

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNAN-MANAGUA



Tesis para optar al título de médico especialista en pediatra

Factores que influyen en el tratamiento antimicrobiano para la neutropenia febril severa en pacientes ingresados en el servicio de Hemato oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, en el período comprendido de 1° de Mayo 2013 al 31 Mayo 2014.

Autora:

María José Rocha Solano

Médico residente de pediatría

Tutora: Dra. Roberta Ortiz.MD, MSc.

Hemato-oncóloga Pediatra.

Managua, 28 de Mayo del 2015

Indice

Dedicatoria.....	i
Agradecimiento.....	ii
Resumen.....	iii
Introducción.....	1
Justificación.....	2
Antecedentes.....	3-4
Planteamiento del Problema.....	5
Objetivos.....	6
Marco teórico.....	7-19
Diseño metodológico.....	20-25
Resultados.....	26
Discusión.....	27-29
Conclusiones.....	30
Recomendaciones.....	31
Bibliografía.....	32-33
Anexos.....	34

OPINION DEL TUTOR

La neutropenia febril es una de las complicaciones más temidas en el paciente Hemato-oncológico asociada con importante morbi-mortalidad. En nuestro medio dada las condiciones socio-económicas de la mayoría de los pacientes reviste particularmente interés poder identificar factores que pueden ser modificados para reducir la incidencia de complicaciones asociadas.

El presente trabajo descriptivo **Factores que influyen en el tratamiento antimicrobiano para la neutropenia febril severa en pacientes ingresados en el servicio de Hemato-oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, en el periodo comprendido de Mayo 2013 a Mayo 2014**, introduce la importancia de evaluar los factores que inciden en el inicio del tratamiento antimicrobiano empírico en los pacientes que se presentan con neutropenia febril. A pesar de las limitaciones de un estudio descriptivo, el poder analizar este factor permitirá elaborar recomendaciones para modificar la conducta actual que resulta en retrasos en la administración de antimicrobianos en pacientes del servicio de Hemato-oncología pediátrica y así reducir el impacto negativo que tiene esta práctica en la evolución de los pacientes.

Los resultados obtenidos en este estudio aunado a los presentados en otros trabajos realizados sobre esta temática en nuestro hospital, deben de motivar la realización de estudios analíticos que permitan ahondar en el conocimiento de los factores de riesgo más importantes que incrementan el riesgo de morbi-mortalidad en el paciente neutropénico febril y así diseñar intervenciones dirigidas a mejorar el manejo de los pacientes.

Dra. Roberta Ortiz, MD, MSP

Pediatra Oncóloga

Departamento de Hemato-oncología Pediátrica

Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, “La Mascota”

DEDICATORIA

A Dios porque eres la parte más importante de mi vida, porque gracias a ti señor he podido lograr cada uno de mis triunfos, porque me has ayudado en esos momentos difíciles y me has dado días hermosos como el día en que nació mi princesa.

A mi madre, Martha Solano, que desde el cielo te sientes bien por que culmine esta etapa de mi vida y porque sé que desde ahí me cuidarás, siempre fuiste una madre ejemplar y siempre estarás en mi mente y en mi corazón.

A mi padre, Manuel Rocha, que es ejemplar que ha luchado mucho por sacar adelante a sus tres hijos, mis hermanos que los quiero mucho y siempre me han dado su apoyo incondicional.

A mi esposo Patrick Chow quien ha estado conmigo en cada momento difícil y alegre de mi residencia, que me ha apoyado con su amor y comprensión.

A mi princesa, Zoe Emilia, quien es la alegría de mi vida, la luz de mis ojos, por quien Dios me dio fuerza para luchar ante las adversidades.

A mi tutora, Roberta Ortiz, quien además de ser un excelente docente, es una excelente persona a quien aprecio y es una vida ejemplar para mi persona.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por estar conmigo siempre, por ayudarme culminar esta etapa de mi vida profesional así como mi vida personal.

A mis padres y hermanos que con su amor me han dado todo su apoyo y aunque mi madre ya no esté aquí pero sé que desde el cielo me seguirás cuidando.

A mi esposo y a mi hija que me dan su fortaleza y apoyo para seguir adelante.

A los médicos que con su empeño me han ayudado a formarme como pediatra y han compartido sus conocimientos.

A mi tutora por su apoyo incondicional en la realización de esta monografía y también por su enseñanza en oncología así como el ser una mejor persona para ser un buen médico.

A todos los niños ya que gracias a ellos uno tiene la inspiración de una formación como pediatra.

RESUMEN

Factores que influyen en el tratamiento antimicrobiano para la neutropenia febril severa en pacientes ingresados en el servicio de Hemato oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, en el periodo comprendido de Mayo 2013 a Mayo 2014.

Rocha Solano María J. Servicio de Hemato-oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, Managua, Nicaragua, 2015

La sociedad Americana de enfermedades Infecciosas (IDSA define como neutropenia el recuento de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ o $< 1.000/\text{mm}^3$ previendo que bajara a $500/\text{mm}^3$ y fiebre como una toma aislada de temperatura $>$ de $38,3^\circ$ o $\geq 38^\circ \text{C}$ al menos durante una hora.¹

La neutropenia ha sido reconocida por muchas décadas como el factor más importante y determinante de riesgo de infección en el paciente con cáncer.

Las infecciones son causa de morbilidad y mortalidad en pacientes oncológicos.²

No todos los pacientes con neutropenia febril tienen el mismo riesgo de mortalidad ya que va en dependencia de los factores asociados. El tiempo de administración del medicamento cuando se desarrolla la fiebre es un factor importante para prevenir la progresión de la sepsis o shock, a su vez permite valorar la calidad de atención en los niños con una patología oncológica.³

Un total de 120 pacientes fueron ingresados en el servicio de Hemato oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el periodo de 1° de mayo 2014 al 31 de mayo 2015 con neutropenia febril, de estos se evaluaron un total de 80 pacientes, fueron excluidos 40 por encontrar datos incompletos en los expedientes clínicos.

La severidad de la neutropenia en la población estudiada, fue 55% grado II o moderada (500-1000 neutrófilos absolutos), grado III 29% (menor 500) y grado IV o severa en un 7% (menor 100 neutrófilos absolutos). La duración de la neutropenia fue en 89% mayor de 5 días.

El tratamiento empírico iniciado en un 32% de la población en estudio fue, ceftriaxona y Amikacina, 20% ceftazidima y Amikacina y triple esquema de antibiótico 18%. Un 10% se administró otro esquema.

La duración de administración de antibióticos en 88% fue mayor de 6 días y la primera dosis de antibiótico fue posterior a los 60 minutos en 76%.

La principal comorbilidad infecciosa reportada como consecuencia de neutropenia febril fueron los procesos respiratorios, 54% neumonía y 15% infecciones de vías respiratorias superiores, seguido de alteraciones del tracto digestivo como: 10% diarrea, mucositis 9%, 5% tiflitis. 1% estomatitis.

Otras comorbilidades encontradas fueron candidiasis oral, osteomielitis, celulitis peri orbitaria, infección de vías urinarias.

En relación a la evolución clínica el 98% de los pacientes egresaron vivos con problema resuelto; 1% abandono y 1% presentó una infección asociada; esta fue una infección asociada a la atención sanitaria por *Pseudomona aeruginosa*. La duración de la hospitalización en este caso fue de más de 30 días.

INTRODUCCION

La neutropenia ha sido reconocida por muchas décadas como el factor más importante y determinante de riesgo de infección en el paciente con cáncer.

Las infecciones son causa de morbilidad y mortalidad en pacientes oncológicos.

Los factores que contribuyen en distinta medida a incrementar el riesgo del paciente oncológico de adquirir una infección son muy numerosos. La infección es la expresión de diversos fallos orgánicos ocasionados por el propio tumor, por el tratamiento aplicado o por ambos. ²

Comúnmente el primer y único síntoma es la fiebre. Esta entidad frecuente en oncología se denomina neutropenia febril.

No todos los pacientes con neutropenia febril tienen el mismo riesgo de mortalidad ya que va en dependencia de los factores asociados. El tiempo de administración del medicamento cuando se desarrolla la fiebre es un factor importante para prevenir la progresión de la sepsis o shock, a su vez permite valorar la calidad de atención en los niños con una patología oncológica. ³

Es importante el tomar en cuenta los factores de riesgo de mortalidad, para poder incidir en ellos, y reducir las complicaciones infecciosas que en pacientes oncológicos representan importantes causas de fracaso terapéutico.

JUSTIFICACION

En los niños con cáncer, las infecciones representan una causa importante de morbilidad y mortalidad, en ellos adquieren características de extrema gravedad por la rapidez de la evolución y el compromiso de los órganos, por lo cual la infección en el niño neutropénico febril se considera una urgencia oncológica.

Existen factores que influyen en la evolución de la neutropenia uno de ellos está el tiempo de administración de antibiótico desde su indicación ya que existe estudios donde se ha concluido que cuando este se administra posterior a los 60 minutos las complicaciones son mayores. ²

La administración de antibióticos dentro de los 60 minutos de presentación para la atención médica puede ser utilizada como un objetivo de tratamiento para la neutropenia febril; Sin embargo, la evidencia anecdótica sugiere que este objetivo se olvida a menudo.

Pocos estudios han examinado la prevalencia o causas de la demora. Se describe el tiempo medio de la administración de antibióticos en nuestra institución, predictores de retraso, y las barreras a la pronta administración de informar las estrategias de mejora de calidad. ¹

Habiendo identificado que el retraso en la administración del antibiótico en paciente con neutropenia febril es un factor que impacta negativamente en el pronóstico, nos proponemos en este estudio conocer si existe retraso en el tratamiento antimicrobiano que pueda impactar negativamente en el pronóstico, para de esta forma diseñar una guía que apoye al mejor manejo de esta emergencia oncológica muy frecuente.

ANTECEDENTES

La neutropenia febril es una complicación muy frecuente y causa de morbi-mortalidad en pacientes oncológicos.

Se han realizados estudios sobre esta entidad en otros lugares como Argentina, es un estudio prospectivo de cohorte, donde se incluyen niños de 0-16 años con diagnóstico de leucemia en tratamiento, en hospital hematológico de Argentina. Entrevistaron a los padres / cuidadores plazo de un mes del diagnóstico y en el inicio de cada nuevo episodio febril. Tiempos de fiebre inicial hasta la primera administración de antibióticos y la aparición de la sepsis y la mortalidad relacionada con la infección fueron documentados. De 251 niños inscritos, 215 tenían leucemia linfoblástica aguda (85,7%). Entre 269 episodios febriles ambulatorios, mediana de los tiempos de la fiebre a la decisión de buscar atención médica fue de 10,0 horas (rango intercuartil [IQR] 5,0-20,0), y de la decisión de buscar atención a la visita del primer hospital fue de 1,8 horas (IQR 1,0-3,0). Cuarenta y siete (17,5%) pacientes desarrollaron sepsis y 7 (2,6%) murieron de la infección. Analfabetismo materna se asoció con un mayor tiempo de la fiebre de la decisión de buscar atención ($P = 0,029$) y sepsis (odds ratio [OR] 3,06, intervalo de confianza del 95% [IC]: 1.09-8.63, $p = 0,034$). Más muertes infecciosas ocurrieron en aquellos con más tiempo de viaje al hospital (OR 1,36, IC 95% 1.03-1.81, $p = 0,031$) y en las familias con un ingreso anual por hogar, EE.UU. \$ 2.000 (OR 13,90, IC del 95% 1.62 a 119,10, $P = 0,016$). ³

Llegaron a la conclusión de analfabetismo, pobreza, y los tiempos de viaje más largos están asociados con los retrasos en la evaluación y tratamiento de la fiebre y con sepsis y mortalidad infecciosa en la leucemia pediátrica. Acceso a una educación adicional en familias de alto riesgo y alojamiento en una casa de huéspedes cerca durante períodos de neutropenia puede disminuir la sepsis y mortalidad infecciosa. ³

Otro estudio realizado en Toronto donde se estudió la identificación de barreras educativas y de infraestructuras para impulsar la entrega de antibióticos en la neutropenia febril. Tomaron una muestra aleatoria de 50 episodios de fiebre neutropenica presentes en el departamento de emergencia entre 2008 y 2009 fueron revisados. Tiempo entre triaje, resultados de laboratorio y la administración de antibióticos se registraron. ²

La mediana de tiempo de triage a los antibióticos fue de 216 minutos (rango intercuartil IQR] = 151-274 minutos). El mayor retraso se produjo a raíz de la comunicación de los resultados de laboratorio (152 minutos, IQR =82-210 minutos),²

A nivel local realice un estudio en el 2012, tipo descriptivo, retrospectivo sobre el manejo de estos pacientes donde uno de los resultados fue: Se observó que el tiempo entre la indicación del antibiótico y su administración fue de 1 hora a 14 horas, donde la administración de mayor retraso fue los pacientes ingresados de la emergencia, el cual fue administrado hasta que ingreso a sala de Hemato-oncología, según el control de medicamentos de enfermería. El tiempo más corto fue de una hora cuyo paciente procedía de la consulta externa del servicio de oncología.

Planteamiento del problema

Habiendo identificado que el retraso en la administración del antibiótico en paciente con neutropenia febril es un factor que impacta negativamente en el pronóstico, nos planteamos en este estudio:

¿Qué factores influyen en el tratamiento antimicrobiano de neutropenia febril severa en pacientes ingresados en el servicio de Hemato Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, en el periodo comprendido de 1° Mayo 2013 al 31 de Mayo 2014?

OBJETIVOS

Objetivo General:

Describir los factores que influyen en el tratamiento antimicrobiano de neutropenia febril severa en pacientes ingresados en el servicio de Hemato oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, en el periodo comprendido de 1° Mayo 2013 al 31 de Mayo 2014.

Objetivo específicos:

1. Caracterizar factores sociodemográficos en los pacientes en estudios.
2. Identificar la severidad de neutropenia febril en los pacientes en estudio.
3. Describir los esquemas de antibióticos utilizados y el tiempo de su indicación a la administración.
4. Enumerar los tipos de infecciones asociadas a neutropenia febril en la población en estudio.
5. Identificar los principales gérmenes asociadas a infecciones en estos pacientes.
6. Conocer la evolución clínica de los pacientes ingresados con neutropenia febril en el periodo en estudio.

MARCO TEORICO

Definición de neutropenia y fiebre:

La sociedad Americana de enfermedades Infecciosas (IDSA define como neutropenia el recuento de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ o $< 1.000/\text{mm}^3$ previendo que bajara a $500/\text{mm}^3$ y fiebre como una toma aislada de temperatura $> \text{de } 38,3^\circ$ o $\geq 38^\circ \text{ C}$ al menos durante una hora.¹

A pesar de los numerosos estudios realizados, no está claro cuál es la incidencia exacta de neutropenia febril pos quimioterapia. Algunos datos parecen sugerir que tal complicación es menor de lo que se piensa; por ejemplo, algunos estudios doble ciego contra placebo para la profilaxis de las infecciones en curso de neutropenia han demostrado una incidencia del 47% en niños afectados por tumores o leucemias (34), del 16% en adultos neutropénicos con tumor sólido (75) y del 68% en niños neutropénicos con leucemia aguda (129). A pesar de su amplia variabilidad, estos resultados demuestran claramente cómo nuestro conocimiento del problema neutropenia-fiebre en el paciente oncológico es aún incompleto. ⁴

Los episodios febriles que se verifican durante una fase de neutropenia se clasifican en base a la presencia o no de la demostración microbiológica o clínica de la infección. Por lo tanto las complicaciones febriles en el paciente oncológico neutropénico son a posteriori clasificadas en: ⁴

1. Infecciones microbiológicamente documentadas con bacteriemia (aislamiento de un patógeno significativo en uno o más hemocultivos).
2. Infecciones microbiológicamente documentadas sin bacteriemia (aislamiento de un patógeno significativo de una localización bien definida y normalmente estéril).
3. Infecciones clínicamente documentadas, en presencia de un cuadro clínico clara y objetivamente de naturaleza infecciosa, pero sin un recuento microbiológico (por ejemplo, una neumonía).
4. Fiebre de origen desconocido (FUO) cuando faltan tanto la prueba microbiológica como la clínica, pero el curso clínico es compatible con la presencia de infección.

En los últimos veinte años se han verificado considerables cambios en la historia natural de la neutropenia febril. El análisis de los ensayos multicéntricos del International Antimicrobial Therapy Group de la European Organization for Research on Treatment of Cáncer (IATG-EORTC) de los últimos veinte años, demuestra cómo ha habido una modificación en la distribución relativa de las diferentes categorías de documentación, con una reducción de las infecciones microbiológicamente documentadas del 50% al 30% de los episodios y un aumento de las fiebres de origen desconocido del 25% al 45%.

Riesgo del paciente con fiebre y neutropenia: 1

No todos los pacientes con fiebre y neutropenia tienen igual riesgo para la morbilidad y mortalidad por infección. El hecho de identificar el riesgo del paciente nos ayuda a realizar un buen manejo antimicrobiano, con sus cambios si fuese necesario.

Talcott desarrollo unos modelos de predicción de morbi-mortalidad:

-Alto Riesgo: son los pacientes que se complican en más del 31-55% de los casos.

1. Pacientes hospitalizados con fiebre y neutropenia al momento del diagnóstico de la enfermedad tumoral.
2. Pacientes ambulatorios con comorbilidad o con neoplasias en progresión.

-Bajo Riesgo: son pacientes que pueden presentar complicaciones en el 2-5% de los casos y representan el 40% de todas las neutropenias febriles y el 60- 70% de los pacientes ambulatorios.

1. Pacientes sin comorbilidad (hipotensión, taquipnea, hipoxia, cambios radiográficos, mucositis severa secundario a quimioterapia, disfunción orgánica, alteración mental, sangrado incontrolado).
2. Pacientes con neoplasia controlada.

Otros criterios de riesgo de morbilidad y mortalidad son:

1. Intensidad de la neutropenia: la probabilidad y severidad de la infección es inversamente proporcional al recuento de neutrófilos.
2. Duración de la neutropenia: a mayor duración mayor riesgo de infección. Más de 7 días de neutropenia está asociada a la aparición de nuevas infecciones bacterianas y fúngicas así como un cuadro complicado.
3. Descenso de las cifras de neutrófilos: a mayor rapidez mayor riesgo de infección.
4. Fiebre.
5. Respuesta al tratamiento antimicrobiano: tiene bajo riesgo de morbilidad y mortalidad si la fiebre desaparece y existe un aumento de los neutrófilos en más de 100 en un periodo de 48 horas después de haber iniciado la terapia antimicrobiana.

Agentes infeccioso:

Cada centro debe tener la tipificación de sus bacterias porque la variabilidad entre centro y centro puede ser significativa.

Cocos gram-positivos:

60 % bacteremias documentadas, aumentando desde los años 80-90.

Bacterias Gram positivo:

Estreptococo beta-hemolítico y Estreptococo viridans (habitual en la flora oro faríngea)
Enterococos: principalmente E. faecalis que constituyen la flora normal del tracto gastrointestinal y producen infecciones intra-abdominales y urinarias

Bacilos aerobios Gram-negativos:

Producen el 30% de las bacteriemias y los microorganismos más frecuentes son: Escherichia. Coli, Klebsiella pneumonie, Pseudomona aeruginosa. Se observa un incremento en Enterobacter spp., Citrobacter spp. Y Serratia marcescens. Elevada mortalidad.¹

Anaerobios:

Producen menos infecciones. Los más frecuentes son: Bacteroides fragilis y Clostridium spp. Pertenecen a la flora normal del tubo digestivo.

Hongos: Candida y Aspergillus

La Aspergilosis invasiva es una complicación de gran severidad; la vía de entrada es aérea. Se debe sospechar aspergilosis pulmonar en presencia de dolor pleurítico, hemoptisis y derrame pleural o infiltrado pulmonar localizado o sinusitis asociado a lesión necrótica a la mucosa nasal.⁵

Virus

Son poco frecuentes. Los virus más frecuentes son: virus respiratorios: adenovirus, virus sincitial respiratorio, parainfluenza, influenza A y B, rinovirus; y los herpes virus: Herpes virus simples, varicela zoster, citomegalovirus, Ebstein Barr. ¹

Evaluación clínica al ingreso ⁴

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

El interrogatorio inicial debe contemplar diferentes aspectos como: tipo de enfermedad de base y QT recibida; predicción del tiempo de neutropenia con participación activa del oncólogo pediatra tratante; infecciones padecidas antes de la consulta y/o hospitalizaciones previas; antecedentes epidemiológicos de enfermedades transmisibles; y profilaxis o tratamientos antimicrobianos recibidos. El examen clínico implica medición de temperatura corporal, evaluación de signos vitales y un examen físico segmentario detallado. Se sugiere medir la temperatura axilar y no rectal, ya que esta segunda forma de medida puede precipitar bacteriemia, especialmente en los pacientes con fisuras anales o mucositis rectal. Debido a que la reacción inflamatoria del niño con NF es escasa o está ausente, el paciente no focaliza adecuadamente las infecciones; la presencia de fiebre por sí sola es un signo de alarma de infección.

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

La exploración física completa incluirá: 1

- ✓ **Piel y uñas:** puede mostrar una puerta de entrada a una infección sistémica o una lesión característica de infección sistémica. Pueden presentar lesiones nodulares eritematosas en diversos lugares, lo cual puede ser indicativo de siembras de bacterias u hongos en piel secundario a bacteriemia o fungemia.
- ✓ **Cavidad oral, orofaringe y senos paranasales:** presencia de mucositis, gingivoestomatitis, aftas o necrosis de la mucosa oral, datos clínicos de sinusitis.
- ✓ **Oídos.** Al explorar podemos captar una otitis media aguda con o sin supuración u otitis media crónica supurativa.
- ✓ **Pulmonar:** es una de las localizaciones más frecuentes de infección, por lo que se debe hacer una buena y cuidadosa exploración física incluyendo inspección, percusión, auscultación.
- ✓ **Abdomen:** si el paciente presenta dolor, fiebre y neutropenia debe descartarse tiflitis, conocida también como colitis neutropénica, también puede presentar otras alteraciones como linfadenopatía, hepato-esplenomegalia secundario al cáncer o a infección por hongos.
- ✓ **Salidas de vías venosas y catéteres, heridas quirúrgicas y áreas de biopsia:** se debe observar y palpar, muchas veces no hay eritema y solo dolor a la palpación, lo cual en este tipo de pacientes es muy significativo.

- ✓ **Perineo y región perianal:** son localizaciones de potenciales fuentes de infección por aerobios Gram negativos y debe efectuarse una buena inspección y palpación de la zona.
- ✓ **Exploración neurológica y fondo de ojo:** considerar una endoftalmitis candidiasica en pacientes funge micos con catéteres venosos centrales si presentan visión borrosa o escotomas. Explorar signos meníngeos.

Exámenes de laboratorio

- ✓ BHC + plaquetas: para valorar recuento de neutrófilos y leucocitos.
- ✓ EGO: solicitar que busquen levaduras, si esta alterado indicar urocultivo.
- ✓ Hemocultivo: realizar dos hemocultivos en dos venas periféricas diferentes. Si el paciente tiene catéter venoso central, hacer un tercer hemocultivo del mismo.
- ✓ Cultivo: si hay lesión en piel, conjuntiva o mucosa si presenta alguna secreción, esputo, líquido de derrame pleural, heces diarreicas.
- ✓ Punción lumbar: solo si sospecha meningitis y realizar cultivo de LCR y citoquimico.
- ✓ Estudio por imágenes: radiografía de tórax si presenta cualquier síntoma respiratorio por mínimo que sea. Radiografía de abdomen si presenta dolor abdominal y/o distensión. Radiografía de senos paranasales si presenta lesión en la mucosa nasal, secreción purulenta nasal, celulitis peri orbitaria.
- ✓ Otras exploraciones: endoscopia digestiva, broncoscopia, tomografía computarizada, resonancia magnética.

Tratamiento en pacientes neutropénicos

Las bacterias conforman 85%-90% de los patógenos asociados con fiebre en pacientes neutropénicos. No existen pruebas diagnósticas suficientemente rápidas, sensibles o específicas para identificar o excluir la causa microbiana de la fiebre. Los pacientes neutropénicos febriles deben ser tratados empíricamente con antibióticos de amplio espectro y a las dosis terapéuticas máximas inmediatamente al primer signo de infección (que es la fiebre). Esto se hace para evitar la mortalidad asociada al retraso en el tratamiento de los pacientes que tienen una infección seria. 4

Habitualmente el esquema de tratamiento antibiótico inicial es empírico. Cada centro de atención deberá utilizar el que crea más conveniente de acuerdo con la categorización del paciente en: de alto riesgo o de bajo riesgo, localización de la infección y epidemiología del lugar donde es atendido el paciente, como así también, según la estructura con la que se cuenta para su seguimiento.

Esquemas propuestos 5

- ✓ Tratamiento inicial por vía oral: no es una recomendación en el episodio de neutropenia febril, es una modalidad posible utilizada en algunos centros de alta complejidad, con estructura y seguimientos adecuados.
- ✓ Tratamiento ambulatorio: se podrá plantear luego de una adecuada categorización y evaluación del paciente.
- ✓ Tratamiento hospitalario de inicio y luego ambulatorio: de acuerdo con la categorización del paciente, foco de infección detectado, documentación microbiológica y evolución del paciente dentro de las 48 horas de iniciado el tratamiento.

La selección del tratamiento inicial debe tener en consideración los siguientes factores:

- ✓ riesgo del paciente.
- ✓ organismos más probables.
- ✓ sensibilidad de los patógenos aislados localmente.
- ✓ potenciales sitios de la infección.
- ✓ amplio espectro que incluya cobertura antipseudomona.

- ✓ estabilidad clínica.
- ✓ uso reciente de antibióticos.

Los siguientes esquemas de tratamiento antibiótico empírico inicial para el manejo del paciente neutropénico febril se consideran apropiados por estar basados en resultados de estudios randomizados controlados.

- ✓ Monoterapia con cefalosporinas con espectro antipseudomona (ceftazidime o cefepime), imipenem/cilastatina, meropenem o piperacilina/tazobactan.
- ✓ Combinación de antibióticos:
 - a. un aminoglucósido más una cefalosporina con espectro antipseudomona (ceftazidime o cefepime);
 - b. un aminoglucósido más una penicilina antipseudomona;
 - c. ciprofloxacina más una penicilina antipseudomona.
- ✓ Adición de Vancomicina o teicoplanina a la monoterapia o combinación antibiótica.

¿Cuándo asociar Vancomicina?

No está indicada su asociación en el régimen inicial de forma empírica. Las indicaciones para asociar Vancomicina al tratamiento inicial en neutropenias febriles son: en centros donde el estafilococo aureus es meticilino-resistente, evidencia clínica de infección asociada a catéter, en pacientes que han recibido profilaxis con fluoroquinolonas, presencia de daño mucoso evidente por quimioterapia/radioterapia(mayor riesgo de infección por *Streptococo viridans*), hemocultivo positivo para gram positivo hasta su identificación final y pacientes con hipotensión u otra evidencia de alteración cardiovascular.¹

Suspender la Vancomicina a los 2-3 días si el cultivo es negativo o resulta positivo para un patógeno como *Estafilococo aureus* meticilino-sensible que pueda tratarse con otro antibiótico.

Pacientes clínicamente inestables

Los pacientes con signos de inestabilidad clínica que incluyen hipotensión, polipnea, taquicardia, cambios en el status mental, disminución de la diuresis y disfunción orgánica, deben recibir inicialmente tratamiento con un régimen antibiótico que cubra todos los patógenos posibles que causen sepsis. Este régimen debe incluir un betalactámico de

amplio espectro (por ejemplo ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem, o piperacilina/ tazobactan) más un aminoglucósido y Vancomicina. ¹

Tratamiento antifúngico empírico

Los pacientes con neutropenia febril persistente que no responden al tratamiento con antibióticos de amplio espectro tienen alto riesgo de infecciones fúngicas invasivas. En los años 70 y 80 se estableció el concepto de que alrededor de 20% de los pacientes neutropénicos febriles desarrollaban infecciones fúngicas invasivas producidas por *Candida* o *Aspergillus* por el día 20 de neutropenia. Las investigaciones clínicas y los cultivos no son lo suficientemente sensibles para la detección temprana de estas infecciones. Tradicionalmente el tratamiento antifúngico empírico es iniciado a los 4-7 días si el paciente persiste febril. Las opciones terapéuticas con amplio espectro para *Aspergillus* y las diferentes especies de *Candida* son la anfotericina B convencional, la anfotericina liposomal, nuevos azoles como el voriconazol y posaconazol y equinocandinas como la caspofungina.¹

Tratamiento en infecciones virales ⁷

Debido a los ciclos de quimioterapia de intensidad creciente, se ha visto la alteración de la inmunidad celular, que predispone a infecciones virales. Los antivirales no son fármacos recomendados para administración empírica.

Los herpes virus I y II pueden producir gingivitis, estomatitis, esofagitis, conjuntivitis, lesiones vesiculares en piel, lesiones en tracto genital, neumonías y encefalitis. El tratamiento de las formas graves es con Aciclovir endovenoso, en dosis de 10 mg/Kg c/8 horas EV por 14-21 días, ante la resistencia de este se indica foscarnet, pero otros expertos proponen el uso de cidofovir. En pacientes con bajo riesgo puede utilizarse Aciclovir VO o fanciclovir.

Ante una infección por CMV se indicara ganciclovir por 14-21 días dependiendo del órgano comprometido. En pacientes con afectación pulmonar, la gammaglobulina específica anti-CMV es una indicación.

Tratamiento empírico inicial en Nicaragua

Como la flora infectante suele ser, por lo general, aquella que regularmente coloniza la piel o mucosa intactas, el tratamiento antibiótico que se instaura de manera empírica tiene que cubrir por norma, al menos inicialmente, bacilos gram negativos como *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y cocos gram positivos como *S. aureus*. Por tal motivo, varias combinaciones, con esquemas de administración más cortos han sido propuestas. ¹

En estudio realizado por investigadores norteamericanos concluyo, que es tan efectiva la administración de la ceftriaxona y Amikacina como la combinación usual de ceftazidima y Amikacina, como terapia empírica inicial en los primeros 5 días del manejo antimicrobiano.

Manejo de la fiebre y neutropenia sin foco infeccioso

Si después del examen físico exhaustivo no se le encuentra foco infeccioso y el paciente está estable no grave, deberá iniciar el tratamiento empírico con ceftriaxona a 100 mg/Kg/día, cada 12 horas y Amikacina a 22.5 mg/Kg/día cada 8 horas, administrándolos d de forma intravenosa. ¹

Si el paciente llegara con mal estado general iniciar ceftazidima a 150 mg/Kg/día cada 8 horas y Amikacina igual dosis.

Manejo de la fiebre y neutropenia con foco infeccioso

Si el paciente presenta infección en oídos, senos paranasales, pulmones y amígdalas sin otro foco infeccioso continuar con ceftriaxone y Amikacina. Si el paciente presenta en la radiografía de tórax infiltrado intersticial difuso bilateral y dificultad respiratoria, indicar ceftriaxone, Amikacina y Trimetropin sulfametoxazol a 20 mg/Kg/día cada 6 horas a base del trimetropin (para dar cobertura para pneumocitis). ¹

Si el paciente presenta infiltrado neumónico tipo consolidación asociado a lesiones en piel como impétigo o ectima gangrenoso (necrosis) o lesiones en mucosa gastrointestinal

(fisura anal) manejar con ceftazidima, Amikacina y dicloxacilina (100 mg/Kg/día cada 6 horas) o cefazolina (100 mg/Kg/día cada 8 horas).

Si el paciente presenta en cavidad oral necrosis o algún proceso infeccioso secundario a caries en cavidad oral, manejar con ceftriaxone, Amikacina y agregar Clindamicina a 10 mg/Kg/dosis cada 6 horas. Si presentara lesiones extensas graves y el paciente esta en condiciones delicadas, indicar Vancomicina (40 mg/Kg/día cada 6 horas) para cubrir estreptococo viridans.

Si el paciente presenta necrosis en piel (ectima gangrenoso) manejar con ceftazidima, Amikacina y dicloxacilina o cefazolina, a la dosis antes señaladas. Si el paciente presentara lesiones en piel y mucosas tipo herpes (vesículas y úlceras) deberá iniciar Aciclovir endovenoso a 10mg/Kg/dosis cada 8 horas, si esta estable se puede indicar por vía oral a 80mg/Kg/día cada 6 horas.

Si el paciente tuviera lesiones en mucosas y piel que sugieren candidiasis (placas blanquecinas y exantema nodular fino diseminado) iniciar anfotericina primer dosis a 0.5mg/Kg/dosis y siguientes a 1 mg/Kg/dosis al día, además manejar con solución 77 y aporte de potasio al 3-4% para prevenir la hiponatremia e hipokalemia que causa este fármaco. Si la anfotericina causa reacción con vómitos, escalofríos y cefalea indicar hidrocortisona a 5mg/Kg/dosis 20 minutos antes del inicio de la anfotericina. La anfotericina debe ser diluida a 0.1 mg/ml de dextrosa al 5% y administrar en 4 horas. Solicitar pruebas de función hepática, renal y electrolitos basales.³

Si el paciente presentara dolor abdominal y sugiere el diagnostico de Tiflitis (colitis neutropenica) deberá iniciar tratamiento con ceftazidima a 150 mg/Kg/día cada 8 horas, Amikacina y metronidazol a 15mg/Kg/dosis la primera dosis y luego a 7.5mg/Kg/dosis cada 6 horas. Posteriormente se comprobara o descartara el diagnostico con las radiografías de abdomen y ultrasonido abdominal indicado. Se dejara sin alimentación.

Si el paciente presenta fisura anal o celulitis anal manejar con metronidazol, ceftazidima y Amikacina (igual dosis que la tiflitis).

Paciente presenta cuerpo extraño. Tipo catéter venoso central, derivación ventrículo peritoneal, manejar con ceftriaxone, Amikacina y Vancomicina a 40 mg/Kg/día cada 6 horas diluida y administrar en una hora. Si tuviera ventriculitis indicar Vancomicina a 60 mg/Kg/día cada 6 horas.⁴

Evaluación de la aplicación, respuesta y duración al tratamiento

La rápida administración de antibióticos de amplio espectro ha sido considerado estándar de cuidado para neutropenia febril durante décadas.² Sin embargo, la mayoría de las guías no definen la administración del sistema. Las directrices más recientes publicadas por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América citar brevemente la administración dentro de las 2 horas de presentación como ideal, pero no discutir esto en detalle ³. Si bien no hay pruebas para apoyar un objetivo en particular, algunas instituciones han puesto en marcha un blanco tan bajo como 30-60 minutos desde la llegada. ⁴

Se sugiere que un retraso con antibióticos puede dar aumento de la morbi mortalidad de los pacientes. La respuesta al tratamiento se evalúa por la defervescencia de la fiebre, la mejoría o estabilidad de los síntomas y signos de infección, la estabilidad hemodinámica y la negativización de los cultivos. Al menos de dos a tres días de tratamiento antibiótico son usualmente requeridos para determinar la eficacia de un régimen inicial. Sin embargo, las condiciones de algunos pacientes pueden deteriorarse en menos de tres días, por lo que se necesita una reevaluación del paciente y del régimen empírico.

La duración del tratamiento antimicrobiano estará dada por el sitio de la infección, el organismo causante, la condición clínica del paciente y la recuperación de los neutrófilos. Se recomienda continuar con los antibióticos hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea mayor de 500 elementos/mcL, en casos de fiebre de origen desconocido. Los pacientes con infecciones documentadas (sitio o patógeno) deben recibir antibióticos hasta que el RAN sea mayor de 500 elementos/mcL, pero también cumplir el número de días apropiado para cada sitio específico de infección. Se recomienda 7 a 14 días para la mayoría de las infecciones no complicadas (piel, bacteriemias). Mayor duración (10-21 días) del tratamiento es habitualmente indicado para infecciones pulmonares y de senos faciales.

La persistencia de la fiebre después de tres a cinco días de terapia antimicrobiana sin que se pueda identificar el sitio de infección o el microorganismo, sugiere una infección no bacteriana, una infección bacteriana resistente a los antibióticos usados, la emergencia de una infección secundaria, inadecuados niveles séricos y tisulares del antibiótico, o infección en sitios avasculares (por ejemplo abscesos o catéteres).

Las posibilidades de manejo son las siguientes:

- ✓ Continuar el tratamiento con los antibióticos iniciales.
- ✓ Cambiar o añadir antibióticos.
- ✓ Añadir fármacos antifúngicos, como anfotericina B, con o sin cambio de los antibióticos.

Las razones para modificar el tratamiento antibiótico empírico inicial incluyen:

- ✓ Deterioro de signos vitales, como la presión arterial, ventilación.
- ✓ Desarrollo de nuevos focos clínicos de infección o progresión de los ya existentes en presencia de neutropenia continúa.
- ✓ Persistencia de un patógeno a pesar de la terapia antimicrobiana.
- ✓ Patógeno resistente *in vitro* identificado en el cultivo inicial y en ausencia de mejoría clínica.
- ✓ Aislamiento de nuevo patógeno durante la terapia.
- ✓ Presencia de nuevos episodios febriles.
- ✓ Fiebre inexplicada por más de cinco días.
- ✓ Efectos secundarios atribuidos a la terapia empírica.

La terapia antibiótica debe ser continuada por un mínimo de siete días o hasta que se demuestre erradicación del germen en los cultivos, hasta que todos los sitios de infección estén resueltos y el paciente esté libre de síntomas y signos. Si el organismo no es aislado, la terapia antibiótica (monoterapia o terapia combinada) debe ser continuada por un mínimo de siete días, pudiéndose requerir terapias más prolongadas si la neutropenia persiste.

Intervenciones adicionales

El uso de inmunomoduladores como los factores estimulantes de colonias (G-CSF y GM-CSF) es ciertamente beneficioso para un subgrupo de pacientes, pero probablemente son sobre utilizados clínicamente. Pueden acortar la duración de la neutropenia y acelerar la recuperación aunque con variable efecto en la incidencia e impacto de la infección y sin ningún efecto demostrado en la duración de la fiebre, y mortalidad relacionada a infección. ⁴

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad Americana de Oncología Clínica no recomienda para pacientes neutropénicos con fiebre inexplicada el uso rutinario de factores estimulantes de colonias, aunque se debe considerar su uso en ciertas condiciones tales como en pacientes en los que se espera un empeoramiento de su cuadro clínico y se predice un período largo para la recuperación de la neutropenia. Estas condiciones incluyen neumonías, episodios de hipotensión, celulitis severa o sinusitis, infección fúngica sistémica y disfunción multiorgánica secundaria a sepsis. ⁶

La bacteremia que se desarrolla en pacientes con cáncer y neutropenia a partir de la colonización de catéteres endovenosos, puede frecuentemente ser tratada sin la remoción del catéter. Sin embargo, en ciertas infecciones bacterianas, como *Bacillus spp*, o fúngicas, como *Candida species*, es necesario remover el catéter. Igualmente, los catéteres deben ser removidos en pacientes con infección del túnel, sea por bacterias, micobacterias u hongos.

DISEÑO METODOLOGICO

Tipo de estudio:

Descriptivo, de corte transversal

Área de estudio:

Hospital Manuel de Jesús Rivera, ubicado en la ciudad de Managua, en el Departamento de Hemato-oncología.

Universo:

Pacientes ingresados al servicio de Hemato-Oncología en el periodo comprendido de 1° de Mayo 2013 al 31 Mayo 2014.

Muestra:

Estuvo constituida por ciento veinte niños y niñas ingresados por neutropenia febril ,40 fueron excluidos por no cumplir con criterios de inclusión.

Muestreo:

No probabilístico, por conveniencia.

Criterios de inclusión:

Todos los pacientes ingresados con neutropenia febril en el periodo a estudio con diagnostico oncológico establecido

Criterios de exclusión:

- ✓ Todos los pacientes ingresados con neutropenia febril en el periodo a estudio que no tenían aún diagnostico oncológico establecido.
- ✓ Pacientes con expedientes clínicos incompletos.

Técnica o instrumento de recolección de datos:

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de los pacientes ingresados por neutropenia febril en el periodo comprendido de 1° de mayo 2013 al 31 de mayo 2014.

Por medio de una ficha de recolección de datos validado se obtuvo información de los expedientes clínicos completos y del registro de hemocultivos del servicio de bacteriología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera

Fuente de información:

Secundaria mediante la revisión de expediente clínico y registros de hemocultivos del servicio de bacteriología.

Plan de tabulación:

Los datos obtenidos fueron digitados y procesados a través del programa Microsoft Excel versión 2010. La información obtenida se analizó a través de tablas de distribución de frecuencias y porcentajes.

Variables del estudio:

Objetivo 1: Caracterizar factores sociodemográficos en pacientes en estudios.

Edad

Sexo

Procedencia

Factor socioeconómico

Objetivo 2: Identificar la severidad de neutropenia febril en los pacientes en estudio

Severidad de neutropenia febril.

Objetivo 3: Describir el manejo antimicrobiano inicial.

Terapia antimicrobiana

Objetivo 4: Enumerar los tipos de infecciones asociadas a neutropenia febril en la población en estudio.

Infecciones asociadas

Objetivo 5: Identificar los principales gérmenes asociadas a infecciones en estos pacientes.

Gérmenes asociados

Objetivo 6: Conocer la evolución clínica de los pacientes ingresados con neutropenia febril en el periodo en estudio.

Evolución clínica

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Objetivo	Variable	Concepto	Indicador	Fuente de información
Caracterizar factores sociodemográficos en pacientes en estudios.	Edad	Tiempo de existencia transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta edad actual	Lactante menor (29 días-6 meses). Lactante mayor(>6 meses) Preescolar(3-6 años) Escolar (6-12 años) Adolescente (12-18 años)	Expediente clínico
	Sexo	División biológica del organismo	Masculino Femenino	Expediente clínico
	Procedencia	Origen, principio donde nace o se deriva una persona	Urbana Rural	Expediente clínico
	Ocupación del padre	Trabajo realizado a cambio de dinero	Agricultor Oficinista ninguno	Expediente clínico
Identificar la severidad de neutropenia febril en los pacientes en estudio	Grado de neutropenia	Valor de neutrófilo absoluto que puede aumentar la infección.	<100, Grado IV <500, Grado III 500-1000, Grado II	Expediente clínico
	Duración de neutropenia	El tiempo en que se presentó aumento de neutrófilo absoluto	>5 días <5 días	Expediente clínico

Describir el manejo antimicrobiano inicial.	Tratamiento de inicio	Esquema de tratamiento con que se inicio	Ceftriaxona+ Amikacina Ceftazidima+ Amikacina Triple esquema de antibiótico.	Expediente clínico
	Días de antibiótico	El tiempo en que se le administro tratamiento	<5 días >6 días ninguno	Expediente clínico
	Tiempo de administración de primera dosis de tratamiento	Tiempo que transcurrió desde su ingreso hasta la primera administración de su medicamento.	<60 minutos >60 minutos	Expediente clínico
	Cambio de antibiótico	Modificación del tratamiento inicial	Si No	Expediente clínico
Enumerar los tipos de infecciones asociadas a neutropenia febril en la población en estudio.	Comorbilidad	Presencia de uno o más trastornos o enfermedad además del trastorno primario.	Neumonía IVRS Mucositis Tiflitis Diarrea Estomatitis IVU Celulitis	Expediente clínico
Identificar los principales gérmenes asociadas a infecciones en estos pacientes.	Gérmenes asociados	Microorganismo asociado a una infección, encontrado en el hemocultivo al momento de su ingreso.	Ninguno E. coli Enterobacter gergoviae	Expediente clínico

<p>Conocer la evolución clínica de los pacientes ingresados con neutropenia febril en el periodo en estudio</p>	<p>Evolución clínica</p>	<p>Desenlace que presenta el paciente una vez transcurrido el tiempo de administración de medicamentos</p>	<p>Satisfactoria No satisfactoria</p>	<p>Expediente clínico y base de datos de bacteriología.</p>
---	--------------------------	--	---	---

RESULTADOS

Un total de 120 pacientes fueron ingresados en el servicio de Hemato Oncología del Hospital en el periodo de 1° mayo 2013 al 31 de mayo 2014 con diagnóstico de neutropenia febril, de estos se evaluaron 80 pacientes y se excluyeron 40 por encontrar datos incompletos en los expedientes clínicos.

En la población analizada se observa una mayor incidencia en la edad escolar (6 a 12 años) en un 40%, pre escolar 33%, adolescente 10% y lactante mayor 17%. (tabla #1)

El sexo predominante fue el femenino en 53% y masculino 47%. (Tabla # 2)

La procedencia urbana es del 66% y rural 34%. (Tabla#4)

La ocupación de los padres 55% eran amas de casa, 19% agricultor, 1% oficinista y 25% otro tipo de profesión, entre estas albañil y comerciante. (Tabla #3)

La severidad de la neutropenia con la que asistieron estos pacientes, fue 55% (entre 500-1000 neutrófilos absolutos) Grado II, 29% Grado III (menor de 500) y 16% Grado IV (menor de 100).La duración de la neutropenia fue en 89% mayor de 5 días. (Tabla#6).

El tratamiento empírico con el que se inició en un 40% de la población en estudio fue, ceftriaxona y Amikacina, 25% ceftazidima y Amikacina y triple esquema de antibiótico 23%. Un 13% se administró otro esquema. (Tabla #7)

La duración de administración de antibióticos en 88% fue mayor de 6 días y la primera dosis de antibiótico fue posterior a los 60 minutos en 76%. (Tabla#8 y#9)

Los principales focos infeccioso reportada como consecuencia de neutropenia febril fueron los procesos respiratorios, 54% neumonía y 15% infecciones de vías respiratorias superiores, luego tenemos las gastrointestinales; 10% diarrea, mucositis 9%, 5% tiflitis. 1% estomatitis.

Otros encontrados son candidiasis oral, osteomielitis, celulitis peri orbitaria, infección de vías urinarias. (Tabla #10)

El 99% egresaron vivos con problema resuelto, 1% abandono y 1% presentó una infección asociada; esta fue una infección asociada a la atención sanitaria por Pseudomona aeruginosa. La duración de la hospitalización en este caso fue de más de 30 días. (Tabla #14)

Discusión y análisis de resultados

En la población analizada se observa una mayor incidencia en la edad escolar (6 a 12 años) en un 40%, esto se ve influenciado por las edades en las cuales se diagnostican a los pacientes oncológicos, en la unidad en estudio el mayor porcentaje de los casos tienen el diagnóstico de LLA lo que concuerda las edades en cual es diagnosticada esta patología.

La mayoría eran de procedencia urbana y el 34% era rural esto condiciona que lleguen tarde desde el inicio de la fiebre, esto nos ayuda a valorar el tiempo en que tienen el acceso a la unidad de salud y así acortar o no retrasar la pronta administración de tratamiento. Sin embargo sería ideal que se tomara en cuenta el tiempo en llegar a la unidad, sin embargo en este trabajo fue difícil contar ya que las historias clínicas no aportan los datos de este.

La escolaridad de los padres fue un dato que se tuvo que excluir ya que no contamos con esta información en el expediente por lo que se tomó en cuenta la ocupación de los padres que nos permite orientarnos un poco, por lo que es importante tomar en cuenta en las historias clínicas.

La severidad de la neutropenia con la que asistieron estos pacientes, fue 55% Grado II (entre 500-1000 neutrófilos absolutos), 29% Grado III (menor de 500) y 7% grado IV (menor de 100); donde las bacteremias son frecuentes y la mortalidad es alta.

La duración de la neutropenia fue en 89% mayor de 5 días, lo que nos lleva a la aparición de nuevas infecciones bacterianas y fúngicas, así como un cuadro complicado. A mayor duración de neutropenia mayor severidad de complicaciones por ejemplo: estudio Homero Rendón García and cols. Criterios de Alto Riesgo en Neutropenia Febril de Niños con Leucemia Aguda Linfoblástica. Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2013; 30(1): 2-7. Mencionan la persistencia de neutropenia prolongada mayor a 5 días y el grado de la misma, son factores importantes implicados en la mortalidad de los casos. En este estudio evaluaron neutropenias severas en un 94% de los sujetos; el análisis multivariado de este estudio de los factores de riesgo en neutropenia con fiebre, por regresión logística, ajustado por el estatus de neutropenia prolongada > a 5 días y grado de neutropenia, demostró una predicción mayor de riesgo de prolongar el status de neutropenia en la presencia de comorbilidad severa.

Los factores de riesgo para neutropenia febril en forma habitual apoyan a la terapia empírica con antibióticos utilizada en los pacientes con cáncer en tratamiento, en quienes se sospecha una infección bacteriana invasiva y evolucionan con neutropenia febril, causante de morbi-mortalidad aproximadamente en un 20% en el paciente oncológico que es tratado con quimioterapia intensiva. La principal comorbilidad en el paciente con cáncer con neutropenia febril, está relacionada a los procesos infecciosos, las bacterias conforman 85-90% de los patógenos asociados con fiebre en pacientes neutropénicos, esto justifica la terapia empírica con antibióticos, en pacientes que inician con fiebre.

El tratamiento empírico con el que se inició en un 32% de la población en estudio fue, ceftriaxona y Amikacina, 20% ceftazidima y Amikacina y triple esquema de antibiótico 18%. Un 10% se administró otro esquema.

El esquema de antibiótico más utilizado fue ceftriaxona y Amikacina, que es el tratamiento protocolizado como tratamiento empírico.

Estudios controlados consideran apropiado utilizar monoterapia con antibióticos de amplio espectro en neutropenia febril, esto disminuye toxicidad y en algunos casos costos comparado con regímenes multidrogas; sin embargo; 20–30% de los pacientes requieren ajuste en el esquema antibiótico.

La duración de administración de antibióticos en 88% fue mayor de 6 días y la primera dosis de antibiótico fue posterior a los 60 minutos en 76%, en su mayoría se administraba de 2 a 4 horas posterior a su ingreso, incluso en uno de los pacientes se le administro antibiótico 12 horas posteriores. Estudios previos como el de Burry E y cols, "Identification of educational and infrastructural barriers to prompt antibiotic delivery in febrile neutropenia: a quality improvement initiative", *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Sep.; 59(3):43 han demostrado que esto es un factor importante que interviene en la recuperación y que exista progresión de infecciones, lo que pudimos observar en nuestros pacientes es que esto pudo influir en los días prolongados de antibióticos y al cambio de antibiótico que se dio en un 26%.

La principal comorbilidad infecciosa reportada como consecuencia de neutropenia febril fueron los procesos respiratorios.

Es frecuente en la comorbilidad infecciosa, exista una baja frecuencia de aislamiento microbiológico, que desfavorece la terapia antimicrobiana específica; por esto, estudios han evaluado diversos factores de riesgo que permitan evaluar el riesgo de infección severa. Estos factores de riesgo incrementan de complicaciones cuando se van adicionando, uno con otro.

En la literatura encontramos que en un 30% de los agentes infecciosos es por bacilos aerobios gram negativos y entre los más frecuentes esta Escherichia coli, Klebsiella Pneumoniae, Pseudomona aeruginosa, observándose incremento en Enterobacter. De los pacientes en estudios 96% de los hemocultivos no hubo crecimiento bacteriano, el 4% que se encontró positivo 3% fue Escherichia coli y 1 % Enterobacter gergoviae que coincide con la literatura.

La evolución clínica el 98% egresaron vivos con problema resuelto, 1% abandono y 1% presentó una infección asociada; esta fue una infección asociada a la atención sanitaria por Pseudomona aeruginosa. La duración de la hospitalización en este caso fue de más de 30 días.

Sin embargo a pesar que fue una evolución satisfactoria tenemos que tener presente que hubieron necesidad de cambios de antibióticos, en algunos pacientes se prolongó un poco más su estancia intrahospitalaria, lo cual se evitaría o se disminuiría si tomaremos en cuenta todos los factores de riesgo presente en los pacientes, uno de ellos sería asegurar la administración inmediata de tratamiento antibiótico empírico que como ya hemos visto, que en comparación a otras literaturas y este estudio, coincide con los agentes mas frecuentes.

CONCLUSIONES

1. El grupo etario de mayor incidencia es la edad escolar (6 a 12 años). El sexo predominante fue el femenino.
2. La severidad de la neutropenia fue en mayor porcentaje moderada o grado II (500-1000 neutrófilos absolutos), con duración de más de 6 días.
3. La duración de administración de primera dosis de antibiótico fue mayor de 60 minutos, en 76 %, lo que pudo influir a la recuperación más larga y en alguno de los casos la infección agregada. El esquema de antibiótico más utilizado fue ceftriaxona y Amikacina, que es el tratamiento protocolizado como tratamiento empírico.
4. Las principales infecciones asociadas fueron los procesos respiratorios, 54% neumonía y 15% vías respiratorias superiores.
5. Entre los agentes que se encuentran son los bacilos aerobios gram negativos, particularmente E coli.
6. La evolución clínica en la mayoría de los pacientes fue satisfactoria 99% egresados vivos, sin embargo estos tuvieron una estancia prolongada, que amerito en un 26% el cambio de antibiótico, 1% presento una infección asociada a la atención sanitaria.

Recomendaciones

1. Se recomienda concientizar a todo el personal tanto médico, como enfermería, farmacia y monodosis sobre la importancia de la administración oportuna de medicamento ya que ayuda a disminuir la comorbilidad de estos pacientes, y por otro lado también disminuye los costos por que no hay una prolongada estancia intrahospitalaria.
2. Promover al personal médico la realización de estudios prospectivos que permitan valorar mejor las barreras que retrasan la administración oportuna del antibiótico en estos pacientes y así poder elaborar guías para mejorar el manejo.
3. Identificar mejor a los niños con neutropenia, al llegar a la emergencia, para evitar que permanezcan mucho tiempo en el área de espera, aumentando los riesgos de coinfectarse, agilizar los exámenes para tener una evaluación completa.
4. Garantizar por parte del personal médico la indicación inmediata del antibiótico, ya que si se indica horario así es cumplido por enfermería y esta podría ser uno de los factores que influyen en su retraso y con ello la estancia prolongada de estos pacientes.
5. Realizar historias clínicas más completas dirigida a la identificación de los factores de riesgos de estos pacientes como el tiempo que se tomó al llegar a unidad de salud desde que inicio fiebre, así como la escolaridad de los padres

BIBLIOGRAFIA

1. Báez Lacayo Luis Fulgencio, "Normas de Hemato-oncología", 1ª ed. Managua: Nuevo Amanecer, 2007, pag 185-192.
2. Burry E y cols, "Identification of educational and infrastructural barriers to prompt antibiotic delivery in febrile neutropenia: a quality improvement initiative", Pediatr Blood Cancer. 2012 Sep; 59(3):431-5.
3. Gavidia Ronald y cols, "Low Socioeconomic Status Is Associated with Prolonged Times to Assessment and Treatment, Sepsis and Infectious Death in Pediatric Fever in El Salvador", Delays and Infectious Deaths, August 2012, Volume 7, Issue 8, e43639.
4. Paganini Hugo y Cols, "Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica", Rev Soc Bol Ped 2011; 50 (2): 79-111
5. Dufort Gustavo y Álvarez, "Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril", Archivos de Pediatría del Uruguay 2009; 80 (1).
6. Comité Nacional de Infectología Pediátrica, "Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril", Arch Argent Pediatr 2010; 108(2):e47-e70.
7. Talcott J, Siegel R, Finberg R, et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two center validation of a prediction rule. Journal of Clinical Oncology. 1992; 10(2): 316-22.
8. Ammann R, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, Ozsahin H, Kontny U, Kuhne T, Popovic M, Luthy A, and Aebi C, Predicting Adverse Events in Children with Fever and Chemotherapy-Induced Neutropenia: The Prospective Multicenter SPOG 2003 FN Study. 2010; 28(12): 2008-14.
9. Santolaya AM, Álvarez A, Becker J, Cofré, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer neutropenia and fever. Journal of clinical oncology. 2001; 19(14): 3415-21.
10. María José Rocha S, Manejo de la neutropenia febril en pacientes ingresados en el periodo del 17 de septiembre-17 de octubre del 2002 en el servicio de Hemato-oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.

11. Homero Rendón García and cols. Criterios de Alto Riesgo en Neutropenia Febril de Niños con Leucemia Aguda Linfoblástica. Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2013; 30(1): 2-7.
12. Sierrasesúmaga L, Antillón Klussman. Tratado de Oncología Pediátrica. Enfermedades malignas del niño y del adolescente. Pearson educación, S.A. Madrid 2006: 755-80.
13. Valle P, Land M, Santoro G. Predictive model for the length of hospital stay of children with hematologic malignancies, neutropenia, and presumed infection. Journal Pediatric Hematology Oncology. 2004; 26(12): 813-6.
14. Wiley J, Smith N, Leventhal B, et al. Invasive fungal disease in pediatric acute leukemia patients with fever and neutropenia during chemotherapy: A multivariate analysis of risk factors. Journal of clinical oncology. 1990; 8(2): 280-6.
15. Hakim H, Flynn P, Knapp K. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. Journal Pediatric Hematology Oncology. 2009; 31(9): 623-9.
16. Alexander S, Wade K, Hibberd P, et al. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. Journal of Pediatric Hematology Oncology. 2002; 24(1): 38-42.
17. Hughes W, Armstrong D, Bodey G, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. 2002; 34: 730-51.
18. Porto P, Braga K, De Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. Journal Pediatric Hematology Oncology. 2006; 28(10): 665-70.
19. Talcott J, Siegel R, Finberg R, et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. Journal of Clinical Oncology. 1992; 10(2): 316-22.
20. Ammann R, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, Ozsahin H, Kontny U, Kuhne T, Popovic M, Luthy A, and Aebi C, Predicting Adverse Events in Children with Fever and Chemotherapy-Induced Neutropenia: The Prospective Multicenter SPOG 2003 FN Study. 2010; 28(12): 2008-14.
21. Santolaya AM, Alvarez A, Becker J. Cofré, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with

AneXos

Pacientes Neutropenicos Febriles ingresados en Hemato- Oncologia de 1º mayo 2013- 31 de Mayo 2014

I. Datos Generales

Nombre	Fecha y hora ingreso al hospital
Nº de expediente	Sexo
Edad	Diagnóstico oncológico
Procedencia	Ocupación de los padres

II. Severidad de Neutropenia

Neutropenia si--- no--- CAN <100----- fecha al inicio-----duración-----
CAN<500-----Fecha de inicio-----duración-----
CAN 501-1000-----Fecha de inicio-----duración-----

III. Tratamiento utilizado

Esquema utilizado
Fecha y hora de inicio
Días utilizados
Modificación de antibiótico: si----no---- Cual-----

IV. Infecciones asociadas.

V. Gérmenes encontrados.

VI. Condición de egreso del paciente del paciente

Alta	Fallecido
Abandono	Infección asociada

Tabla # 1

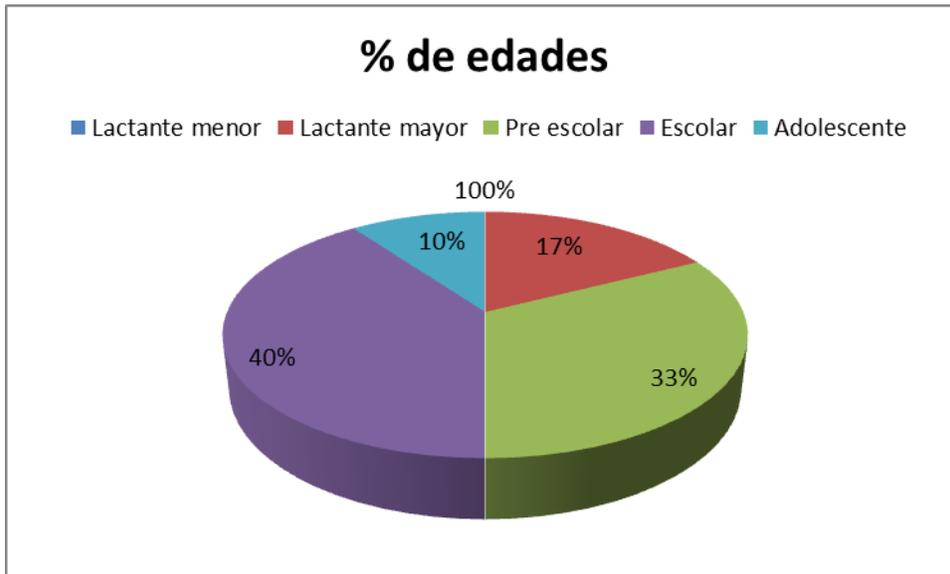
Edad de los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.

Edad del paciente	Frecuencia	% de edades
Lactante menor	0	0%
Lactante mayor	14	18%
Pre escolar	26	33%
Escolar	32	40%
Adolescente	8	10%
Total	80	100%

Fuente: Expediente Clínicos

Grafico # 1

Edad de los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.



Fuente: Expediente Clínicos

Tabla #2:

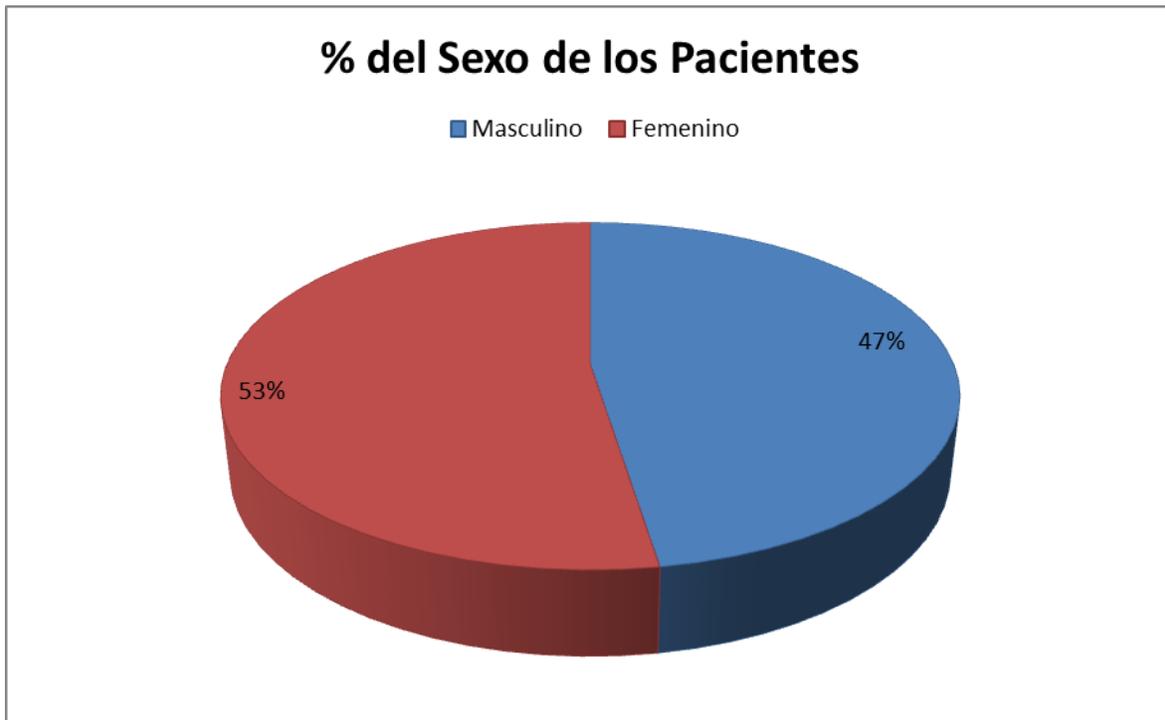
Caracterización del sexo de los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.

Sexo del Paciente	Frecuencia	% del Sexo de los Pacientes
Masculino	38	48%
Femenino	42	53%
Total	80	100%

Fuente: Expediente Clínicos

Grafica #2

Caracterización del sexo de los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.



Fuente: Expediente Clínicos

Tabla #3

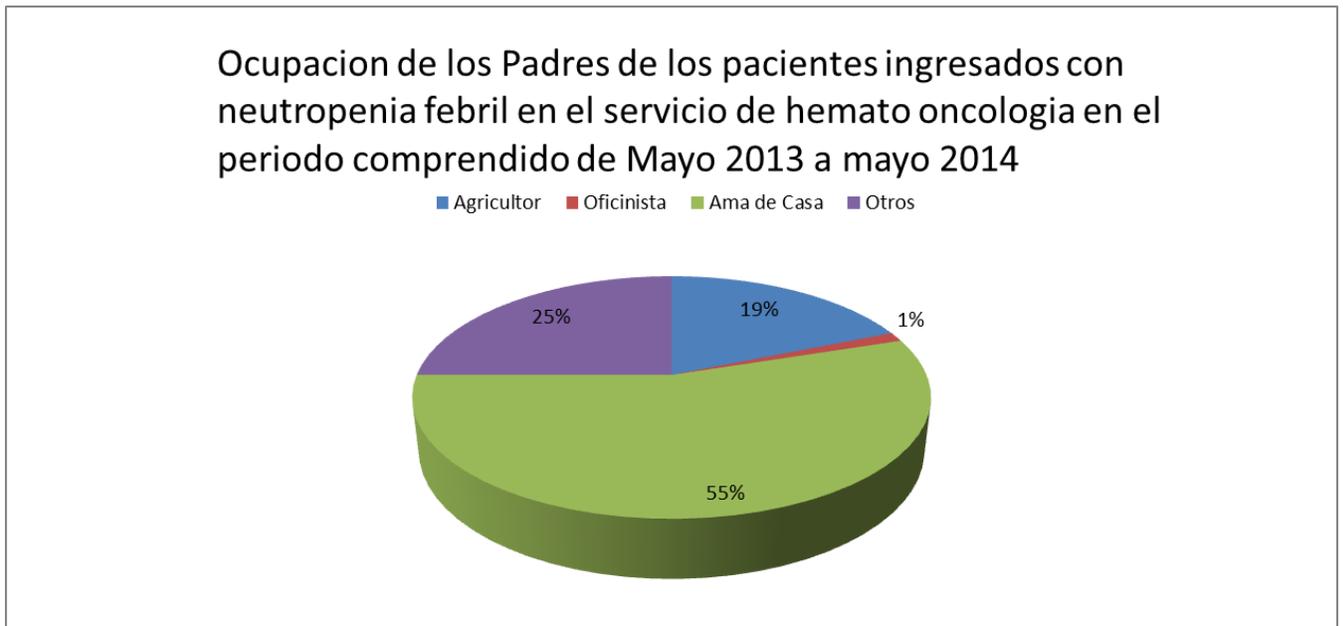
Ocupación de los Padres de los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.

Ocupacion	Frecuencia	% de Ocupacion
Agricultor	15	19%
Oficinista	1	1%
Ama de Casa	44	55%
Otros	20	25%
Total	80	100%

Fuente: Expediente Clínicos

Grafica#3

Ocupación de los Padres de los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.



Fuente: Expediente Clínicos

Tabla # 4

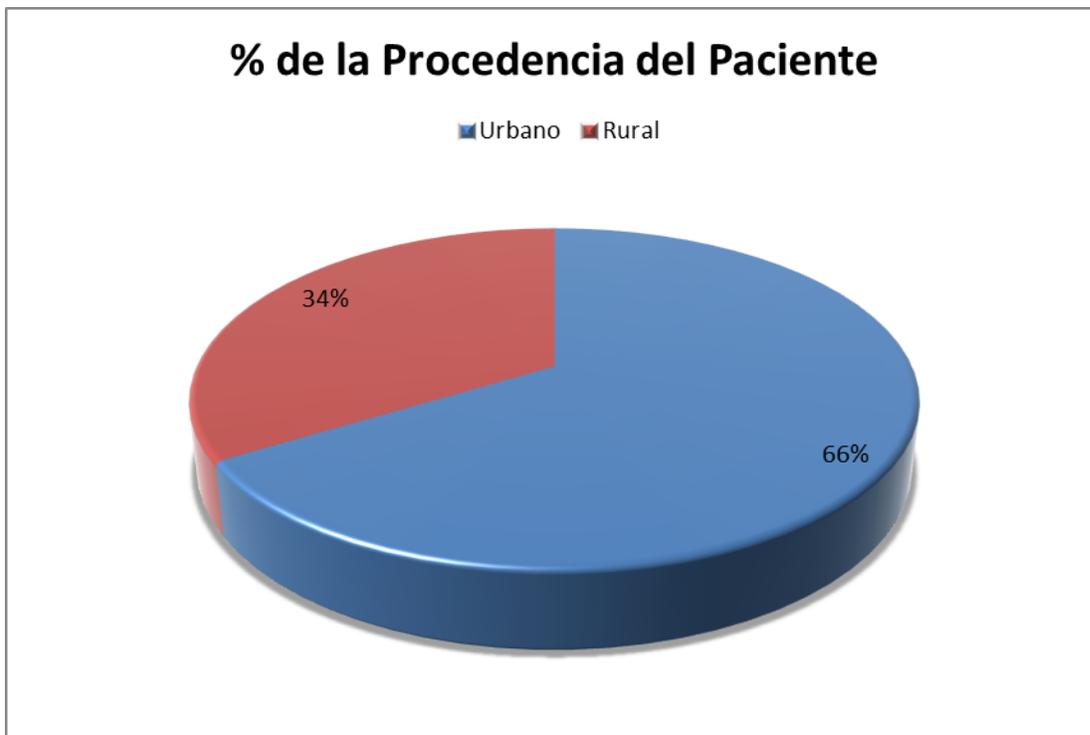
Procedencia de los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.

Procedencia del Paciente	Frecuencia	% de la Procedencia
Urbano	53	66%
Rural	27	34%
Total	80	100%

Fuente: Expediente Clínicos

Grafica # 4

Procedencia de los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.



Fuente: Expediente Clínicos

Tabla # 5

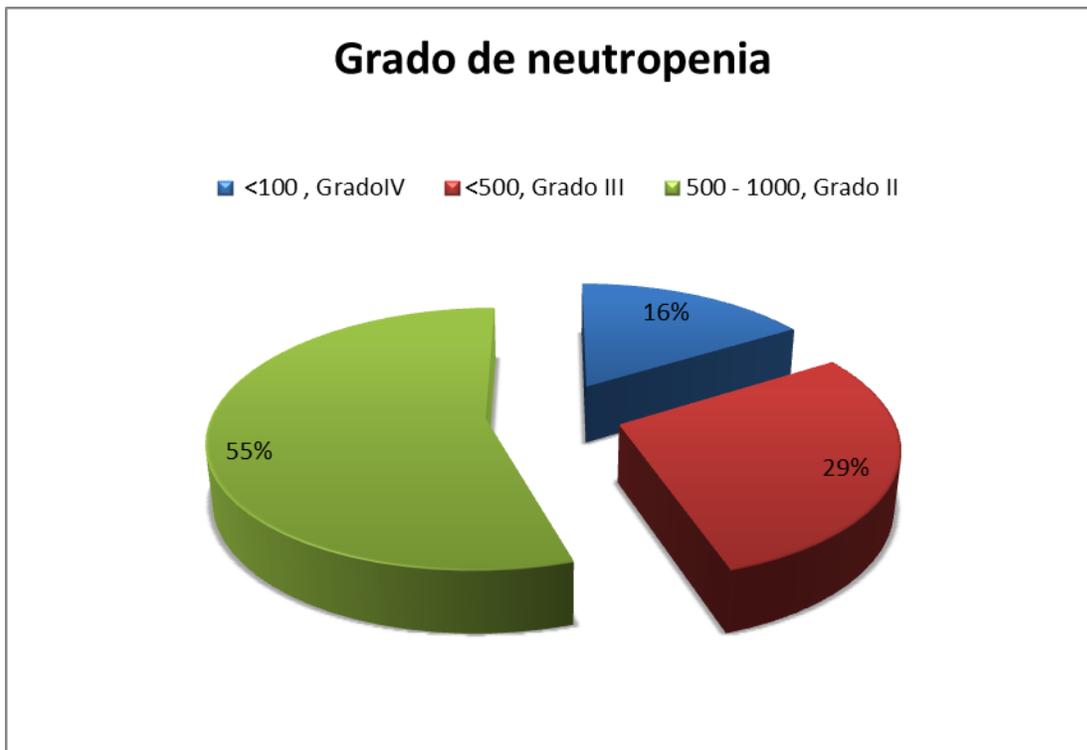
Grado de Neutropenia de los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.

Grado de Neutropenia	Frecuencia	% de Grado de Neutropenia
<100 , GradoIV	13	16%
<500, Grado III	23	29%
500 - 1000, Grado II	44	55%
Total	80	100%

Fuente: Expediente Clínicos

Grafica # 5

Grado de Neutropenia de los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.



Fuente: Expediente Clínicos

Tabla # 6

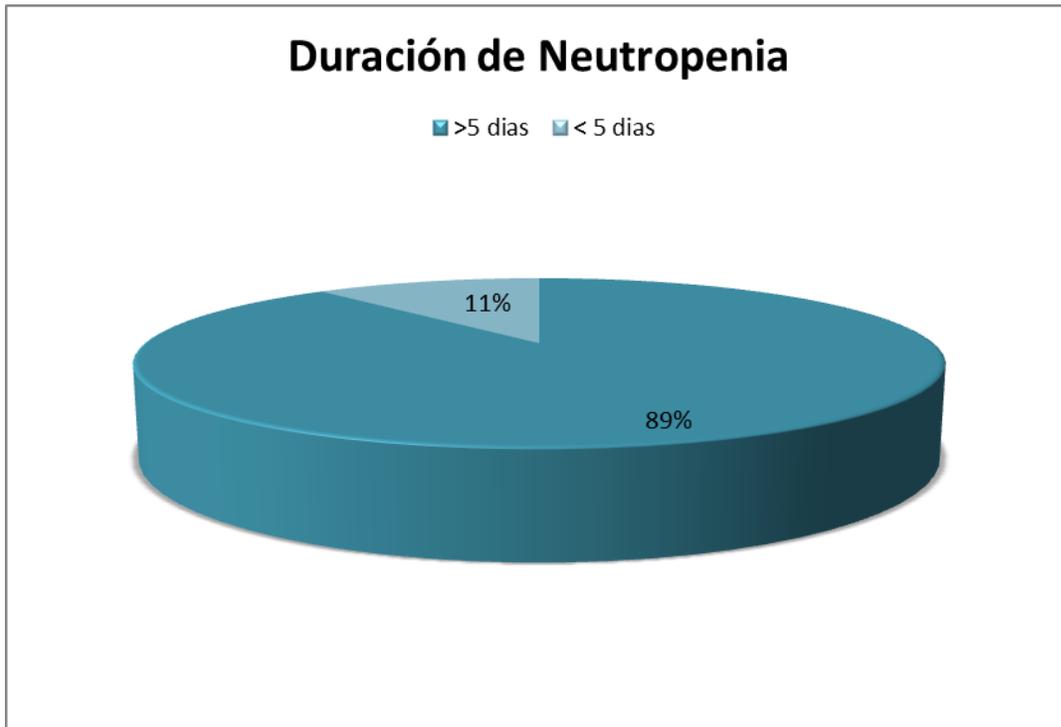
Duración de la Neutropenia de los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.

Duración de la neutropenia	Frecuencia	% duración de neutropenia
>5 días	71	89%
< 5 días	9	11%
Total	80	100%

Fuente: Expediente Clínicos

Grafica #6

Duración de la Neutropenia de los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.



Fuente: Expediente Clínicos

Tabla # 7

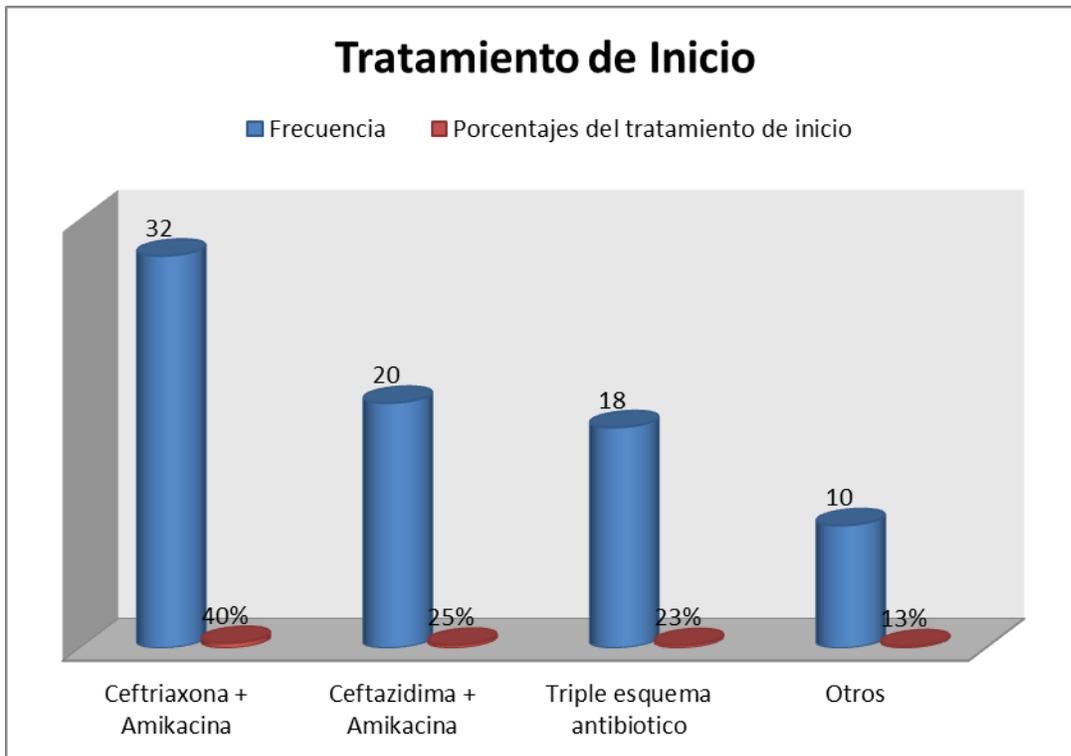
Tratamiento de inicio de los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.

Tratamiento de inicio	Frecuencia	Porcentajes del tratamiento de inicio
Ceftriaxona + Amikacina	32	40%
Ceftazidima + Amikacina	20	25%
Triple esquema antibiotico	18	23%
Otros	10	13%
Total	80	100%

Fuente: Expediente Clínicos

Grafica # 7

Tratamiento de inicio de los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.



Fuente: Expediente Clínicos

Tabla # 8

Días de antibióticos en los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.

Dias de antibiotico	Frecuencia	Porcentaje
<6 Dias	10	13%
>6 Dias	70	88%
Total	80	100%

Fuente: Expediente Clínicos

Grafica # 8

Días de antibióticos en los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.



Fuente: Expediente Clínicos

Tabla #9

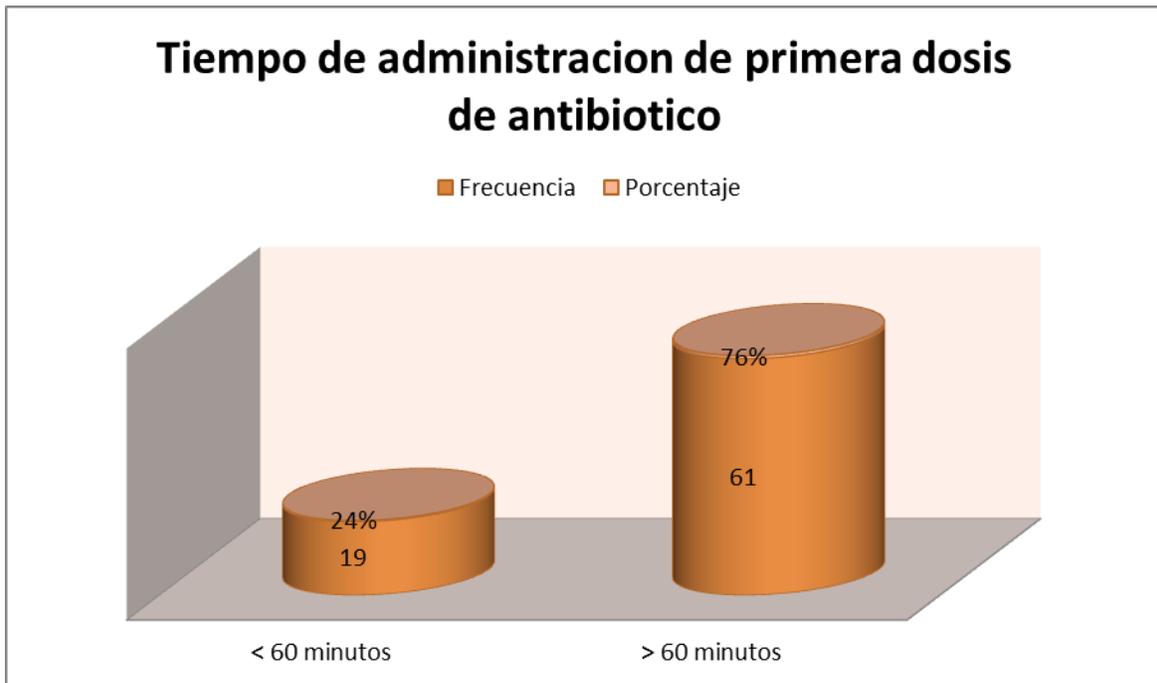
Tiempo de administración de la primera dosis de antibiótico en los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.

Tiempo de primera dosis de antibiotico	Frecuencia	Porcentaje
< 60 minutos	19	24%
> 60 minutos	61	76%
Total	80	100%

Fuente: Expediente Clínicos

Grafica # 9

Tiempo de administración de la primera dosis de antibiótico en los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.



Fuente: Expediente Clínicos

Tabla # 10

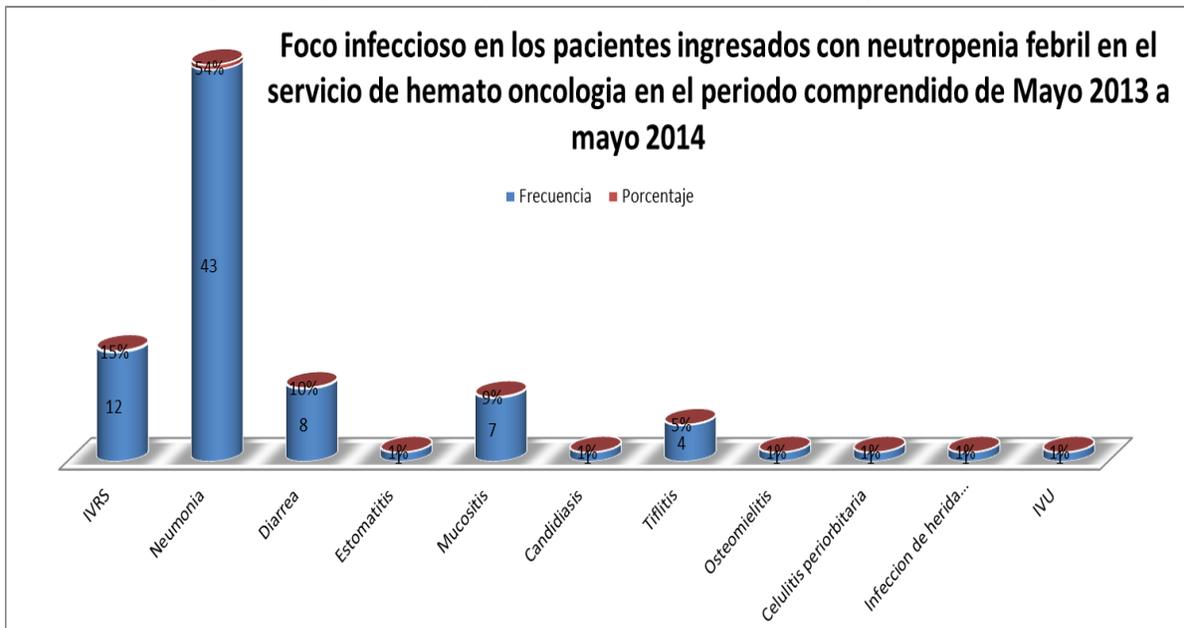
Foco Infeccioso en los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.

Comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje
IVRS	12	15%
Neumonia	43	54%
Diarrea	8	10%
Estomatitis	1	1%
Mucositis	7	9%
Candidiasis	1	1%
Tiflitis	4	5%
Osteomielitis	1	1%
Celulitis periorbitaria	1	1%
Infeccion de herida quirurgica	1	1%
IVU	1	1%
Total	80	100%

Fuente: Expediente Clínicos

Grafica#10

Foco Infeccioso en los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.



Fuente: Expediente Clínicos

Tabla #11

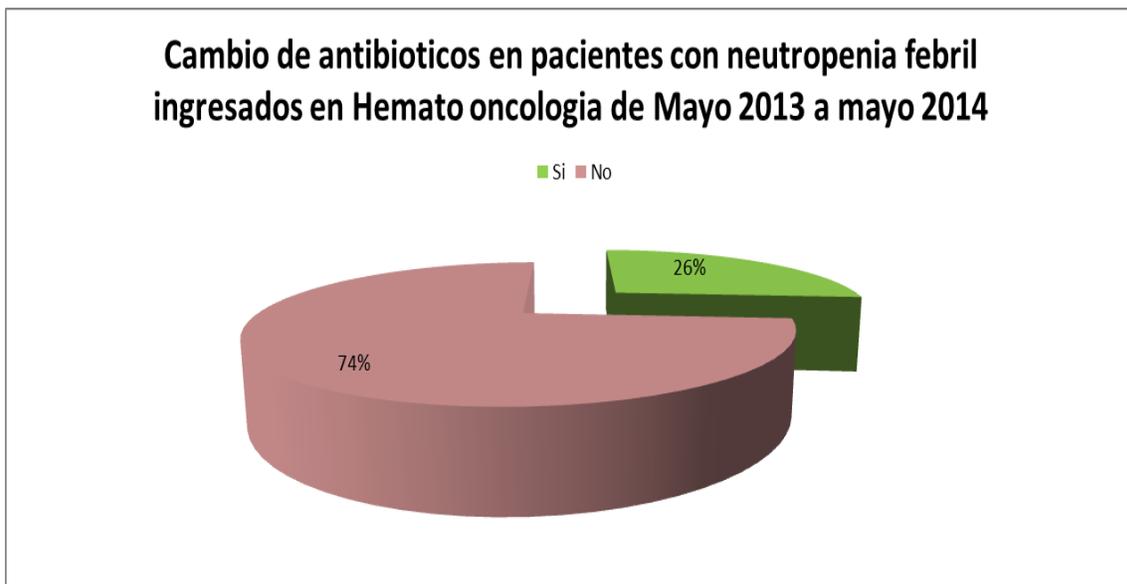
Cambio de antibiótico en los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.

Cambio de antibiotico	Frecuencia	Porcentaje
Si	21	26%
No	59	74%
Total	80	100%

Fuente: Expediente Clínicos

Grafica # 11

Cambio de antibiótico en los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.



Fuente: Expediente Clínicos

Tabla #12

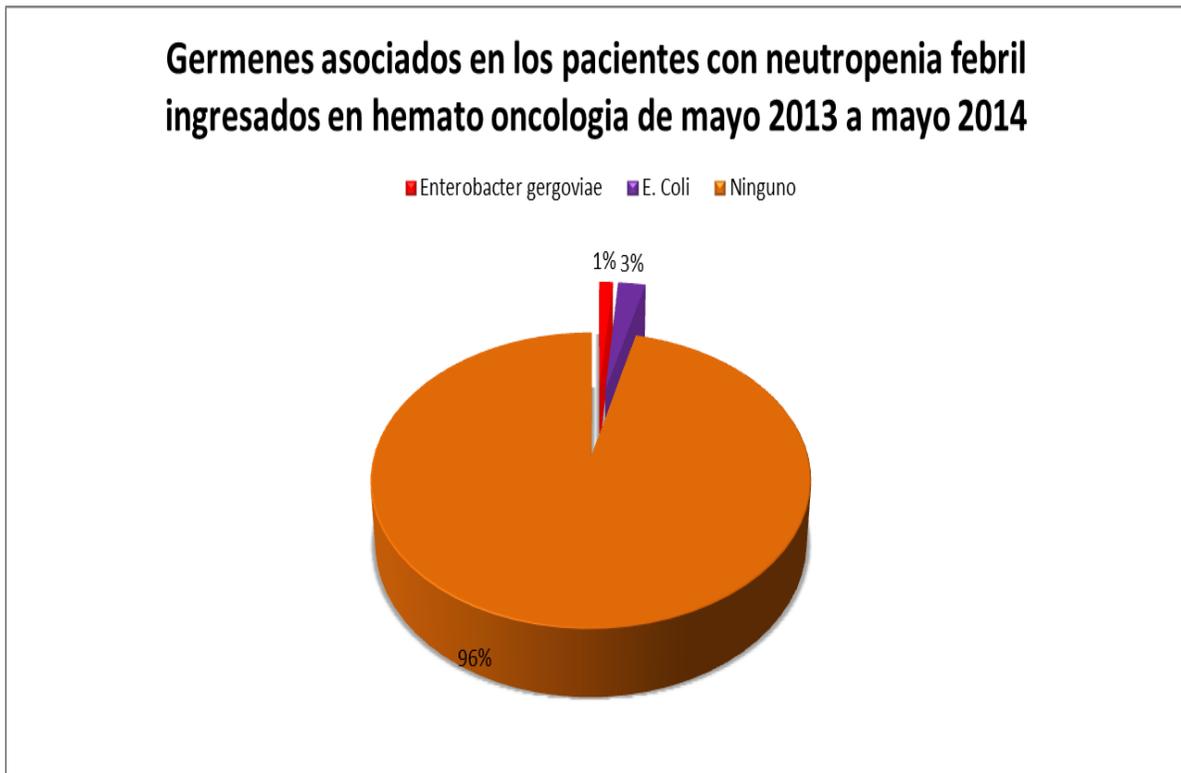
Gérmenes asociados en los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.

Germenes asociados	Frecuencia	Porcentaje
Enterobacter gergoviae	1	1%
E. Coli	2	3%
Ninguno	77	96%
Total	80	100%

Fuente: Expediente Clínicos

Grafica # 12

Gérmenes asociados en los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.



Fuente: Expediente Clínicos

Tabla #13

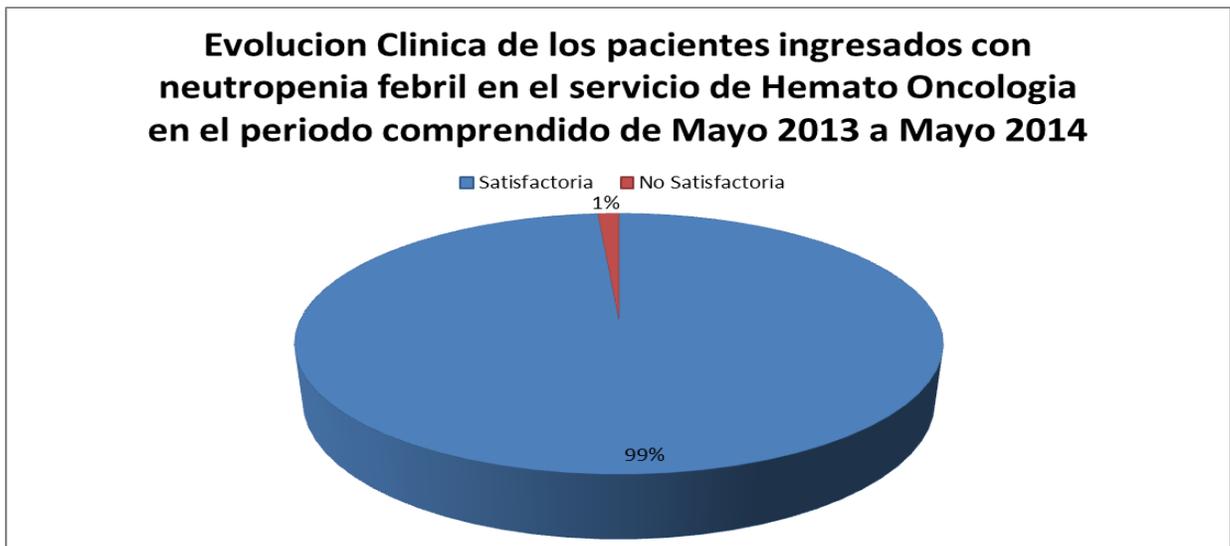
Evolución clínica de los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.

Evolución Clínica	Frecuencia	Porcentaje
Satisfactoria	79	99%
No Satisfactoria	1	1%
Total	80	100%

Fuente: Expediente Clínicos

Grafica # 13

Evolución clínica de los pacientes ingresados con neutropenia febril en el servicio de Hemato oncología en el periodo comprendido de Mayo 2013 a mayo 2014.



Fuente: Expediente Clínicos

Tabla#14

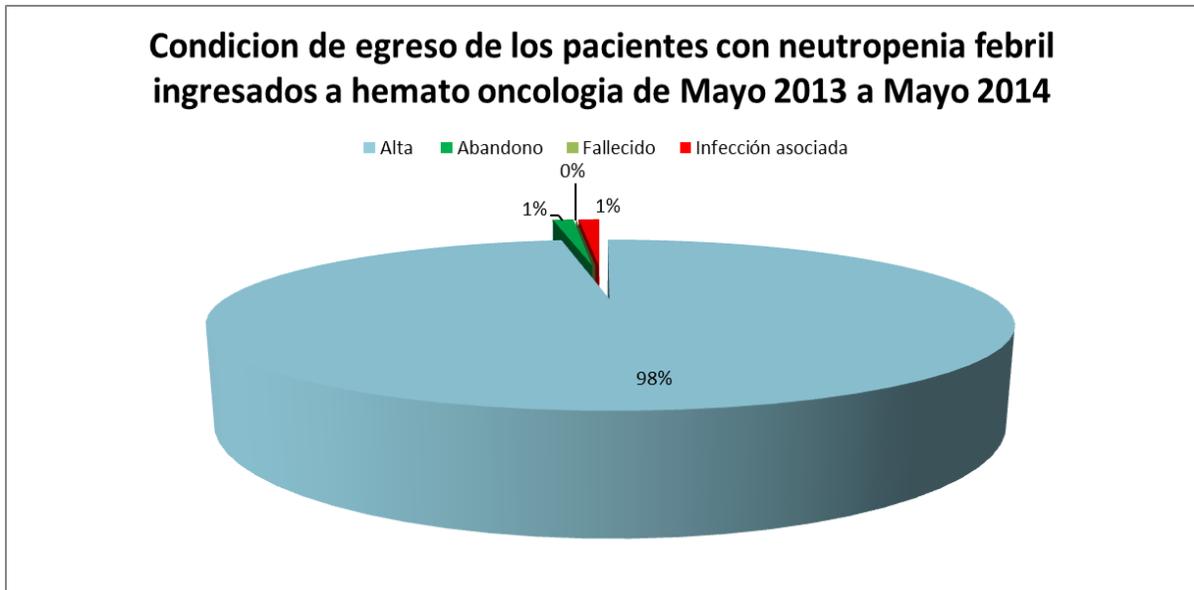
Condición de egreso de los pacientes con neutropenia febril ingresados a Hemato oncología de Mayo 2013 a Mayo 2014

Condicion de egreso	Frecuencia	Porcentaje
Alta	78	98%
Abandono	1	1%
Fallecido	0	0%
Infección asociada	1	1%
Total	80	100%

Fuente: Expediente clínico

Grafica # 14

Condición de egreso de los pacientes con neutropenia febril ingresados a Hemato oncología de Mayo 2013 a Mayo 2014



Fuente: Expediente Clínico