

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**MOISES EDUARDO ESTRADA GARCIA**

**Tesis**

**Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría  
Para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría  
Febrero 2015**



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas

## Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Moises Eduardo Estrada García

Carné Universitario No.: 100021455

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el trabajo de tesis "Predicción de riesgo infección bacteriana invasiva en niños con neutropenia febril y cáncer"

Que fue asesorado: Dr. Roger Arturo Gil Cordón

Y revisado por: Dr. Oscar Fernando Castañeda Orellana MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2015.

Guatemala, 04 de febrero de 2015

  
Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado

  
Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.  
Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

Guatemala, 28 de Agosto 2013

**Doctor**  
**Oscar Fernando Castañeda MSc**  
**Coordinador Docente Maestría de Pediatría**  
**Instituto Guatemalteco de Seguridad Social**  
**Presente.**

**Dr. Castañeda Orellana:**

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis titulado: “ **PREDICCIÓN DE RIEGO DE INFECCIÓN BACTERIANA INVASIVA EN NIÑOS CON NEUTROPENIA FEBRIL Y CÁNCER**”. Perteneciente Al Dr. Moisés Eduardo Estrada García; el cual ha sido revisado y aprobado para su presentación.

Sin otro particular, de usted deferentemente.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

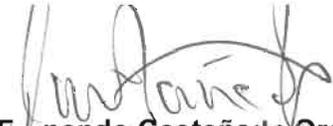
Dr. Roger Arturo Gil Cordon  
Infectólogo - Pediatra  
C.P. No. 8.667

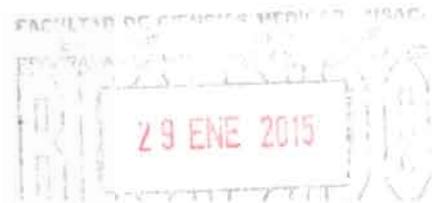
**Dr. Roger Arturo Gil Córdón**  
**Pediatra**  
**Instituto Guatemalteco de Seguridad Social**  
**Asesor de Tesis**

Guatemala, 28 de Agosto 2013

Doctor  
Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc  
Coordinador General  
Programa de Especialidades Médicas  
Escuela de Estudios de Postgrado USAC  
Presente.



  
Dr. Oscar Fernando Castañeda Orellana MSc  
Coordinador Docente Maestría de Pediatría  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
Revisor de Tesis



Dr. Oscar F. Castañeda Orellana MSc  
MEDICO PEDIATRA  
COLEGIADO No. 6,482

Sin otro particular, de usted deferentemente.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



  
Dr. Oscar Fernando Castañeda Orellana MSc  
Coordinador Docente Maestría de Pediatría  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
Revisor de Tesis

Dr. Oscar F. Castañeda Orellana MSc  
MEDICO PEDIATRA  
COLEGIADO No. 6,482

Guatemala, 28 de Agosto 2013

**Doctor  
Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc  
Coordinador General  
Programa de Especialidades Médicas  
Escuela de Estudios de Postgrado USAC  
Presente.**

Dr. Ruiz Cruz:

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis titulado: **“PREDICCIÓN DE RIEGO DE INFECCIÓN BACTERIANA INVASIVA EN NIÑOS CON NEUTROPENIA FEBRIL Y CÁNCER”**. Perteneciente al Dr. Moisés Eduardo Estrada García; el cual ha sido revisado y aprobado para su presentación.

Sin otro particular, de usted deferentemente.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

**Dr. Oscar Fernando Castañeda Orellana MSc  
Coordinador Docente Maestría de Pediatría  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
Revisor de Tesis**

Guatemala, 28 de Agosto 2013

**Doctor**  
**Oscar Fernando Castañeda MSc**  
**Coordinador Docente Maestría de Pediatría**  
**Instituto Guatemalteco de Seguridad Social**  
**Presente.**

**Dr. Castañeda Orellana:**

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis titulado: “ **PREDICCIÓN DE RIEGO DE INFECCIÓN BACTERIANA INVASIVA EN NIÑOS CON NEUTROPENIA FEBRIL Y CÁNCER**”. Pertenciente Al Dr. Moisés Eduardo Estrada García; el cual ha sido revisado y aprobado para su presentación.

Sin otro particular, de usted deferentemente.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

**Dr. Roger Arturo Gil Cerdón**  
**Pediatra**  
**Instituto Guatemalteco de Seguridad Social**  
**Asesor de Tesis**

## INDICE

	Pagina.
INDICE DE TABLAS	i
INDICE DE GRAFICAS	ii
RESUMEN	iii
I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	3
2.1 Contextualización de área de estudio	3
2.2 Definición	3
2.2.1 Infección bacteriana en niños con cáncer, neutropenia y fiebre.	3
2.2.2. Etiología de la infección en niños con cáncer, neutropenia y fiebre.	5
2.2.3. Patógenos más frecuentes.	6
2.2.4 Evaluación inicial del niño con cáncer, neutropenia y fiebre.	8
2.2.5 Grupos de riesgo	8
2.2.6 Examen físico	9
2.2.7 Mortalidad durante el episodio de neutropenia febril	12
2.2.8 Tratamiento.	13
III. OBJETIVOS	15
IV. METODOLOGIA	16
4.1 Tipo de estudio	16
4.2 Unidad de análisis	16
4.3 Población y muestra	16
4.4 Criterios	16
4.5 Variables	16
4.6 Operacionalización de variables	17
4.7 Técnicas, procedimiento e instrumentos utilizados en la recolección De datos	21
4.8 Plan de procesamiento de datos y análisis de datos	21

4.9	Recolección de información.	22
4.10	Instrumento de recolección de datos	22
4.11	Alcances	22
4.12	Limites	22
4.13	Aspectos éticos de la investigación	22
V.	RESULTADOS	24
VI.	DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS	29
6.1	CONCLUSIONES	32
6.2	RECOMENDACIONES	33
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	34
VIII.	ANEXOS	37

INDICE DE TABLAS	Página
Tabla No.1 Edad de los pacientes	24
Tabla No. 2 Genero de los pacientes	24
Tabla No. 3 Tipo de cáncer	24
Tabla No. 5 Rango de temperatura	26
Tabla No. 6 Localización de de la infección más frecuente	26
Tabla No. 7 Primer esquema de antibióticos	27
Tabla No. 8 Segundo esquema de antibióticos	27
Tabla No. 9 Agentes etiológicos aislados mediante cultivos	28
Tabla No. 10 Factores de riesgo para infección bacteriana invasiva	28
Tabla No. 11 Escala de predicción para riesgo de infección bacteriana invasiva en niños con cáncer y neutropenia febril.	28

INDICE DE GRAFICAS

Página

Grafico No1. Valores predictivos de riesgo infección

25

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Predicción de riesgo de infección bacteriana invasiva en niños con cáncer, neutropenia y fiebre. **METODOLOGIA:** Estudio realizado en el Hospital General de Enfermedades, Departamento de Pediatría, durante el periodo comprendido, de 1 Enero 2011 a 31 julio 2013, se presenta un estudio analítico, prospectivo de corte transversal observacional, donde se tomo en cuenta a los niños ingresados en el servicio de hematología y oncología, cuidados intermedios y cuidados intensivos, que cumplieran con los criterios de inclusión. **ANALISIS:** En base a los resultados obtenidos que determinan el riesgo de infección bacteriana invasiva, ya que al establecer de manera temprana los factores predictivos de infección en el paciente con neutropenia y fiebre, depende su pronóstico y evaluación temprana para evitar complicaciones. Las infecciones en niños con cáncer, neutropenia y fiebre son muy frecuentes dada las alteraciones inmunológicas humorales y celulares que se presentan, en el servicio de hematología oncología del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades se detectan aproximadamente un total de 5 pacientes nuevos al año, de los pacientes conocidos en el servicio el 75% tienen diagnostico de leucemia y un 10% con diagnostico de tumor solido; **RESULTADOS:** para el estudio se obtuvo una muestra de 69 pacientes oncológicos de los cuales el 72% con diagnostico de leucemia linfocitica aguda, 27% leucemia mielocitica, distribuidos de la siguiente manera: masculino 42%, femenino 58%, se obtuvo que el 55% de los pacientes presento neutropenia severa, asociado a PCR positiva y fiebre de 38 -39c por más de 10 días, trombocitopenia en 71%, a pesar que todos los pacientes tuvieron una presión arterial por arriba del cincuenta percentil para la edad, estos datos condicionaron un 48% de riesgo de infección bacteriana invasiva; además el sitio de localización más frecuente es el foco pulmonar con 36%, seguido del foco urinario con 30%; se documentaron cuatro pacientes con cultivos positivos para klebsiella pneumonie, E. Coli, y cándida albicans, tres de ellos requiriendo ventilación mecánica y uso de un tercer esquema de antibiótico, se documento una mortalidad de 5.8% de niños que fueron tomados en el estudio. **CONCLUSIONES:** Evaluar de manera temprana los riesgos predictivos de infección bacteriana invasiva en los niños con cáncer y neutropenia febril, para el inicio temprano de tratamiento de cobertura antibiótica de primera línea y así disminuir el riesgo de sepsis, número de días de estancia y mortalidad.

## I. INTRODUCCION

La fiebre y la neutropenia en pacientes con cáncer han sido consideradas una emergencia médica que requiere rápida evaluación con el paciente internado. Estudios recientes demostraron que estos pacientes constituyen un grupo heterogéneo, con diferentes riesgos de predisposición a infecciones bacterianas invasivas. La infección en el huésped inmunocomprometido supone una situación clínica de gravedad por su alta morbi mortalidad y es una de las complicaciones más frecuentes del paciente con cáncer. En los pacientes tratados con quimioterapia el riesgo de infección depende fundamentalmente de la duración e intensidad de la neutropenia.

Los factores de riesgo en cada paciente hacen que este problema se presente con mayor frecuencia, por eso es importante el conocimiento de la neutropenia y fiebre como factor que orienta a la infección en el paciente con cáncer.

La neutropenia es el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 1200 cel/m<sup>3</sup>. Se puede clasificar: neutropenia leve (<1000-1500), neutropenia moderada (<500 -1000), neutropenia grave (<500). Entre las causas producción disminuida de la médula, destrucción creciente, marginalización y secuestro. La neutropenia en pacientes oncológicos es una complicación frecuente de la quimioterapia y primera manifestación potencialmente letal<sup>2, 7,9</sup>.

Además otros factores que favorecen las infecciones se menciona el tipo de cáncer (hematológico 35.1% vs sólido 56.1%). Efectos de la quimioterapia sobre las mucosas, alteración de la inmunidad humoral y celular, etapa de quimioterapia (inducción, intensificación). Los datos clínicos sugestivos de infección en estos pacientes son pocos y en ocasiones pueden estar ausentes, la fiebre es el dato principal para la sospecha de un proceso infeccioso al tener rangos de riesgo <37c (17.5%), 37-38c (22.8%), 38-39c (47.4%)<sup>3,5</sup>.

Para valorar los factores que favorecen la infección invasiva se evalúan los antecedentes, la historia clínica del paciente, la exploración física, al evaluar la presión arterial de ingreso el riesgo de infección en pacientes con hipotensión es de 80%, con presión normal 6%, en hipertensión 8.8%, alteración de la piel y mucosa, entre los hallazgos de laboratorio: neutrófilos menores de 100/mm<sup>3</sup>, plaquetas < 50.000/m<sup>3</sup>, proteína C reactiva > 90mg/l<sup>8, 12</sup>.

El ámbito geográfico en donde se realizó el estudio es el servicio de hematología oncológica, cuidados intermedios y cuidados intensivos del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades.

La población a estudio incluyó a los pacientes con las siguientes características: niños menores de 15 años, con cáncer, neutropenia y fiebre internados en el servicio de hematología oncológica, cuidados intermedios y cuidados intensivos del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades durante el periodo de enero 2012 y julio 2013.

La estrategia para la obtención de datos fue observación sistemática y traslado de información de expediente clínico a hoja de recolección de datos, cual presenta datos generales, del paciente, tipo de cáncer, sitio de localización de infección, el agente etiológico aislado, valores de temperatura, PCR, plaquetas, neutrofilos valor, percentil de presión arterial, antibióticos utilizados. Por lo tanto los datos obtenidos se analizaron mediante estadística de porcentajes, frecuencias y valores predictivos, mediante aplicación estadística de riesgo relativo y tablas.

## II. ANTECEDENTES

### 2.1. CONTEXTUALIZACION AREA DE ESTUDIO

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social – Hospital General de enfermedades; Departamento de pediatría.

Ubicado en 7calle zona 9, ciudad de Guatemala.

El área de pediatría cuenta con un área de emergencia, área de hidratación, observación, encamamiento de pediatría general, así como área de cuidados intermedios, cuidados intensivos, encamamiento para el servicio de hematología y oncología, consulta externa, área de cirugía pediátrica.

En la consulta externa del servicio de hematología y oncología se realizan los ingresos de los pacientes programados para continuar tratamiento de quimioterapia ya sea inducción o remisión, recaída, estos pacientes pasan directamente al encamamiento ubicado en el cuarto nivel del edificio, donde permanecen hospitalizados. Se ingresan un aproximado de 4 pacientes por semana.

### 2.2. DEFINICIONES

#### 2.2.1. Infección Bacteriana en niños con cáncer, Neutropenia y Fiebre

La actitud al enfrentarnos ante un paciente oncológico que presenta neutropenia y fiebre a sufrido cambios importantes en los últimos años. Por un lado, en el avance de los métodos diagnósticos, de la microbiología, el desarrollo de nuevos y más eficaces antibióticos y el mejor conocimiento de los factores de riesgo en cada paciente, permite el desarrollo de un tratamiento más individualizado, pero por otro lado, la utilización de terapéuticas con un mayor riesgo de inmunodepresión y más invasivas, así como el progresivo desarrollo de resistencias a los antimicrobianos clásicos, hacen que este problema se presente con mayor frecuencia. El conocimiento de la neutropenia como el factor que más frecuentemente predispone a la infección en el paciente con cáncer, fue por primera vez reconocido en los años 60<sup>1</sup>. La concurrencia de otros factores como son: la alteración de barreras mucocutáneas (tanto por el propio efecto invasor del tumor, como por los tratamientos, toxicidad en forma de mucositis y utilización de catéteres vasculares, la exposición a patógenos hospitalarios y la alteración de otros mecanismos del sistema inmune celular o

humoral, aumenta este riesgo y agrava el pronóstico<sup>2</sup>. Entre el 48 y 60% de los pacientes neutropénicos que inician un síndrome febril sufren una infección y hasta el 20% de aquellos con recuento de neutrófilos menor de 500 presentan bacteriemia<sup>3</sup>.

En pacientes con cáncer, las alteraciones de la respuesta inmunológica a la infección son consecuencia de varios factores que actúan en forma concomitante o secuencial. Sin duda, la enfermedad subyacente y las terapias médicas ejercen un papel fundamental. De hecho, muchos de los tratamientos que se utilizan en la actualidad favorecen el crecimiento de microorganismos que con anterioridad se consideraban no patógenos o saprófitos. Se sabe que la capacidad de un determinado germen para ocasionar enfermedad no sólo es consecuencia de su propia virulencia sino también de la competencia inmunológica del huésped y de la integridad de las barreras inmunitarias. En la medida en que se introducen nuevos tratamientos para el cáncer, la evolución del perfil epidemiológico y microbiológico de las infecciones en pacientes con esta afección motiva nuevos desafíos para el especialista en enfermedades infecciosas<sup>1</sup>.

Los pacientes con neutropenia febril secundaria a una neoplasia sólida o hematológica tienen con frecuencia una infección oculta o establecida, con una bacteriemia documentada en el 20% de los casos, se ha observado que los niños que presentan tumor sólido presentan un 56.1% y tumor hematológico un 35.1% de riesgo de infección bacteriana, los efectos de la quimioterapia sobre las mucosas, alteración de la inmunidad humoral y celular, etapa de quimioterapia (inducción, intensificación). La neutropenia continua siendo el factor de riesgo de infección aislado más importante en pacientes con cáncer; Debido a la alta posibilidad de infección en estos pacientes, aun en ausencia de signos o síntomas, y por la probabilidad de progresar rápidamente a una sepsis grave, la presencia de fiebre en un paciente con neutropenia debe hacernos iniciar con rapidez un tratamiento antibiótico empírico. Hasta ahora, el ingreso del paciente y la instauración de un tratamiento antibiótico intravenoso de amplio espectro ha sido la pauta habitual, gracias al desarrollo de herramientas, como nuevos marcadores de respuesta inflamatoria y modelos de predicción de riesgo, actualmente se pueden identificar los episodios de bajo riesgo que permiten ser manejados precozmente de forma ambulatoria con el beneficio que esto conlleva no sólo a nivel económico sino para el paciente<sup>3</sup>.

La neutropenia febril es una entidad común en el manejo de personas afectadas con enfermedades hematológicas. Es definida como un conteo absoluto de neutrófilos  $< 1000/\text{ml}$ , siendo  $500/\text{mL}$  de alto riesgo para el desarrollo de infecciones. La mayor posibilidad de infección se presenta en aquellos con neutropenia severa o profunda, definida como el conteo absoluto de neutrófilos  $100/\text{ml}$ . Su duración también es otro factor importante asociado con el riesgo de infecciones severas en inmunocomprometidos. Por otro lado, se define fiebre como la temperatura oral  $> 38,3^\circ \text{C}$  en ausencia de causas ambientales obvias; o de  $38.0^\circ \text{C}$  por al menos una hora. Entre el 30-60% de pacientes neutropénicos que presentan fiebre, se les detecta una infección establecida u oculta<sup>4</sup>.

Así, la fiebre es la principal y, algunas veces, la única manifestación de infecciones severas en estos pacientes. Numerosos patrones de fiebre han sido asociados con varias enfermedades infecciosas y no infecciosas, pero no existen patrones patognomónicos ni tampoco algún grado de fiebre claramente asociado con infecciones específicas en pacientes inmunocomprometidos. Además, quienes están profundamente inmunocomprometidos pueden, aunque rara vez, estar afebriles y presentar infecciones locales serias o sistémicas<sup>5</sup>. La fiebre también puede estar suprimida o disminuida por agentes inmunosupresores que sean parte del régimen terapéutico, especialmente los esteroides suprarrenales y drogas antiinflamatorias no esteroideas. Sin embargo, los pacientes con infección usualmente tienen fiebre a pesar del uso de éstos agentes. Una de las decisiones más importantes con respecto al paciente inmunocomprometido es determinar si la fiebre requiere una evaluación urgente con rápida instauración de terapia antimicrobiana empírica.

En general, el manejo de la neutropenia febril ha mejorado dramáticamente la sobrevivencia de estos pacientes, con una mortalidad atribuible a infecciones bacterianas, de 90% en la década de los sesentas a menos del 10% en los noventas<sup>6</sup>.

#### 2.2.2. Etiología de la infección en pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre.

Durante la década del ochenta se produjo un viraje internacional perfectamente documentado de patógenos predominantemente gramnegativos a gérmenes grampositivos, que resultaron los más frecuentes en muchos hospitales. Los motivos de este cambio se desconocen. El tratamiento del cáncer es actualmente más agresivo y se asocia con mucositis y con diarrea más graves y, por ende, con mayor riesgo de infección por flora oral

residente grampositiva. Asimismo, cada vez es más común la colocación de catéteres intravenosos, fenómeno que podría explicar el incremento en la frecuencia de infecciones por estafilococo<sup>7</sup>. Muy recientemente, sin embargo, surgieron indicios de que el perfil está cambiando nuevamente. Por ejemplo, Haupt y col. mostraron un incremento del 3.4% por año en la incidencia de septicemia por gramnegativos entre niños tratados por tumores sólidos, desde 1985 a 1996<sup>8</sup>. Asimismo, en otra investigación se observó un aumento en la frecuencia de infecciones por gérmenes gramnegativos entre pacientes con septicemia de inicio tardío después del trasplante de médula ósea<sup>9</sup>. Por su parte, Gaytán-Martínez y col. observaron que E. coli era el germen más comúnmente aislado durante los episodios de septicemia primaria en pacientes con cáncer y neutropenia febril<sup>10</sup>. Por último, en el trabajo más reciente se registró un incremento en el índice de septicemia asociada con episodios febriles y neutropenia (del 23% al 28%) y un aumento en la proporción de bacteriemias por gramnegativos (de 6.5% a 12%). Por el momento se desconoce si la tendencia observada en estos últimos tiempos es atribuible a un descenso en el uso profiláctico de quinolonas o al incremento en la resistencia a dichos antibióticos. Asimismo, es demasiado pronto para saber si este nuevo perfil epidemiológico se mantendrá en el tiempo. Sin embargo, no cabe duda de que la participación de los organismos gramnegativos no ha desaparecido y que es importante que la terapia antibiótica los cubra, no sólo en virtud de su virulencia sino también porque aún son causa de la mayor parte de las infecciones si se consideran las infecciones no bacteriémicas<sup>11</sup>.

### 2.2.3 Patógenos más frecuentes

La fuente de infección es frecuentemente la propia flora endógena, bacterias que residen en orofaringe, tracto gastrointestinal y piel. No existe una mayor predisposición a infecciones virales y parasitarias, y las infecciones fúngicas aparecen tras tratamientos prolongados con antibióticos, esteroides, neutropenia prolongada, catéteres centrales, nutrición parenteral y pacientes inmunosupresos<sup>7</sup>.

### 2.2.4 Bacterias

La infección por bacterias ocurre en el 85-95% de los casos.

#### Cocos Gram-positivos

Actualmente suponen el 60% de las bacteriemias documentadas, tras el aumento de su incidencia en los años 80-90. Causas relacionadas con este fenómeno son la pronta

utilización de antibióticos frente a gram-negativos, el uso profiláctico de quinolonas y las infecciones por estafilococo asociadas a catéter. Estafilococo coagulasa-negativo, principalmente *S. epidermidis*. Representan la causa más frecuente en bacteriemias e infecciones de catéteres. Estafilococo coagulasa-positivo: *S. aureus*. Producen infecciones graves con riesgo de shock séptico. Estreptococo beta-hemolítico del grupo A y Estreptococo viridans (habitual en la flora orofaríngea). Enterococos: principalmente *E. faecalis*. Constituyen la flora normal del TGI y producen infecciones intra-abdominales y urinarias. Bacilos aerobios gram-negativos Producen el 30% de las bacteriemias y los microorganismos más frecuentes son: *E. coli*, *Klebsiella Pneumonie*, *Pseudomonas aeruginosa*. Se observa un incremento en *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* y *Serratia marcescens*.

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).

#### Anaerobios

Producen menos del 5% de las infecciones. Los más frecuentes son: *Bacterioides fragilis* y *Clostridium spp.* pertenecen a la flora normal del TGI.

#### Hongos

La infección por hongos ocurre con mayor probabilidad tras tratamiento antibiótico de amplio espectro y/o esteroides, y en casos de neutropenia prolongada o inmunodepresión celular. También son factores de riesgo los catéteres venosos centrales y la nutrición parenteral. Los hongos más frecuentes son: *Cándida spp.* (*C. albicans* y *C. tropicalis*). La infección va asociada a catéteres vasculares y puede limitarse a superficies (orofaringe, esófago), o producir infecciones profundas. La introducción de fluconazol y otros azoles ha condicionado la selección de *Cándida no albicans* resistentes (*C. Krusei*, *C. lusitaniae*). *Aspergillus spp.* (*A. Fumigatus*, *A. flavus*): la aspergilosis invasiva supone una complicación de gran severidad; la vía de entrada es aérea. Se debe sospechar aspergilosis pulmonar en presencia de dolor pleurítico, hemoptisis y derrame pleural o infiltrado pulmonar localizado. Son menos frecuentes las infecciones por: *Trichosporum*, *Fusarium*, *Rizopus*.

## Virus

Son poco frecuentes las infecciones por virus. Se asocian preferentemente a situaciones de inmunodepresión celular en pacientes con linfomas y leucemias. Los virus más frecuentes son: virus respiratorios: adenovirus, virus sincitial respiratorio, parainfluenza, influenza A y B, rinovirus; y herpes virus: HVS, VZV, CMV, EBV.

La aparición de organismos infrecuentes como patógenos es un hecho a destacar en muchas instituciones. En particular, se han referido un incremento en la incidencia de infecciones atribuibles a enterococo sensible y resistente a vancomicina en otros países y a microorganismos gramnegativos productores de betalactamasas con espectro extendido en pacientes con cáncer. También se refirió un incremento en la incidencia de infección por *S. maltophilia* en enfermos tratados con antibióticos de amplio espectro. La vigilancia meticulosa y continua es imprescindible para detectar estos cambios y actuar apropiadamente<sup>12</sup>.

### 2.2.4 Evaluación inicial del paciente con cáncer, neutropenia febril

La evaluación inicial del paciente neutropénico febril debe empezar con un buen interrogatorio, para obtener información sobre el estado del cáncer subyacente, así como la naturaleza, ciclo y curso de quimioterapia recibida. Además, es de suprema importancia establecer si el paciente está recibiendo, profiláctica o empíricamente, antibióticos, esteroides suprarrenales, agentes inmunosupresores (Ej., ciclosporina, tacrolimus), factores estimulantes de colonia (Ej., G-CSF, GM-CSF). 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)<sup>1</sup>.

### 2.2.5 GRUPOS DE RIESGO

#### Alto riesgo

Presentan complicaciones en más del 30% de los casos.

1. Pacientes ingresados en el momento de desarrollar la Neutropenia Febril (generalmente pacientes con tumor hematológico y trasplante de médula ósea).
2. Pacientes ambulatorios con comorbilidad (hipotensión, disfunción orgánica, alteración mental, sangrado incontrolado)
3. Pacientes ambulatorios con neoplasia en progresión.

## Bajo riesgo

Presentan complicaciones el 5% de los casos. Representan el 40% de todas las Neutropenias Febriles y el 60-70% de los pacientes ambulatorios.

4. Pacientes ambulatorios sin comorbilidad y neoplasia controlada.<sup>7</sup>

### 2.2.6. Examen físico

Es preciso hacerlo al inicio y repetir el examen diariamente mientras dure la neutropenia. Una de las características del paciente con neutropenia febril es la ausencia de hallazgos físicos (aparte de la fiebre) o su presencia en grado mínimo. 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<sup>13</sup>.

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 (ej. Ectima gangrenoso por *Pseudomona aeruginosa*). Cavity oral, orofaringe y senos paranasales: presencia de mucositis, gingivostomatitis, aftas (riesgo de infección por *Streptococo viridans*, anaerobios o hongos). 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* (incluir palpación). Perineo y región perianal: son localizaciones de potenciales fuentes de infección por aerobios gram negativos y anaerobios.

Exploración neurológica y fondo de ojo: considerar una endoftalmitis candidiásica en pacientes fungémicos con catéteres venosos centrales si presentan visión borrosa o escotomas.<sup>4</sup>

Al menos dos muestras de hemocultivos para bacterias y hongos deben ser tomados en todos los pacientes. Si el paciente tiene un catéter endovenoso, al menos una muestra debe ser tomada a través del catéter y otra de sangre periférica. Para pacientes con catéteres multilumen, un cultivo debe ser obtenido de cada lumen, identificándolo claramente en la botella del cultivo. La detección de bacteremia se logra solamente entre el 19-40% de los

pacientes neutropénicos febriles. El examen simple de orina puede ser de utilidad, pero debido a la ausencia de granulocitos, el examen microscópico de la orina puede ser normal en presencia de infección del tracto urinario. El urocultivo está indicado si el paciente presenta síntomas o signos de infección, catéter urinario o uroanálisis anormal.

La mayoría de los pacientes con neutropenia febril presentan radiografía de tórax normal. No obstante, la realización de una radiografía de tórax es conveniente aún en ausencia de síntomas respiratorios, pues sirve como línea de base para comparar con próximos estudios radiológicos. El examen de líquido cefalorraquídeo no es recomendado como un procedimiento de rutina, pero puede ser considerado si la infección del sistema nervioso central es sospechada, recordando que la inflamación meníngea y la pleocitosis pueden estar ausentes en pacientes neutropénicos con meningitis. Adicionalmente, la hematología completa, pruebas de funcionalismo hepático y renal deben ser obtenidos como parte del plan de cuidado y vigilancia de toxicidad por drogas. En presencia de diarrea, las heces deben ser examinadas para toxinas de *C. difficile* y enteropatógenos.

Es importante mencionar, que los fluidos o sitios accesibles con infección potencial deben ser aspirados o biopsiados si es posible, aplicándoles a las muestras obtenidas coloraciones específicas para bacterias, microbacterias y hongos. Las infecciones de partes blandas, las relacionadas a catéteres, las infecciones urinarias y la bacteremia, tienden a ser las infecciones más comúnmente encontradas en pacientes neutropénicos febriles.<sup>2, 7, 14</sup>

Algunos clínicos creen que en ausencia de un foco identificable de infección, la fiebre observada dentro de las seis horas de la administración de un hemoderivado, es poco probable que sea de origen infeccioso. A pesar de esto y debido a las dificultades diagnósticas, los episodios febriles que sean temporalmente asociados con la administración de hemoderivados o con la administración de antineoplásicos, deben ser considerados potencialmente infecciosos y tratados como tal.

Los enfermos con cáncer, neutropenia febril en 4 grupos según el estado de su patología subyacente y morbilidad en el primer día de fiebre. Los pacientes de 3 de 4 grupos se consideran con riesgo alto de sufrir complicaciones mayores y de requerir internación. Entre ellos se incluyen aquellos sometidos a tratamiento por cáncer; los enfermos ambulatorios con patologías subyacentes con síntomas importantes tales como dolor, náuseas y signos de hipovolemia e individuos no internados sin control adecuado de la enfermedad de base.

El cuarto grupo consiste en pacientes con fiebre no complicada y neutropenia pero con posibilidad de presentar pocas complicaciones.

En cualquier caso, todos los sistemas de clasificación hacen hincapié en la importancia del monitoreo frecuente y en la estricta vigilancia durante el período de neutropenia, en pro de lograr una evolución exitosa. Los parámetros de laboratorio, inclusive la determinación de la proteína C-reactiva representan mediciones alternativas para predecir el riesgo de complicaciones médicas graves y la evolución del paciente. Algunos de los factores asociados con bajo riesgo de complicaciones médicas en enfermos con neutropenia febril incluyen la edad por encima del año o por debajo de los 65; la ausencia de complicaciones médicas mayores; la falta de dolor grave o mucositis; la enfermedad de base controlada y conocida; la ausencia de signos de neumonía, sepsis o infección del sistema nervioso central; la falta de infección relacionada con el catéter; la proteína C-reactiva no elevada; la corta duración de la neutropenia; la anemia de bajo grado; y la condición social y logística del paciente, entre otros parámetros.

De acuerdo a las variables asociadas con riesgo de infección bacteriana invasiva es muy importante conocer que el signo principal en estos pacientes es la fiebre (ya sea como manifestación clínica de la enfermedad oncológica o como parte de una complicación secundaria), a causa de lisis tumoral o por la adquisición de infección secundaria a su compromiso inmunológico. La enfermedad oncológica puede condicionar por sí misma compromiso inmunológico y ocasionar a su vez predisposición para sufrir infecciones oportunistas. Por lo anterior el paciente con fiebre debe considerarse infectado hasta no demostrar lo contrario y esto justifica la búsqueda del agente causal y el seguimiento clínico ya sea intrahospitalario o extrahospitalario para el manejo adecuado de antibióticos.

Otro de los factores que intervienen en la aparición de infecciones en pacientes neutropénicos es 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.

Los pacientes con neutropenia y fiebre no son un grupo homogéneo y, por lo tanto, no tienen el mismo riesgo de desarrollar infecciones o complicaciones serias, como la muerte durante el episodio febril. Las observaciones iniciales sobre este hecho fueron dadas por las cifras de

neutrófilos menor a 1000/mm<sup>3</sup>, y es mucho mayor el riesgo cuando estas están por debajo de 100mm<sup>3</sup>.

La duración de la neutropenia también tiene una influencia en el riesgo de infección: los pacientes con periodos de neutropenia <7-10 días tienen un riesgo menor de desarrollar infecciones y responden mejor a la terapia antibiótica empírica en comparación con aquellos con neutropenia prolongada (>10 días).

Se consideraron como pacientes de bajo riesgo para infección bacteriana invasiva aquellos que cumplen con lo siguiente: neutropenia <10 días, recuperación de la médula ósea, enfermedad primaria en remisión, edad >1 año y quimioterapia poco agresiva; como factores de alto riesgo para infección bacteriana invasiva se consideraron los siguientes: enfermedad primaria en no remisión, edad <1 año, aparición de fiebre dentro de los primeros diez días o menos desde la aplicación de la quimioterapia, no evidencia de recuperación de médula ósea (determinada por una cuenta absoluta de neutrófilos <100/mm<sup>3</sup> o una cuenta de plaquetas 50,000/mm<sup>3</sup>), colocación de catéteres intravenosos, quimioterapia agresiva, neutropenia prolongada (>10 días) y tumores líquidos (leucemias). Dentro de las primeras 24 horas de ingreso puede predecirse este alto riesgo si el paciente cuenta con dos de los siguientes factores hipotensión, valor de PCR >90mg/L y recaída de la leucemia. Se considera al mismo tiempo como bajo riesgo cuando se presenta uno de los factores anteriores, únicamente plaquetopenia <50,000/mm<sup>3</sup> o que haya recibido quimioterapia recientemente.

#### 2.2.7 Mortalidad durante los episodios de neutropenia febril

En años recientes, el tratamiento de pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre mejoró notablemente, en especial en lo concerniente al control de infecciones bacterianas. De hecho, entre los casi 800 casos documentados de septicemia observados en los trabajos realizados entre 1978 y 1994, el índice de mortalidad global descendió de 21% a 7%. En particular, la mortalidad por cualquier causa a los 30 días atribuible a gérmenes gramnegativos o grampositivos es actualmente cercana al 10% y 6%, respectivamente, cifras que reflejan una mejoría muy notoria en relación con la evolución de la septicemia por organismos gramnegativos en 1962, situación en la cual la mortalidad de pacientes con una enfermedad grave subyacente oscilaba en 90%. En el primer estudio de realizado en 1978, más del 20% de los sujetos con sepsis por gramnegativos y alrededor del 15% de aquellos

con infección sistémica por grampositivos falleció. Obviamente, si bien las razones de esta mejoría son múltiples, la aplicación rápida y empírica de antibióticos de amplio espectro contribuyó, sin duda, con los mejores resultados.

Aunque la tendencia favorable se registró en muchas instituciones de los Estados Unidos y de Europa no se confirmó en una investigación reciente del Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance Project que abarcó 2 340 enfermos con neoplasias y bacteriemias. En esta investigación se encontraron índices inexplicablemente elevados de mortalidad asociada con infección por estafilococo coagulasa negativo y otros patógenos grampositivos (*S. aureus* sensible y resistente a metilicina). En opinión de los autores es muy difícil interpretar estas discrepancias sin tener en cuenta diferencias importantes entre las poblaciones analizadas y los métodos de evaluación del momento y la causa de muerte. <sup>7</sup>,

12,15

#### 2.2.8. Tratamiento

El inicio del tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro en pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre, ha reducido significativamente la morbimortalidad en estos pacientes en la selección del tratamiento antibiótico inicial, además de los hallazgos exploratorios, factores predisponentes, se debe considerar: Tipo, frecuencia y susceptibilidad de los antibióticos a las bacterias aisladas en pacientes. Existencia de alergias medicamentosas. Disfunciones orgánicas. Se recomienda evitar combinaciones con drogas nefrotóxicas (cisplatino, anfotericina B, ciclosporina, aminoglucósidos).

Tiempo previsto de neutropenia y si el paciente pertenece al grupo de alto riesgo.

### 2.2.9 Antibióticos recomendados

A pesar de la menor frecuencia de afectación por bacterias gram negativas en la actualidad, debido a su historia natural fulminante y su elevada mortalidad, el primer objetivo en estos pacientes es la adecuada cobertura de gram negativos. Este se suplementará con otros antibióticos cuando lo indique la situación clínica del paciente. En el tratamiento empírico inicial (consultar dosificación de antibióticos en tabla 1), existen 2 posibilidades: Monoterapia o terapia con 2 antibióticos.

### 2.2.10 Dosificación de los antibióticos

Antibiótico	Dosis	Vía
Amoxi\clavulanico	40-80mg\kg cada 8 horas	Oral
Ceftazidima	25-60mg\kg cada 12 horas	lv
Cefepime	50mg\kg cada 8 horas	lv
Piperacilina	80/10 mg/kg cada 6 h	lv
Imipenem	15 mg/kg cada 6 h	lv
Meropenem	20-40 mg\kg cada 8 horas	lv
Aztreonam	30-50mg\kg cada 8 horas	lv
Vancomicina	10mg\kg cada 12 horas	lv
Amikacina	15mg\kg cada 24 horas	lv
Ciprofloxacina	20mg\kg cada 12 horas	lv
Levofloxacina	250mg cada 24 horas	lv

Fuente: Guías IDSA 2002 del uso de antimicrobianos en el paciente neutropenico con cáncer

### III. OBJETIVOS

#### 3.1 General:

- 3.1.1 Predecir el riesgo de infección bacteriana invasiva en pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre.

#### 3.2 Específicos:

- 3.2.1 Determinar la edad y genero de los pacientes con riesgo de infección bacteriana.
- 3.2.2 Identificar los valores predictivos de riesgo de infección: Proteína C Reactiva, Plaquetas, Neutrofilos y presión arterial, fiebre.
- 3.2.3 Identificar pacientes con alto y bajo riesgo de presentar complicaciones infecciosas.
- 3.2.4 Determinar el tipo de cáncer de los pacientes con riesgo de infección bacteriana.
- 3.2.5 Identificar los agentes etiológicos más frecuentes aislados en cultivos de sangre, catéteres centrales, orina.
- 3.2.6 Determinar la mortalidad de los pacientes ingresados con neutropenia febril.
- 3.2.7 Identificar el sitio de infección en el paciente con cáncer, neutropenia y fiebre.
- 3.2.8 Conocer los antibióticos más utilizados en el servicio de hematología - oncología, en el paciente con cáncer, neutropenia y fiebre.

## IV. METODOLOGIA

### 4.1. Tipo de Estudio:

Analítico, prospectivo de corte transversal observacional.

### 4.2. Unidad de Análisis

Expedientes clínicos de pacientes que fueron internados en el servicio de Hematología – Oncología, con cáncer y neutropenia febril del Departamento de Pediatría del Hospital General de enfermedades

### 4.3. Población y muestra

4.3.1 Población o universo: Pacientes menores de 15 años, que fueron internados en el servicio de Hematología – Oncología con cáncer, neutropenia y fiebre.

4.3.2 Marco muestral: Hospital General de enfermedades del departamento de pediatría servicios de hematología – Oncología, unidad de cuidados intensivos y unidad de cuidados intermedios, en el período de tiempo comprendido de 1 de enero 2012 – 30 julio 2013.

### 4.4. Criterios de Inclusión y exclusión:

#### 4.4.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos menores de 15 años que tuvieron las siguientes características:
- Paciente que fueron ingresados en el servicio de hematología – oncología, cuidados intermedios y cuidados intensivos de pediatría.
- Pacientes con diagnostico de cáncer y que manifestaron neutropenia y fiebre.
- Con pruebas de PCR, plaquetas, neutrofilos, hemocultivos, presión arterial.

#### 4.4.2 Criterios de Exclusión:

- Pacientes con expediente incompleto, datos incompletos en el expediente clínico.

### 4.5. Variables:

- Edad
- genero
- tipo de cáncer

- agente etiológico
- localización de infección
- temperatura
- PCR
- Plaquetas
- Neutrofilos
- Presión arterial
- Valor predictivo positivo
- Infección bacteriana

#### 4.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INSTRUMENTO
Infección bacteriana	Infección producida por algún tipo de bacteria, asociada a fiebre, que se puede localizar en cualquier área del cuerpo.	Dato obtenido en el examen físico y laboratorio anotado en el expediente clínico	independiente	nominal	Boleta de recolección de datos
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta un momento dado.	Dato de Edad anotado en el expediente clínico	Cuantitativa Discreta	Razón	Boleta de recolección de datos
Genero	Distingue los aspectos atribuidos a hombres y mujeres desde un	Dato de sexo anotado en el expediente clínico	cualitativa	nominal	Boleta de recolección de

	punto de vista social de los determinados biológicamente.				datos
Lugar de localización de la infección	Sitio anatómico en el cual se encuentra el foco infeccioso	Localización anatómica del diagnóstico anotado en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Tipo de Cáncer	Es un conjunto de <u>enfermedades</u> en las cuales el organismo produce un exceso de <u>células</u> malignas (conocidas como cancerígenas o cancerosas), con crecimiento y división más allá de los límites normales.	Dato de tipo de cáncer anotado en el expediente clínico	Cualitativa	Ordinal	Boleta de recolección de datos
Agente etiológico	Conjunto de factores, que están presentes en el <u>medio ambiente</u> y que pueden provocar <u>enfermedades</u> al <u>huésped</u> .	Dato obtenido de los cultivos realizados en los pacientes	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos

temperatura	Funciones implicadas en la regulación de la temperatura central del cuerpo.	Dato obtenido en el expediente clínico	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos
PCR	Es una <u>proteína</u> plasmática, que aumenta sus niveles en respuesta a la <u>inflamación</u> (proteína de fase aguda).	Dato de laboratorio obtenido en el expediente clínico	cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos
Plaquetas	Son fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares derivados de la fragmentación de los <u>megacariocitos</u> .	Dato de laboratorio obtenido en el expediente clínico	cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos
Neutrofilos	son un tipo de glóbulo blanco, de tipo de granulocito, cuya principal función es fagocitar y destruir a bacterias y participar en el inicio del proceso inflamatorio	Dato de laboratorio obtenido en el expediente clínico	cuantitativa	razón	Boleta de recolección de datos

Presión Arterial	Es la <u>presión</u> que ejerce la <u>sangre</u> contra la pared de las <u>arterias</u>	Dato anotado en el expediente clínico	cuantitativa	razón	Boleta de recolección de datos
Antibióticos	Es una <u>sustancia</u> química producida por un <u>ser vivo</u> o derivada sintética de ella que a bajas concentraciones mata o impide el crecimiento de ciertas clases de <u>microorganismos</u> sensibles, generalmente bacterias.	Dato anotado en el expediente clínico	cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Valor predictivo	Es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test	Dato obtenido de los valores de laboratorio positivos de pacientes enfermos.	cuantitativo	nominal	Boleta de recolección de datos

#### 4.7. Técnicas, procedimientos e instrumento a utilizar en la recolección de datos

##### 4.7.1 Técnica

- Observación sistemática y traslado de información de expediente clínico a hoja de recolección de datos.

##### 4.7.2 Procedimiento

- Se presento protocolo inicial al jefe del servicio de hematología y oncología del Hospital General de Enfermedades Departamento de Pediatría.
- Solicitud de autorización con la que se realizo la recolección de datos.
- El investigador lleva consigo la hoja de recolección de datos.
- Solicite en el servicio los expedientes de los pacientes internados para evaluación.
- Se revisaron los expedientes clínicos seleccionados.
- Se lleno cada hoja de recolección de datos con la información del expediente clínico.

##### 4.7.3 Instrumento

Es una boleta de recolección de datos la cual presenta datos generales, del paciente, tipo de cáncer, sitio de localización de infección, el agente etiológico aislado, valores de temperatura, PCR, plaquetas, neutrofilos valor, percentil de presión arterial, antibióticos utilizados. (ver anexos).

#### 4.8. Plan de procesamiento de datos y análisis de datos

Presentación de Resultados y Tipo de Tratamiento Estadístico:

Los datos obtenidos se analizaron mediante estadística de porcentajes, frecuencias y valores predictivos, mediante aplicación estadística de riesgo relativo y tablas.

- Se determino y clasifíco las variables, luego se analizarón dichas variables de manera individual de acuerdo a los objetivos elaborados.
- Se elaboro cuadros y gráficos con su respectivo análisis.
- Con los datos obtenidos se realizaron tazas y porcentajes para poder interpretar la información.
- Se utilizo Epiinfo para correlacionar datos.

#### 4.9. Recolección de Información:

- Se solicitó el permiso para la revisión de expedientes del servicio de hematología – oncología, servicio de cuidados intermedios y cuidados intensivos del departamento de pediatría.
- Se coordinaron las fechas programadas para recopilar la información necesaria en los expedientes médicos, utilizando la encuesta establecida.
- Se revisaron los archivos clínicos de los pacientes internados en el servicio de hematología - oncología, cuidados intermedios y cuidados intensivos de pediatría durante el período del 1 de enero 2012 – 30 julio 2013.

#### 4.10. Instrumento de Recolección de Datos:

Se elaboró un instrumento de recolección de datos el cual consta de dos partes, primero los datos generales del paciente y la segunda los datos físicos y de laboratorio. (Ver anexo)

#### 4.11. Alcances:

- Se determinó la predicción de riesgo de infección bacteriana invasiva en los pacientes internados en el servicio de hematología – oncología, cuidados intermedios y cuidados intensivos del departamento de pediatría del hospital general de enfermedades zona 9.

#### 4.12. Límites:

- La información o predicción de riesgo se limita a la población pediátrica menor de 15 años que cotiza atención en el seguro social.

#### 4.13. Aspectos éticos de la investigación:

- El nombre de los pacientes involucrados en la investigación permanecerán anónimos durante el proceso de recolección de datos, análisis y presentación de datos.
- La investigación no es financiada por ninguna entidad privada o pública, sino por el investigador.
- Los datos no se revelan a terceras personas ni a ninguna institución pública o privada que no esté relacionado con la investigación.
- La recolección de datos no se manipula de ninguna manera a favor de cualquier

estadística descrita en el marco teórico o de alguna institución.

- La presente investigación es de categoría 1, ya que no realiza ninguna intervención con las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las personas que participan en dicho estudio, por ejemplo, encuestas, cuestionario, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros documentos que no invadan la intimidad de la persona.
- Los resultados finales se presentaron a las autoridades en donde se realizó la investigación así como a la escuela de estudios de postgrado de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

## V. RESULTADOS

Tabla No. 1

Rango de edad de los pacientes ingresados en el servicio de hematología oncología, cuidados intensivos e intermedios durante el periodo, enero 2012, julio 2013.

Edad	Total	Porcentaje
<1 años	0	0%
1 - 2 años	11	15.95%
2 - 3 años	15	21.73%
3 - 4 años	16	23.19%
4 - 5 años	14	20.28%
➤ 5 años	13	18.85%
Total	69	100%

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla No. 2

Genero de los pacientes ingresados en el servicio de hematología oncología, cuidados intensivos e intermedios durante el periodo, enero 2012, julio 2013.

Sexo	Total	Porcentaje
Femenino	40	57.97%
Masculino	29	42.02%
Total	69	100%

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla No. 3

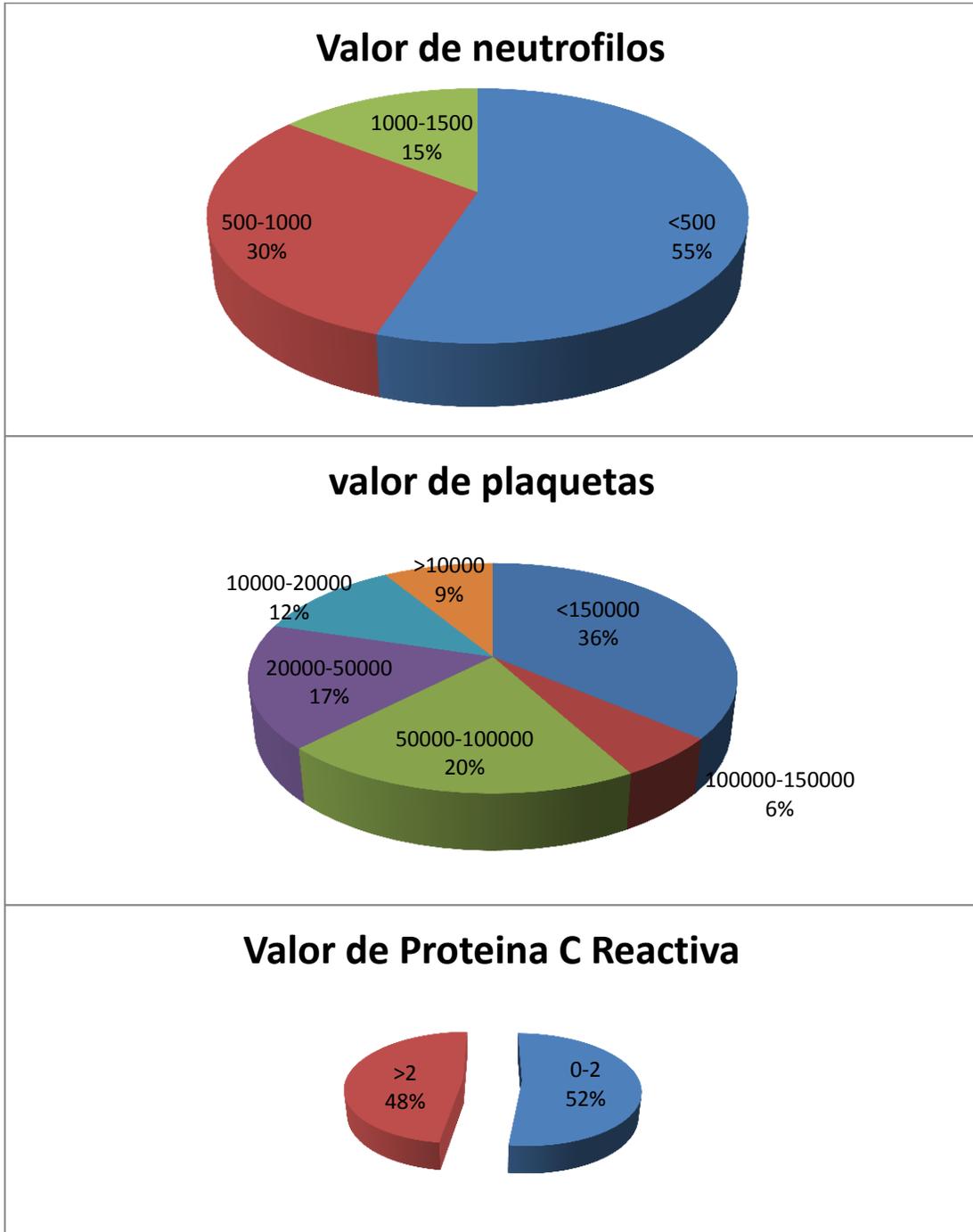
Tipo de cáncer más frecuente de los pacientes en el servicio de hematología oncología, cuidados intensivos e intermedios durante el periodo, enero 2012, julio 2013.

Tipo de cáncer	Pacientes	Porcentaje
Leucemia Linfocítica Aguda	50	72.46%
Leucemia Mielocítica Aguda	19	27.54%
Total	69	100%

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafico No. 1

Datos de laboratorio de los valores predictivos de riesgo de infección bacteriana, en los pacientes del servicio de hematología oncología, cuidados intensivos e intermedios durante el periodo de enero 2012, julio 2013.



Fuente: hoja de recolección de datos.

Tabla No. 5

Datos clínicos de temperatura predictivos de riesgo de infección bacteriana, en los pacientes del servicio de hematología oncología, cuidados intensivos e intermedios, durante el periodo de enero 2012, julio 2013.

Temperatura	No. Pacientes
<37 grados	0%
37- 38 grados	18%
38 – 39 grados	55%
>40 grados	27%
total	100%

Fuente: Hoja de recoleccion de datos.

Tabla No. 6

Localización de la infección en los pacientes del servicio de hematología oncología durante el mes de Enero 2012 - marzo 2013.

Sitio de localización de infección	Paciente	Porcentaje
Pulmonar	25	36.24%
Urinario	21	30.44%
Piel	10	14.50%
Choque Séptico	4	5.80%
Sepsis	3	4.34%
Oídos	3	4.34%
Gastrointestinal	3	4.34%
Total	69	100%

Fuente. Hoja de recolección de datos.

Tabla No. 7

Primer esquema de antibióticos utilizado en los pacientes en el servicio de hematología oncológica, cuidados intensivos e intermedios durante periodo enero 2012, julio 2013.

Primer esquema	pacientes	Porcentaje
Cefepime Amikacina	40	58%
Fosfomicina Cefepime	16	23.18%
Fosfomicina Ofloxacina	12	17.40%
Cefepime Ofloxacina	1	1.42%
Total	69	100%

Fuente: hoja de recolección de datos.

Tabla No. 8

Segundo esquema de antibióticos utilizado en los pacientes en el servicio de hematología oncológica, cuidados intensivos e intermedios durante periodo de enero 2012, julio 2013.

Segundo esquema	Pacientes	Porcentaje
Fosfomicina Ofloxacina	16	51.51%
Piperacilina Amikacina	7	22.58%
Vancomicina Ofloxacina	6	19.35%
Meropenem Amikacina	2	6.45%
total	31	100%

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla No. 9

Agente etiológico aislado mediante cultivos.

Agente etiológico	Hemocultivo	Aspirado Oro traqueal	Urocultivo
Klebsiella Pneumonie	3	3	0
E. Coli	2	0	1
Stafilococo epidermidis	1	0	
Candida Albicans	0	0	1
Pseudomonas aureginosa	1	0	0
Acynetobacter baumanni	1	1	0
total	8	4	2

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla No. 10

Factores de riesgo para infección bacteriana invasiva.

Factor de riesgo	I.C. 95%	P
Neutropenia < 10 días	4.40-40.70	0.000
Plaquetas < 50000	1.56-76.30	0.004
Fiebre antes de 10 días	2.59-18.10	0.001
PCR positiva	4.10-18.70	0.000
Presión arterial	1.04-6.11	0.024

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla No. 11

Escala de predicción para riesgo de infección bacteriana invasiva en niños con cáncer y neutropenia febril.

2-4 factores	➤ 5 factores
Sensibilidad: 100%	Sensibilidad: 100%
Especificidad: 62%	Especificidad: 93%
Valor predictivo positivo: 66.1%	Valor predictivo positivo: 76.4%
Valor predictivo negativo: 100%	Valor predictivo negativo: 100%

Fuente: Hoja de recolección de datos.

## VI. ANALISIS Y DISCUSION:

Luego de la realización del trabajo de campo se tomaron en cuenta los pacientes ingresados desde el mes de enero 2012 a julio 2013, los cuales son un total de 69 pacientes, pacientes que aún continúan su seguimiento de tratamiento en el servicio de hematología oncología pediátrica.

Se determino que el promedio de edad de los pacientes ingresados en el servicio de hematología oncología, que comprende desde enero 2012 hasta julio 2013 fue entre uno y dos años 15%; de dos y tres años con un porcentaje de 21%, tres y cuatro años 23%, cuatro y cinco años 21% y mayores de cinco años 19%. (Tabla No. 2), pacientes de sexo femenino fue mayor con un porcentaje de 58% en comparación con el sexo masculino con un 42%. Claramente hay evidencia que existe más riesgo para las mujeres en recurrir a neutropenia febril y que se asocio a un cuadro infeccioso asociado a infección del tracto urinario y pulmonar (Tabla No 3).

Se identifico que durante el periodo de enero 2012 a julio 2013, los principales valores predictivos de riesgo de infección fue el recuento de neutrofilos ya que 55% de los pacientes ingresados tenia neutropenia severa y moderada 30% y leve 15%(Grafico 1), dato importante ya que predispone a infección bacteriana invasiva en 48% debido a que los pacientes aunado presentaban fiebre de 38-39c (38%) >40c (19%) que persisten por más de diez días de evolución<sup>(8,12)</sup>, importante mencionar que ninguno de los pacientes ingresados persistió con neutropenia por más de diez días, los valores de las plaquetas fueron variables se identifico trombocitopenia leve en 12%, trombocitopenia moderada en 20% y trombocitopenia severa en 9%, pacientes que requirieron transfusión de aféresis plaquetario, condición que relaciono a alto riesgo de infección bacteriana invasiva sin embargo no presentan hipotensión al momento de ingreso, el percentil para edad de presión arterial fue entre 25 y 50 percentil, condición que disminuye el riesgo de infección bacteriana invasiva <sup>(15, 16,17)</sup>. Es importante mencionar que los valores de proteína C reactiva fue positiva en 48% de los pacientes ingresados, valor importante para determinar alto riesgo en los pacientes con neutropenia severa y trombocitopenia <sup>(3,5)</sup>. (Grafico 1).

El tipo de cáncer más frecuente en el servicio de hematología oncología es la leucemia linfocitica aguda con un 72%, leucemia mielocitica aguda con un 27%.(Tabla No. 1), dato importante ya que el riesgo para estos pacientes aumenta según la etapa de tratamiento en

que se encuentran, ya que estos pueden sufrir de aplasia medular secundaria a tratamiento de quimioterapia, durante el proceso de recolección de datos no se detecto pacientes con tumores sólidos que presenten neutropenia febril o recaída.

Se reporto mortalidad de 4 pacientes quienes fueron tomados en el estudio, todos ellos con diagnostico oncológico de leucemia linfocitica aguda, complicada con choque séptico, quienes requieren el uso de aminas vasoactivas, ventilación mecánica, pacientes en quienes se utilizo desde un primer esquema de antibióticos hasta tercer esquema, ya que pacientes presentaron deterioro clínico y radiológico.

Se identifico que el sitio de infección más frecuente en los pacientes ingresados desde el mes de enero 2012 a julio 2013, es el foco pulmonar con 36%, foco urinario con 30%, infección en piel 14%, sepsis 4%, gastrointestinal 4%, choque séptico 6% y oído 4%. De estos pacientes todos tuvieron neutropenia febril, en algunos casos se reporto neutropenia severa. (Tabla No. 6).

El esquema de más utilizado en los pacientes con riesgo de infección bacteriana fue Cefepime Amikacina 58%, seguido de Fosfomicina Cefepime 23.18%, cobertura indicada de acuerdo a su fase inicial, bajo riesgo o alto riesgo, deben tener cobertura contra Gram negativos, Gram positivos, asociar el sitio de infección, la neutropenia y estado general del paciente, como primera elección.

El segundo esquema que se utilizo fue Fosfomicina Ofloxacina 51.51%, seguido Piperacilina Tazobactam Amikacina 22.58% y Vancomicina Ofloxacina 19.35%, tratamiento se inicio por deterioro clínico, hematológico (Tabla No. 7,8).

Únicamente se utilizo Vancomicina Meropenem como tercer esquema de antibióticos para paciente con cultivo positivo para Klebsiella Pneumonie sensible.

Se reporto que los agentes etiológicos identificados por medio de cultivos fueron; se aisló en Hemocultivo tanto como en cultivo Orotraqueal Klebsiella Pneumonie 43%; E. Coli 22% en Hemocultivo y Urocultivo; Acinetobacter Baumanni 14% en Hemocultivo y aspirado Orotraqueal; Candida Albicans 7% en Urocultivo; Pseudomonas Aeruginosa 7% en Hemocultivo; Stafilococo epidermidis 7% en Hemocultivo, por lo tanto es de considerar que

la infección por Klebsiella Pneumonie se ha relacionado mas al riesgo de infección bacteriana invasiva en los pacientes con cáncer y neutropenia febril, de aquí se basa que es importante iniciar una terapia de primera línea con la finalidad de cubrir las bacterias más frecuentes y de esta manera evitar resistencia a antibióticos y por ende el deterioro en el estado clínico del paciente. (Tabla No. 9).

Del total de ingresados se registro 69 pacientes con neutropenia febril, registrando 36 pacientes catalogados como bajo riesgo de infección bacteriana y 33 pacientes catalogados como alto riesgo de infección bacteriana, lo que correspondió al 48% y 52% del total de episodios de neutropenia febril respectivamente.

En base a estos datos aducimos que 65 pacientes evolucionaron favorablemente según los criterios de riesgo de infección bacteriana invasiva, De los 69 pacientes hubo 4 que presentaron evolución desfavorable de alto riesgo que corresponden 5% total (p 0,33). (Tabla 10 y 11).

## 6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 La leucemia linfocítica aguda representa el cáncer más frecuente en los niños ingresados en la unidad de hematología oncológica del departamento de pediatría.
- 6.1.2 En los pacientes con leucemia aguda linfocítica que cursan con infección y neutropenia de alto riesgo, deberán evaluarse los criterios de neutropenia para mejorar control de la comorbilidad infecciosa.
- 6.1.3 El tratamiento inicial de los niños con cáncer, neutropenia y fiebre sin foco infeccioso identificado debe ser cefepime más amikacina.
- 6.1.4 La mayoría de los niños (55%) presentó neutropenia severa.
- 6.1.5 Los factores de riesgo que más se asociaron a riesgo de infección bacteriana fueron: neutropenia severa, fiebre, trombocitopenia, proteína C reactiva.
- 6.1.6 El sitio de infección más frecuente es el foco pulmonar (36%).
- 6.1.7 Evaluar de manera temprana los riesgos predictivos de infección bacteriana invasiva en los niños con neutropenia febril y cáncer, para el inicio de tratamiento antibiótico de primera línea, así disminuir el riesgo de sepsis, mortalidad y recaída.
- 6.1.8 Se reportó una mortalidad de 5% de pacientes tomados en el estudio.
- 6.1.9 Se identificaron cultivos positivos, los cuales fueron: hemocultivos positivos para *Klebsiella Pneumoniae* en un paciente, *Stafilococo Epidermidis* en tres pacientes, *E. Coli* en un paciente, Urocultivo positivo en un paciente con *Cándida Albicans*.

## 6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Identificar tempranamente a los pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre con alto riesgo de presentar infección bacteriana para lograr disminuir sus complicaciones.
- 6.2.2 Iniciar terapia antibiótica tempranamente en los pacientes con cáncer, neutropenia febril.
- 6.2.3 Establecer protocolo institucional específico para el paciente neutropenico febril con cáncer para su manejo oportuno.
- 6.2.4 Conocer los factores de bajo riesgo y alto riesgo en pacientes con neutropenia febril y cáncer.

## VII. Referencias bibliográficas

1. 2002 Guidelines for the use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. Hughes W.T, Armstrong D, Bodey G.P, Bow E.J, Brown A.E, Calandra T et al. Clin Infect Dis 2002; 34; 730-751.
2. Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso Nacional. Riesgo de infección en el paciente oncológico. Arch Arg Pediatría 2003; 101: 270-95.
3. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV . Infections in the Neutropenic patient—new views of an old problem. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2001;:113 -39.
4. Fisher, Randall G & Boyce, Thomas G. Moffet's Pediatric Infectious Diseases: A Problem-Oriented Approach, 4<sup>th</sup> Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2005.
5. Mandell, Bennett, & Dolin. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6<sup>th</sup> ed.Churchill Livingstone, Elsevier, 2005.
6. Marin MF. Nino neutropenico febril con cáncer. Descripción bacteriológica en el Hospital Universitario del Valle-ano 1996-1997. Cali: Universidad del Valle, Departamento de Pediatría; 1990.
7. Neutropenia febril de bajo riesgo en pacientes oncológicos. CLAUDIA ROJO L., NATALIE RODRÍGUEZ Z, JUAN TORDECILLA C. 1.Becada. Programa de Especialización en Pediatría. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil. Campus Norte. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.2.Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil. Campus Norte. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.3.Unidad de Hemato-Oncología. Hospital de Niños Roberto del Río.
8. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, Schiffer A, Smith TJ, Somlo G, Wade JC, Wade JL 3<sup>rd</sup>, Winn RJ, Wozniak AJ, Somerfield MR American Society of Clinical Oncology. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. J Clin Oncol. 2000 Oct 15;18(20):3558-85.
9. Pizzo PA. Infectious complications in the pediatric cancer patient. In: Pizzo PA, Poplack DA, editores. Principles and practice of pediatric oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott- Raven;8 1997;1069-114.
10. Rackoff W, Gonin R, Robinson C, Kreissman S, Breitfeld P. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. J Clin Oncol 1996;14:919-24.

11. Ramos G, Domínguez I, Benítez R, Guzmán A M, García P, Sánchez T, et al.
12. Etiología de bacteriemias en neutropenia febril de pacientes adultos con cáncer.
13. Hospital Clínico Universidad Católica 2001-2004. Libro de Resúmenes. XXI.
14. Congreso Chileno de Infectología. Viña del Mar 13-16 de octubre 2004. Pág 42, resumen CO1.
15. Santolaya M E, Álvarez A M, Avilés C L, Becker A, Cofré J, Cumsille M A, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3784-9.
16. Santolaya M E, Álvarez A, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O’Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001;19:3415-21.
17. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Paya E, Guzman AM, Morales R, et al. Consenso manejo racional del paciente con áncer,neutropenia y fiebre: rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia. *Rev Chilena Infectol* 2005;22(Supl2):S79-S113.
18. Talcott J, Finberg R, Mayer R, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2561-8.
19. Urgencias en pediatría. Sociedad española de urgencias en pediatría. Volumen 5. No 2, Junio 2008.
20. Rolston KV. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis.* 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S44-8.
21. Philip A. Pizzo. Management of Fever in Patients with Cancer and Treatment-Induced Neutropenia. *NEJM* May 6, 1993 Volume 328:1323-1332
22. Leong DC, Kinlay S, Ackland S, Bonaventura A, Stewart JF. Low-risk febrile neutropenia in a medical oncology unit. *Aust N Z J Med.* 1997 Aug;27(4):403-7.

23. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988;148:2561-2568.
24. Persson L, Engervall P, Magnuson A, Vikerfors T, Soderquist B, Hansson LO, Tidefelt U. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(5):365-71.
25. Gómez J. Significación clínica de los factores de riesgo en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones graves. *Enf Inf Microbiol Clin* 1999; 17: 379-381.
26. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, Shea T, Yanovich S, Hansen K, Noga S, McCarty J, LeMaistre CF, Sung EC, Blazar BR, Elhardt D, Chen MG, Emmanouilides C. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2004 Dec 16;351(25):2590-8.
27. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, Hiemenz S, Hicks JE, Gill V, Steinberg SM, Pizzo PA. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med*. 1999 Jul 29;341(5):305-11.
28. Datos obtenidos del servicio de hematología – Oncología del departamento de pediatría del Hospital General de Enfermedades.

VIII. ANEXOS

8.1 Anexo No.1 Boleta de recolección de datos.

Predicción de riesgo de infección bacteriana invasiva en niños con cáncer, neutropenia y fiebre.

**Boleta de recolección de datos**

**Dr. Moises Estrada.**

Boleta No: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ sexo: \_\_\_\_\_

Tipo de cáncer: hematológico \_\_\_\_\_; Solido: \_\_\_\_\_

Recaída: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Sitio de localización de infección: Gastrointestinal: \_\_\_\_\_.

Orofaringe: \_\_\_\_\_.

Pulmonar: \_\_\_\_\_.

Urinario \_\_\_\_\_.

Oídos: \_\_\_\_\_.

Piel: \_\_\_\_\_.

Sepsis: \_\_\_\_\_.

Sepsis severa: \_\_\_\_\_.

Choque séptico: \_\_\_\_\_.

Otros: \_\_\_\_\_.

Agente etiológico aislado por hemocultivos: \_\_\_\_\_.

Catéter central: \_\_\_\_\_.

Sonda vesical: \_\_\_\_\_.

Aspirado Traqueal \_\_\_\_\_.

Otros: \_\_\_\_\_.

Temperatura: < 37 \_\_\_\_\_; 37-38 \_\_\_\_\_; 38-39 \_\_\_\_\_; >40 \_\_\_\_\_.

No. Días de fiebre: \_\_\_\_\_.

PCR: \_\_\_\_\_

Plaquetas: \_\_\_\_\_.

Neutrofilos: <1000-1500 \_\_\_\_\_; <500-1000 \_\_\_\_\_; <500 \_\_\_\_\_.

Presión arterial: \_\_\_\_\_ . Percentil: \_\_\_\_\_

Antibiótico utilizado: Primer esquema: \_\_\_\_\_.

Segundo esquema: \_\_\_\_\_.

Tercer Esquema o más: \_\_\_\_\_.

Mortalidad: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

8.2 Anexo No.2      Protocolo institucional específico para el paciente con cáncer y neutropenia febril para su manejo oportuno.

**Seguimiento de los pacientes.** Todos los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo serán evaluados diariamente hasta que el valor de neutrófilos sea  $\geq 500/\text{mm}^3$  y estén afebriles durante 24 horas o más.

**Evaluación clínica.** Debe contemplar: control de estado hemodinámico, temperatura y búsqueda acuciosa de posibles focos de infección, frecuencia cardíaca, presión arterial.

**Medición seriada de PCR.** Se debe realizar los días 2 y 3 y, de allí en adelante, de acuerdo a la evolución clínica.

**Control hematológico.** Se debe medir el valor de neutrófilos, recuento absoluto de monocitos y recuento de plaquetas al día 2, y luego cada dos días, hasta que el valor de neutrófilos sea  $\geq 500/\text{mm}^3$  y el recuento de plaquetas  $\geq 50.000/\text{mm}^3$ .

**Control bacteriológico.** Al día 3, se recomienda controlar todo cultivo de sangre u otro líquido estéril cuyo cultivo obtenido al ingreso del paciente hubiera resultado positivo. Los cultivos obtenidos en el día 3 que persistieran positivos, se repetirán cada dos días (independientemente de los ajustes terapéuticos efectuados) hasta evidenciar su esterilización.

**Evaluación de la respuesta terapéutica.** Se recomienda evaluar la eficacia del tratamiento antimicrobiano luego de 72 horas de instaurado, y luego al día 5 y 7 de evolución. La evolución debe ser catalogada como favorable o desfavorable, de acuerdo a los siguientes parámetros: estado hemodinámico, curva térmica, hallazgos del examen físico y evaluación de niveles séricos de PCR.

**Evolución favorable.** Incluye todos los siguientes requisitos: estabilización hemodinámica; curso afebril o caída paulatina y significativa de la fiebre; resolución progresiva de focos infecciosos presentes al ingreso y ausencia de nuevos focos de infección; descenso significativo de PCR sérica a partir del tercer día (se considera significativa una disminución de al menos 30% del valor observado el día anterior); negatividad de nuevos cultivos que fueran positivos al ingreso.

Los pacientes continuarán su terapia antimicrobiana en curso dependiendo de la resolución clínica del foco infeccioso, hasta completar un mínimo de 7 días. Parte de este plazo puede cumplirse como tratamiento oral.

El tratamiento antimicrobiano podrá ser ajustado de acuerdo a:

**Hallazgos bacteriológicos.** Pese a tener un aislamiento bacteriano, se recomienda mantener una antibioterapia que cubra bacilos gramnegativos y cocos grampositivos hasta que el valor de neutrófilos sea  $\geq 500/\text{mm}^3$ . Si los microorganismos aislados son susceptibles al tratamiento empírico inicial se podrá continuar con éste hasta cambiar a la vía oral. Se justifica continuar empleando ceftazidima sólo en caso de aislamiento de *P. aeruginosa*.

Frente a la presencia de *S. aureus* o *S. coagulasa* negativa susceptible a oxacilina, el paciente deberá recibir oxacilina, aunque su terapia de inicio haya sido con vancomicina.

Cada vez que sea posible, se recomienda el cambio a terapia oral, condicionado por una buena tolerancia digestiva y el uso de fármacos con buena biodisponibilidad y amplio espectro de acción (cefuroxima, amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacina).

**Precisión de foco clínico:** En este caso se debe ajustar la terapia específica según cuál sea el foco clínico. Se recomienda el cambio oportuno a antimicrobianos orales completando un tratamiento mínimo de 7 días, hasta que el paciente complete 48 horas de evolución afebril y el valor de neutrofilos sea  $> 500/\text{mm}^3$ .

**Ausencia de foco clínico:** En este caso se recomienda mantener el tratamiento empírico inicial o realizar un cambio a terapia oral (cefuroxima, amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacina) completando un tratamiento mínimo de 7 días, hasta que el paciente esté afebril y el valor de neutrofilos vaya en ascenso.

**Evolución desfavorable.** Incluye uno o más de los siguientes requisitos: inestabilidad hemodinámica no atribuible a pérdida de volumen; fiebre persistente más allá de 72 horas (temperatura  $\geq 38^\circ \text{C}$  en dos tomas diarias), sin tendencia a disminuir; aparición de un nuevo foco infeccioso sugerente de alto riesgo; curva de PCR estacionaria (reducción no significativa a partir del día 3) o en ascenso; persistencia de cultivos positivos luego de 72 horas de tratamiento.

El hallazgo de evolución desfavorable implica el cambio de la terapia antimicrobiana en uso y la reevaluación clínica y de laboratorio del paciente.

En los pacientes con evolución desfavorable el tratamiento será ajustado de acuerdo a:

**Hallazgos bacteriológicos:** Cualquiera sea el hallazgo bacteriológico, debe continuarse con terapia antimicrobiana asociada y activa sobre bacilos gram negativos y cocos gram positivos, según los patrones de susceptibilidad, así se evitará nueva sobreinfección hasta superar la neutropenia.

**Aparición de un nuevo foco infeccioso:** Se recomienda presuponer las etiologías más probables según sean los hallazgos clínicos y ajustar la terapia considerando la experiencia clínica y los patrones de susceptibilidad por cultivos.

En cualquiera de las situaciones anteriores se justifica un cambio de terapia antimicrobiana antes de 72 horas de haber sido instaurada si el paciente presenta agravamiento clínico evidente o *shock séptico*, en cuyo caso se sugiere traslado a cuidados intensivos y cambio a alternativas terapéuticas de segunda línea, que deben considerar como fármaco anti bacilos gramnegativos ciprofloxacina, cefalosporinas de 4° generación (cefepime) o carbapenem (imipenem o meropenem) y vancomicina como terapia frente a cocos grampositivos.

**Sospecha y manejo de infecciones fúngicas profundas.** La mayoría de los pacientes pediátricos con episodios de neutropenia febril se encuentran en vías de recuperación de su neutropenia severa y están afebriles al séptimo día de evolución. La prolongación de la fiebre y la neutropenia severa más allá de 7 días, unido al uso de antimicrobianos de amplio

espectro y la mucositis por quimioterapia, favorecen el surgimiento de infecciones fúngicas invasoras.

En todo niño que se mantiene febril y con neutrofilos  $< 500/\text{mm}^3$  al 7º día de hospitalización, se realizará hemocultivos siguiendo la pauta de ingreso, urocultivo, búsqueda de hifas en orina, cultivos de lesiones que existiesen en piel y mucosas; fondo de ojo; estudio por imágenes de acuerdo a la orientación clínica: ecocardiografía, TAC de abdomen y tórax, TAC de cavidades paranasales. Además es recomendable iniciar terapia antifúngica empírica, mientras se efectúa la documentación. La terapia antifúngica ampliamente recomendada es anfotericina B, adicionada a la terapia antibacteriana. Una vez iniciada la terapia antifúngica, ésta se continuará por al menos 14 días en niños en que se confirme el diagnóstico. En pacientes en que todo el estudio propuesto para búsqueda de infecciones fúngicas el día 7 de evolución de neutropenia febril sea negativo, deberá repetirse el estudio al tercer al quinto día de evolución de la terapia antifúngica (día 10 a 14 de evolución de la neutropenia febril). Si esta exploración resulta nuevamente negativa, se sugiere suspender la terapia antifúngica. Otras terapias alternativas en pacientes con infección fungica son fluconazol, caspofungina y voriconazol, dependiendo de la enfermedad de base, las condiciones clínicas del paciente y la fase de tratamiento del cáncer.

### **Pacientes con bajo riesgo de infección bacteriana invasora**

Se recomienda su manejo intrahospitalario las primeras 24 a 48 horas, seguido de tratamiento ambulatorio si el paciente conserva hasta ese momento criterios de bajo riesgo. Se recomienda mantener al niño hospitalizado hasta la resolución de su episodio de neutropenia febril.

**Tratamiento antimicrobiano.** Para la etapa de manejo intrahospitalario de estos pacientes es apropiada la ceftriaxona iv, por su espectro antibacteriano y su facilidad de administración cada 24 horas. Para la etapa de manejo ambulatorio se recomienda ceftriaxona iv, por las razones ya descritas, o terapia oral en base a cefuroxima, amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacina u otra alternativa de acuerdo al foco clínico detectado.

**Seguimiento de los pacientes.** Transcurrida la etapa de manejo intrahospitalario (24 a 48 horas), si el paciente mantiene parámetros de bajo riesgo y se ha comprobado la negatividad de los cultivos de sangre y orina, podrá continuar manejo ambulatorio. Todos los pacientes serán evaluados hasta que cumplan 48 horas afebriles y el valor de neutrofilos sea  $\geq 500/\text{mm}^3$ .

El paciente manejado en forma ambulatoria debe concurrir diariamente a reevaluación por su médico tratante.. Si en el estudio de ingreso se objetiva la presencia exclusiva de una infección viral como causa de la fiebre, se recomienda suspender el tratamiento antimicrobiano, dar de alta y efectuar seguimiento diario hasta la resolución de la neutropenia.

Todos los niños con neutropenia febril de bajo riesgo se someterán a la siguiente evaluación:

**Evaluación clínica.** Debe contemplar control del estado hemodinámico, temperatura y búsqueda acuciosa de posibles focos de infección.

**Medición seriada de PCR.** Se debe realizar los días 2 y 3 y, de allí en adelante, de acuerdo a evolución clínica.

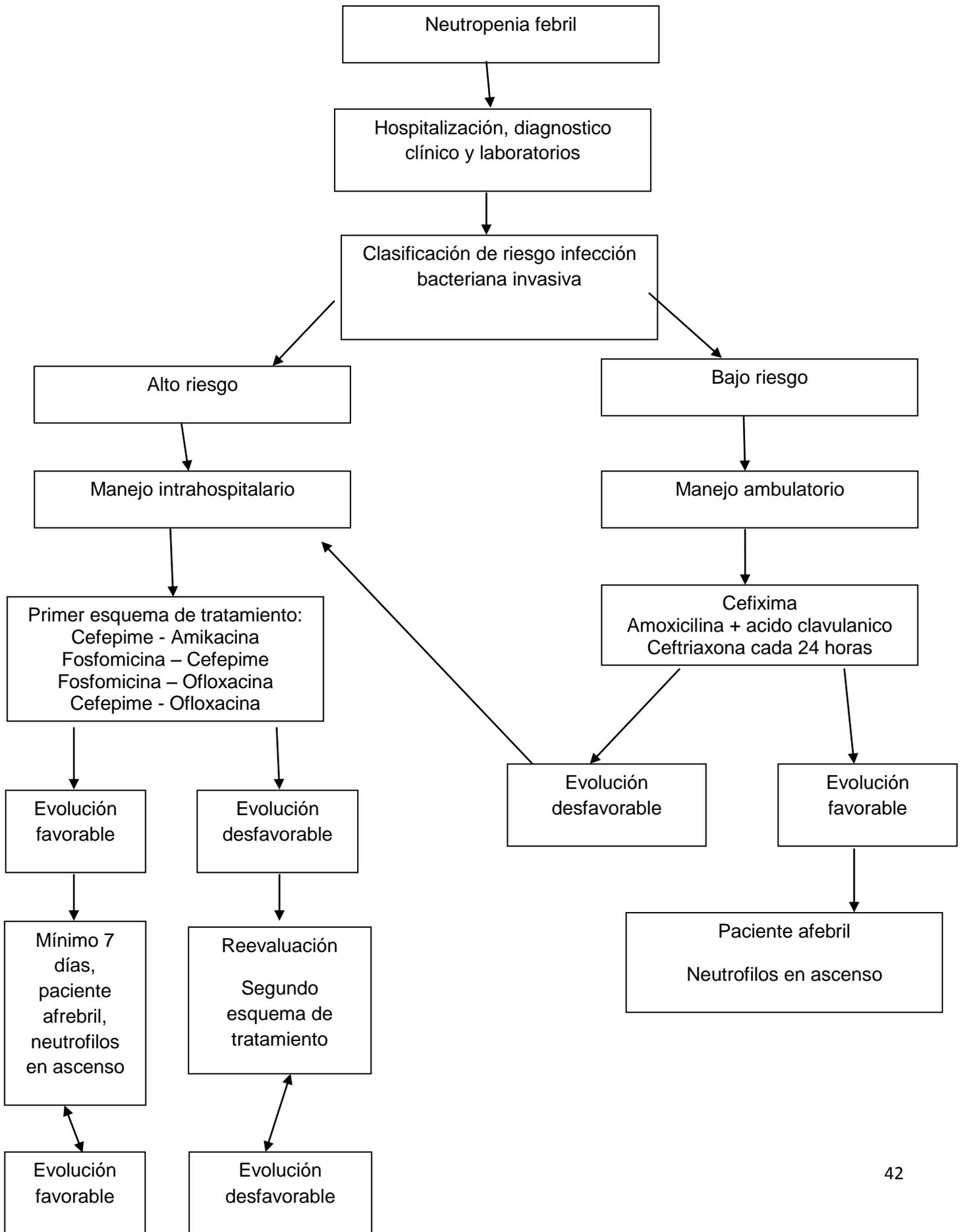
**Control hematológico.** Se debe medir neutrofilos, monocitos y recuento de plaquetas al día 2, y luego cada dos días, hasta que el valor de neutrofilos sea  $\geq 500/ \text{mm}^3$  y el recuento de plaquetas  $\geq 50.000/ \text{mm}^3$ .

**Evaluación de la respuesta terapéutica.** La eficacia del tratamiento antimicrobiano deberá ser evaluado luego de 72 horas de instaurado, y luego al día 5 y 7 de evolución. En estas evaluaciones, la evolución debe ser catalogada como favorable o desfavorable

Los pacientes con evolución favorable continuarán su terapia antimicrobiana con ceftriaxona iv o terapia oral, hasta que estén afebriles por 24 a 48 horas y el valor de neutrofilos sea  $\geq$  a  $500/\text{mm}^3$ .

Los pacientes con evolución desfavorable serán reevaluados, ajustando su terapia antimicrobiana, y serán hospitalizados si se había adoptado en ellos una modalidad de manejo ambulatorio. Se recomienda en este caso uso de antimicrobianos iv, de amplio espectro, en base a un beta-lactámico con acción anti estafilocócica más una cefalosporina de 3° generación y/o un aminoglicósido.

En pacientes **con foco clínico** evidente se recomienda adicionar a la terapia de amplio espectro antibacteriano el fármaco más indicado según el foco existente.



## **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente por cualquier medio la tesis titulada "PREDICCIÓN DE RIESGO INFECCIÓN BACTERIANA INVASIVA EN NIÑOS CON NEUTROPENIA FEBRIL Y CÁNCER" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.