

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON FIEBRE Y NEUTROPENIA
POST QUIMIOTERAPIA SIN FOCO INFECCIOSO EVIDENTE, CON LA
IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA DE MANEJO MÉDICO EN EL HOSPITAL
PARA EL NIÑO "IMIEM"**

INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA:
M.C. JOSE MANUEL CRUZ ROSAS**

**DIRECTORES:
E. EN. PED. ENRIQUE RAFAEL ORTÍZ GARCÍA
E. EN. PED. MARÍA ENRIQUETA REYES BRAVO**

**REVISORES:
E. EN. PED. DIANA LUGO VILLA
E. EN. PED. CLAUDIA LEÓN LUCIO
E. EN. PED. GRACIELA CONTRERAS JIMÉNEZ
E. EN. PED. IVÁN LORENZANA AMBRIZ**

TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021

Índice

1.	MARCO TEÓRICO.....	7
1.1	Cáncer infantil	7
1.1.1.	Panorama en México	8
1.2	Principales cánceres en pediatría.....	9
1.3	Efectos adversos de la quimioterapia.....	11
1.3.1.	Definición de fiebre y neutropenia por IDSA.....	12
1.3.2.	Epidemiología de la fiebre y neutropenia	13
1.3.3.	Abordaje del paciente febril neutropénico	14
1.3.4.	Etiología de la fiebre	15
1.3.5.	Factores de riesgo	16
1.3.6.	Apoyos diagnósticos	17
1.3.7.	Riesgo de morbi - mortalidad	19
1.4	Pronóstico	22
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
3.	JUSTIFICACIÓN	25
4.	HIPÓTESIS.....	25
4.1	Alternativa	¡Error! Marcador no definido.
5.	OBJETIVOS.....	25
5.1	General.....	25
5.2	Específicos.....	26
6.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	26
7.	MATERIAL Y MÉTODO.....	27
7.1	Diseño de estudio	27
7.2	Límite de tiempo	27
7.3	Límite de espacio.....	27
7.4	Universo de trabajo	27
7.5	Tamaño de la muestra:	27
7.6	Población de estudio	27
7.7	Criterios de selección.....	¡Error! Marcador no definido.

7.8	Criterios de inclusión	28
	Criterios de exclusión	28
	Criterios de eliminación.....	28
7.9	Instrumento de investigación:.....	28
7.10	Desarrollo del proyecto	28
7.11	Diseño de análisis	29
8.	IMPLICACIONES ÉTICAS	29
9.	ORGANIZACIÓN	30
10.	PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO	30
11.	RESULTADOS	30
12.	DISCUSIÓN	¡Error! Marcador no definido.
13.	CONCLUSIONES	40
14.	SUGERENCIAS.....	40
20.	ANEXOS I.....	44

RESUMEN

Introducción: La Neutropenia Febril es la complicación más común de los pacientes sometidos a quimioterapia, situación clínica que predispone a contraer infecciones bacterianas y virales graves, las que ameritan un abordaje y tratamiento médico oportuno, lo que se traducirá en una disminución de la morbimortalidad de estos pacientes.

Objetivo: Analizar la evolución clínica de pacientes con fiebre y neutropenia post quimioterapia sin foco infeccioso evidente, con la implementación de la guía de manejo médico en el Hospital Para el Niño de Mayo 2019 Mayo 2020.

Material y métodos: Se realizó un estudio de un total de 90 pacientes menores de 15 años con diagnóstico de cáncer y que habían cursado con fiebre post quimioterapia los cuales fueron estadificados según el factor de riesgo se administraron los siguientes esquemas: 1. Cefepime + amikacina, 2 Meropenem, 3. Meropenem + vancomicina propuesto por el Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Para el Niño siguiendo las guías IDSA, posterior se valoró la evolución clínica desde su ingreso.

Resultados: Se estudiaron 90 pacientes, 59 de ellos del genero masculino (65.55%). 31 femeninos (34.44%), El diagnóstico más frecuente fue LLA. Los cuales presentaron fiebre de bajo grado 45.55% y neutropenia grave de menos de 500 neutrófilos hasta el 81.11%, el esquema más empleado fue cefepime + amikacina. 47.7%. La estancia hospitalaria promedio fue de 8.1 días. No se logró identificar el foco infeccioso en el 41.1 %. El foco infeccioso más común fue neumonía en el 21.1 %; se registró una mortalidad del 1.1 %.

Conclusiones y sugerencias: El abordaje y manejo medico oportuno de los pacientes con fiebre y neutropenia disminuye la morbimortalidad así como disminución de costos a la institución, y días de estancia intrahospitalaria.

Palabras clave: fiebre, neutropenia, cefepime, amikacina, merepenem, vancomicina.

ABSTRACT

Introduction: Febrile Neutropenia is the most common complication of patients undergoing chemotherapy, a clinical situation that predisposes them to contract serious bacterial and viral infections, which require a timely medical approach and treatment, which will result in a decrease in morbidity and mortality in these patients. Objective: To analyze the clinical evolution of patients with fever and post-chemotherapy neutropenia without evident infectious focus, with the implementation of the medical management guide in the Hospital Para el Niño of May 2019 May 2020.

Material and methods: A study was conducted of a total of 90 patients under 15 years of age with a diagnosis of cancer and who had undergone post-chemotherapy fever, which were staged according to the risk factor, the following regimens were administered: 1. Cefepime + amikacina, 2 Meropenem, 3. Meropenem + vancomycin proposed by the Pediatric Infectology Service of the Para el Niño Hospital following the IDSA guidelines, subsequent clinical evolution was assessed from admission.

Results: 90 patients were studied, 59 of them were male (65.55%). 31 were female (34.44%), The most frequent diagnosis was ALL. That who had low-grade fever 45.55% and severe neutropenia of less than 500 neutrophils up to 81.11%, the most used scheme was cefepime + amikacin. 47.7%. The average hospital stay was 8.1 days. The infectious focus was not identified in 41.1%. The most common infectious focus was pneumonia in 21.1%; 1.1% mortality was recorded.

Conclusions and suggestions: The timely medical approach and management of patients with fever and neutropenia reduces morbidity and mortality as well as a reduction in costs to the institution, and days of hospital stay.

Key words: fever, neutropenia, cefepime, amikacin, meropenem, vancomycin.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Cáncer infantil

El cáncer infantil es una entidad patológica a la que se le atribuye una morbimortalidad estimada de 140 por cada 1,000, 000 en menores de 15 años. Porcentaje que se ha ido incrementando gracias a los programas de estrategia de detección oportuna. ⁽¹⁾

Corresponde a la primera causa de muerte en el grupo etáreo de 5 -15 años después de los accidentes. ⁽²⁾

La tasa de muerte de esta patología en el año 2017 fue de 3.8 por 100,000 niños menores de 15 años. La Leucemia es la enfermedad oncológica que más prevalece con 30-40 casos en dicha población, la que a su vez está relacionada a mayor porcentaje de sobrevida si se realiza un diagnóstico y tratamiento oportunos. ⁽¹⁾

A pesar de los avances científicos y las nuevas técnicas de detección del cáncer su etiología es desconocida y se le atribuye multifactoriedad tales como: alteraciones genéticas, activación de protooncogenes, inhibición de genes supresores de tumores e interacción del medio ambiente. ^(1,2)

Es bien conocido que alteraciones genéticas como síndrome de Down, tienen una frecuencia de hasta 20 – 30 veces mayor de padecer leucemia aguda; los niños con síndrome de Klinefelter tienen un riesgo 20 veces mayor de cursar con cáncer de mama y de 30 a 50 veces mayor de presentar tumores de células germinales. ⁽²⁾

Entre los factores ambientales se encuentran: radiación ultravioleta: relacionada al carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, melanoma y xeroderma pigmentoso; asbesto: relacionado con mesotelioma; esteroides anabólicos: con anemia de Fanconi y adenoma hepático; el tratamiento quimioterápico se relaciona con génesis de tumoraciones secundarias. Las infecciones virales como el virus de hepatitis B y C con el hepatocarcinoma; VIH: con el sarcoma de Kaposi; el papiloma virus (HPV) con el cáncer cérvico uterino, virus de Epstein Barr se relaciona linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo. ⁽²⁾

A su vez factores como la dieta, activación física y buenos hábitos confieren cierto factor protector. ⁽²⁾

Existen factores que retrasan el diagnóstico del cáncer debido a que muchos de ellos tienen una forma de presentación muy insidiosa y a consecuencia un diagnóstico tardío, ensombreciendo con ello el pronóstico del mismo y diagnosticándose en etapas más avanzadas, o en el peor de los casos en etapas invasivas a órganos, dicha situación limita el manejo médico a sólo ofrecer manejo paliativo. ⁽²⁾

La supervivencia y el pronóstico del cáncer esta íntimamente relacionado con su detección de forma oportuna, su diagnóstico precoz se puede ver retrasado debido a factores sociales como: no acceso a seguridad social, pobre acceso a los servicios de salud, nivel educacional, zonas pobres lo que podría condicionar a la falta de reconocimiento de los datos de alarma de éste: palidez, astenia, adinamia, irritabilidad, fiebre persistente, adenopatías, hematomas, dolor óseo, diaforesis , pérdida de peso. Etc. ^(3,4)

1.1.1. Panorama en México

En México de acuerdo a los registros del CENSIA, la supervivencia global estimada a 5 años para todos los tipos de cáncer en menores de 15 años es del 56%, 2017 encontrándose por debajo de los estándares encontrados en los países desarrollados, donde se espera que el 80 % de los pacientes se curen, esto debido a los diagnósticos en fases tardías. Los tumores malignos se mantienen como la tercera causa de mortalidad en la etapa escolar, y en la etapa preescolar ocupa el 5to lugar. ⁽¹⁾

1.2 Principales cánceres en pediatría

Leucemia aguda: constituye el 95 % de las leucemias en niños su incidencia actual es de 4-5 casos por cada 100,000 menores de 18 años. Esta a su vez se clasifica en linfoblástica aguda que corresponde al 85% del total de las leucemias agudas, con clasificación morfológica L1-L2-L3. ⁽²⁾

Las leucemias mieloides corresponden al 15 a 20 % del total de las leucemias las cuales se consideran de muy alto riesgo clasificandose en 8 grupos según la celularidad de la que provienen: M0: mieloides aguda indiferenciada, M1: mieloides aguda con diferenciación mínima, M2: mieloides con maduración, M3: promielocítica aguda, M4: mielocítica aguda, M4 eos: mielocítica aguda con eosinofilia, M5: Leucemia monocítica, M6: eritrocitoide aguda, M7: Leucemia megacarioblástica. ⁽²⁾ Su manejo se realizará, según la estirpe linfocítica o mieloides además de los factores de riesgo identificados. ⁽²⁾

Tumores del sistema nervioso: Corresponden a la segunda neoplasia más frecuente diagnosticada en pediatría la cual se clasifica según la localización: supra o infratentorial, según el grado de malignidad: bajo o alto riesgo; 60 % son astrocitomas y 40 % meduloblastoma; su abordaje y tratamiento va dirigido al tipo de neoplasia identificado, la supervivencia depende de su histología, lugar de presentación y grado de resección quirúrgica, localización. ⁽²⁾

Linfomas: Representan la tercera neoplasia más frecuente, se manifiestan como un espectro de enfermedades que derivan de células del sistema linfático, se clasifican en linfoma Hodgkin y no Hodgkin según la OMS. ⁽²⁾

El linfoma de Hodgkin se caracteriza por un crecimiento que sigue cadenas ganglionares continuas. Se describen dos picos de presentación: adolescencia y 4ta década de la vida, se diagnostica con TAC, Su manejo depende de la etapa de diagnóstico, su pronóstico es de 100 % en etapas tempranas y 90% en etapas avanzadas. ⁽²⁾

El linfoma no Hodgkin es una proliferación maligna de células linfoides, representada en la población pediátrica el 60 %. Su incidencia se encuentra entre 5 y 19 años. El diagnóstico definitivo es histopatológico mediante biopsia de la lesión. La quimioterapia es la base de su tratamiento, Su pronóstico depende del tipo histológico y etapa de diagnóstico. ^(1, 2)

Neuroblastoma: Tumor que deriva de las células primordiales de la cresta neural, con origen de la médula suprarrenal y ganglios simpáticos, representan del 8% al 10% de los cánceres en pediatría en menores de 15 años. La edad de presentación es 1-2-4 años. Su diagnóstico definitivo es histopatológico, el manejo es mediante cirugía, quimioterapia y radioterapia. ⁽²⁾

Tumores renales: El tumor de Wilms es el tumor maligno primario de riñón con incidencia de 7.6 casos / 1, 000,000 en menores de 15 años, la edad promedio de diagnóstico es de 41 meses en niños y 46 meses en niñas. Se clasifica según las variantes: blastemales: células blastematosas, células epiteliales y células estromales. De acuerdo a esto se clasificará en nefroblastoma clásico (blastemal, epitelial y estromal); nefroblastoma anaplásico, representa el 10 % de los casos y se caracteriza por la presencia de figuras mitóticas polipoides multipolares con agrandamiento nuclear e hiper cromía:

Para su diagnóstico se emplea radiografía, ultrasonido y tomografía abdominal, su manejo es mediante cirugía y quimioterapia, el pronóstico de supervivencia 95 % en etapas tempranas y 70 % en etapas tardías. ^(1,2)

Sarcomas: Tumor óseo que se origina de células neuroectodérmicas primitivas. Es el tumor óseo más frecuente en pediatría representa el 4% de las neoplasias y se presenta como dolor óseo en el 90% de los casos y 75 % como una masa palpable, para su diagnóstico se emplea radiografía y resonancia magnética. Su manejo es mediante cirugía, radioterapia y quimioterapia, el pronóstico de supervivencia es del 75 % a los 5 años y 20 % a 30% en enfermedad metastásica. ^(1, 2)

Tumores germinales gonadales: Se originan de células estromales o gonadales, representan el 3% de las neoplasias en pediatría con incidencia es en mayores de 15 años, sus dos picos de frecuencia son a los 2 años (extragonadal) y en adolescencia (gonadal). De etiología es desconocida, para su diagnóstico se apoya de marcadores tumorales, alfafetoproteína y fracción beta de hormona gonadotropina coriónica humana. Su tratamiento es mediante cirugía, radioterapia y quimioterapia. Se estima una sobrevida del 75% al 90%. ⁽²⁾

Retinoblastoma: Tumor maligno primario de retina que representa el 3% de los cánceres malignos en pediatría con incidencia es de 4 casos por 1,000,000 en menores de 15 años y de 10-14 casos de 0 a 4 años por 1,000,000, representa la Segunda causa de cáncer en menores de 1 año. En el 30 % de los casos interviene la heredabilidad; se produce por mutación del gen *Rb* el cual produce un desarrollo anormal de crecimiento de la retina; 86% se presenta con leucocoria y 31 % con proptosis; se apoya para su diagnóstico la oftalmoscopia, amerita de un manejo es multidisciplinario encaminado a preservar la función del órgano y la vida. ^(2,3)

Sarcomas: Tumoración que se origina de las células musculares primitivas, 50% se presenta en la primera década de la vida relación varón mujer es de 2:1, de etiología desconocida se asocia a síndrome Li – Fraumeni, Beckwith Wiedeman, anomalías del cromosoma 11p15. Apoya a su diagnóstico la TAC Y RM. Su manejo es mediante quimiorreducción y posteriormente cirugía. Su pronóstico depende de la resecabilidad y localización. ⁽²⁾

1.3 Efectos adversos de la quimioterapia

La quimioterapia forma parte del manejo principal de muchos tipos de cánceres ya sea como manejo primario o de citorreducción para apoyo quirúrgico, sin embargo; ocasiona efectos mieloablativos que predisponen a una disminución significativa del recuento de neutrófilos y condicionando a una eliminación de la barrera primaria provocando con ello un estado de vulnerabilidad ante agentes virales y bacterianos principalmente. La fiebre y neutropenia es resultado de la mieloablación de la línea

celular blanca lo que condiciona un estado de inmunosupresión en pacientes con cáncer, la vigilancia en el tiempo de mayor riesgo de depresión “nadir”, será el punto de mayor riesgo para la infección. El cual va de 7 a 14 días dependiendo de la fase y tipo de quimioterapia.⁽⁴⁾

1.3.1. Definición de fiebre y neutropenia por IDSA

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) define fiebre en pacientes neutropénicos como:

Una medición única de temperatura oral por encima de 38 °C por más de una hora. Para efectos de esta revisión, la neutropenia febril se va a definir como fiebre ≥ 38 °C en dos mediciones o $\geq 38,5$ °C en una medición, sumado a un recuento de neutrófilos absolutos menor de 1.000/ml, ya que es por debajo de este número hay aumento del riesgo de infección clínicamente significativa.⁽⁴⁾

NEUTRÓFILOS ABSOLUTOS = (leucocitos) x (% de segmentados +formas inmaduras)

Valor normal:1.500-8.000/ml.

Según la intensidad, la neutropenia se puede clasificar en:

LEVE (1.000-1.500 neutrófilos absolutos/ μ L)

MODERADA. (500-1.000 neutrófilos absolutos/ μ L)

GRAVE (< 500 neutrófilos absolutos/ μ L)

PROFUNDA (< 100 neutrófilos absolutos/ μ L)

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE FIEBRE Y NEUTROPENIA PROPUESTA POR EL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO SEGÚN FACTORES DE RIESGO DEL PACIENTE

DEFINICIÓN DE FIEBRE Y NEUTROPENIA

FIEBRE

Un solo registro axilar de 38 grados o más.

Referida o sentida por la madre padre o tutor (HPN 2019).

NEUTROPENIA

1000 o menos leucocitos totales/ μ l en biometría hemática preliminar o

1000 o menos neutrófilos totales / μ l con predicción de que disminuya a menos de 500 neutrófilos totales en las siguientes 48 horas o Menos de 500 neutros totales.

(HPN, IDSA) ⁽⁴⁾

1.3.2. Epidemiología de la fiebre y neutropenia

Aunque no se tienen suficientes reportes de esta entidad en los Hospitales de México se cuenta con estadísticas de algunos países latinoamericanos y de EUA.

(1)

México

En un estudio publicado el 11 de Enero de 2019 del IMSS 31 en el 2018 se Identificamos 104 episodios de Fiebre y Neutropenia en 70 pacientes con cáncer. La edad media tenía 7 años y la mayoría de los pacientes eran hombres (n = 49, 70.0%). La mayor cantidad de episodios de Fiebre y Neutropenia ocurrió durante la fase de inducción (n = 74, 71.2%). La fiebre de origen desconocido fue observado en 29 (27,9%) episodios. Se recogieron hemocultivos en 14 (13,5%) casos. Los microorganismos aislados más comúnmente en hemocultivo fueron Gram-positivos. Bacterias (n = 10, 76.9%). β -lactámicos y aminoglucósidos fueron los antibióticos mas utilizados . ^(1,4)

Estados Unidos de América

La neutropenia febril es la complicación más común de los pacientes sometidos a Quimioterapia, en Estados Unidos se estima que se registran por año un total de 60,290, las infecciones bacterianas son comúnmente causadas por 6 etiologías principalmente Gram negativos: (*E. coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa*) y tres Gram positivas (*S. aureus*, *S. epidermidis* y *S. viridans*). ⁽⁴⁾

El manejo de estos pacientes se basa en lo propuesto por las guías de manejo de Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA). La cual propone iniciar manejo medico a primer contacto con el paciente en triage para iniciar terapia antimicrobiana según la comprobación de la estatificación del riesgo de la neutropenia febril, y permaneciendo en manejo intrahospitalario de 1-10 días. Reportando una tasa de mortalidad de los pacientes pediátricos de 0.7 % a 3.9 % que cursen con Neutropenia Febril. ^(1, 5,6)

Para el manejo de la neutropenia febril a través del tiempo se han realizado diferentes estudios o guías las cuales se han tomado diferente parámetros de referencia y aplicado en las unidades hospitalarias para el manejo las cuales se mencionan en la **tabla 1**.

Tabla 1. Parámetros clínicos y de laboratorio, asociados a sepsis grave, infección bacteriana invasora, mortalidad, estancia hospitalaria prolongada.

ESTUDIO	PARÁMETRO	ASOCIACIÓN
Santolaya 2001	Proteína C reactiva \geq 90 mg/dl Hipotensión arterial Recaída de leucemia Plaquetas \leq 50,000/ μ l \leq días desde la última quimioterapia	Aumento de riesgo de enfermedad bacteriana invasora
Santolaya 2008	Edad \geq 12 años PCR \geq 90mg/dl Interleuquina 8 \geq 300 pg/dl	Aumento de riesgo de sepsis grave no aparente clínicamente durante las primeras 24 hrs de hospitalización
Basu 2005	Raza no blanca Edad < 1 año > de 12años Leucemia mieloide Más de una neoplasia Presencia de bacteriemia o septicemia Complicaciones asociadas Hipotensión arterial	Aumento del riesgo de mortalidad y estancia intrahospitalaria más de 5 días

Fuente: Rev. Inf. Ped. Del Hosp. Nac. De Niños SaensHerrera José Costa Rica. 05-01.2018 pag. 62-71 (8)

1.3.3. Abordaje del paciente febril neutropénico

El paciente debe ser abordado en el servicio de urgencias de una forma rápidamente mediante el Triage, estos paciente deben de pasar a sala de forma inmediata ya que en ellos el tiempo de atención se relaciona con el pronóstico final, se debe realizar una evaluación con el modelo de triangulo de valoración inicial, el cual consta de los parámetros generales (coloración, respiración y estado circulatorio). Una vez identificado el problema de base

precede una evaluación secundaria la cual debe ser rápida pero sin dejar de ser minuciosa y encaminada a reconocer el grado de compromiso del órgano afectado en nuestro caso (comprobar la fiebre, la neutropenia y el foco infeccioso). Una vez comprobando la neutropenia febril se deberá estadificar el riesgo de la misma tomando en cuenta (tipo de cáncer, fase de tratamiento y tipo de quimioterapia, manejo médico previo). Para así iniciar la administración de medicamentos. ⁽⁷⁾

El objetivo debe ser la administración de éstos dentro de la primera hora de haberse presentado el pico febril, ya que al lograr esta meta “hora dorada”. Se ha visto una mejoría en la morbimortalidad. ^(1.7.8)

“Nadir” Es el período de mayor riesgo para el desarrollo de neutropenia y es considerado entre 7-10 días luego de la última dosis de quimioterapia. Por lo que el grado de mielotoxicidad también dependerá del tipo de quimioterapia, dosis empleada, estado clínico del paciente entre otros factores, la recuperación suele ser 5 días después del mismo. ^(1,5)

Para el abordaje de estos pacientes se debe:

- Identificación de la fiebre y la neutropenia
- Búsqueda de foco infeccioso
- Exámenes de laboratorio
- Estratificación del riesgo
- Inicio de antibióticos

1.3.4. Etiología de la fiebre

Una vez habiendo reconocido la neutropenia febril el siguiente paso es la búsqueda del posible foco infeccioso que la origina por lo que se debe tener en cuenta que las bacterias invasoras más asociadas son: Gram positivas (*S. aureus*, *S. epidermidis* y *S. viridans*) y las Gram negativas (*E. coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas auruginosa*) así como infecciones virales: entre los que se pueden mencionar los virus respiratorios: Adenovirus, Virus sincitial, Parainfluenza, Metapneumovirus e Influenza. ⁽²⁾

El foco infeccioso se logrará identificar mediante una historia clínica completa y minuciosa, apoyada de una exploración física detallada y precisa, la que se podrá valer de auxiliares diagnósticos (laboratorio e imagen).

Entre las infecciones micóticas que más se mencionan se encuentran: *Candida spp.* y *Aspergillus spp.* Asociados a infecciones por una larga estancia intrahospitalaria y una tórpida mejoría.

Una herramienta de ayuda son tablas existentes sobre etiologías probables tal como se muestra la **Tabla 2** donde se desglosan las probabilidades microbianas según la condición de fondo del paciente.

Tabla 2. Probables etiologías según la condición de fondo del paciente.

CONDICIÓN DE FONDO	MICROORGANISMO ASOCIADO
Paciente oncológico con septicemia	Cocáceas gram +: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>
Catéter venoso central	Bacilos gram - : <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Lesiones en piel	<i>Staphylococcus aureus</i>
Lesiones en mucosas (úlceras , aftas)	<i>Streptococo viridans</i> , Anaerobios estrictos
Antecedente prolongado de antibiótico y esteroides	<i>Candida albicans</i> , <i>cándida tropicalis</i>
Dolor pleurítico. Hemoptisis, infiltrado pulmonar	<i>Aspergillus</i>
Paciente con inmunosupresión celular, linfomas, leucemias	Considerar virus respiratorios: Adenovirus, Virus sincitial, Parainfluenza, Metapneumovirus, Influenza Herpes, Varicela, Citomegalovirus, Epstein- Barr

FUENTE: Rev. chil. infectol. vol.35 no.1 Santiago 2018, versión impresa ISSN 0716-1018.

1.3.5. Factores de riesgo

Como es bien sabido existen factores de riesgo en este tipo de pacientes los cuales debemos de tomar en cuenta, considerando que invariablemente contribuirán a la presencia de complicaciones, estos datos relevantes de los pacientes con neutropenia y fiebre los debemos de considerar desde el ingreso su ingreso hospitalario paciente los cuales como: antecedentes, cuadro clínico y estudios de laboratorio, (**Tabla 3**) siendo todo ellos de gran ayuda para la estadificación de la gravedad de la neutropenia y en base a toda esta integración la toma de decisiones terapéuticas tales como el tipo esquema antibiótico que se debe iniciar, manejo de

soporte hemodinámico, vigilancia de las complicaciones y por ende el estado de salud y pronóstico del paciente.^(1,9)

TABLA 3. Neoplasias asociadas con menor o mayor riesgo de mortalidad y estancia hospitalaria prolongada en comparación con leucemia linfocítica.

NEOPLASIAS ASOCIADAS CON MENOR O MAYOR MORTALIDAD Y ESTANCIA HOSPITALARIA PROLONGADA EN COMPARACIÓN CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA	
MAYOR RIESGO DE MORTALIDAD	MENOR RIESGO DE MORTALIDAD
Leucemia Mielocítica	Linfoma de Hodgkin Osteosarcoma
Más de una neoplasia	Sarcoma de Ewing Rabdomiosarcoma

Fuente: Rev. Inf. Ped. Del Hosp. Nac. De Niños Carlos SaensHerrera José Costa Rica. 05-01.2018 pag. 62-71

TABLA 4. Factores relacionados con bajo riesgo de infección bacteriana invasora en niños con neutropenia febril.

Neutropenia con duración esperada de < 7 días
Ausencia de catéter venoso central
Evidencia temprana de recuperación medular
Ausencia de datos de compromiso de SNC
Temperatura de < 39 grados °C al ingreso
Ausencia de dolor abdominal
Buen estado general al ingreso

Fuente: Rev. Inf. Ped. Del Hosp. Nac. De Niños Carlos SaensHerrera José Costa Rica. 05-01.2018 pag. 62-71

1.3.6. Apoyos diagnósticos

EXÁMENES DE LABORATORIO

Los exámenes de laboratorio iniciales deben incluir: biometría hemática completa y análisis de orina. Se pueden determinar los niveles séricos de creatinina y nitrógeno

ureico para planear la terapia de soporte y monitorizar la posible presencia de toxicidad por los medicamentos. (1,7)

Se deben solicitar dos hemocultivos periféricos tomados con un intervalo de 30 minutos. Si el paciente tiene un catéter central se recomienda, además de los cultivos periféricos, tomar una o más muestras de la luz de catéter para cultivos.

Es importante tomar en cuenta que el manejo que se realiza en urgencias es hasta cierto punto de forma empírica y va encaminado para cubrir el grupo de bacterias invasoras más comunes en nuestro medio y a pesar de ello habrá algunas en las que no se pueda lograr cubrir con dicho esquema, y que a pesar del manejo médico, la evolución del paciente no será la esperada, incluso dando muestra de deterioro paulatino, por lo que toma en particular importancia la toma de muestras: hemocultivos periféricos o centrales en aquellos que cuenten con catéter central o puerto, se recomienda tomar una muestra de 3 a 5 ml con técnica estéril, para dirigir el manejo según el crecimiento de gérmenes y susceptibilidades; sin embargo; particularmente en esta patología, en la que es imperante la pronta administración de antibióticos, dicha acción afectará el desarrollo de los mismos; no lográndose el aislamiento de patógenos en la mayoría de los casos. (4)

También forman parte de abordaje en busca de focos no evidente la toma de exámenes de orina con la técnica adecuada según niños continentales o incontinentes: chorro medio o sondaje de entrada por salida con la previa asepsia y antisepsia. La determinación de reactantes de fase aguda como proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular en estos casos no está muy documentada debido a que se espera elevaciones hasta en una semana. Sería de mejor apoyo la determinación de procalcitonina por su elevación en las 6 primeras horas, sin embargo no está disponible en nuestro medio. En los casos en los que la sospecha sea un foco gastrointestinal el estudio de heces podría tener relevancia: realizar un coprocultivo coproparazitoscópico. En cuanto a los estudios de gabinete: la tele radiografía

de tórax es de gran apoyo ante la sospecha de foco pulmonar que se presenten y datos clínicos de polipnea, tos, y disminución de la oxemia. ⁽⁷⁾

El ultrasonido abdominal y la tomografía es una herramienta importante para el diagnóstico de colitis neutropénica. Siendo la tomografía el Gold estándar. Esta se deberá solicitar ante la presencia de sintomatología abdominal: dolor, gasto fecal elevado, evacuaciones sanguinolentas, distensión abdominal en el paciente febril neutropénico; los datos como la distensión de asas, edema intestinal, apoyará al diagnóstico: ^(7, 8)

1.3.7. Riesgo de morbi - mortalidad

Se estratificará en bajo riesgo y alto riesgo y paciente con datos de choque; esta clasificación es de suma importancia debido a que nos ayudará a tomar la decisión del esquema antibiótico a iniciar. ⁽¹⁰⁾

Para los fines de este estudio se emplea el esquema terapéutico sugerido por el departamento de Infectología Pediátrica del HPN año 2019, el cual se encamina a unificar criterios para decidir que esquema ofrece una mejor cobertura según la evaluación de riesgo el cual se describe en la Tabla 5. Se debe tomar en cuenta el tipo de cáncer siendo de mayor riesgo las leucemias mieloides, en particular en la fase de inducción a remisión se espera un periodo de mayor vulnerabilidad "nadir" del día 7 al 10 del inicio de la quimioterapia; momento en el que se espera una mayor depleción de la serie blanca. ^(1,12)

Los principales factores de riesgo que se deben considerar al ingreso del paciente con diagnóstico de neutropenia febril y que indican un mal pronóstico son:

Tipo de malignidad hematológica o tumores sólidos, tipo de infección, tipo de microorganismo causal bacilos gramnegativos vs cocáceas grampositivas.

En cuanto a la administración de antibióticos existen en la literatura un sin número de esquemas entre ellos han sugerido (Sociedad Latinoamericana de Infectología

Pediátrica y en el 2013 (actualizada en 2017). Quién recomienda iniciar con cefepime sola o en conjunto con amikacina. ⁽¹³⁾

Así mismo debe considerarse en el tratamiento inicial si al ingreso del paciente detectar situaciones clínicas especiales o complicaciones tales como la colitis neutropénica el tratamiento debe ser enérgico e incluir la reposición estricta de líquidos, corrección de los trastornos hidroelectrolíticos, reposo gástrico, y antibióticos de amplio espectro.⁽¹⁴⁾

Los pacientes que presenten datos de choque al ingreso en su estancia intrahospitalaria deberán ser cubiertos con meropenem y vancomicina debido al alto índice de muerte en el retraso de su diagnóstico. Aquellos en la que evolución sea tórpida y persista la neutropenia más de 7 días serán candidatos a al inicio de antifúngico entre las opciones: fluconazol, caspofungina, y anfotericina B liposomal. La GPC de 2012 se recomienda iniciar caspofungina o Anfotericina B liposomal (I-Amb) teniendo la primera menos efectos adversos. ⁽¹³⁾

Por otro lado habrá algunos casos que por su gravedad requieran de profilaxis antibiótica, es precisamente en estos casos que las recomendaciones son las siguientes:

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

Se realiza en aquellos pacientes con neutropenia profunda persistente se recomienda en todos los pacientes con riesgo de padecer infecciones por *Pneumocystis jiroveci*. Esta cobertura se consigue con trimetoprim – sulfametoxazol aunque no hay consenso que lo recomiende de forma rutinaria. Las posibles indicaciones más justificables serían: pacientes con cuadros de neutropenia severa y prolongada. ^(3, 5,17)

Por todo lo anterior y tomando en cuenta las guías de la IDSA y los agentes microbianos locales más frecuentes de la comunidad y del Hospital para el Niño, IMIEM se ha propuesto por parte del Servicio de Infectología Pediátrica un manejo

estandarizado de los pacientes con fiebre y neutropenia el cual se aplica según la gravedad del paciente, mismo que se describe en la table 5: (HPN IDSA).

TABLA 5
ESQUEMA ANTIMICROBIANO RECOMENDADO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS EN HPN 2019
BAJO RIESGO: cefepime + amikacina
ALTO RIESGO: meropenem
Pacientes con CHOQUE SEPTICO o datos de bajo gasto: meropenem + vancomicina.
Uso de vancomicina en: Infección asociada a catéter central.
Neuroinfección.
Neumonía de focos múltiples, infección de tejidos blandos.

Fuente: Consenso de Infectología HPN Mayo 2019. Guías IDSA

Para decisión de suspensión de los antibióticos, y egreso hospitalario se deberán cumplir ciertas condiciones dependiendo el riesgo bajo, alto o paciente con deterioro hemodinámico los cuales se desglosan a continuación.

DECISIÓN DE DIAS DE ESQUEMA ANTIBIÓTICO

La decisión de suspender la terapia antimicrobiana será el conteo de neutrófilos. guiado a sus vez por una mejoría clínica y según comorbilidades.

Los antibióticos se podrán suspender después de 5 a 7 días en el que le paciente se encuentre sin fiebre y con adecuada evolución clínica los cuales estaban en una categoría de bajo riesgo al inicio del tratamiento. Según los criterios arriba expuestos y que no tengan lesiones infecciosas reconocibles por radiografía o laboratorio. (1, 3,5)

Se debe continuar la administración de antibióticos durante el período neutropénico en los pacientes con neutropenia profunda (<100 células/mm³), lesiones en

membranas mucosas de la boca o del tracto gastrointestinal, signos vitales inestables u otros factores de riesgo identificables. (16, 18)

1.4 Pronóstico

La muerte por cáncer en la edad pediátrica continua siendo la primera causa de muerte en la edad de 1-15 años, en Mexico en la última década continúa siendo la segunda causa después de los accidentes. (21)

Los episodios de fiebre y neutropenia son frecuentes en pacientes que reciben quimioterapia, la cual se relaciona con el tipo de cáncer y protocolo de manejo. Los episodios de fiebre y neutropenia se reportan en LMA 84 % predominando en el sexo masculino 64%. En estudios realizados en INP año 2015 (21)

La mortalidad reportada en nuestro hospital resultó de Mayo 2019 a Mayo 2020 en 1.1 % la cual fue por sepsis secundaria a fiebre neutropenia, la cual resultó menor que en Hospital Pediátrico DIF Hidalgo en el que se registró una mortalidad de 3.6% en estudios similares en el año 2018, dicho hospital comparte una infraestructura semejante al Hospital Para el Niño así como número de pacientes.

La mortalidad de neutropenia y fiebre se estima en América Latina del 0.7% al 3.9 %. Se ha visto mejoría del porcentaje de supervivencia si la administración de los antibióticos se lleva a cabo durante los primeros 60 minutos. St. Jude Children's Research Hospital 2019.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fiebre y neutropenia es una situación médica muy común en paciente que reciben tratamiento mielosupresor, pilar en el manejo oncopediátrico. A consecuencia de este tratamiento adyuvante y o neoadyuvante, existe depleción de la línea celular blanca conformada por leucocitos, neutrófilos, linfocitos y monocitos, la cual es imprescindible para mantener un adecuado sistema inmune.

Como consecuencia de esta depleción inmunológica existe en el paciente una predisposición para adquirir infecciones virales, bacterianas o micóticas, según su condición clínica, por lo que es necesario tomar medidas preventivas y una atención oportuna ante las infecciones que serán consideradas como graves y potencialmente amenazantes para la vida. Se han puesto en práctica diferentes estrategias para disminuir la morbi-mortalidad de estos pacientes, siendo el tiempo de atención una de ellas, propuesto en modelos similares como la AHA (American Heart Asociación), y “HORA DORADA” ambos incluyen la importancia de inicio muy rápido del esquema antimicrobiano (1ª. Hora) en triage de urgencias. (7, 8,20)

La fiebre y neutropenia es un motivo de ingreso frecuente en el Hospital para el Niño, por el gran número de pacientes oncológicos que atiende, los cuales están recibiendo tratamiento quimioterapéutico en sus diferentes fases.

Por la frecuencia de ingreso de pacientes con fiebre y neutropenia y la importancia del inicio rápido de antibióticos Se ha propuesto en el Hospital Para el Niño, una guía de manejo antibiótico de estos pacientes que se apoyada con el empleo de la “HORA DORADA”. (1, 7,8)

Dicho esquema se menciona en este protocolo y se ha estandarizado tomando en cuenta los agentes comunitarios y hospitalarios más comunes así como la susceptibilidad antibiótica. (9,20)

Este sistema de atención es puesto en práctica en el Hospital para el Niño desde el año 2019, la cual tiene como finalidad en conjunto y en una estrategia de apoyo de St. Jude Children's Research Hospital con el lema “minutos que salvan vidas” que se viene fomentando desde el año 2016 y en nuestro hospital desde hace un año; dicha estrategia tiene como objetivo la rápida identificación de la fiebre en el niño oncológico, para así iniciar el manejo inmediato de administración de antibióticos, lo que podría afectar de forma favorable el curso de la enfermedad, mejorando la calidad de vida, acortando los días de estancia intrahospitalaria y disminuyendo los costos a la institución por la optimización de los recursos.

Las medidas estratégicas que se recomiendan para lograr instaurar una rápida administración del antibiótico en los primeros 60 minutos de haber iniciado la fiebre son: capacitación del familiar para detectar datos de alarma y fiebre, insistir en acudir de forma oportuna a los servicios de salud, rápida detección de la neutropenia febril mediante el coulter, estadificación del factor de riesgo según citopenias y comorbilidad, obtener un acceso venoso y administración de antibióticos. Posterior se estudia la evolución tomando en cuenta: datos de mejoría o deterioro clínico, necesidad de cambios de antibióticos, aislamientos microbiológicos, atención de las complicaciones, días de estancia hospitalaria.

Para evaluar el impacto de la guía de manejo para fiebre y neutropenia propuesta en el Hospital Para el Niño nos hemos planteado la siguiente pregunta:

¿CUÁL ES LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON FIEBRE Y NEUTROPENIA POST QUIMIOTERAPIA SIN FOCO INFECCIOSO EVIDENTE, CON LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA DE MANEJO MÉDICO EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO?

3. JUSTIFICACIÓN

La presente investigación pretende mostrar un panorama general de la evolución de los pacientes que ingresan al Hospital Para el Niño con el diagnóstico de fiebre y neutropenia, los cuales recibieron el esquema terapéutico propuesto por el servicio de Infectología Pediátrica HPN 2019 con base en el factor de riesgo.

CIENTÍFICA:

Con este proyecto se pretende identificar el tipo de agentes microbianos locales, su susceptibilidad antibiótica y la respuesta del huésped, lo que contribuirá a estandarizar protocolos de manejo para la disminución de la morbimortalidad.

SOCIOECONÓMICA

Con los resultados se podrá evaluar el impacto en los aspectos socioculturales y económicos en la familia y en la institución con la optimización de recursos y disminución estancia hospitalaria, costos y por ende una sustancial mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

4. HIPÓTESIS

4.1 Alternativa.

El esquema antibiótico propuesto por el departamento de Infectología Pediátrica del HPN para pacientes con fiebre y neutropenia, ha contribuido en disminuir la morbimortalidad de los pacientes.

5. OBJETIVOS

5.1 General

Evaluar la evolución clínica de pacientes con fiebre y neutropenia post quimioterapia sin foco infeccioso evidente, con la implementación de la guía de manejo médico en el hospital para el niño.

5.2 Específicos

- Determinar las características sociodemográficas de los pacientes (edad y género).
- Clasificar de acuerdo al factor de riesgo (bajo, alto, choque)
- Estadificar la neutropenia según la cuenta de neutrófilos
- Investigar los días de estancia intrahospitalaria.
- Identificar el tipo de foco infeccioso al ingreso hospitalario.
- Determinar el motivo de cambio de antibióticos

6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
Género	Condición del organismo que distingue entre masculino y femenino	Femenino: propio de la mujer Masculino: propio del hombre	Hoja de recolección de datos	Masculino o femenino	Cualitativa Dicotómica Nominal
Edad	Cronología	-De 6 meses a 18 Años	Hoja de recolección de datos	Meses Años	Cuantitativa Discreta Ordinal
Signos vitales	Medición de constantes de acuerdo a Grupo de Edad	Tensión arterial, Frecuencia cardiaca, Frecuencia Respiratoria Temperatura,	Reporte en hoja de signos	Hipotensión Hipertensión Bradycardia Taquicardia Polipnea Bradipnea Fiebre Distermia	Cualitativa Policotómica Nominal
Fiebre	Medición de Temperatura	Temperatura	Reporte en hoja de signos	Grados Centígrados	Cuantitativa Discreta Ordinal
Biometría Hemática	Medición de células sanguíneas	Diferencial de células de las tres series	Reporte de laboratorio	Hb y Hcto Leucocitos Neutrófilos Plaquetas	Cualitativa Policotómica Nominal
Cuenta de Neutrófilos	Cantidad de serie blanca	Neutrófilos totales	Reporte en laboratorio	Número	Cuantitativa Discreta Ordinal
Riesgo según cuenta de neutrófilos	Vulnerabilidad según condición inmunológica	Más de 1000 Entre 500 y 1000 Menos de 500 Menos de 100	Hoja de recolección de datos / Histoclin	Leve, Moderada, Severa Profunda	Cualitativa Policotómica Nominal
Foco infeccioso	Sitio donde proviene el agente	Tipo de microorganismo que se identifica	Hoja de recolección de datos / bitácora de cultivos	Microorganismo aislado	Cualitativa Policotómica Nominal
Antibiótico	Sustancia	Cefepime + Amikacina, Meropenem, Meropenem +Vancomicina Otros.	Esquema empleado	Esquema empleado	Cualitativa Policotómica Nominal
Cultivos	Pruebas biológicas	Urocultivo Hemocultivo	Reporte de laboratorio	Positivo o negativo	Nominal Cualitativa

		LCR			Dicotómica
--	--	-----	--	--	------------

7. MATERIAL Y MÉTODO

7.1 Diseño de estudio

Estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional.

7.2 Límite de tiempo

Tiempo en que se desarrolló el estudio: De Mayo 2019 a Mayo 2020.

7.3 Límite de espacio

Archivo clínico (HISTOCLIN) del Hospital Para el Niño (HPN) con los expedientes electrónicos completos de los pacientes que ingresen con diagnóstico de fiebre y neutropenia a cualquier área hospitalaria: Urgencias, Hemato-oncología, Infectología, Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP).

7.4 Universo de trabajo

Expedientes Clínico Electrónico de los pacientes que se hayan ingresado con diagnóstico de fiebre y neutropenia en cualquier área del Hospital Para el Niño (HPN) y que fueron clasificados de acuerdo a factor de riesgo como (bajo, alto y paciente con datos de choque) los cuales fueron tratados según la guía de manejo propuesta por el servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Para el Niño (HPN).

7.5 Tamaño de la muestra:

Por el tipo de trabajo no es necesario hacer cálculo de muestra por lo tanto será una muestra a conveniencia de Mayo 2019- 2020.

7.6 Población de estudio

Expedientes clínico electrónico completos de pacientes de 6 meses a 15 años que se diagnosticaron con fiebre y neutropenia en el periodo comprendido de Mayo 2019 a Mayo 2020.

7.7 Criterios de inclusión

Expediente clínico electrónico completo (que contenga la biometría hemática completa y los parámetros clínicos del estado hemodinámico al ingreso) de pacientes con diagnóstico hematológico que cursen con neutropenia febril que hayan ingresado a cualquier área hospitalaria con tratamiento antibiótico según la guía propuesta por Infectología Pediátrica del Hospital Para el Niño. (Anexo I).

Criterios de exclusión

Expedientes clínicos incompletos de pacientes con fiebre y neutropenia.
Expedientes clínicos de pacientes que resulten fuera de rango de edad: menores de 6 meses y mayores de 15 años.

Criterios de eliminación

Expedientes clínico electrónico completo de pacientes hemato-oncológicos con fiebre y neutropenia que fueron referidos a otra institución o que pidieron de alta voluntaria.

7.8 Instrumento de investigación:

Todos los datos se describieron en la hoja de recolección de datos creada para tal fin. (Anexo II).

7.9 Desarrollo del proyecto

Captación de información

Se realizó recolección de los datos del expedientes clínico electrónico completo de los pacientes hemato-oncológicos con fiebre y neutropenia que hayan ingresado de Mayo 2019 a Mayo 2020 y que cumplan con el criterio de inclusión.

Metodología

Se realizó recolección de datos estadísticos del expediente clínico electrónico completo del manejo médico de los pacientes con fiebre y neutropenia sin foco evidente que ingresaron en el servicio de urgencias de Mayo 2019 a Mayo 2020, según bitácora de programación anexa; se procesaron las muestras sanguíneas mediante coulter para detectar neutropenia y citopenias de una forma más rápida, según el resultado de la misma se realizó estadificación del riesgo según la guía de manejo del Hospital Para el Niño (bajo, alto y choque), se administró uno de los tres esquemas de antibióticos propuestos previo a la obtención de cultivos: hemocultivo y urocultivo. Posterior se realizó análisis de la población objetivo sobre su evolución clínica, necesidad de escalamiento antibiótico, ajuste de los mismos según aislamientos, a su vez evaluaron los días de estancias hospitalaria. De acuerdo a los resultados se proponen mejoras y la necesidad de nuevos estudios clínicos para proponer esquemas según la microbiología interna o local.

7.10 Diseño de análisis

Una vez obtenidos los resultados mediante la hoja de recolección de datos se realizó estadística descriptiva en base a porcentaje y frecuencia para posteriormente realizar cuadros y gráficos, los cuales podrán servir como referencia para estudios posteriores ya sea tomar medidas de mejora, proponer nuevos esquemas terapéuticos, uso y optimización de nuevos recursos diagnósticos y mejora en calidad de vida de los pacientes que reciben esquemas de quimioterapia.

8. IMPLICACIONES ÉTICAS

Este estudio se realizó con previa autorización del Comité de Ética en Investigación Hospitalario (CEI) y por ser un estudio de tipo retrospectivo no requiere de consentimiento informado.

Se realizó bajo los lineamientos de confidencialidad, al no mencionar nombres, solo se basa en números de expedientes con el fin estadístico de investigación y como parte del trabajo de titulación.

Por ser un estudio retrospectivo observacional, no pone en riesgo la vida no afectó el tratamiento médico y tampoco influye en la evolución de los mismos, basado en el principio de no maleficencia.

9. ORGANIZACIÓN

Tesista: M.C. José Manuel Cruz Rosas

Director de tesis: E. EN. PED. Enrique Rafael Ortíz García

Tutora: E. EN. PED. María Enriqueta Reyes Bravo

Tutor: E. EN. PED. Aaron Molina Portillo

10. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

Autofinanciable

11. RESULTADOS

Durante la investigación el universo de trabajo se conformó por 90 pacientes con el diagnóstico de fiebre y neutropenia ingresados en el servicio de hemato-oncología, urgencias y terapia intensiva en el Hospital Para el Niño en el periodo de Mayo 2019 a Mayo 2020.

Se encontró que la distribución de género fué 59 pacientes masculinos que corresponden al 65.55%, género femenino con 31 pacientes que corresponden al 34.44 % (**Figura 1**). (IMSS 31: 70% niño y 30 % niñas, año 2018).

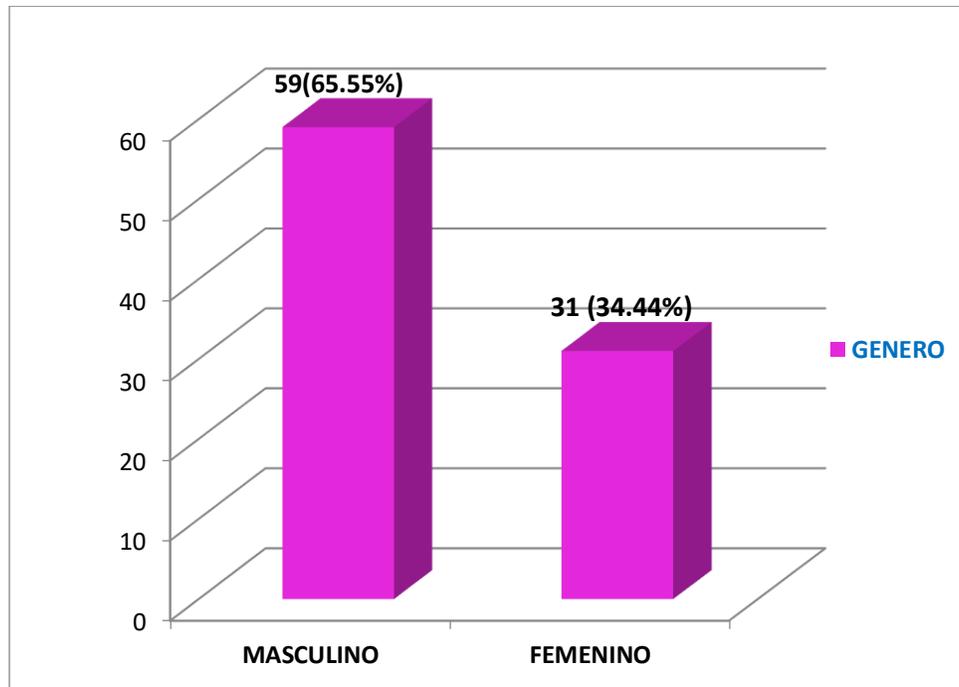


Figura 1. DISTRIBUCIÓN DE GÉNERO DE LOS 90 PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON FIEBRE Y NEUTROPENIA EN HOSPITAL PARA EL NIÑO DE MAYO 2019 A MAYO 2020.

La distribución por edades se reportó en mayor medida el grupo de 1-10 años de edad siendo un total de 68 pacientes que corresponden el promedio 75.55%, el segundo grupo afectado fue de +10 años los cuales reportan 20 pacientes que corresponden al 22.22 %, el grupo de -1 año corresponde al 2.22 %. (**Figura 2**). (IMSS media 7 años, año 2018).

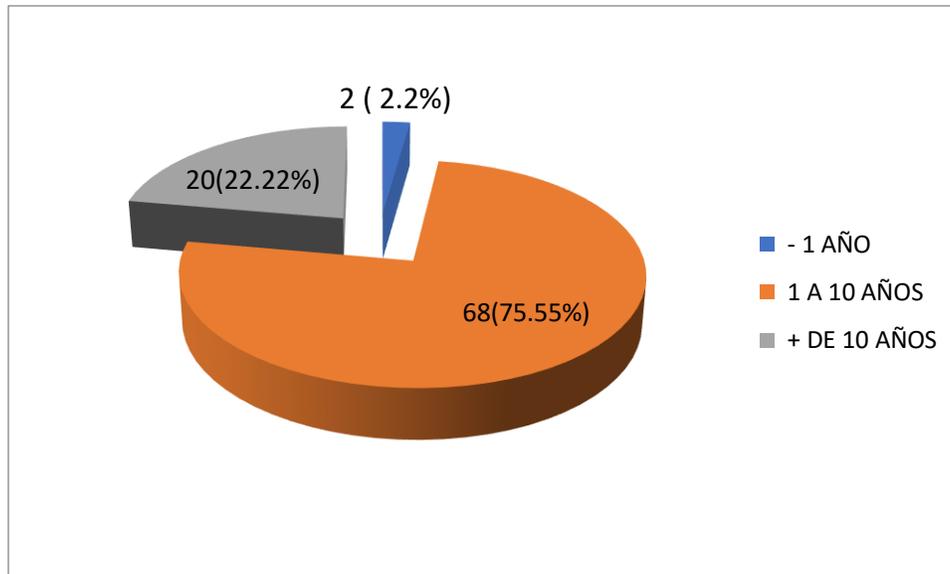


FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN POR EDADES DE LOS 90 PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON FIEBRE Y NEUTROPENIA EN HOSPITAL PARA EL NIÑO DE MAYO 2019 A MAYO 2020.

El grado de fiebre reportada al ingreso hospitalario se registró como: fiebre sentida la cual se reportó en 28 pacientes que corresponden a 30.43 %, fiebre de bajo grado considerando menor de 38.5 grados siendo un total de 41 pacientes que corresponden a 45.55 %, la fiebre de alto grado mayor de 38.5 grados se reportó en 21 pacientes 22.82 pacientes. (**Figura 3**).

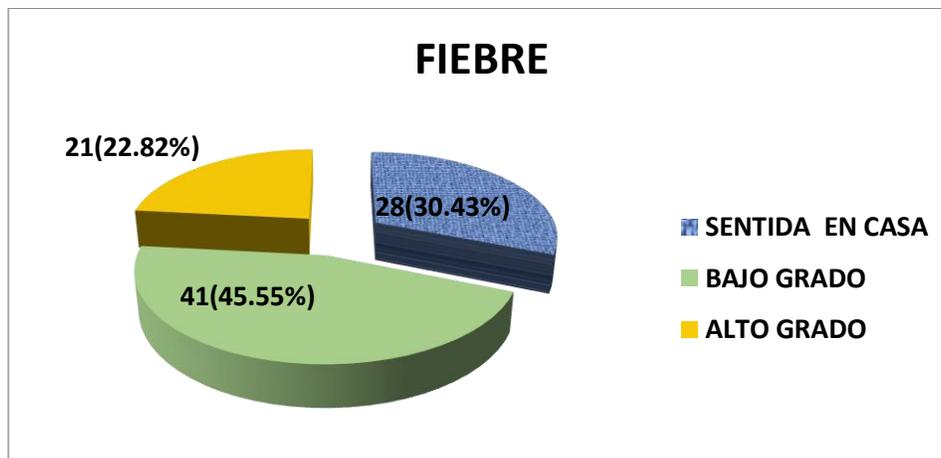


FIGURA 3. CLASIFICACIÓN DE GRADO DE FIEBRE AL INGRESAR AL HOSPITAL PARA EL NIÑO DE MAYO 2019 A MAYO 2020. Bajo grado <38.5°C, Alto grado >38.5°C.

El conteo de neutrófilos reportado considerado como leve + 1000 fue de 4 pacientes que corresponden al 4.44 %, moderado de 500 a 1000 se reportó en 13 pacientes que corresponden a 14.44%, la neutropenia severa -500 se reportó en 73 pacientes que corresponden a 81.11 % del total de los pacientes. (**Figura 4**).

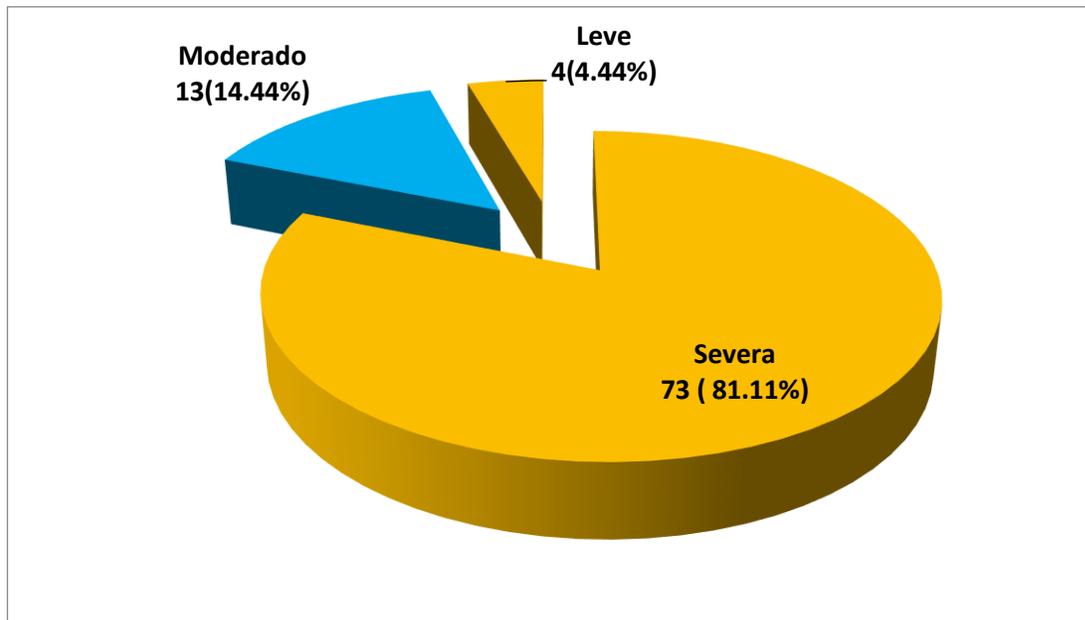


FIGURA 4. CLASIFICACIÓN DE DEL GRADO DE NEUTROPENIA SEGÚN EL CONTEO DE NEUTRÓFILOS SEVERA - 500 , MODERADA 500 -1000, LEVE +1000, AL INGRESAR AL HOSPITAL PARA EL NIÑO DE MAYO 2019 A MAYO 2020.

Los focos infecciosos encontrados al ingreso fueron: Sin foco detectado 37 pacientes que corresponden al 41.11 %, la neumonía se reportó en 19 pacientes que corresponden al 21.11 % de ellos 4 pacientes ingresaron como sospechosos de Infección por Sars cov 2, descartándose dicho diagnóstico mediante prueba de PCR por hisopado nasofaríngeo. Las Infecciones respiratorias agudas (IRAS): faringitis, otitis y sinusitis se reportaron en 15 pacientes de que corresponden a 16.66 %, de ellos 2 de los pacientes fueron sospechosos de Sars cov 2 que posterior resultaron negativos mediante prueba de hisopado nasofaríngeo. Se reportaron infecciones de tejidos blandos en 12 pacientes que corresponden a 13.33 %. Colitis neutropénica 3 pacientes que corresponden a 3.33 %, Infección de

vías urinarias (IVU) 2 pacientes que corresponden a 2.22 %. Enfermedad diarreica aguda (EDA) fue reportada en 1 paciente que corresponde a 1.11 %. (**Figura 5**).

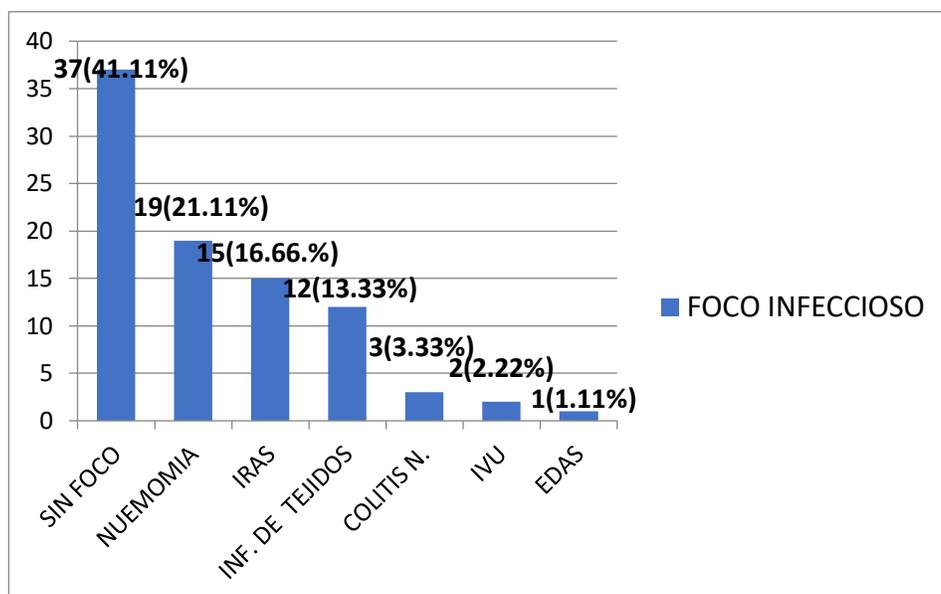


FIGURA 5. DETERMINACIÓN DEL TIPO DE FOCO INFECCIOSO ENCONTRADO EN LOS PACIENTES CON FIEBRE Y NEUTROPENIA AL INGRESAR AL HOSPITAL PARA EL NIÑO DE MAYO 2019 A MAYO 2020. (IRAS: Enfermedad Respiratoria Aguda, IVU: Infección de Vías Urinarias, EDAS: Enfermedad Diarreica Aguda).

Se inició esquema antibiótico a base de Cefepime + amikacina en 43 pacientes que corresponden a 47.77 %, meropenem 28 pacientes que corresponden a 31.11 % y meropenem + vancomicina a 19 pacientes que corresponden a 21.11 %. Dichos esquemas se iniciaron tomando en cuenta el factor de riesgo que presentaba cada paciente al ingreso según diagnóstico de base, fase de tratamiento, esquemas previos y exámenes de laboratorio (**Figura 6**).

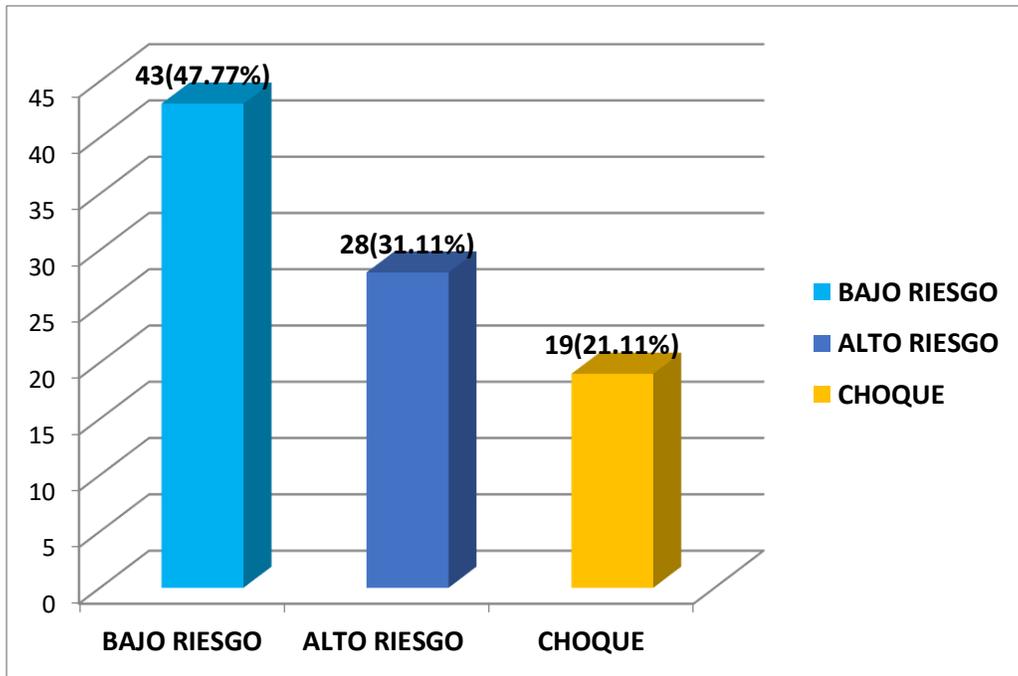


FIGURA 6. DETERMINACIÓN DEL ESQUEMA ANTIBIÓTICO INICIADO EN EL PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO DE MAYO 2019 A MAYO 2020. Bajo riesgo (Cefepime + Amikacina), Alto riesgo (Meropenem) y Choque (Meropenem + Vancomicina)

La necesidad de escalar antibióticos se realizó en 6 pacientes la cual se realizó por cursar con mala respuesta al manejo inicial, 2 pacientes fueron escalados a meropenem y 4 meropenem + vancomicina. **(Figura 7).**

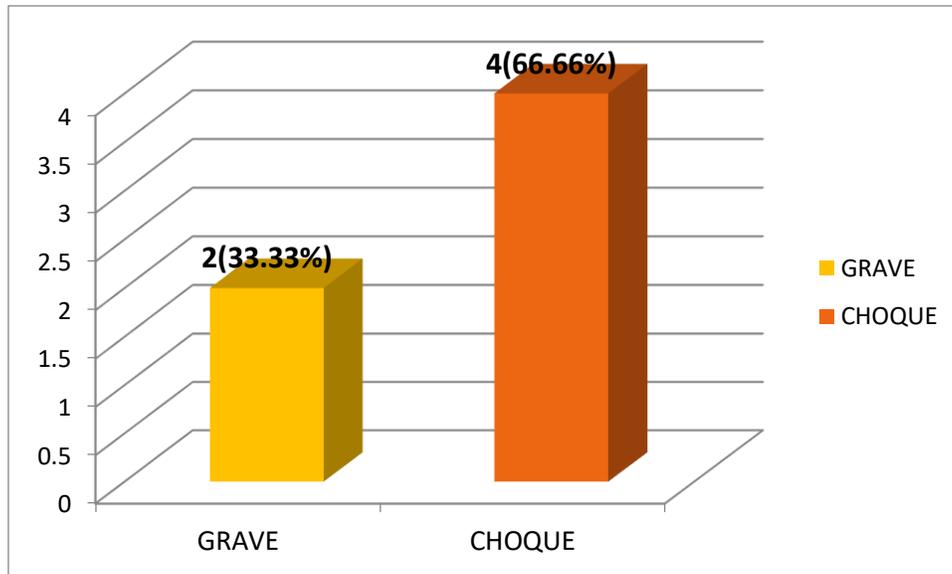


FIGURA 7. DISTRIBUCIÓN DE ESQUEMA ANTIBIÓTICO QUE AMERITÓ SER ESCALADO POR MALA EVOLUCIÓN CLÍNICA O REVALORACIÓN DEL TIPO DE RIESGO EN EL PACIENTE CON FIEBRE Y NEUTROPENIA INGRESADOS AL HOSPITAL PARA EL NIÑO DE MAYO 2019 A MAYO 2020.

Se registró un total de 751 días de estancia intrahospitalaria con un mínimo de 4 días, media de 8.3 días y máxima de 22 días (**Figura 8**).

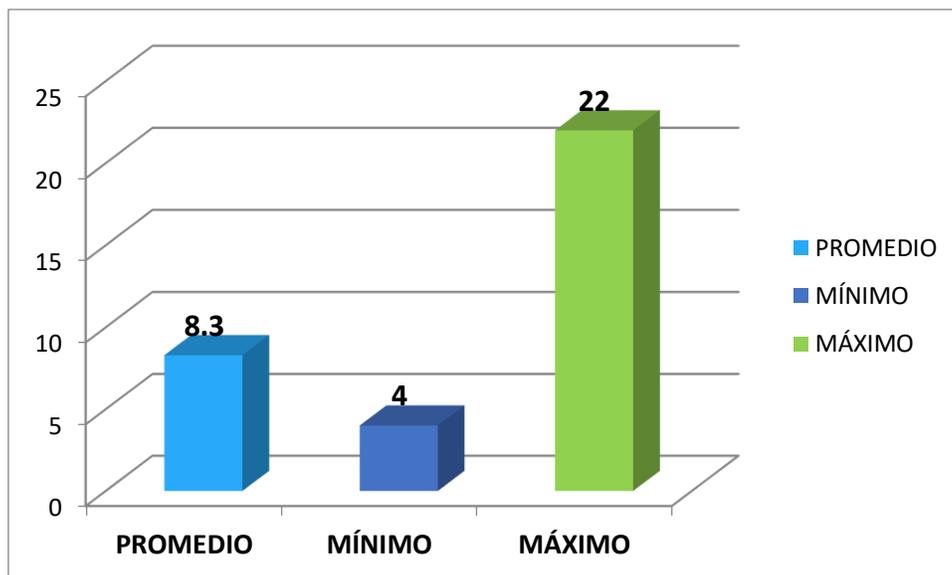


FIGURA 8. DISTRIBUCIÓN DE LOS DÍAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA PARA EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA INGRESADOS EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO DE MAYO 2019 A MAYO 2020

Los gérmenes aislados fueron *Streptococcus pneumoniae* 2 pacientes, *Pseudomonas* 1 paciente, *Klebsiella pneumoniae* 1 paciente.

El motivo de egreso reportado fue por mejoría en 88 pacientes que corresponden a 97.77 %. Alta voluntaria 1 paciente, que corresponde a 1.11 % y defunción 1 paciente, por choque séptico en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica que corresponde a 1.11 %. (**Figura 9**).

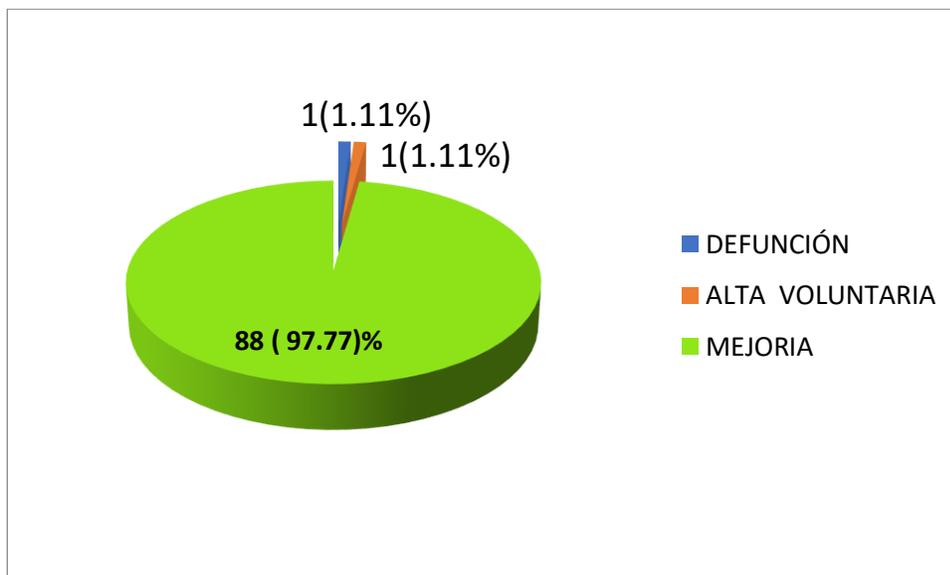


FIGURA 9. DISTRIBUCIÓN DEL MOTIVO DE EGRESO HOSPITALARIO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA TRATADA EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO DE MAYO 2019 A MAYO 2020.

12. ANÁLISIS

En el Hospital para el Niño IMIEM de Mayo 2019 a Mayo 2020 hubo un total de 90 ingresos con el diagnóstico de fiebre y neutropenia los cuales fueron ingresados según la determinación de fiebre o referida ésta por el familiar. La fiebre y neutropenia incrementa la morbimortalidad en estos pacientes si no se instala un manejo adecuado y oportuno. (hora dorada).

En nuestra institución se reportamos la prevalencia género masculino 59 pacientes (65.55%), y género femenino 31 pacientes (34.44%), una relación (1.9: 1), consistente con lo reportado para Hospitales de Latinoamérica es (2:1) (IMSS 31, 70% niños, 30% niñas en año 2018).

Se reporta el grupo de edad más afectado de 1-10 años siendo la segunda causa de muerte en grupos de edades de 5 -15 años. (literatura internacional).

El grado de neutropenia más reportado fue neutropenia grave, sin embargo el tipo de esquema de antibióticos que más administró fue cefepime + amikacina 43 pacientes (47.77%) debido al factor de riesgo que en ese momento presentaba el paciente; escalándose en 2 de ellos a meropenem por mala respuesta a tratamiento, así como se escaló a meropenem + vancomicina a 4 pacientes por presentar datos de bajo gasto o choque (Figura 6).

No se encuentra foco infeccioso en 37 de los casos (41.11%) por lo que debe realizar una exploración meticulosa desde el primer contacto en urgencias. Los focos identificados son neumonía 19 pacientes (21.11%), IRAS (faringitis, otitis, sinusitis) 15 pacientes (16.66%), infección de tejidos blandos (mucositis, celulitis, absceso) 12 pacientes (13.33%), colitis neutropénica 3 pacientes (3.33%), Infección de vías urinarias 2 pacientes (2.22%) gastroenteritis 1 paciente (1.11%). (Figura 5).

El hallazgo de fiebre al ingreso del hospital se determinó mediante termómetro digital en 62 pacientes (en los cuales se comprobó en un total de 62 pacientes (68.37%). En 28 pacientes (30.4 %) solo fue referida. (guía de manejo de fiebre y neutropenia del hospital para el niño Mayo 2019).

El aislamiento se realizó en cultivos de 4 pacientes, con un promedio de positividad de 4.4 %; los microorganismos aislados fueron: *Streptococo pneumoniae* 2 pacientes, *Pseudomonas* 1 paciente, *Klebsiella pneumoniae* 1 paciente. La positividad de los cultivos

puede verse afectada por previa administración de antibióticos hasta por una hora de haberlo realizado, así como la cantidad de la muestra tomada en mililitros (Figura 6).

Se reporta como motivo de egreso: Mejoría 88 pacientes (97.77%), alta voluntaria 1 paciente (1.11), defunción 1 paciente (1.11%) (Figura 10). (mortalidad reportada en IDSA (0.7-3.9). Hospital del Niño DIF Hidalgo (3.6 %) año 2018.

La administración de antibióticos de forma oportuna (dentro de la primera hora) disminuye la mortalidad de 30 % a 1 %. (según la AHA (American Heart Association).

Los días de estancia intrahospitalaria en total se reportaron 751 días /90 pacientes con un promedio de 8.3 días, mínimo 4 días y máximo 22 días (Figura 8). Días de estancia promedio en estudio Hospital del Niño DIF Hidalgo 7-14 días. Año 2018

La adecuada evolución de estos pacientes se traduce en menor costo a la institución por la optimización de los recursos.

13. CONCLUSIONES

La detección oportuna del paciente con fiebre y neutropenia es de vital importancia y podría repercutir de forma favorable en la evolución clínica del paciente: siendo muy útil el triage en urgencias. El Coulter ayuda a diagnosticar de forma rápida la neutropenia, y gracias a ello se logra instalar el manejo antibiótico según el factor de riesgo : bajo riesgo, alto riesgo y choque.

De 90 pacientes en 41.11 % no se logró identificar el foco y pesar de los cultivos solo en el 4.4% se logró aislamiento de acuerdo a este resultado no contamos con una visión clara de la microbiología interna.

El escaso aislamiento pudo verse afectado por la administración de antibióticos en su primera hora.

Una adecuada estadificación del riesgo ayuda a evitar escalamiento o aplicación de esquema antibióticos menores; dándose el primero en 6.6 % por mala evolución clínica.

Los resultados de este estudio reportaron un porcentaje de egreso por mejoría de 97.77 % y un reporte de defunción del 1.1 % que se encuentra en el promedio reportado por la literatura al respecto al cual refiere 0.7% - 3.9% IDSA. Por el tamaño de la muestra de nuestro estudio, no se logra demostrar un impacto favorable en el tratamiento temprano del paciente febril neutropénico, por lo que obliga en futuros estudios a incrementar el tamaño de la muestra abarcando un periodo de tiempo mayor, para así; aceptar o rechazar dicha premisa.

14. SUGERENCIAS

Se debe realizar una estadificación adecuada desde el primer contacto en urgencias apoyándose del coulter para así lograr la administración del antibiótico

de forma precoz, anotando la hora que transcurre entre la detección de la fiebre y neutropenia y la administración del mismo.

El realizar una exploración rápida y minuciosa nos ayudaría a determinar el foco infeccioso; ya que en este estudio hasta en el 41.1 % no se logró determinar.

Tomar hemocultivos de todos los pacientes para así poder dirigir el manejo en caso de una mala evolución. Así a su vez ayudaría a conocer la microbiología residente del hospital.

Se debe hacer un estudio mas extenso que abarque un mayor periodo de tiempo con mayor cantidad de pacientes para conocer de forma mas exacta el impacto de dicho esquema.

19. BIBLIOGRAFÍA

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719–731
2. Manual de Pediatría Hospital Infantil de México. Jose Alberto García Aranda, Rebeca Gomez Chico Velazco et al. 2017. S5- 417.
3. María José Muñoz-Pérez^{1,2}, Stephania Casco^{1,2} y Elena Soto-Vega, *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2017;16(3):167-171
- María Paula González-Galvis, Luis Miguel Sosa –Ávila.* Abordaje del paciente pediátrico con neutropenia febril y enfermedad oncológica, *Revista de medicina de la universidad de santandert. MéD UIS.* 2015;28(3):353-62
4. Julian Ismal, Omar Leonardo T. María A. C. Diagnóstico oportuno del cáncer infantil. Instituto Nacional del Cáncer. Guía de algoritmo diagnóstico. pag 5-25.
5. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, et al. Consenso de manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect.* 2005; 22(S2): S79–S111.
6. Dr. Eduardo R. García, D. Hector Aranibar; Dra Silvia Noemi Santos et al. Part 3: Pediatric Basic Life Support and Pediatric Advanced Life Support; 2017, p1-352.
7. Jobson M, Sandrof M, Valeriotte T, Liberty A, Walsh-Kelly C, Jackson C. Decreasing time to antibiotics in febrile patients with central lines in the emergency department. *Pediatrics* 2015; 135: e187-95.
8. De Caen A, Maconochie I, Aickin R, Atkins D, et al. International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation* 2015; 132: S177-S203.

9 Thomas Lehrnbecher, Paula Robinson, Brian Fisher, et. al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update..May 1, 2017. Pp. 62-70

10. Jennifer L. Salstrom and et al. Pediatrics Patients who Receive antibiotics for fever and Neutropenia in less than 60min. Have a decreased intensive care need . 2015. *Pediatric Blood and Cancer* 1015;62:80-815.

11. Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA, et al. Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015. Aug 13. pii: S0213-005X(15)00262-1. doi: 10.1016/j.eimc.2015.06.005.

12. Morgan JE, Hassan H, Cockle JV, et al. Critical review of current clinical practice guidelines for antifungal therapy in pediatric hematology and oncology. *Support Care Cancer* 2017; 25:221-228.

13. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuna M, et al. Efficacy of preemptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73:2860–2866.

14. De Masi JM, Cox JA, Leonard D, Koh AY, Aquino VM. Intravenous pentamidine is safe and effective as primary pneumocystis pneumonia prophylaxis in children and adolescents undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:933-6.

15. Rodríguez FG, Dasilva G, Wexner. Neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol Art Rev*. May 2018;23:42-47.

16. Chen K, Wang Q, Pleasants R, Ge L, Liu W, Peng K, et al. Empiric treatment against invasive fungal diseases in febrile neutropenic patients: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 159.

17. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud y Desarrollo Social, Presidencia de la Nación.]. 2018. ;1-32 2018.
18. Duzenli Kar Y, Ozdemir ZC, Bor O. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Türk Pediatri Arşivi*. 8 de febrero de 2018;52(4):213-20.
19. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero ML. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. *Revista chilena de infectología*. 2018;35(1):62.
20. Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud y Desarrollo Social Presidencia de la Nación. Registro Oncopediátrico Argentino. Tendencia de incidencia 2000-2016.
21. Daniela C., P Marta Z.T. Unam – INP Frecuencia y gravedad de los cuadros de neutropenia y fiebre en niños con leucemia mieloblástica 2015 ; 1-18.
22. María José Muñoz-Pérez, Stephania Casco y Elena Soto-Vega Distribución del cáncer infantil en el Estado de Puebla, *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2017;16(3):167-171

20. ANEXOS I

**ESQUEMA ANTIMICROBIANO RECOMENDADO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS EN
HPN**

BAJO RIESGO: cefepime + amikacina

ALTO RIESGO: meropenem

Pacientes con CHOQUE SEPTICO o datos de bajo gasto: meropenem + vancomicina.

Uso de vancomicina en: Infección asociada a catéter central.

Neuroinfección.

Neumonía de focos múltiples, infección de tejidos blandos.

ANEXO II HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON FIEBRE Y NEUTROPENIA POST QUIMIOTERAPIA SIN FOCO INFECCIOSO EVIDENTE, CON LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA DE MANEJO MÉDICO EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO IMIEM

IMI DEL PACIENTE : _____ FECHA DE NTO: _____ GÉNERO: _____

DIAGNÓSTICO: _____ FECHA DE DIAGNÓSTICO: _____

RIESGO _____

ESTADO: INDUCCIÓN A REMISIÓN _____ REINDUCCIÓN: _____

RECAÍDA: _____ MANTENIMIENTO: _____ CONSOLIDACIÓN: _____

FASE DE TRATAMIENTO: _____

FOCO INFECCIOSO: _____

TIPO DE RIESGO SEGÚN CUENTA DE NEUTRÓFILOS:

DE 1000 A 1500 _____ DE 500 A 1000 _____ MENOS DE 500 _____

PACIENTE CON DATOS DE CHOQUE SI: _____ NO: _____

ESQUEMA ANTIBIÓTICO: _____

DATOS DE CHOQUE: _____ USO DE AMINAS: _____ INTUBACIÓN: _____

AREA HOSPITALARIA: _____

CULTIVADO SI: _____ FECHA: _____ NO: _____ MICROORGANISMO

AISLADO: _____ SENSIBILIDAD: _____

NECESIDAD DE CAMBIO DE ANTIBIÓTICO: _____ DIAS DE TRATAMIENTO: _____

DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA _____ FECHA DE EGRESO: _____

CAUSA DEL EGRESO: MEJORIA: _____ DEFUNCIÓN: _____ TRASLADO: _____

ALTA VOLUNARIA: _____