente y sólo en el 35% de los pacientes con neutropenia febril se presenta algún dato clínico o microbiológico que permita identificar la infección.^{6, 11, 13.}

HISTORIA CLÍNICA

Aparte de interrogar por los síntomas presentes, es importante conocer la historia de previas complicaciones infecciosas asociadas a la quimioterapia (determinadas infecciones tienden a recurrir en posteriores periodos neutropénicos: candidiasis invasiva, *Clostridium difficile*).

Además, es de suma importancia establecer si el paciente está recibiendo, profilaxis con antibióticos, corticoides o agentes inmunosupresores, factores estimulantes de colonia. También, es conveniente investigar sobre antecedentes de alergias a drogas, previos procesos infecciosos y comorbilidad con enfermedades que pueden aumentar el riesgo de infecciones severas.

EXAMEN FÍSICO

Es preciso un cuidadoso examen físico con particular atención en áreas que pudiesen ocultar la infección, como la cavidad oral, faringe, esófago, pulmón, región perineal incluyendo el ano, piel, sitios de aspiración de médula ósea, ojo (fondo de ojo), sitios de veno-punción, catéteres, y tejido peri-ungüéal. Se debe realizar a su ingreso y repetir diariamente mientras dure la neutropenia.

Debido a la ausencia de respuesta inflamatoria, los típicos signos clínicos de infección pueden estar enmascarados quedando como únicos hallazgos el eritema y el dolor.

La exploración física será completa e incluirá:

- **PIEL Y UÑAS:** puede mostrar un portal de entrada a una infección sistémica o una lesión característica de infección sistémica
- **CAVIDAD ORAL, OROFARINGE Y SENOS PARANASALES:** presencia de mucositis, gingivostomatitis y aftas.
- **PULMONAR:** una de las localizaciones más graves de infección, bien primaria o secundaria a infección en la circulación general.

- *ABDOMEN* (*enterococos, E. coli, Clostridium spp.*), linfadenopatías y hepatoesplenomegalia.
- *SALIDAS DE VÍAS VENOSAS Y CATÉTERES, HERIDAS QUIRÚRGICAS Y ÁREAS DE BIOPSIA.* Agente más frecuente: *S. epidermidis*
- *PERINEO Y REGIÓN PERIANAL:* son localizaciones de potenciales fuentes de infección por aerobios gran-negativos y anaerobios.
- *EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA Y FONDO DE OJO* ⁴

CLASIFICACION DE GRUPOS DE RIESGO.

El Hospital Infantil de México en un intento de ofrecer un plan de manejo estandarizado para los pacientes pediátricos con cáncer que presentan neutropenia asociada a fiebre posterior a quimioterapia, realizaron una guía de manejo, la cual se basa en las características individuales de los pacientes.¹⁵

ALTO RIESGO

PRESENCIA DE DOS O MÁS FACTORES CUALQUIERA COMO:

- Recaída
- Plaquetas <50,000
- Menos de 7 días de quimioterapia
- Cáncer Hematológico
- Edad menor de 1 año

PRESENCIA DE ALGUNO DE LOS SIGUIENTES COMO FACTOR ÚNICO:

- PCR >9mg/dl
- Hipotensión arterial

BAJO RIESGO

PACIENTES QUE NO PRESENTEN LOS FACTORES PREVIAMENTE COMENTADOS o

PRESENCIA DE ALGUNO DE LOS SIGUIENTES COMO FACTOR ÚNICO:

- Plaquetas <50,000
- Menos de 7 días de ultima quimioterapia

PACIENTE CON ALTO RIESGO DE INFECCIÓN BACTERIANA INVASIVA

ESCENARIO A.

Paciente con fiebre asociado a neutropenia con o sin foco infeccioso evidente sin datos de choque séptico.

ESCENARIO B.

Paciente con cuadro abdominal.

Si alguna de las siguientes condiciones está presente:

1. Cuadro clínico sugestivo de colitis neutropénica o cambios radiográficos sugerentes.
2. Pancreatitis.
3. Hallazgos físicos focales, sugerentes de infección intra-abdominal

Los pacientes con síndrome diarreico sin datos clínicos o paraclínicos de colitis neutropénica se catalogarán en el Escenario A.

ESCENARIO C.

Si el paciente tiene choque séptico: definido como sepsis severa más datos de disfunción cardiovascular.

Disfunción Cardiovascular:

1. Hipotensión a pesar de fluidoterapia o que requiera el uso de aminas
2. Presencia de dos o más de los siguientes puntos:
 - Acidosis metabólica,
 - Hiperlactatemia mayor del doble de lo normal,
 - Déficit de base mayor a 5mEq,
 - Diuresis menor de 0.5ml/kg/hora,
 - Llenado capilar de más de 4 segundos

TRATAMIENTO

La conducta clásica ante una neutropenia febril consiste en hospitalizar al paciente y administrar un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro por vía parenteral hasta la resolución de la fiebre y de la neutropenia. En las últimas décadas, el desarrollo de nuevos y eficaces antibióticos ha producido un importante descenso de la morbimortalidad de los episodios de neutropenia febril. Los pacientes neutropénicos febriles catalogados como de bajo riesgo pueden ser tratados de una manera segura en su domicilio utilizando antibióticos de amplio espectro por vía oral o intravenosa. ¹

Se deben considerar tres fases en el tratamiento empírico:

TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL

Se deben considerar gérmenes gran-positivos y gran-negativos con diferentes opciones terapéuticas (monoterapia, terapia combinada, tratamiento domiciliario intravenoso u oral).

MODIFICACIÓN EMPÍRICA DEL RÉGIMEN INICIAL

Dependiente de los resultados de los estudios de laboratorio, de los cultivos y de la duración de la neutropenia.

CONTINUACIÓN O SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO

Guiada por pautas tales como: recuperación hematológica, persistencia o no de la fiebre, definición clínica o microbiológica de un foco infeccioso.

MANEJO DEL PACIENTE DE BAJO RIESGO.

Antes de prescribir un tratamiento ambulatorio de un episodio febril en un paciente de bajo riesgo debe valorarse si se cumplen dos requisitos fundamentales

1. **EPISODIO FEBRIL DE BAJO RIESGO:** implica que no haya foco infeccioso y criterios de sepsis grave (hipoperfusión, datos clínicos o biológicos de disfunción de un órgano, hipotensión o acidosis láctica). En ambos casos estaría indicado el ingreso hospitalario del paciente y un tratamiento convencional.
2. **CONDICIONES SOCIALES QUE PERMITAN REALIZAR UN TRATAMIENTO AMBULATORIO:** residencia cercana al hospital, modo de traslado rápido al nosocomio, cuidador responsable las 24 horas del día, capacidad de entender y seguir las indicaciones médicas.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ^{1-6, 11-13, 15.}

Según las guías IDSA en su última modificación (2010), recomiendan:

BAJO RIESGO

- Antibioterapia empírica oral o endovenosa, inicialmente en el hospital.
- Se podría pasar a antibioterapia ambulatoria oral o endovenosa si las condiciones socioambientales y de seguimiento son favorables.
- Si la fiebre persiste o presenta signos o síntomas de empeoramiento, debe continuar ingresado o reingresar.

VÍA ORAL

Ciprofloxacino + Amoxicilina clavulánico o Ciprofloxacino + Clindamicina.

ALTO RIESGO

- Requiere hospitalización y antibioterapia endovenosa.
- Monoterapia con betalactámico antipseudomónico
 - Piperacilina-tazobactam
 - Cefepime
 - Carbapenem

- En caso de complicaciones (inestabilidad hemodinámica o neumonía) o sospecha de resistencia antimicrobiana se asociará:
 - Aminoglucósido
 - Fluoroquinolonas
 - Vancomicina.

INDICACIONES DE VANCOMICINA O AGENTES ACTIVOS FRENTE GÉRMENES GRAM POSITIVOS

- Inestabilidad hemodinámica o evidencia de sepsis
- Neumonía documentada
- Hemocultivo: bacteria Gram positiva.
- Sospecha clínica de infección relacionada con catéter
- Infección de la piel o tejidos blandos de cualquier localización
- Colonización con *S. aureus* resistente a meticilina, *Enterococcus* spp resistente a vancomicina y *S. pneumoniae* resistente a penicilina.
- Mucositis grave

DURACION DEL TRATAMIENTO

INFECCIÓN DOCUMENTADA

1. Tratar según la localización de la infección y el microorganismo aislado, el tiempo adecuado para la erradicación de la infección diagnosticada.
2. Si el tratamiento finaliza antes de la recuperación de la neutropenia y el paciente está afebril y estable, continuar profilaxis con Ciprofloxacino oral, hasta recuperación de la neutropenia (neutrófilos totales 500).

INFECCIÓN NO DOCUMENTADA EN PACIENTE DE BAJO RIESGO

1. Si están afebriles al tercer día de la terapia endovenosa, clínicamente estables, y cultivos negativos, pasar a antibioterapia oral con amoxicilina-clavulánico + ciprofloxacino.
2. En estos casos, si hay evidencia de inicio de recuperación hematológica se puede suspender la antibioterapia antes de la recuperación hematológica completa.

INFECCIÓN NO DOCUMENTADA EN PACIENTE DE ALTO RIESGO

1. Tratar hasta que se resuelva la neutropenia (Neutrófilos totales 500).
2. Mantener tratamiento intravenoso de amplio espectro hasta resolución de la fiebre.
3. Tras 4-5 días estando afebril y estable, es posible pasar a profilaxis con Ciprofloxacino oral hasta recuperación de la neutropenia.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA.

Profilaxis con Fluoroquinolona se puede considerar en pacientes de alto riesgo con previsión de neutropenia severa (neutrófilos totales 100) y prolongada (>7días).

TERAPIA ANTIFÚNGICA

- ✓ Se recomienda investigar factores de riesgo para infección fúngica e iniciar terapia empírica en pacientes de alto riesgo con fiebre persistente o recurrente después de 4-7 días de antibioterapia de amplio espectro y sobre todo en aquellos con neutropenia esperada >7 días. ⁴

TRATAMIENTO EMPÍRICO/ANTICIPADO SEGÚN LA PROFILAXIS PREVIA

- ✓ Si el paciente recibía profilaxis antifúngica con fluconazol: se podrá iniciar tratamiento empírico o bien anticipado.
- ✓ Si el paciente recibía profilaxis con Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol o Anfotericina B, se iniciará tratamiento antifúngico empírico.
- ✓ Si recibía profilaxis oral con posaconazol o voriconazol se recomienda iniciar tratamiento empírico con un antifúngico de clase distinta, en base a la posibilidad de no tener niveles terapéuticos adecuados. Una vez comprobados niveles adecuados y en ausencia de lesiones en TAC, se puede continuar con el mismo fármaco.

PROFILAXIS ANTIFÚNGICA

- No se recomienda terapia antifúngica empírica en los pacientes de bajo riesgo.
- Realizar profilaxis antifúngica frente a Candida en grupos de riesgo: trasplante alogénico, leucemia aguda con quimioterapia de inducción o inducción a la remisión.
Antifúngicos aceptables: fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y caspofungina.
- Indicaciones de profilaxis frente a Aspergillus: posaconazol (mayor de 13 años) con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda en quimioterapia intensiva.
- Pacientes candidatos a trasplante alogénico: antecedente de aspergilosis invasiva o previsión de neutropenia prolongada al menos de 2 semanas o neutropenia prolongada previa a trasplante

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS ANTIVIRAL

- Pacientes con Virus Herpes Simple candidatos a trasplante o con leucemia que van a recibir terapia de inducción, deben recibir profilaxis con aciclovir.
- Tratamiento antiviral frente a Virus Herpes Simple o Varicela zoster: indicado si existe evidencia clínica o analítica de enfermedad/infección.
- Signos de infección de vía aérea superior o tos, se realizará radiografía de tórax y estudio de virus respiratorios.

- Vacuna antigripal anual inactivada se recomienda a todos los pacientes con cáncer, mejores resultados inmunológicos si la vacunación es antes de 15 días de recibir quimioterapia o tras 7 días de ésta.
- La infección por influenza debe ser tratada con inhibidores de la neuraminidasa.¹

SEGUIMIENTO DEL NIÑO NEUTROPÉNICO FEBRIL

Todo paciente con episodio de fiebre y neutropenia debe seguirse hasta que la fiebre desaparezca y se recupere de la neutropenia severa. El tiempo promedio de duración de la fiebre es de 2-3 días en la categoría de bajo riesgo y entre 5 y 7 días en los de alto riesgo.

Las variables que debemos revisar de forma sistemática son:

- *EVALUACIÓN CLÍNICA*: curva térmica, aspecto general, estado hemodinámico y búsqueda de foco clínico (diariamente).
- *EXÁMENES DE LABORATORIO*: solicitar hemograma cada 48-72 horas (o antes de acuerdo con la evolución clínica) hasta recuperar recuento absoluto de neutrófilos ($> 500/\text{mm}^3$) y plaquetas ($> 50.000/\text{mm}^3$).
- *MICROBIOLOGÍA*: revisar diariamente el crecimiento de gérmenes y el patrón de sensibilidad. En caso de aislamientos positivos, ajustar el esquema antibiótico según antibiograma y repetir cultivos para verificar respuesta al tratamiento instaurado.⁴

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes oncológicos en el Hospital Infantil de Morelia son un grupo de niños que se atienden frecuentemente, comprendiendo alrededor del 50% de la productividad del hospital infantil.¹⁰ Estos niños presentan múltiples complicaciones asociadas al tratamiento, siendo las más recuentes el cuadro de fiebre y neutropenia, entidad clínica que es altamente observada en nuestra institución, con resultados de tratamiento inciertos. Al momento no se ha realizado un estudio sistemático con metodología científica que nos permita indagar el curso clínico que presenta la fiebre y neutropenia como una complicación al tratamiento oncológico que reciben los niños en este hospital, así como la etiología de dicha complicación dentro de la institución; por lo que en este trabajo de tesis se pretende resolver las siguientes preguntas:

¿Cuál es la etiología y el curso clínico de los niños con fiebre y neutropenia en el Hospital Infantil de Morelia?

¿Cuál es la frecuencia por edad, sexo y lugar de residencia de los pacientes que presentan fiebre y neutropenia?

¿Cuál es el tipo de cáncer que más frecuentemente presenta fiebre y neutropenia?

¿Cuál son los factores predictivos para desarrollar sepsis en los pacientes con neutropenia febril?

JUSTIFICACION

El cáncer pediátrico es la segunda causa de muerte en pediatría, después de los accidentes en México. Se reconoce que el cáncer en niños es un problema de salud pública que a últimas fechas alcanzo tasas de curación de hasta un 80% de acuerdo con la literatura internacional, particularmente en países desarrollados, sin embargo, en latinoamérica, como nuestro país y en Michoacán estos resultados no se han logrado alcanzar debido a que los pacientes fallecen principalmente de complicaciones infecciosas, progresión de la enfermedad o recaída de la misma.⁹

Las infecciones en el niño con cáncer es la causa de morbimortalidad principal, y la manifestación que predomina es la fiebre y neutropenia, entidad clínica frecuente en nuestro hospital y que observacionalmente se identifica como la causa principal de fallecimiento del niño con cáncer.

El hospital de Morelia recibe alrededor de 100 casos nuevos de cáncer pediátrico al año lo que representa una fuente de información importante para su estudio. Hasta el momento se desconoce los resultados del tratamiento en los niños que presenta fiebre y neutropenia en Michoacán, existiendo poca información en nuestro país por lo que el estudio de esta entidad clínica ayudaría a la formulación de guías específicas de tratamiento ajustadas a las necesidades de la institución con la finalidad de aumentar la efectividad del tratamiento oncológico.¹⁰

Fiebre y neutropenia es la complicación oncológica que más frecuentemente se observa en los niños con cáncer que encuentran en tratamiento quimioterapéutico o de radioterapia.

HIPOTESIS

En el hospital infantil de Morelia se desconoce la etiología de los cuadros de neutropenia febril, sin embargo, el curso clínico es favorable.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la etiología y el curso clínico de los niños con fiebre y neutropenia atendidos en el Hospital Infantil de Morelia

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Estimar la frecuencia de neutropenia febril por edad, sexo y lugar de residencia
2. Conocer el tipo de cáncer más frecuentemente afectado con fiebre y neutropenia
3. Identificar la etiología del cuadro de neutropenia febril
4. Reconocer los factores predictivos para desarrollar sepsis en pacientes con fiebre y neutropenia
5. Describir el curso clínico del paciente neutropenia febril

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo, sin riesgo.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Todos los pacientes oncológicos que presentaron diagnóstico de fiebre y neutropenia en tratamiento en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”

PERIODO DE ESTUDIO

Periodo comprendido de 1 de enero de 2016 a 31 de diciembre de 2016

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes oncológicos con diagnóstico de fiebre y neutropenia en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” en el periodo comprendido
- Pacientes con edad de 1 mes a 18 años.
- Con expediente clínico completo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Padres o tutores que no autoricen el uso de la información del paciente

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes con abandono de tratamiento

CUADRO DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	CLASIFICACION	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Tiempo de vida a partir del nacimiento	Cuantitativa continua	-23 meses a 5 años -6 años a 10 años -11 años a 18 años
Sexo	Identificar la frecuencia del sexo más afectado	Nominal	-Hombre -Mujer
Residencia	Municipio de donde proviene el paciente	Nominal	Cualquier municipio del estado
Neoplasia	Formación patológica de un tejido	Nominal	-Leucemia Linfoblástica Aguda -Leucemia Mieloide Aguda -Osteosarcoma -Tumor Neuroectodérmico -Otros
Respuesta Inflamatoria Sistémica	Respuesta natural del organismo ante un agente externo	Nominal	-Hipotensión -Taquicardia -Fiebre
Fiebre	Temperatura más alta reportada durante EIH	Nominal	-38.3 a 38.5 -38.5 a 39 -39 a 40
Neutrófilos totales	Disminución del recuento de neutrofilos sanguíneos	Cuantitativa discreta	-Leve: 1500-1000 NT -Moderada: 999-500 NT -Severa:499-200 NT -Profunda: < 200 NT
Plaquetas	Recuento plaquetario	Cuantitativa discreta	-Leve: 150000-80000 -Moderada: 79000-20000 -Grave: <20000
Proteína C Reactiva	Cuantificación como factor predictor de sepsis	Cuantitativa discreta	- <6 mg/dl - >6mg/dl
Foco Infeccioso	Sitio proveniente de la infección sospechado y corroborado	Nominal	-Respiratorio -Abdominal -Urinario -Sin foco aparente
Evolución del paciente	Evolución del paciente durante su estancia intrahospitalaria	Nominal	-Sepsis -Choque Séptico -Defunción -Curación
Estancia Intrahospitalaria	Días de estancia intrahospitalaria en el episodio de neutropenia	Cuantitativa discreta	- 1-5 días - 6-10 días - 11-15 días - 16-20 días - 21-25 días - 25-30 días >30 días
Cultivos	Corroborar foco infeccioso	Nominal	-Hemocultivo -Urocultivo
Antimicrobiano	Requirió cambio de antibiótico o adhesión de otros	Ordinal	-Antibiótico -Antifúngico -Antiviral

ASPECTOS ETICOS

SELECCIÓN DE FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Programa de trabajo: se llevó a cabo dentro de las instalaciones del Hospital sede, acudiendo al área de estadística y archivo clínico del servicio de oncología que registra cada expediente de los pacientes. Posteriormente se vaciaron los datos generales de los pacientes que presentaron fiebre y neutropenia durante el año establecido en la hoja de recolección de datos. Una vez obtenido el número de expediente médico solicitamos el expediente al archivo clínico para continuar con la captura de datos de las variables descritas. Finalmente se realizó el análisis de las variables con método descriptivo para las variables demográficas y pruebas estadísticas correspondientes para las correlaciones. [NOM;1999]

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa Excel para la captura de datos y posteriormente el programa a SPSS versión 23 para el análisis estadístico descriptivo mediante valores promedio.

El tamaño de muestra fue conveniente y se incluyeron todos los casos posibles, por lo que corresponde al número de pacientes con neutropenia febril que atendió el Hospital Infantil de Morelia durante el periodo de estudio 2016.

ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto se realizó con pleno cumplimiento de las exigencias normativas y éticas que se establecen en investigación para la salud en su título quinto, capítulo único del artículo 100 de la Ley General de Salud [LGS, 1997]. Respeta el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki [Lolas;2003].

Este estudio no representó riesgo, por lo que NO requirió de consentimiento bajo información. Se brindó confidencialidad de los pacientes sujetos de estudio para la publicación de los resultados.

ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

CRONOGRAMA DE TRABAJO

Actividad	FECHA					
	Enero – marzo 2017	Abril – mayo 2017	Mayo-sep. 2017	Agos. – nov. 2017	Dic. - enero 2018	Febrero 2018
1)Diseño del Protocolo	X					
2)Autorización del Protocolo		X				
3)Ejecución			X	X		
4)Análisis de Resultados					X	
5)Informes de Avances					X	
6)Informe Final					X	
7) Presentación de Examen de Tesis						X

RECURSOS HUMANOS

1. Investigador principal médico residente de pediatría del 3er año de la especialidad, Arturo Correa Garcia.
2. Director de Tesis: Maestro en Ciencias Médicas, Maestro en Educación y Oncólogo Pediatra, Eloy Pérez Rivera
3. Asesor Metodológico: Maestro en Educación Médica, Médico Cirujano y Partero, José Luis Martínez Toledo.
4. Asesor Estadístico:
5. Personal adscrito a las diferentes áreas de intervención: oncología, archivo clínico y departamento de enseñanza e investigación.

RECURSOS MATERIALES

Computadora, hojas, lápices, paquetería office 2017, programa IBM SPSS Statistics 23

PRESUPUESTO

No se contó con presupuesto destinado a la investigación ni aporte externo para gastos subyacentes. Los propios del investigador principal y director.

RESULTADOS

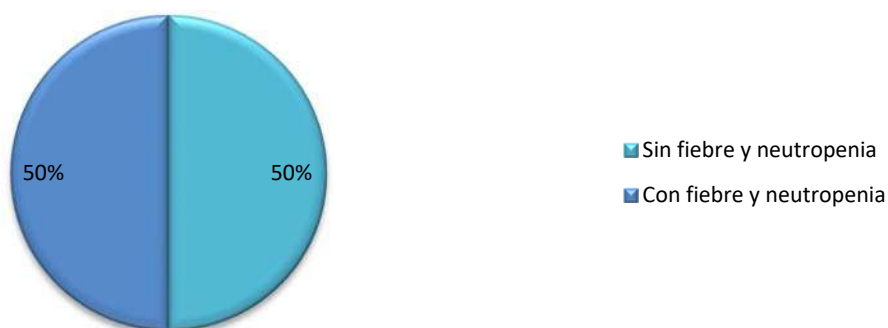
CARACTERISTICAS BASALES

Se registraron 78 pacientes de nuevo diagnóstico en el periodo comprendido de 1 de enero a 31 de diciembre de 2016, con una incidencia del 50% (39) pacientes que presentaron fiebre y neutropenia; (tabla y figura 1)

Tabla 1: Incidencia de fiebre y neutropenia en pacientes con cáncer diagnosticado en 2016

CASOS NUEVOS DE CANCER	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Sin fiebre y neutropenia	39	50%
Con fiebre y neutropenia	39	50%
Total	78	100%

Figura 1: Incidencia de fiebre y neutropenia en pacientes con cáncer diagnosticado en 2016

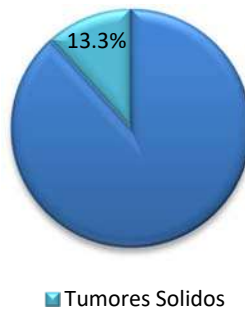


Dentro de la distribución, 6 pacientes de tumoraciones sólidas presentaron un episodio de neutropenia febril y los 33 pacientes con tumoraciones hematológicas presentaron al menos un evento de fiebre y neutropenia. (Tabla y figura 2)

Tabla 2. Distribución de casos de fiebre y neutropenia por tipo de cáncer

TIPO DE CANCER	NUMERO DE CASOS	CON FIEBRE Y NEUTROPENIA	PORCENTAJE
Tumores Hematológicos	33	33	100%
Tumores Sólidos	45	6	13.3%
Total	78	39	50%

Figura 2. Distribución de casos de fiebre y neutropenia por tipo de cáncer

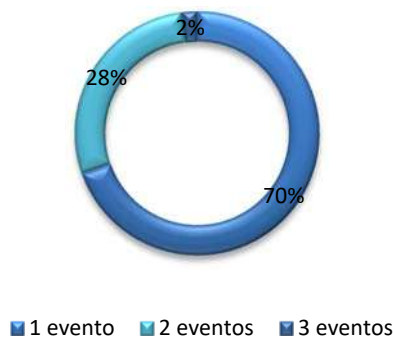


Es de suma importancia esclarecer que los pacientes con leucemia linfoblástica aguda o leucemia mieloide aguda manifestaron esta complicación en más de 1 ocasión, describiendo de manera detallada la distribución por número de eventos en la tabla y figura 3.

Tabla 3. Número de episodios de neutropenia febril reportado por pacientes

NÚMERO DE EVENTOS POR PACIENTE	NUMERO DE NIÑOS	PORCENTAJE
1 evento	27	69.2
2 eventos	11	28.2
3 eventos	1	2.6
Total	39	100

Figura 3. Número de episodios de neutropenia febril reportado por pacientes

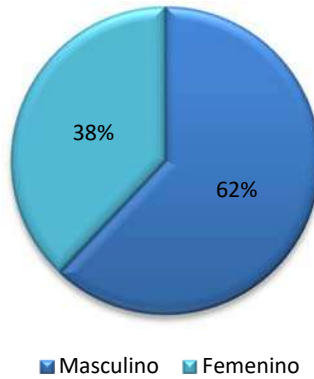


En relación con el género, los hombres presentaron una frecuencia de 31 eventos (62%), y las mujeres en 19 episodios (38%) [Tabla y figura 4].

Tabla 4. Frecuencia de episodios de fiebre y neutropenia por género

GENERO	FRECUENCIA POR EVENTO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA	PORCENTAJE
Masculino	31	62.0
Femenino	19	38.0
Total	50	100.0

Figura 4. Frecuencia de fiebre y neutropenia por género

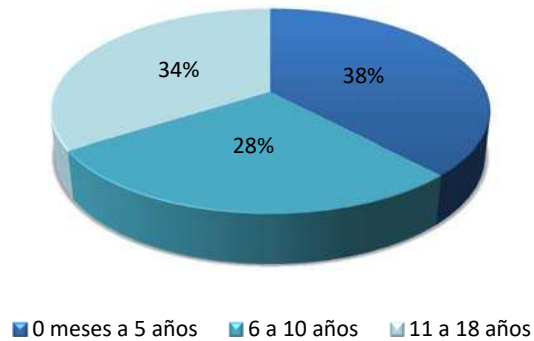


El grupo etario que presento más eventos de fiebre y neutropenia fue el de 1 mes a 5 años con 19 episodios (38%), seguido de 17 eventos (34%) entre 11 a 18 años y con menor porcentaje de 6 a 10 años con 14 eventos (28%) [Tabla y figura 5].

Tabla 5. Frecuencia de episodios de fiebre y neutropenia por edad

GRUPO DE EDAD	FRECUENCIA POR EVENTO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA	PORCENTAJE
0 meses a 5 años	19	38.0
6 a 10 años	14	28.0
11 a 18 años	17	34.0
Total	50	100.0

Figura 5. Frecuencia de episodios de neutropenia febril por edad

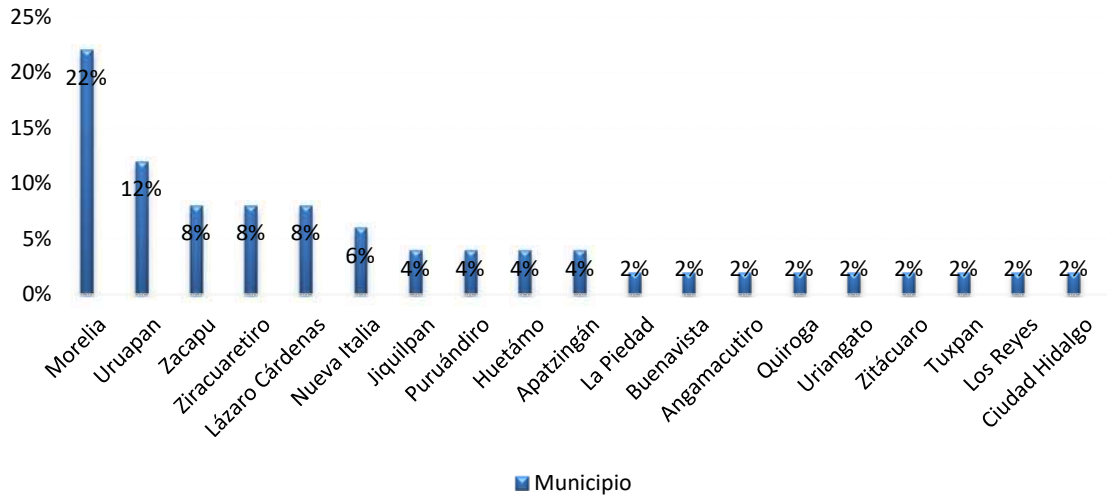


En relación al lugar de residencia de los niños, sus episodios de fiebre y neutropenia, correspondió la frecuencia más alta al municipio de Morelia con 11 episodios (22%), seguido en orden decreciente por Uruapan con 6 eventos (12%), Zinapécuaro 4 eventos (8%), Ziracuaretiro 4 episodios (8%) y Lázaro Cárdenas 4 episodios (8%), Nueva Italia 3 eventos (6%). Ver tabla y figura 6.

Tabla 6. Distribución de eventos de fiebre y neutropenia por municipio

MUNICIPIO	FRECUENCIA POR EVENTO	PORCENTAJE
Morelia	11	22.0
Uruapan	6	12.0
Zacapu	4	8.0
Ziracuaretiro	4	8.0
Lázaro Cárdenas	4	8.0
Nueva Italia	3	6.0
Jiquilpan	2	4.0
Puruándiro	2	4.0
Huetámo	2	4.0
Apatzingán	2	4.0
La Piedad	2	4.0
Buenvista	1	2.0
Angamacutiro	1	2.0
Quiroga	1	2.0
Uriangato	1	2.0
Zitácuaro	1	2.0
Tuxpan	1	2.0
Los Reyes	1	2.0
Ciudad Hidalgo	1	2.0
Total	50	100.0

Figura 6. Distribución de eventos de fiebre y neutropenia por municipio

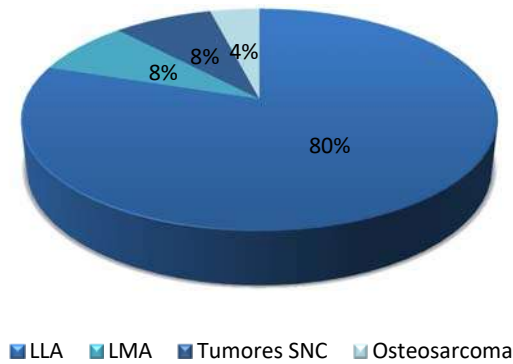


El cáncer pediátrico que más frecuentemente presentó fiebre y neutropenia fue la Leucemia Linfoblástica Aguda con 40 (80%) eventos y Leucemia Mieloide Aguda 4 (8%) eventos, osteosarcoma 2 (4%) episodios, el resto del porcentaje lo componen tumores de sistema nervioso central 4 (8%) episodios.[Tabla y figura 7].

Tabla 7. Frecuencia de episodios de fiebre y neutropenia por tipo de cáncer

CANCER	FRECUENCIA DE EVENTOS DE NEUTROPENIA FEBRIL	PORCENTAJE
Leucemia Linfoblástica Aguda	40	80.0
Leucemia Mieloide Aguda	4	8.0
Tumor Sistema Nervioso Central	4	8.0
Osteosarcoma	2	4.0
Total	50	100.0

Figura 7. Frecuencia de episodios de fiebre y neutropenia por tipo de cáncer



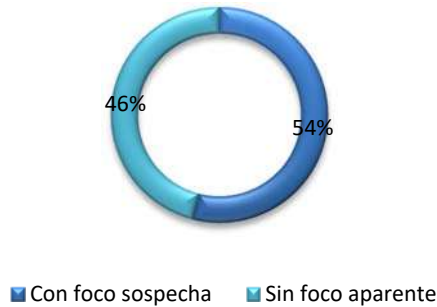
ETIOLOGIA DE LA NEUTROPENIA FEBRIL

En torno al foco infeccioso se sospechó en el 54% de los eventos y no se observó en el restante 46% de los episodios. Ver tabla y figura 8.

Tabla 8. Identificación de foco infeccioso en los episodios de fiebre y neutropenia

FOCO INFECCIOSO	FRECUENCIA DE EVENTOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA	PORCENTAJE
Con foco sospecha	27	54.0
Sin foco aparente	23	46.0
Total	50	100.0

Figura 8. Identificación de foco infeccioso en los episodios de fiebre y neutropenia

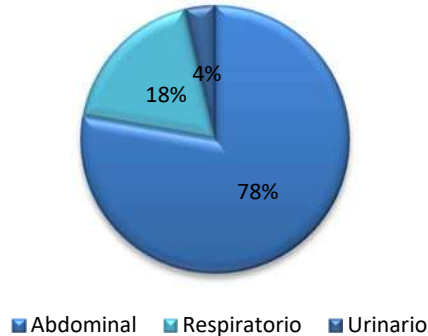


En la neutropenia febril con foco de sospecha, 21 (42%) episodios presentaron sintomatología abdominal (dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea), 5 (10%) eventos con manifestaciones respiratorias (tos, dificultad respiratoria) y solo 1 (2%) evento con síntomas irritativos urinarios (tabla y figura 9).

Tabla 9. Sintomatología por sitio anatómico de los episodios de fiebre y neutropenia.

SITIO ANATOMICO DEL FOCO DE SOSPECHA	FRECUENCIA DE EVENTOS DE NEUTROPENIA FEBRIL	PORCENTAJE
Abdominal	21	77.8
Respiratorio	5	18.5
Urinario	1	3.7
Total	27	100.0

Figura 9. Sintomatología por sitio anatómico de los episodios de fiebre y neutropenia.

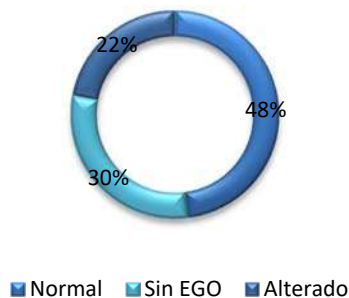


El examen general de orina (EGO) presentó alteración en 11 episodios (22%) de los 50 episodios, dicha alteración se dio en uno o más estándares, 24 episodios (48%) se encontraron dentro de la normalidad y solo 15 (30%) eventos no contaron con el estudio (tabla y figura 10).

Tabla 10. Resultado de examen general de orina en los episodios de fiebre y neutropenia

EXAMEN GENERAL DE ORINA	FRECUENCIA POR EVENTO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA	PORCENTAJE
Normal	24	48.0
Sin estudio	15	30.0
Alterado	11	22.0
Total	50	100.0

Figura 10. Resultado de examen general de orina en los episodios de fiebre y neutropenia



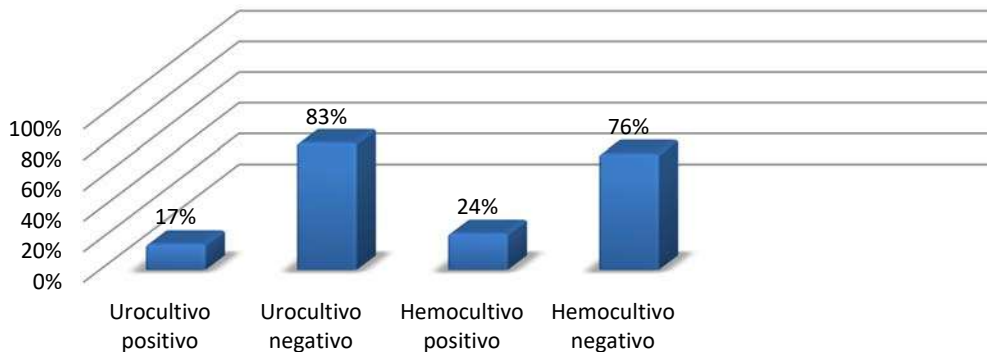
Uno de los pilares para el diagnóstico etiológico en los pacientes con neutropenia febril es el aislamiento de bacterias por medio de cultivos, pudimos localizar 7 (17%) urocultivos positivos, 11 (24%) hemocultivos positivos, 34 (76%) episodios

con hemocultivo negativo y 35 (83%) eventos con urocultivo negativo, ver tabla y figura 11.

Tabla 11. Resultados de cultivos por evento de fiebre y neutropenia

HEMOCULTIVO Y UROCULTIVO	FRECUENCIA POR EVENTO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA	PORCENTAJE
Urocultivo	42	
Positivo	7	17.0
Negativo	35	83.0
Hemocultivo	45	
Hemocultivo positivo	11	24.0
Negativo	34	76.0

Figura 11. Resultados de cultivos por evento de fiebre y neutropenia

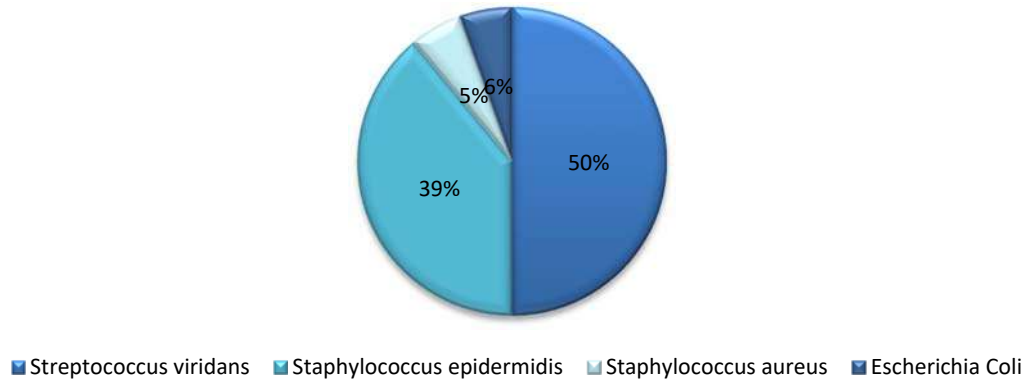


La etiología predominante se centra en bacterias gram-positivas representadas por viridans, epidermidis y aureus en un 94.5% vs 5.5 de bacterias gram-negativas representada por E. Coli, en la tabla y figura 12 se comentan las 4 bacterias aisladas en los cultivos.

Tabla 12. Bacterias aisladas en cultivos de pacientes con neutropenia febril

ETIOLOGIA	FRECUENCIA POR EVENTO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA	PORCENTAJE
Streptococcus viridans	9	50.0
Staphylococcus epidermidis	7	39.0
Staphylococcus aureus	1	5.5
Escherichia Coli	1	5.5
Total	18	100

Figura 12. Bacterias aisladas en cultivos de pacientes con neutropenia febril



FACTORES PREDICTORES DE SEPSIS

A lo largo de los estudios se ha observado la presencia de factores que al ingreso del paciente son predictivos para una evolución tórpida e incluso sepsis, este estudio incluye:

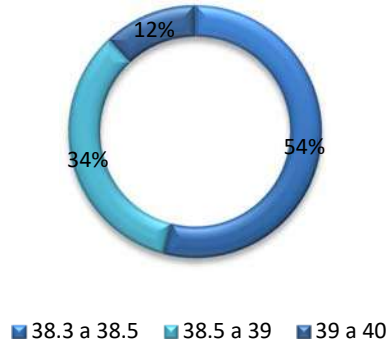
- Temperatura más alta
- Recuento total de neutrófilos
- Cuantificación de plaquetas
- Proteína “C” reactiva

El 54% de los eventos se presentó durante su estancia intrahospitalaria con una temperatura oscilante entre 38.3 - 38.5 grados centígrados, un porcentaje menor (34%) mostro al menos fiebre con un máximo de 39 grados y una minoría (12%) un pico febril de alto grado, 39.1 grados o más (tabla y figura 13).

Tabla 13. Temperatura más alta reportada en los pacientes con neutropenia febril

TEMPERATURA MAS ALTA REPORTADA	FRECUENCIA POR EVENTO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA	PORCENTAJE
38.3 a 38.5	27	54.0
38.5 a 39	17	34.0
39 a 40	6	12.0
Total	50	100.0

Figura 13. Temperatura más alta reportada en pacientes con neutropenia febril

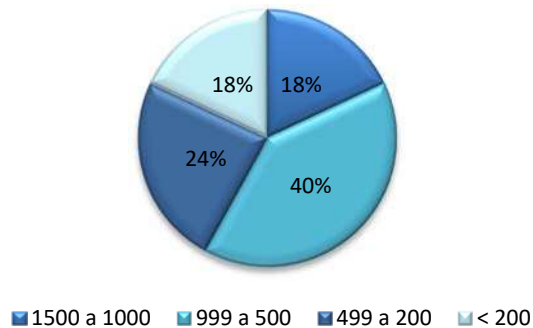


La clasificación de neutropenia revela que 20 eventos (40%) se ubicaron en neutropenia moderada, 12 eventos se localizaron en neutropenia grave y en igualdad de números (9 respectivamente) con neutropenia leve y neutropenia profunda, este último como factor de mal pronóstico (tabla y figura 14).

Tabla 14. Clasificación por neutrófilos totales como predictor de sepsis en fiebre y neutropenia

CLASIFICACION NEUTROPENIA	FRECUENCIA POR EVENTO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA	PORCENTAJE
Leve	9	18.0
Moderada	20	40.0
Severa	12	24.0
Profunda	9	18.0
Total	50	100.0

Figura 14. Clasificación por neutrófilos totales como predictor de sepsis en fiebre y neutropenia

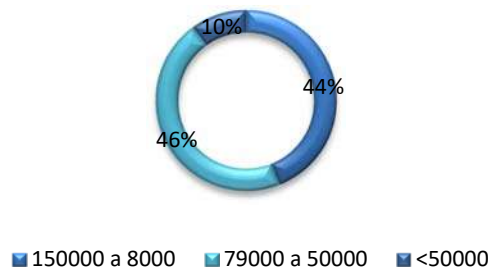


Otro parámetro, es la presencia de trombocitopenia, utilizando una clasificación sencilla, encontramos el porcentaje mayor de nuestros eventos en leve y moderada (44 y 46% respectivamente), completando el 10% restante los episodios con trombocitopenia severa y mayor riesgo de proceso séptico (tabla y figura 15).

Tabla 15. Recuento plaquetario de pacientes con neutropenia febril

CLASIFICACION DE TROMBOCITOPENIA	FRECUENCIA POR EVENTO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA	PORCENTAJE
Leve	22	44.0
Moderada	23	46.0
Severa	5	10.0
Total	50	100.0

Figura 15. Recuento plaquetario de pacientes con neutropenia febril

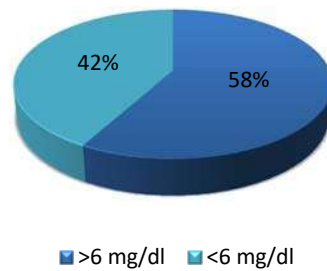


En el último apartado se encuentra el recuento bioquímico de la proteína “C” reactiva como reactante de fase aguda, cabe mencionar que la mayoría de los estudios realizados con anterioridad respecto a este tema tiene como basal una cifra de 9 mg/dl, sin embargo, en este estudio se toma la cifra de 6 mg/dl, ya que es el rango que nuestro laboratorio tiene predefinido. Podemos observar una cifra 29 eventos con afinidad a una cantidad mayor del basal (>6mg/dl), lo cual denota un grupo de mayor riesgo (tabla y figura 16).

Tabla 16. Cuantificación de proteína C reactiva en pacientes con fiebre y neutropenia

PROTEINA C REACTIVA	FRECUENCIA POR EVENTO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA	PORCENTAJE
Riesgo	29	58.0
Sin riesgo	21	42.0
Total	50	100.0

Figura 16. Cuantificación de proteína C reactiva en pacientes con fiebre y neutropenia

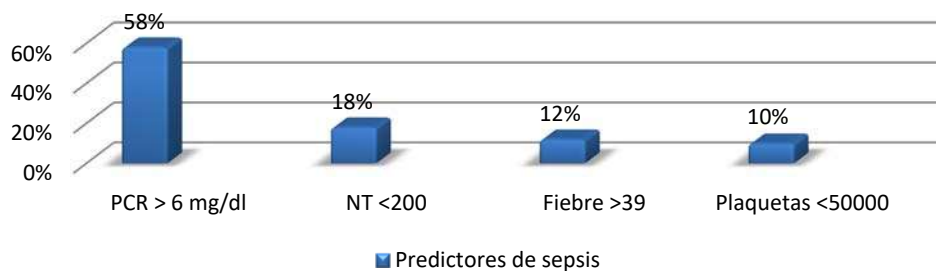


En la tabla y figura 17 se integra descriptivamente la cantidad de episodios que presentan los factores predictivos de sepsis, 29 (58%) de ellos con proteína C reactiva mayor de 6 mg/dl, 9 (18%) con neutropenia profunda, fiebre de alto grado únicamente 6 (12%) y trombocitopenia severa 5 (10%).

Tabla 17. Factores predictivos de sepsis en pacientes con neutropenia febril

FACTORES PREDICTIVOS DE SEPSIS	FRECUENCIA POR EVENTO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA	PORCENTAJE
PCR >6 mg/dl	29	58.0
Neutrófilos totales < 200	9	18.0
Fiebre mayor 39 grados	6	12.0
Plaquetas < 50000	5	10.0

Tabla 17. Factores predictivos de sepsis en pacientes con neutropenia febril

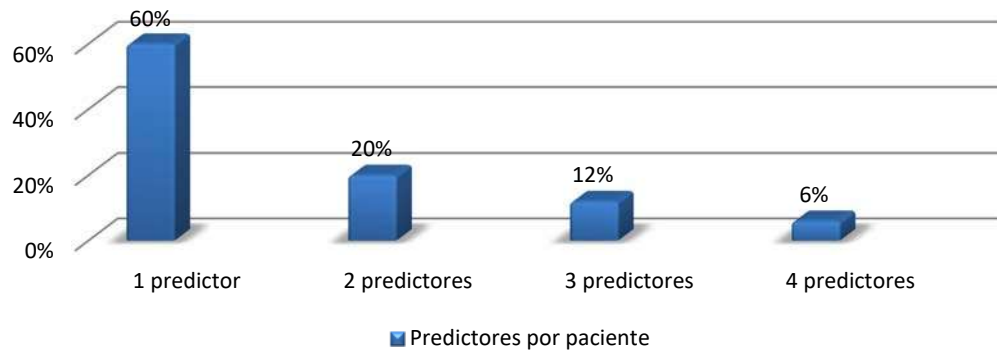


Del mismo modo se agrupan los episodios en base al número de factores predictivos que presentaron durante su estancia intrahospitalaria, 1 factor 30 eventos (60%), 2 factores 10 eventos (20%), 6 (12%) episodios con 3 factores y únicamente 3 (6%) de ellos presentaron los 4 factores, ver tabla y figura 18).

Tabla 18. Frecuencia de factores predictivos de sepsis en pacientes con neutropenia febril

FACTORES PREDICTIVOS	FRECUENCIA POR EVENTO DE NEUTROPENIA FEBRIL	EVOLUCION SEPSIS	PORCENTAJE
1 predictor	30	0	60.0
2 predictores	11	0	22.0
3 predictores	6	6	12.0
4 predictores	3	3	6.0
Total	50	9	100

Tabla 18. Frecuencia de factores predictivos de sepsis en pacientes con neutropenia febril



CURSO CLINICO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL

El 18% de los episodios presentó sepsis (tabla y figura 19) de este número tan solo el 10% evolucionó a choque séptico requiriendo apoyo aminérgico y (tabla y figura 20) el 6% de los eventos integrados en el estudio fallecieron a causa de la complicación (tabla y figura 21).

Tabla 19. Evolución a sepsis del paciente con fiebre y neutropenia

PRESENCIA DE SEPSIS	FRECUENCIA POR EVENTO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA	CHOQUE SEPTICO	PORCENTAJE
No	41	0	82.0
Si	9	5	18.0
Total	50	5	100.0

Figura 19. Evolución a sepsis del paciente con fiebre y neutropenia

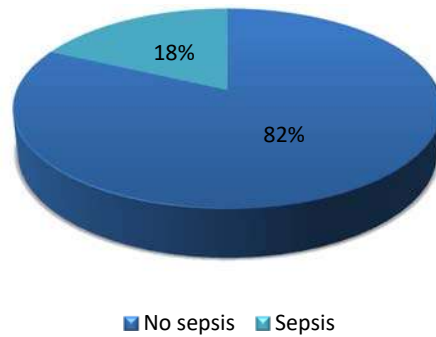


Tabla 20. Progresión a choque séptico del paciente con fiebre y neutropenia

PRESENCIA DE CHOQUE SEPTICO	FRECUENCIA POR EVENTO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA	DEFUNCION	PORCENTAJE
No	45	0	90.0
Si	5	3	10.0
Total	50	3	100.0

Figura 20. Progresión a choque séptico del paciente con fiebre y neutropenia

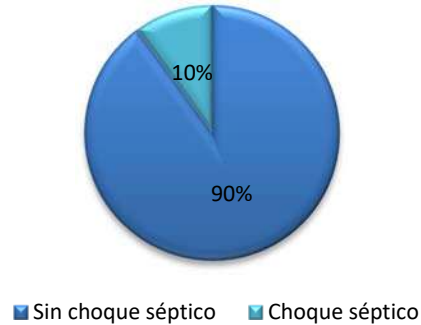


Tabla 21. Evolución por evento de la fiebre y neutropenia

EVOLUCION DEL PACIENTE	NIÑOS	FRECUENCIA POR EVENTOS DE NEUTROPENIA FEBRIL	PORCENTAJE
Curación	36	47	94.0
Defunción	3	3	6.0
Total	39	50	100.0

Figura 21. Evolución de la fiebre y neutropenia

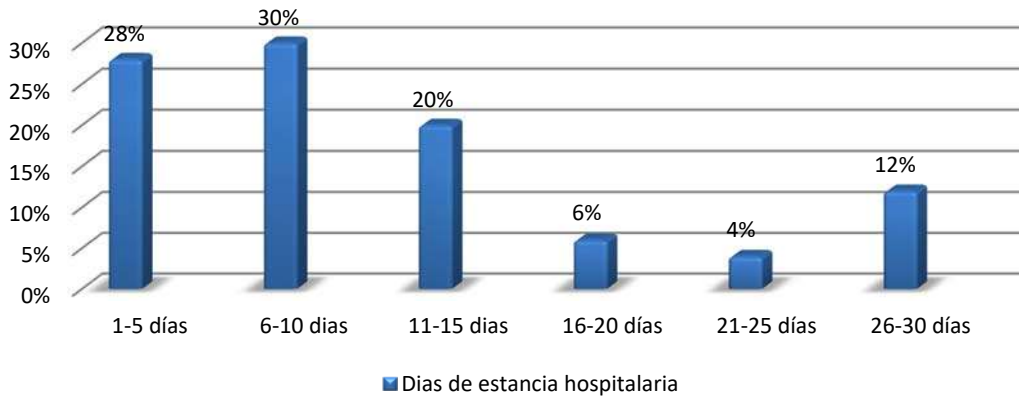


La estancia intrahospitalaria predominante oscila entre 6 y 10 días (30%, seguida por 1 a 5 días (28%) y con un porcentaje significativo 11 a 15 días (20%), 6 (12%) episodios permanecieron en la institución entre 26 y 30 días, 3 (6%) por un lapso de 16 a 20 días, tan solo 2 (4%) entre 21 y 25 días (tabla y figura 22).

Tabla 22. Días de estancia hospitalaria de los pacientes con neutropenia febril

DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA	FRECUENCIA POR EVENTO DE NEUTROPENIA FEBRIL	PORCENTAJE
1-5 días	14	28.0
6-10 días	15	30.0
11-15 días	10	20.0
16-20 días	3	6.0
21-25 días	2	4.0
26-30 días	6	12.0
Total	50	100.0

Figura 22. Días de estancia hospitalaria del paciente con neutropenia febril

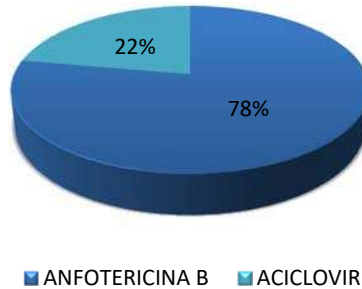


Parte importante de este estudio es el tratamiento utilizado, el 14% de los episodios requirió manejo con antifúngico siendo el de elección anfotericina B y un 4% necesitó la administración de un antiviral, en este caso el elegido fue aciclovir por su disponibilidad en el Hospital (tabla y figura 23).

Tabla 23. Tratamiento antifúngico y antiviral utilizado en pacientes con neutropenia febril

ANTIFUNGICO Y ANTIVIRAL UTILIZADOS	FRECUENCIA POR EVENTO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA	PORCENTAJE
Anfotericina B	7	78.0
Aciclovir	2	22.0
Total	9	100

Figura 23. Tratamiento antifúngico y antiviral utilizado en pacientes con neutropenia febril

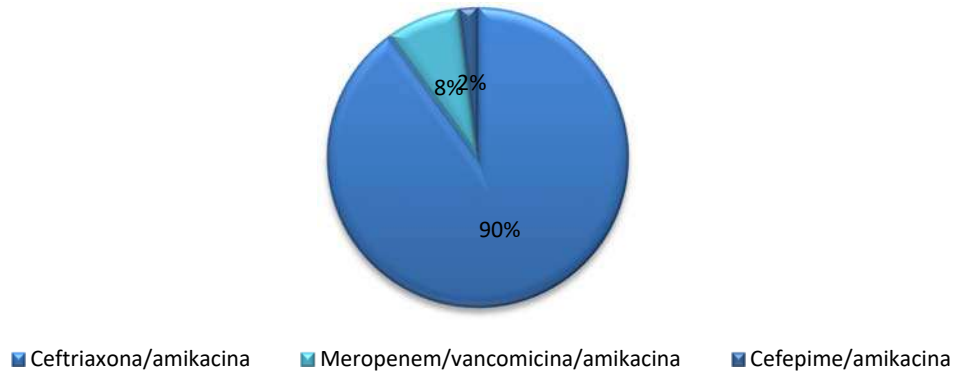


En lo que respecta a los esquemas antibióticos utilizados en los episodios con neutropenia febril encontramos la sinergia Ceftriaxona/Amikacina cubriendo el 90% de los medicamentos iniciales seguido por Meropenem/Vancomicina/Amikacina en un 8%, completando Cefepime/Amikacina en un 2% (tabla y figura 24).

Tabla 24. Esquemas antibióticos más utilizados en neutropenia febril

ESQUEMA ANTIBIOTICO INICIAL	FRECUENCIA POR EVENTO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA	PORCENTAJE
Ceftriaxona/Amikacina	45	90.0
Meropenem/Vancomicina/Amikacina	4	8.0
Cefepime/Amikacina	1	2.0
Total	50	100.0

Figura 24. Esquemas antibióticos más utilizados en neutropenia febril

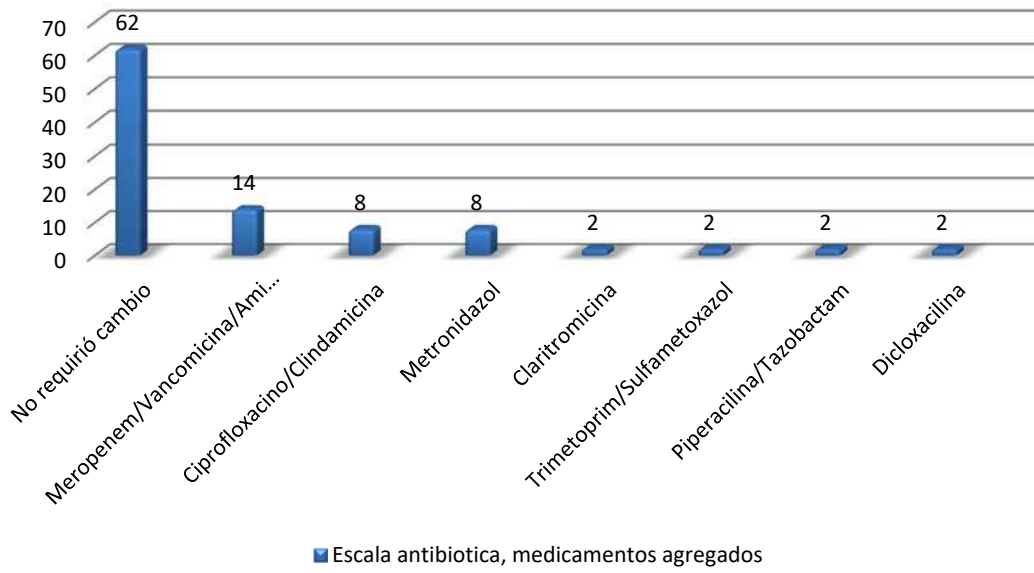


Tan solo el 22% de los episodios requirió escala antibiótica acaparando el 14% el esquema Meropenem/Vancomicina/Amikacina, completando el 8% la sinergia Ciprofloxacino/Clindamicina. Cabe mencionar que de los medicamentos adheridos al tratamiento inicial el mayormente utilizado fue metronidazol en un 8%, el resto de los antibióticos utilizados se muestran en la tabla y figura 25.

Tabla 25. Modificaciones y adhesiones al tratamiento inicial de la fiebre y neutropenia

ESCALA ANTIBIOTICA, MEDICAMENTOS AGREGADOS	FRECUENCIA POR EVENTO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA	PORCENTAJE
No requirió cambio	31	62.0
Meropenem/Vancomicina/Amikacina	7	14.0
Ciprofloxacino/Clindamicina	4	8.0
Metronidazol	4	8.0
Claritromicina	1	2.0
Trimetoprim/Sulfametoxazol	1	2.0
Piperacilina/Tazobactam	1	2.0
Dicloxacilina	1	2.0
Total	50	100.0

Figura 25. Modificaciones y adhesiones al tratamiento inicial de la fiebre y neutropenia



DISCUSION

Las complicaciones infecciosas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer pediátrico que presentan neutropenia febril. En el Hospital Infantil de Morelia nuestro estudio revela que el 50% de los niños con diagnóstico de cáncer de novo presentan la complicación de neutropenia febril, en la literatura revisada no se encontraron reportes que nos permitan comparar esta frecuencia ya que se reportan los episodios de fiebre y neutropenia y no la incidencia en los niños con este diagnóstico. En relación a los episodios estudiamos 50 lo cual nos da un promedio de 1.28 eventos de neutropenia febril por niño. La distribución de fiebre y neutropenia fue más frecuente en los niños con un 62%, llama la atención que en el Hospital Infantil de México se publica una mayor incidencia en las niñas con el 60% de episodios de fiebre y neutropenia reportados por Rodríguez-Peña². Esto muestra que probablemente el género no tenga un riesgo significativo para la presentación de fiebre y neutropenia. Rivas y Pérez^{4,6}, reportan en sus estudios la frecuencia de fiebre y neutropenia en tumoraciones sólidas en un 10 a 50% y más del 80% en tumores hematológicos esto en discusión al 13.3 % y el 100% de aparición en nuestros resultados. La elección de la terapia antimicrobiana empírica y el sitio de atención (pacientes hospitalizados versus pacientes ambulatorios) está en parte determinada por la etiología de la fiebre y neutropenia, el tiempo para establecer el diagnóstico y el riesgo de complicaciones relacionadas y la muerte. Uno de los objetivos de este estudio fue describir la etiología y el resultado clínico de la neutropenia febril en niños con cáncer en el hospital infantil de Morelia. Similar a estudios previos en pacientes oncológicos pediátricos en Malasia, Italia y Alemania²²⁻²⁵ que informaron del 56 al 79% de los episodios de neutropenia febril como fiebre sin foco aislado, encontramos que en poco más de la mitad (68%) de todos los episodios de fiebre y neutropenia, la etiología sigue siendo desconocida a pesar del uso de herramientas de diagnóstico actualmente disponibles que incluyen hemocultivos de lectura continua. Al comparar las tasas de fiebre sin foco aparente entre los estudios, uno debe conocer las diferencias en cómo se define, el diagnóstico estándar utilizado para excluir las etiologías antes de determinarlo y el momento de la evaluación (al ingreso o cuántos días después de la admisión). Como se definió en nuestro estudio, encontramos que los pacientes con una fiebre sin foco aparente tienen un curso clínico menos grave y tienen un riesgo bajo de morbilidad y mortalidad relacionadas. Estudios previos han informado resultados similares^{23, 26-28}. Encontramos la bacteriemia como el tipo de infección más comúnmente documentado microbiológicamente (8 al 36%), mostrando nuestro estudio un porcentaje similar (22%), siendo las bacterias Gram positivas el patógeno predominante (94.5%). Este cambio de bacterias gram-negativas a gram-positivas ha sido bien documentado durante la última década y es similar a lo que se ha descrito en pacientes adultos^{6, 12, 17, 18, 23, 24, 29, 30}. Klastersky y sus colegas revisaron 2142 pacientes adultos con neutropenia febril, de los cuales 499 (23%) tenían bacteriemia²⁷. En ese estudio, las frecuencias relativas de bacteremias gram-positivas y gram-negativas fueron del 94.5% y 5.5%, respectivamente. De manera similar, la frecuencia descrita

previamente de bacteriemias grampositivas en episodios de neutropenia febril en pediátricos ha variado de 57% a 80%^{23, 24}. Estos hallazgos contrastan con otros estudios que demostraron que las bacterias gramnegativas siguen siendo los patógenos predominantes en múltiples centros^{22, 26, 31 - 35}. Nuestro hallazgo de *E. coli* como las bacterias gramnegativa única aislada en el hemocultivo es consistente con informes previos^{2, 4, 16, 27}. Sin embargo, en lugar de estafilococos coagulasa negativos, observamos que los estreptococos viridans son la causa más común de bacteriemia grampositiva^{2, 4, 16, 31, 34}. La bacteriemia estreptocócica Viridans se ha asociado con dosis altas de citarabina^{24, 36 - 38}. La ausencia de fungemia en nuestra población de estudio puede ser el resultado de la profilaxis antifúngica en pacientes de alto riesgo o un hallazgo casual a pesar de la selección aleatoria de los episodios de fiebre y neutropenia. Si bien el riesgo general de micosis invasiva ha sido bajo en otros estudios pediátricos de fiebre y neutropenia^{6, 12, 39}, la aparición de infecciones fúngicas en los que reciben profilaxis con agentes antifúngicos de amplio espectro es motivo de preocupación⁴⁰. Existen múltiples reportes^{13, 15, 41, 42}, que analizan la asociación inversa entre el recuento absoluto de neutrófilos, trombocitopenia, proteína C reactiva y fiebre de alto grado con el riesgo de infección y mala evolución. Este estudio revela que la proteína C reactiva no tuvo relevancia por la medición realizada basada en la estadificación por parte de laboratorio local, sin embargo, como describe Prasad en su estudio la temperatura mayor a 39 grados, recuento absoluto de neutrófilos y trombocitopenia son predictores de sepsis, demostrando nuestra investigación que a mayor cantidad de aparición de estos parámetros mayor riesgo de morbilidad e incluso con la presencia de 3 o 4 factores una probabilidad alta de defunción. Finalmente, la mortalidad relacionada con la infección del 6% observada en este estudio se encuentra en el rango de las tasas informadas previamente que varían de 4% hasta el 30% en estudios pediátricos^{4-7, 22, 24}. La tasa de complicaciones clínicas (28%) se encuentra en el promedio con la (27 al 32%) informada en los estudios mexicanos y extranjeros que han evaluado las morbilidades clínicas en niños con neutropenia febril⁴⁻⁷. Esto puede mejorar con una vigilancia adecuada de la fiebre y el tratamiento antibiótico parenteral agresivo cuando se documenta fiebre en presencia de neutropenia en nuestra población.

En conclusión, este estudio encuentra que el 68% de los episodios de FN en niños con cáncer atendidos en el hospital infantil de Morelia tienen una etiología indeterminada pero un riesgo global de complicaciones clínicas (28%) y mortalidad (6%). Nuestra observación de estreptococos viridans como el patógeno grampositivo más común requiere un seguimiento adicional que respaldaría el uso de vancomicina como parte del tratamiento empírico inicial. Nuestros hallazgos informados en combinación con información sobre la duración de la hospitalización pueden ayudar en el diseño de estudios que examinen rutas alternativas de terapia antimicrobiana y el sitio de atención para el tratamiento de pacientes pediátricos con cáncer y neutropenia febril; enfoques para los cuales actualmente hay mucha más aceptación y práctica basada en evidencia para el manejo de pacientes pediátricos que en el pasado.

CONCLUSIONES

- La mitad de los niños (50%) con diagnóstico de cáncer de novo presentan fiebre y neutropenia con un promedio de 1.6 episodios por paciente.
- El cáncer hematológico se complicó a fiebre y neutropenia en un 100% y las tumoraciones sólidas en 13.3%
- La neutropenia febril, es una complicación que en el Hospital Infantil de Morelia tiene un curso clínico favorable, ya que se complican con sepsis el 28% y una mortalidad del 6%.
- Afecta principalmente a los varones, entre 1 mes y 5 años, con una estancia intrahospitalaria promedio de 6 a 10 días.
- 41% de los cultivos (hemo y urocultivo) resultaron positivos, reportando un 94.5% de bacterias gram-positivas, específicamente a biota de la piel (S. aureus, S. epidermidis y S. viridans).
- Se identificaron 6 eventos con 3 factores de riesgo y 3 eventos con 4 factores de riesgo para desarrollo de sepsis, los cuales evolucionaron a sepsis y de ellos solo 5 presentaron choque séptico.
- Clínicamente, la respuesta de los pacientes fue adecuada con una curación del 94% y paciente con choque séptico del 30%, manejado en un 90% con el esquema inicial predominante (Ceftriaxona/amikacina) y solo el 38% requiriendo adhesión de otro fármaco o modificación al tratamiento de ingreso.

RECOMENDACIONES

1. Realizar adecuada evaluación de primer contacto en el servicio de urgencias de los pacientes portadores de patologías neoplásicas.
2. Efectuar protocolos de recepción de pacientes con fiebre y neutropenia, así como adecuada toma de cultivos desde su ingreso.
3. Instaurar de manera pronta y adecuada, acorde a la estadificación de los pacientes con neutropenia febril, esquemas antibióticos de amplia cobertura.
4. Identificar factores de riesgo para desarrollo de sepsis y choque séptico en pacientes hospitalizados por fiebre y neutropenia.
5. Realizar búsqueda exhaustiva de foco infeccioso, lo que permitiría progresión antibiótica acorde a patógenos común del sitio proveniente.
6. Desarrollar una línea de investigación con investigaciones prospectivas para evaluar y mejorar el manejo de los pacientes con neutropenia febril.

BIBLIOGRAFIA

1. Freifeld GA, Bow JE, Sepkowitz AK, Boeckh JM, Ito IJ, Mullen AC. 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* 2011;52(4):e56-e93
2. Rodríguez PY, Dorantes AE, Moreno ES, Aviles RJ. 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.
3. Cruz CA, Jaimes GY, Zapata TM. Oncología. En: García AJ, Gomez CV, Valencia MP, et al, editores. *Manual de Pediatría*. Hospital Infantil de México. 1ª ed. México: McGraw-Hill; 2016. p. 712-714
4. Rivas LR, Best AC, Fernandez FY, Ocejo RA, Batizta GB, Vidal GV. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. *Rev Hematol Mex* 2014;15 (supl. 2): S207-S268.
5. Cerón RM, Bustos CE. Neutropenia y fiebre. En: García AJ, Valencia MP, Serrano SA, et al, editores. *Urgencias en pediatría*. Hospital Infantil de México. 6ª ed. México: McGraw-Hill; 2011. p. 635-638.
6. Pérez MJ. Neutropenia febril en pediatría. *CCAP. Sociedad Colombiana de Pediatría*. 2012; 3: 33-45.
7. Lona RJC, Marín AM, Cordero ZA, Gaitán MJ. Frecuencia de factores de riesgo para bacteremia en niños con cáncer, neutropenia y fiebre en un hospital de tercer nivel del occidente de México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70(4):304-309.
8. Base de datos de la Dirección de Prevención y Tratamiento del Cáncer en la infancia y la adolescencia, 2007-2008.
9. Base de datos Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia 2015.
10. Base de datos Hospital Infantil de Morelia, departamento de Oncología.
11. Bleyer A, Ritchie Ak, Friehling E. Cáncer y tumores benignos, principios de tratamiento. En: Kliegman, Stanton, St. Geme, et, al, editores. *Nelson. Tratado de Pediatría*. Vol. 2. 20ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2015. p. 2539-2541.
12. Hakim H, Flynn P, Knapp K, Kumar SD, Gaur A. Etiology and Clinical course of Febrile Neutropenia in Children with Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009; 31 (9): 623-629.
13. Prasad M, Chinnasswamy, PM, Arora BG, Vora T, Hawaldar R, Banavali S. Risk Predictors for adverse outcome in pediatric febrile neutropenia: Single center experience from a low and middle-income country. *Indian J Cancer* 2014; 51: 432-437.
14. Guía de práctica clínica. "Diagnóstico temprano de leucemia aguda en la infancia y adolescencia en el primer nivel de atención. SSA-061-08: 2-25
15. Hospital Infantil de México "Federico Gómez". *GUIA PARA EL MANEJO DE NEUTROPENIA ASOCIADA A FIEBRE EN PACIENTES CON CANCER POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA*. Revisión 2011.
16. Santolaya ME, Alvarez MA, Aviles LC, Becker A, King A, Mosso C, et al. Predictors of Severe Sepsis Not Clinically Apparent During the First Twenty-Four Hours of Hospitalization in Children With Cancer, Neutropenia, and Fever. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27: 538-543.
17. Pizzo PA. Evaluation of fever in the patient with cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1989; 25 (Suppl 2): S9-S16

18. Pizzo PA. The compromised host. In: Goldman L, Bennett JC, eds. Cecil textbook of medicine. 21sted. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000:1569-1581
19. Santos JL. Nutrition, infection and inmunocompetence. Infect Dis Clin North Am, 1994; 8:243267.
20. Styrt B. Infection associated with asplenia: risks, mechanisms, and prevention. Am J Med, 1990; 88(5N): 33N-42N.
21. Schimpff SC, Young V, Greene W, Vermeulen GD, Moody MR, Wiernik PH. Origin of infection in acute non lymphocytic leukemia: significance of hospital acquisition of potencial pathogens. Ann Intern Med, 1972; 77: 707-714.
22. Ariffin H, Navaratnam P, Lin HP. Estudio de vigilancia de episodios de bacteriemia en niños neutropénicos febriles. Int J Clin Pract. 2002 mayo; 56 (4): 237-240.
23. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. Un estudio prospectivo sobre la epidemiología de los episodios febriles durante la neutropenia inducida por quimioterapia en niños con cáncer o después de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Clin Infect Dis. 2007 15 de noviembre; 45 (10): 1296 - 1304.
24. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Complicaciones infecciosas en la leucemia mieloide aguda pediátrica: análisis del ensayo clínico prospectivo multiinstitucional AML-BFM 93. Leucemia. 2004 enero; 18 (1): 72-77.
25. Mullen CA, Buchanan GR. El alta hospitalaria temprana de niños con cáncer tratados por fiebre y neutropenia: identificación y manejo del paciente de bajo riesgo. J Clin Oncol. 1990 Dic; 8 (12): 1998-2004.
26. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, et al. Evaluación prospectiva, multicéntrica de los factores de riesgo asociados con la infección bacteriana invasiva en niños con cáncer, neutropenia y fiebre. J Clin Oncol. 2001 Jul 15; 19 (14): 3415-3421.
27. Klastersky J, Ameys L, Maertens J, y col. Bacteriemia en pacientes con cáncer neutropénico febril. Int J Antimicrob Agents. 2007 de noviembre; 30 (Suppl 1): S51-59.
28. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. Índice de riesgo de la Asociación Multinacional de Atención de Apoyo en Cáncer: un sistema de puntuación multinacional para identificar pacientes con cáncer neutropénico febril de bajo riesgo. J Clin Oncol. 2000 Ago; 18 (16): 3038 - 3051.
29. Kamana M, Escalante C, Mullen CA, Frisbee-Hume S, Rolston KV. Infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos febriles de bajo riesgo. Cáncer. 2005 15 de julio; 104 (2): 422-426.
30. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M. Una comparación de resultado de episodios neutropénicos febriles en niños en comparación con adultos: resultados de cuatro estudios EORTC. Grupo Cooperativo Internacional de Antimicrobianos (IATCG) de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) Br J Haematol. 1997 Dic; 99 (3): 580-588.
31. Velasco E, Byington R, Martins CS, Schirmer M, Dias LC, Goncalves VM. Vigilancia de la infección de la corriente sanguínea en un centro de cáncer: una mirada prospectiva a los aspectos de microbiología clínica. Clin Microbiol Infect. 2004 Jun; 10 (6): 542-549. [[PubMed](#)]
32. Paul M, Gafter-Gvili A, Leibovici L, y col. La epidemiología de la bacteriemia con neutropenia febril: experiencia de un solo centro, 1988-2004. Isr Med Assoc J. 2007 Jun; 9 (6): 424-429. [[PubMed](#)]

33. Greenberg D, Moser A, Yagupsky P, y col. Espectro microbiológico y patrones de susceptibilidad de patógenos causantes de bacteriemia en pacientes oncológicos neutropénicos febriles pediátricos: comparación entre dos periodos de tiempo consecutivos con el uso de diferentes protocolos de tratamiento antibiótico. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Jun; 25 (6): 469-473. [[PubMed](#)]
34. Gaytan-Martínez J, Mateos-García E, Sánchez-Cortés E, González-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Hallazgos microbiológicos en neutropenia febril. *Arch Med Res*. 2000 jul-ago; 31 (4): 388 - 392. [[PubMed](#)]
35. Kanafani ZA, Dakdouki GK, El-Chammas KI, Eid S, Araj GF, Kanj SS. Infecciones de la corriente sanguínea en pacientes neutropénicos febriles en un centro de atención terciaria en el Líbano: una visión de la última década. *Int J Infect Dis*. 2007 Sep; 11 (5): 450-453. [[PubMed](#)]
36. Reilly AF, Lange BJ. Infecciones con estreptococos del grupo viridans en niños con cáncer. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 de noviembre; 49 (6): 774 - 780.
37. Okamoto Y, Ribeiro RC, Srivastava DK, Shenep JL, Pui CH, Razzouk BI. Sepsis estreptocócica Viridans: características clínicas y complicaciones en la leucemia mieloide aguda infantil. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Sep; 25 (9): 696 - 703.
38. Paganini H, Staffolani V, Zubizarreta P, Casimir L, Lopardo H, Luppino V. Viridans estreptococos bacteriemia en niños con fiebre y neutropenia: un estudio de casos y controles de factores predisponentes. *Eur J Cancer*. 2003 Jun; 39 (9): 1284-1289.
39. Stabell N, Nordal E, Stensvold E, et al. Neutropenia febril en niños con cáncer: un estudio multicéntrico noruego retrospectivo de resultados clínicos y microbiológicos. *Scand J Infect Dis*. 2007 Oct 4;: 1-7.
40. Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, Englund JA, Marr KA. Avance de las infecciones por hongos en los receptores de trasplante de células madre que reciben voriconazol. *Clin Infect Dis*. 2004 1 de septiembre; 39 (5): 743-746.
41. Solís Y, Álvarez AM, Fuentes D, 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. *rev chil infect* 2012;29(2):156-162
42. Asturias EJ, Corral JE, Quezada J. Evaluation of six risk factors for the development of bacteremia in children with cancer and febrile neutropenia. *current oncology* 2010;17:59-63.



ANEXO
Hospital Infantil de Morelia
“Eva Sámano de López Mateos”
Hoja de Recolección de Datos



**“EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO EN NIÑOS
 CON NEUTROPENIA FEBRIL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
 MORELIA”**

Nombre _____ Expediente: _____

Lugar de Origen: _____

Sexo: M / F Edad: _____

Síntomas Iniciales: _____

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica: _____

Sepsis grave: Si / No

Choque Séptico: Si / No

Diagnóstico Oncológico: _____

Foco infeccioso sospechado: _____

Foco infeccioso confirmado: _____

Signos vitales FC ____ lpm TA: ____ mmHg Temp máxima: ____ °C

LABORATORIOS		INGRESO	
Neutrófilos Totales			
Plaquetas			
EGO			
Hemocultivo cateter			
Hemocultivo periférico			
Urocultivo			
Radiografía			
PCR			
ANTIMICROBIANO	INGRESO		EIH
Antibiótico			
Antifúngico			
Antiviral			