

Autor No Describir Año	 Universidad Autónoma de Querétaro Facultad de ____Medicina____ Características epidemiológicas en pacientes con leucemia con neutropenia y fiebre en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del Estado de Querétaro del año 2009 al 2014 Tesis Que como parte de los requisitos para obtener el diploma/grado de (o la) Especialidad en Pediatria Presenta Dra. Kenya Susana Terrazas Leyva Querétaro, Querétaro Octubre 2015
---	---

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de _____ Medicina _____
Especialidad Pediatría _____

Características epidemiológicas en pacientes con leucemia con neutropenia y fiebre en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del Estado de Querétaro del año 2009 al 2014

Que como parte de los requisitos para obtener el diploma/grado de (o la)

Especialidad en _____ Pediatría _____

Presenta:

Kenya Susana Terrazas Leyva

Dirigido por:

SINODALES

Roselia Ramirez Rivera

Presidente

Erika Evelyne Reyes Gutierrez

Secretario

Guadalupe Zaldivar Lelo de Larrea

Vocal

Adriana Reyes Gonzalez

Suplente

Alejandra Medina Hernández

Suplente

Dr. Javier Avila Morales

Director de la Facultad

Firma

Firma

Firma

Firma

Firma

Firma

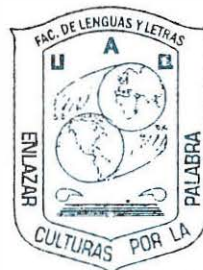
Dra Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña
Director de Investigación y
Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Octubre 2015
México

RESUMEN

Las infecciones en niños con cáncer son frecuentes por el inmunocompromiso secundario al tratamiento, manifestándose con neutropenia y fiebre (NYF) que se considera una emergencia médica. **Objetivo:** Describir las características epidemiológicas en niños con leucemia con neutropenia y fiebre en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del Estado de Querétaro (HENM) del año 2009 al 2014. **Diseño del estudio:** Transversal descriptivo, muestra por conveniencia. **Población de estudio:** Pacientes pediátricos con leucemia con diagnóstico de NYF. **Material y métodos:** Se incluyeron a los niños con Diagnóstico de Leucemia Aguda, hospitalizados con NYF en el periodo de estudio. **Resultados:** De 58 pacientes, 32 fueron masculinos y 26 femeninos. El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 76.5 meses, por sexo, el femenino fue de 85.3 meses y del masculino de 69.4 meses. Hubo 52 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), de los cuales 30 fueron niños y 22 niñas. Con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) 6 pacientes, 4 del sexo femenino y 2 del masculino. El 50% de los pacientes vivían en medio rural. La fase de tratamiento prevalente fue la de mantenimiento. Hubo casos con neutrófilos de 0 cels/mm³ y máxima de 490 cels/mm³. El promedio de la temperatura en ambos tipos de leucemia fue de 38.5 °C. Hubo 122 eventos de hospitalización por NYF para ambos tipos de leucemia. Se tomaron cultivos en 44 ingresos, con predominio de bacterias Gram negativas. El esquema más utilizado fue el de cefotaxima/amikacina. En 55 eventos no se encontró el foco infeccioso. El intervalo de tiempo entre la quimioterapia y la presencia de NYF fue de 6 días para ambos tipos de leucemia. Los pacientes con LMA presentaron un promedio de 2.8 eventos durante los 5 años de estudio, mientras que en la LLA presentaron un promedio de 2 eventos. **Conclusiones:** Predomina la LLA, pacientes de sexo masculino, edad entre 5.7 a 7.1 años y las infecciones por bacterias gram negativas en cultivos.

(Palabras clave: neutropenia, fiebre, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, niños)



SECRETARÍA
ACADÉMICA

SUMMARY

Infections in children with cancer are frequent due to secondary immunological problems regarding treatment and are manifested with neutropenia and fever (N&F) which are considered to be a medical emergency. The objective of this study is to describe the epidemiological characteristics in children with leukemia having neutropenia and fever in the Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer (HENM) of the State of Queretaro from 2009 to 2014. The design of the study was descriptive cross-sectional, sampling by convenience. The population consisted of pediatric patients with leukemia and a diagnosis of N&F. **Material and methods:** Included were children with a diagnosis of acute leukemia, hospitalized with N&F during the period of study. **Results:** Of 58 patients, 32 were male and 26 female. The average age at the time of diagnosis was 76.5 months: by sex, that of females was 85.3 months and of males, 69.4 months. There were 52 patients with a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia (ALL), of which 30 were boys and 22, girls. With a diagnosis of acute myeloblastic leukemia (AML) 6 patients, 4 girls and 2 boys. 50% of the patients were from rural areas. The prevalent treatment phase was that of maintenance. There were cases of neutrophil counts of 0 cels/mm³ and a maximum of 490 cels/mm³. The average temperature in both types of leukemia was 38.5°C. There were 122 patients hospitalized with N&F for both types of leukemia. Cultures were taken in 44 cases with a predominance of gram-negative bacteria. The treatment most used was cefotaxime/amikacin. In 55 cases the site of infection was not found. The time interval between chemotherapy and the presence of N&F was 6 days for both types of leukemia. The patients with AML presented an average of 2.8 events during the 5 year study period, while those with ALL presented an average of 2 events. **Conclusions:** Predominant were ALL, male patients aged 5.7 to 7.1 years and infections from gram-negative bacteria in cultures.

(**Key words:** neutropenia, fever, acute lymphoblastic leukemia, acute myeloblastic leukemia, children)



SECRETARÍA
ACADÉMICA

**A mi hijo Maximiliano por ser el motor de mi vida, por tu
paciencia y por los días que estuve ausente. Te amo.**

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por darme la vida, por su amor incondicional y por enseñarme a luchar por mis sueños hasta lograrlos.

A ti amor, por tu gran amor y apoyo, por alentarme a seguir adelante cuando más lo necesitaba, por formar parte de mi vida.

Especial agradecimiento a la Dra. Roselia Ramirez Rivera por todas sus enseñanzas y por su enorme paciencia. Gracias por guiarme en la realización de este trabajo.

Al Dr. Nicolás Camacho por su apoyo en todo momento durante este trámite de titulación, gracias por su tiempo y sus consejos.

A mis compañeros de la especialidad, Gaby, Lupita, Karla, Andrés y Yessica, cómplices en esta etapa tan difícil pero a la vez tan hermosa, gracias por aguantarme, escucharme y ayudarme en los momentos en los que más los necesité.

INDICE

	Página
Resumen	i
Summary	ii
Dedicatorias	iii
Agradecimientos	iv
Indice	v
Indice de cuadros	vi
I. INTRODUCCION	1
II. REVISION DE LITERATURA	4
II.I Generalidades	4
II.II Tratamiento de las leucemias	5
II.III Epidemiología de las leucemias en pediatría	6
II.IV Neutropenia y fiebre	7
II.V Epidemiologia en neutropenia y fiebre en pacientes Oncológicos pediátricos	9
II.VI Evaluación inicial y exámenes de laboratorio del Paciente oncológico con neutropenia y fiebre	14
II.VII Sitios de infección más comunes en pacientes Oncológicos con neutropenia y fiebre	15
II.VIII Tratamiento empírico inicial en neutropenia y Fiebre	16
III. METODOLOGIA	20
IV. ANALISIS ESTADISTICO	22
V. ASPECTOS ETICOS	22
VI. RESULTADOS	23

VII.	DISCUSION	35
VIII.	CONCLUSIONES	39
	LITERATURA CITADA	40
	APENDICE	43

INDICE DE CUADROS

Figura		Página
VI.1	Distribución de la población por género en los niños Con neutropenia y fiebre	24
VI.2	Promedio de edad por sexo en meses y años	24
VI.3	Distribución por tipo de leucemia	25
VI.4	Distribución por tipo de vivienda	26
VI.5	Distribución de las fases de tratamiento en los Pacientes con neutropenia y fiebre	27
VI.6	Esquemas administrados durante los eventos de Neutropenia y fiebre	30
VI.7	Sitios de infección	32
VI.8	Gérmenes aislados en cultivos	33
 Gráfica		
VI.1	Distribución por Diagnóstico de leucemias en relación Con el sexo	25
VI.2	Distribución por tipo de vivienda en relación con el Sexo	26
VI.3	Eventos de hospitalización	29
VI.4	Frecuencia de eventos en los que se administraron Cefalosporinas	29
VI.5	Frecuencia de medicamentos utilizados en los Eventos de neutropenia y fiebre	30

I. INTRODUCCION

Se estima que en el mundo existen 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer, de los cuales el 3% (360 000) son niños. El cáncer es la segunda causa de muerte en menores de 20 años a nivel mundial.

En la actualidad, los niños con cáncer tienen mayores posibilidades de curación, pero la intensificación de los esquemas antineoplásicos se ha visto acompañada de un incremento en las complicaciones asociadas al tratamiento.

Los pacientes pediátricos con enfermedades oncológicas frecuentemente presentan neutropenia por defectos en la producción celular, por la enfermedad subyacente y el tratamiento de quimioterapia o por la utilización acelerada de reservas medulares y cambios en la distribución corporal. Esta citopenia condiciona un estado de inmunosupresión que incrementa la probabilidad de adquirir procesos infecciosos.

Los eventos infecciosos durante la neutropenia asociada a quimioterapia, son las complicaciones más frecuentes. Los episodios de fiebre y neutropenia son importantes en los pacientes oncológicos por su frecuencia (aproximadamente una tercera parte presentará fiebre durante las fases de neutropenia severa (Neutrofilos totales < 500/mm³) y por ser una de las principales causas de morbi-mortalidad.

La neutropenia condiciona una disminución de la respuesta inflamatoria, por ello los síntomas y signos de infección son habitualmente mínimos y la fiebre es, a menudo, el primer y único signo de infección. Por este motivo es fundamental valorarla y se recomienda obtener cultivos e iniciar tratamiento antibiótico empírico lo más precozmente posible. Para que la cobertura antibiótica empírica sea lo más adecuada es fundamental conocer la epidemiología y sensibilidad de los

gérmenes infectantes en cada centro, pues los microorganismos aislados corresponden en la mitad de los casos a gérmenes adquiridos en el hospital.

En niños con cáncer, neutropenia y fiebre se han estudiado diferentes factores que incrementan la probabilidad de desarrollar bacteremia. Condiciones como la edad, la enfermedad oncológica de base o la presencia de dispositivos invasivos se han identificado como factores de riesgo.

En los últimos años, se ha demostrado que los pacientes con cáncer 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.

El patrón epidemiológico de las infecciones bacterianas en pacientes con neutropenia sufre cambios periódicos influenciado por diversos factores que incluyen: 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 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.

OBJETIVO GENERAL

Describir las características epidemiológicas en pacientes con leucemia aguda con neutropenia y fiebre en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del Estado de Querétaro del año 2009 al 2014

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar los datos sociodemográficos (edad, género, lugar de residencia) del paciente con neutropenia y fiebre
- Determinar en los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre la prevalencia de:
 - a) Bacterias Gram positivas y negativas
 - b) Hongos
- Determinar el tipo de leucemia y la fase de tratamiento oncológico en la que se presenta con más frecuencia neutropenia y fiebre
- Determinar el número de eventos de neutropenia y fiebre en el paciente oncológico durante el tiempo de estudio
- Describir el esquema antibiótico en pacientes con neutropenia y fiebre en este periodo
- Determinar el sitio de infección común en pacientes con neutropenia y fiebre

II. REVISION DE LITERATURA

II.I Generalidades

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Son enfermedades neoplásicas que se deben a mutación somática de la célula progenitora, según su estirpe celular afectada, ya sea la línea mieloide o la linfoide, su evolución varía desde las que conducen rápidamente a la muerte hasta las que evolucionan con lentitud, y se les conoce como agudas o crónicas, respectivamente.

El primer informe de leucemia se atribuye a Velpeau, escrito en 1827. En 1847 Virchow acuñó el término leucemia y lo definió como dos afecciones: una esplénica y otra linfática, y considera antecedente la afección de dichos órganos. En 1891 Ehrlich introdujo métodos para su distinción. En 1913 las leucemias se clasificaron en agudas y crónicas, además de en mieloides y linfoides, y en 1917 se reconoció el aumento de su prevalencia entre niños de uno a cinco años de edad. (Ortega et al, 2007).

La leucemia linfoide aguda (LLA) es una enfermedad inmunofenotípicamente heterogénea que representa expansiones clonales de linfoblastos en diferentes estadios de maduración. Estos se expanden clonalmente y sustituyen progresivamente a los componentes normales de la médula ósea invaden la sangre periférica e infiltran distintos órganos y tejidos, con la consecuente aparición de síntomas y signos clínicos.

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad en la cual existe una proliferación maligna de blastos con diferenciación mieloide. Se diagnostica cuando hay más de 20% de mieloblastos en la médula ósea de acuerdo a la Organización mundial de la Salud. Esta leucemia ha sido clasificada en 8 subtipos por el grupo cooperativo francés, americano y británico (FAB), basándose en la

morfología y en la tinción histoquímica, lo que ha mejorado el conocimiento de esta enfermedad, de sus bases moleculares y su biología, desarrollándose mejores estrategias terapéuticas (Protocolo de tratamiento HIM para LMA, 2007)

II.II Tratamiento de las leucemias

Las asignaciones de tratamiento en base al riesgo es la principal estrategia terapéutica que se utiliza en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda. Este enfoque permite que los niños obtengan buenos resultados con terapias menos intensivas y tóxicas, lo que les ha permitido más probabilidades de supervivencia largo plazo.

El éxito en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil requiere el control de la enfermedad sistémica (de la médula, el hígado y el bazo, los nódulos linfáticos, etc.) así como el tratamiento (o prevención) de la enfermedad extramedular, particularmente en el sistema nervioso central (SNC). Todos los niños con LLA deberían recibir quimioterapia de combinación sistémica y profilaxis del SNC. Los pacientes con leucemia establecida en el SNC en el momento del diagnóstico requieren la administración de terapia intratecal seguida de irradiación craneal con o sin radiación espinal.

Entre el 80% y el 90% de los niños con Leucemia Mieloide Aguda pueden alcanzar una remisión completa y cerca del 50% de ellos permanecen libres de enfermedad cinco años después de haber sido diagnosticados -y son probablemente curados- cuando son tratados con un régimen adecuado de quimioterapia.

El tratamiento óptimo de la LMA requiere del control de la enfermedad ya sea en la médula ósea, o el cualquier otro sitio del organismo; de tal manera que además de la quimioterapia sistémica, el tratamiento del Sistema Nervioso Central constituye un componente integrado en muchos protocolos ; este tratamiento es

generalmente con quimioterapia intratecal . (Protocolo de tratamiento HIM para LMA , 2007)

II.III Epidemiología de Leucemias en pediatría

Cada año, más de 160 000 menores de 20 años son diagnosticados con cáncer en países desarrollados en donde 3 de cada 4 niños sobreviven al menos 5 años después de iniciar su tratamiento, a diferencia de los países en vías de desarrollo en los cuales más de la mitad (60%) mueren.

México no es la excepción, y aproximadamente cada año 7 000 niños adquieren la enfermedad y sólo 1 500 cuentan con seguridad social, dichos casos incidentes, sumados a los prevalentes, hacen que anualmente cerca de 18 000 niños y adolescentes requieren atención oncológica. El rezago socio-económico que sufre gran parte de la población de nuestro país es factor determinante para que dos terceras partes de los niños con leucemia no cuenten con un diagnóstico oportuno o un tratamiento eficaz, un diagnóstico oportuno y certero salvaría la vida del 90% de los niños.

Los primeros tres lugares, de acuerdo con el tipo histológico del tumor, lo ocupan: Leucemias (30%), Linfomas y Neoplasias Reticuloendoteliales (17.1%) y Tumores del Sistema Nervioso Central (11.9%). La leucemia es el cáncer más común en los niños y adolescentes y representa aproximadamente la tercera parte de todos los casos de cáncer en niños menores de 15 años y la cuarta parte de los casos de cáncer que ocurren antes de los 20 años. (Secretaría de Salud, Junio 2011)

La leucemia linfoblástica aguda es más común en la infancia temprana, y alcanza su mayor incidencia entre las edades de 2 a 3 años (> 80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón entre niños de 8 a 10 años de edad. La incidencia de LLA en pacientes de 2 a 3 años de edad es aproximadamente 4 veces mayor que entre niños menores de 2 años y casi 10

veces mayor que entre los de 19 años de edad. La leucemia linfoblástica aguda es ligeramente más común entre los niños de raza blanca que en los de raza negra y asiáticos, y en los varones que en las niñas.

La leucemia mieloblástica aguda es más común durante los primeros dos años de vida y menos común en niños de más edad. Los casos de leucemia mieloblástica aguda comienzan a aumentar nuevamente durante la adolescencia, y luego este tipo de leucemia se convierte en la más común en los adultos mayores de 55 años.

II.IV Neutropenia y Fiebre

Los niños con cáncer presentan diferente tipo y gravedad de inmunocompromiso, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos quimioterápicos que reciben. La presencia de neutropenia y fiebre constituye una complicación frecuente y una emergencia infectológica. Se estima que un niño con una leucemia linfoblástica aguda (LLA) -la patología oncológica más frecuente en pediatría- recibe tratamiento quimioterápico, en promedio, por dos años, período en el que presenta alrededor de seis episodios de Neutropenia y Fiebre.

Se define como:

- **Neutropenia:** cuenta total de neutrófilos ≤ 500 cels/mm³, o una cuenta que descienda a menos de 500 cels/mm³ en las siguientes 48 hrs.
- **Neutropenia profunda:** cuenta total de neutrófilos de ≤ 100 cels/mm³.
- **Fiebre:** a una temperatura oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ en una sola medición o una temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sostenida por una hora. (Freifeld et al, 2010) (Santolaya, 2005)

Las infecciones representan las complicaciones más frecuentes en estos pacientes y producen una significativa morbi-mortalidad. El abordaje diagnóstico, terapéutico y las medidas de prevención de las infecciones en forma apropiada

constituyen un desafío para todo el personal de salud que trata a diario a estos enfermos (Paganini et al., 2011).

No todos los pacientes con fiebre y neutropenia tienen el mismo riesgo de morbilidad y mortalidad por infección. La identificación de grupos de riesgo puede permitir modificaciones del tratamiento con el objetivo de disminuir toxicidad y mejorar la calidad de vida del paciente. La categorización adecuada del episodio posibilitará realizar una terapia dirigida en forma racional.

Es por ello que los pacientes con neutropenia y fiebre se dividen en:

a) Pacientes de alto riesgo:

- Neutropenia profunda (<100 cels/mm³), prolongada (> 7 días) o posterior a quimioterapia citotóxica.

- Alteraciones en la comorbilidad:

Infiltrado pulmonar, alteraciones hemodinámicas, síntomas gastrointestinales, mucositis, cambios neurológicos, insuficiencia hepática o renal

- Tipo y estado de cáncer: Leucemia aguda, intensidad y tiempo de quimioterapia: inducción a la remisión. (Santolaya, 2005)

b) Pacientes de bajo riesgo:

- Neutropenia breve < 7 días

- Sin comorbilidades

- Función renal y hepática normales

- Tumores sólidos, que no es el caso en este estudio

Los niños con Neutropenia y fiebre presentan infecciones bacterianas, virales y fúngicas. Respecto a las infecciones bacterianas, se les considera la complicación infecciosa más frecuente y se presentan en estadios tempranos del

episodio. Entre 15 y 25% de los niños con neutropenia y fiebre presentarán bacteriemia, y otro porcentaje similar infecciones bacterianas localizadas.

Las infecciones fúngicas usualmente ocurren más tardíamente dentro de los episodios de NF, y el médico clínico debe considerarlas en un niño que permanece con neutropenia profunda y fiebre luego de al menos 72 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado. Es importante recordar que los niños con cáncer tienen también infecciones virales respiratorias y entéricas, en igual proporción que la población pediátrica inmunocompetente (Paganini et al., 2011).

II.V Epidemiología de neutropenia y fiebre en pacientes oncológicos pediátricos

En las últimas dos décadas se ha observado un cambio en la epidemiología de las infecciones en pacientes con Neutropenia y Fiebre. Estas modificaciones han obedecido a diversos factores: nuevos tratamientos quimioterápicos, mayor intensidad y duración de la neutropenia, presión de selección creada por el uso de profilaxis antimicrobiana, mayor uso de catéteres venosos centrales (CVCs), mayor número de procedimientos invasores y mayor tiempo de internamiento de los pacientes.

Dichas infecciones en pacientes con cáncer y neutropenia en países subdesarrollados son en su mayoría causadas por bacilos gramnegativos, a diferencia de los países desarrollados, en donde predominan los microorganismos grampositivos.

Los agentes etiológicos que con mayor frecuencia se aíslan son los propios de la flora endógena y varían según el sitio geográfico, instituciones, patología de base y terapia utilizada. Hace aproximadamente 3 décadas en países desarrollados, donde se sabía que alrededor de 80% de las infecciones en los

pacientes con neutropenia y fiebre, en su mayoría, provenían de fuentes endógenas, y el resto estaba constituido por infecciones adquiridas de forma intrahospitalaria.

Entre los gérmenes más frecuentemente aislados destacan los bacilos Gramnegativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *E. Coli* y *Klebsiella pneumoniae*) seguidos por los cocos grampositivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Enterococcus*).

Dentro de los factores que intervienen en la aparición de infecciones en pacientes neutropénicos se encuentran el tipo de tratamiento oncológico, el grado de inmunosupresión y la duración de la neutropenia secundaria al medicamento. El tipo de neoplasia es otro elemento importante para el desarrollo de infecciones, ya que algunas de ellas (como las leucemias mieloides) ocasionan un estado de inmunosupresión importante (Martínez et al., 2008).

Los efectos que tiene el tratamiento de los padecimientos oncológicos sobre el sistema inmune se traslapan, ya que dos modalidades de tratamiento pueden afectar uno o varios aspectos de la inmunidad del paciente; por ejemplo, el tratamiento con esteroides y otros quimioterápicos afectan ambos la inmunidad celular, por otro lado, la quimioterapia y la radioterapia afectan la inmunidad innata y la función de las células fagocíticas.

Martínez et al. (2008), reportaron un estudio en un periodo de tres años, realizado en el Departamento de Pediatría del Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo de Aguascalientes, con diseño del estudio ambispectivo, transversal, observacional y descriptivo, de casos y controles. Se incluyeron a todos los niños con cáncer, neutropenia y fiebre. Durante el periodo de tiempo estudiado se analizaron los expedientes clínicos de 58 niños con cáncer, quienes presentaron 106 episodios de neutropenia y fiebre.

La frecuencia de niños con cáncer, fiebre y neutropenia fue de 9.1% con respecto al total de ingresos al servicio de infectología pediátrica durante los tres años de estudio. El grupo de edad más afectado fue el de 4 a 9 años

Con respecto al género predominó el masculino sobre el femenino. Los tipos de cáncer más comunes fueron: Leucemias: Leucemia Linfocítica aguda L1 (29 casos), Leucemia Linfocítica aguda L2 (6 casos), Leucemia Mielocítica aguda (1 caso), Linfomas, principalmente enfermedad de Hodgkin (4 casos) y tumores sólidos, los más comunes el rabdomiosarcoma y osteosarcoma con 3 casos respectivamente.

En fase de Inducción a la remisión (26 pacientes con 49 episodios), fase de mantenimiento (17 pacientes con 25 episodios), fase de consolidación (6 pacientes con 10 episodios) y fase de reinducción (9 pacientes con 21 episodios).

En 31 casos (29.2%) se logró aislar algún microorganismo, se observó predominio de bacilos Gram negativos (61.2%), seguidas de bacterias Gram positivas (35.4%), *Candida* sólo estuvo presente en un aislamiento (3.2%). Los tumores líquidos como factor de riesgo ocuparon el primer lugar, encontrándose en un total de 61 casos (58%) (Martinez et al., 2008).

La neutropenia inducida por quimioterapia continúa siendo el defecto inmunológico de mayor importancia. La incidencia de infección es del 14% cuando el recuento de polimorfonucleares cae a 500- 1000/ml y del 26-60% cuando es menor a 100/ml.

Actualmente, los cocos grampositivos son los organismos más comúnmente aislados en bacteremias en Europa y en Estados Unidos. La infección fúngica sistémica se presenta en más del 20% de estos pacientes y las especies más comúnmente involucradas son *Candida* y *Aspergillus*.

La neutropenia febril es una complicación potencialmente fatal, que requiere tratamiento empírico de amplio espectro. La detección de cambios epidemiológicos es clave para el éxito de la antibióticoterapia empírica, la cual es determinante para la supervivencia de los pacientes neutropénicos (Bardossy, 2011).

Un estudio realizado en el Hospital Privado de Córdoba, Argentina en un periodo de un año, con un diseño observacional, prospectivo, longitudinal, descriptivo y analítico donde se registraron pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre secundaria a quimioterapia de forma ambulatoria e internados. Se incluyeron a pacientes con episodio de neutropenia inducida posquimioterapia para tumores sólidos o hematológicos y trasplante autólogo o alogénico de médula ósea y pacientes con fiebre documentada por 2 tomas de temperatura axilar mayor a 38 °C.

Se registraron 140 episodios de neutropenia febril en 102 pacientes oncológicos. En 61 (43.57%) episodios hubo fiebre sin foco, en 29 (20.71%) se realizó diagnóstico clínico y en 50 (35.71%) se contó con un diagnóstico microbiológico, de éstos, 41 (29.28%) tuvieron hemocultivos positivos, el resto fueron gérmenes aislados en cultivos de otras muestras.

En los hemocultivos 38 (92.68%) fueron bacteremias y 5 (12.19%) fungemias. De los grampositivos, los gérmenes más frecuentemente encontrados fueron: *S. aureus* (*Meticilino sensible*), *S. coagulasa-negativos*, *Meticilino sensible* y *Meticilino resistente* y *S. pneumoniae*. Los gérmenes gramnegativos más frecuentes fueron *E. coli*, *Klebsiella sp* y *Serratia sp*. (Bardossy, 2011).

La mayoría de las infecciones que aparecerán en el paciente neutropénico van a ser debidas a bacterias. Los agentes etiológicos han ido variando con los años. En la década de los años 50 el *Staphylococcus aureus* era el responsable de la mayor parte de las infecciones en el paciente neutropénico. En los decenios

de los años 60 y 70 la mayor parte de las infecciones eran debidas predominantemente a los bacilos gramnegativos especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* y en menor medida a grampositivos.

Sin embargo, en los años 80`s se observó una progresiva inversión de estos gérmenes, pasando los grampositivos a ser la causa predominante de los agentes infecciosos y apareciendo como agentes causales gérmenes hasta entonces considerados como no patógenos (*Staphylococcus epidermidis*, especies de *Corynebacterium*). Este cambio en la epidemiología de las infecciones se ha relacionado con diversos factores entre los que sobresalen la implementación de protocolos de poliquimioterapia más agresivos que producen mucositis y aplasias más intensas, al empleo de sistemas de acceso venoso permanente en muchos pacientes y a la profilaxis antimicrobiana con fármacos más activos frente a bacterias gramnegativas.

En la década de los 90`s se observó un aumento de infecciones graves por gérmenes del grupo *viridans* (particularmente *Streptococcus mitis*) en pacientes neutropénicos con leucemia aguda y trasplante de medula ósea o tratamiento poliquimioterápico.

Las infecciones por bacterias ocurren en el 85-95% de los casos, los gérmenes grampositivos representan entre el 60% y 70% de las infecciones microbiológicas documentadas. En los últimos años se han incrementado nuevamente las infecciones por gérmenes gramnegativos (Padrón, 2006).

El principal factor predictor de riesgo es la duración y severidad de la neutropenia. La quimioterapia ambulatoria estándar para tumores sólidos produce menor toxicidad medular que la quimioterapia para neoplasias hematológicas.

En Chile, en un estudio de los agentes causantes de las bacteremias en niños con cáncer, realizado en cinco hospitales de la Región Metropolitana –RM

(Santiago) entre 1994 y 1998, hubo 707 cepas aisladas los cocos grampositivos: *S. coagulasa negativa* (43%) y *Staphylococcus aureus* (16%), *Enterobacteriaceas* (20%), bacilos gramnegativos no fermentadores, primordialmente *P. aeruginosa* y *Acinetobacter sp* (6%).

En el curso de los años no ha variado la frecuencia relativa de *Enterobacteriaceas* y *S.aureus*; sin embargo *S. coagulasa negativa* aumentó en forma coincidente con el mayor uso de catéteres venosos centrales permanentes. (Santolaya de P, 2005).

II.VI. Evaluación inicial y exámenes de laboratorio del paciente Oncológico con Neutropenia y fiebre

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

El interrogatorio inicial debe contemplar diferentes aspectos como: tipo de enfermedad de base y Quimioterapia recibida; infecciones padecidas antes de la consulta y/o hospitalizaciones previas; antecedentes epidemiológicos de enfermedades transmisibles; y profilaxis o tratamientos antimicrobianos recibidos.

Los exámenes de laboratorio iniciales deben incluir un cuadro hemático completo y análisis de orina. Se pueden determinar los niveles séricos de creatinina y nitrógeno ureico para planear la terapia de soporte y monitorizar la posible presencia de toxicidad por los medicamentos.

La Proteína C reactiva (PCR) cuantitativa sérica ha demostrado que su elevación se correlaciona con la presencia de infección bacteriana. Aumenta a partir de las 8 horas de comenzada la infección y alcanza su máximo entre las 24

y 48 horas del comienzo de la misma. Una cifra mayor a 90 mg/L es un predictor significativo de infección bacteriana invasora.

Se deben solicitar dos hemocultivos periféricos tomados con un intervalo de 30 minutos. Si el paciente tiene un catéter central se recomienda, además de los cultivos periféricos, tomar una o más muestras de la luz para cultivos. Si se observa supuración o inflamación en el sitio de entrada del catéter, el fluido debe ser examinado con tinción de Gram y con cultivo para bacterias y hongos.

La orina se debe cultivar si hay signos o síntomas de infección urinaria, si hay una sonda vesical colocada o si el uroanálisis es anormal. El análisis del líquido cefalorraquídeo no se recomienda en forma rutinaria, pero se debe realizar si hay sospecha clínica de infección del sistema nervioso central y el conteo de plaquetas es normal.

Una radiografía de tórax de base es útil en pacientes neutropénicos cuando posteriormente desarrollan síntomas respiratorios o se evidencia un infiltrado. En caso de presencia de diarrea solicitar coprocultivo. (Pio Lopez et al, 2008)

II.VII Sitios de infección más comunes en pacientes oncológicos con Neutropenia y Fiebre

Los focos infecciosos más frecuentemente detectados en estos pacientes incluyen el tracto alimentario (boca y tubo digestivo), la vía aérea superior e inferior, la piel y el tejido celular subcutáneo.

Debido a que los signos y síntomas clínicos pueden ser muy sutiles o estar ausentes en un niño granulocitopénico, especialmente si está acompañado por algún grado de anemia, es imprescindible un examen clínico muy minucioso. La piel y las membranas mucosas son puertos de entrada muy comunes para microorganismos en estos pacientes por lo que se debe buscar mucositis, dolor

periodontal, abscesos perineales o fisuras y visualizar directamente los sitios de aspirado de médula ósea, acceso vascular y el tejido alrededor de las uñas. También se debe prestar especial atención a la faringe, los pulmones y los ojos (fundoscopia).. (Pio Lopez et al, 2008)

II.VIII Tratamiento Empírico inicial en Neutropenia y Fiebre

Las decisiones de terapia antibacteriana empírica inicial en el paciente con episodios de NF se deben basar en tres factores principales: categorización de riesgo del episodio, manifestaciones clínicas, que orientan a una determinada localización de la infección, y estadísticas microbiológicas de cada institución hospitalaria. (Santolaya 2005)

Los niños con Neutropenia y Fiebre deben recibir tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y bactericida en forma rápida, ya que las infecciones en este tipo de hospederos progresan rápidamente y pueden ocasionar la muerte..

Paciente de alto riesgo

Todos los pacientes de alto riesgo requieren hospitalización para iniciar el tratamiento antibiótico intravenoso empírico, monoterapia con un agente betalactámico antipseudomonas como cefepime, un carbapenem (meropenem o imipenem) o piperacilina tazobactam. Otros antimicrobianos (aminoglucosidos, fluoroquinolonas o vancomicina) se pueden agregar al esquema inicial para el manejo de complicaciones o si se sospecha de resistencia a antimicrobianos. (IDSA , 2011)

Monoterapia: Las cefalosporinas de tercera o de cuarta generación con acción anti-pseudomónica (ceftazidima y cefepime), los carbapenémicos

(imipenem o meropenem) y las penicilinas anti-pseudomónicas (piperacilina/tazobactam o ticarcilina/ácido clavulánico) han sido igualmente efectivas para el tratamiento de los episodios de Neutropenia y Fiebre que los tratamientos combinados con aminoglucósidos. Se recomienda seleccionar los agentes antimicrobianos en base a los datos epidemiológicos locales de susceptibilidad bacteriana. Se recomienda el uso de carbapenémicos como monoterapia en las siguientes situaciones: enteritis neutropénica; sepsis de origen abdominal; infección por *Bacillus cereus*; y administración parenteral de alguna cefalosporina de tercera generación los siete días previos. Los aminoglucósidos no se recomiendan para ser utilizados como monoterapia.

Tratamiento combinado (β lactámicos más aminoglucósidos) sin terapia anti cocáceas grampositivas (β lactámicos o glucopéptidos): En todo paciente con un episodio de alto riesgo se recomienda considerar en el tratamiento antimicrobiano empírico cobertura frente a *P. aeruginosa*. La combinación de un B lactámico de amplio espectro (ceftazidima, cefepime, meropenem, imipenem y piperacilina/tazobactam) con un aminoglucósido (amikacina o tobramicina) han sido los regímenes recomendados. Tiene la ventaja de ampliar el espectro antibacteriano, poseer un rápido efecto bactericida y reducir la emergencia de cepas resistentes a antimicrobianos durante el tratamiento.

Cuando agregar Vancomicina:

1. Infección relacionada a catéter o de partes blandas en sitio de venopunción, vías intravenosas temporales o catéteres
2. Mucositis grado IV: definido por una mucositis fibrinosa confluyente., ulceración, dolor, necrosis, hemorragia-Ver anexo A), que incrementa el riesgo de infección estreptocócica (particularmente *Streptococcus viridans*)
3. Colonización por neumococo resistente a penicilina-cefalosporinas o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.
4. Diagnóstico de sospecha o confirmado de meningitis (incluyendo infecciones asociadas a derivaciones de SNC) (Dosis a 60mg/kg/día IV cada 6 hrs)

5. Infección sospechada o confirmada por *Bacillus cereus*.

El tratamiento se extenderá hasta que el niño esté al menos 48 hrs afebril y con una cuenta de neutrófilos mayor a 500 cel/mm³ por dos días consecutivos, completando al menos 7 días de tratamiento.

II.IX Tratamiento antifúngico empírico

Aquellos pacientes que permanecen con fiebre luego de 72 horas de haber recibido una terapia antibacteriana adecuada, son evaluados al 4° día de evolución del episodio. Si en ellos además se espera que la neutropenia dure más de siete días, se recomienda una evaluación exhaustiva en búsqueda de una infección por hongos y eventualmente el inicio de tratamiento empírico con antifúngicos. El riesgo de infección por hongos es mayor en:

- Los pacientes con leucemia mieloblástica aguda
- Aquellos con neutropenia prolongada y profunda que reciben terapia antibacteriana de amplio espectro
- Pacientes con daño de la mucosa oral y presencia de lesiones de piel
- Niños residentes en regiones endémicas de ciertas especies de hongos¹²⁸
- Pacientes portadores de CVC
- Niños con un proceso febril nuevo durante la recuperación de la neutropenia, con imágenes parenquimatosas sospechosas de una EFI en pulmones, senos paranasales, hígado, bazo, riñones y SNC

Antes del inicio de la terapia antifúngica, se deben hacer todos los esfuerzos para diagnosticar una posible infección por hongos mediante: un examen clínico detallado, fondo de ojo, búsqueda de hifas o pseudohifas en orina, hemocultivos, determinación seriada de antígeno GM de *Aspergillus* spp en sangre, estudio de diversos parénquimas por imágenes: TAC de pulmón, senos

paranasales, abdomen, cerebro, biopsia y cultivo de lesiones de piel u otros parénquimas, de acuerdo a la orientación clínica.

Si el paciente ha tenido una infección por hongos demostrada, se debe instaurar una profilaxis antifúngica secundaria eficaz durante los sucesivos episodios de neutropenia post quimioterapia que el niño presente en el curso del tratamiento de su cáncer.

Todos los pacientes que cursan con episodios de Neutropenia y Fiebre deben ser evaluados diariamente hasta que la cuenta de neutrófilos sea $> 500/\text{mm}^3$ y completen 48 horas de evolución afebril. La eficacia del tratamiento antimicrobiano se evalúa luego de 72 horas de instaurado (día cuarto de tratamiento), y luego cada 3 días, hasta la resolución del episodio. (Santolaya, 2005)

III. METODOLOGIA

El diseño del estudio fue de tipo transversal descriptivo. Se realizó en el Departamento de Pediatría del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer, en el estado de Querétaro, en el periodo comprendido de enero del 2009 a septiembre del 2014. Se incluyeron a los niños con Diagnostico de Leucemia Aguda, hospitalizados con neutropenia y fiebre.

Criterios de inclusión

Pacientes pediátricos de 0 a 16 años

Pacientes con diagnostico establecido de leucemia

Pacientes de ambos géneros con neutropenia y fiebre

Pacientes hospitalizados desde el año 2009 a septiembre 2014 con diagnóstico de neutropenia y fiebre

Criterios de exclusión

Pacientes mayores de 16 años con neutropenia y fiebre

Pacientes con fiebre y sin neutropenia

Pacientes con neutropenia sin fiebre documentada

Pacientes con leucemia referidos a otro hospital

La fiebre se definió como la Temperatura oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ en una sola medición o una temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sostenida por una hora. La neutropenia fue definida como una cuenta total de neutrofilos ≤ 500 cels/mm³, o una cuenta que descienda a menos de 500 cels/mm³ en las siguientes 48 hrs y neutropenia profunda como una cuenta total de neutrofilos de ≤ 100 cels/mm³.

Se consideraron como pacientes de alto riesgo a aquellos con diagnóstico de leucemia aguda, en inducción a la remisión, con neutropenia profunda (<100 cels/mm³), prolongada (> 7 días) o posterior a quimioterapia citotóxica, con alteraciones en la comorbilidad: infiltrados pulmonares, inestabilidad hemodinámica, síntomas gastrointestinales, mucositis, cambios neurológicos, insuficiencia hepática o renal.

Se solicitó el listado de los pacientes oncológicos registrados desde el 2009, y se acudió al archivo clínico del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer en donde se recopiló información de los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se tomaron datos como edad, género, dirección, tipo de leucemia, número de eventos de neutropenia y fiebre durante el periodo establecido, así como días de hospitalización por este diagnóstico, comorbilidades asociadas durante la hospitalización, se documentó la toma de cultivos durante el ingreso y la hospitalización, así como los gérmenes aislados, tiempo entre la aplicación de la quimioterapia y el evento de neutropenia y fiebre. En total se incluyeron 58 pacientes, se excluyeron a los pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión y los que no se encontraban en el archivo clínico.

IV. ANÁLISIS ESTADISTICO

Se realizó la recolección de datos en una base electrónica en Excel para Windows para obtener frecuencias relativas y absolutas y porcentajes de cada una de las variables. La información se presenta en cuadros y gráficas.

V. ASPECTOS ETICOS

De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de investigación de seres humanos se realizará el siguiente proyecto de investigación con apego a las normas internacionales de ética como la Declaración de Helsinki y de Tokio así como su última modificación en Seúl, Corea, 2008.

Por las características del estudio no se requiere consentimiento informado, sino la aprobación del comité de investigación para el uso de expedientes clínicos manteniendo la información en confidencialidad. De acuerdo a las características del proyecto se considera que es de riesgo mínimo.

VI. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio de 2009 a 2014, se incluyeron a 58 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

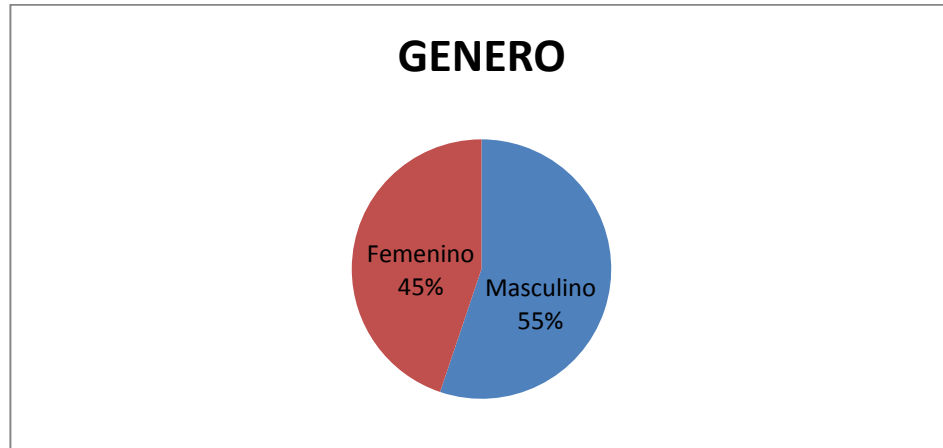
El género de los pacientes estudiados fue de 32 pacientes masculinos y 26 pacientes femeninos (Figura VI.1), el promedio de edad al momento del diagnóstico en general fue de 76.5 meses, del género femenino la edad promedio fue de 85.3 meses y del género masculino 69.4 meses. (Figura VI.2).

Se encontraron 52 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, de los cuales 30 fueron de sexo masculino y 22 de sexo femenino, con Diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda se registraron 6 pacientes, 4 de sexo femenino y 2 masculino.(Gráfica VI.1)(Figura VI.3).

En cuanto al tipo de vivienda el 50% de los pacientes pertenecen a medio rural, lo que corresponde a 29 pacientes y la otra mitad de los pacientes pertenecen al medio urbano. (Figura VI.4) (Gráfica VI. 2)

En cuanto a la fase de tratamiento en la que se encontraban los pacientes se observó lo siguiente: 2 pacientes en inducción a la remisión, 42 en fase de mantenimiento, 13 en consolidación y 1 paciente en cuidados paliativos. (Figura VI.5)

Figura VI.1 Distribución de la población por género en los niños con neutropenia y fiebre. n=58



FUENTE: Cuestionario " Características epidemiológicas de los niños con leucemia con neutropenia y fiebre en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del año 2009 al 2014".

En la Figura VI. 1 se puede observar que de los 58 pacientes estudiados, predominó el sexo masculino con un 55% y 45% del sexo femenino.

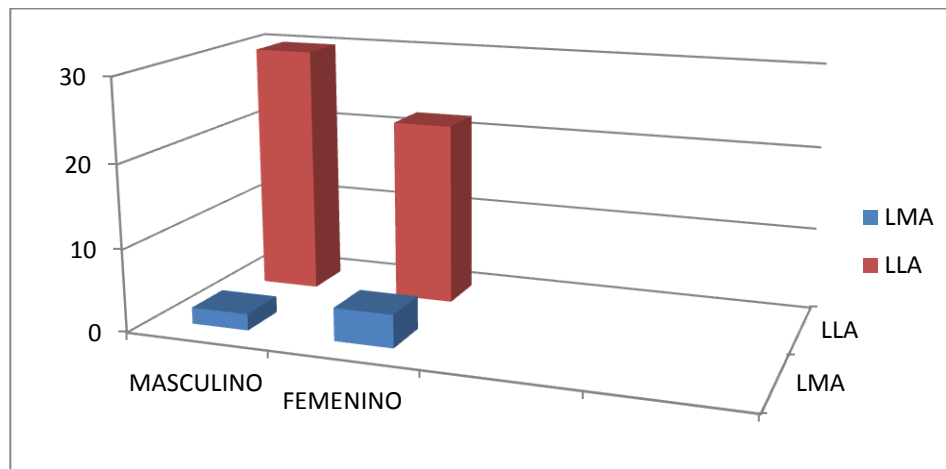
Figura VI.2 PROMEDIO DE EDAD POR SEXO EN MESES Y AÑOS

	MESES	AÑOS
General	76.5	6.3
Masculino	69.4	5.7
Femenino	85.3	7.1

FUENTE: Cuestionario " Características epidemiológicas de los niños con leucemia con neutropenia y fiebre en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del año 2009 al 2014".

Figura VI.2 Se observa el promedio de edad por meses y años de manera global y en ambos géneros

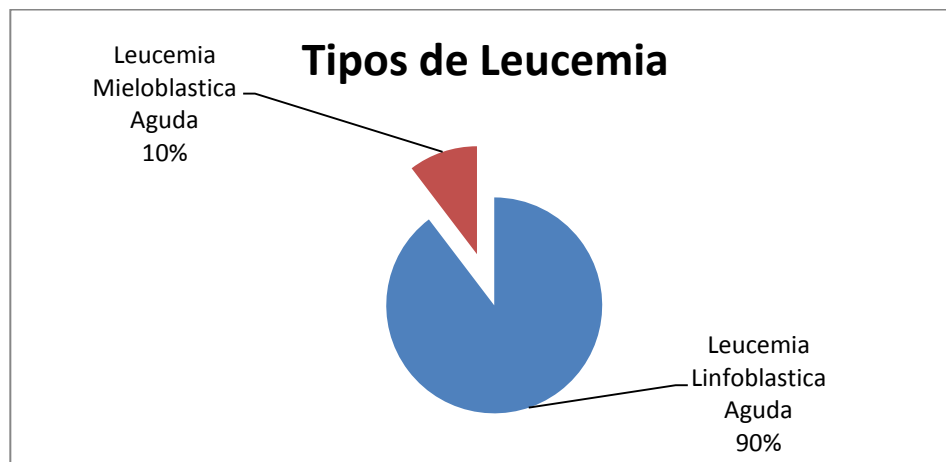
GRAFICA VI.1 DISTRIBUCION POR DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA EN RELACIÓN CON EL SEXO.



FUENTE: Cuestionario " Características epidemiológicas de los niños con leucemia con neutropenia y fiebre en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del año 2009 al 2014".

En la Gráfica VI.1 se puede observar que en cuanto a la Leucemia Mieloide Aguda, se presentaron 2 casos en el sexo masculino y 4 en el sexo femenino, en la Leucemia Linfoblástica Aguda se presentaron 30 casos en el sexo masculino y 22 en el femenino.

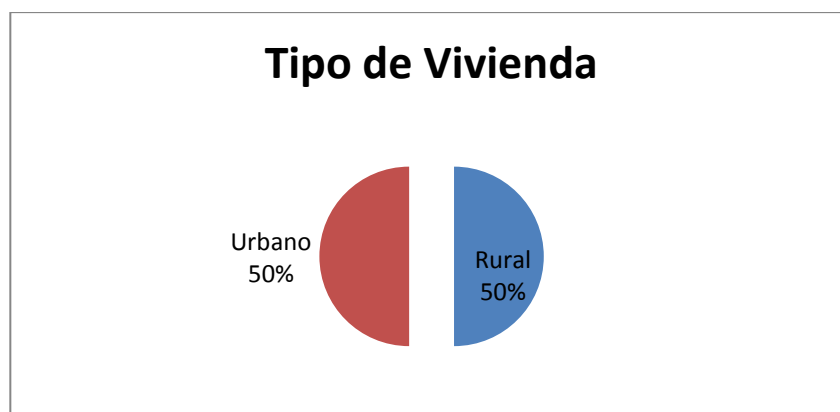
Figura VI. 3 Distribución por tipo de leucemia



FUENTE: Cuestionario " Características epidemiológicas de los niños con leucemia con neutropenia y fiebre en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del año 2009 al 2014".

Figura VI.3 Se observa que la Leucemia Linfoblástica Aguda predomina con un 90% y la Leucemia Mieloblástica Aguda corresponde a un 10% del total de los pacientes estudiados.

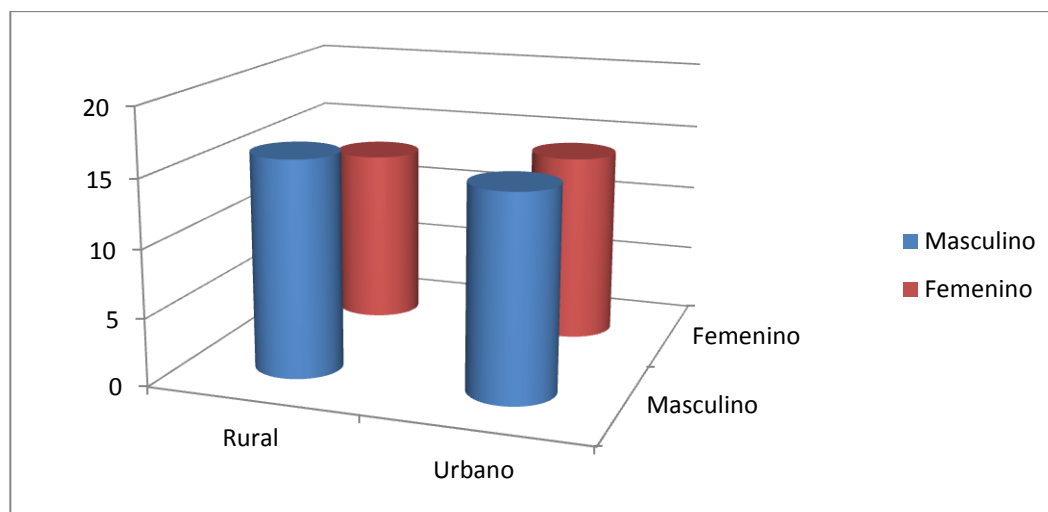
Figura VI. 4 DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE VIVIENDA



FUENTE: Cuestionario " Características epidemiológicas de los niños con leucemia con neutropenia y fiebre en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del año 2009 al 2014".

En la figura VI.4 Se observa que la mitad de la población pertenece al medio rural y la otra mitad al medio urbano.

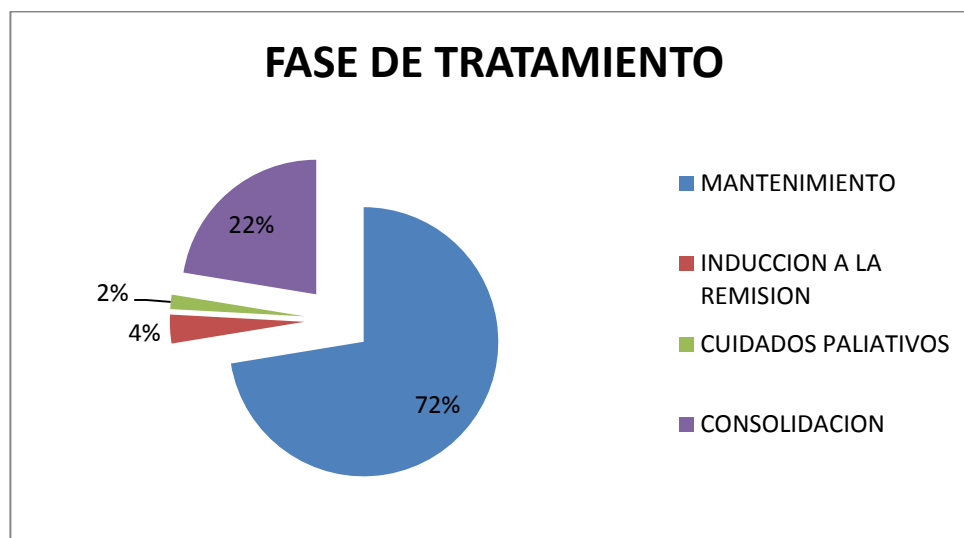
Gráfica VI.2 DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE VIVIENDA EN RELACIÓN AL SEXO



FUENTE: Cuestionario " Características epidemiológicas de los niños con leucemia con neutropenia y fiebre en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del año 2009 al 2014.

En la Gráfica VI.2 se puede observar que de la población masculina estudiada 16 pacientes habitaban en zona rural y 15 en zona urbana, del sexo femenino 13 pacientes habitaban en zona rural y 14 en zona urbana.

Figura VI.5 DISTRIBUCIÓN DE LAS FASES DEL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE



FUENTE: Cuestionario " Características epidemiológicas de los niños con leucemia con neutropenia y fiebre en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del año 2009 al 2014".

En la figura 4 se puede observar que de los 58 pacientes estudiados, predominan los pacientes en fase de mantenimiento.

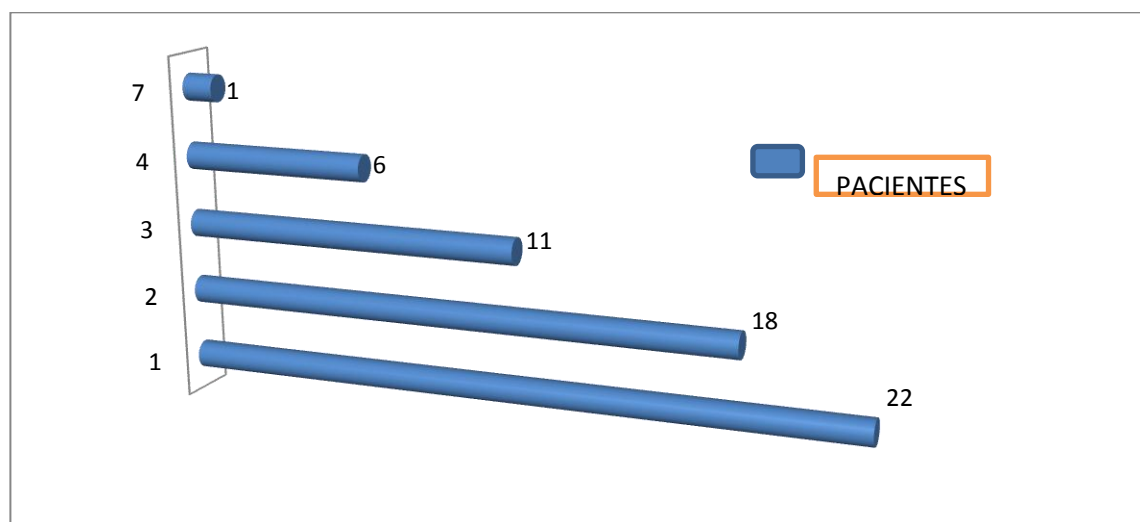
En el tiempo estudiado se registraron 122 eventos de hospitalización con diagnóstico de neutropenia y fiebre, el promedio de eventos en general fue de 2.1 por paciente. Se registró que el promedio de eventos de hospitalización por tipo de leucemia fue la siguiente: Leucemia Mieloblástica Aguda 2.8 eventos por paciente, mientras que la Leucemia Mieloblástica Aguda presentó un promedio de 2 eventos por paciente. Se encontró que durante los años de estudio 22 pacientes presentaron un solo evento, 18 pacientes: 2 eventos, 11 pacientes: 3 eventos, 6 pacientes: 4 eventos y un solo paciente presentó 7 eventos. (Gráfica VI.3)

En los 58 pacientes estudiados se registraron en total 122 eventos por neutropenia y fiebre, en cada hospitalización se registró el número de neutrófilos y temperatura en una sola medición al momento del ingreso, la cifra mínima de neutrófilos registrada es de 0 cels/mm₃ en un paciente con leucemia mieloblástica aguda y la máxima de 490 cels/mm₃ en un paciente con leucemia Linfoblástica Aguda , el promedio de la temperatura encontrada en los pacientes en ambos tipos de leucemia fue de 38.5 °C y un promedio de neutrófilos de 165 cels/mm₃

Se utilizaron distintos esquemas de antibióticos, se encontró la siguiente frecuencia: Cefalosporinas, dentro de este grupo de medicamentos las más utilizadas fueron las de tercera generación, la cefotaxima se utilizó en 80 eventos, ceftriaxona en 10 eventos y ceftazidima en 9 eventos, cefepime, cefalosporina de cuarta generación se administró en 9 casos, mientras que la cefalotina de primera generación solo se utilizó en 1 caso. Otro de los medicamentos más utilizados fue el aminoglucósido amikacina en 88 eventos. En los 122 eventos, el esquema más utilizado fue el de cefotaxima/amikacina, en 65 eventos, lo que corresponde a un 53 % de los casos. (Grafica VI.4) (Figura VI.6)

Además de las cefalosporinas y aminoglucósidos se utilizaron diversos medicamentos, entre los cuales se encuentran los siguientes: Dicloxacilina en 16 ocasiones, los carbapenems, como el imipenem en 8 ocasiones y el meropenem en 2, la Vancomicina se registró en 11 eventos , Fluconazol en 13 ocasiones, anfotericina en 2, metronidazol en 7 eventos, clindamicina en 7, Trimetoprim y Sulfametoxazol en 3 ocasiones, Claritormicina, Penicilina, Ciprofloxacino, linezolid y tigeciclina sólo en 1 evento, este último en un paciente de 15 años. (Grafica VI.5)

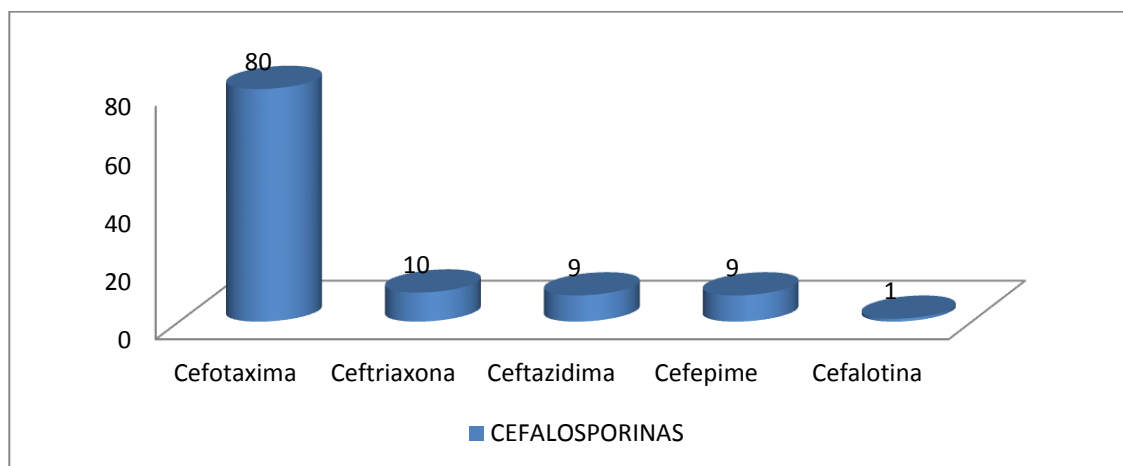
Gráfica VI.3 EVENTOS DE HOSPITALIZACIÓN



FUENTE: Cuestionario " Características epidemiológicas de los niños con leucemia con neutropenia y fiebre en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del año 2009 al 2014".

Gráfica VI. 3. Eventos de hospitalización, las barras azules corresponden al número de pacientes que presentaron eventos de neutropenia y fiebre, los números verticales corresponden a los eventos.

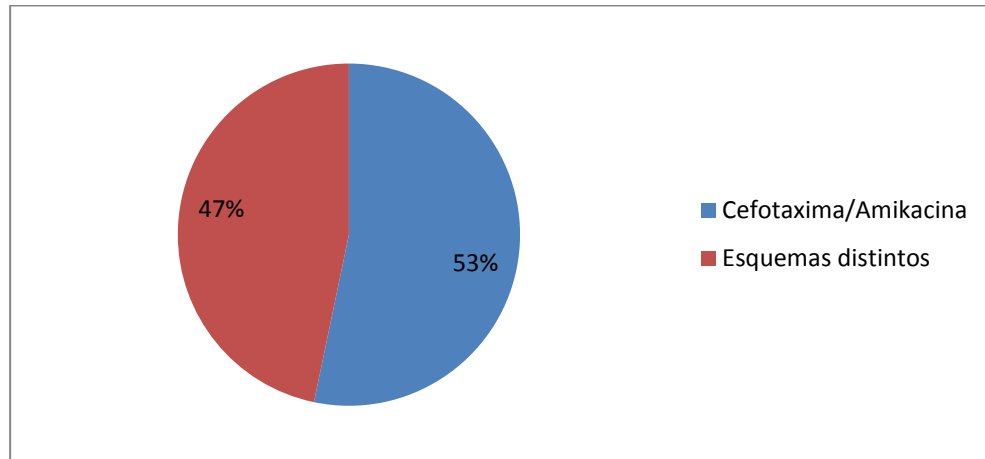
GRAFICA VI.4 FRECUENCIA DE EVENTOS EN LOS QUE SE ADMINISTRARON
CEFALOSPORINAS



FUENTE: Cuestionario " Características epidemiológicas de los niños con leucemia con neutropenia y fiebre en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del año 2009 al 2014".

Grafica VI.4. Se observa la frecuencia de las cefalosporinas utilizadas durante los 122 eventos de hospitalización durante los 5 años de estudio.

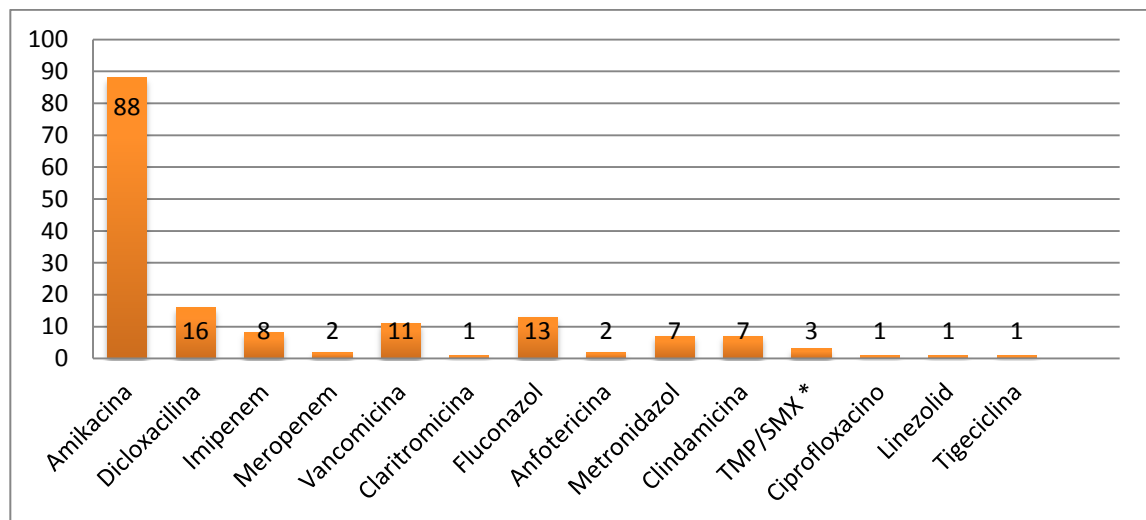
FIGURA VI.6 ESQUEMAS ADMINISTRADOS DURANTE LOS EVENTOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE



FUENTE: Cuestionario " Características epidemiológicas de los niños con leucemia con neutropenia y fiebre en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del año 2009 al 2014".

Figura VI.6 Se observa que de los 122 eventos de hospitalización registrados, el esquema de cefotaxima/amikacina.

GRAFICA VI.5 FRECUENCIA DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN LOS EVENTOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE



FUENTE: Cuestionario " Características epidemiológicas de los niños con leucemia con neutropenia y fiebre en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del año 2009 al 2014".

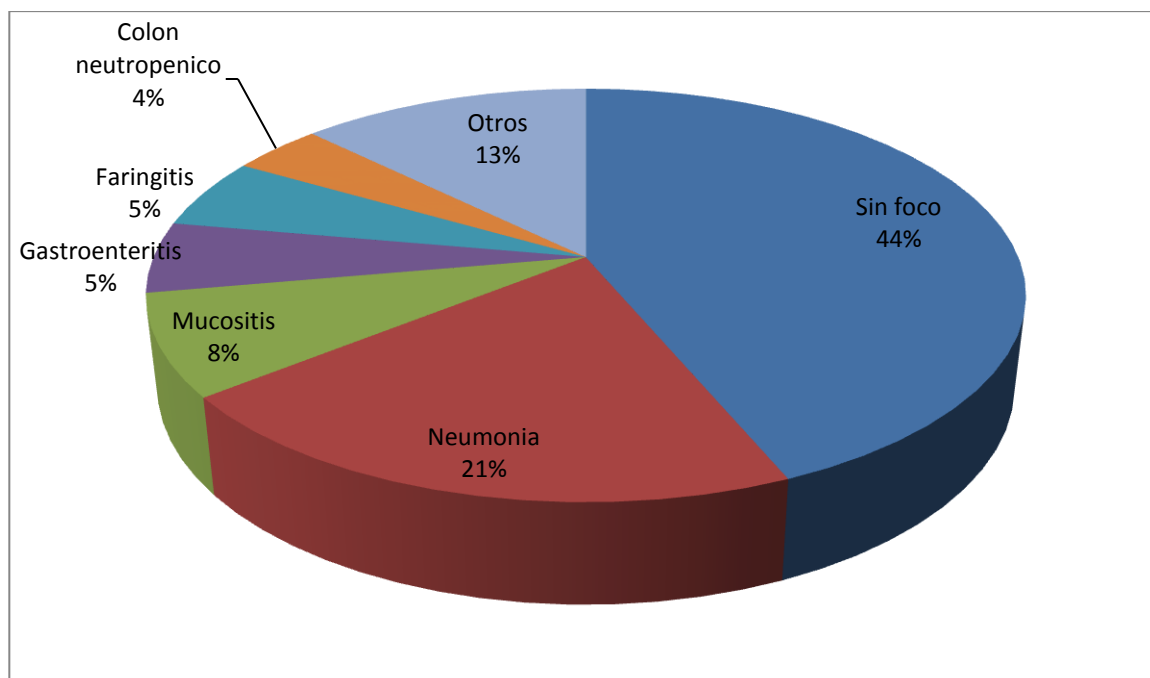
Gráfica VI.5 Se puede observar la frecuencia de los medicamentos utilizados en los 58 pacientes durante los 122 eventos registrados en los 5 años de estudio. *TMP/SMX: Trimetoprim con Sulfametoxazol.

Se documentó el sitio de infección diagnosticado durante el ingreso por neutropenia y fiebre en cada una de las hospitalizaciones, se encontró lo siguiente: en 55 ocasiones no se encontró ningún foco, en 26 eventos: neumonía, en 10 eventos : mucositis, 7 eventos de Gastroenteritis, Faringitis en 7 ocasiones, el resto corresponde a otros sitios como Otitis media, Infección de vías urinarias, Colon neutropénico, varicela, infección de tejidos blandos, infección de catéter central, candidiasis oral, pancreatitis y apendicitis. (Figura VI.7)

En los 122 eventos de hospitalización por neutropenia y fiebre para ambos tipos de leucemia, se tomaron solo cultivos en 44 ingresos, lo que corresponde a un 36% del total de los eventos. En total se tomaron 59 cultivos entre hemocultivos, urocultivos, coprocultivos y cultivos de punta de catéter. Se tomaron muestras de Hemocultivos en 33 eventos, de estos solo 7, lo que corresponde al 21% se reportaron como positivos, aislándose los siguientes gérmenes: *E. Coli Multirresistente* en 2 ocasiones, *Candida Albicans*: 1 ocasion, *S. Epidermidis*: 2 ocasiones, *Enterobacter Cloacae*: 1 ocasión, *Myroides spp*: 1 ocasión. Se tomaron muestras de urocultivos en 15 eventos, solo se aisló en una ocasión *S. Hominis*, el resto negativos, cultivo de punta de catéter en 4 ocasiones, todos positivos, se aisló *Klebsiella pneumoniae*, *S. epidermidis* , *E. faecalis*, *S. Haemolyticus*. Se tomaron 7 coprocultivos, 1 de ellos positivo, lo que corresponde para *Enterobacter aerogenes*, resto negativos. (Figura VI.8)(Figura VI.9)

El intervalo de tiempo entre la quimioterapia y la presencia de neutropenia y fiebre fue de 6 días para ambos tipos de leucemia.

FIGURA VI.7 SITIOS DE INFECCIÓN



FUENTE: Cuestionario " Características epidemiológicas de los niños con leucemia con neutropenia y fiebre en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del año 2009 al 2014".

Figura VI.7 Se observa los sitios de infección que se registraron durante cada una de las hospitalizaciones por neutropenia y fiebre.

FIGURA VI.8 GERMENES AISLADOS EN CULTIVOS

HEMOCULTIVO	UROCULTIVOS	PUNTA DE	COPROCULTIVO
Positivos 7 de 33 tomados: 21%	Positivos 1 de 15 tomados: 6%	CATETER Positivos 4 de 4 tomados: 100%	Positivo 1 de 7 tomados: 14%
<i>E.Coli</i> <i>Multirresistente</i>	<i>S. Hominis</i>	<i>Klebsiella</i> <i>Pneumoniae</i>	<i>Enterobacter</i> <i>aerogenes</i>
<i>Candida Albicans</i>		<i>S. epidermidis</i>	
<i>S.Epidermidis</i>		<i>E.faecalis</i>	
<i>Enterobacter</i> <i>Cloacae</i>		<i>S.Haemolyticus</i>	
<i>Myroides spp</i>			

FUENTE: Cuestionario " Características epidemiológicas de los niños con leucemia con neutropenia y fiebre en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del año 2009 al 2014".

Figura VI.8 Se observan los diferentes gérmenes aislados en los cultivos tomados en los eventos de neutropenia y fiebre.

FIGURA VI.9 GERMENES AISLADOS

BACTERIAS GRAM (+)	SITIO
<i>S. Epidermidis</i>	HEMOCULTIVO
<i>S. Hominis</i>	UROCULTIVO
<i>E. Faecalis</i>	PUNTA DE CATETER
<i>S. Haemolyticus</i>	PUNTA DE CATETER

BACTERIAS GRAM (-)	SITIO
<i>E. Coli Multirresistente</i>	HEMOCULTIVO
<i>E. Cloacae</i>	HEMOCULTIVO
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	PUNTA DE CATETER
<i>E. aerogenes</i>	COPROCULTIVO
<i>Myroides spp</i>	HEMOCULTIVO

HONGOS	SITIO
<i>Candida Albicans</i>	HEMOCULTIVO

FUENTE: Cuestionario " Características epidemiológicas de los niños con leucemia con neutropenia y fiebre en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del año 2009 al 2014".

Figura VI.9 Se observan los diferentes gérmenes aislados y los sitios en donde se encontraron.

VII. DISCUSION

La presencia de fiebre asociada a un conteo de neutrófilos bajos constituye una verdadera urgencia infectológica, 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.

En este estudio se encontró que en cuanto a los niños diagnosticados con leucemia de ambos tipos en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer, predomina el sexo masculino en un 55%, en comparación con el sexo femenino con un 45%, lo que coincide con la literatura, en donde se encuentra que la distribución por sexo en pacientes con este tipo de problema hemato-oncológico muestra un predominio masculino, con el 54.9% de los casos. (Secretaria de Salud, Junio 2011). De la población en estudio con el Diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda, se encontraron 30 pacientes de sexo masculino y 22 de sexo femenino, con Diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda se encontraron 2 pacientes de sexo masculino y 4 de sexo femenino.

Las leucemias agudas son los cánceres más frecuentes en menores de 15 años, representan alrededor del 40% de todas las neoplasias. Según la literatura se encuentra que la leucemia linfoblástica aguda es el tipo de leucemia más común entre niños de 2 a 15 años y representa cerca del 85% de los casos. La leucemia mieloblástica aguda constituye un poco más de 14%. En cuanto a la población estudiada se encontró que en nuestro medio hospitalario predomina la Leucemia Linfoblástica Aguda en comparación con la Leucemia Mieloblástica Aguda, predominando con un 90%.

En cuanto a la distribución de edad, en la literatura se encuentra que la mayor concentración se ubica en el grupo de 10 a 14 años, seguido por el grupo de 5 a 9 años, en nuestra población predominó la edad de 5.7 años a 7.1 años. La mitad de nuestra población pertenece a medio urbano, en algunas revisiones

se encuentra , que entre los factores de riesgo asociados para el desarrollo de cáncer, se encuentra en nivel socioeconómico medio-alto, exposición a productos químicos de los padres, destacando las exposiciones de tipo industrial del caucho, benceno y otros hidrocarburos.

La fase de tratamiento en la que se encontró mayor incidencia de casos de neutropenia y fiebre, fue la fase de mantenimiento, seguida de la fase de consolidación, encontrando en la literatura que los paciente con alto riesgo de presentar fiebre y neutropenia son los que se encuentran en inducción a la remisión y en consolidación, como se menciona en la guías clínicas *Infectious Diseases Society of America, IDSA 2011*.

Todos los pacientes de este estudio se consideraron como pacientes de alto riesgo por contar con los siguientes criterios: Neutropenia profunda (<100 cels/mm³), prolongada (> 7 días) o posterior a quimioterapia citotóxica, Alteraciones en la comorbilidad: Infiltrados pulmonares, alteraciones hemodinámicas, síntomas gastrointestinales, mucositis, cambios neurológicos, Tipo y estado de cáncer: Leucemia aguda, intensidad y tiempo de quimioterapia: inducción a la remisión.

El esquema de tratamiento más utilizado en los eventos por neutropenia y fiebre fue el de una cefalosporina y un aminoglucosido, en nuestro estudio, los medicamentos más utilizados fueron la cefotaxima, cefalosporina de 3era generación y la amikacina, de acuerdo a Santolaya et al, en pacientes con alto riesgo, se debe iniciar manejo con una cefalosporina con actividad *antipseudomonas* y un aminoglucósido, lo que coincide con la mayoría de los manejos registrados.

A todo paciente con neutropenia y fiebre se le deben realizar estudios, son útiles para presumir una etiología del episodio, considerar la intensidad y tiempo de duración de la neutropenia, según la literatura los agentes gramnegativos más

frecuentes son las enterobacterias y bacterias no fermentadoras y los gram positivos como *S.aureus*, *S. coagulasa negativa* y *enterococcus sp*, también se deben considerar, con una frecuencia menor, bacterias oportunistas, bacilos grampositivos y hongos. Lo indicado es que a todo paciente que ingresa con este diagnóstico se le tomen cultivos, hemocultivos y si el paciente cuenta con un foco aparente, tomar cultivo del sitio de infección. En el caso de nuestra población, sólo se tomó en un 36% de los ingresos hospitalarios por neutropenia y fiebre, menos de la mitad, con lo que se puede observar que no se está realizando un abordaje adecuado en el servicio de urgencias, lo que nos impide tener un mejor diagnóstico y manejo del paciente en esta condición.

La mayoría de las infecciones en pacientes con cáncer y neutropenia son causadas por especies de la microbiota endógena, seguida en frecuencia por algunos patógenos adquiridos en el medio hospitalario. En general en este tipo de pacientes son más frecuentes las infecciones bacterianas, aunque también presentan infecciones por hongos y virus. Los agentes etiológicos identificados en las bacteremias de los pacientes con episodios de neutropenia febril incluyen tanto grampositivos como gramnegativos; en la década de los 70 y principios de los 80, predominaban los bacilos gramnegativos, la frecuencia de las bacterias grampositivas aumentó marcadamente, a finales de los 90, se reportó similar incidencia entre las infecciones causadas por gramnegativos y grampositivos. En nuestro estudio, se encontraron bacterias grampositivas y gramnegativas, así como presencia de *candida albicans* en un cultivo, predominaron los gérmenes gramnegativos lo que coincide con la literatura. En el lugar en donde se aislaron más gérmenes fue en los cultivos de catéter central, en dónde se aislaron bacterias grampositivas y gramnegativas en igual proporción, como la *Klebsiella pneumoniae*, *E. cloacae* y los grampositivos *S.epidermidis*, *S. Haemolyticus* y *E. Faecalis*.

En la mayoría de los pacientes estudiados, no se encontró foco aparente, lo que corresponde a un 44% de los eventos, De acuerdo a la literatura los sitios de

infección más comunes en estos pacientes corresponden a infecciones de vías respiratorias inferiores y superiores, estas en menor proporción, infección de tejidos blandos como la mucositis, infecciones en el tracto gastrointestinal, colon neutropénico, lo que coincide con la información obtenida, en la que se encontró que las neumonías ocupan el 21% de las infecciones, seguida por mucositis, gastroenteritis, faringitis, entre otras.

Los pacientes con leucemia mieloblástica aguda presentan un promedio de 2.8 eventos durante los 5 años de estudio, mientras que los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda presentaron un promedio de 2 eventos durante el tiempo comentado. En cuanto a la literatura se ha encontrado que la frecuencia de eventos por neutropenia y fiebre en la leucemia linfoblástica aguda, que es el tipo de leucemia más común en niños, es de 6 eventos durante todo el tratamiento.

El intervalo de tiempo entre la quimioterapia y la presencia de neutropenia y fiebre fue de 6 días para ambos tipos de leucemia, lo que no corresponde a la literatura, en donde se comenta que el nadir de la neutropenia típicamente ocurre una o 2 semanas después de la administración de la quimioterapia y es en donde puede surgir la fiebre, lo que puede corresponder al primer signo de infección en los pacientes inmunocomprometidos. En todos los eventos se registró un promedio de temperatura de 38.5°C y un promedio de neutrófilos de 165 cels/mm₃.

VIII. CONCLUSIONES

1. En el Hospital de Especialidades del Niño y la mujer predomina la Leucemia Linfoblástica aguda en comparación con la Leucemia Mieloblástica aguda.
2. Predomina el sexo masculino.
3. Edad promedio de los pacientes con leucemia va de 5.7 a 7.1 años.
4. Nuestra población tiene igual proporción de habitantes en zona rural y zona urbana.
5. Todos los pacientes en estudio son de alto riesgo de neutropenia y fiebre, por el tipo de cáncer.
6. En nuestro medio hospitalario se encontraron bacterias gram negativas en mayor proporción que el resto de los gérmenes.
7. No se realizan hemocultivos de manera rutinaria a todos los pacientes que ingresan con diagnóstico de neutropenia y fiebre.
8. El esquema antibiótico más utilizado es el de cefotaxima/amikacina.
9. La mayoría de los eventos de hospitalización por neutropenia y fiebre se encontraron sin foco aparente, la neumonía se encontró como el sitio de infección más reportado, seguido por las infecciones de tejidos blandos e infecciones gastrointestinales.
10. La fase de tratamiento en la que se reportaron más casos de neutropenia y fiebre es en la de mantenimiento, seguida por la de consolidación.
11. Los pacientes con leucemia mieloide aguda presentaron más eventos de neutropenia y fiebre durante el tiempo de estudio.
12. El tiempo promedio de intervalo entre la quimioterapia y el evento de neutropenia y fiebre es de 6 días.

LITERATURA CITADA

Bardossy AC, Petiti HG, Safar NL, Zlocowski JC, Zárate AH. 2011, Neutropenia Febril:agents etiológicos y respuesta a terapia empírica en el Hospital Privado SA – Centro Médico de Córdoba durante 2006-2007, Rev Experiencia Medica. 29 (1):

Campbell M. 2005. Desarrollo de la Oncología pediátrica en Chile. Rev Chil Pediatr; 2: 718

D.Young S., Feld.R., 1999 Fiebre asociada a neutropenia inducida por quimioterapia: revisión de las actualidades terapéuticas Enf Infecciosas y Microbiol 19, (2):15

Dufort G 2009 Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril Arch Pediatr Urug 80 (1): 37

Freifeld et al, 2010 Guía Clínica para el uso de agentes antimicrobianos en pacientes con cáncer con neutropenia y fiebre, IDSA, Clin Infect Dis. 2011;52 (4)

Hospital Infantil de México “Federico Gómez”. 2011 Guía para el manejo de Neutropenia asociada en fiebre en paciente con cáncer después de quimioterapia

Lopez. H.M.,Herrera A.W., Sibaja N., L., Alvarez.V., J., 2010 Neutropenia febril de bajo riesgo en pacientes con leucemia aguda linfoblástica. Amikacina- ceftriaxona o fluoroquinolonas orales Med Int Mex 26 (3):219

López.P., López E. 2008 Neutropenia Febril en Pediatría Rev Asociación Colombiana de Infectología 12:1

Manterola A. et al 2004 Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer Anales Sist San Navarra 27 (Supl) 3 Pamplona

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

Martinez.M.L., Dávila. O.J. , Cajero. A.A., Gonzalez .P.M.R., 2008 Niños con cáncer, neutropenia y fiebre. Estudio de tres años en el Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo, en Aguascalientes, Rev de Enf Infecciosas en Pediatría. XXI (84)

Padrón P.N, Gra M.S. 2006 Infecciones en el paciente neutropénico con cáncer Rev Panam Infectol 8 (3):24

Paganini H, Aguirre C, Puppa G, Garbini C, Javier RG, Ensinck G, Febrile Neutropenia Study Group, et al. Prospective, multicentric scoring system to predict bacteremia in febrile neutropenic children with cancer. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago September 17-20, 2007, Abstract N° 2424.

Paganini H, Caccavo J, Aguirre C, Gómez S, Zubizarreta P. 2011 A scoring system to predict superinfections in febrile neutropenic children with cancer. Bol Med Hosp Infant Mex. 68: 40-7.

Paganini H, et al 2011 Diagnostico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología pediátrica, Rev. Chil de Infectología, 28 (Supl 1)

Paganini H., 2007 Enfoque clínico y tratamiento de los niños con neutropenia y fiebre Arch. Argent Pediatr 105(3):

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

Santolaya de P. M.E 2005 Consenso Manejo racional dl paciente con cáncer, neutropenia y fiebre Rev Chil Infect 22 (Supl 2);S79

Secretaria de Salud, Junio 2011. Perfil Epidemiologico del Cáncer en Niños y Adolescentes en México

Tager FM, Zolezzi RP, Folatre BI, Navarrete CM, Rojas PJ. 2006 Respiratory virus infections in children with acute lymphoblastic leukemia and febrile neutropenia: a prospective study. Rev Chil Infectol; 23: 118.

Viscoli C, Varnier O, Machetti M. 2005. Infection in patient with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. Clin Infect Dis 40: S240-S5.

APENDICE

Anexo 1. Cédula de recolección de datos: Características epidemiológicas en paciente con leucemia con neutropenia y fiebre en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del Estado de Querétaro del año 2009 al 2014

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL NIÑO Y LA MUJER DEL ESTADO DE QUERETARO

Nombre

Edad:

Género: M() F ()

Lugar de residencia:

Diagnóstico Oncológico:

Fase de tratamiento:

Fecha de última quimioterapia:

Evento con neutropenia y fiebre	Cuenta de Neutrófilos	Fiebre	Esquema Terapéutico	Sitio de Infección	Agente infeccioso aislado

Sitio de cultivo: