

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**



INFORME FINAL DE LA TESIS DE GRADUACION:

**PERFIL CLÍNICO Y EPIDEMIOLOGÍCO DEL PACIENTE NEUTROPÉNICO
FEBRIL CON LEUCEMIA, QUE EGRESA DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA
DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERIODO
JULIO-DICIEMBRE DE 2014**

PRESENTADO POR:

ROBERTO WILLIAM MENDOZA HERNANDEZ

PARA OPTAR AL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA PEDIATRICA

ASESOR DE TESIS:

DR. GUILLERMO EDGARDO BARAHONA ESCOBAR

DRA. MIRIAM LOURDES DUEÑAS DE CHICAS

SAN SALVADOR 23 DE FEBRERO DE 2016

INDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	4
3. Objetivos.....	7
4. Marco teórico.....	8
5. Planteamiento del problema.....	16
6. Diseño metodológico. Material y método.....	18
7. Resultados.....	22
8. Discusión.....	27
9. Conclusiones.....	30
10. Recomendaciones.....	31
11. Bibliografía.....	32
12. Anexos.....	33

RESUMEN

Perfil clínico y epidemiológico del paciente neutropénico febril con leucemia, que egresa del servicio de infectología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo julio-diciembre de 2014.

Introducción. Los niños con cáncer están predispuestos a una gran variedad de complicaciones infecciosas como consecuencia de la alteración de la mayoría de los componentes del sistema de defensa ya sea por la enfermedad subyacente o por el uso de la terapia citotóxica. *Objetivo.* Determinar el perfil clínico y epidemiológico del paciente neutropénico febril con leucemia que egresó del servicio de infectología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom (HNNBB) en el período comprendido entre el 1 de julio al 31 de diciembre de 2014. *Material y método.* Este es un estudio descriptivo transversal retrospectivo, que pretende caracterizar el perfil clínico y epidemiológico de los cuadros de neutropenia febril de la población pediátrica oncológica que padezcan leucemia y neutropenia febril que egresaron del servicio de infectología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, en el periodo 1 de julio al 31 de diciembre de 2014. Autorizado por el Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom. *Resultados.* En la base de datos se registraron 41 egresos del servicio de infectología del HNNBB correspondiente a 40 registros de pacientes, todos con diagnóstico de Leucemia Linfocítica aguda. Los pacientes presentaron un episodio de neutropenia febril (NF) durante el periodo estudiado. El grupo de neutropenia febril tiene un predominio masculino con un 56% de pacientes que se encuentran en fase de mantenimiento y reinducción de quimioterapia, con un promedio de 1.46 días de fiebre antes de consultar y que en un 66% no presentaron foco infeccioso. *Conclusiones.* Este estudio demuestra que los episodios de neutropenia febril con leucemia linfocítica se presentan en pacientes menores de seis años, del sexo masculino que se encuentran en terapia citotóxica, que en su mayoría no presentan foco infeccioso y que la Monoterapia con Piperacilina/tazobactam fue la más utilizada. *Palabras claves.* Leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia linfática aguda, neutropenia febril.

INTRODUCCION

Las enfermedades infecciosas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en el paciente con cáncer. Los factores que contribuyen en distintas medidas a incrementar el riesgo del paciente oncológico de adquirir una infección son muy numerosos. La neutropenia febril (NF) es la principal causa de ingreso urgente en pacientes con tratamiento quimioterápico. Por ello, el manejo terapéutico habitual del niño con cáncer, neutropenia severa y fiebre estuvo en los últimos 20 años basado en una pronta hospitalización e inicio de una terapia intravenosa empírica, de amplio espectro; cuya duración dependía de la resolución del cuadro febril y la recuperación medular.

La anamnesis y examen físico exhaustivos son las primeras herramientas para hacer el diagnóstico de NF. Por otro lado, es importante clasificar al paciente según el riesgo, bajo o alto, con el propósito de establecer planes de manejo adecuado. En los pacientes con cáncer que están recibiendo tratamiento antineoplásico se considera como neutropenia el recuento absoluto de neutrófilos de 500 – 1000 cel. /mm³. Algunos protocolos de investigación consideran como neutropenia a una cifra de neutrófilos inferior a 500 cel. /mm³.

Según las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) se define fiebre como una temperatura oral aislada mayor que 38,3°C, o 38,0°C mantenida al menos durante una hora.

La presencia y severidad de la infección está correlacionada con el grado de granulocitopenia. Cabe resaltar que la mayor vulnerabilidad ocurre esencialmente cuando no existen granulocitos circulantes. En estos pacientes constituye una necesidad prioritaria el instituir un tratamiento antibiótico tan pronto como sea posible.

Teniendo en cuenta que más de la mitad de los episodios de NF son debidos a infecciones bacterianas (por hallazgos clínicos y/o microbiológicos) y ante la dificultad de detectar datos de alarma en la primera evaluación del niño, es fundamental que los pediatras en su

práctica clínica conozcan las estrategias diagnósticas y terapéuticas utilizadas en este tipo de pacientes, dentro de las cuales se destaca la instauración de antibioticoterapia empírica, previa toma de cultivos.

El espectro de organismos causantes de infección en pacientes con neutropenia febril es variado y se relaciona con la epidemiología local y la complejidad de cada institución.

Los estudios demuestran que la neutropenia febril (NF), es una complicación que se presenta de manera frecuente en pacientes que reciben quimioterapia para el tratamiento de diversas enfermedades neoplásicas, estos episodios de NF ocurren entre el 10 al 50% de los pacientes con tumores sólidos y en más del 80% de los que tienen tumores hematológicos.

Además estos estudios demostraron que los episodios de NF en niños con LMA evolucionaron en mayor medida en forma desfavorable, comparado con episodios de NF en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), lo que se tradujo en mayor duración de la fiebre, mayor presencia de hipotensión arterial y sepsis, con el consecuente mayor ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y duración de la hospitalización, mayor período de neutropenia, mayor presencia de infecciones documentadas microbiológicamente y mayor uso de terapias antimicrobianas y antifúngicas.

Por otro lado las bacterias son los agentes etiológicos más frecuentemente involucrados en el inicio de los episodios de NF. Algunas publicaciones recientes analizan el espectro de los patógenos aislados en las bacteriemias de pacientes con cáncer y NF, mostrando una tendencia al aumento de las Cocos Gram Positivos, tanto en series pediátricas como de adultos.

Sin embargo la confirmación microbiológica es desgraciadamente insuficiente, en 20 a 30% se demuestra una infección bacteriana según distintas series en otro 30 a 40% se logra documentar clínicamente la infección y el resto de los episodios es catalogado como fiebre de origen desconocido (FOD).

Estos estudios además sugieren la necesidad de realizar una vigilancia epidemiológica activa de los microorganismos involucrados en las bacteriemias de los niños con cáncer y episodios de NF, para poder ofrecer el mejor tratamiento antimicrobiano empírico inicial a estos pacientes, en términos de eficacia, proporcionalidad a la estratificación de riesgo y a la epidemiología local.

Considerando los elementos epidemiológicos, los estudios demuestran que esta complicación (NF) se presenta en una cantidad ligeramente mayor de hombres que mujeres, y en pacientes de todas las edades, la media de edad de 8.19 años corresponde con el rango de edad usual de presentación del cáncer en pediatría. Además se observa que el pico de presentación de la NF en este estudio fue entre 0 y 7 días después de recibir la quimioterapia pero es importante recalcar que los pacientes incluso después de un mes o más de recibir la quimioterapia continúan en riesgo de experimentar episodios de NF aunque éste disminuye con el tiempo.

Solo un estudio en nuestro país demuestra como el estado socioeconómico condiciona los tiempos de atención de los pacientes con NF y como también los niveles de educación en los padres también pueden colaborar o ir en detrimento de estas atenciones.

Por tal razón se vuelve necesario conocer el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes que son atendidos en nuestro centro hospitalario con el objetivo de poder mejorar las pautas de diagnóstico, tratamiento y seguimiento que nos permitan realizar una evaluación continua del paciente con NF. Esperando que con esta modalidad se disminuyan los costos de tratamiento y se permita a los pacientes mejorar su calidad de vida. Esta tendencia surge como consecuencia de la consideración acerca de los problemas que conllevan los períodos prolongados de hospitalización, la utilización de antibióticos de amplio espectro, la toxicidad de los agentes antimicrobianos, su alto costo, la exposición a patógenos nosocomiales, el riesgo de las infecciones fúngicas, la calidad subóptima de vida y las complicaciones psicológicas de no encontrarse en el hogar.

OBJETIVOS

Objetivo general.

- Determinar el perfil clínico y epidemiológico del paciente neutropénico febril con leucemia que egresó del servicio de Infectología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom (HNNBB) en el período comprendido entre el 1 de julio al 31 de diciembre de 2014.

Objetivos específicos

- Definir las características demográficas de los pacientes neutropénicos febriles con leucemia que egresaron del servicio de Infectología del HNNBB en el período establecido.
- Enumerar los hallazgos clínicos que se encontraron en los pacientes neutropénicos febriles con leucemia al momento de su ingreso.
- Identificar las principales causas infecciosas por las cuales ingresaron los pacientes neutropénicos febriles con leucemias al servicio de Infectología del HNNBB.
- Determinar el recuento de neutrófilos totales al momento del ingreso y egreso de los pacientes neutropénicos febriles con leucemia.
- Definir la etapa del tratamiento quimioterapéutico en que se encontraban los pacientes con leucemia al momento de presentar el cuadro de neutropenia febril.
- Identificar la terapia antibiótica empírica utilizada al momento del ingreso de los pacientes en el servicio de Infectología.

MARCO TEORICO

El cáncer es la primera causa de muerte por enfermedad en niños entre 5 y 15 años en el mundo. La incidencia esperada de cáncer a esta edad es de 110-150/106 niños por año², algo más frecuente en varones, siendo el cáncer más frecuente la leucemia, que corresponde a 35-40% de todos los casos de cáncer a esta edad.(1)

Las infecciones constituyen una complicación frecuente en los pacientes con cáncer, representan mayor morbilidad, implican mayor mortalidad y un aumento importante de los costos derivados de hospitalizaciones, uso de exámenes de laboratorio con fines diagnósticos, e indicación de antimicrobianos. Las infecciones pueden además generar cambios en los plazos y tipos de quimioterapia contemplados en el plan original del tratamiento oncológico y en consecuencia, influir en su resultado.

En la población pediátrica con cáncer presentan diferente tipo y gravedad de inmunocompromiso, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben. La neutropenia ha sido reconocida por muchas décadas como el factor más importante determinante de riesgo de infección en el paciente con cáncer, comúnmente el primer y único síntoma de infección es la fiebre. Esta entidad frecuente en oncología se denomina “neutropenia febril”(2).

Por ello, el manejo terapéutico habitual del niño con cáncer, neutropenia severa y fiebre estuvo en los últimos 20 años basado en una pronta hospitalización e inicio de una terapia intravenosa empírica, de amplio espectro; cuya duración dependía de la resolución del cuadro febril y la recuperación medular.

Otros factores de riesgo inherentes al paciente constituyen la pérdida de las barreras protectoras incluyendo piel y mucosas las cuales se ven afectadas también durante el tratamiento, esto asociado a la escasa respuesta celular secundaria a la neutropenia, pone a merced la economía corporal total a gérmenes invasores, que fácilmente proliferan,

llegando a generar infecciones graves con alta mortalidad sin el tratamiento adecuado y oportuno.

Definiciones

Neutropenia: Recuento absoluto de neutrófilos $< a 500/ mm^3$ o $< a 1.000/mm^3$ si se esperara una disminución a $< 500/mm^3$ en las siguientes 24-48 h.; *Fiebre:* una toma de temperatura axilar $> a 38,5^{\circ}C$ o dos tomas $> a 38^{\circ}C$ separadas al menos por una hora.(1)

Foco infeccioso: Localización de la infección en algún parénquima específico, catalogado al egreso de cada episodio de NF en uno de los siguientes: bacteriemia, sepsis, infección relacionada a catéter de vena central (CVC), infección respiratoria alta/ baja, digestiva alta/baja, piel y tejidos blandos, urinario y otros.(1)

Neutropenia febril con alto riesgo de infección bacteriana invasora (IBI): episodio de NF que cumpliera uno de los siguientes criterios: diagnóstico de leucemia mielocítica aguda (LMA), presencia de hipotensión arterial, Proteína C reactiva (PCR) ≥ 90 mg/L, o los siguientes dos criterios: número de días desde el último ciclo de quimioterapia (QT) $\leq a 7$, recuento de plaquetas $< a 50.000/mm^3$.(1)

Aislamiento desde sitio estéril: Aislamiento de un microorganismo desde sangre, sitio de inserción de CVC, orina, lavado bronco-alveolar, líquido ceforraquídeo.(1)

Cambio de antimicrobiano: Ajuste a esquema de mayor espectro bacteriano. No se consideró un cambio de antimicrobiano la de-escalación antimicrobiana ni el paso a antimicrobianos orales manteniendo o acortando el espectro de acción.(1)

La mayoría de los episodios neutropénicos ocurren dentro de los primeros 14 días de quimioterapia. La morbilidad es usualmente causada por infecciones severas durante los episodios de neutropenia más prolongados; los pacientes con NF están en riesgo de sufrir infecciones por cualquier tipo de microorganismo incluyendo bacterias, hongos y virus(3).

Los estudios epidemiológicos revelan que sólo 10 a 30% de los episodios de neutropenia febril (NF) presentan comprobación microbiológica de la infección siendo más común las causas bacterianas.(4)

Según datos extractados del Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica publicado en el año 2011, en 15 a 25% de los niños afectados por NF se comprobará la existencia de bacteriemia, y en otro porcentaje similar, de infecciones bacterianas localizadas.(4)

Conocer la etiología de los episodios de NF en pacientes con cáncer tiene importancia para implementar tratamientos antimicrobianos ajustados a la epidemiología de cada establecimiento, lo que tiene impacto en la morbilidad y mortalidad.

Algunas publicaciones recientes analizan el espectro de los patógenos aislados en las bacteriemias de pacientes con cáncer y NF, mostrando una tendencia al aumento de los Cocos Gram Positivos, tanto en series pediátricas como de adulto, siendo los microorganismos aislados con mayor frecuencia *Staphylococcus* coagulasa negativa y *Streptococcus* grupo viridans. Varios factores han influido en este cambio epidemiológico, entre ellos el uso de catéteres intravasculares, que favorecen las infecciones por *Staphylococcus* coagulasa negativa y otros cocos Gram Positivos; la toxicidad sobre la mucosa oral de la quimioterapia que permite la translocación de *Streptococcus* del grupo viridans y el uso profiláctico de fluoroquinolonas que se relaciona con una disminución relativa de Bacilos Gram Negativos.(5)

FACTORES QUE PREDISPONEN A LA INFECCION.

El niño oncológico en tratamiento quimioterapéutico se encuentra en un estado de inmunosupresión que le predispone a adquirir infecciones graves.

La alteración cuantitativa y funcional de la serie granulocítica y del sistema monocito-macrófago, la rotura anatómica de la piel y mucosas, el cambio de la flora intestinal y la

alteración de la respuesta inmune humoral y celular son entre otros, los principales factores predisponentes.

Biología y Fisiopatología del compromiso inmune en niños con cáncer.

- **Barreras tegumentarias y mucosas.**

La piel y las mucosas representan la primera línea de defensa del organismo contra patógenos exógenos, por ser una barrera mecánica con una compleja disposición de las células especializadas de la respiratoria, gastrointestinal y genitourinaria. Por ejemplo, las células ciliadas y productoras de moco del tracto respiratorio, las células productoras de ácido y enzimas del tracto gastrointestinal, los ácidos grasos y las inmunoglobulinas secretorias producidas por las células. Las células mucosas y epidérmicas también contienen receptores específicos y no específicos para la adhesión de los microorganismos.

- **Fagocitosis.**

Además de los defectos cuantitativos que presentan los pacientes con cáncer, se han descrito varias anormalidades cualitativas en la función de los neutrófilos, incluyendo defectos en la quimiotaxis, fagocitosis y actividad bactericida. La quimioterapia en cáncer también pueden producir estos defectos. Los corticoesteroides pueden disminuir la fagocitosis y la migración de los neutrófilos. La combinación de prednisona con vincristina y asparaginasa o mercaptopurina y metotrexate produce una significativa disminución en la capacidad fagocítica y “asesina” de los leucocitos.

El sistema monocito-macrófago proporciona una capacidad fagocítica residual durante periodos de neutropenia severa, puesto que los macrófagos maduros son más resistentes a la quimioterapia citotóxica que los granulocitos. Además, los macrófagos activados también están asociados con linfocitos T como efectores de la inmunidad mediada por células, siendo importantes contra *mycobacterias*, *Listeria*, *Brucella*, hongos, protozoarios y virus.

- **Inmunidad celular y humoral.**

Las células efectoras de la respuesta inmune incluyen leucocitos polimorfonucleares (PMN), linfocitos T, linfocitos B, células asesinas naturales (NK), monocitos circulantes y macrófagos tisulares fijos (incluyendo células del bazo y del sistema reticuloendotelial). Las células que se ven más severamente afectadas por la enfermedad o la disfunción inmune mediada por la terapia son los PMN, los monocitos y los linfocitos. Las células del sistema reticuloendotelial son relativamente menos sensibles a los efectos tóxicos de la terapia antineoplásica y proporcionan por lo menos una base rudimentaria para mantener la inmunidad celular durante la fase profunda de inmunosupresión celular.

El número de neutrófilos circulantes constituye el determinante más importante de susceptibilidad a los patógenos bacterianos y fúngicos, además del nivel absoluto de granulocitopenia y el tiempo que dura la declinación del número de neutrófilos.

Las anomalías cualitativas de la función de los neutrófilos pueden ocurrir como consecuencia de la malignidad subyacente (especialmente leucemias agudas) o secundaria a la terapia antineoplásica.

CLASIFICACION DEL RIESGO.

Según la Guía de práctica clínica para el uso de agentes antimicrobianos en pacientes neutropénicos con cáncer 2010:

- Bajo riesgo.

Se incluyen a pacientes con menos de 7 días de fiebre con neutropenia que no padecen comorbilidades, los cuales pueden manejarse ambulatoriamente con antibiótico oral.(6)

- Alto riesgo.

Pacientes con fiebre de más de 7 días con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos de menos de 100 cel/mm^3) que se encuentran en quimioterapia, con comorbilidades agregadas, hipotensión, dolor abdominal o alteraciones neurológicas.(6)

Evaluación inicial del niño con fiebre y neutropenia.

La evaluación inicial 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 QT recibida; predicción del tiempo de neutropenia con participación activa del oncólogo pediatra tratante; infecciones padecidas antes de la consulta y/o hospitalizaciones previas; antecedentes epidemiológicos de enfermedades transmisibles; y profilaxis o tratamientos antimicrobianos recibidos.

Se debe realizar un meticuloso examen físico completo incluyendo la medición de temperatura corporal, evaluación de signos vitales y un examen físico segmentario detallado dirigido a descubrir los sitios ocultos de infección, incluyendo la cavidad oral y el área perianal.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con NF presentará foco clínico de infección. Para detectarlo, el examen físico debe ser exhaustivo, repetido más de una vez y con especial énfasis en el aparato respiratorio, faringe, abdomen, zona de inserción de CVC, piel y tejidos blandos, periné y genitales externos, y todas las áreas donde haya habido disrupción de la barrera de piel y mucosas.

TRATAMIENTO EMPIRICO INICIAL.

Los niños con NF 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. La selección del tratamiento empírico debe basarse en las características epidemiológicas institucionales y el riesgo que presente el paciente.

Paciente con episodio de alto riesgo.

Todos los pacientes con episodios categorizados como de alto riesgo deben hospitalizarse y recibir antimicrobianos por vía intravenosa (iv). Varios estudios comparativos han ensayado diferentes estrategias de tratamiento con eficacia semejante: monoterapia empírica.(6)

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 NF que los tratamientos combinados con aminoglucósidos.(6)

Se recomienda seleccionar los agentes antimicrobianos en base a los datos epidemiológicos locales de susceptibilidad bacteriana. En los lugares donde exista alta prevalencia de infecciones por bacilos Gramnegativos productores de β lactamasas de espectro extendido se recomienda el uso empírico de piperacilina/tazobactam y como segunda alternativa carbapenémicos.

Tratamiento combinado con terapia contra cocos Grampositivos.

La administración de glucopéptidos (Vancomicina) en niños con NF debe estar limitada a indicaciones específicas, debido a la posibilidad de emergencia de microorganismos resistentes a Vancomicina. Se recomienda el agregado de Vancomicina en:

- Inestabilidad hemodinámica o otros signos de sepsis severa.
- Cultivos positivos para Gram positivos previamente.
- Sospecha de infección asociada a catéter o celulitis en el sitio de inserción del catéter.
- Infección en piel o tejidos blandos.
- Colonización previa por MRSA o *Streptococcus pneumoniae*.
- Mucositis severa.

Tratamiento con episodio de bajo riesgo.

Los pacientes de bajo riesgo deben revalorarse a las 48 horas de haber comenzado el tratamiento parenteral. De persistir con criterios de bajo riesgo podrá rotarse el tratamiento a la vía oral y completar el tratamiento en esta modalidad, o podrán mantener terapia ambulatoria con antimicrobianos IV de utilización cada 24 horas.(6)

Criterios para la suspensión del tratamiento antimicrobiano.

Pacientes con alto riesgo: La terapia antimicrobiana se extenderá hasta que el niño esté al menos 48 horas afebril y con un RAN en ascenso (preferentemente ≥ 500 céls/mm³) por dos días consecutivos, completando al menos siete días de tratamiento.

Pacientes con riesgo bajo: La duración del tratamiento antimicrobiano se hará en cada paciente de acuerdo a la evolución de la curva térmica, la aparición de algún foco clínico, los resultados de la microbiología y la evolución del Recuento Absoluto de Neutrofilos.(6)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neutropenia febril (NF) es una complicación frecuente en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia (QT) y su incidencia ha aumentado en los últimos años debido a la infiltración medular; así como al uso de citostáticos con mayor efecto mielosupresor, predisponiendo a infecciones severas.

En pacientes con cáncer la fiebre puede ser la única evidencia de un proceso infeccioso incipiente que se encuentra en curso. Es importante recalcar que el tiempo de la presentación de la fiebre en un paciente no refleja el tiempo de la enfermedad, el estado de neutropenia es asintomático hasta que el paciente se torna febril. Además el sitio de infección es documenta en un 10-30% de los casos, y que el tratamiento con antibióticos empíricos logran el control de la fiebre tras su inicio.

La clínica que presenta el paciente y el reporte de paraclínicos permiten clasificar a los pacientes en alto y bajo riesgo para contraer infecciones dependiendo de sus características, como lo es la temperatura (fiebre), comorbilidades preexistentes, reporte de reactivos de fase aguda, alteración en las pruebas de función renal y hepática, tipo de quimioterapia empleada, uso de dispositivos empleados, conteo absoluto de neutrófilos, entre otros.

La presencia de neutropenia febril obliga al especialista a iniciar rápidamente tratamiento empírico de antibióticos de amplio espectro; para así controlar las infecciones bacterianas graves. La elección de un régimen u otro dependerá de la epidemiología de infecciones presente en cada Hospital y de los factores de cada paciente.

En Latinoamérica y en especial en nuestro país hay pocos estudios clínicos pediátricos que describan en forma clara los factores de riesgo, etiología, agentes patógenos y factores predictores de mortalidad en estos pacientes; por lo que consideramos necesario realizar la caracterización de los pacientes pediátricos para identificar los factores de riesgo y establecer un punto de partida para futuros estudios con relación a este tema.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

Elementos de la pregunta de investigación.

Paciente o Población	Pacientes oncológicos que padezcan leucemia linfocítica aguda o leucemia mielocítica aguda.
Evento de Interés	Neutropenia febril
Comparación	No se harán comparaciones
Resultados	Identificar el perfil clínico y epidemiológico

Pregunta de investigación estructurada

¿Cuál es el perfil clínico y epidemiológico del paciente neutropénico febril con leucemia que egreso del servicio de Infectología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom (HNNBB) en el período comprendido entre el 1 de julio al 31 de diciembre de 2014?

DISEÑO METODOLOGICO

DISEÑO Y METODO

- **Tipo y diseño general del estudio.**

Estudio descriptivo, corte transversal, retrospectivo.

Población: Pacientes oncológicos que padecían leucemia y neutropenia febril que egresaron del servicio de infectología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, en el periodo 1 de julio al 31 de diciembre de 2014.

- **Criterios de inclusión y exclusión**

Criterio de inclusión Pacientes pediátricos Oncológicos:

- Que egresaron del servicio de Infectología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.
- Tratados con quimioterapia.
- Que presentaron episodios de Neutropenia Febril.
- Que padecían de Leucemia (LLA y LMA).
- Que egresaron en el periodo del 1 de julio al 31 de diciembre de 2014.
- Que se encontraron con expediente clínico completo.

Criterio de exclusión: Otras causas no oncológicas de neutropenia febril. (Aplasia medular, etc.), y cuadros oncológicos que no correspondan a LLA o LMA. Tampoco se incluyen diagnósticos de LLA o LMA de Novo.

- **Procedimientos para la recolección de información.**

Se realizó una revisión de historias de los pacientes oncológicos, se seleccionaron las historias clínicas que cumplían los criterios de inclusión, se evaluaron y recolectaron los datos por medio de un instrumento de recolección que contenía las variables a estudiar (anexo 1).

Procedencia de los sujetos: se hizo una selección según el listado de egresos emitido por el departamento de epidemiología, luego se revisaron los expedientes que correspondían a diagnóstico de LLA y LMA y se identificaron los que tuvieron un cuadro de neutropenia febril.

- **Operacionalización de variables**

Tipo de Variables	Definición operativa	clasificación	Valores de la variable
Variables demográficas	edad	variable cuantitativa continua	Codificada en años cumplidos al momento del evento en estudio
	sexo	variable nominal dicotómica	Codificada como: <i>HOMBRE</i> : 1, <i>MUJER</i> : 2.
	Diagnostico	variable nominal	Codificada según sus características individuales: LLA y LMA
Variables clínicas	Tiempo de duración de la fiebre	variable cuantitativa continua,	Codificada en horas de evolución de la fiebre hasta el momento del diagnostico
	Uso de Quimioterapia o Radioterapia	variable nominal	En relación a los diferentes esquemas empleados. 1. Quimioterapia 2. Radioterapia.
	Presencia de comorbilidades	variable nominal	Clasificación obtenida según comorbilidad
	Etiología de la neutropenia febril	variable nominal	Clasificación obtenida según el foco asociado a la neutropenia
Variables de laboratorio Y Variables de	Severidad neutropenia	variable nominal dicotómica	Presencia de neutropenia absoluta < 100 neutrófilos absolutos.
	Valor de PCR	variable cuantitativa	Medida en mg/dl.

Gabinete	Hallazgos en radiografía de tórax	variable nominal	. Codificado según sus hallazgos así: 1. Opacidades localizadas. 2. Opacidades difusas. 3. Normal 4. Otros hallazgos
Variables terapéuticas	Terapia antibiótica inicial	Variable nominal	Clasificación obtenida según el antibiótico utilizado inicialmente
	Necesidad de cambio Antibioticoterapia	variable dicotómica	En relación a necesidad de cambio antibioticoterapia: 1. Si 2. No.

- **Entrada y gestión informática de los datos**

Fue realizado por mi persona como autor del estudio de investigación. Al finalizar la recolección de datos se procedió a la formación de la base de datos en Excel 2007.

- **Estrategia de análisis.**

Debido a que se trataba de un estudio descriptivo el análisis estadístico para las variables cualitativas se realizó con proporciones y para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central.

Consideraciones éticas observadas en el estudio.

El protocolo de investigación de este estudio fue sometido a evaluación por el Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom y fue aprobado el día 15 de Diciembre del año 2015(anexo 2).

Debido a que lo que se realizó fue una revisión de los expedientes de los pacientes que egresaron con cuadros de neutropenia febril y diagnostico oncológico ya establecido se tomaron en cuenta las siguientes consideraciones:

- Se salvaguardo la identidad de los pacientes que fueron sujetos de estudio ya que no se utilizaron sus nombres y no se utilizaron números de expediente hospitalario. Se utilizaron únicamente siglas y se asignó un número correlativo a cada expediente utilizado en el estudio.
- No se sometieron a los pacientes a ningún procedimiento que no se hubo realizado durante su ingreso (toma de exámenes de laboratorio, hemocultivos, tomas de temperatura).
- La información extraída de los expedientes se utilizó únicamente con el propósito de enriquecer la investigación realizada.
- Los resultados podrán ser utilizados para generar nuevos estudios que establezcan pautas de diagnóstico y tratamiento que mejoren la atención de los pacientes oncológicos.
- Al finalizar con el estudio, los resultados serán presentados públicamente en presentación de defensa de los mismos respetando la identidad de los pacientes.

RESULTADOS

Estudio retrospectivo de corte transversal, realizado en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom. Se tomaron 76 registros de pacientes pediátricos oncológicos admitidos en el periodo 1 de julio de 2014 a 31 de diciembre de 2014. El análisis estadístico para las variables cualitativas se realizó con proporciones y para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central.

De estos se excluyeron 15 registros por encontrarse ingresados en el periodo de revisión de expedientes, y 22 registros por no cumplir con los criterios de inclusión de este estudio. Se encontraron únicamente dos registros de pacientes con diagnóstico de leucemia mielocítica aguda que no cumplieron criterios de inclusión. En la base de datos se registraron 41 egresos del servicio de infectología del HNNBB correspondiente a 40 registros de pacientes, todos con diagnóstico de Leucemia Linfocítica aguda, que cumplieron los criterios de inclusión.

Los pacientes presentaron un episodio de neutropenia febril (NF) durante el periodo estudiado exceptuando uno de ellos que registró 2 episodios de NF, con conteo de neutrófilos entre 100 a 500 por mm³ de 59% y neutropenia absoluta del 24%.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con neutropenia febril al momento de su ingreso al servicio de infectología del HNNBB en el periodo julio- diciembre de 2014.

Características	Frecuencia	Proporción
Sexo		
Másculino	23	56%
Femenino	18	44%
Edad		
≤ 5 años	25	61%
6-10 años	11	27%
11-18 años	5	12%

Co-morbilidad		
Presencia	0	0%
Ausencia	41	100%
Quimioterapia		
Recibe	41	100%
No recibe	0	0%
Fase de quimioterapia		
Inducción	5	12%
Re inducción	12	29%
Mantenimiento	16	39%
Consolidación	4	10%
Recaída del SNC	1	3%
Paliativo	3	7%
Tiempo pos-quimioterapia		
≤ 6 días	23	56%
≥ 7 días	18	44%
Tiempo de fiebre		
1-4 días	39	95%
5-7 días	1	2.50%
8-10 días	1	2.50%
Neutropenia (recuento cel.)		
menos de 100	10	24%
100- 500	24	59%
mayor de 500	7	17%

Fuente. Instrumento de recolección de datos de estudio: **Perfil clínico y epidemiológico del paciente neutropénico febril con leucemia, que egresa del servicio de infectología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo julio-diciembre de 2014.**

El grupo de neutropenia febril tiene un predominio masculino con un 56%, comparado con un 44% en mujeres, encontrándose NF principalmente en menores de cinco años con una proporción de 61%, siendo la edad promedio de 5.7 años. Todos los pacientes se encontraban cumpliendo quimioterapia correspondiente a su enfermedad oncológica al momento de ingresar y egresar del servicio de infectología.

De estos pacientes con NF se encontraron en fase de Mantenimiento un 39%, en fase de reinducción un 29% y en fase de inducción en un 12%, siendo las fases mayormente afectadas. La mayoría de los eventos se presentaron menos de 6 días posterior a la quimioterapia con un 56%.

En promedio los días de aparición de neutropenia después de la quimioterapia en los pacientes con neutropenia febril fue de 4.82 días; los días de fiebre en los pacientes con NF fue en promedio de 1.46 días previo a su consulta en este centro.

Ninguno de los pacientes presentó comorbilidades asociadas al momento de su egreso.

Tabla 2. Hallazgos clínicos detectados en los pacientes con neutropenia febril al momento de su ingreso al servicio de infectología del HNNBB en el periodo julio-diciembre de 2014.

Síntoma/Hallazgo clínico	Frecuencia	Proporción
Fiebre	32	78%
Infección piel	5	12%
Infección respiratoria	2	5%
Diarrea	2	5%

Fuente. Instrumento de recolección de datos de estudio: **Perfil clínico y epidemiológico del paciente neutropénico febril con leucemia, que egresa del servicio de infectología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo julio-diciembre de 2014.**

En relación a los hallazgos clínicos detectados entre los pacientes con NF se encontró que el 78% solo presentó fiebre al momento del ingreso y un 12% hallazgos sugestivos de infección en piel o mucosas. La temperatura media observada en estos pacientes fue de 38.0°C al momento del ingreso.

Tabla 3. Distribución por etiología del cuadro de neutropenia febril al momento del egreso del servicio de Infectología del HNNBB en el periodo julio-diciembre de 2014.

Diagnóstico de egreso hospitalario	Frecuencia	Proporción
Neutropenia sin foco	27	66%
Infección de tejidos blandos	6	15%
Infección respiratoria	4	10%
Infección vías urinarias	0	0%
Colitis neutropénica	4	10%
Mucositis	0	0%
Absceso perianal	0	0%
Infección de catéter	0	0%

Fuente. Instrumento de recolección de datos de estudio: **Perfil clínico y epidemiológico del paciente neutropénico febril con leucemia, que egresa del servicio de infectología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo julio-diciembre de 2014.**

Según la distribución etiológica de la NF, un 66% egreso con diagnóstico de neutropenia febril sin foco infeccioso detectado y un 15% por infección de tejido blando, limitado a celulitis en sitios de punción o aplicación de medicamentos, en el servicio de infectología no se detectaron cuadros de neutropenia asociados a uso de catéter central o dispositivos implantables.

Tabla 4. Tratamiento antibiótico utilizado durante los episodios de neutropenia febril en el periodo julio-diciembre de 2014

Tratamiento atb	Frecuencia	Proporción
Ceftriaxona	6	15%
Piperacilina -Tazobactam	32	78%
Amikacina	0	0%
Vancomicina	2	5%
Meropenem	0	0%
Claritromicina	1	2%
Amoxicilina/Clavulánico	0	0%
Antibioticoterapia doble	0	0%

Fuente. Instrumento de recolección de datos de estudio: **Perfil clínico y epidemiológico del paciente neutropénico febril con leucemia, que egresa del servicio de infectología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo julio-diciembre de 2014.**

En cuanto al manejo farmacológico, la Monoterapia, fue la terapia empírica más empleada como primera línea de manejo en nuestra población a estudio, distribuyéndose así: Piperacilina/tazobactam en 32 eventos (78%), luego ceftriaxona en 6 eventos (15%) y solo 2 eventos con Vancomicina (5%). En ningún episodio se registró terapia antimicrobiana doble, con respecto a los días de tratamiento se encontró que en 24 eventos (59%) se utilizó durante 1 a 4 días, y 14 eventos (34%) entre 5 a 7 días, con un promedio de estancia hospitalaria de 5.26 días por paciente.

Los recuentos de neutrófilos previo al alta se reportaron como: mayor de 500 cel. Por mm^3 en 56% de los pacientes, 100-500 cel. Por mm^3 en 39% con tendencia al ascenso respecto a su recuento inicial.

Con respecto a la mortalidad en los episodios de neutropenia febril, se registraron dos pacientes en que se encontraban en fase paliativa del tratamiento oncológico.

DISCUSION

En este estudio descriptivo, retrospectivo se realizó una revisión de los expedientes de pacientes que egresaron del servicio de Infectología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo 1 de julio al 31 de diciembre de 2014, encontrando 41 episodios de pacientes con neutropenia y fiebre y diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda en su totalidad, correspondiente a 40 pacientes.

Las características observadas han sido similares a los estudios realizados por países como Colombia y Chile, en este estudio se observó que los pacientes presentaron al menos un episodio de neutropenia febril en el periodo estudiado, contrastando otros estudios que describen en promedio 2.5 episodios por pacientes.(2)(7)

Con respecto a las características demográficas de los pacientes hemos encontrado que la mayoría son del sexo masculino correspondiente a edades entre los 5 y 6 años de edad con promedio de 5.7 años coincidente con los reportes de otros países latinoamericanos en los cuales describen edades promedios de 5.2 años(3) y 6.8 años(7) y similares a un estudio previo en nuestro país(8).

Los hallazgos clínicos descritos al momento del ingreso correspondieron principalmente a fiebre seguida de infecciones de piel, foco respiratorio y digestivo, contrastando con otros estudios en los cuales las infecciones respiratorias presentan mayor preponderancia q las infecciones de piel y mucosas(1). Al igual que los principales síntomas encontrados al ingreso, los diagnósticos de egreso no variaron con respecto a los datos iniciales ya que aquellos que ingresaron sin foco infeccioso definido fueron los que predominaron en un 66% los cuales pudieron estar asociados a bacteriemia, lo cual resulta preocupante por el hecho que no estamos realizando un adecuado diagnostico microbiológico ya que en estos pacientes tampoco se encontró reportes de hemocultivos que nos orientaran hacia la causa de la fiebre solo un estudio mostró resultados similares a los nuestros con fiebre sin foco, infecciones respiratorias y de piel en los primeras causas de infección en el paciente neutropénico(7).

Con respecto a la temperatura medida en los pacientes estudiados se encontró que al menos durante el ingreso tuvieron picos febriles que oscilaron entre los valores considerados como fiebre según la literatura consultada y coinciden con los estudios ya reportados. (6)(7)

En cuanto al recuento de neutrófilos hallado con conteo de neutrófilos entre 100 a 500 por mm^3 tuvo una proporción de 59% y neutropenia absoluta definida como recuento <100 por mm^3 una proporción del 24% bastante parecido a otros estudios latinoamericanos.(2) En cambio los recuentos de neutrófilos totales al momento del alta no variaron significativamente en comparación a los datos de ingreso, los criterios identificados que se utilizaron para suspender tratamiento y continuar el manejo ambulatorio fue un recuento en ascenso y resolución de la fiebre por al menos 48 horas.

Un elemento que no se había evaluado en otros estudios latinoamericanos es la fase de quimioterapia en la que los pacientes se encontraban al momento de presentar los episodios de neutropenia, en este estudio observamos que la fase de reinducción y mantenimiento son las que predominaron. Considerando que son los momentos en que la terapia citotóxica busca mantener niveles bajos de las células blancas lo cual representa una mayor oportunidad para los eventos infecciosos. Otro aspecto importante a considerar es el tiempo transcurrido entre la quimioterapia y la aparición de neutropenia, la cual se sitúa en menos de seis días con un promedio de 4.8 días lo cual debe ser un alerta tanto para el médico como para la familia del paciente.

En relación a la terapia antibiótica utilizada se observó que las penicilinas anti-pseudomonas (Piperacilina/tazobactam) fue el antibiótico más utilizado como Monoterapia y en pocos casos hubo necesidad de realizar cambio de antibiótico o de adicionar un segundo antimicrobiano para completar el tratamiento aparte de esto los días de tratamiento correspondieron en un 62% a siete días o menos siguiendo las recomendaciones internacionales para el manejo de este tipo de pacientes(6)(9). Además los días de estancia hospitalaria fueron bajos con un 80% en menos de siete días, con un promedio de 5.26 días.

Existieron algunas limitaciones con este estudio, ya que los pacientes seleccionados fueron únicamente los que egresaron del servicio de infectología, sin tomar en cuenta los ingresos y egresos por neutropenia en el servicio de oncología, además, con respecto a la medición de la proteína C reactiva contemplada en el instrumento, no se utilizó ya que la mayoría de expedientes no tenía reporte de haber sido medida en esos ingresos.

CONCLUSIONES

Los pacientes con leucemia que presentaron episodios de neutropenia febril son en su mayoría del sexo masculino, menores de seis años de edad. El principal hallazgo clínico en los pacientes neutropenia febril fue únicamente la fiebre, seguido de infecciones de piel. Los diagnósticos de egreso de los pacientes con neutropenia febril fueron neutropenia febril sin foco, infecciones de piel y mucosas, infecciones respiratorias y colitis neutropénica.

El recuento de neutrófilos totales fue predominantemente entre menos de 100 hasta 500 células por mm^3 y al momento del alta entre 100 y 1000 células por mm^3 . Las fases de tratamiento quimioterapéutico en que se presentan con mayor frecuencia los episodios de neutropenia son la fase de mantenimiento y reinducción.

La Monoterapia con penicilinas anti-tpseudomonas (Piperacilina/tazobactam) ha sido la terapia antimicrobiana más utilizada en los episodios de neutropenia febril de los pacientes que egresaron del servicio de infectología del HNNBB.

RECOMENDACIONES

Debemos mantener una constante vigilancia de los pacientes con leucemia que se encuentran en terapia citotóxica con el propósito de poder brindar una oportuna atención cuando se sospecha un cuadro infeccioso en evolución, procurando mejorar la educación a padres de familia y personal que brinda atención médica en los servicios de emergencia.

Establecer grupos de riesgo para los pacientes con diagnóstico de leucemia considerando el contexto del paciente al momento de realizar la evaluación inicial, sobre todo aquellos pacientes que se encuentran en las fases de quimioterapia donde esta misma producirá recuentos leucocitarios muy bajos y tomar en cuenta el periodo de tiempo transcurrido posterior a su quimioterapia sobre todo en los 7 días posterior a esta, teniendo en cuenta que las fases de reinducción y mantenimiento son las que reportan mayor número de pacientes con neutropenia febril.

Mantener una adecuada vigilancia de los reportes microbiológicos en hemocultivos, urocultivos y cultivos de secreción con el propósito de evitar el abuso de los antimicrobianos.

Aplicar las recomendaciones de las guías internacionales con respecto al uso de antimicrobianos a fin de disminuir los índices de resistencia a los antimicrobianos.

BIBLIOGRAFIA

1. Ducasse K, Fernández JP, Salgado C, Álvarez AM, Avilés CL, Becker A, et al. Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. 2011;333–8.
2. Espinosa DS. “Caracterización epidemiológica de una población de pacientes Pediátricos oncológicos con neutropenia febril del Hospital Militar central en el periodo comprendido entre febrero de 2008 y febrero de 2013.” No Title. 2014;
3. Palacio Mesa, Maria Juliana, Restrepo, Mariana Diosa. Perfil clínico y microbiológico de niños con neutropenia febril posterior a tratamientos antineoplásicos tratados en una institución hospitalaria de Medellín (Colombia), 2009-2010: Estudio de serie de casos 2009-2010: e. 2015;(70):25–32.
4. Hurtado IC, Sánchez DP, Espinal D a, Garcés C. [Clinical and laboratory evolution of the febrile neutropenia episodes in pediatric patients hospitalized in a Colombian hospital in 2007-2009]. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2012;29(6):672–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23412039>
5. Solís Y, Álvarez AM, Fuentes D, de la Barra D, Avilés CL, Becker A, et al. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004-2009. *Rev Chil infectología*. 2012;29(2):156–62.
6. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz K a., Boeckh MJ, Ito JI, Mullen C a., et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4).
7. Arnello L M, Quintana B J a, Barraza C P. Neutropenia febril en niños con cáncer en un centro asistencial en Santiago, Chile. *Rev Chil infectología*. 2007;24(1):27–32.
8. Gavidia R, Fuentes SL, Vasquez R, Bonilla M, Ethier MC, Diorio C, et al. Low socioeconomic status is associated with prolonged times to assessment and treatment, sepsis and infectious death in pediatric fever in El salvador. *PLoS One*. 2012;7(8).
9. Almeida A, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 54-61.

ANEXOS

ANEXO. 1 INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

DATOS GENERALES

Número correlativo asignado _____

Fecha Ingreso _____ Fecha de egreso. _____

Edad _____ Sexo _____ Diagnostico _____

Diagnostico secundario _____

Fecha última Quimioterapia o radioterapia: _____

Fase de tratamiento al momento del ingreso: _____

Fecha de diagnóstico: _____

Tiempo en días de duración de la fiebre _____ N° episodio de NF _____

DATOS CLINICOS

FC: _____ FR: _____ TA: _____ T° (axilar) _____ Peso: _____ Talla _____

Hipotensión SI__ NO__ Catéter implantable Si __ No __ CVC _____ PIC _____

PORT _____

Foco Infeccioso				
Foco infeccioso	SI		NO	
Infección en piel	SI		NO	
Colitis neutropenica	SI		NO	
Infección Respiratoria	SI		NO	
Absceso perianal	SI		NO	
Neuroinfeccion	SI		NO	
Presencia de catéter	SI		NO	
Infección asociada a Catéter	SI		NO	
Endocarditis	SI		NO	
IVU	SI		NO	
Tiene sonda vesical	SI		NO	

Comorbilidades				
Comorbilidades	SI		NO	
Enfermedad cardiaca	SI		NO	
Enfermedad pulmonar	SI		NO	
Enfermedad Renal	SI		NO	
Hipertensión Arterial	SI		NO	
Recaída tumoral	SI		NO	

Otros _____

DATOS DE LABORATORIO

Valor de PCR (mg/dl) _____

Tipo de neutropenia	
Leve (1500-1000 mm³)	
Moderada (1000-500 mm³)	
Severa (menos de 500 mm³)	

Rx de Tórax: Normal _____ Anormal _____

Opacidades localizados _____ difusos _____

TRATAMIENTO.

Antibioticoterapia inicial Dosis Fecha/hora de Inicio Duración

Modificación Antibioticoterapia Dosis Fecha/hora de Inicio Duración

