



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Caracterización de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer en la Fundación Hospital de la Misericordia

Carolina Rincón Fuerte

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría
Bogotá, Colombia
2013

Caracterización de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer en la Fundación Hospital de la Misericordia

Carolina Rincón Fuerte

Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de:

Médica Especialista en Pediatría

Director:

Doctor Silverio Castaño Boada

Oncohematólogo Pediatra

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría

Bogotá, Colombia

2013

A los niños de la Fundación Hospital de la Misericordia que fueron la base y la razón de ser de este trabajo. A mi familia y a mi esposo Hernán por su comprensión, su tiempo y su apoyo incondicional.

Resumen

INTRODUCCIÓN: La neutropenia febril es una complicación que afecta a los pacientes pediátricos con cáncer causándoles gran morbimortalidad. **OBJETIVO:** Caracterizar los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer en tratamiento, en la Fundación Hospital de la Misericordia. **METODOLOGÍA:** Se realizó un trabajo observacional, prospectivo y descriptivo recolectando datos de historias clínicas de pacientes oncológicos en tratamiento con neutropenia febril, entre febrero y septiembre de 2012. **RESULTADOS:** De 90 episodios recolectados, se incluyeron 52; éstos ocurrieron en 43 pacientes, es decir que 20,9% presentaron 2 episodios. Los varones fueron los más afectados (59,6%). La edad promedio fue de 8,56 años. La enfermedad de base más común fue la leucemia linfode aguda. El promedio de tiempo entre el ingreso del paciente y la atención médica fue de una hora, mientras que la mediana hasta el inicio de la terapia antimicrobiana fue de 6,67 horas. La mayoría de los niños presentaron episodios de alto riesgo, sin embargo la positividad de los hemocultivos fue de 13,46% y la mortalidad fue de 3,8%. **DISCUSIÓN:** Los datos obtenidos en este estudio son congruentes con los reportados en la literatura. Hubo pocas discrepancias en comparación con estudios previos en la misma población. **CONCLUSIONES:** La atención de los pacientes con cáncer y neutropenia febril sigue las recomendaciones dadas en la literatura, resultando en baja mortalidad aún con factores de alto riesgo. Debido a la baja positividad de los hemocultivos se hacen necesarios estudios al respecto, que igualmente permitan evaluar los procesos previos al inicio de la terapia antimicrobiana y la razón de su tardanza.

PALABRAS CLAVE

Neutropenia, fiebre, cáncer, factores de riesgo, niños.

Abstract

INTRODUCTION: Febrile neutropenia is a complication that affects paediatric patients with cancer causing high morbidity and mortality. **OBJECTIVE:** To characterize episodes of febrile neutropenia in children with cancer treatment at The Fundación Hospital de la Misericordia. **METHODS:** It performed an observational, prospective and descriptive study by collecting data from medical records of cancer in treatment patients with febrile neutropenia, between February and September 2012. **RESULTS:** Of 90 episodes collected, 52 were included; they occurred in 43 patients, namely 20.9% had 2 episodes. Males were most affected (59.6%). The average age was 8.56 years. The most common underlying disease was acute lymphocytic leukaemia. The average time between admission and medical attention was one hour, while the median until the start of antimicrobial therapy was 6.67 hours. Most children had episodes of high risk, however blood culture positivity was 13.46% and the mortality was 3.8%. **DISCUSSION:** The data obtained in this study are consistent with those reported in the literature. There were few differences compared with previous studies in the same population. **CONCLUSIONS:** The care of patients with cancer and febrile neutropenia follows the recommendations given in the literature, resulting in low mortality even with high risk factors. Due to the low positivity of blood culture, more studies are needed in this regard, which also evaluate the processes before the start of antibiotic therapy and the reason for their tardiness.

KEY WORDS

Neutropenia, fever, cancer, risk factors, children.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	8
1 MARCO TEÓRICO	10
1.1 DEFINICIÓN.....	10
1.2 EPIDEMIOLOGÍA	10
1.3 FISIOPATOLOGÍA.....	11
1.4 ETIOLOGÍA.....	12
1.5 FOCOS INFECCIOSOS	15
1.6 EVALUACIÓN DEL RIESGO	18
1.7 ABORDAJE DIAGNÓSTICO.....	21
1.8 TRATAMIENTO	24
2 OBJETIVOS	28
2.1 OBJETIVO GENERAL.....	28
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
3 METODOLOGÍA	29
3.1 DISEÑO.....	29
3.1.1 <i>Tipo de Estudio</i>	29
3.1.2 <i>Definición y Clasificación de las Variables</i>	29
3.2 MATERIALES Y MÉTODOS	29
3.2.1 <i>Población del Estudio</i>	29
3.2.2 <i>Criterios de Inclusión</i>	30
3.2.3 <i>Criterios de Exclusión</i>	30
3.3 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	30
3.4 CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO	31
4 CONSIDERACIONES ÉTICAS	32
5 RESULTADOS	33
5.1 RESULTADOS DESCRIPTIVOS	33
5.1.1 <i>Características Generales de la Población</i>	33
5.1.2 <i>Tiempo de Evolución de la Fiebre y Atención Médica</i>	37
5.1.3 <i>Exámenes de Laboratorio e Imágenes</i>	40
5.1.4 <i>Tratamiento</i>	47
5.1.5 <i>Recuperación de la neutropenia, focos infecciosos, ingreso a UCI y muerte</i>	50
5.2 ANÁLISIS BIVARIADO	52
5.2.1 <i>Severidad de la neutropenia, recuperación del recuento de neutrófilos y muerte</i>	52
5.2.2 <i>Severidad de la neutropenia, recuento de monocitos y focos infecciosos encontrados</i>	53
5.2.3 <i>Uso de factor estimulante de colonias de granulocitos y recuperación del recuento de neutrófilos</i>	55
6 DISCUSIÓN	59
7 LIMITACIONES Y SESGOS DEL ESTUDIO	64
8 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	65

9	REFERENCIAS.....	66
	ANEXO 1. DESCRIPCIÓN Y CODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES.....	68

Introducción

Los pacientes pediátricos que padecen cualquier tipo de cáncer, con frecuencia se ven afectados por una serie de complicaciones, algunas derivadas de su enfermedad de base y otras, producto del tratamiento citostático o quimioterapéutico que reciben. Una de estas complicaciones es la neutropenia febril, en la cual hay una alteración en la inmunidad celular debido a una disminución del recuento total de neutrófilos; esto implica un elevado riesgo de adquirir una infección y padecer una enfermedad severa, con mayor probabilidad de muerte en caso de que no se apliquen las medidas necesarias.

Cada episodio de neutropenia febril que padece un paciente con cáncer representa una mayor morbimortalidad y un retraso en el tratamiento quimioterapéutico, que a su vez puede influir en el resultado final del tratamiento. Esto resalta la importancia de esta entidad y explica la razón por la cual a nivel mundial, se han realizado varios estudios, consensos y guías de manejo que buscan establecer las mejores pautas para el tratamiento de estos pacientes. En varios de estos trabajos se reconoce la importancia de la neutropenia febril como una entidad que implica un riesgo inminente de infección, sepsis, shock séptico y síndrome de disfunción orgánica múltiple que pueden desencadenar la muerte. Éstas complicaciones, han sido reconocidas como las primeras causas de mortalidad en pacientes con cáncer y las primeras causas de estancia en unidad de cuidado intensivo (UCI). La sepsis por ejemplo, tiene una prevalencia de 12,8% y 17,4% entre los grupos de 1 a 9 años y de 10 a 19 años de edad respectivamente; mientras que la mortalidad alcanza hasta un 16%, siendo mucho más alta en comparación con la población general.(1)

El 50% de los pacientes con neutropenia febril tienen una infección establecida u oculta y del 10 al 30% pueden cursar con bacteremia; factores de riesgo para ello son, la presencia de neutropenia, la razón a la cual descienden los neutrófilos y la duración de la neutropenia, considerando que los pacientes cursan con una neutropenia prolongada, cuando ésta dura más de 10 días. (1)(2)(3)

Según algunas observaciones, los pacientes con tumores hematológicos que requieren tratamientos mieloablativos más agresivos, pueden llegar a tener un riesgo de sepsis hasta 6 veces mayor que los que reciben protocolos menos agresivos. La mortalidad también es un desenlace que se ve aumentado en los niños con cáncer, neutropenia febril e infección, especialmente en los que han recibido trasplante de médula ósea y en los que durante su estudio presentan hemocultivos positivos para hongos.(1)

La Fundación Hospital de la Misericordia, es una institución de salud de cuarto nivel, que se ha consolidado como centro de referencia para los pacientes pediátricos con cáncer; allí se han realizado varios estudios sobre neutropenia febril desde el año de 1997, en los cuales se ha encontrado un promedio de 50,4 episodios de neutropenia febril en seis meses. El trabajo más reciente fue realizado desde 2004 a 2005, en el cual se encontró mayor frecuencia de neutropenia febril en las niñas con leucemia linfocítica aguda y un aislamiento de gérmenes en los cultivos de 19% con un predominio de *E. coli* en dichos aislamientos.(4) Desde entonces no se han realizado nuevos trabajos que permitan actualizar la información de la población que se atiende en este centro hospitalario, así como tampoco, se ha evaluado la atención que se le brinda a los niños con cáncer, neutropenia y fiebre.

El presente trabajo describe las características de los niños con cáncer en tratamiento que presentaron algún episodio de neutropenia febril, en el periodo comprendido entre febrero y septiembre de 2012, y hace énfasis especial en la prontitud con la que se inicia el manejo antimicrobiano en esta población.

1 Marco Teórico

1.1 Definición

La neutropenia febril se define como la presencia de fiebre, en un paciente con un recuento absoluto de neutrófilos menor a $500/\text{mm}^3$ o menor a $1000/\text{mm}^3$ con tendencia a disminuir a menos de $500/\text{mm}^3$ en las próximas 24 a 48 horas.(5)(6)(7) Sin embargo otros autores la definen como la presencia de fiebre en presencia de un recuento de neutrófilos menor a $1500/\text{mm}^3$; y la clasifican con base en este (incluye neutrófilos y cayados), en leve con neutrófilos de 1000 a $1500/\text{mm}^3$, moderada de 500 a $1000/\text{mm}^3$ y severa menor de $500/\text{mm}^3$. Otros consideran además que un paciente cursa con neutropenia grave o profunda cuando tiene un recuento de neutrófilos menor a $100/\text{mm}^3$.(3)(6)(7)(8)

La fiebre es definida por como una temperatura axilar mayor a 38.5°C en una ocasión, mayor a 38.0°C que persiste por al menos una hora, o mayor a 38.0°C tomada en dos ocasiones en un lapso de 12 horas.(3)(5)(6)

1.2 Epidemiología

En la mayoría de países de la Latinoamérica, incluyendo a Colombia, no se cuenta con datos estadísticos sobre la incidencia ni la prevalencia de neutropenia febril en niños. Chile y Argentina son los países que más generan conocimiento nuevo sobre este tema en la región, debido a que cuentan con grupos de investigación consolidados que constantemente desarrollan trabajos sobre neutropenia febril, infecciones y cáncer en niños.

La información actual permite afirmar que el cáncer es la tercera o cuarta causa de muerte en niños en los países en vías de desarrollo, y se destaca como la primera causa de muerte en el grupo de niños entre 5 y 15 años según datos argentinos. Trabajos en Chile muestran que cada año hay 500 a 600 casos nuevos de cáncer en niños, lo que implica un alto número de pacientes en quimioterapia y en riesgo de desarrollar neutropenia febril. Esta a su vez se asocia con bacteremia en un 15 a 25% y en un porcentaje similar se presenta concomitantemente con infecciones bacterianas localizadas; según datos del consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE).(6)

En la población general se ha observado que más del 80% de los pacientes que padecen neoplasias hematológicas, presentan fiebre y neutropenia durante uno o más ciclos de quimioterapia; en estos se documenta clínicamente una infección solo en el 20 al 30% y ocurre bacteremia en el 15 al 20%; más en aquellos que tienen neutropenias profundas y prolongadas.(7)

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

1.3 Fisiopatología

Los pacientes con cáncer tienen un compromiso inmunológico importante que afecta tanto a la inmunidad innata como a la adquirida. La primera se ve alterada debido a la disrupción que hay en las barreras mucosas del cuerpo, así como al daño en la producción de las células responsables de la inflamación y la fagocitosis.

La inmunidad adquirida se afecta por la enfermedad de base, el uso de quimioterapia, la radioterapia, los corticoesteroides y los inmunosupresores necesarios en los casos de trasplante. Esta alteración está representada por un daño en la función de los linfocitos T y B, que pone al cuerpo en elevado riesgo de padecer infecciones graves por virus y hongos.

La alteración que produce la quimioterapia en la inmunidad de los pacientes con cáncer, se debe a que su objetivo es atacar a aquellas células del cuerpo que tienen una alta tasa de replicación, en momentos específicos del ciclo celular. Sin embargo, dado que el efecto no es sólo sobre las células tumorales, cualquier célula del cuerpo que tenga una tasa metabólica elevada y una alta replicación, se va a ver afectada. Ejemplos de éstas son las células pluripotenciales de la médula ósea, las células de la piel, las faneras y los epitelios. Al verse éstas últimas alteradas, se lesionan mecanismos de barrera del cuerpo y se favorece la entrada de microorganismos que pueden desencadenar un cuadro infeccioso importante. (10)

La piel y los epitelios también pueden afectarse como resultado de la invasión local causada por la lesión tumoral; por el uso de radioterapia, en los casos de enfermedad injerto contra

huésped, por el uso de medicamentos que elevan el pH de la mucosa gástrica y por la inserción de dispositivos invasivos como catéteres venosos centrales, sondas vesicales o sondas nasogástricas.

Los niños con cáncer pueden presentar episodios de neutropenia por varios mecanismos, uno de ellos es por el efecto mecánico directo de las células cancerígenas en la médula ósea, que por ocupación de ésta, causan disminución de la granulopoyesis. Otro mecanismo es causado por la terapia antitumoral, que altera químicamente el ácido desoxirribonucleico (ADN) de las células benignas y malignas, afectando así todos los procesos de síntesis y replicación celular, necesarios para la producción de proteínas y células propias de la respuesta inflamatoria.(11)

Los neutrófilos, al igual que los macrófagos, desempeñan una labor fundamental en el proceso de fagocitosis, por ello en los pacientes con neutropenia febril este es uno de los principales mecanismos de defensa afectados. Del mismo modo se produce una alteración en la iniciación de la respuesta inflamatoria, la cual es llevada a cabo en gran parte por los neutrófilos bajo el estímulo generado por una serie de sustancias como la interleuquina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF). Dichas sustancias, actúan también sobre otras células del sistema inmune así como sobre las plaquetas y en respuesta a ellas, secretan factor activador de las plaquetas (PAF), el cual optimiza la adherencia de los neutrófilos al endotelio vascular y mejora la quimiotaxis.(12)

Por las razones expuestas anteriormente, los pacientes con neutropenia febril no están en condiciones de presentar signos o síntomas claros y específicos cuando padecen algún proceso inflamatorio ya sea o no de origen infeccioso, lo cual hace que para el médico, encontrar el foco de infección sea una ardua labor. En este contexto, la presencia de fiebre puede ser la única manifestación de infección y en ello radica la importancia de estar atentos a su aparición, lo que permite una atención oportuna y el inicio de la terapia antimicrobiana empírica antes de que se presenten complicaciones.

1.4 Etiología

Los niños con neutropenia febril presentan en orden de frecuencia infecciones por bacterias (propias de la flora endógena), virus y hongos(6); sin embargo, la etiología de las infecciones en ellos ha variado sustancialmente en los últimos años, producto de nuevas terapias

antitumorales disponibles que incluyen tratamientos más mieloablativos, así como del uso de dispositivos intravasculares implantables y de tratamientos antimicrobianos profilácticos. Datos recientes muestran que solamente se logra el aislamiento del patógeno en el 10 al 30% de los casos, dependiendo de factores que incluyen la técnica de la toma de los cultivos. Una vez aislado el patógeno, el 85% al 90% de estos, corresponden a gérmenes gram positivos o gram negativos.(10)

Datos en la población general, muestran que para las décadas de los 60's y 70's hubo un predominio de gérmenes gram negativos, mientras que entre los 80's y 90's predominaron las infecciones por gram positivos, especialmente los provenientes de la flora normal de la piel, debido a la implementación del uso de dispositivos intravasculares. Sin embargo es importante reconocer, que la etiología de las infecciones en los niños con cáncer, neutropenia y fiebre varía según la población y la región donde ésta se revise. Muchos centros de atención médica reportan recientemente mayor frecuencia de infecciones causadas por estafilococo coagulasa negativo, siendo los menos aislados, el grupo de las enterobacterias y los gram negativos no fermentadores. (7) En Latinoamérica la SLIPE informa que actualmente hay una frecuencia de cocos gram positivos (*Staphylococcus coagulasa negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* grupo viridans) que oscila entre el 45 y el 70%; sin olvidar las infecciones polimicrobianas, que han mostrado una aumento en su frecuencia.(6)

Algunos hospitales a nivel mundial han reportado un aumento en las infecciones por gram negativos, en relación con una mayor resistencia de éstos a los antimicrobianos comúnmente utilizados, por la adquisición de genes para la síntesis de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y, con menor frecuencia, de carbapenemasas. Del mismo modo se ha evidenciado una elevación de la frecuencia de infecciones por estafilococo meticilino resistente, así como de enterococo vancomicino resistente con porcentajes hasta del 20% y el 50% respectivamente. (3)(7)

En Colombia son pocos los datos que existen a cerca de las infecciones en niños con cáncer y neutropenia febril. En un estudio realizado en niños en 1999 en la ciudad de Medellín, se encontró la causa de la fiebre en el 53.1% de los pacientes; los gérmenes predominantes en los aislamientos fueron gram negativos (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Aeromona hydrophila*), estafilococos coagulasa negativos, *S. aureus*, estreptococos del grupo viridans, *E. faecalis* y *Aspergillus flavus*. El 50% de los *S. aureus* fueron sensibles a oxacilina y el 100% a vancomicina.(13)

Un trabajo realizado por el grupo de infectología del Instituto Nacional de Cancerología (INC) en Bogotá durante el año de 2003, mostró que en todos los grupos etarios los cocos gram positivos fueron los microorganismos más frecuentemente aislados (52%), entre los cuales predominaron los estafilococos coagulasa negativos, seguidos del *S. aureus*, especies de enterococos y de estreptococos. Entre los bacilos gram negativos se identificaron con mayor frecuencia *E. coli* (11%) y *K. pneumoniae* (5%).(14)

En relación con las infecciones por hongos, las observaciones han permitido reconocer que éstas aparecen tardíamente durante cada episodio de neutropenia febril, y están claramente relacionadas con la persistencia de fiebre después de 72 horas de tratamiento antibiótico adecuado en un paciente que cursa con neutropenia grave o profunda al ingreso, y en los casos de neutropenia prolongada (más de 10 días). En general representan una infección secundaria en este tipo de pacientes y sólo causan infección primaria en el 5% de los casos. La especies aisladas con mayor frecuencia son *Cándida spp* y *Aspergillus spp*. Entre las primeras se destacan la *C. albicans*(50%) y la *C.parapsilosis*(17%).(6) Las observaciones demuestran que una fuente importante de infección por *Cándida* es el compromiso superficial de las mucosas, las cuales en los pacientes con tratamiento para el cáncer se ven afectadas, pierden su capacidad de barrera y permiten el ingreso de la levadura al torrente sanguíneo con la subsecuente infección.(7)

En los niños con diagnóstico de leucemia que no reciben profilaxis para *Pneumocystis jiroveci* y que están en tratamiento con medicamentos anti-linfocitarios, éste es un microorganismo frecuentemente aislado.(3)(6) Causa con mayor frecuencia infección a nivel de los senos paranasales y los pulmones, y se reconoce como un germen relacionado con una mortalidad importante.(7)

En el trabajo del INC realizado en Bogotá, se reportaron ocho infecciones causadas por hongos, que incluyeron especies como *Cándida albicans*, *Cándida tropicalis*, *Trichosporon beigellii* y *Aspergillus terreus*.(14)

Las infecciones virales también representan una causa importante de fiebre en los niños con neutropenia, causando mayor compromiso a nivel del tracto respiratorio y del tracto gastrointestinal. En general pueden deberse a infecciones primarias o a reactivaciones de infecciones previamente adquiridas por el paciente. En este último caso, uno de los más frecuentes es el virus herpes simplex (VHS) que una vez se reactiva, afecta el tracto digestivo superior. Le siguen en frecuencia el virus de la varicela, el citomegalovirus (CMV), el virus

Epstein Barr (EBV) y el herpes tipo 6. En estas situaciones, es de vital importancia la sospecha clínica, ya que la búsqueda de infecciones virales no se hace rutinariamente en los niños con neutropenia febril, y la omisión del diagnóstico puede causar demoras en el inicio de tratamiento aumentando la morbimortalidad de estos pacientes.(3)(6)(10)

Las infecciones por virus respiratorios dependen, al igual que en la población general, del patrón estacional. Los más frecuentemente implicados son el virus de la influenza y parainfluenza, el virus sincitial respiratorio (VSR), el metapneumovirus humano y el adenovirus.(3)(6)

En la Fundación Hospital de la Misericordia se han realizado varios estudios sobre neutropenia febril con resultados diversos. En el primero de ellos realizado en 1997 se encontró en 57 episodios, un aislamiento de *K. pneumoniae* en el 34,4%, *S. aureus* en el 15.6% y *S. viridans* en el 9.4% de los casos (15). Un año después se realizó otro estudio en el cual el germen aislado con mayor frecuencia en 56 episodios de neutropenia y fiebre, fue el *S. aureus* (16). Resultados disímiles fueron obtenidos en un estudio de 59 episodios de neutropenia llevado a cabo desde finales de 1997 hasta principios de 1998, en el cual predominó el aislamiento de *E. coli* y *K. pneumoniae* (17). Para el 2002 un trabajo hecho con 52 pacientes, mostró con mayor frecuencia el aislamiento de *Pseudomona spp* y de *K. pneumoniae* (18). El más reciente de estos estudios, se realizó entre el 2004 y el 2005; se encontraron 89 episodios de neutropenia febril, con identificación de gérmenes en el 19% de estos; el más frecuente fue *E. coli*, seguido de *S. aureus*, *S. epidermidis* y *Enterobacter spp*. (4).

1.5 Focos Infecciosos

Son pocos los casos de neutropenia febril en niños con cáncer en los cuales se logra identificar clínica o paraclínicamente el foco infeccioso, por ello en muchos estudios los episodios febriles se catalogan como de origen desconocido (FOD) hasta en el 53% de los episodios. (19)

Los focos infecciosos más frecuentemente identificados en los niños con cáncer, fiebre y neutropenia son el tracto gastrointestinal, el tracto respiratorio y la piel.(2) Entre el primero se destaca el compromiso de las mucosas, de las cuales la más afectada es la oral, a causa de infecciones por bacterias anaerobias, *Cándida spp*. o reactivaciones de infecciones virales. En algunos casos como en la infección o reactivación de CMV el compromiso de la mucosa oral

puede extenderse al esófago, lo cual a su vez favorece la entrada de hongos, en especial *Cándida spp.*, al torrente sanguíneo y su diseminación.(3)

Con el fin de clasificar el compromiso de la mucosa oral existe una gradación de I a III, siendo este último el de mayor severidad. El grado I se refiere a una inflamación incipiente caracterizada por leve eritema, con algunas áreas blanquecinas; encías edematizadas, con una lengua saburral, seca, roja y edematosa. El grado II indica una inflamación moderada en la que se observan hallazgos similares a los descritos para el grado I, sumados a ulceraciones focales que causan intenso dolor y dificultad para comer. La inflamación más severa corresponde al grado III, en la que se observa eritema intenso, con úlceras o áreas blanquecinas, las cuales causan un dolor tan intenso que puede impedir beber o deglutir saliva.(5)

El tracto gastrointestinal inferior puede ser objeto de infecciones con menor frecuencia que el superior; entre estas se destaca la diarrea por *Clostridium difficile* y la tiflitis, que a su vez, causa gran morbilidad dado que favorece la bacteremia por el daño de la mucosa del colon que permite el ingreso de los gérmenes al torrente sanguíneo. En este caso las etiologías más frecuentes de infección son la *P. aeruginosa* y las enterobacterias. Las infecciones o las reactivaciones de infecciones virales como en el caso del CMV, pueden causar cuadros de colecistitis, hepatitis y pancreatitis, que por fortuna se presentan con baja frecuencia.(3)

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

Los senos paranasales también pueden representar un foco importante en los pacientes neutropénicos febriles, al igual que algunos casos de otitis externas necrosantes causadas por gram positivos y gram negativos. A nivel del tracto respiratorio inferior, los hallazgos clínicos pueden ser muy sutiles, incluyendo la ausencia de hallazgos radiológicos en presencia de enfermedad pulmonar.(3) Otros sitios frecuentes de infección son el tracto genitourinario, el cual se ve afectado con la misma frecuencia que en la población general,(20) y el sistema nervioso central. Tabla 1.

Tabla 1. Focos más frecuentes en los niños con neutropenia febril

ORGANO O SISTEMA	POSIBLE AGENTE ETIOLÓGICO			
	Bacteria	Hongo	Virus	Parásito
Cavidad oral	<i>S. α hemolítico</i> Anaerobios	<i>C. albicans</i>	HSV	
Esófago		<i>C. albicans</i>	HSV CMV	
Gastrointestinal	Grampositivos Gramnegativos (Enterobacterias) Anaerobios	<i>Cándida spp.</i>	CMV Rotavirus	Coccidios
Senos paranasales	Grampositivos Gramnegativos Anaerobios	<i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> Hialohifomicosis Feohifomicosis	CMV VSR Influenza Parainfluenza Adenovirus	
Tracto respiratorio	Grampositivos Gramnegativos	<i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> Hialohifomicosis Feohifomicosis	CMV VSR Influenza Parainfluenza Adenovirus	Toxoplasmosis pulmonar
Piel	<i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i> Gramnegativos	<i>Cándida no albicans</i> <i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> Hialohifomicosis Feohifomicosis	HSV VZV	<i>Sarcoptes</i>
Tracto urinario	<i>Enterococcus</i>	<i>C. albicans</i> <i>C. no albicans</i>	Adenovirus CMV	
SNC	<i>Streptococcus</i> <i>Listeria</i>	<i>Cándida</i> <i>Aspergillus</i>	HSV VZV CMV	Toxoplasmosis Tripanosoma cruzi Amebas de vida libre

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

En el trabajo realizado en la Fundación Hospital de la Misericordia durante los años 2004 y 2005, se encontró en 89 episodios, que al ingreso el 53.9% no presentaron un foco infeccioso claro, el 11.2% presentó neumonía y el 11.2% algún tipo de infección gastrointestinal. Los restantes episodios correspondieron a infecciones de la piel, infecciones de oído y senos paranasales, mucositis e infección respiratoria alta. Durante la evolución de los pacientes, solo el 33.7% de ellos quedó sin un foco claro después de un estudio exhaustivo.(4)

1.6 Evaluación del Riesgo

Ante todo paciente con cáncer que presente fiebre y neutropenia, es necesario un interrogatorio completo, que permita al clínico determinar la enfermedad de base, el tipo de quimioterapia recibida y la fecha en la que la recibió; el tiempo de duración de la fiebre y si presenta o no signos o síntomas que sugieran un foco infeccioso determinado. Son importantes los antecedentes exposicionales, conocer el uso o no de profilaxis antibiótica o antimicótica; así como la información sobre hospitalizaciones e infecciones previas y los tratamientos antimicrobianos recibidos. Del mismo modo, el examen físico debe realizarse de la forma más acuciosa posible, incluyendo signos vitales completos y buscando lesiones en piel y mucosas, así como cualquier otro hallazgo que sugiera un foco infeccioso o el compromiso de algún órgano o sistema.(6)

Debido a que los pacientes con neutropenia febril padecen un grave trastorno de la inmunidad innata y adquirida (ver 5.3 Fisiopatología), están en riesgo inminente de padecer cualquier complicación derivada del proceso infeccioso que padecen como sepsis, choque séptico, coagulación intravascular diseminada y muerte. Por esta razón estos pacientes deben ser tratados de forma rápida y oportuna; algunos artículos recientes recomiendan que estos pacientes tienen que ser evaluados en el triage, de inmediato ser ubicados en una sala unipersonal, ya que no deben compartir la sala de espera con otros niños, y se les debe prestar atención médica e iniciarles tratamiento en un tiempo menor a 30 minutos.(10)

En las últimas dos décadas se han propuesto varios modelos que pretenden evaluar el riesgo de infecciones graves en los niños con cáncer, neutropenia y fiebre. Este enfoque pretende dirigir qué tipo de terapia antimicrobiana debe recibir el paciente, durante cuánto tiempo y si ésta debe administrarse en el ámbito hospitalario o en el ambulatorio.(7) La primera de estas clasificaciones realizada en niños fue propuesta por Rackoff et al. en 1996, en ella se incluyeron a la temperatura corporal y al recuento de monocitos como determinantes del riesgo.

Tabla 2

Tabla 2. Clasificación de riesgo según Rackoff et al.

GRUPO DE RIESGO	CONTEO ABSOLUTO DE MONOCITOS	TEMPERATURA
ALTO	<100	> 39°
INTERMEDIO	<100	<39°
BAJO	>100	Cualquier temperatura

Tomado y adaptado de: New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients.2007

Para el año 2000 Klastersky y cols publicaron la clasificación de la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)*, la cual fue diseñada en pacientes adultos con tumores sólidos, con el fin de identificar aquellos de bajo riesgo (21). Según esta escala, se considera paciente de alto riesgo cuando tiene un puntaje menor a 21 y de bajo riesgo cuando éste es mayor. De acuerdo con las recomendaciones dadas por la *Infectious Diseases Society Of America (IDSA)*, todo paciente de alto riesgo debe ser ingresado de inmediato y se le debe iniciar terapia antimicrobiana empírica endovenosa; mientras que aquellos catalogados como de bajo riesgo pueden recibir antibióticos orales de forma ambulatoria. Este modelo presenta una sensibilidad de 71%, un error de categorización de 30% y un valor predictivo positivo (VPP) de 91%, mucho mejor que el modelo propuesto por Rackoff, pero tiene el inconveniente de que no está enfocado a la población pediátrica (5)(7).

Klaasen y cols en el año 2000, estudiaron el riesgo en 227 episodios de neutropenia febril, encontrando que un recuento de neutrófilos mayor a $100/\text{mm}^3$, una radiografía de tórax normal y la ausencia de comorbilidades se relacionan con un riesgo bajo de padecer una infección significativa por bacterias (<10%). Posteriormente en el 2005 el Comité de Infectología del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA) de Chile, desarrolló un modelo para clasificar el riesgo de padecer una infección bacteriana invasora (IBI) al momento del ingreso, aplicado a la población pediátrica. Éste se basa en la evaluación de 5 aspectos y tiene una sensibilidad de 92% con especificidad de 76%. Tabla 3(1)

Tabla 3. Riesgo de infección bacteriana invasora en niños con neutropenia febril

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

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

Trabajos desarrollados en Chile han permitido establecer que el riesgo de desarrollar una IBI es diferente al riesgo de desarrollar sepsis; para ello utilizaron un modelo predictivo basado en la edad del paciente (más de 12 años), el valor de proteína C reactiva (PCR mayor a 90 mg/L) y el valor de interleuquina 8 (IL-8 mayor a 300 pg/mL) hallados al ingreso y a las 24 horas de estancia hospitalaria. Estudios similares se han realizado con el fin de hallar variables que permitan determinar el riesgo de muerte, sabiendo que este desenlace oscila entre el 2 y el 3%, y empeora en los casos de alto riesgo de IBI. Algunos de estos estudios se han realizado en Estados Unidos y en Argentina; ellos muestran que variables como la edad (menor de un año o mayor de 12 años), el tipo de cáncer (leucemia mieloide y segundo cáncer), la enfermedad avanzada, la presencia de bacteremia o sepsis, la hipotensión arterial, la existencia de comorbilidades y la presencia de neumonía o de una infección fúngica; se relacionan con una mayor mortalidad.(6)

Otro trabajo realizado en Chile y publicado en 2007, encontró 8 variables identificadas al ingreso de los pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre; relacionadas con un alto riesgo de morir. Estas son: 1) Recaída de leucemia, 2) Hipotensión arterial, 3) Diagnóstico de sepsis, 4) Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a 100/mm³, 5) Recuento absoluto de monocitos (RAM) menor a 100/mm³, 6) Nitrógeno ureico mayor a 18 mg/dL, 7) PCR sérica mayor a 90 mg/L y 8) Cultivos positivos.(22)

El Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica sobre neutropenia febril en niños con cáncer recomienda tener en cuenta una serie de factores para determinar el riesgo de IBI, sepsis y muerte. Tabla 4

Tabla 4. Factores de riesgo para IBI, sepsis y muerte en niños con cáncer, fiebre y neutropenia.

Edad > 12 años

Tipo de cáncer: leucemia, enfermedad de base en inducción, recaída o segundo tumor

Tiempo < a 7 días entre la última quimioterapia y el inicio de la fiebre

Predicción de la duración de la neutropenia > a 7 días

Temperatura axilar > a 39°C

Signos clínicos de sepsis

Compromiso respiratorio y/o intersticial

Comorbilidad asociada

RAN $\leq 100/\text{mm}^3$

RAM $\leq 100/\text{mm}^3$

Plaquetas $\leq 50.000/\text{mm}^3$

PCR $\geq 90 \text{ mg/L}$

Interleuquina 8 $\geq 300 \text{ pg/ML}$

Presencia de bacteremia

Tomado y adaptado de: Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica.2011

Algunas guías de manejo para los pacientes con cáncer y neutropenia febril, aclaran que la presencia de comorbilidad asociada debe incluir cualquier signos de inestabilidad hemodinámica, signos de mucositis (oral o gastrointestinal) que interfieran con la ingesta; la presencia de diarrea, dolor abdominal, náuseas o vómito; cambios recientes en el estado mental o neurológico; infecciones asociadas a catéteres intravasculares; el hallazgo de hipoxemia o la existencia de enfermedad pulmonar de base. Aparte sugieren considerar cualquier evidencia de insuficiencia hepática (transaminasas mayores a 5 veces el nivel normal) o de daño renal como factores de alto riesgo (7).

A pesar de los numerosos modelos existentes para la clasificación del riesgo; muchos autores sugieren que los niños con neutropenia secundaria al tratamiento para neoplasias hematológicas no deben nunca ser considerados como de bajo riesgo; además sugieren que valorar el riesgo a las 12 y a las 24 horas después del ingreso del paciente, ya que los puntajes pueden variar a medida que transcurre el cuadro de neutropenia (1).

1.7 Abordaje Diagnóstico

Las revisiones y guías que se han publicado recientemente sobre el manejo de los pacientes con neutropenia febril, recomiendan como primer paso la toma de hemograma completo, con recuento de plaquetas; así como la medición de nitrógeno ureico sérico (BUN), creatinina, transaminasas, bilirrubinas y electrolitos con el fin de obtener un panorama completo del estado del paciente (3)(5)(6)(7)(10). La mayoría de revisiones sugieren la cuantificación de la PCR de

rutina en todos los pacientes, argumentando que ésta se correlaciona de forma adecuada con la presencia de infección bacteriana; sus niveles se elevan después de 8 horas de iniciada la infección y alcanzan un pico máximo entre las 24 y 48 horas (3)(5)(6). Sin embargo la guía de práctica clínica publicada por la IDSA en 2011, no recomienda la medición de PCR de rutina en los pacientes con neutropenia febril, ya que al igual que en el caso de la procalcitonina, la IL-6 y la IL-8; no existen datos suficientes que soporten esta recomendación, y los datos existentes son inconsistentes (7). Resultados similares los muestra una revisión sistemática publicada recientemente por un grupo de investigación de la Universidad de York, Reino Unido, en la cual revisaron 25 estudios para un total de 3585 episodios de neutropenia febril, encontrando que la información existente sobre el uso de biomarcadores (procalcitonina, PCR e IL-6) en la valoración del riesgo en niños es aún heterogénea e inconsistente, lo cual no permite hacer una firme recomendación basada en la evidencia para su uso rutinario (23).

Un estudio reciente realizado en Arkansas, Estados Unidos, en 89 episodios de neutropenia febril, encontró que niveles de procalcitonina superiores a 0,11 ng/mL se asociaron con una clasificación de riesgo alto, con una sensibilidad de 97%. En el mismo estudio, mediciones de PCR mayores a 100 mg/L predijeron un episodio de alto riesgo, con una sensibilidad de 88%. Hallazgos similares demostraron la utilidad de la IL-6, la IL-8 y la IL-10; sin embargo los autores resaltan que se debe tener un punto de corte apropiado para que estos marcadores sean útiles en la estratificación del riesgo en los niños con neutropenia febril (24).

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

Tabla 5. Volumen sanguíneo recomendado para cada muestra de hemocultivo según la edad

EDAD	VOLUMEN (mL)
Neonatos	1-2
1 mes – 2 años	2-3
2 años – 12 años	3-5
>12 años	5-10
Adultos	10-20

Tomado y adaptado de: Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia.2005

La Secretaría de Salud de Bogotá publicó en 2008, un manual para la toma de muestras de laboratorio en el cual recomiendan tomar los hemocultivos periféricos de dos sitios distintos, con un intervalo de 10 a 15 minutos. Para adultos deben tomarse de 8 a 10 mL en cada botella, y para niños el volumen depende de la edad. En neonatos el volumen a tomar es de 1 mL; en niños hasta los 6 años, de 2 a 3 mL; y en mayores de 6 años de 5 a 10 mL en cada botella. Sin embargo el número de botellas depende de la situación clínica; así ante la sospecha de bacteremia se recomienda la recolección de 2 a 4 botellas y ante la sospecha de endocarditis, deben tomarse de 4 a 6 botellas para su incubación (25).

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

Cultivos de otras muestras (materia fecal, secreciones, líquido cefalorraquídeo) deben ser procesados según la sospecha clínica basada en los signos y síntomas del paciente, incluyendo el urocultivo (7)(10). Sin embargo la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica sugiere tomar este último en todos los niños con neutropenia febril. La recolección de la muestra debe hacerse mediante micción espontánea, dado el riesgo que tienen estos pacientes de bacteremia relacionada con el paso de sonda vesical (6)

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

Los estudios de abdomen como la radiografía simple y la ultrasonografía, están indicados siempre que exista la sospecha clínica de colitis neutropénica. Mediante esta última es posible medir el espesor de la pared intestinal, dato importante que cuando es mayor a 10 mm se ha relacionado con mayor mortalidad. Sin embargo en estos casos, la tomografía axial computarizada (TAC) es el método diagnóstico recomendado, debido a que tiene un rendimiento superior a la radiografía y a la ultrasonografía, permitiendo además, observar la presencia de dilatación cecal o de masa en el cuadrante inferior derecho, así como cambios inflamatorios en los tejidos blandos circundantes. Adicionalmente es de utilidad en los casos de

candidiasis hepato-esplénica, mediante el hallazgo de imágenes hipodensas que se ubican en el hígado, el bazo o los riñones (6).

No debe olvidarse la realización de ecocardiograma en aquellos pacientes que tienen accesos vasculares centrales ante la sospecha de endocarditis. Tampoco hay que omitir la toma de una TAC de tórax en los casos en los que existan signos o síntomas de compromiso respiratorio bajo, con persistencia de la fiebre y con una radiografía simple normal (3).

1.8 Tratamiento

Dado que la mayoría de infecciones en los niños con neutropenia febril son causadas por agentes bacterianos y que algunas de estas pueden progresar rápidamente, el tratamiento antibiótico empírico no debe verse retrasado a la espera de los resultados de laboratorio; lo ideal es iniciarlo en los primeros 30 minutos de la llegada del paciente. La elección del fármaco a utilizar depende de la evaluación del riesgo, de la epidemiología local y de los patrones de resistencia observados; además del foco infeccioso sospechado, ya que algunas áreas anatómicas requieren del cubrimiento antibiótico de un tipo de germen específico. Una vez iniciada la terapia antimicrobiana, su duración estará determinada por el estado clínico del paciente y por el resultado de los cultivos tomados al ingreso. En general puede suspenderse cuando se hayan obtenido cultivos de control negativos y el paciente haya permanecido afebril por más de 24 horas sin evidencia de otra fuente de infección.(10)

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

Todos los pacientes clasificados como de alto riesgo deben ser hospitalizados y se les debe iniciar monoterapia antibiótica con agentes de amplio espectro; entre ellos son de utilidad las cefalosporinas de cuarta generación (cefepime), los carbapenémicos (meropenem e imipenem) y las penicilinas anti-pseudomonas (piperacilina-tazobactam y ticarcilina-clavulanato), los cuales han demostrado tener una efectividad similar a los tratamientos conjugados (6). La recomendación de estos antibióticos está basada en la frecuencia de los gérmenes que causan

infección en los pacientes con neutropenia febril, y responden a la sugerencia de cubrir las infecciones por *P. aeruginosa*, ya que es un patógeno que puede deteriorar rápidamente el estado clínico de los pacientes y elevar la mortalidad si no es tratado a tiempo.(7)

A la terapia inicial se pueden adicionar otros fármacos (vancomicina, aminoglucósidos, fluoroquinolonas) con el fin evitar complicaciones o en los casos en que se sospecha resistencia del microorganismo. La vancomicina está indicada en algunas infecciones como las relacionadas en el uso de catéteres venosos centrales, el compromiso de piel, pulmón, o en los casos de inestabilidad hemodinámica (7).

Debido a que algunos microorganismos expresan frecuentemente patrones de resistencia, se sugiere modificar la terapia antibiótica empírica inicial, con base en factores de riesgo que sugieran su presencia; como la colonización previa o ser tratado en un hospital con alta prevalencia de estos gérmenes. Estos microorganismos son *S. aureus* meticilino-resistente (SAMR), enterococo vancomicino-resistente (EVR), gramnegativos BLEE positivos y microorganismos productores de carbapenemasas (7).

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

En los casos de infección por gérmenes productores de carbapenemasas como el caso de algunas cepas de *Klebsiella spp.*, la guía de la IDSA aconseja recurrir al uso de polimixina-colistin o tigeciclina. En la misma guía sugieren que los pacientes que tengan historia de alergia a las penicilinas pueden usar cefalosporinas con seguridad; sin embargo aquellos que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad inmediata como urticaria o broncoespasmo deberán utilizar esquemas antibióticos que no incluyan ningún beta-lactámico, como por ejemplo ciprofloxacina con clindamicina o aztreonam con vancomicina (7).

De acuerdo con la clasificación de riesgo, los pacientes catalogados como de bajo riesgo pueden recibir inicialmente manejo antibiótico empírico vía oral o endovenosa en el nosocomio; y si cumplen ciertos criterios que garanticen un seguimiento ambulatorio adecuado, pueden ser dados de alta para continuar la terapia en casa. Los regímenes de antibióticos empíricos orales recomendados son ciprofloxacina con amoxicilina-clavulanato, los cuales no están incluidos en

presentación de suspensión en el plan obligatorio de salud (POS) colombiano. También puede recurrirse al uso de monoterapia con ciprofloxacina o levofloxacina y adicionarse clindamicina en caso de que se requiera terapia conjugada.(7)

En los centros en los que se utilice profilaxis antibiótica, deberá tenerse en cuenta no usar el mismo grupo de antibióticos de la profilaxis como tratamiento antibiótico.

La IDSA estableció unas indicaciones precisas para adicionar antibióticos contra gran-positivos al tratamiento empírico inicial, las cuales incluyen la presencia de signos de inestabilidad hemodinámica, sepsis severa, la evidencia de neumonía en la radiografía de tórax, cultivos positivos para gran-positivos antes de la identificación del germen y los resultados de las pruebas de sensibilidad antibiótica. Otras indicaciones que mencionan son la sospecha de infecciones asociadas al uso de dispositivos intravasculares, infecciones de la piel o los tejidos blandos, antecedentes de colonización por gérmenes resistentes (SAMR, enterococo vancomicino-resistente o estreptococo penicilino-resistente) y en los casos de mucositis severa cuando se ha dado profilaxis con fluoroquinolonas o se ha usado ceftazidima como tratamiento empírico.(7)

Una de las indicaciones para el uso específico de vancomicina como terapia antibiótica en los pacientes con neutropenia febril, es en caso de una alta frecuencia de SAMR proveniente de la comunidad ya que se ha visto que hasta el 30% de estas cepas pueden ser también resistentes a clindamicina.(6)

Sobre el uso de antifúngicos en los niños con neutropenia febril, no hay datos claros. Un estudio reciente realizado en Italia demostró que el uso de antifúngico empírico no muestra ventajas en la sobrevida de los pacientes afebriles con infección fúngica invasora o en los que tienen bajo riesgo de presentarla. Probablemente los pacientes con alto riesgo de infecciones fúngicas se favorezcan del uso empírico de este tipo de medicamentos, sin embargo aún no hay datos conclusivos.(26)

La mayoría de autores sugieren iniciar terapia antifúngica empírica en aquellos pacientes que no han mejorado tras 72 horas de tratamiento antibiótico adecuado y en los que se prevé que la neutropenia dure más de 7 días. Los pacientes con mayor riesgo de una infección fúngica invasora son quienes tienen como diagnóstico de base una LMA, los que permanecen con neutropenia grave y prolongada bajo tratamiento con antibióticos de amplio espectro y aquellos que tienen lesión de la mucosa oral o de la piel. También se incluyen en este grupo a los niños

que residen en áreas endémicas de ciertas especies de hongos, los que usan dispositivos intravasculares y los que durante la recuperación de la neutropenia presentan de nuevo un proceso febril, con imágenes que muestran hallazgos sugestivos de infección por hongos en pulmones, senos paranasales, hígado, bazo, riñones o sistema nervioso central.

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

2 Objetivos

2.1 Objetivo General

Identificar las características de los episodios de neutropenia febril, presentes en los pacientes oncológicos en tratamiento durante el periodo comprendido entre febrero y agosto de 2012 en la Fundación Hospital de la Misericordia.

2.2 Objetivos Específicos

- Explorar la posible asociación entre el inicio de la fiebre en los pacientes oncológicos que cursan con neutropenia, el inicio de la antibioticoterapia y la mortalidad.
- Explorar posibles asociaciones entre la severidad de la neutropenia, el tiempo de recuperación del recuento de neutrófilos y el desenlace.
- Caracterizar el perfil microbiológico de los gérmenes más comúnmente aislados, su sensibilidad antibiótica y el número de cambios de esquema antimicrobiano requeridos.
- Evaluar la prevalencia de los diferentes focos infecciosos en los pacientes con neutropenia febril que se encuentran en tratamiento contra el cáncer.
- Sugerir la posible asociación entre el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos y la recuperación del recuento de neutrófilos.
- Obtener información reciente que permita establecer directrices para mejorar la atención que se le presta a los niños con neutropenia febril.

3 Metodología

3.1 Diseño

3.1.1 Tipo de Estudio

Se realizó un trabajo prospectivo, observacional y descriptivo, mediante la revisión y recolección de datos de las historias clínicas de los pacientes con patología oncológica en tratamiento, que ingresaron a la Fundación Hospital de la Misericordia con diagnóstico de neutropenia febril entre el primero de febrero y el treinta y uno de agosto de 2012.

3.1.2 Definición y Clasificación de las Variables

Las variables a estudiar en cada paciente, fueron organizadas y registradas en un formato de Excel; se operacionalizaron y se determinaron las características estadísticas de cada una con el fin de establecer la forma de análisis posterior. Anexo 1.

3.2 Materiales y Métodos

3.2.1 Población del Estudio

3.2.1.1 *Universo y marco muestral*

La Fundación Hospital de la Misericordia es una institución exclusivamente pediátrica de cuarto nivel de complejidad, de carácter universitario, que en los últimos años se ha consolidado como entidad líder en la prestación de servicios de salud a los niños con cáncer y a sus familias. Cuenta con dos pisos de oncología para hospitalización de pacientes, un servicio de consulta externa y una sala de quimioterapia ambulatoria. Adicionalmente hay un servicio de trasplante de progenitores hematopoyéticos y un equipo de pediatras especialistas en el área de la oncohematología pediátrica.

En el marco muestral se incluyeron todos los pacientes con 19 años o menos, que estaban en tratamiento para su patología oncológica de base y que ingresaron a la Fundación Hospital de la Misericordia con diagnóstico de neutropenia febril, ente el primero de febrero y el treinta y uno de agosto, en al menos una ocasión.

3.2.1.2 Tamaño de la Muestra

El tamaño de la muestra no se calculó antes de la realización del estudio, por lo que dependió exclusivamente del número de casos de neutropenia febril que ingresaron a la Fundación Hospital de la Misericordia durante el periodo de tiempo determinado para el estudio.

3.2.2 Criterios de Inclusión

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

- Edad: entre 0 y 19 años de edad.
- Que cumplan con la definición de neutropenia febril.
- Que tengan diagnóstico oncológico de base.
- Que estén recibiendo algún tipo de tratamiento para la enfermedad oncológica.
- Que ingresen a la Fundación Hospital de la Misericordia para estudio y tratamiento intrahospitalario.

3.2.3 Criterios de Exclusión

Se excluyeron del estudio todos aquellos pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión, los que presentaron neutropenia febril no asociada a enfermedad neoplásica, los que no se encontraban en tratamiento antineoplásico y quienes debutaron con neutropenia febril al momento del diagnóstico hematológico u oncológico.

3.3 Plan de Análisis de los Datos

Los datos fueron recolectados a partir de las historias clínicas de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos y fueron consignados en una base de datos de Excel que se organizó para tal fin; posteriormente fueron procesados a través del software estadístico SPSS versión 19.

Se realizó un análisis descriptivo de cada una de las variables del estudio según el tipo de variable, así para las cualitativas dicotómicas o politómicas, los datos fueron presentados en

tablas o graficas según su importancia; en las cuales se especificó la frecuencia absoluta y relativa de cada dato.

Las variables cuantitativas, de razón e intervalo, se analizaron mediante la medición de la frecuencia absoluta, relativa y el cálculo de las frecuencias acumuladas; y fueron graficadas mediante histogramas. También se calcularon medidas de tendencia central y medidas de dispersión.

Se realizó un análisis de variables en el tiempo, a través de unos gráficos de líneas o histogramas para observar la tendencia. Con algunas variables se realizaron también análisis cruzados mediante el uso de tablas tetracóricas con el fin de explorar la presencia de asociaciones a las que pudiera haber lugar.

Para algunas variables se hizo un cálculo de diferencias a través de la prueba de Chi cuadrado.

Se realizó también una análisis de Supervivencia con el tiempo desde el ingreso hasta la recuperación del recuento de neutrófilos, según la utilización del factor estimulante de colonias de granulocitos, mediante la utilización del estimador de Kaplan- Meier y las diferencias en las curvas de supervivencia a través de la prueba de log Rank.

3.4 Conducción del Estudio

Los datos recolectados en este estudio se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión determinados, las cuales son una fuente secundaria de información que depende de la calidad del registro realizado por personas ajenas al estudio como los son médicos y enfermeras, lo cual puede contribuir al sesgo de algunos datos.

4 Consideraciones Éticas

Debido a que la fuente de información del estudio, fueron historias clínicas de pacientes de la Fundación Hospital de la Misericordia, antes de iniciar la recolección de los datos, se gestionó la debida autorización por el comité de ética de la institución.

Con base en lo establecido en la resolución 008430 de 1993, dado que el presente estudio se basó en la revisión de historias clínicas, se considera una investigación sin riesgo, ya que no modifica ninguna de las variables de los individuos objeto de estudio (Artículo 9). Según lo indicado en el párrafo primero del capítulo I de la misma resolución, el Comité de Ética en Investigaciones de la Institución fue quien determinó que no era necesaria la realización del Consentimiento Informado para obtener los datos registrados en las historias clínicas.

Este trabajo se realizó cumpliendo con la normatividad internacional vigente (declaración de Helsinki y pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas –CIOMS-), basado en el principio de la confidencialidad y la no maleficencia, de tal modo que los datos recolectados solo fueron manipulados por el investigador principal.

5 Resultados

5.1 Resultados Descriptivos

5.1.1 Características Generales de la Población

Durante la realización de este trabajo, se revisaron 90 episodios de pacientes con impresión diagnóstica de neutropenia febril. De estos, sólo se incluyeron 52 episodios en el estudio, ya que los 38 restantes no cumplieron los criterios de inclusión establecidos. Hubo 2 episodios en pacientes que llegaron al hospital remitidos de otras instituciones y con tratamiento antibiótico instaurado. Otros 6 se excluyeron porque no tenían la información completa debido a un daño que hubo en el servidor del hospital durante el tiempo del estudio. Veintinueve de los episodios fueron excluidos porque eran episodios de neutropenia en el debut de una enfermedad oncológica o hematológica, o porque no cumplían con la definición de neutropenia febril; y finalmente, uno no se incluyó porque la enfermedad de base no era una neoplasia (Anemia de Fanconi). Figura 1.

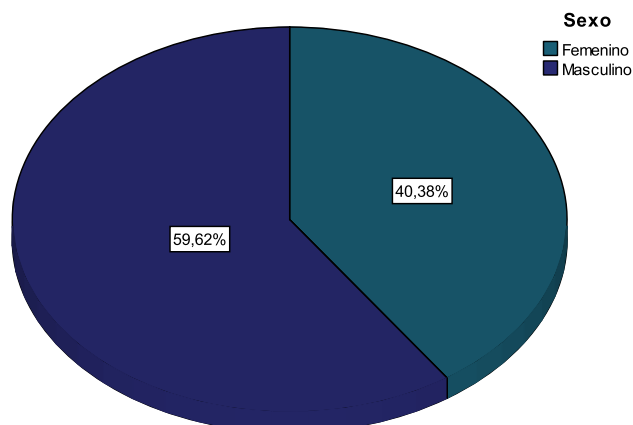
Los 52 episodios de neutropenia febril analizados se presentaron en 43 pacientes, es decir que el 20.9% (n=9) de los pacientes presentaron 2 episodios de neutropenia durante el tiempo del estudio, y el 79% (n=34) restante presentó un solo episodio. No hubo pacientes con más de dos episodios de neutropenia febril durante el tiempo de realización del trabajo. Figura 1.

Figura 1. Diagrama de la selección de los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero –agosto 2012.



Durante los 7 meses del estudio, se lograron recoger 52 episodios de neutropenia febril, de los cuales el 59,6% (n=31) se presentaron en pacientes de género masculino y el 40,3% (n=21) restante, en pacientes de género femenino. Figura 2.

Figura 2. Distribución porcentual del sexo de los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012



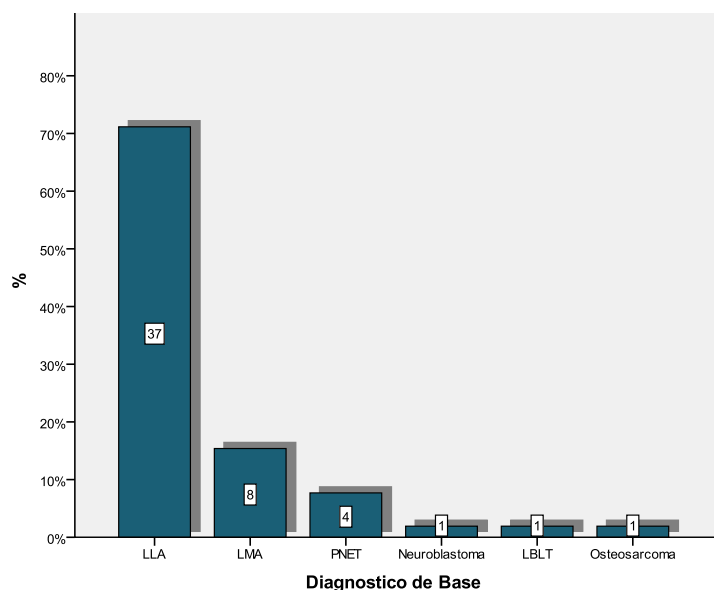
El promedio de edad de los pacientes estudiados fue de 8,56 años, con una desviación estándar de 5,1 años, una edad máxima de 19 y una mínima de 2 años. Las edades más frecuentes fueron en su orden, 3 años (17,3%), 8 años (13,5%) y 13 años (9,6%). Tabla 6.

Tabla 6. Distribución por edades de los pacientes con neutropenia febril entre febrero y agosto de 2012.

Edad	n	%	% Acumulado
2	4	7,7	7,7
3	9	17,3	25
4	5	9,6	34,6
5	2	3,8	38,5
6	1	1,9	40,4
7	1	1,9	42,3
8	7	13,5	55,8
9	3	5,8	61,5
10	1	1,9	63,5
11	3	5,8	69,2
12	1	1,9	71,2
13	5	9,6	80,8
14	1	1,9	82,7
15	2	3,8	86,5
16	2	3,8	90,4
17	3	5,8	96,2
18	1	1,9	98,1
19	1	1,9	100
Total	52	100	

Las enfermedades de base más frecuentemente relacionadas con los episodios de neutropenia febril durante el tiempo de realización del estudio fueron la leucemia linfocítica aguda (LLA), la leucemia mieloide aguda (LMA) y el tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) y en menor frecuencia el neuroblastoma, el osteosarcoma o el linfoma linfoblástico T. Figura 3.

Figura 3. Distribución porcentual del diagnóstico de base de los pacientes oncológicos con neutropenia febril entre febrero y agosto de 2012



LLA: Leucemia Linfocítica Aguda. LMA: Leucemia Mieloide Aguda. PNET: Tumor Neuroectodérmico Primitivo. LBLT: Linfoma Linfoblástico T.

Debido a que el diagnóstico de neutropenia febril no existe en la décima versión de la Clasificación internacional de enfermedades (CIE-10), al momento del ingreso, los niños con neutropenia febril fueron catalogados con otros diagnósticos relacionados con la enfermedad de base o con síntomas inespecíficos que referían en ese momento; el más frecuente de ellos fue la fiebre, con un porcentaje de 48,1%. Tabla 7.

Tabla 7. Frecuencias de los diagnósticos de ingreso de los pacientes con neutropenia febril y cáncer entre febrero y agosto de 2012.

Diagnóstico de Ingreso	n	%	% acumulado
Fiebre	25	48,1	48,1
Neutropenia	8	15,4	63,5
Infección Respiratoria	3	5,8	69,2
Apendicitis	1	1,9	71,2
Diagnóstico de Base	1	1,9	73,1
Citopenia	6	11,5	84,6
Nadir de Quimioterapia	1	1,9	86,5
Epistaxis	2	3,8	90,4
Infección Gastrointestinal	3	5,8	96,2
Dolor abdominal	1	1,9	98,1
Síndrome de Lisis Tumoral	1	1,9	100,0
Total	52	100,0	

El mayor número de pacientes ingresó al triage de urgencias afebril, con un porcentaje acumulado de 41,2%, mientras que los restantes presentaron temperaturas entre 37°C y 37,9°C (27,4%) y los demás ingresaron con fiebre (temperatura mayor o igual a 38°C) con un porcentaje acumulado de 31,4%. En uno de los episodios de neutropenia febril no se encontró registro de la temperatura al momento la valoración del paciente en triage. Tabla 8.

Tabla 8. Distribución de frecuencias de la temperatura de ingreso a triage de los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012

Temperatura	n	%	% acumulado
36,0	1	1,9	2,0
36,4	1	1,9	3,9
36,5	5	9,6	13,7
36,6	6	11,5	25,5
36,9	1	1,9	27,5
37,0	7	13,5	41,2
37,1	2	3,8	45,1
37,3	1	1,9	47,1
37,4	2	3,8	51,0
37,5	5	9,6	60,8
37,6	2	3,8	64,7
37,7	1	1,9	66,7
37,8	1	1,9	68,6
38,0	5	9,6	78,4
38,1	1	1,9	80,4
38,2	3	5,8	86,3
38,3	2	3,8	90,2
38,5	3	5,8	96,1
38,7	1	1,9	98,0
40,0	1	1,9	100,0
Total	51	98,1	
Sin dato	1	1,9	
	52	100,0	

Entre los 52 episodios de neutropenia estudiados, 6 se presentaron en pacientes que habían recibido la última quimioterapia más de un mes atrás. Dos episodios ocurrieron en pacientes que la habían recibido 3 meses atrás, otros 2 la habían recibido hacía 4 meses, uno hacía más de 6 meses y otro hacia más de 2 años. Estos dos pacientes recibían terapia antitumoral con fármacos diferentes de los quimioterapéuticos, ya que estaban en tratamiento antimicrobiano para infecciones crónicas que tenían de base. Tabla 9.

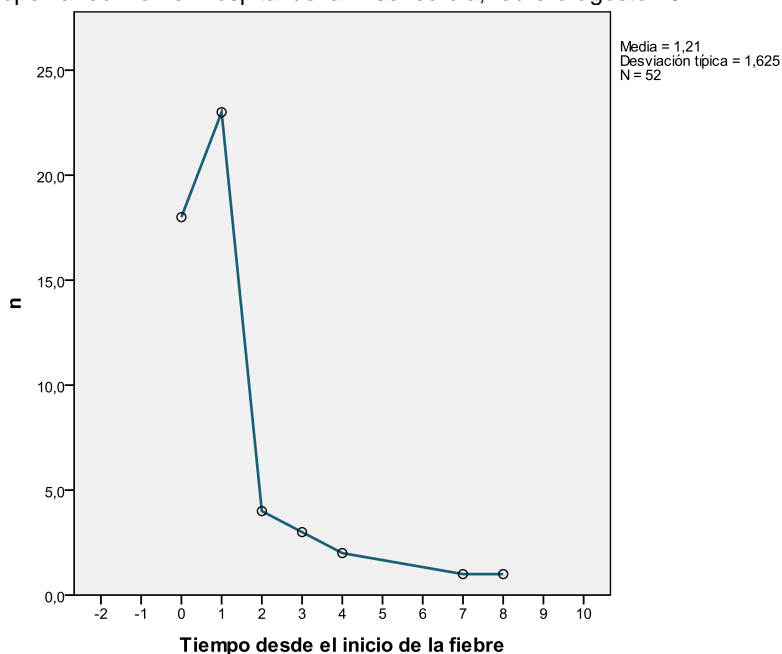
Tabla 9. Distribución de frecuencias de los días de la última quimioterapia hasta el ingreso hospitalario de los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.

Días	n	%	% acumulado
1	4	7,7	7,7
2	1	1,9	9,6
3	3	5,8	15,4
4	2	3,8	19,2
5	6	11,5	30,8
6	4	7,7	38,5
7	7	13,5	51,9
8	7	13,5	65,4
9	1	1,9	67,3
10	4	7,7	75,0
12	1	1,9	76,9
14	3	5,8	82,7
16	1	1,9	84,6
19	1	1,9	86,5
24	1	1,9	88,5
90	2	3,8	92,3
120	2	3,8	96,2
210	1	1,9	98,1
730	1	1,9	100,0
Total	52	100,0	

5.1.2 Tiempo de Evolución de la Fiebre y Atención Médica

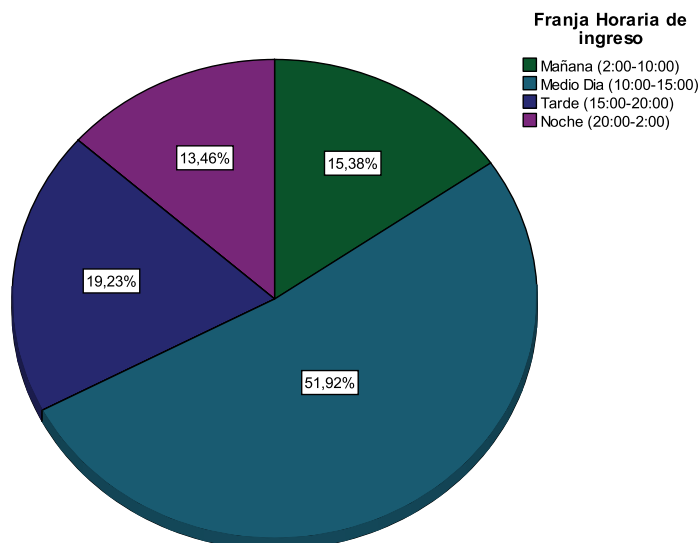
En la mayoría de episodios de neutropenia febril, los pacientes consultaron durante los dos primeros días de inicio de la fiebre, con una moda y una mediana de 1 día. En 18 (34,6%) episodios, los pacientes asistieron a urgencias el mismo día de inicio de la fiebre y en 2 (3,8%) de ellos esperaron hasta el día 7 y 8 de la fiebre. Figura 4.

Figura 4. Distribución porcentual del tiempo en días de inicio de la fiebre al tiempo de consulta en pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.



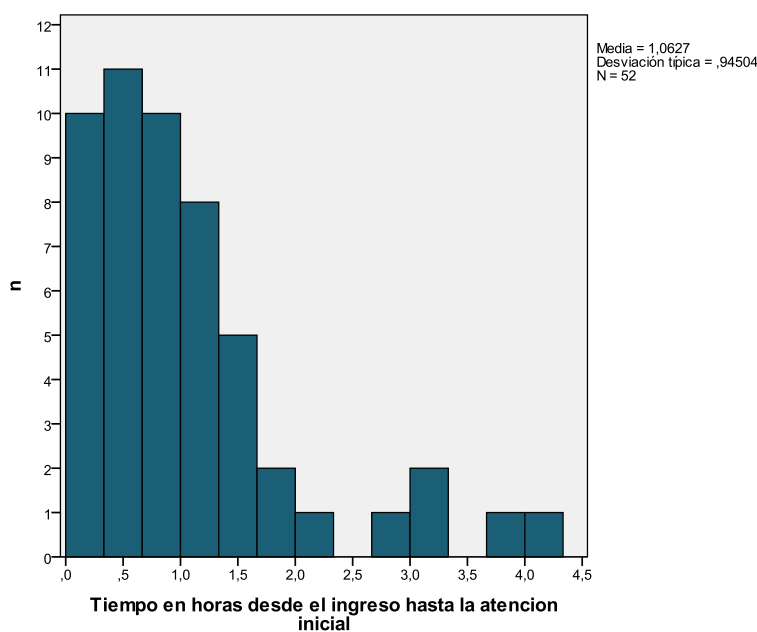
Con el fin de evaluar el momento del día en el que ingresaron más pacientes con neutropenia febril, se analizó la hora del ingreso por franjas, encontrando que en el mayor porcentaje de episodios, los pacientes consultaron en la franja horaria comprendida entre las 10:00 horas y las 15:00 horas. El momento de menor consulta se identificó entre las 20:00 horas y las 2:00 horas. Figura 5.

Figura 5. Distribución de frecuencias de la franja horaria de ingreso a triage, de los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto de 2012.



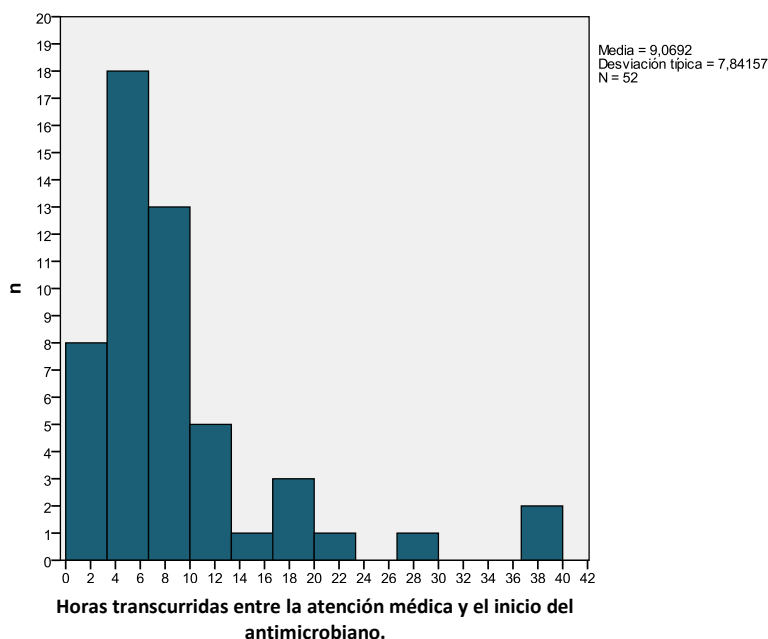
En relación con el tiempo transcurrido desde la llegada del paciente al triage hasta la atención médica inicial, se encontró una media de 1,0 horas y una mediana de 0,85 horas, con una moda de 0,55 horas. El rango sin embargo osciló entre 0 horas y 4,12 horas. La mayoría de pacientes fueron atendidos antes de que transcurriera una hora desde su llegada al triage. Figura 6.

Figura 6. Distribución de frecuencias del tiempo en horas desde el ingreso al triage hasta la atención médica inicial en los en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.



En cuanto al tiempo en que se tardó el inicio de la terapia antimicrobiana, se encontró que en promedio transcurrieron 6,67 horas desde la atención médica inicial hasta que se aplicó el medicamento. La moda fue de 3,23 horas y el rango osciló entre 1,08 y 37,83 horas. Figura 7.

Figura 7. Distribución de frecuencias del tiempo en horas desde la atención médica inicial hasta el inicio del antibiótico en los en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el hospital de la misericordia, Febrero-Agosto 2012.



5.1.3 Exámenes de Laboratorio e Imágenes

En los 52 episodios de neutropenia febril analizados se encontró un promedio de 11604 leucocitos totales, de los cuales en promedio solo 166,1 y 147,3 son neutrófilos y monocitos respectivamente. La mediana del valor de leucocitos al ingreso fue de 650 y la moda 160 leucocitos, el recuento mínimo fue de 50 leucocitos con un rango hasta de 436120 que se encontró en un paciente con diagnóstico de LLA. Tabla 10.

Tabla 10. Estadígrafos de los recuentos de leucocitos, neutrófilos, monocitos, plaquetas y el valor de PCR en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, .

	n	Perdidos	X	Mediana	Moda	p05	p25	p75	p95	p99	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Rango
Recuento de leucocitos	52	0	11604	650	160	80	260	1265	59790	436170	61257	50	436170	436120
Recuento absoluto de neutrófilos al ingreso	52	0	166,11	20,27	,00	,00	,00	185,04	819,88	1069,77	275,02	,00	1069,77	1069,77
Recuento absoluto de monocitos al ingreso	52	0	147,39	30,15	,00	,00	9,82	135,08	860,60	1368,90	295,80	,00	1368,90	1368,90
Recuento de plaquetas al ingreso	52	0	63346	27000	12000	1000	7500	85500	276000	312000	81207	1000	312000	311000
Valor de PCR al ingreso	52	3	119,50	79,60	7,00	12,90	46,90	146,60	370,90	442,70	110,43	7,00	442,70	435,70

PCR: Proteína C reactiva

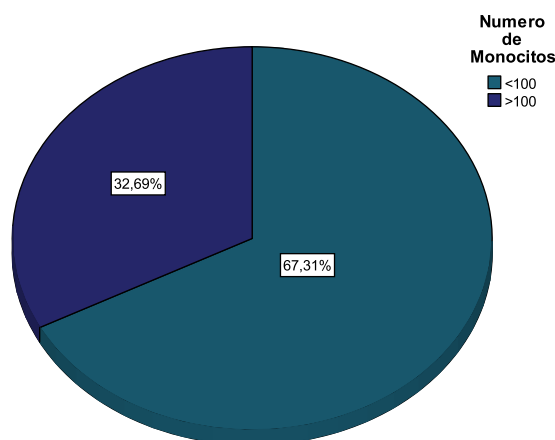
El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) presentó una mediana de 20,27 y una moda de 0,0 células. El rango osciló entre 0 y 1069,7 neutrófilos. Al agrupar los datos según la severidad de la neutropenia se encontró que en la mayoría de episodios, los pacientes tenían neutropenia grave y severa (n=46). Tabla 10 y 11.

Tabla 11. Distribución de frecuencias de la severidad de la neutropenia en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el hospital de la misericordia, febrero-agosto 2012

Severidad de la neutropenia	n	%	% acumulado
Leve (<1500)	1	1,9	1,9
Moderada (<1000)	5	9,6	11,5
Severa (<500)	13	25,0	36,5
Grave (<100)	33	63,5	100,0
Total	52	100,0	

El número promedio de monocitos al ingreso fue de 147,39 por mm^3 , con mediana de 30,15 y moda de 0,0; el valor máximo fue de 1368,9 monocitos. Tabla 10. Para un mejor análisis, se clasificaron los datos en menores y mayores de 100 monocitos por mm^3 , encontrando que la mayoría de pacientes tenían una cifra menor a 100 al momento del ingreso al hospital. Figura 8.

Figura 8. Distribución de frecuencias el nivel de monocitos de los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el hospital de la misericordia, Febrero-Agosto 2012



En la mayoría de episodios de neutropenia febril analizados, los pacientes presentaron recuentos plaquetarios de mínimo 1000 y máximo 312000 plaquetas, con un promedio de 63346 plaquetas. Tabla 10. En general en el mayor porcentaje de episodios los pacientes ingresaron con menos de 50000 plaquetas. Tabla 12.

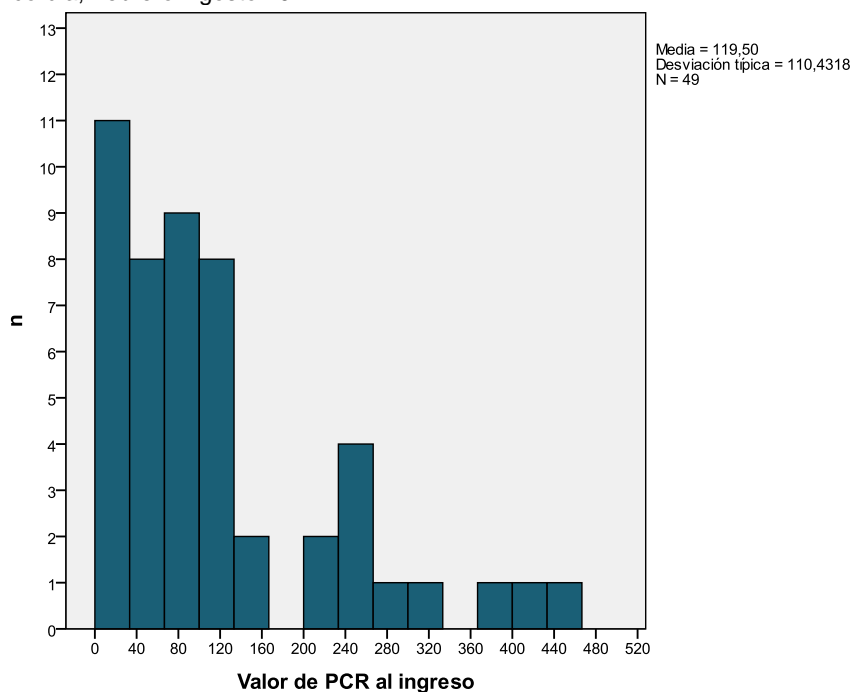
Tabla 12. Distribución de frecuencias el nivel de trombocitopenia de los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el hospital de la misericordia, Febrero-Agosto 2012.

Nivel de Trombocitopenia	n	%	% acumulado
Menor de 50.000	32	61,5	61,5
Mayor o igual a 50.000	9	17,3	78,8
Mayor o igual a 100.000	11	21,2	100,0
Total	52	100,0	

El promedio del valor de PCR en los episodios analizados al momento del ingreso fue de 119,5 mg/dl, con un valor máximo de hasta 442,7 mg/dl. Hubo 3 episodios en los cuales no se cuantificó su valor por tanto se analizaron solo 49 para este caso. Tabla 10.

El mayor número de pacientes tuvieron valores de PCR entre 0 a 120 mg/dl. En 23 de los episodios la PCR fue mayor de 90 mg/dl y en 26 de ellos estuvo por debajo de este valor. Figura 9.

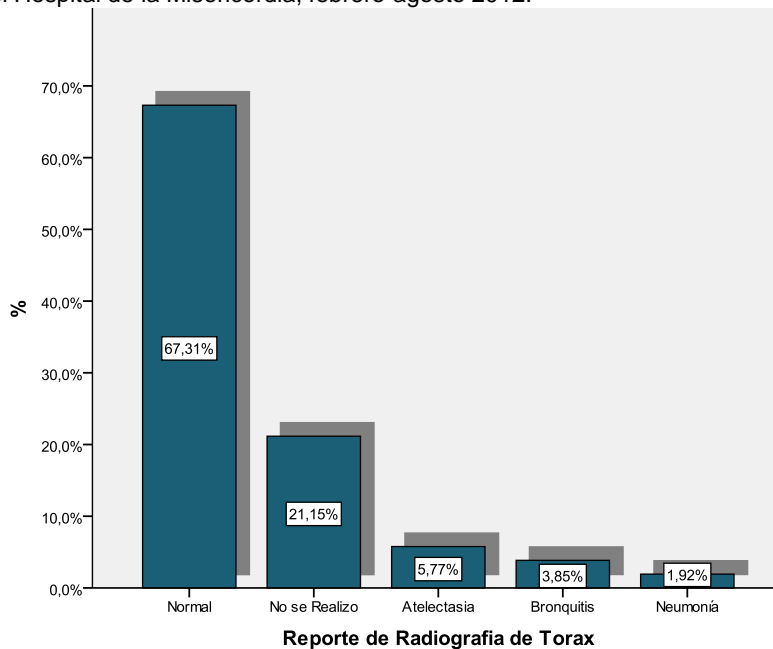
Figura 9. Distribución de frecuencias del valor de PCR en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el hospital de la misericordia, Febrero-Agosto 2012.



Al 21,15% de los pacientes no se les tomó radiografía de tórax en cada episodio de neutropenia. A quienes se les realizó, ésta fue normal en el 67,31%, se encontró presencia de

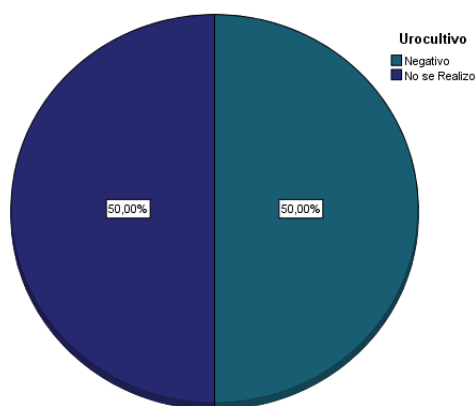
una atelectasia en el 5,77%, hallazgos de bronquitis en el 3,85% y de neumonía en el 1,92% de los casos. Figura 10.

Figura 10. Distribución de frecuencias del reporte de radiografía de Tórax en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.



Al 50% de los pacientes se les tomó urocultivo al momento del ingreso a urgencias, como parte del estudio inicial; al 50% restante no se les tomó. De los urocultivos tomados el 100% fueron negativos. Figura 11.

Figura 11. Distribución del resultado del urocultivo en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el hospital de la misericordia, febrero-agosto 2012.



Al 100% de los pacientes se les tomaron dos hemocultivos antes del inicio de la terapia antimicrobiana empírica. Tanto el primer hemocultivo como el segundo, fueron positivos en el

13,46% (n=7) de los casos. En los primeros hemocultivos que fueron positivos, se aislaron con igual frecuencia *S. aureus*, *E. coli* y *P. aeruginosa*. Tabla 13.

Tabla 13. Germen aislado en el primer hemocultivo realizado en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012

Germen	n	%	% acumulado
<i>S. aureus</i>	2	3,8	3,8
<i>E. coli</i>	2	3,8	7,7
<i>P. aeruginosa</i>	2	3,8	11,5
<i>S. pneumoniae</i>	1	1,9	13,5
Negativo	45	86,5	100,0
Total	52	100,0	

En el segundo hemocultivo el germen aislado con mayor frecuencia fue el *S. aureus*, con menor frecuencia de aislamientos para *P. aeruginosa* y *S. pneumoniae*. Tabla 14.

Tabla 14. Germen aislado en el segundo hemocultivo realizado en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012

Germen	n	%	% acumulado
<i>S. aureus</i>	3	5,8	5,8
<i>E. coli</i>	2	3,8	9,6
<i>P. aeruginosa</i>	1	1,9	11,5
<i>S. pneumoniae</i>	1	1,9	13,5
Negativo	45	86,5	100,0
Total	52	100,0	

Todas las cepas de *S. aureus* aisladas en hemocultivos (n=5) fueron multisensibles, sin resistencia inducible y con detección de cefoxitín negativa. Tabla 15.

Tabla 15. Antibiograma de cepas aisladas de *S. aureus* en los hemocultivos de los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.

S. aureus	Sensibilidad	MIC
Ciprofloxacina	S	<=0,5
Clindamicina	S	<=0,2
Eritromicina	S	<=0,2
Gentamicina	S	<=0,5
Levofloxacina	S	<=0,1
Linezolid	S	2
Minociclina	S	<=0,5
Moxifloxacina	S	<=0,2
Nitrofurantoina	S	<=16
Oxacilina	S	<=0,2
Quinopristina	S	<=0,2
Rifampicina	S	<=0,5
Teicoplanina	S	<=0,5
Tetraciclina	S	<=1
Trimetoprim - Sulfa	S	<=10
Vancomicina	S	1
Resistencia Inducible	Neg	Neg
Betalactamasa	Pos	Pos
Detección cefoxitin	Neg	Neg

S: Sensible, R: Resistente, MIC: concentración inhibitoria mínima

Las 4 cepas de *E. coli* que se aislaron en hemocultivos fueron resistentes a ampicilina con una concentración inhibitoria mínima (MIC) mayor o igual a 32; no presentaron positividad para betalactamasas de espectro amplio (BLEA) y fueron sensibles al resto de antibióticos analizados incluyendo cefepime. Tabla 16.

Tabla 16. Antibiograma de cepas aisladas de *E. coli* en los hemocultivos de los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.

E. coli	Sensibilidad	MIC
Ampicilina	R	>=32
Amikacina	S	<=2
Ampicilina-sulbactam	S	4
Aztreonam	S	<=1
Cefepime	S	<=1
Cefoxitina	S	<=4
Ceftazidima	S	<=1
Ceftriaxona	S	<=1
Ciprofloxacina	S	<=0,2
Ertapenem	S	<=0,5
BLEA	Neg	Neg
Gentamicina	S	<=1
Imipenem	S	<=1
Meropenem	S	<=0,2
Ácido nalidixico	S	<=2
Piperacilina-Tazobactam	S	<=4
Tigeciclina	S	<=0,5

S: Sensible, R: Resistente, MIC: concentración inhibitoria mínima, BLEA: betalactamasa de espectro amplio

En el total de los hemocultivos tomados se aislaron 3 cepas de *P. aeruginosa*, las cuales en su totalidad fueron resistentes a ampicilina, ampicilina-sulbactam, cefoxitina, ceftriaxona, ácido nalidíxico y tigeciclina. Todas las cepas aisladas fueron sensibles a cefepime. Tabla 17.

Tabla 17. Antibiograma de cepas aisladas de *P. aeruginosa* en los hemocultivos de los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.

P. aeruginosa	Sensibilidad	MIC
Ampicilina	R	>=32
Amikacina	S	<=2
Ampicilina-sulbactam	R	>=32
Aztreonam	S	2
Cefepime	S	2
Cefoxitina	R	>=64
Ceftazidima	S	4
Ceftriaxona	R	>=64
Ciprofloxacina	S	<=0,2
Colistina	S	1
Gentamicina	S	<=1
Imipenem	S	2
Meropenem	S	1
Ácido nalidíxico	R	>=32
Piperacilina-tazobactam	S	<=4
Tigeciclina	R	>=8

S: Sensible, R: Resistente, MIC: concentración inhibitoria mínima

Durante la recolección de datos no fue posible recolectar los antibiogramas de las tres cepas de *P. pneumoniae* aisladas en hemocultivos, por tanto se desconoce su patrón de sensibilidad.

Al 50% de los pacientes se les hicieron estudios adicionales como parte de la búsqueda de foco infeccioso. Al 50% restante no se les hicieron pruebas adicionales.

El panel viral (influenza A y B, adenovirus y virus sincitial respiratorio) en secreción nasal se tomo en 24 episodios de neutropenia febril, de éstos 19 fueron negativos y 5 fueron positivos; uno para adenovirus, uno para virus sincitial respiratorio y 3 para influenza A.

En 3 de los episodios a los pacientes se les tomó prueba para antígeno galactomanano de *Asperillus sp.*, los cuales fueron negativos en todos los casos. A dos pacientes se les realizó prueba de látex para rotavirus en materia fecal, la cual fue negativa en ambos casos.

A siete pacientes se les realizó coprocultivo durante los episodios de neutropenia, de estos, uno fue positivo para *Salmonella sp.* A dos de los pacientes se les hizo estudio para micosis superficiales, mediante el frotis de áreas flexoras del cuerpo, los cuales fueron negativos en

todos los casos. Solo en un caso se hizo búsqueda de toxina de Clostridium en materia fecal, la cual fue negativa.

Se encontró un episodio de neutropenia en el cual se le tomó muestra de secreción ótica al paciente que fue positiva para *S. epidermidis*.

5.1.4 Tratamiento

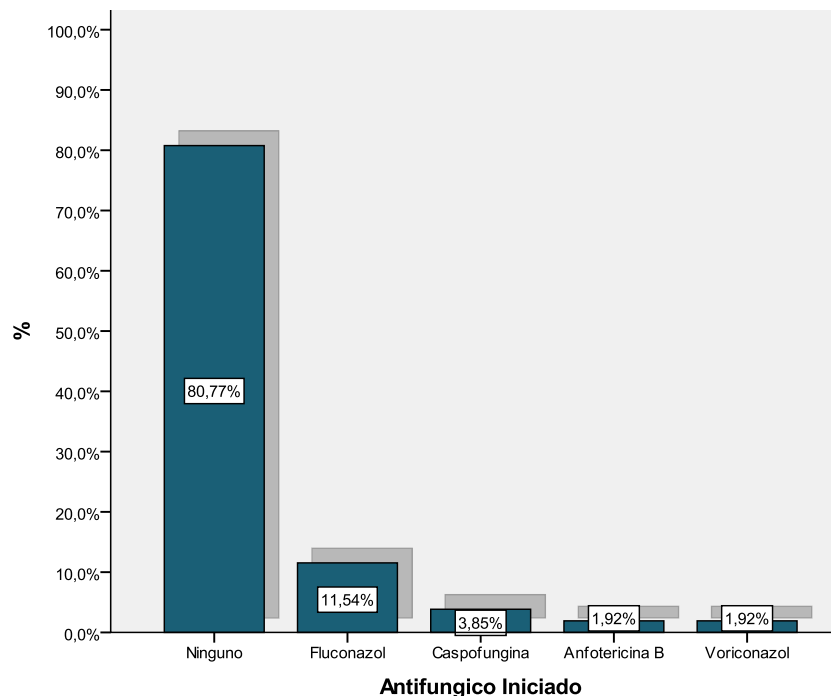
Durante los eventos de neutropenia febril, al 82,6% de los pacientes se les inició empíricamente solo un antibiótico, mientras que al 17,2% se les iniciaron dos. En el 65,4% de los eventos, se inició como monoterapia antibiótica cefepime y en el 7,7% de los episodios se inicio terapia conjugada con cefepime y vancomicina. Tabla 18.

Tabla 18. Distribución de frecuencias del antibiótico iniciado en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.

Antibiótico Inicial	n	%	% acumulado
Cefepime	34	65,4	65,4
Piperacilina Tazobactam	6	11,5	76,9
Ceftriaxona	2	3,8	80,8
Clindamicina	1	1,9	82,7
Cefepime+Vancomicina	4	7,7	90,4
Vancomicina+Piperacilina Tazobactam	3	5,8	96,2
Vancomicina+Meropenem	1	1,9	98,1
Cefepime+Amoxicilina	1	1,9	100,0
Total	52	100,0	

Al analizar la terapia antimicótica recibida, se encontró que solo en 10 episodios de neutropenia los pacientes recibieron antifúngico en algún momento de la hospitalización; solo a uno de ellos se le inició desde su ingreso. El más frecuentemente utilizado fue el fluconazol con un porcentaje de 11,5% del total de eventos y del 60% de los que recibieron antifúngico. Anfotericina B y voriconazol solo se utilizaron en un episodio cada uno. Figura 12.

Figura 12. Antifúngico inicial utilizado en los en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.



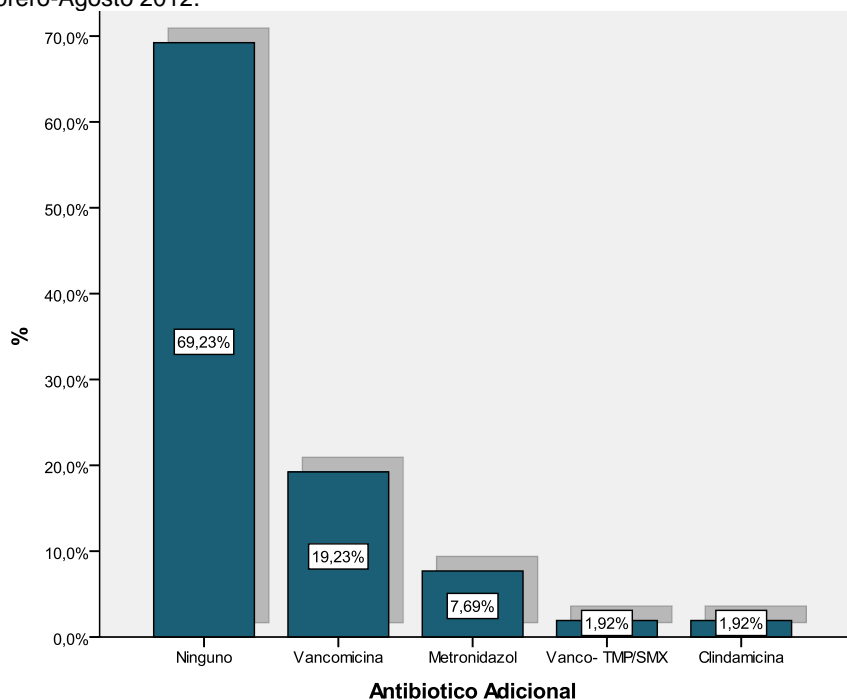
Solamente al 13,4% de los pacientes en los eventos analizados, se les inicio algún antiviral en algún momento de la hospitalización. El aciclovir se usó con más frecuencia con un porcentaje de 85,7% de los casos que recibieron antivirales y del 11,5% del total de casos. Tabla 19.

Tabla 19. Antiviral inicial utilizado en los en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012

Antiviral Iniciado	n	%	% acumulado
Aciclovir	6	11,5	11,5
Oseltamivir	1	1,9	13,5
Ninguno	45	86,5	100,0
Total	52	100,0	

Algunos pacientes (30,76%) requirieron la adición de otros antibióticos durante la hospitalización; en el 69,23% de los episodios, no se adicionó ningún otro antibiótico. La adición más frecuente fue la de vancomicina (n=10). Figura 13.

Figura 13. Antibiótico adicional utilizado en los en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el hospital de la misericordia, Febrero-Agosto 2012.



Solamente en el 28,85% de los casos analizados se requirió cambio de la terapia antibiótica que se inició empíricamente. Tabla 20.

Tabla 20. Distribución de frecuencias del cambio de antibiótico en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el hospital de la misericordia, Febrero-Agosto 2012

Cambio de Antibiótico	n	%
Si	15	28,8
No	37	71,2
Total	52	100,0

En uno de los episodios de neutropenia analizados el paciente requirió cambio del antifúngico iniciado empíricamente, esto correspondió al 1,92% del total de pacientes y al 10% de los pacientes a los que se les administró este tipo de antimicrobianos. El 90% de los pacientes que recibieron antifúngico no requirieron cambio de la terapia inicial.

Ninguno de los pacientes a los que se les inició terapia antiviral requirió cambio de esta durante el evento de neutropenia febril.

5.1.5 Recuperación de la neutropenia, focos infecciosos, ingreso a UCI y muerte.

En los 52 episodios de neutropenia febril analizados se encontró que 24 (46,1%) pacientes recuperaron el recuento de neutrófilos absolutos a un valor mayor a 1500 mm^3 durante la hospitalización; mientras que 27 (51,9%) de ellos no lo recuperaron. En uno de los casos no se tenía este dato. Los que se recuperaron lo hicieron en un promedio de 8,66 días, con un rango que osciló entre 2 y 21 días.

Al agrupar los días del tiempo de recuperación del recuento de neutrófilos, se encontró que el 50% de los pacientes que se recuperaron antes del egreso lo hicieron en la primera semana, el 41,66% lo hicieron en la segunda semana y el 8,33% se tardaron más de 2 semanas en tener un recuento de neutrófilos absolutos mayor a $1500/\text{mm}^3$.

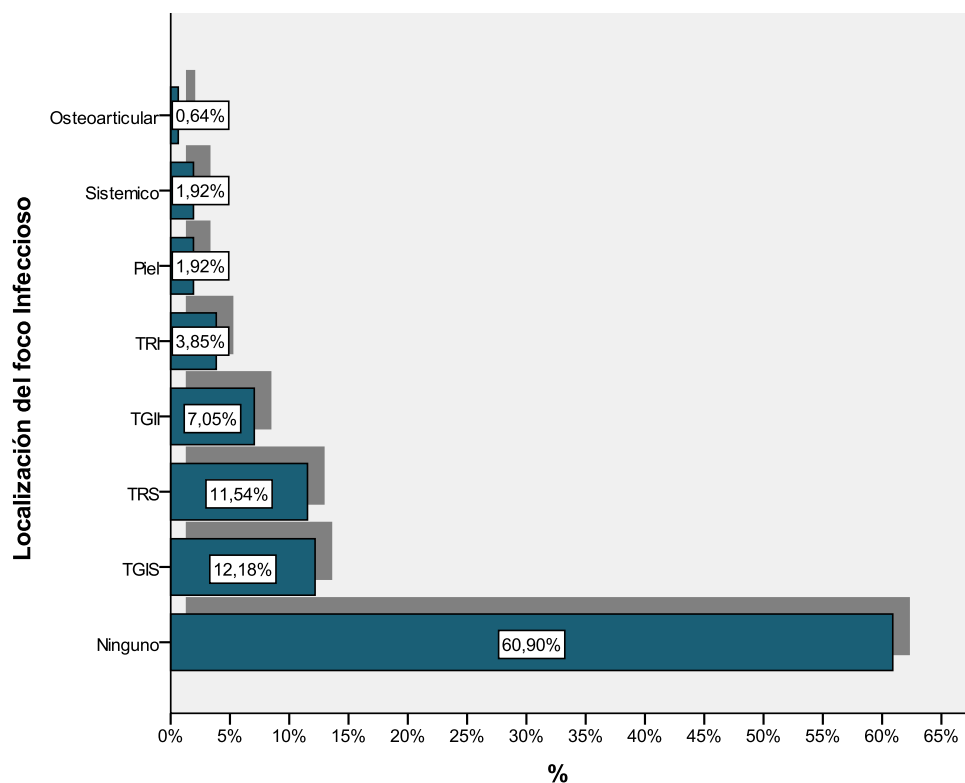
Al finalizar el estudio de los pacientes en cada episodio de neutropenia febril, se logró identificar clínica o paraclínicamente uno o más focos infecciosos claros en 39 episodios (75%). En 13 de los episodios analizados no se encontró ningún foco infeccioso claro. Solo hubo 7 episodios en los cuales se identificaron 3 focos infecciosos en los pacientes que cursaron con neutropenia febril. Tabla 21.

Tabla 21. Distribución de frecuencias del numero de focos por paciente en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.

N° de focos	n	%	% Acumulado
Ninguno	13	25,0	25,0
1	24	46,2	71,2
2	8	15,4	86,5
3	7	13,5	100,0
Total	52	100,0	

Para analizar la localización del foco infeccioso, se sumaron hasta 3 posibles infecciosos que podría tener un paciente en cada episodio de neutropenia febril; se obtuvo un total de 156 posibles focos, de los cuales el mayor porcentaje (60,9%) fue negativo, es decir que no se encontró causa clara de la infección en estos pacientes. Los focos más frecuentemente identificados fueron en el tracto gastrointestinal superior (12,18%) y en el tracto respiratorio superior (11,54%). Figura 14.

Figura 14. Distribución de frecuencias de la localización del foco infeccioso en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.



TRI: Tracto Respiratorio Inferior, TGI: Tracto Gastrointestinal Inferior, TRS: Tracto Respiratorio Superior, TGIS: Tracto Gastrointestinal Superior

En los 52 eventos de neutropenia febril incluidos en el estudio, se identificaron solo dos casos de desenlace fatal (3,85%). La mayoría de los pacientes no fallecieron durante los episodios analizados. Tabla 22.

Tabla 22. Distribución porcentual de la mortalidad en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.

Muerte	n	%	% acumulado
Si	2	3,8	3,8
No	50	96,2	100,0
Total	52	100,0	

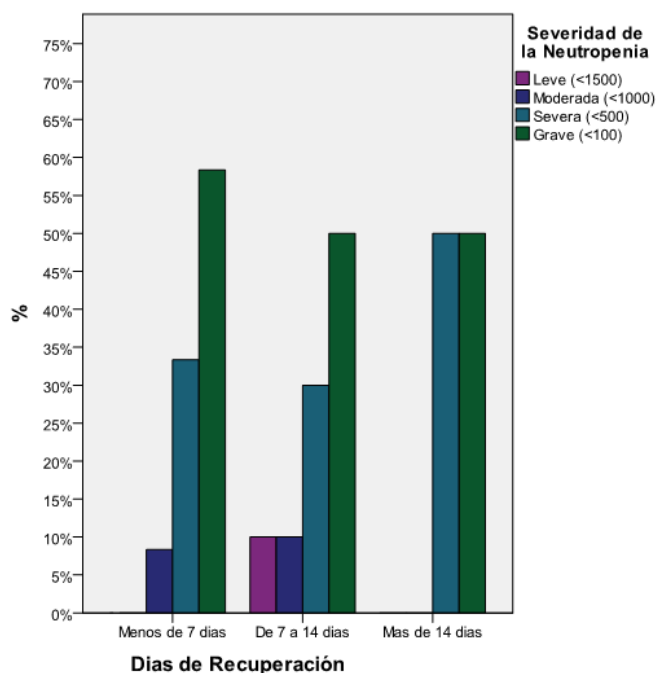
Durante los eventos de neutropenia analizados, solo dos (3,8%) pacientes requirieron durante su estancia, ser manejados en la unidad de cuidado intensivo (UCI).

5.2 Análisis Bivariado

5.2.1 Severidad de la neutropenia, recuperación del recuento de neutrófilos y muerte

Según la severidad de la neutropenia, se encontró que todos los pacientes que no recuperaron el recuento de neutrófilos a un valor mayor a $1500/\text{mm}^3$, tenían neutropenia de grave (71,4%), severa (17,8%) o moderada (10,7%); ninguno de ellos tenía neutropenia leve. En relación con el tiempo de recuperación, se observó que la mayoría de los pacientes que recuperaron el recuento de neutrófilos durante la primera semana de hospitalización tenían neutropenia grave (58,3%). De los pacientes que se recuperaron más allá de la segunda semana, el 50% tenían neutropenia grave y el porcentaje restante, tenían neutropenia severa. La mayoría de pacientes con neutropenia grave se recuperaron al sexto día de hospitalización y el único paciente con neutropenia leve se tardó 8 días en recuperarse. Figura 15.

Figura 15. Distribución del tiempo de recuperación del recuento de neutrófilos según la severidad de la neutropenia en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.



Al comparar la severidad de la neutropenia con la que ingresaron los pacientes y la mortalidad, se encontró que sólo el 6% de los pacientes que tenían neutropenia grave fallecieron durante la hospitalización. Tabla 23.

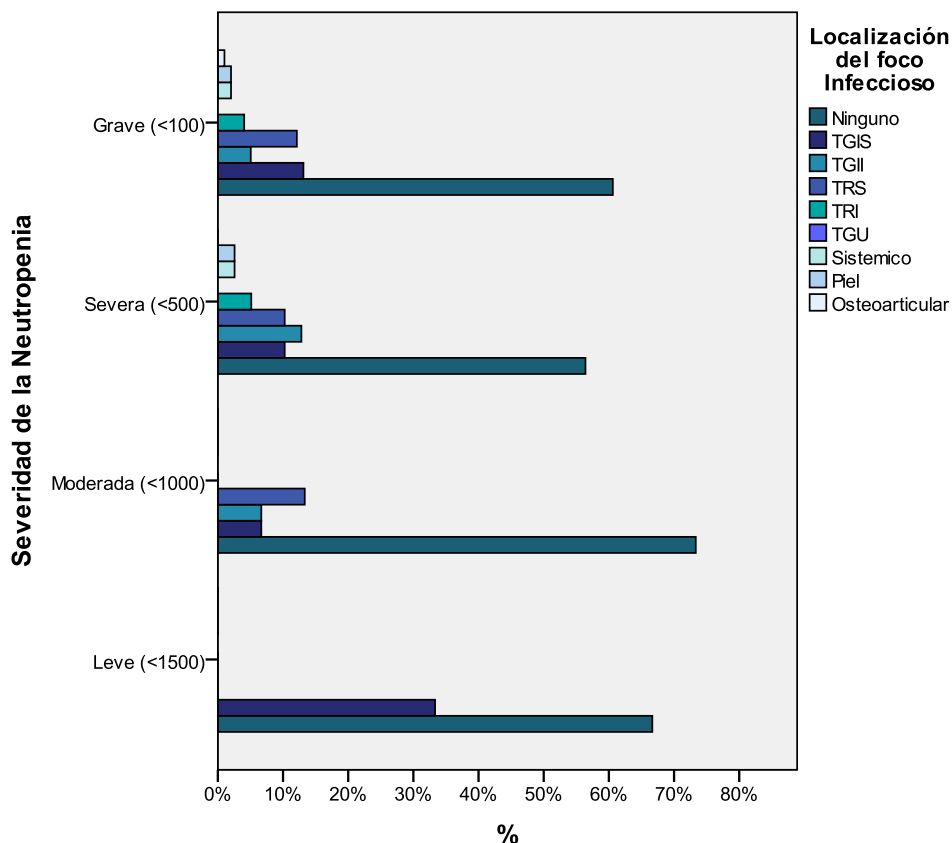
Tabla 23. Distribución de frecuencias de la mortalidad según la severidad de la neutropenia en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.

		Mortalidad				Total	
		Si		No		n	%
		n	%	No	%		
Severidad de la Neutropenia	Leve (<1500)	0	,0%	1	2,0%	1	1,9%
	Moderada (<1000)	0	,0%	5	10,0%	5	9,6%
	Severa (<500)	0	,0%	13	26,0%	13	25,0%
	Grave (<100)	2	100,0%	31	62,0%	33	63,5%
Total		2	100,0%	50	100,0%	52	100,0%

5.2.2 Severidad de la neutropenia, recuento de monocitos y focos infecciosos encontrados

El foco infeccioso más frecuente en todos los grupos de severidad de neutropenia fue el tracto gastrointestinal superior (mucositis oral, esofagitis) con un porcentaje de 31,1% del total de focos encontrados. El foco menos frecuente fue el osteoarticular (artritis séptica, osteomielitis, miositis) con un porcentaje de 1,6% del total de focos encontrados. Los pacientes que presentaron con mayor frecuencia infecciones sistémicas como bacteremia fueron los que tuvieron neutropenia grave. Figura 16.

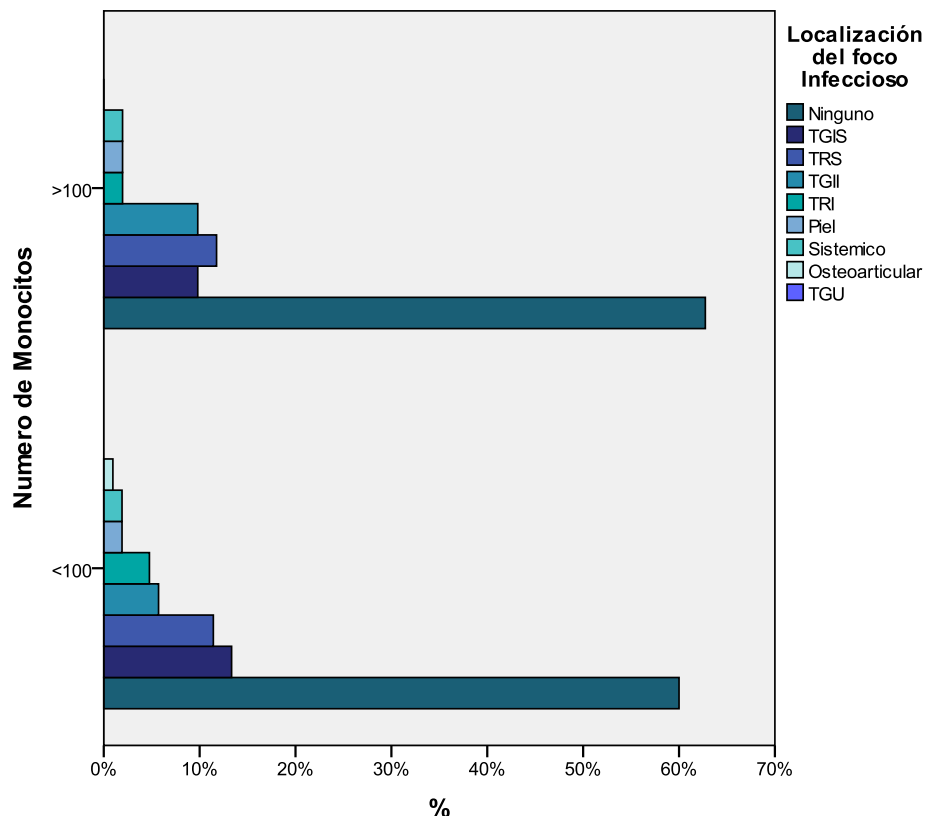
Figura 16. Distribución de frecuencias de la localización del foco infeccioso según la severidad de la neutropenia en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.



TGIS: Tracto Gastrointestinal Superior, TGII: Tracto Gastrointestinal Inferior, TRS: Tracto Respiratorio Superior, TRI: Tracto Respiratorio Inferior

De igual modo, se encontró que el foco infeccioso más frecuente en todos los pacientes según el recuento de monocitos, fue el tracto gastrointestinal superior con el mismo porcentaje hallado en relación con la severidad de la neutropenia (31,1%). Todos los focos infecciosos fueron más frecuentes en aquellos pacientes con menos de 100 monocitos, sin embargo la mayoría de estos pacientes quedaron sin foco infeccioso claro al culminar su hospitalización. Figura 17.

Figura 17. Distribución de frecuencias de la localización del foco infeccioso según la severidad de la neutropenia en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.



TGIS: Tracto Gastrointestinal Superior, TGII: Tracto Gastrointestinal Inferior, TRS: Tracto Respiratorio Superior, TRI: Tracto Respiratorio Inferior.

5.2.3 Uso de factor estimulante de colonias de granulocitos y recuperación del recuento de neutrófilos.

Entre los 52 episodios de neutropenia estudiados, se encontraron 5 pacientes (9,6%) a los cuales se les aplicó factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF); estos presentaron un mayor porcentaje de recuperación que aquellos que no lo recibieron. Para este análisis se aplicó la prueba del Chi cuadrado la cual mostró resultados no significativos estadísticamente ($p=0,54$). Tabla 24.

Tabla 24. Distribución de los pacientes que utilizaron factor estimulante de colonias y la recuperación del recuento de neutrófilos a un valor mayor a $1500/\text{mm}^3$ en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.

		Recuperación del recuento de neutrófilos a un valor mayor a $1500/\text{mm}^3$				Total		p
		Si		No		n	%	
		n	%	n	%			
Utilización de Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos	Si	3	60%	2	40%	5	100,0%	0,54
	No	21	46%	25	54%	46	100,0%	
Total		24	47%	27	53%	51		

Si se comparan los pacientes que recuperaron el recuento de neutrófilos a más de $1500/\text{mm}^3$ según la aplicación de G-CSF mediante la prueba del Chi cuadrado, se observa que el mayor número de pacientes que se recuperaron no recibió factor, al igual que sucedió con el mayor número de pacientes que no se recuperaron. Tabla 25.

Tabla 25. Distribución de frecuencias de la recuperación del recuento de neutrófilos a un valor mayor a $1500/\text{mm}^3$ y uso de factor estimulante de colonias en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.

		Utilización de Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos				Total		p
		Si		No		n	%	
		n	%	n	%			
Recuperación del recuento de neutrófilos >1500mm3	Si	3	12,5%	21	87,5%	24	100,0%	0,48
	No	2	7,4%	25	92,6%	27	100,0%	
	No dato	0	,0%	1	100,0%	1	100,0%	
Total		5	9,6%	47	90,4%	52	100,0%	

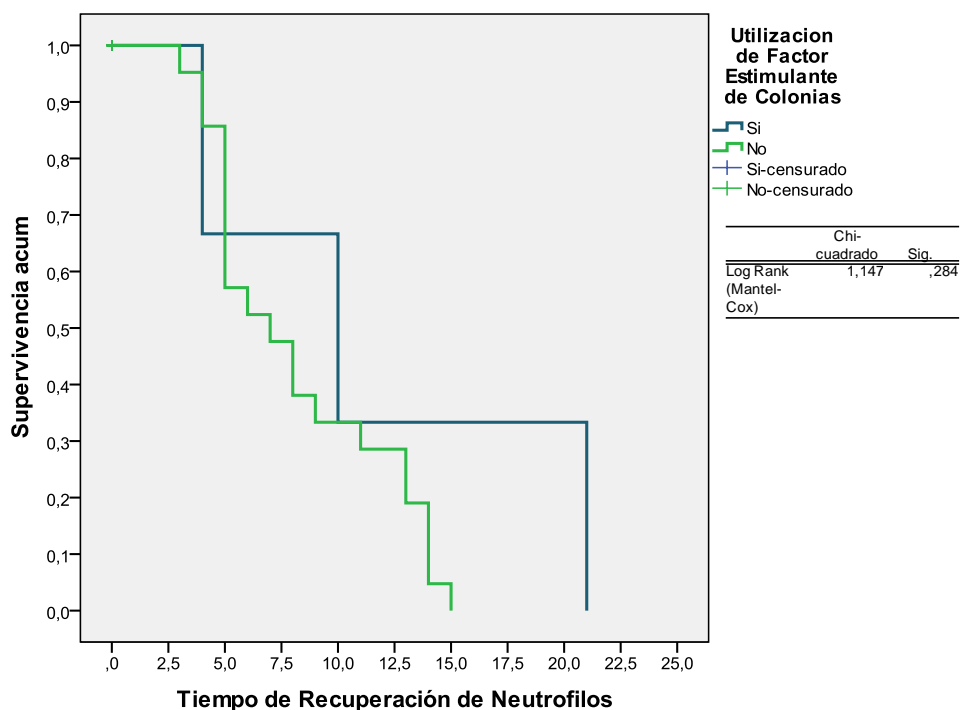
Para poder determinar si existen diferencias entre el tiempo de recuperación según la utilización de factor estimulante de colonias, se realizó un análisis de supervivencia a través de la curva de Kaplan Meier y la prueba de log Rank. Como se observa en la tabla X, fueron censurados los pacientes que no habían presentado el evento recuperación en ambos grupos. Tabla 26.

Tabla 26. Distribución los pacientes analizados según el uso de Factor estimulante de colonias y la recuperación del recuento de neutrófilos a un valor mayor a 1500 en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.

Utilización de Factor Estimulante de Colonias	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Si	5	3	2	40%
No	46	21	25	54%
Global	51	24	27	53%

En la curva de Kaplan Meier se encontraron tres puntos de intersección que impiden que los resultados de este análisis sean estadísticamente significativos, lo cual se comprobó realizando el estadístico de los Rank. Figura 18.

Figura 18. Distribución del tiempo de recuperación según la utilización del factor estimulante de colonias de granulocitos en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.



Al analizar el tiempo en que tardaron los pacientes en recuperar el recuento de neutrófilos, se encontró que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre usar G-CSF y usarlo.

Tabla 27.

Tabla 27. Análisis del tiempo de recuperación del recuento de neutrófilos en relación con el uso de factor estimulante de colonias en los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia, febrero-agosto 2012.

Utilización de Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos	Tiempo de recuperación del recuento de neutrófilos a más de 1500/mm ³ (días)								
	Estimación	Media				Mediana			
		ST	Intervalo de confianza al 95%		ST	Intervalo de confianza al 95%			
			Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior		
Si	11,66	4,97	1,91	21,42	10,00	4,89	,39	19,60	
No	8,23	,88	6,49	9,98	7,00	1,71	3,63	10,36	
Global	8,667	,962	6,780	10,553	7,000	1,837	3,399	10,601	

6 Discusión

La neutropenia febril es una de las complicaciones más frecuentes e importantes que sufren los niños con cáncer, y representa un motivo común de hospitalización que implica la necesidad de una infraestructura hospitalaria, basada en estadística propia que permita brindar a estos pacientes una atención de calidad. El objetivo principal de este trabajo es identificar las principales características de la población pediátrica con diagnóstico oncológico, que acude a la Fundación Hospital de la Misericordia con episodios de neutropenia febril. Durante el periodo de estudio se encontraron 52 episodios de neutropenia febril que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, lo cual es concordante con lo encontrado en estudios previos realizados durante periodos de observación similares, llevados a cabo en el mismo hospital; el último de ellos realizado en el 2005. Esto podría sugerir que no ha habido un incremento en la población que presenta neutropenia febril o que no ha aumentado la cifra de casos nuevos de cáncer por año; sin embargo no se cuenta con datos estadísticos al respecto que permitan afirmar alguna de estas hipótesis.

El último estudio de pacientes con neutropenia febril realizado en población similar mostró un predominio de niñas en relación con los niños, lo cual es discordante con los hallazgos actuales en los que hubo predominio del género masculino. El promedio de edad encontrado en los pacientes con neutropenia febril fue de 8,56 años, similar a lo reportado en estudios previos.

La enfermedad oncológica más frecuentemente relacionada con episodios de neutropenia febril es la leucemia linfocítica aguda (LLA) debido al poder mieloablativo que tienen los quimioterapéuticos utilizados en los protocolos de tratamiento de esta. Los datos obtenidos en este estudio muestran hallazgos similares, ya que el 70% de los pacientes tenían diagnóstico de LLA.

Ninguno de los estudios revisados durante la realización de este trabajo analiza los diferentes diagnósticos con los cuales se catalogan los pacientes con neutropenia febril. El diagnóstico más frecuente al ingreso fue el de fiebre, el cual es inespecífico y no sugiere la gravedad que representa un episodio de neutropenia febril. Se observó gran diversidad en los diagnósticos que se utilizan al momento del ingreso de los pacientes, lo que podría sugerir que no hay un consenso entre los profesionales de la salud, acerca de cuál diagnóstico utilizar para estos pacientes.

Tal como lo reporta la literatura, la mayoría de los pacientes encontrados en este estudio, presentaron el episodio de neutropenia febril entre el día 5 y el día 8 después de la quimioterapia, lo cual afirma la necesidad de seguir educando a los padres sobre este periodo, como un periodo de mayor riesgo de aplasia medular e infecciones. Al analizar el tiempo que tardaron los pacientes en consultar desde el inicio de la fiebre, se observa que la mayoría de padres acuden con sus hijos oportunamente, en los primeros 2 días de iniciados los síntomas; lo que permite inferir que están sensibilizados sobre la gravedad de la fiebre en un niño con cáncer y que el proceso de educación a ellos está siendo efectivo.

Por primera vez en un estudio en la Fundación Hospital de la Misericordia se incluyen variables con el fin de caracterizar la atención que se brinda a los niños con neutropenia febril. Los datos muestran que el momento del día en que más niños con neutropenia febril consultan, es en la franja comprendida entre las 10 de la mañana y las 3 de la tarde, sin embargo se desconoce si durante este lapso de tiempo también consulta la mayoría niños con otro tipo de patologías lo cual implica un mayor riesgo de infección para los pacientes que ingresan con neutropenia, si no se tienen las medidas de aislamiento adecuadas en todos las áreas del hospital.

La literatura recomienda que a los pacientes con riesgo de choque séptico se les debe iniciar antibioticoterapia empírica en la primera hora de atención, con el fin de disminuir la mortalidad. Los artículos revisados en relación con neutropenia febril, recomiendan que a estos pacientes se les inicie tratamiento antimicrobiano empírico antes de los 30 minutos de la llegada al hospital.(12) Sin embargo los datos obtenidos en este estudio muestran que en promedio transcurre una hora desde que el paciente con neutropenia febril llega al triage, hasta que recibe la primera atención médica. Posteriormente transcurre un lapso de 6,67 horas en promedio hasta que se inicia la terapia antibiótica empírica; con un rango bastante amplio (1,08 a 37,83 horas) ya que entre la atención médica inicial y la aplicación de la primera dosis de antibiótico existen varios procesos que deben llevarse a cabo durante la prestación del servicio. Estos incluyen la toma de muestras de laboratorio, su procesamiento, la revisión de los resultados por parte del personal médico, la toma de los cultivos necesarios y finalmente la aplicación del medicamento; por tanto el amplio lapso de tiempo medido en este estudio depende de cualquiera de estos factores. Serán necesarios estudios posteriores enfocados a este objetivo para poder analizar en qué punto del proceso está la demora en el inicio de la terapia antibiótica a los niños con neutropenia febril, lo cual permitirá implementar medidas para mejorar la atención y seguir las recomendaciones de la literatura.

Al evaluar el recuento de neutrófilos, monocitos y plaquetas de los pacientes que ingresaron con neutropenia febril, se encontró que la mayoría de ellos tenían hallazgos predictores de alto riesgo de infección y muerte. Por el contrario la medición de la proteína C reactiva en los pacientes incluidos en este estudio, mostró que la mayoría de ellos tenían un valor menor a 90 mg/dl, que se relaciona con una baja probabilidad de infección bacteriana invasora según datos reportados en la literatura. (6)

Debido a que en este estudio el diagnóstico de base más frecuente de los pacientes incluidos fue el de LLA y a que los valores de neutrófilos, monocitos y plaquetas sugieren que la mayoría de ellos tenía alto riesgo de infección bacteriana y muerte; se puede inferir que los pacientes con neutropenia febril que ingresan a la Fundación Hospital de la Misericordia en su mayoría son de alto riesgo, por lo que se recalca la importancia de establecer procesos que permitan brindarle a estos niños la mejor atención posible.

Los datos de este estudio muestran que la mayoría de radiografías de tórax y todos los urocultivos que se tomaron al ingreso de los pacientes fueron negativos para infección; lo cual podría sugerir que en nuestro medio podemos acogernos a la recomendación dada por la IDSA, de que solo se tomen estos paraclínicos a aquellos pacientes en los cuales hay una fuerte sospecha clínica de infección a ese nivel. (7)

El estudio de Joaqui y colaboradores llevado a cabo en el 2005 en la Fundación Hospital de la Misericordia mostró un porcentaje de positividad de los hemocultivos del 19,1%, sin embargo en este estudio se encontró una positividad del 13,46% que es mucho menor.(4) Además en la literatura se reporta que el 15 al 20% de los pacientes con neutropenia febril cursan con bacteremia al momento del diagnóstico, por lo cual se esperaría que el porcentaje de positividad de los hemocultivos fuera similar a este. Los hallazgos anteriores sugieren que hay factores que alteran la positividad de los hemocultivos en nuestro medio, probablemente relacionados con la técnica de la toma de las muestras. Esto implica que serán necesarios nuevos trabajos que analicen estas variables para mejorar los resultados obtenidos en los cultivos y dirigir la terapia antibiótica con mayor precisión.

En ambos hemocultivos el germen aislado con mayor frecuencia fue el *S. aureus*, hallazgo que concuerda con lo reportado en el estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología en el año 2003 (14) y con lo reportado por el consenso de la SLIPE en el 2011.(6) Todas las cepas de *S. aureus* aisladas fueron oxacilino sensibles lo que contrasta con los hallazgos del

estudio de Jaramillo y colaboradores realizado el 1999, en el que reportan sensibilidad a este antibiótico solo en el 50% de las cepas aisladas. Al igual que en dicho estudio, el 100% de los aislamientos no mostraron patrón de resistencia a la vancomicina.(13)

Los datos encontrados en la literatura muestran que la mayoría de infecciones virales en los pacientes con neutropenia febril ocurren en el tracto respiratorio y en el tracto gastrointestinal, aislando más frecuentemente virus sincitial respiratorio, metapneumovirus y adenovirus; datos que no se asemejan a los encontrados en este estudio, ya que el aislamiento más frecuente fue el de virus de la influenza A.(3)(6)

Según los hallazgos de este estudio, el tratamiento antibiótico empírico que se aplica a los pacientes en el Hospital de la Misericordia está acorde con lo sugerido por las diversas guías publicadas en la literatura.(6)(7) Sin embargo se desconoce la sensibilidad de los gérmenes que causan infección en estos pacientes, a dicho antibiótico. En este estudio no fue posible hallar información adicional debido a la poca positividad de los cultivos encontrada y al tamaño de la muestra.

La mayoría de pacientes no requirió adición de otros antibióticos durante el tratamiento del proceso infeccioso así como tampoco uso de antifúngicos ni antivirales. Esto está acorde con lo recomendado en la literatura, en la cual sugieren adición de otros antibióticos y uso de antifúngicos y antivirales solo en casos especiales donde la evolución clínica no sea adecuada, el paciente persista febril o se prevea una neutropenia profunda prolongada.(6)(7)

En el 28,85% de los casos analizados se requirió cambio de la terapia antibiótica empírica iniciada, sin embargo dada la baja positividad de los cultivos realizados no es posible establecer si estos cambios se debieron a resistencia de los gérmenes causantes de infección, a sensibilidad a antimicrobianos de menor espectro o a otros factores relacionados con los pacientes.

En el 75% de los episodios se logró identificar el foco infeccioso ya fuera clínica o paraclínicamente, representando un porcentaje 3 veces superior al referido por la SLIPE en su guía de manejo de neutropenia febril.(6) En el 25% restante no se encontró ningún foco infeccioso, lo cual representa un porcentaje mucho menor que el reportado en estudios previos realizados en el mismo hospital.(18)(19)

La mayoría de estudios y guías publicados acerca de neutropenia febril, postulan como focos más frecuentes al tracto respiratorio y al tracto gastrointestinal; lo cual también se encontró en este estudio. (2)(18)

La mortalidad de los pacientes con neutropenia febril que se reporta en la literatura oscila entre el 5 y el 11% según el tipo de cáncer que padezca el paciente. En este estudio solo hubo una mortalidad de 3,85%, lo cual es menor a lo reportado. Un porcentaje similar requirió manejo médico en la unidad de cuidado intensivo (UCI, lo cual podría sugerir que la gravedad de los pacientes no fue tan elevada por lo tanto pudieron ser tratados en servicios de hospitalización de menor complejidad.

En comparación con el último estudio realizado en la Fundación Hospital de la Misericordia en niños con cáncer y neutropenia febril se encontró un porcentaje de mortalidad del doble de hallado en el estudio actual; y un porcentaje de ingreso a UCI casi 6 veces superior.

En el análisis bivariado se encontró que independientemente del valor de neutrófilos del paciente al ingreso al hospital, el foco infeccioso más frecuente seguía siendo el tracto gastrointestinal. La neutropenia severa se relacionó con la presencia de infecciones sistémicas como bacteremia y varicela, lo cual concuerda con las múltiples evaluaciones de riesgo publicadas que afirman que a menores recuentos de neutrófilos hay un mayor riesgo de infecciones graves.

7 Limitaciones y sesgos del estudio

Debido a que previo a la realización de este estudio no se hizo un cálculo de la muestra, sino que se recolectaron todos los pacientes que ingresaron y cumplieron con los criterios de inclusión, no es posible calcular la representatividad de la muestra ni la confiabilidad de los datos utilizados en el estudio.

La presencia de sesgos en este trabajo se ve favorecida debido a que es un estudio basado en fuentes secundarias de información (historias clínicas) cuyos registros no dependen del investigador principal, lo cual favoreció que algunos datos no se encontraron durante la investigación.

Uno de los objetivos específicos del trabajo era sugerir la asociación de múltiples variables como la severidad de la neutropenia y el inicio de la antibioticoterapia con la mortalidad, sin embargo dado que solo se encontraron 2 casos en todos los episodios analizados, no fue posible explorar dichas asociaciones.

Al intentar evaluar la eficacia del tratamiento antibiótico utilizado en la Fundación Hospital de la Misericordia, no fue posible obtener información ya que la positividad de los cultivos fue muy baja, lo cual limitó dar respuesta a otro de los objetivos planteados inicialmente.

8 Conclusiones y recomendaciones

La población estudiada en este estudio fue similar a la descrita en la literatura en cuanto a la edad, el diagnóstico de base, los focos infecciosos aislados con mayor frecuencia y las características de los laboratorios realizados.

Hubo una diferencia importante en el porcentaje de positividad de los cultivos con respecto a lo reportado en la literatura y a lo encontrado en estudios previos, por los que será necesario realizar estudios que permitan establecer los factores que afectan la eficiencia de los cultivos en este medio.

Según los datos encontrados, el estudio de los pacientes oncológicos con neutropenia febril que ingresan a la Fundación Hospital de la Misericordia está de acuerdo con las recomendaciones dadas en la literatura; sin embargo, se recomienda evitar la realización rutinaria de la radiografía de tórax y del urocultivo ya que entre ellos hubo un alto porcentaje de normalidad.

Según este estudio la mortalidad en los niños con cáncer y neutropenia febril fue baja, por lo cual se recomienda realizar estudios o análisis enfocados que permitan determinar los factores que determinan el desenlace favorable de estos pacientes, con el fin de fortalecerlos y disminuir aún más la mortalidad en estos niños.

Un aporte importante de este trabajo fueron los tiempos de atención médica y de inicio de la terapia antibiótica empírica en estos pacientes, ya que mostraron demoras importantes las cuales al ser mejoradas permitirán una mejor atención al niño con neutropenia febril. Por lo tanto se recomienda evaluar los procesos que se llevan a cabo en el servicio de urgencias la Fundación, para determinar los puntos clave a intervenir en aras de un mejor servicio.

9 Referencias

1. Mendes AVA, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *Jornal de pediatria*. 2007 May;83(2 Suppl):S54–63.
2. Lopez P, Lopez E. Neutropenia febril en pediatría. *Infectio*. 2011;290–7.
3. Comité Nacional de Infectología Pediátrica. [Consensus on management of children with cancer, neutropenia and fever: Update 2008-2009]. *Archivos argentinos de pediatría*. 2010 Apr;108(2):e47–70.
4. Joaqui ZN, Portilla CA. Caracterización de Pacientes con Neutropenia Febril en la Fundación Hospital de la Misericordia 2004-2005. *Universidad Nacional de Colombia*; 2007. p. 1–109.
5. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán AM, Morales R, et al. [Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia]. *Revista chilena de infectología : órgano oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*. 2005 Jan;22 Suppl 2(Supl 2):S79–113.
6. Paganini H, Santolaya de P ME, Álvarez M, Araña Rosainz M de J, Arteaga Bonilla R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Revista chilena de infectología*. 2011 Mar;28(Supl 1):10–38.
7. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz K a, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen C a, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011 Feb 15;52(4):e56–93.
8. Roskos RR, Boxer L a. Clinical disorders of neutropenia. *Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics*. 1991 Jan 1;12(7):208–12.
9. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010 May;21 Suppl 5(Supplement 5):v252–6.
10. Johnson P. Fever and Neutropenia in the Pediatric Oncology Patient. *Journal of pediatric health care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners*. 2012 Jun 12;
11. Londoño L, Villamizar N, Escobar M. Episodios de neutropenia febril en niños con neoplasias malignas. *Infectio*. 2003;7(3):137–46.
12. Rojas W, Cano LE. *Inmunología*. 12th ed. Medellín: CIB; 2001. p. 81–7.
13. Jaramillo Arango C, Valencia Montoya I, Aristizabal Gil MA. Neutropenia febril en pacientes pediátricos: un enfoque diagnóstico y terapéutico. *Iatreia*. 2009;22(3):235–45.
14. Cortés J, Cuervo S, Arroyo P, Quevedo R. Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. *Rev Colomb Cancerol*. 2003;7(9):5–11.
15. Rodríguez Castillo SP. *Etiología microbiana en la neutropenia febril de niños con cáncer*. Universidad de los Andes; 1998.
16. Borrero Hermida C, Cabrera E. *Neutropenia febril en los niños del servicio de oncología del Hospital de la Misericordia*. Universidad Nacional de Colombia; 1999.

17. Villamil Forero RA. Determinación de agentes etiológicos causantes de infección en pacientes pediátricos con cáncer durante episodios de neutropenia febril en el Hospital de la Misericordia de Bogotá. Universidad de los Andes; 1999.
18. Montenegro P, Alvarez MR, Linares A. Evaluación de la procalcitonina como marcador de infección en niños con patologías oncohematológicas y neutropenia febril. Universidad Nacional de Colombia; 2004.
19. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2009 Sep;31(9):623–9.
20. Sandoval C, Sinaki B, Weiss R, Munoz J, Ozkaynak MF, Tugal O, et al. Urinary tract infections in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Pediatric hematology and oncology*. 2012 Feb;29(1):68–72.
21. Park Y, Kim DS, Park SJ, Seo HY, Lee SR, Sung HJ, et al. The suggestion of a risk stratification system for febrile neutropenia in patients with hematologic disease. *Leukemia research*. Elsevier Ltd; 2010 Mar;34(3):294–300.
22. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Mosso C, O’Ryan M, et al. Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer during a febrile neutropenic episode. *The Pediatric infectious disease journal*. 2007 Sep;26(9):794–8.
23. Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart L a, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC medicine*. BioMed Central Ltd; 2012 Jan;10(1):6.
24. Mian A, Becton D, Saylor R, James L, Tang X, Bhutta A, et al. Biomarkers for risk stratification of febrile neutropenia among children with malignancy: a pilot study. *Pediatric blood & cancer*. 2012 Aug;59(2):238–45.
25. González Cuéllar MP, Henríquez Iguarán D. MANUAL PARA LA TOMA DE MUESTRAS PARA ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá; 2008 p. 23–6.
26. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Ragusa P, Pontillo A, Pegoraro A, et al. A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *British journal of haematology*. 2012 Jul;158(2):249–55.

Anexo 1. Descripción y codificación de las variables

VARIABLE	DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	VALORES
Edad	Número de años cumplidos al momento de presentar el episodio de neutropenia febril	Cuantitativa, discreta	1,2,3...
Sexo	Género del paciente	Cualitativa, nominal	1: Femenino 2: Masculino
Diagnóstico de base	Enfermedad oncológica de base del paciente	Cualitativa, nominal	1: Leucemia linfocítica aguda 2: Leucemia mieloide aguda 3: Tumor neuroectodérmico primitivo 4: Neuroblastoma 5: Linfoma linfoblástico T 6: Osteosarcoma
Diagnóstico de ingreso	Impresión diagnóstica que se asigna al paciente al momento del ingreso a urgencias	Cualitativa, nominal	1: Fiebre 2: Neutropenia febril 3: Infección Respiratoria 4: Apendicitis 5: Diagnóstico de base 6: Citopenia 7: Nadir de quimioterapia 8: Epistaxis 9: Infección gastrointestinal 10: Dolor abdominal 11: Síndrome de lisis tumoral
Tiempo de fiebre	Número de días transcurridos desde el inicio de la fiebre	Cuantitativa, discreta	1,2,3...
Tiempo de Quimioterapia	Número de días transcurridos desde la aplicación de la última quimioterapia endovenosa	Cuantitativa, discreta	1,2,3...
Temperatura inicial	Temperatura en grados centígrados con la que ingresa el paciente a triage	Cuantitativa, continua	36, 36.5, 37, 38.5...
Franja horaria	Franja del día a la cual el paciente ingresa al triage	Cualitativa, ordinal	1: Mañana (2:00-10:00) 2: Medio día (10:00-15:00) 3: Tarde (15:00-20:00) 4: Noche (20:00-2:00)
Numero de Leucocitos	Recuento total de leucocitos al momento del ingreso	Cuantitativa continua	Números decimales
Recuento de Neutrófilos	Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) al momento del ingreso	Cuantitativa continua	Números decimales

Severidad de la Neutropenia	Severidad de neutropenia según el RAN	Cualitativa ordinal	1: leve (<1500) 2: moderada (<1000) 3: severa (<500) 4: grave (<100)
Recuento de Monocitos	Recuento absoluto de monocitos al momento del ingreso	Cuantitativa continua	Números decimales
Severidad de la monocitopenia	Severidad de monocitopenia según si son menores o mayores de 100	Cualitativa ordinal	1: menores de 100 2: mayores de 100
Numero de plaquetas	Recuento total de plaquetas al momento del ingreso	Cuantitativa discreta	Números enteros
Nivel de trombocitopenia	Nivel al cual se encontraban las plaquetas al ingreso	Cualitativa ordinal	1: menores de 50.000 2: mayores o iguales a 50.000, 3: mayores o iguales a 100.000
Radiografía de Tórax	Reporte del estudio de Radiografía de Tórax tomada al ingreso	Cualitativa nominal	1: No se le hizo 2: Normal 3: Atelectasia 4: Neumonía 5: Bronquitis
Proteina C reactiva (PCR)	Valor de PCR al momento del ingreso del paciente	Cuantitativa continua	Números decimales
PCR > 90 mg/dL	Valor de PCR según si fue mayor o menor de 90 mg/dL	Cualitativa nominal	1: Si 2: No 3: No dato
Urocultivo	Reporte del estudio de urocultivo	Cualitativa nominal	1: Negativo 2: No se hizo
Horas de atención	Tiempo transcurrido en horas desde el ingreso del paciente a triage hasta la atención médica inicial	Cuantitativa, continua	Números decimales
Inicio de la fiebre	Tiempo transcurrido desde que inicio la fiebre y la consulta del paciente	Cuantitativa, continuar	0: menos de un día 1: un día 2: dos días 3: tres días 4: cuatro días 7: siete días 8: ocho días
Horas antibiótico	Tiempo en horas entre la atención médica inicial y el inicio del antibiótico	Cuantitativa, continua	Números decimales
Mortalidad	Pacientes que fallecieron durante el episodio de neutropenia febril	Cualitativa, nominal	1: Si 2: No
Tiempo de recuperación	Días transcurridos entre el ingreso y la recuperación del recuento de neutrófilos a un valor mayor de 1500/mm ³	Cuantitativa, discreta	1,2,3...

Tiempo de recuperación	Días transcurridos entre el ingreso y la recuperación del recuento de neutrófilos a un valor mayor de 1500/mm ³	Cualitativa ordinal	1: Menos o igual a 7 días 2: Entre 8 y 14 días 3: Mas de 15 días
Hemocultivo Numero 1	Reporte del laboratorio del germen aislado en hemocultivo 1	Cualitativa nominal	1: S. aureus 2: E. coli 3: P. aeruginosa 4: S. pneumoniae 5: Negativo
Hemocultivo Numero 2	Reporte del laboratorio del germen aislado en hemocultivo Numero 2	Cualitativa nominal	1: S. aureus 2: E. coli 3: P. aeruginosa 4: S. pneumoniae, 5: Negativo
Antibiótico iniciado	Antibiótico utilizado como primera linea en los pacientes con neutropenia	Cualitativa nominal	1: Cefepime 2: Piperacilina-tazobactam 3: Vancomicina 4: Meropenem 5: Ceftriaxona 6: Clindamicina 7: Cefepime + vancomicina 8: Vancomicina + piperacilina-tazobactam 9: Vancomicina + meropenem 10: Cefepime + amoxicilina
Adición de antibiótico	Antibiótico adicional utilizado en los pacientes con neutropenia	Cualitativa nominal	1: Vancomicina 2: Metronidazol 3: Clindamicina 4: Vancomicina- Trimetoprim-sulfametoxazol 5: Ninguno
Antifúngico iniciado	Antifúngico utilizado como primera línea en los pacientes con neutropenia	Cualitativa nominal	1: Fluconazol 2: Caspofungina 3: Voriconazol 4: Anfotericina B 5: Ninguno
Antiviral iniciado	Antiviral utilizado como primera linea en los pacientes con neutropenia	Cualitativa nominal	1: Aciclovir 2: Oseltamivir 3: Ninguno
Cambio de antibiótico	Ocurrencia de cambio de antibiótico durante la hospitalización	Cualitativa nominal	1: Si 2: No
Foco infeccioso 1	Pacientes a los que durante la hospitalización se les identificó al menos un foco infeccioso	Cualitativa nominal	0: Sin foco 1: Tracto GI Superior 2: Tracto GI Inferior 3: Tracto Respiratorio Superior 4: Tracto Respiratorio Inferior 5: Tracto Genitourinario 6: Sistémico
Foco infeccioso 2	Pacientes a los que durante la hospitalización se les identificó al menos un foco infeccioso	Cualitativa nominal	0: Sin foco 1: Tracto GI Superior 2: Tracto GI Inferior 3: Tracto Respiratorio Superior 4: Tracto Respiratorio Inferior 5: Tracto Genitourinario 6: Sistémico 7: Piel

8: Osteoarticular

Foco infeccioso 3	Pacientes a los que durante la hospitalización se les identificó al menos un foco infeccioso	Cualitativa nominal	0: Sin foco 1: Tracto GI Superior 2: Tracto GI Inferior 3: Tracto Respiratorio Superior 4: Tracto Respiratorio Inferior 5: Tracto Genitourinario 6: Sistémico
Uso de factor estimulante de colonias	Pacientes a quienes se les aplicó factor durante la hospitalización por el episodio de neutropenia febril	Cualitativa nominal	1: Si 2: No
Recuperación del recuento de neutrófilos a un valor mayor a 1500/mm ³	Pacientes que recuperan el recuento de neutrófilos durante la hospitalización	Cualitativa nominal	1: Si 2: No 3: No dato
Ingreso a la UCI	Pacientes que ingresaron a la UCI durante el episodio de neutropenia febril	Cualitativa nominal	1: Si 2: No