



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**

HOSPITAL DEL NIÑO DIF

TEMA:

CHOQUE SÉPTICO COMO PRINCIPAL COMPLICACIÓN, ASOCIADA A LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS ACORDE A LA EPIDEMIOLOGÍA ETIOLÓGICA INSTITUCIONAL DURANTE LA PRIMERA HORA DE INICIADO EL EVENTO INFECCIOSO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO CON FIEBRE Y NEUTROPENIA.

QUE PRESENTA LA MÉDICO CIRUJANO

DRA. JANETH CANO GUTIÉRREZ

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN

PEDIATRÍA MÉDICA

DR. ARTURO OROZCO FABRE
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL DEL NIÑO DIF

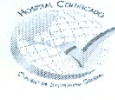
DRA. BEATRÍZ ADRIANA SÁNCHEZ
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA, ASESOR DE TESIS

DRA. MARÍA DEL CARMEN ALEJANDRA HERNANDEZ CERUELOS
DOCTORA EN CIENCIAS, ASESOR DE TESIS

DR. SERGIO MUÑOZ JUÁREZ
DOCTOR EN CIENCIAS, ASESOR DE TESIS

DR. ALBERTO VIZUETH MARTÍNEZ
JEFE DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF
ASESOR METODOLÓGICO

PERÍODO DE LA ESPECIALIDAD
2015 – 2018



De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión la tesis titulada

CHOQUE SÉPTICO COMO PRINCIPAL COMPLICACIÓN, ASOCIADA AL TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON CÁNCER, FIEBRE Y NEUTROPENIA EN RELACIÓN A LA PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN BACTERIANA INVASIVA (IBI).

Para obtener el diploma de especialista en pediatría médica, que sustenta como médico cirujano

CANO GUTIÉRREZ JANETH

PACHUCA DE SOTO HIDALGO ENERO 2018

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIAN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD UAEH

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA DEL ICSA

M.C. ESP. DULCE CAROLINA GONZÁLEZ CARRERA
COORDINADOR DE POSGRADO DE MEDICINA

DRA. MARÍA DEL CARMEN ALEJANDRA HERNÁNDEZ CERUELOS
DOCTORA EN CIENCIAS, ASESOR DE TESIS

DR. SERGIO MUÑOZ JUÁREZ
DOCTOR EN CIENCIAS, ASESOR DE TESIS

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

DRA. GEORGINA ROMO HERNANDEZ
DIRECTORA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

DR. ARTURO OROZCO FABRE
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF

DR. ALBERTO VIZUETH MARTÍNEZ
MAESTRO EN ADMINISTRACIÓN DE LOS SERVICIOS DE SALUD

DRA. BEATRÍZ ADRIANA SÁNCHEZ
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA, ASESOR DE TESIS

DRA. ALICIA HERNÁNDEZ JIMENEZ
MÉDICO PEDIÁTRA
CATEDRÁTICA TITULAR DEL PROGRAMA



CHOQUE SÉPTICO COMO PRINCIPAL COMPLICACIÓN, ASOCIADA A LA ADMINISTRACION DE ANTIBIÓTICOS ACORDE A LA EPIDEMIOLOGÍA ETIOLÓGICA INSTITUCIONAL DURANTE LA PRIMERA HORA DE INICIADO EL EVENTO INFECCIOSO EN EL PACIENTE ONCOLOGICO CON FIEBRE Y NEUTROPENIA.



ÍNDICE

Presentación	1
Abreviaturas	5
Resumen	6
Marco Teórico	7
Planteamiento del problema	23
Pregunta de investigación	25
Hipótesis	26
Objetivos	27
Justificación	28
Material y métodos	30
Tipo de estudio	30
Población de estudio	30
Criterios de selección	31
Método de recolección	32
Procesamiento y análisis de datos	32
Consideraciones éticas	33
Resultados	35
Discusión	47
Conclusiones	50
Bibliografía	51
Anexos	55



ABREVIATURAS

CENSIA	Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia
FPGC	Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos
FN	Neutropenia febril
RAN	Recuento absoluto de neutrófilos
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
IDSA	Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas
PCR	Proteína C reactiva
IBI	Infección bacteriana invasiva
CVC	Catéter venoso central
IL	Interleucina
TC	Tomografía computarizada
TAA	Tiempo para la administración de los antibióticos
SAMR	<i>Staphylococcus aureus metilicino resistente</i>
BLEE	Espectro extendido β -lactamasa
MDR	Multidroga resistente
HIM	Hospital Infantil de México



RESUMEN

Introducción: Las infecciones en pacientes con neutropenia febril son la complicación más frecuente. El tiempo de administración de antibióticos es el factor más importante para la supervivencia, la mortalidad aumenta 7,6% con cada hora de retraso. **Objetivo:** evaluar la asociación entre choque séptico y el tiempo de administración de antibióticos acordes a la epidemiología etiológica institucional. **Material y métodos:** se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y longitudinal para determinar el tiempo de administración de antibióticos y su asociación con el desarrollo de choque séptico, se incluyeron a los pacientes del Hospital del Niño DIF que presentaron evento de fiebre y neutropenia con cultivos positivos, en el período comprendido del 1o de enero 2014 al 31 de diciembre 2016. Se generó una base de datos para su análisis estadístico con medidas de tendencia central. **Resultados:** se analizaron 120 eventos infecciosos en 80 pacientes; 77% fueron de alto riesgo; los patógenos más frecuentes fueron los bacilos Gram negativos (61%) con resistencia a cefalosporinas; el 85% presentó retraso en la administración de antibióticos; 66% presentó choque séptico, 21% requirió terapia intensiva y 24% falleció. **Discusión:** los pacientes de alto riesgo para IBI que presentaron un retraso en la administración de antibióticos, independientemente del esquema utilizado, desarrollaron choque séptico. **Conclusiones:** es importante contar con guías de abordaje para los eventos de fiebre y neutropenia apegados a la epidemiología institucional y garantizar la administración de antibióticos dentro de los primeros 60 minutos de iniciado el evento infeccioso,

Palabras clave: retardo, choque séptico, alto riesgo, antibiótico, neutropenia febril.

MARCO TEÓRICO

PANORAMA

El cáncer infantil en México es un problema de salud pública, al ser la principal causa de muerte por enfermedad entre los 5 y 14 años de edad, cobrando más de 2,000 vidas anuales. Se estima, que cada año se diagnostican alrededor de 5,000 casos nuevos de cáncer en personas menores de 18 años, con una incidencia acumulada para los años 2008 a 2013 de 9.4 por cada 100,000 habitantes afiliados al seguro popular, con una prevalencia aproximada para la enfermedad de este grupo de edad de 18,000 casos anuales¹. Los cánceres más comunes son: leucemia, tumores del cerebro y otros tumores del sistema nervioso central, linfomas, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, tumor de Wilms, cáncer de hueso y en células germinales (testículo y ovario)¹.

Tasa de morbilidad hospitalaria en población de 0 a 19 años por principales tumores malignos, según grupo quinquenal de edad para cada sexo				
2013				
Por cada 100 mil habitantes para cada grupo de edad				
Tumores malignos	Grupo de edad			
	0 a 4	5 a 9	10 a 14	15 a 19
Hombres				
Órganos hematopoyéticos	51.56	75.33	56.28	36.15
Tejido linfático y afines	4.44	10.03	10.11	9.34
Encéfalo y otras partes de sistema nervioso central	4.84	8.71	6.35	3.54
Hueso y de los cartílagos articulares	1.36	4.44	8.54	8.22
Células germinales (testículos)	2.38	0.40	0.87	12.09
Vías urinarias	3.73	1.45	0.42	0.41
Mujeres				
Órganos hematopoyéticos	45.89	71.76	47.95	24.44
Tejido linfático y afines	1.68	4.52	6.02	5.35
Encéfalo y otras partes de Sistema Nervioso Central	4.01	6.83	4.90	1.51
Hueso y de los cartílagos articulares	0.94	2.26	8.20	4.98
Células germinales (ovario)	0.41	0.91	1.93	4.43
Vías urinarias	3.75	2.91	0.72	0.20

Nota: Se utilizó la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10), códigos: C40-C41, C62, C64-C68, C70-C72, C81-C96.

Fuente: SSA (2015). *Base de Egresos Hospitalarios 2013*; y CONAPO (2015). *Proyecciones de la Población 2010-2050*. Procesó INEGI.

En México, de acuerdo con los registros del CENSA, la supervivencia global estimada a 5 años para todos los tipos de cáncer en menores de edad es del 56%, encontrándose por debajo de los estándares encontrados en países desarrollados, donde se espera que el 80% de los pacientes se curen, esto debido a diagnósticos tardíos¹. Los tumores malignos se mantienen como la tercera causa de mortalidad en la etapa escolar y en la etapa preescolar de ocupar el 5to lugar en el año 2000 ocupó el 3er lugar en el año 2011².

PRINCIPALES CAUSAS DE MORTALIDAD PREESCOLAR (1 A 4 AÑOS), 2000-2011

CAUSA	2000			2011		
	ORDEN	DEF.	TASA*	ORDEN	DEF.	TASA*
Accidentes	1	1,641	18.1	1	1,338	17.8
Anomalías Congénitas	2	856	9.4	2	886	11.8
Tumores Malignos	5	469	5.2	3	457	6.1
Neumonía e Influenza	4	552	6.1	4	392	5.2
Enfermedades Infecciosas Intestinales	3	689	7.6	5	294	3.9
Deficiencias de la Nutrición	6	409	4.5	6	193	2.6
Septicemia	8	149	1.6	7	143	1.9
Enfermedades del Corazón	11	101	1.1	8	126	1.7
Parálisis Cerebral	9	118	1.3	9	115	1.5
Epilepsia	14	84	0.9	10	109	1.4
Otras Causas	-	1,895	20.9	-	1,629	21.6
Total	-	6,963	76.6	-	5,682	75.4

FUENTE: - Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos defunciones 1979- 2012. Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). Secretaría de Salud.
* Tasa por 100,000 nacimientos estimados

PRINCIPALES CAUSAS DE MORTALIDAD ESCOLAR (5 A 14 AÑOS), 2000-2011

CAUSA	2000			2011		
	ORDEN	DEF.	TASA*	ORDEN	DEF.	TASA*
Accidentes	1	2,374	10.7	1	1,610	7.8
Tumores Malignos	2	1,102	5.0	2	1,015	4.9
Anomalías Congénitas	3	478	2.2	3	380	1.8
Agresiones (Homicidios)	4	290	1.3	4	330	1.6
Parálisis Cerebral	5	237	1.1	5	297	1.4
Suicidios	11	118	0.5	6	249	1.2
Enfermedades del Corazón	10	142	0.6	7	192	0.9
Neumonía e Influenza	7	185	0.8	8	160	0.8
Deficiencias de la Nutrición	9	146	0.7	9	120	0.6
Enfermedades Infecciosas Intestinales	8	166	0.7	10	108	0.5
Otras Causas	-	1,937	8.7	-	1,836	8.9
Total	-	7,175	32.4	-	6,297	30.5

FUENTE: - Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos defunciones 1979- 2012. Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). Secretaría de Salud.
* Tasa por 100,000 nacimientos estimados



En el Estado de Hidalgo, la institución que atiende los casos de cáncer en la infancia a través del FPGC es el Hospital del Niño DIF Hidalgo, a través del cual se reportan 667 casos de cáncer del 2005 al 2016 de los cuales 47% corresponden a leucemias y 53% a tumores sólidos, presentándose el mayor número de casos en la etapa preescolar (1 a 4 años). Los tres tipos de cáncer que más se financian en los menores de 18 años son leucemia (52%), neoplasias de células germinales (6%) y sarcoma de tejidos blandos (5%). En cuanto a las defunciones, se tiene registro de 272 casos de los cuales 49.2% corresponden a leucemias y 50.8% a tumores sólidos siendo más afectada la población adolescente³.

FIEBRE Y NEUTROPENIA

La neutropenia febril puede representar el único signo de infección grave en pacientes con cáncer, ya que los síntomas y signos de la inflamación suelen estar atenuados debido a un RAN reducido, por lo tanto, debe ser manejada como una emergencia médica.

La frecuente necesidad de colocar catéteres venosos centrales en asociación con el daño a la mucosa gastrointestinal causado por agentes anticancerígenos proporciona un portal de entrada para las bacterias patógenas, que a su vez predisponen a los pacientes a la bacteriemia, este hecho, en asociación con una respuesta del huésped a la infección afectada debido a la neutropenia y la disminución de la inmunidad celular secundaria a la quimioterapia intensiva, conduce a un mayor riesgo de infecciones graves en el pacientes con cáncer⁴. Se estima que un niño con LLA que recibe tratamiento quimioterápico presenta alrededor de seis episodios de NF en promedio durante dos años².

La IDSA define a la “**Fiebre** como una sola medición oral de la temperatura > 38.3°C (101°F) o una temperatura de > 38.0°C (100.4°F) sostenida durante un período de 1 hora”⁵ y considera como “**Neutropenia** al RAN menor de 500 células/mm³ ó cuando se espera que disminuyan a una cifra < 500 céls/mm³ en las



siguientes 48 horas”⁵ haciendo énfasis en el término de neutropenia profunda cuando el RAN es de 100 células/mm³”.

Los pacientes con neutropenia están predispuestos a infecciones por bacterias y/o hongos y per se aumenta la incidencia o severidad de las infecciones virales y parasitarias. Los determinantes más importantes de riesgo de infección asociados a neutropenia son: el RAN que puede estar disminuido por quimioterapia o por infiltración de la medula ósea por células leucémicas; la tasa de disminución del RAN, ya que un rápido declive genera mayor riesgo de complicaciones infecciosas y la duración de la neutropenia (más de 7 a 10 días se asocia con mayor riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas graves y/o recurrentes)⁶.

PATÓGENOS FRECUENTES

La epidemiología en los episodios de fiebre y neutropenia varía acorde al área geográfica, Durante la década de los 80's se reportaba un predominio de infecciones por bacilos Gramnegativos para después descender e incrementar el número de infecciones por cocos Gram positivas que actualmente suponen entre el 45 y 70%⁷, no se conocen las razones de esta modificación aunque se ha asociado a quimioterapia más intensa la cual conduce a mayormás daño de las barreras de defensa, también se ha asociado al mayor uso de catéteres intravenosos⁸.

Las infecciones bacterianas en niños con neutropenia y fiebre son consideradas la complicación infecciosa más frecuente. De los pacientes que desarrollan fiebre asociado a neutropenia solo del 20 al 30% tendrán una etiología infecciosa documentada, los sitios comunes de la infección incluyen el tracto intestinal, el pulmón y la piel. “La bacteriemia ocurre en 10% -25% de los pacientes”⁴, en el mayor número de casos asociado a neutropenia profunda.

Los patógenos bacterianos que causan la mayoría de las infecciones en los pacientes con neutropenia y fiebre se mencionan a continuación.

Tabla 1. Patógenos Bacterianos Comunes en Pacientes Neutropénico⁴

Patógenos gram positivos	Patógenos gram negativos
Staphylococcus coagulasa-negativo	<i>Escherichia coli</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (incluye cepas resistentes a meticilina)	Especies de <i>Klebsiella</i>
Especies de <i>Enterococcus</i> (incluye cepas resistentes a la vancomicina)	Especies de <i>Enterobacter</i>
<i>Streptococcus del grupo Viridans</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Especies de <i>Citrobacter</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Especies de <i>Acinetobacter</i>
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56- e93

Las infecciones fúngicas usualmente ocurren más tardíamente, se deben considerar en un niño que permanece con neutropenia profunda y fiebre luego de al menos 72 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado⁷.

Rotstein et al. estudiaron en 1988 a 5,031 pacientes oncológicos, en un periodo de 20 meses; de los cuales el 12% (802) desarrollaron infección nosocomial. El tracto respiratorio fue el sitio más frecuente de infección, seguido de bacteriemia, infección de herida quirúrgica e infección de vías urinarias. Los microorganismos más frecuentemente implicados fueron: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y estafilococos coagulasa negativos. Por otro lado, Simon et al. realizaron un estudio multicéntrico en 7 centros de oncología pediátrica de abril 2001 hasta agosto 2005 donde identificaron 727 infecciones. De ellos, 263 (36%) fueron infecciones hospitalarias, 464 (64%) eventos de fiebre sin foco infeccioso evidente. El 65% de los aislamientos correspondieron a cocos Gram positivos, de los cuales el 26% fueron *S. aureus*⁹.

En el Hospital Infantil de México se realizó un estudio donde se analizaron 104 eventos infecciosos en 56 pacientes, la distribución de los eventos infecciosos se presentó de manera similar en las neoplasias hematológicas con 50.9% (54) y en los tumores sólidos 49.1% (52). Se obtuvieron 11 (9.8%) aislamientos



microbiológicos. La mayoría (90.9%), es decir 10 de los episodios con patógeno aislado se catalogaron como infecciones bacterianas, de las cuales 7 se documentaron como bacteriemias. las bacterias más frecuentemente aisladas fueron los cocos Gram positivos en el 54.55% (6). los bacilos Gram negativos correspondieron al 36.3% (4). Se obtuvo un aislamiento de *Candida albicans*¹⁰.

En nuestra institución se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo (Rubio J.), en un periodo de tiempo de 10 años, (2004 a 2014) se analizaron episodios de neutropenia y fiebre en pacientes con leucemia aguda ingresados en nuestra institución. Se documentaron un total de 442 episodios, de 190 pacientes. Los factores que catalogaron al episodio como de alto riesgo más comunes fueron el nadir temprano, la neutropenia profunda y la fiebre de más de 39 grados. De interés, la presencia de neutropenia profunda al momento del episodio febril fue muy elevada, presentándose en 57% de los episodios de neutropenia y fiebre. Cuando se contó con aislamiento en los cultivos de sitios normalmente estériles, como hemocultivos, los patógenos aislados con mayor frecuencia fueron los Gramnegativos con un 66% de los que destacan en orden de frecuencia *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K.pneumoniae*, así como otras enterobacterias y el resto, 25% los Gram positivos, específicamente *Staphylococcus coagulasa* negativos, *S. aureus*, y *S. pneumoniae*, así como 9% de aislamientos con hongos. Los patrones de sensibilidades y resistencias varían de un microorganismo a otro, pero en términos muy generales los microorganismos Gram negativos fueron resistentes a cefalosporinas de tercera generación y los Gram positivos lo fueron a oxacilina y clindamicina.

En lo que respecta a los tumores sólidos, en un estudio retrospectivo (Islas L.) sobre etiología y curso clínico de las infecciones que presentan estos enfermos en nuestra institución, se analizaron 209 eventos de neutropenia y fiebre en 89 pacientes con el diagnóstico de tumores sólidos de enero del 2006 a octubre del 2014. Los episodios de neutropenia y fiebre se presentaron en un 43% de los pacientes y en 125 eventos (60%) los enfermos cursaron con neutropenia profunda en el momento del evento. Se encontró que fallecieron 18 pacientes, siendo la infección la causa en el 64% de los casos, (43% directamente responsable del fallecimiento y 21% como comorbilidad). De interés, en los



pacientes que murieron ya sea por causa directa o indirecta relacionada a la infección únicamente en el 11% de los mismos se inició el tratamiento antibiótico antes de una hora de su llegada a urgencias e inclusive en uno, que murió 4 horas luego de su ingreso, no se logró iniciar el tratamiento antimicrobiano. El foco infeccioso a su ingreso más común fue la mucositis (19%) seguido de neumonía (13%). Se obtuvo aislamiento microbiológico en el 22% de 209 hemocultivos tomados, sin embargo, en un 5% no se realizó la toma de cultivos. Los patógenos más frecuentemente aislados fueron los bacilos Gram negativos, en un 59.5% y el resto (40.5%) se obtuvo aislamiento de Gram positivos. Dentro de los Gram negativos, en orden de frecuencia, se aislaron cepas de *E. coli*; *P. aeruginosa* y *Enterobacter cloacae*; Dentro de los Gram positivos *Staphylococcus epidermidis*; *S. aureus* y *S. pneumoniae*. Los bacilos Gram negativos fueron sensibles a amikacina, imipenem y meropenem; el 87% sensibles a cefepima y ciprofloxacina, y el 83% a cefotaxima. Los cocos Gram positivos fueron sensibles a vancomicina, rifampicina, teicoplanina y linezolid. Es de interés notar que en 19 (30%) hemocultivos no se solicitó sensibilidad.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE

El interrogatorio inicial debe ser detallado y contemplar diferentes aspectos como: síntomas de nueva aparición, tipo de enfermedad de base y quimioterapia recibida, predicción del tiempo de neutropenia, profilaxis antimicrobiana, infecciones padecidas antes de la consulta y/o hospitalizaciones previas; colonización bacteriana previa; comorbilidades, padecimientos quirúrgicos recientes, fecha de colocación de catéter, antecedentes epidemiológicos de enfermedades transmisibles⁴.

Dado que durante su evolución algunos pacientes con fiebre y neutropenia presentarán foco clínico de infección es necesario realizar una exploración exhaustiva al inicio y repetirlo diariamente mientras dure la neutropenia. Se debe incluir medición de temperatura corporal, evaluación de signos vitales y una exploración 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 mucosas⁷.

Se sugiere medir la temperatura oral y no rectal, ya que esta segunda forma de medida puede precipitar bacteriemia, especialmente en los pacientes con fisuras anales o mucositis rectal⁷. Es muy importante anotar las características de la fiebre, ya que la temperatura por arriba de 39°C se ha notado que es un factor de riesgo para infección bacteriana grave¹³.

Se debe solicitar hemograma completo para valorar cuenta plaquetaria y el RAN ya que ambos son signos predictores de riesgo de infección y muerte. Estos parámetros se deben controlar al inicio y luego cada uno o dos días, según la condición y evolución del paciente⁷. Las pruebas de función renal son de particular importancia en los pacientes con antecedente de falla renal o aquellos que recibirán fármacos potencialmente nefrotóxicos deberán ser evaluados en su función renal⁷. Las pruebas de funcionamiento hepático también son de utilidad en pacientes con compromiso sistémico⁸.

Se ha demostrado que la elevación de PCR se correlaciona con la presencia de infección bacteriana. Aumenta a partir de las 8 horas de comenzada la infección y alcanza su máximo entre las 24 y 48 horas del comienzo de la misma. Una cifra mayor a 90 mg/L es un predictor significativo de IBI^{7,14,15,16}. La Procalcitonina es un marcador con elevación precoz que permite la detección rápida de la infección sistémica⁷ sobretodo en bacteriemia por Gram negativos (con una mediana de 12.1pg/ml y con un valor pronóstico)¹⁵. Sin embargo, en una experiencia realizada en Chile, en 601 episodios de NF en niños con cáncer, se vio que la IL 8 > 200 pg./ml al ingreso y > 300 pg/ml a las 24 horas de evolución fue un buen predictor de sepsis, lo que no sucedió con Procalcitonina^{7,16}.

Para maximizar la sensibilidad y especificidad de los cultivos de sangre en el diagnóstico de bacteriemia se recomienda que deben tomarse hemocultivos de sangre de todos los lúmenes del CVC y concomitantemente una serie de al menos dos hemocultivos periféricos, de punciones diferentes, separados cada uno de ellos por 20 minutos antes de iniciar el tratamiento antibiótico^{4,7,17,18}.



Recientemente, 2 estudios retrospectivos fundamentan que 2 juegos de hemocultivos detectan 80% a 90% de las bacteriemias en pacientes gravemente enfermos, mientras que más de 3 juegos pueden documentar hasta el 96%¹⁹.

Obtener cultivos de un sitio periférico y concomitantemente de CVC puede ayudar a diferenciar infecciones relacionadas a catéter para optimizar el tratamiento e identificar a los pacientes en los que puede salvarse el catéter de aquellos en los que debe ser removido como terapia adjunta¹⁸. El volumen de sangre de los hemocultivos es el factor más importante para detectar bacterias y hongos, este no debe ser mayor al 1% del peso corporal del enfermo, dado que el volumen total de sangre del paciente es de 70mls por kg, ejemplo, en un niño de 10 kg el límite del volumen va a ser de 7mls¹⁹.

El análisis y el cultivo de orina deben obtenerse rutinariamente como parte de la evaluación diagnóstica de pacientes con fiebre y neutropenia ya que tiene una sensibilidad del 40%, especificidad del 94% y valor predictivo negativo del 94%²⁰. No se recomienda la cateterización de la vía urinaria en los niños inmunocomprometidos por el riesgo de bacteriemia relacionada al procedimiento⁷. Se realizó un estudio en pacientes con cáncer pediátrico con neutropenia febril en el cual se determinó una frecuencia de infecciones del tracto urinario de 8.6% con lo cual se determinó que el análisis de orina y cultivo deben realizarse de rutina como parte de la evaluación diagnóstico de los pacientes con NF.

La radiografía de tórax debe ser obtenida en todos los pacientes sintomáticos, el rendimiento de una radiografía de tórax tomada en pacientes asintomáticos es de menos del 5%⁶. La presencia de un infiltrado pulmonar debe llevar a considerar para su posterior evaluación TC incluso la broncoscopia para el diagnóstico microbiológico más definitivo. En la práctica institucional se puede recomendar la realización de TC del pulmón, abdomen y pelvis en los pacientes neutropénicos que tiene fiebre persistente más de 5 días, sin embargo, en un estudio para 52 niños con 68 episodios de NF en quienes se realizó TC al quinto día de fiebre (senos, pulmón, abdomen y pelvis), se realizaron mínimos cambios en el manejo basado en los resultados de imagen²².

EVALUACIÓN DEL RIESGO

No todos los pacientes con NF tienen igual riesgo de morbilidad y mortalidad por infección²³. Los pacientes con fiebre y neutropenia deben ser divididos en dos categorías, de alto o bajo riesgo para evolución desfavorable, en base a la edad, malignidad subyacente y tipo de quimioterapia, comorbilidades, severidad y anticipada duración de la neutropenia y signos clínicos presentes. La categorización en grupos de riesgo ha permitido implementar estrategias de manejo selectivo más conservadoras para los episodios de bajo riesgo, con importantes beneficios, tanto para el paciente como para los sistemas de salud²⁴. La clave del éxito de cualquier terapia selectiva se basa en una minuciosa definición de los grupos de riesgo^{25, 26}.

Riesgo de bacteriemia/infección bacteriana invasora (IBI)

En Chile se realizó un estudio prospectivo y multicéntrico en el cual se identificaron cinco variables que están asociadas a un riesgo significativamente mayor de IBI: concentración de PCR sérica > 90 mg/L, hipotensión arterial, leucemia en recaída, recuento de plaquetas < 50.000 céls/mm³ e intervalo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre < 7 días²⁷, así mismo se realizó un segundo estudio con la finalidad de validar el primero, demostrando una sensibilidad, especificidad, valor predictor positivo y valor predictor negativo de 92, 76, 82 y 90%, respectivamente²⁸.

Tabla 2. Variables de Ingreso independientemente asociadas con riesgo de infección bacteriana invasora, por orden de significancia²⁸		
Variable	RR	IC 95%
PCR sérica > 90 mg/L	4,2	3,6 – 4,8
Presencia de hipotensión arterial	2,7	2,3 – 3,2
Recaída de leucemia	1,8	1,7 – 2,3
Cuenta plaquetaria < 50 000/mm ³	1,7	1,4 – 2,2
< 7 días del lapso de última quimioterapia al inicio de fiebre	1,3	1,1 – 1,6
Adaptado de la referencia 27		

Tabla 3. Criterios de alto o bajo riesgo de infección bacteriana invasora en episodios de fiebre y neutropenia²⁹

Alto riesgo	Bajo riesgo
Presencia de dos o más factores cualquiera Presencia de alguno de los siguientes como factor único: PCR sérica > 90 mg/L Hipotensión arterial Alguno de los siguientes tipos de cáncer Leucemia en recaída LLA de alto riesgo Leucemia mieloide aguda Linfoma no Hodgkin B y de células grandes Neuroblastoma etapa IV Recaída de tumores sólidos	Ausencia de factores de riesgo Presencia de alguno de los siguientes como factor único: Cuenta plaquetaria < 50 000/mm ³ < 7 días del lapso de última quimioterapia al inicio de fiebre
Adaptado de la referencia 28	

Riesgo de sepsis

De los episodios de NF con alto riesgo de IBI se ha podido identificar a aquellos que presentan un riesgo mayor de desarrollar una sepsis. El grupo chileno realizó un estudio en donde propuso un modelo de predicción de riesgo de sepsis en base a: la edad de los niños (> 12 años), más las determinaciones de PCR cuantitativa (> 90 mg/L) y de IL 8 (> 300 pg./ml) al ingreso y a las 24 horas de evolución²⁹.

Se realizó un estudio de validación del estudio, con un total de 447 eventos de neutropenia y fiebre de pacientes de alto riesgo que fueron estudiados, de los cuales 76 (17%) tenía diagnóstico de sepsis severa, se encontró que la combinación de edad superior a los 12 años, PCR superior a 90mg/L e interleucina 8 > 300pg/ml a la admisión y 24 horas después en la nueva cohorte identificó un riesgo de sepsis severa de 7% al 46% con un RR de 6.7 (95% IC 2.3-19.5), por lo cual los autores consideran que este modelo de predicción de sepsis severa puede ser aplicable a niños con episodios de NF de alto riesgo en las primeras 24 horas posteriores a su admisión y proponen incorporarlo en el



abordaje inicial del paciente para un tratamiento más selectivo de niños en riesgo de sepsis severa³⁰.

Riesgo de mortalidad

En un estudio retrospectivo se reportó que los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad son: edad < de un año o > 12 años, tipo de cáncer (leucemia mieloide y segundo cáncer), presencia de bacteriemia o sepsis, presencia de hipotensión arterial, de neumonía o enfermedad fúngica invasora³¹. Otro estudio, realizado en Chile, identificó al momento del ingreso ocho variables relacionadas con riesgo de morir durante el episodio de NF en 561 episodios analizados: recaída de leucemia, hipotensión arterial, diagnóstico de sepsis, CAN < 100 céls/mm³, Cifra absoluta de monocitos (CAM) < 100 céls/mm³, nitrógeno ureico > 18 mg/dL, PCR sérica > 90 mg/L y positividad de cultivos obtenidos de un sitio estéril¹⁴.

TRATAMIENTO EMPÍRICO

Todos los pacientes con episodios categorizados como de alto riesgo deben hospitalizarse y recibir antimicrobianos por vía intravenosa. Un régimen antibiótico empírico ideal debe proveer un espectro de actividad contra una variedad de organismos patógenos, que incluya, pero no esté limitado a cepas de *Pseudomonas* spp., ser bactericida en ausencia de neutrófilos, tener bajo potencial de eventos adversos, ser efectivo contra las bacterias resistentes emergentes y administrarse de la manera más simple posible^{31,32}.

El tiempo para la administración de los antibióticos (TAA) en los pacientes con NF es el factor más importante para la supervivencia, donde la mortalidad aumenta un 7,6% con cada hora de retraso. Un estudio de cohorte en Brasil encontró que el retraso de 1 hora en TAA se asocia con un aumento del 18 % en la mortalidad a los 28 días, independientemente de la categoría de riesgo del paciente. Un estudio retrospectivo histórico revisó las admisiones pediátricas de NF en el Children's Medical Center de Dallas y reveló que TAA <60 min se asocia con una



disminución de la necesidad de unidad de cuidados intensivos y por lo tanto, proporciona un ahorro significativo de costos. La mortalidad también se vio afectada, ya que un TAA <60 min se asoció con una reducción del riesgo relativo de mortalidad de 82,1% en comparación con TAA > 60 min. Por lo cual a pesar de que tan pocos estudios indican que TAA mejora los resultados para los pacientes pediátricos con cáncer y NF, más del 90% de los centros de seguimiento de niños oncológicos indican un objetivo de TAA <60^{33,34,35,36}.

Monoterapia

Los fármacos recomendados para uso como monoterapia (cefepima, carbapenémicos, piperacilina/tazobactam) son capaces de proporcionar la amplitud de espectro antimicrobiano y los niveles bactericidas altos cuando se utilizan como agentes únicos. Dentro de las ventajas que ofrecen: la facilidad de administración, menor costo, menor toxicidad (en particular sin el uso de un aminoglucósido), además de que el uso empírico de la monoterapia con antibióticos β -lactámicos antipseudomonas es tan eficaz como la terapia antimicrobiana combinada⁶.

Terapia combinada

Debe ser reservada para situaciones clínicas específicas como: inestabilidad hemodinámica, conocimiento de patógenos resistentes (productores de beta lactamasas de amplio espectro, que producen las cepas de Serratia, Pseudomonas, Acinetobacter, Citrobacter, Enterobacter y Klebsiella spp) y como sinergismo para tratar patógenos específicos (por ejemplo, Enterococcus, Mycobacterium spp, SAMR) o infecciones (por ej. endocarditis, meningitis criptocócica)^{7,37}.

Otros antimicrobianos

No se recomienda la administración empírica de la vancomicina para el uso rutinario en pacientes con neutropenia y fiebre, su uso debe ser considerado para el uso empírico en los siguientes escenarios clínicos⁴:

- Pacientes con inestabilidad hemodinámica
- Evidencia radiográfica de neumonía
- Infección de piel y tejidos blandos



- Sospecha clínica de infección grave relacionada con el catéter (infecciones de reservorio y túnel o celulitis del sitio de salida)
- Cuando los hemocultivos iniciales demuestran bacterias Gram positivas, se deben obtener hemocultivos de repetición y se inicia la vancomicina hasta que se disponga de la identificación final y de los resultados de susceptibilidad

Si la vancomicina se inicia empíricamente y posteriormente no se documenta infección por Gram positivo, puede ser suspendida. Si se identifica un organismo Gram positivo que es susceptible a la oxacilina, se recomienda un β -lactámico resistente a la penicilinasas o un agente alternativo.

Dentro de las indicaciones adicionales para la vancomicina se puede incluir:

- Mucositis severa en un paciente clínicamente enfermo, especialmente si el paciente ha tenido una infección previa con estreptococos resistentes a la penicilina.
- Un paciente con antecedente documentado de una reacción de hipersensibilidad de tipo inmediato (urticaria, sibilancias) en los que la terapia de β -lactamasas y carbapenémicos estaría contraindicada es candidato para la vancomicina como terapia empírica inicial, en combinación con aztreonam.

Linezolid es la primera de una nueva clase de agentes antimicrobianos sintéticos, las oxazolidinonas, que ejercen un mecanismo único de acción a través de la inhibición de la síntesis de proteínas a través de la interferencia de la formación del complejo de iniciación. Debido a su modo de acción único, linezolid no presenta resistencia cruzada con otros agentes antimicrobianos. Es activo frente a bacterias Gram positivas incluyendo MRSA, VRE (incluyendo *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*), así como cepas de *S. pneumoniae* resistentes a β -lactamasas⁶.

Manejos sugeridos

Los pacientes pediátricos de cáncer son diferentes de sus homólogos adultos por el espectro de diagnósticos oncológicos, la intensidad de los regímenes de



quimioterapia (objetivo curativo), y la incidencia y gravedad de las comorbilidades anteriores al diagnóstico de cáncer, el uso de antimicrobianos profilácticos, el uso de catéteres venosos centrales permanentes, la exposición a patógenos infecciosos, la maduración del sistema inmune puede ser diferente en función de la edad, estas diferencias, afectan la frecuencia y la naturaleza de los episodios de NF.

La IDSA en su publicación 2010 recomienda en los pacientes adultos de alto riesgo hospitalización para manejo empírico con monoterapia con un agente antipseudomonas b-lactamasa, como la cefepima, un carbapenémico (meropenem o imipenem) o piperacilina-tazobactam. La vancomicina no se recomienda como parte estándar del régimen antibiótico inicial para la NF, solo deben considerarse para las indicaciones clínicas específicas ya comentadas previamente. En el caso de los pacientes alérgicos a la penicilina con reacción de hipersensibilidad de tipo inmediato (por ejemplo, urticaria y broncoespasmo) deben tratarse con una combinación que evite los b-lactamasas y los carbapenémicos, como ciprofloxacina más clindamicina o aztreonam más vancomicina⁴.

Acorde a la cuarta Conferencia Europea sobre Infecciones en Leucemia del 2011 se recomienda una estrategia escalonada, dando un régimen empírico inicial de monoterapia (por ejemplo, ceftazidima, cefepima o piperacilina-tazobactam) que cubre la mayoría de Enterobacterias y *P. aeruginosa*, excepto aquellos de espectro extendido β -lactamasa (BLEE) O multidroga resistente (MDR). Si el paciente se deteriora o se aísla un patógeno resistente, la terapia se "intensifica" a un antibiótico o una combinación con un espectro más amplio: ej. Un carbapenémico más un aminoglucósido²¹.

En el Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica la Dra. Santolaya y cols. recomienda en pacientes de alto riesgo monoterapia a base de cefalosporinas de tercera o de cuarta generación con acción antipseudomonas (ceftazidima y cefepima), carbapenémicos (imipenem o meropenem) y penicilinas antipseudomonas (piperacilina/tazobactam o ticarcilina/ácido clavulánico). En el caso del tratamiento combinado se la combinación de un β lactámico de amplio



espectro (ceftazidima, cefepima, meropenem, imipenem y piperacilina/tazobactam) con un aminoglucósido (amikacina o tobramicina). En los pacientes de bajo riesgo se recomienda tratamiento con ceftriaxona sola o más amikacina. No se recomienda el uso empírico de cefalosporinas ni penicilinas con acción antipseudomonas, ya que el riesgo de padecer una infección por *P. aeruginosa* en estos pacientes es extremadamente bajo, menor a 5%⁷.

Las guías del Hospital Infantil de México recomiendan en el paciente de bajo riesgo manejo con cefepima y al cumplir 72 horas afebril se puede optar por manejo ambulatorio con cefixima ó amoxicilina/ ácido clavulánico. En el caso del paciente de alto riesgo se describen los siguientes escenarios³⁸:

- Paciente con fiebre asociado a neutropenia con o sin foco infeccioso evidente sin datos de choque séptico inicio de cefepima más amikacina
- Paciente con fiebre asociado a neutropenia y cuadro abdominal inicio de piperacilina/tazobactam más amikacina
- Paciente con fiebre asociado a neutropenia y choque séptico inicio de meropenem más vancomicina

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Si el RAN es $\geq 0,5 \times 10^9 / l$, el paciente está asintomático y ha estado afebril durante 48 h con hemocultivos son negativos, los antibióticos pueden interrumpirse. Si el RAN es $\leq 0,5 \times 10^9 / l$, el paciente no ha sufrido complicaciones y ha estado afebril durante 5-7 días, los antibacterianos pueden ser suspendidos si se trata de un bajo riesgo, de lo contrario se deben continuar hasta 10 días, o hasta que el RAN sea $\geq 0,5 \times 10^9 / l$. Los pacientes con fiebre persistente a pesar de la recuperación de neutrófilos deben ser reevaluados y considerar terapia antimicótica considerada²⁵.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que reciben quimioterapia presentan alrededor de seis episodios de neutropenia y fiebre en promedio en dos años.

Las infecciones bacterianas en niños con NF en el 20 al 30% tendrán una etiología infecciosa documentada y del 10 al 25% presentarán bacteriemia asociado a neutropenia profunda, ya que se asocia con mayor riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas graves y/o recurrentes.

La epidemiología en los episodios de NF varía acorde al área geográfica, en el estudio realizado por Simon et al., el mayor porcentaje de aislamientos correspondieron a cocos Gram positivos. En el estudio realizado en el HIM las bacterias aisladas más frecuentemente fueron los cocos Gram positivos. En nuestra institución se han realizado estudios retrospectivos identificando como patógenos más frecuentes a los bacilos Gram negativos destacando su resistencia a cefalosporinas de tercera generación.

La identificación del patógeno causal y su patrón de sensibilidad no es suficiente para poder determinar un esquema antibiótico empírico en pacientes con NF, sino que, debemos identificar la presencia de factores de riesgo para IBI. El TAA (menos de 60 minutos) es el factor más importante para la supervivencia, donde la mortalidad aumenta un 7.6% con cada hora de retraso, de igual forma, se asocia con una disminución en la necesidad de cuidados intensivos y, por lo tanto, proporciona un ahorro significativo de costos.

Las infecciones son la causa más frecuente de mortalidad en los pacientes con cáncer que ingresan por NF, en nuestra institución se tiene registro de 272 defunciones de los 667 casos oncológicos registrados entre el 2005 y el 2016 lo cual corresponde al 40.77%. Son diversos los factores que intervienen en el pronóstico del cuadro de NF en el paciente oncológico, no solo la elección del



esquema antibiótico adecuado, sino el riesgo para IBI que presentan y el tiempo de la administración de antibióticos

Aunque estos factores ya son bien conocidos, no contamos con estudios que demuestren el TAA ni los factores asociados a su retraso y su relación con la presencia de choque séptico como principal complicación en los pacientes con NF, además, como ya se mencionó la epidemiología en nuestra institución y su patrón de sensibilidad es diferente a la reportada a nivel nacional e internacional por lo cual es necesario la elaboración de una guía o algoritmo de manejo que nos permita elegir el esquema antibiótico adecuado a cada paciente.



PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La administración de antibióticos de acuerdo a la epidemiología etiológica institucional durante la primera hora de iniciado el evento infeccioso en el paciente con neutropenia y fiebre, disminuirá la incidencia de choque séptico como principal complicación?



HIPÓTESIS NULA

La incidencia de choque séptico como principal complicación en el paciente con Fiebre y neutropenia no se modifica al administrar un esquema antibiótico empírico de acuerdo a la epidemiología etiológica institucional dentro de la primera hora de iniciado el evento infeccioso.

HIPÓTESIS

La incidencia de choque séptico como principal complicación en el paciente con Fiebre y neutropenia disminuye al administrar un esquema antibiótico empírico de acuerdo a la epidemiología etiológica institucional dentro de la primera hora de iniciado el evento infeccioso.



OBJETIVOS

▪ **Objetivo General**

Evaluar la asociación entre choque séptico y el tiempo de administración de antibióticos acordes a la epidemiología etiológica institucional dentro de la primera hora de iniciado el evento infeccioso en el paciente con fiebre y neutropenia del Hospital del Niño Dif.

▪ **Objetivos Específicos**

- Cuantificar el tiempo promedio de administración de antibióticos en los pacientes oncológicos con diagnóstico de fiebre y neutropenia
- Determinar los factores que se relacionaron, en su caso, con el inicio de tratamiento antibiótico empírico luego de la primera hora de abordaje en pacientes oncológicos con diagnóstico de fiebre y neutropenia.
- Determinar los esquemas antibióticos utilizados como primera opción de tratamiento en los pacientes oncológicos con diagnóstico de fiebre y neutropenia y si están acordes a la epidemiología etiológica institucional y sus patrones de susceptibilidad.
- Analizar el riesgo para desarrollo de choque séptico, en el paciente oncológico con fiebre y neutropenia en quienes se administró tratamiento antibiótico empírico acorde a la epidemiología local



JUSTIFICACIÓN

La mortalidad por choques sépticos es 1,6 veces mayor en los pacientes pediátricos con cáncer que para otros niños, sin embargo, la morbilidad y mortalidad en los pacientes oncológicos que presentan cuadros de fiebre y neutropenia varía acorde a la categorización de riesgo en la que se encuentra, por lo cual, la identificación de factores de riesgo en estos pacientes al momento del ingreso permite agruparlos en pacientes con alto riesgo para infección bacteriana invasiva o de bajo riesgo, lo cual es importante considerar al momento de elegir un esquema antibiótico.

Es importante administrar un esquema antibiótico adecuado a la etiología institucional y seguirse las recomendaciones internacionales sobre la administración de antibióticos en los primeros 60 minutos, lo que permitirá frenar la replicación bacteriana y con esto disminuir la incidencia de choque séptico como principal complicación en los pacientes que presentan un cuadro de neutropenia febril, al disminuir las tasas de morbilidades disminuye la necesidad de agregar al manejo tratamientos de costo elevado, del tipo anfotericina. Otra ventaja es disminuir la incidencia de complicaciones severas reflejada en la estancia hospitalaria, disminuye la necesidad de manejo de terapia intensiva lo cual se verá reflejado en el menor costo por internamiento lo más importante, se logrará disminuir las tasas de mortalidad, las cuales son uno de los principales problemas en nuestra institución.

Parte de la finalidad de este estudio es identificar la media del tiempo de administración de antibióticos, así como los factores que contribuyen al retraso para poder realizar una intervención directa, y a base de sesiones de capacitación, y establecer nuevos lineamientos que permitan disminuir los tiempos de administración de antibióticos, lo que permitirá disminuir las tasas de morbilidad y mortalidad.



Al integrar todos los resultados obtenidos en este estudio se podrá realizar en base a nuestra población y la epidemiología institucional una guía o algoritmo de manejo que permita identificar a los pacientes con factores de alto riesgo para IB en el paciente con fiebre neutropénica y con esto, elegir el esquema antibiótico adecuado que brinde una cobertura empírica adecuada en tiempo y forma.



MATERIAL Y MÉTODO

- **Tipo de estudio**

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal

- **Población de estudio**

Se obtuvo una muestra por conveniencia de los pacientes oncológicos del Hospital del Niño DIF Hidalgo en quienes se estableció el diagnóstico de fiebre y neutropenia en un periodo de 3 años comprendido del 01 de enero 2014 al 31 de diciembre 2016.



▪ Criterios de selección

- Criterios de Inclusión:
 - Expediente de pacientes oncológicos pediátricos de 0 a 17 años.
 - Pacientes hospitalizados en el periodo comprendido entre el 01 de enero 2014 al 31 de diciembre 2016
 - Cualquier sexo.
 - Diagnóstico oncológico confirmado
 - Cualquier fase de tratamiento
 - Diagnóstico de fiebre y neutropenia

- Criterios de Exclusión:
 - Que el expediente no indique manejo inicial instaurado
 - Que no se cuente con diagnóstico oncológico confirmado

- Criterios de Eliminación:
 - Que se identifique causa de la fiebre no infecciosa
 - Cultivo negativo



▪ MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se revisan todos los expedientes de los pacientes oncológicos del Hospital del Niño Dif para seleccionar a aquellos que cumplan con los criterios de inclusión

▪ PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Se genera una base de datos en el software Microsoft Excel 2017 para su análisis estadístico descriptivo (proporciones y razones para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para las cuantitativas).



CONSIDERACIONES ETICAS

▪ Normatividad Nacional

- Clasificación de riesgo de la investigación

Se tomarán en cuenta los artículos del Reglamento de Investigación en seres humanos del 13 al 22. Y de acuerdo al artículo 17 sobre valoración de riesgo, corresponde a la Frac. I, **Investigación sin riesgo** (Estudios que emplean métodos y técnicas de investigación documental (revisión de expedientes).

- Consentimiento informado

No aplica

- Aseguramiento de la calidad (BPC y PNO's).

Para la recolección de datos se aplicarán las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) las cuales permiten la estandarización y validación de resultados, así como el Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) diseñado exprofeso para la recolección de datos, a fin de que se asegure que los datos son veraces, confiables y repetibles.

- Corrección de errores

La corrección de errores se hará de acuerdo al siguiente procedimiento: una vez detectado el error, se trazará una línea transversal sobre la palabra o cita errónea, y a lado de dicha palabra o cita se plasmarán las iniciales de quien corrige (comenzando por la inicial del nombre(s), la del apellido paterno y la del materno) así como la fecha de corrección. En ningún caso se deberá aplicar corrector ni hacer tachaduras.



- Archivo de la información

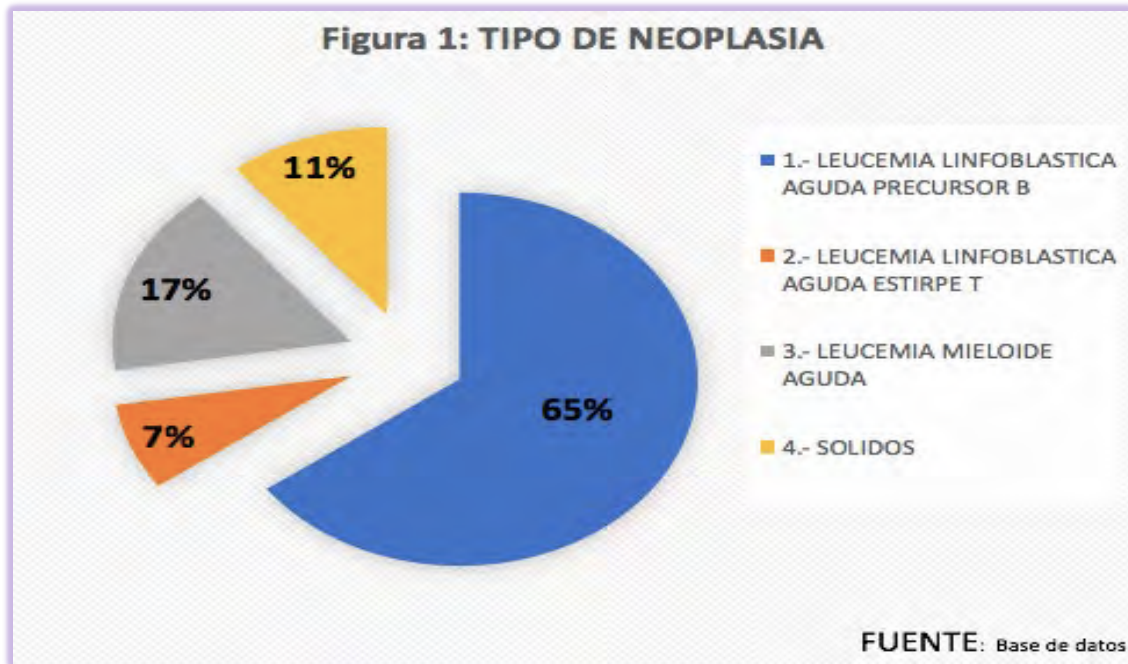
La información recabada en los documentos fuente es de carácter confidencial y para uso exclusivo de los investigadores, será ordenada, clasificada y archivada en la Dirección de Coordinación de Enseñanza e Investigación del Hospital del Niño DIF Pachuca de Soto Hidalgo bajo la responsabilidad del investigador principal, durante un periodo de tres años una vez capturada en una base de datos.

- Autorización institucional

La ley General de Salud señala que toda investigación debe estar autorizada por el titular de la institución donde sea realizada (Art 14 Fracción VIII), por lo que mediante un oficio de solicitud se obtendrá la autorización correspondiente al director del Hospital y posterior a obtener la autorización institucional se procederá a recolectar la información

RESULTADOS

Se analizaron 120 eventos de fiebre y neutropenia en 80 pacientes de los cuales en el 77% (92 casos) se identificaron factores de alto riesgo y el 23% (28 casos) fueron catalogados como de bajo riesgo para infección bacteriana invasiva (IBI).

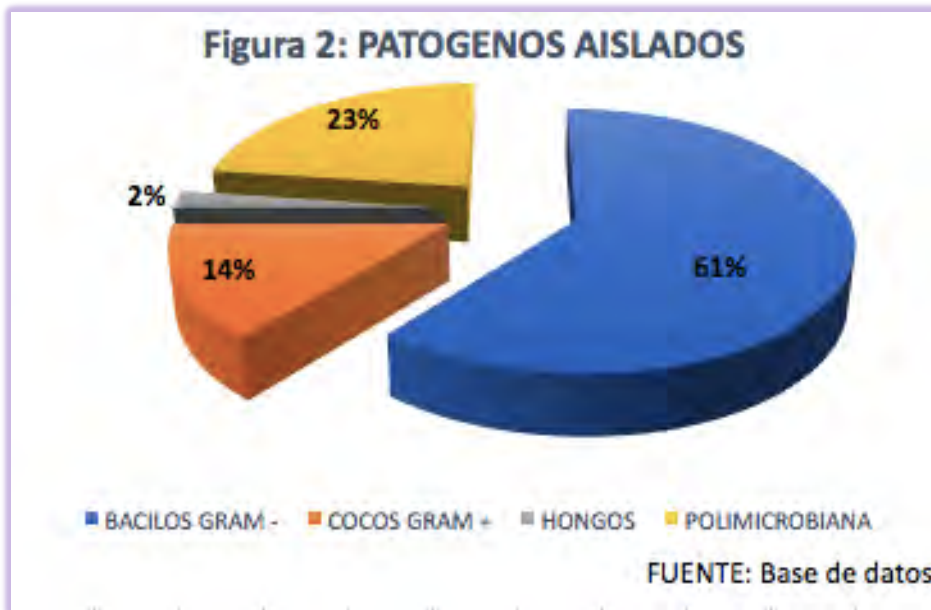


Los eventos de NF se presentaron en un 65% en pacientes con leucemia linfoblástica aguda precursor B; 17% en pacientes con leucemia mieloide aguda; en 11% en pacientes con tumores sólidos de diferentes histologías y finalmente el 7% se presentó en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de estirpe T.

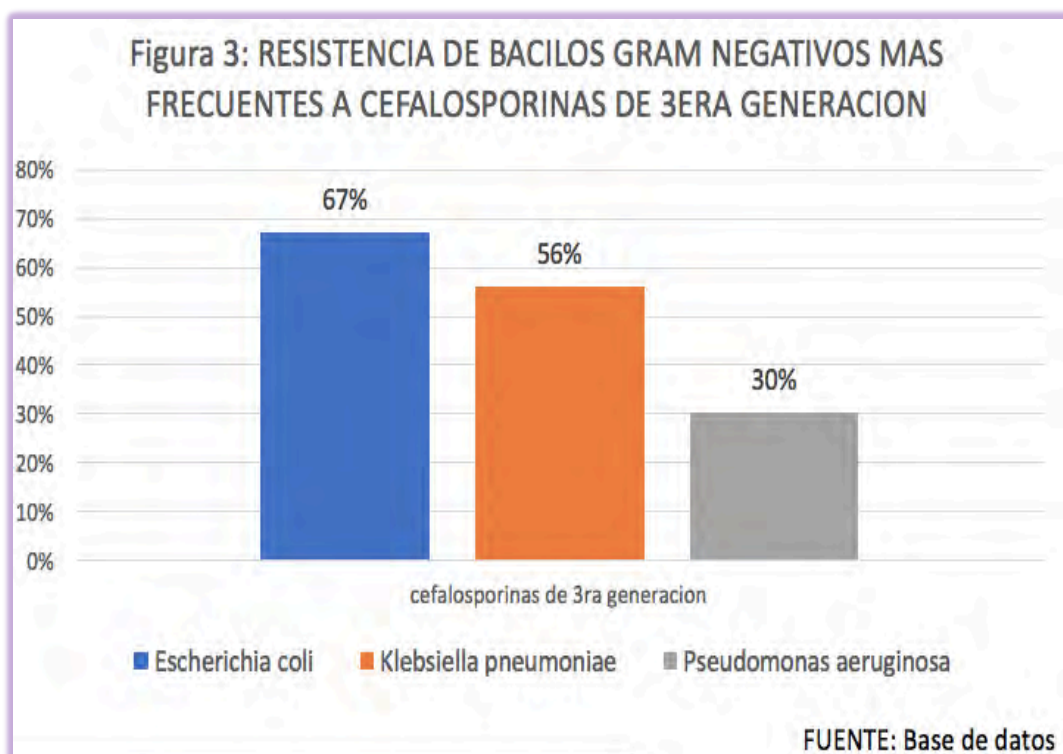
El servicio de urgencias atendido el mayor número de eventos de fiebre y neutropenia, tanto en el grupo de alto riesgo para IBI (57%) como en los de bajo riesgo (64%).

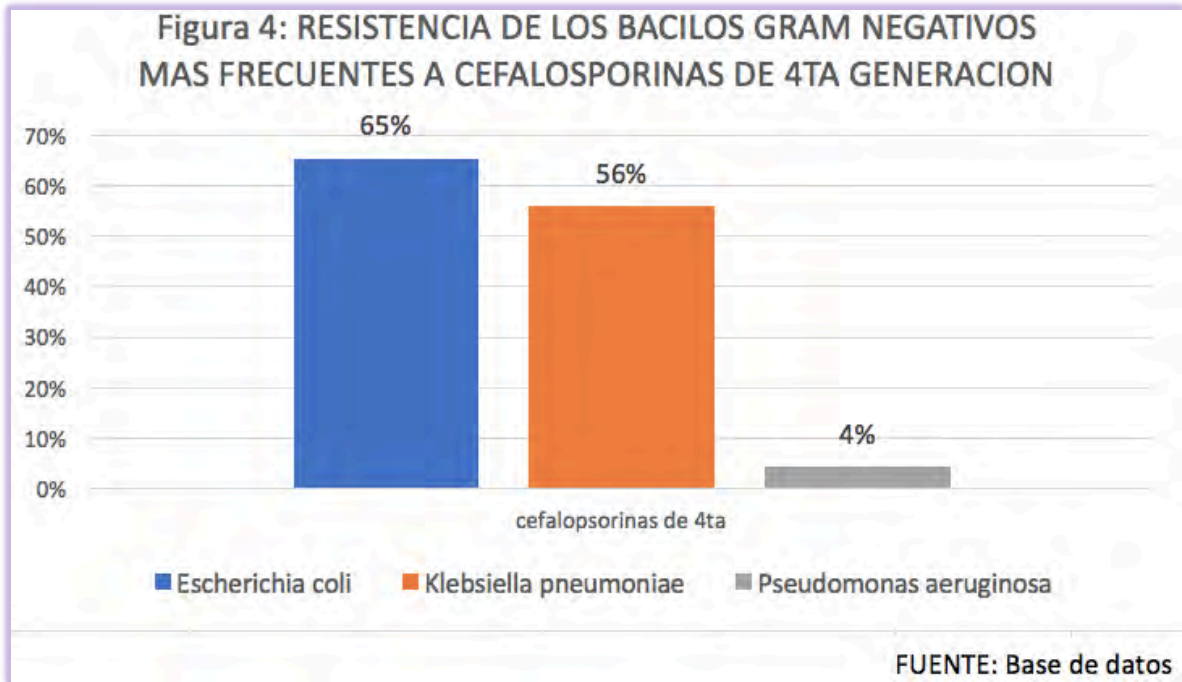
A diferencia de lo que refiere la bibliografía internacional y nacional, en nuestro hospital los patógenos aislados más frecuentes son los bacilos Gram negativos (61%) en orden de frecuencia: *E. coli*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*; En segundo lugar encontramos cultivos polimicrobianos (23%) con crecimientos de bacilos gram positivos y bacilos Gram negativos; en tercer lugar encontramos a

los cocos gram positivos (14%) como son *S.aureus* y *S. epidermidis*; solo el 2% de nuestra población desarrollo crecimiento de hongos.

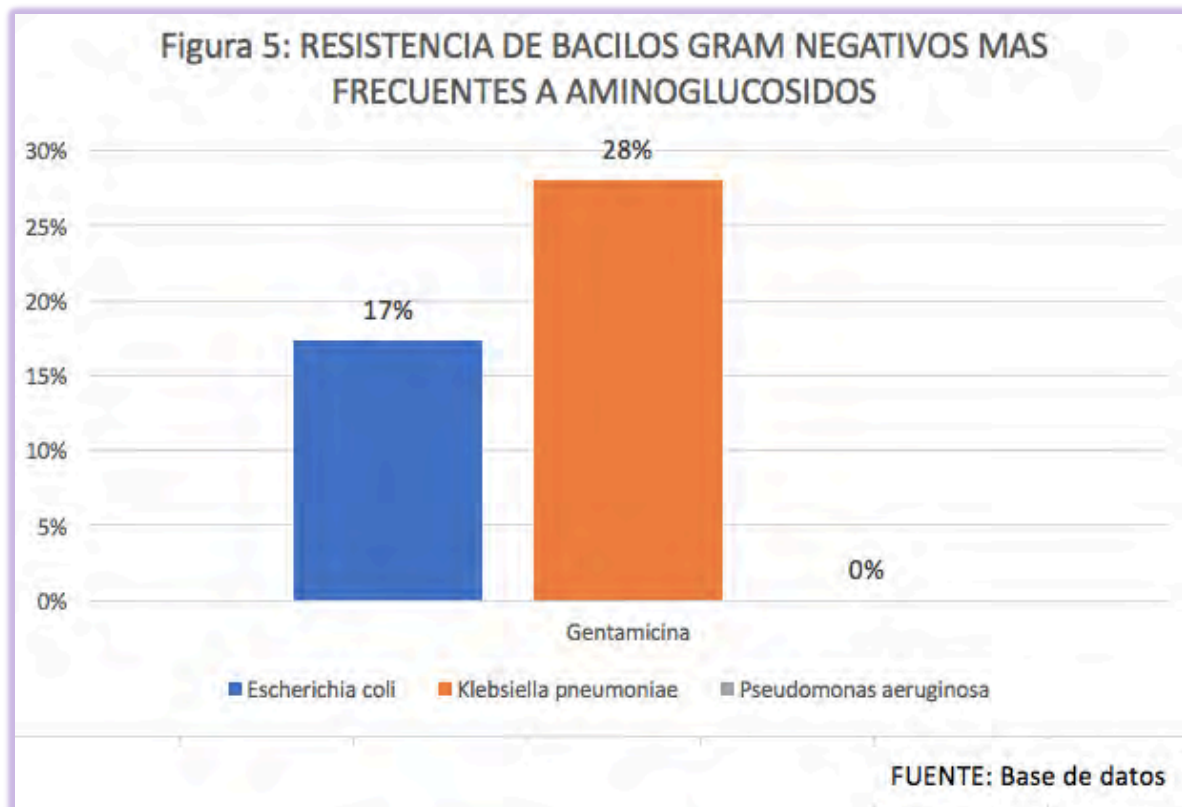


De las cepas de *E. coli* aisladas en nuestra unidad el 67% presentan resistencia a cefalosporinas de tercera generación y 65% a cefalosporinas de cuarta generación; de las cepas de *K. pneumoniae* el 56% presenta resistencia a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación; de las cepas de *P. aeruginosa* el 30% presenta resistencia a cefalosporinas de tercera generación y 4% a las de cuarta generación.

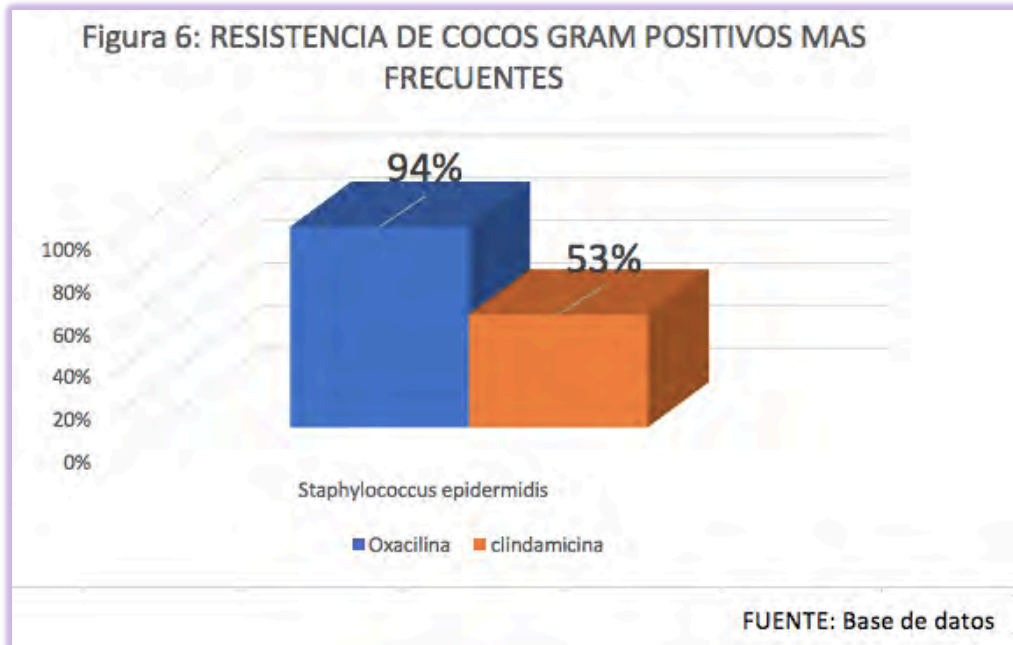




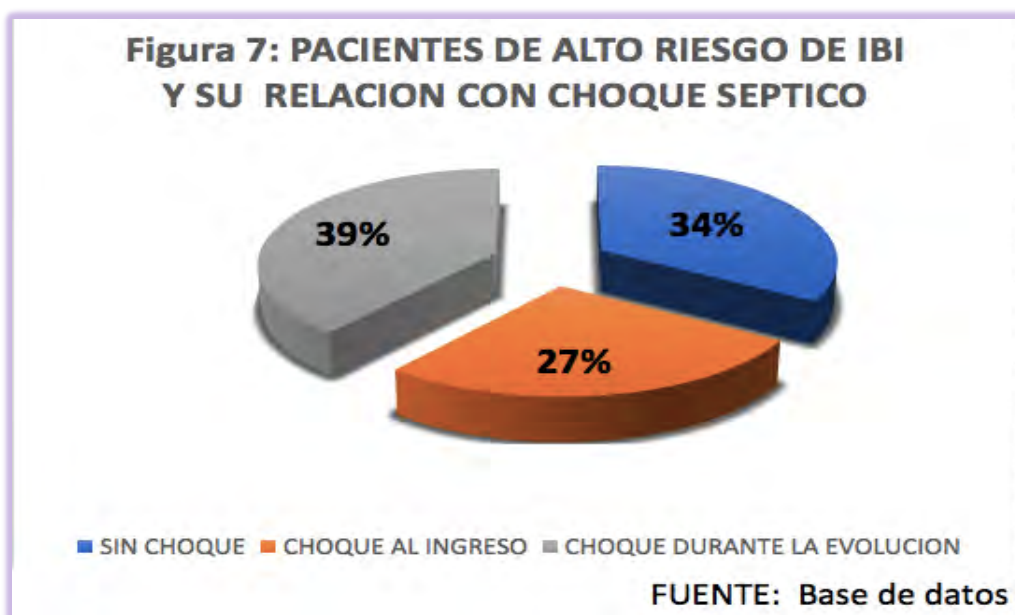
En cuanto a los aminoglucósidos, encontramos que el 17% de las cepas de *E. coli* al igual que el 28% de las cepas de *K. pneumoniae* presentan resistencia a la gentamicina, sin embargo, el 100% de estas cepas, son sensibles a amikacina.



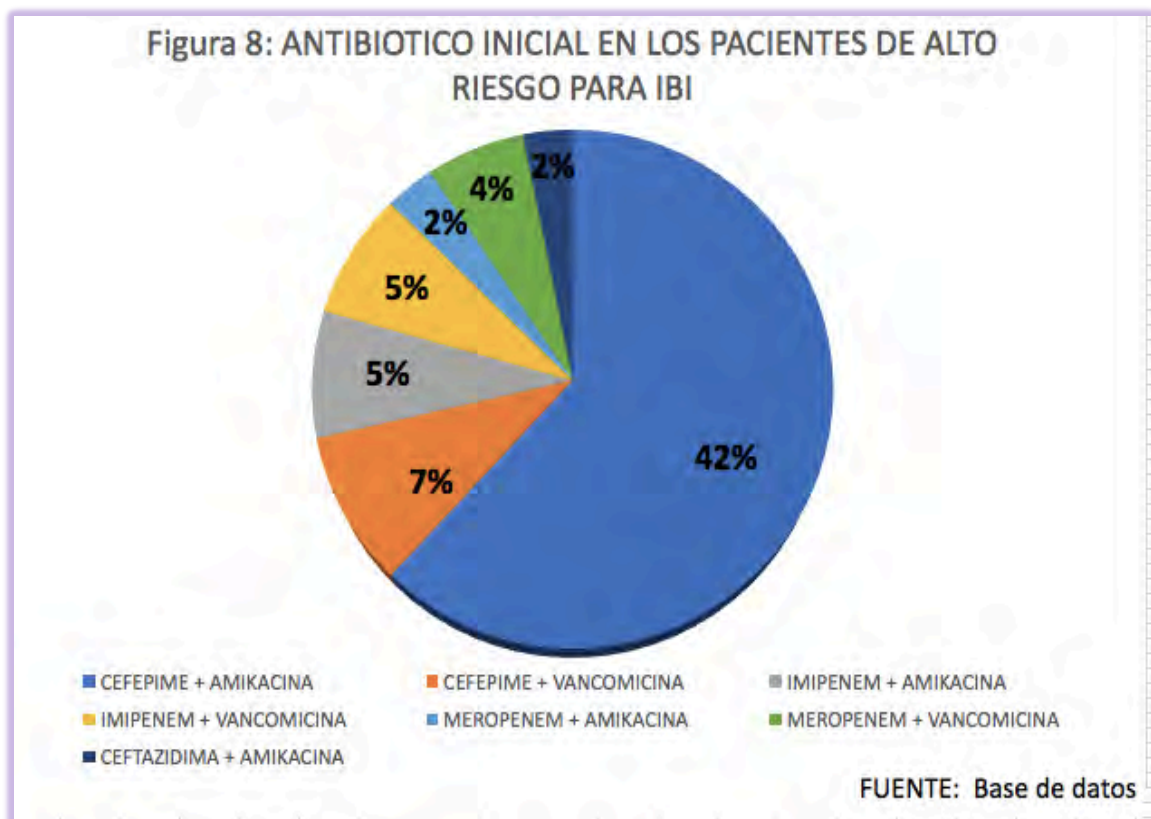
En cuanto a los cocos Gram positivos, encontramos que el 94% de las cepas de *S. epidermidis* es resistente a la oxacilina y el 53% presenta resistencia a la clindamicina, mientras que el 100% de las cepas de *S. aureus* son multisensibles.



De eventos de NF con factores de alto riesgo para infección bacteriana invasiva llama la atención que el 66% presento choque séptico como complicación del cuadro de fiebre y neutropenia, de los cuales en el 27% se presentó desde que se estableció el diagnóstico y en el 39% durante su estancia hospitalaria; de los pacientes de bajo riesgo para infección bacteriana invasiva ninguno desarrollo choque séptico como complicación.

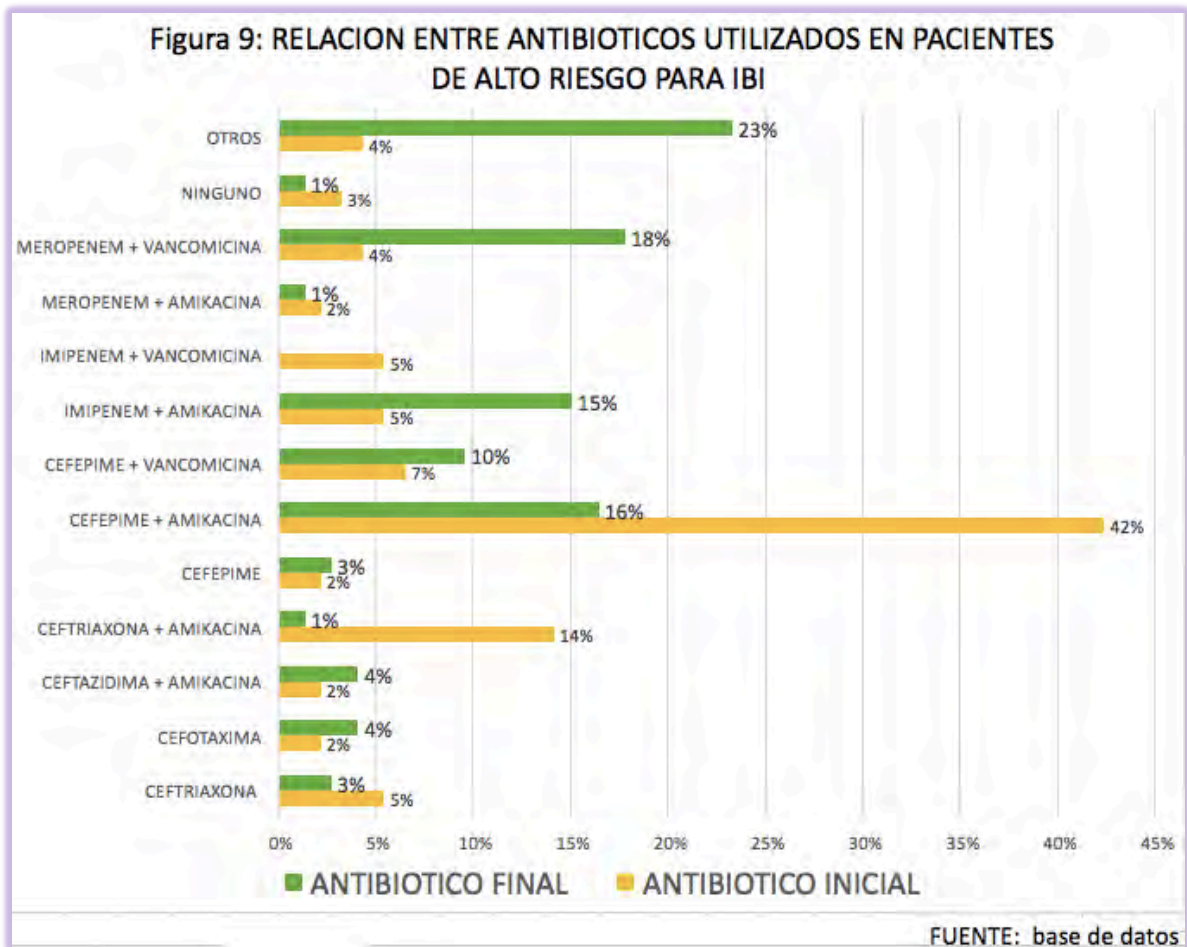


En la población de alto riesgo para IBI el esquema antibiótico de elección al momento del diagnóstico fue cefepima asociado a amikacina en el 42%; en el 14 % se optó por ceftriaxona asociado a amikacina; en el 7% cefepima asociado a vancomicina; un 5% más imipenem asociado a vancomicina y otro 5% imipenem asociado a amikacina; el 4% recibió meropenem asociado a vancomicina; 2% ceftazidima asociado a amikacina y otro 2% meropenem asociado a amikacina, el 30% restante inicio con un antibiótico no efectivo para grupo de riesgo.



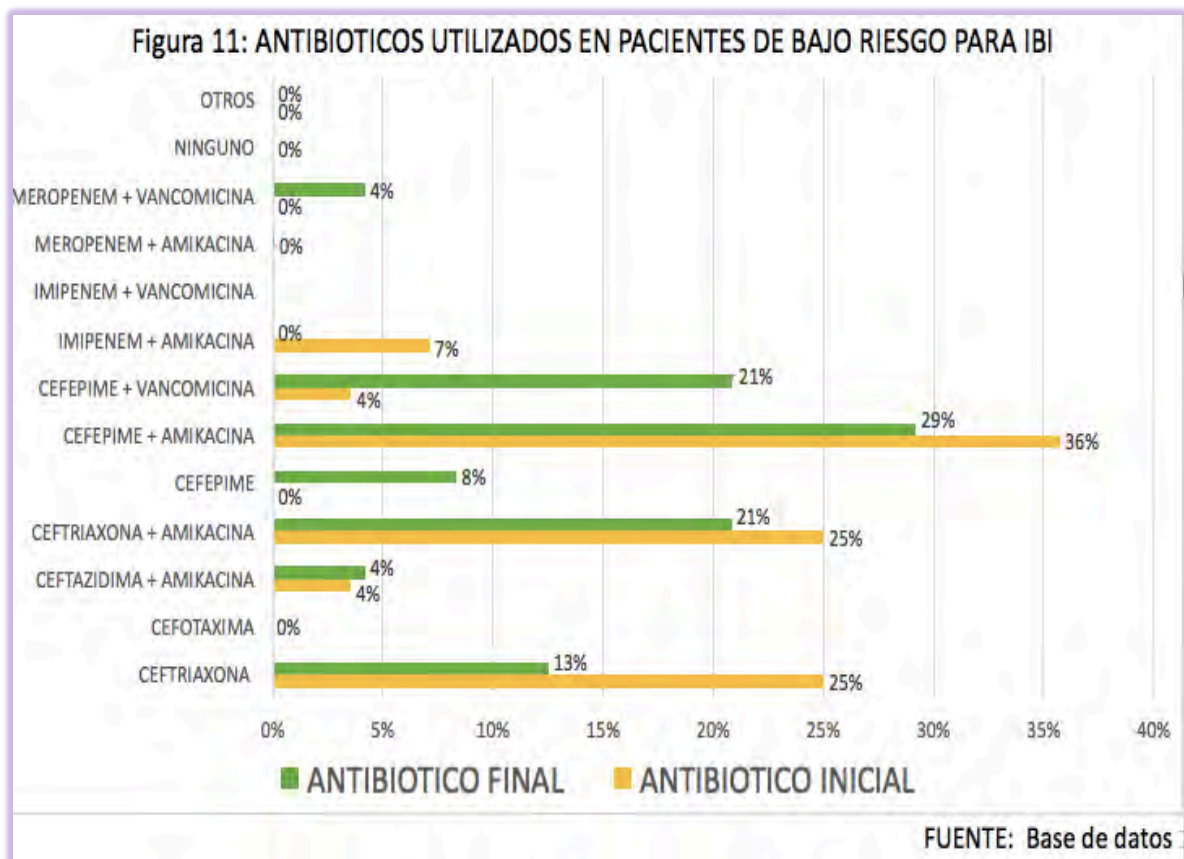
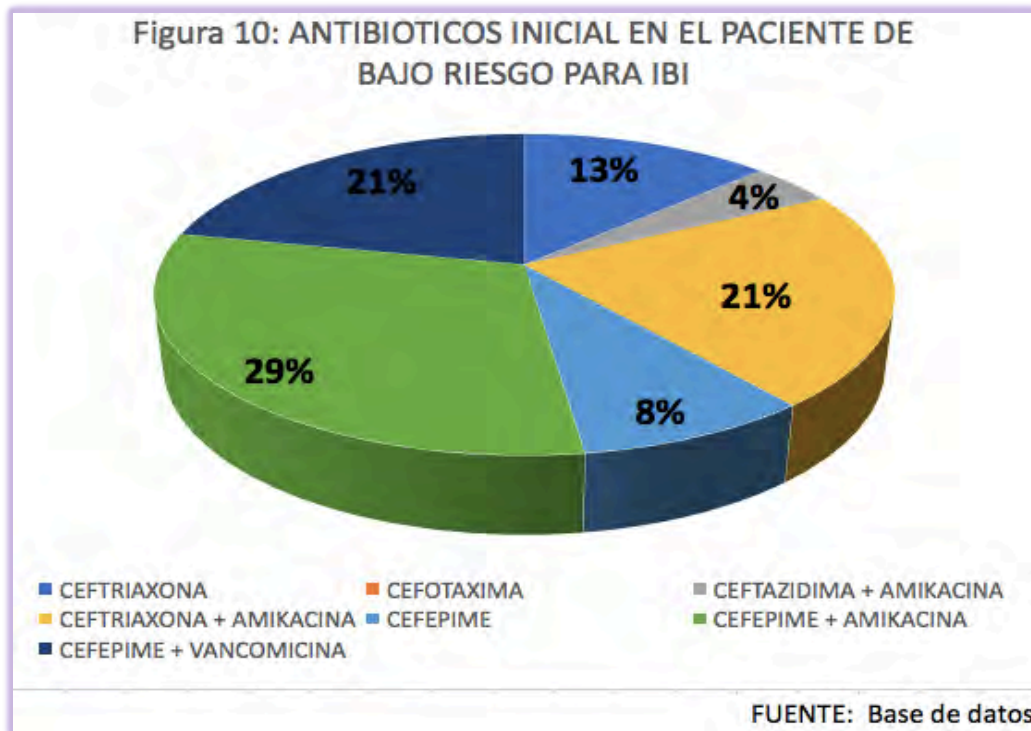
Sin embargo, durante la evolución del cuadro de fiebre y neutropenia en algunos pacientes fue necesario cambiar el esquema antibiótico ya sea por persistencia de fiebre, inicio de choque séptico, presencia de choque séptico refractario o bien por aislamiento de algún germen. El esquema final fue meropenem asociado a vancomicina en el 14%; el 13% cefepima asociado a amikacina; el 12% concluyó con imipenem asociado a amikacina; 12 % imipenem asociado a vancomicina; en el 8% cefepima asociado a vancomicina; 4% concluyeron piperacilina asociado a amikacina y 4%piperacilina / tazobactam asociado a vancomicina, destacando que en el 18% de los casos fue necesario utilizar a otro tipo de antibióticos como

son: ertapenem, colestimetato, linezolid. En el 15% se requirió asociar anfotericina ya sea por ruta crítica o bien por aislamiento de algún hongo en los medios de cultivo.

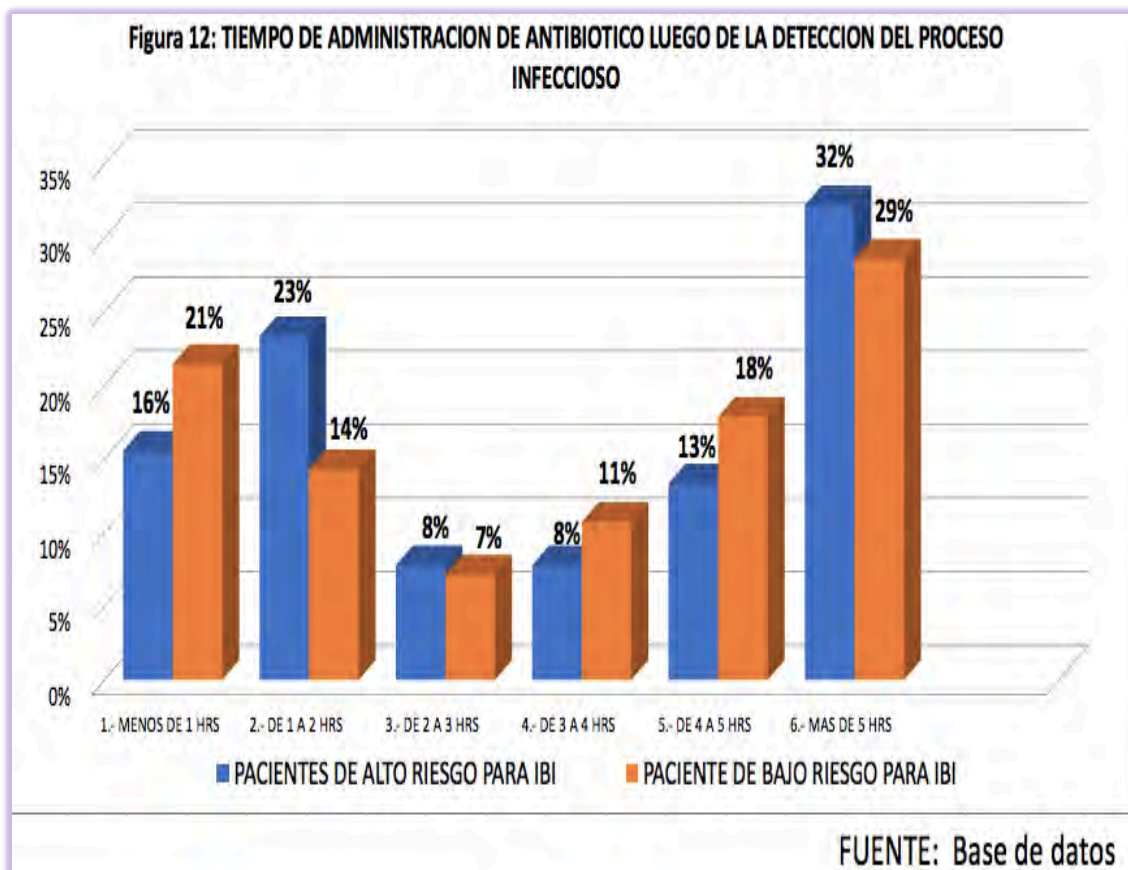


En la población de bajo riesgo para IBI el esquema antibiótico de elección al momento del diagnóstico de fiebre y neutropenia fue cefepima asociado a amikacina en el 36%; en el 25% se optó por ceftriaxona asociado a amikacina; 25% recibió ceftriaxona como monoterapia; 7% imipenem asociado a amikacina; 4% cefepima asociado a vancomicina y 4% ceftazidima asociado a amikacina. De igual forma durante la evolución del cuadro de fiebre y neutropenia en algunos pacientes fue necesario cambiar el esquema antibiótico por los mecanismos previamente referidos. El esquema final fue cefepima asociado a amikacina en el 28%; 20% cefepima asociado a vancomicina; 20% ceftriaxona asociado a amikacina; el 12% concluyó con ceftriaxona como monoterapia; 8% cefepima como monoterapia; 4% ceftazidima asociado a amikacina; 4% meropenem asociado a vancomicina; 4% más imipenem asociado a vancomicina y solo un 4%

requirió asociar anfotericina por aislamiento de algún hongo en los medios de cultivo.

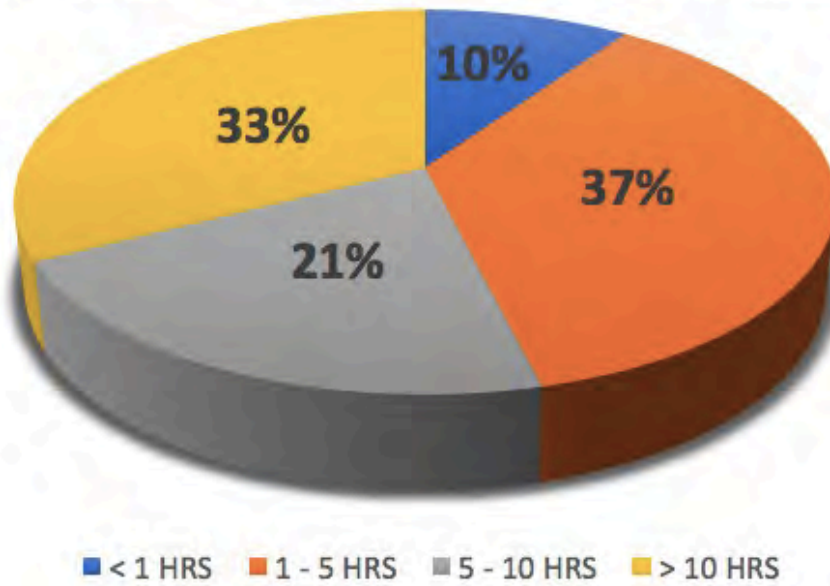


En la población de alto riesgo para IBI el 16% recibió tratamiento dentro de la llamada hora dorada (menos de 1 hora) y el 32% recibió la administración de antibióticos después de 5 horas de la detección del proceso infeccioso. En la población de bajo riesgo para IBI el 21% recibió tratamiento dentro de la llamada hora dorada (menos de 1 hora) y el 29% recibió la administración de antibióticos después de 5 horas de la detección del proceso infeccioso. La media del TAA en el total de la población fue de 5.59 horas con una mediana de 4 horas.



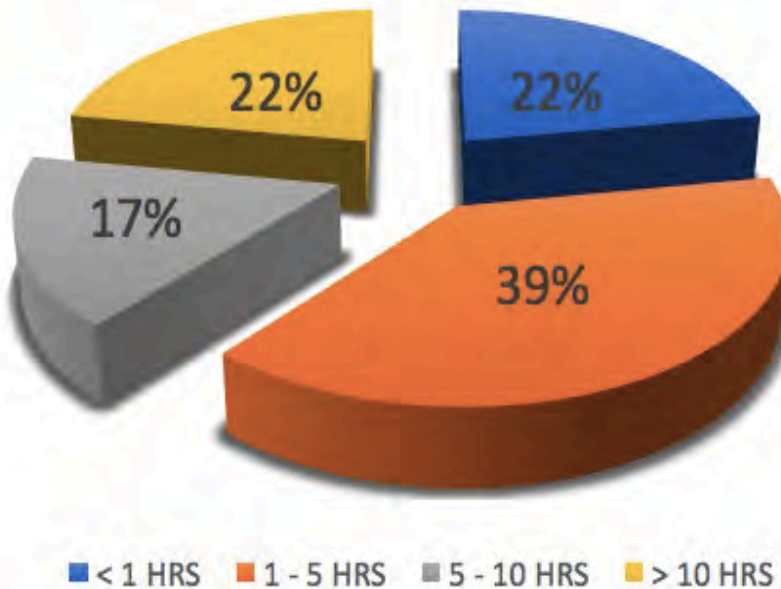
Del total de los pacientes de alto riesgo para IBI atendidos en el servicio de urgencias, el 37% ingreso con una evolución entre 1 y 5 horas de iniciado el evento infeccioso; el 33% con más de 10 horas y 10% ingresó en la primera hora de haber iniciado el proceso infeccioso; por otro lado, en el caso de los pacientes de bajo riesgo para IBI atendidos en el servicio de urgencias el 39% presentó una evolución entre 1 a 5 horas del evento infeccioso previo al ingreso y el 22% ingresaron en la primera hora de evolución.

Figura 13: HORAS DE EVOLUCION DEL EVENTO INFECCIOSO EN LOS PACIENTES DE ALTO RIESGO DE IBI INGRESADOS EN URGENCIAS



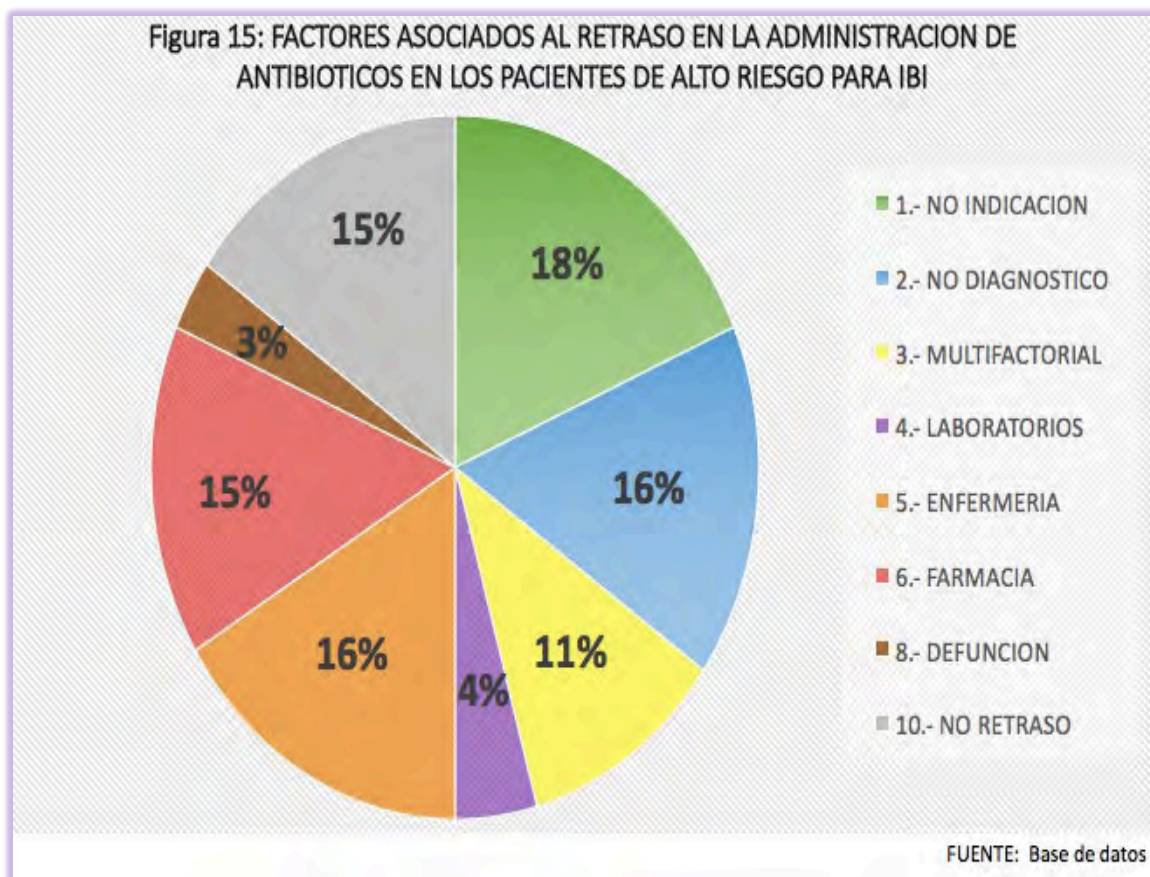
FUENTE: Base de datos

Figura 14: HORAS DE EVOLUCION DEL EVENTO INFECCIOSO EN LOS PACIENTES DE BAJO RIESGO DE IBI INGRESADOS EN URGENCIAS



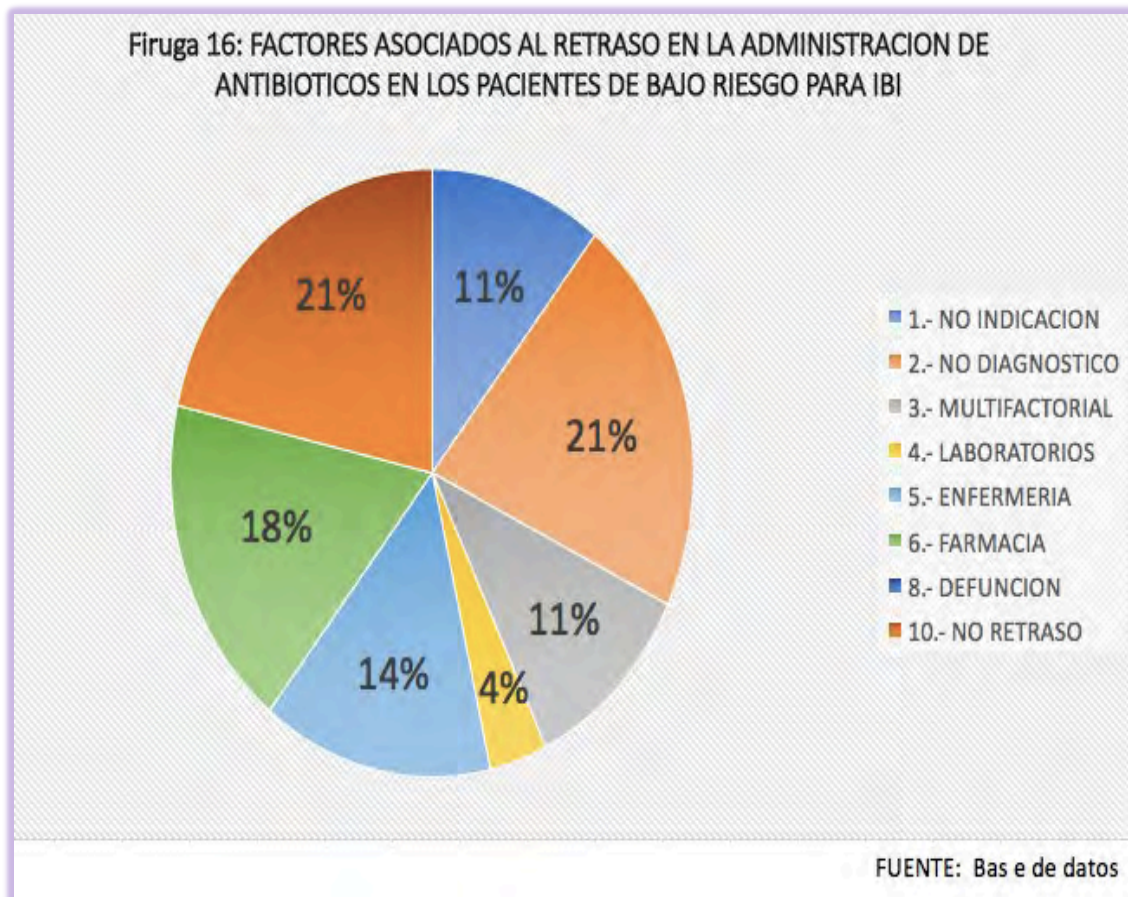
FUENTE: Base de datos

El retraso en la administración de los antibióticos estuvo presente en el 85% de los pacientes de alto riesgo para IBI, esto secundario a diversos factores como son: no indicación de un esquema antibiótico al momento del diagnóstico(18%); no establecer el diagnóstico de fiebre y neutropenia al momento del ingreso hospitalario (16%); retraso en la administración de los antibióticos por parte del personal de enfermería (16%); retraso en la disponibilidad de los antibióticos por el servicio de farmacia (15%); necesidad de contar con resultado de los paraclínicos previo al inicio de antibióticos (4%); en el 11% de los pacientes se presentómás de un factor asociado al retraso y en el 3% no se administró antibiótico por defunción del paciente.

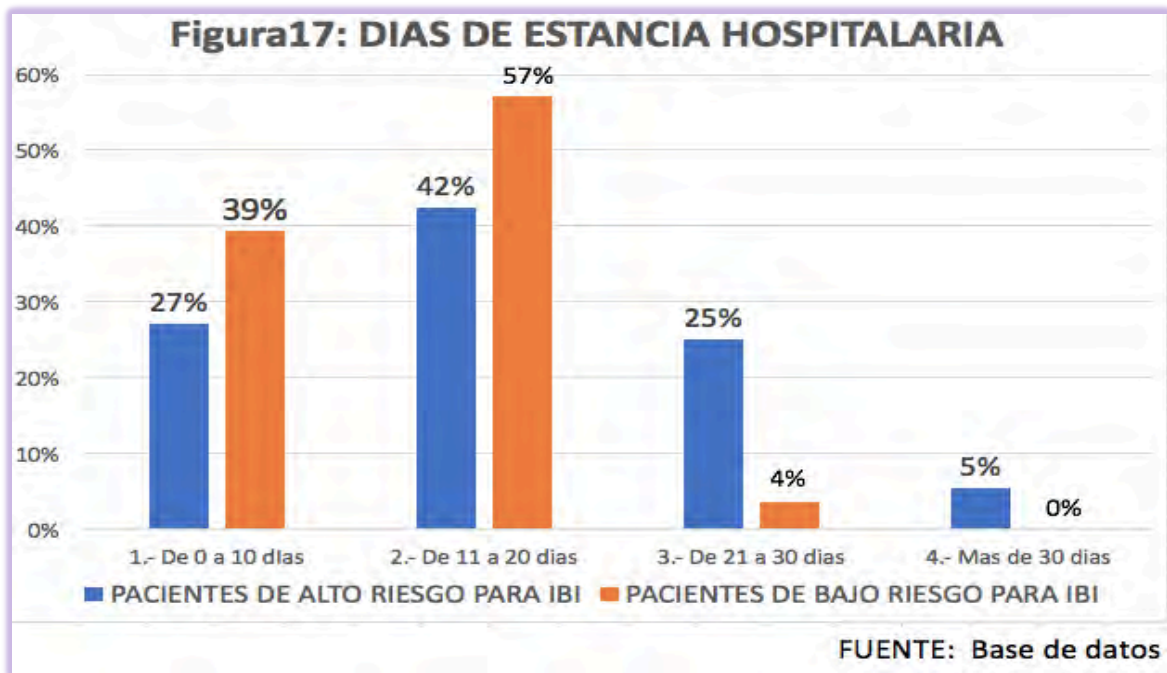


En los pacientes de bajo riesgo para IBI se presentó retraso en la administración de los antibióticos en el 79% de los eventos, secundario a: no establecer el diagnóstico al momento del ingreso hospitalario (21%); retraso en la disponibilidad de los antibióticos por el servicio de farmacia (18%); retraso en la

administración de los antibióticos por parte del personal de enfermería (14%); no indicación de un esquema antibiótico al momento del diagnóstico (11%); necesidad de contar con resultado de los paraclínicos previo al inicio de antibióticos (4%) y finalmente en el 11% de los pacientes se presentómás de un factor de los antes mencionados.



La estancia hospitalaria en los pacientes de alto riesgo para IBI en el 42% fue entre 11 y 20 días, en el 27% menor de 10 días, sin embargo, el 25% se prolongó entre 21 y 30 días llenado a más de 30 días en el 5%. En los pacientes de bajo riesgo para IBI el 57% requirió hospitalización entre 11 y 20 días, el 39% menor de 10 días y en el 4% se prolongó entre 20 y 30 días. La media de la estancia hospitalaria en los pacientes de alto riesgo para IBI es de 15.9 días, mientras que para los pacientes de bajo riesgo para IBI es de 12.28 días.



Finalmente, de los pacientes de alto riesgo el 21% presentó complicaciones que requirieron manejo en la unidad de terapia intensiva y el 24% falleció, al contrario, de los pacientes de bajo riesgo ninguno requirió manejo en la unidad de terapia intensiva y 4% falleció.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre choque séptico y el tiempo de administración de antibióticos en el paciente oncológico; los resultados obtenidos son consistentes con lo reportado en la literatura, el retraso en la administración de antibióticos se asocia a una mayor tasa de morbimortalidad aun cuando se administre el antibiótico adecuado.

En este estudio al igual que en los realizados previamente en nuestra institución, los microorganismos aislados en los medios de cultivo, más frecuentes son los bacilos Gramnegativos, aunque no se tiene establecida la causa, a diferencia de lo que reporta la literatura universal y de lo reportado por el Hospital Infantil de México.

Llama la atención el patrón de sensibilidad de los bacilos Gramnegativos identificados en nuestra unidad, ya que el 67% de las cepas de *E. coli*, el 56% de *K. pneumoniae* y el 30% de las *P. aeruginosa* presentan resistencia a cefalosporinas de tercera; de igual forma el 65% de las cepas de *E. coli* y el 56% de las cepas de *K. pneumoniae* presentan resistencia a cefalosporinas de cuarta generación, por otro lado, muestran una sensibilidad del 100% a aminoglucósidos, lo cual justifica que en nuestra institución se elija una biterapia al iniciar esquema antibiótico empírico y no monoterapia como lo recomiendan las guías nacionales e internacionales, punto a favor para realizar nuestros propios algoritmos y/o guías de manejo.

No es posible determinar la incidencia de los procesos infecciosos en nuestra unidad ni el porcentaje correspondiente a infecciones nosocomiales ya que en este estudio no se incluyó al 100% de los pacientes oncológicos, tomando solo en consideración a la población que presentó cultivos positivos.

En nuestra población de estudio encontramos que el esquema antibiótico utilizado con mayor frecuencia es cefepima más amikacina tanto en la población de alto



como en la de bajo riesgo para infección bacteriana invasiva, lo que significa que no se tiene en la institución una guía de consenso para el tratamiento de los eventos de fiebre y neutropenia. En el 79% de los casos de alto riesgo para IBI que iniciaron manejo con este esquema antibiótico, fue necesario escalar el esquema, esto, no necesariamente por ser un antibiótico ineficaz, sino relacionado a otros factores, como son el tiempo que tardaron los pacientes en acudir a solicitar atención médica, el tiempo en la administración de antibióticos una vez establecido el diagnóstico de neutropenia febril y la presencia de complicaciones como son el choque séptico. Se encontró que en los pacientes de alto riesgo para IBI y que además presentaron un retraso en la administración de antibióticos, independientemente del esquema utilizado, desarrollaron choque séptico durante la evolución, condicionando a un cambio de antibiótico, más días de estancia hospitalaria, requerir manejo en terapia intensiva y muerte.

En este estudio se pudo identificar que el tiempo promedio para la administración de antibióticos está muy por arriba de los 60 minutos que recomienda la literatura, sin existir un factor predominante relacionado, se identificó un origen multifactorial; destacando, el no clasificar a los pacientes como de alto o bajo riesgo para IBI por parte del personal médico; el retraso en el diagnóstico de evento de fiebre y neutropenia; no indicar el esquema antibiótico, el retraso por parte del personal de farmacia en entregar el medicamento y la dificultad por parte del personal de enfermería para obtener un acceso venoso periférico.

Un bajo porcentaje de la población que recibió el antibiótico dentro de la hora dora, aun cuando se trata de cefepima más amikacina en población de alto riesgo para IBI, curso con adecuada evolución, sin requerir cambios en el esquema antibiótico, atención en terapia intensiva ni muerte como desenlace final.

Los días de estancia hospitalaria no son un buen parámetro para determinar la evolución y respuesta al manejo establecido, ya que este se ve afectado por la alta mortalidad presentada en los primeros días de establecido el diagnóstico de fiebre y neutropenia, lo cual condiciona que la media de estancia hospitalaria se vea reducida.



El porcentaje de utilización de anfotericina como ruta crítica dentro del abordaje terapéutico, el manejo en terapia intensiva y la mortalidad, son factores ampliamente relacionados a el retraso en acudir al servicio de urgencias por parte del paciente una vez iniciado el proceso infeccioso, así como al retraso por parte del personal de salud en la administración de antibióticos, sin importar el esquema antibiótico inicial ni la categorización de riesgo para infección bacteriana invasiva.



CONCLUSIONES

El retardo en la administración de antibióticos es uno de los factores más importantes para el desarrollo de choque séptico en el paciente con factores de alto riesgo para IBI; otros factores relacionados en este proceso, que se identificaron son: el retraso en la identificación del proceso infeccioso por parte del familiar responsable del menor, así como, la elección del esquema antibiótico de forma empírica sin considerar la epidemiología institucional.

Es importante contar con guías de abordaje para los pacientes con episodios de fiebre y neutropenia apegados a la epidemiología institucional y determinados por la categorización de riesgo de cada paciente; por lo cual, con base en los resultados de éste y otros trabajos previos, proponemos las guías de tratamiento sugeridas, con la finalidad que se integren rutinariamente en el abordaje de todo paciente en quien se establezca el diagnóstico; esta propuesta se presenta en el anexo.

La literatura también sugiere que no solo lo previo es necesario para lograr el éxito en el tratamiento de estos pacientes, por lo cual proponemos la realización a corto plazo de un programa educacional global implementado para preparar a los médicos y personal de enfermería a los cambios en la práctica clínica que implica la introducción de las guías de tratamiento; además de la organización de todas las partes involucradas en la logística de la administración de antibióticos para lograr la meta del inicio de un tratamiento acorde, se realice dentro de los primeros 60 minutos de iniciado el evento infeccioso, lo que permitirá reducir la morbimortalidad en nuestra población.

Finalmente, el programa debería considerar otros factores que intervienen en un resultado negativo del tratamiento como lo son: el sitio donde vive el paciente, la accesibilidad a las telecomunicaciones, la proximidad del hospital para seguimiento cercano y tratamiento de emergencia y la presencia de un cuidador confiable que asegure la detección oportuna de un evento infeccioso, por lo cual el programa educacional también debe dirigirse a los padres con la finalidad de capacitarlos y lograr cambios en las prácticas.



BIBLIOGRAFIA

- (1) Cáncer en la Infancia y la Adolescencia 2013-2018, Programa Sectorial de Salud
- (2) Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad en México 2011, Secretaría de Salud, Subsecretaría de prevención y promoción de la salud, Dirección General de Epidemiología.
- (3) Comisión Nacional de Protección Social en Salud. Sistema de Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos 2005-2016.
- (4) Regis G. Rosa, Luciano Z. Goldani. Cohort Study of the Impact of Time to Antibiotic Administration on Mortality in Patients with Febrile Neutropenia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* July 2014 Volume 58 Number 7
- (5) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56- e93
- (6) Principles and practice of pediatric oncology / editors, Philip A. Pizzo, David G. Poplack ; associate editors, Peter C. Adamson, Susan M. Blaney, Lee J. Helman. — Seventh edition. 2016 by Wolters Kluwer.
- (7) Paganini H, Santolaya de P. MA. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. *Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. RevChillInfect* 2011; 28 (Supl 1): 10-38.
- (8) Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infection in patient with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *ClinInfectDis* 2005; 40: S240-S5.
- (9) Vedi A, Pennington V, O'Mara M et al. Management of fever and neutropenia in children with cáncer. *Supp Care Cáncer* (2015) 23: 2079-2087.
- (10) Y. Rodríguez-Peña et al. Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2013;12(3):150-155
- (11) Rubio J. Etiología y curso clínico de los eventos infecciosos en niños con leucemia aguda en el Hospital del Niño DIF de Pachuca Hidalgo de Septiembre de 2004 a Septiembre del 2014. Tesis para obtener el título de pediatría. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Hospital del Niño DIF 2016.



- (12) Islas L. Etiología y curso clínico de las infecciones en pacientes con tumores sólidos en el Hospital del Niño DIF, de Octubre del 2006 a Octubre del 2014. Tesis para obtener el título de pediatría. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Hospital del Niño DIF 2016.
- (13) Gassas A, Grant R, Richardson S et al. (2004) Predictors of viridans streptococcal shock syndrome in bacteremic children with cancer and stem-cell transplant recipients. *J Clin Oncol* 22: 1222-27.
- (14) Santolaya M E, Álvarez A, Becker A, Avilés C L, Becker A, Mosso C, et al. Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer during a febrile neutropenia episode. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 794-8.
- (15) Fleischhack G1, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U, Hatzistilianou M1, Rekliti A, Athanassiadou F, Catriu D. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol*. 2000 Dec;111(4):1093-102.
- (16) Santolaya M E, Álvarez A M, Avilés C L, Becker A, King A, Mosso C. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 538-43.
- (17) Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infections: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45
- (18) Gaur AH, Flynn PM, Heine DJ, et al. Diagnosis of catheter-related bloodstream infections among pediatric oncology patients lacking a peripheral culture, using differential time to detection. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:445-9
- (19) Lee A, Mirrett S, Reller LB, et al. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007; 45:3546-8. Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1724-30.
- (20) Sandoval C1, Sinaki B, Weiss R, Munoz J, Ozkaynak MF, Tugal O, Jayabose S. Urinary tract infections in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Feb;29(1):68-72
- (21) Diana Averbuch and ets; European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011; European Conference on Infections in Leukemia 2013; 98



- (22) Agrawal AK, Saini N, Gildengorin G, Feusner JH. Is routine computed tomographic scanning justified in the first week of persistent febrile neutropenia in children with malignancies? *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Oct;57 (4) :620-4.
- (23) Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* Jan 2002; 24(1)
- (24) Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988; 148, 2561–2568.
- (25) J. de Naurois, I. Novitzky-Basso, M. J. Gill, F. Marti Marti, M. H. Cullen & F. Roila; Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines; *Annals of Oncology* 2010 (Supplement 5): v252–v256.
- (26) Afzal S, Ethier MC, Dupuis LL, et al: Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Infect Dis J* 28:1064-1068, 2009
- (27) Santolaya M E, Álvarez A, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O’Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3415-21.
- (28) Santolaya M E, Álvarez A, Avilés C L, Becker A, Cofré J, Enríquez N, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 678-83.
- (29) Santolaya M E, Álvarez A M, Avilés C L, Becker A, King A, Mosso C. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 538-43.
- (30) Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, et al. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Dec;32(12):1318-23
- (31) Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of infections in cancer patients 2013. *Rev. argent. microbiol.* vol.46 supl.1 Ciudad Autónoma de Buenos Aires 2014
- (32) Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, Bow E J, Brown A E, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.



- (33) Jennifer L. Salstrom and ets; Pediatric Patients Who Receive Antibiotics for Fever and Neutropenia in Less Than 60 min Have Decreased Intensive Care Needs 2015. *PediatrBloodCancer* 2015;62:807–815
- (34) Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *AntimicrobAgentsChemother*2014;58:3799–3803.
- (35) Jennifer L. Salstrom and ets; Pediatric Patients Who Receive Antibiotics for Fever and Neutropenia in Less Than 60 min Have Decreased Intensive Care Needs 2015. *PediatrBloodCancer* 2015;62:807–815
- (36) Corey AL, Snyder S. Antibiotics in 30 minutes or less for febrile neutropenic patients: A quality control measure in a new hospital. *J PediatrOncolNurs*2008;25:208–212.
- (37) Paganini H. Enfoque clínico y tratamiento de los niños con neutropenia y fiebre. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105 (3): 225-35
- (38) Hospital Infantil De México: Federico Gómez; Guía para el manejo de neutropenia asociada a fiebre en pacientes con cáncer posterior a quimioterapia 2011.
- (39) Terán DL. Complicaciones infecciosas detectadas en el último evento hospitalario relacionadas con muerte en niños con leucemia tratados en el Hospital del niño DIF en el periodo comprendido de octubre de 2004 a octubre de 2014” Tesis para obtener el título de pediatría. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Hospital del Niño DIF. 2016.

ANEXOS

Fiebre y Neutropenia en Niños Recibiendo Quimioterapia para Cáncer Algoritmo de uso de antibióticos en Urgencias HNDIF

TRIAGE Paciente con en tratamiento de cáncer con evento infeccioso de alto riesgo (tabla 1)

- Línea de Acceso Venoso Central. Si no está disponible o no hay ninguno presente, colocar vía periférica y obtener hemocultivos, cantidad correcta (tabla 2)
- Exámenes: biometría hemática completa, proteína C reactiva o procalcitonina pruebas de función renal y hepática, EGO
- Rx de tórax y panel viral respiratorio (si hay síntomas respiratorios influenza, sincicial respiratorio, parainfluenza y adenovirus)
- Completar cultivos (tabla 3)
- **ANTIBIÓTICOS BRINDADOS DENTRO DE UN PERIODO DE 1 HORA A LA LLEGADA A EMERGENCIAS, NO RETRASAR POR LA TOMA DE CULTIVOS.**
- Contactar servicio oncológico después de la evaluación.

Definición de la Fiebre:
Oral simple T \geq 38.3°
Oral T \geq 38° para \geq 1h

Signos y síntomas (S/Sx) Sepsis:

- Signos vitales por edad:

Edad	Ritmo Cardíaco	P Sistólica	FR
1 sm - 1 mes	>180 o <100	<80	
1 m - 1 año	>180 o <90	<75	
1 - 5 años	>140	<75	
5 - 12 años	>130	<80	
12 - 18 años	>110	<90	



Tratamiento de sepsis severa y choque. Antibióticos en primera hora

Neutrófilos más de 500 x mm³

No

- Evaluar riesgo
- Observar por 1 hora
- Dar de alta si se encuentra clínicamente bien
- Regresar a la clínica al siguiente día si permanece febril, antes si aparecen síntomas nuevos.



ESQUEMA ANTIBIÓTICO

- Cefepima/amikacina
Agregar vancomicina si cumple con los criterios de la tabla 4

ESQUEMA ANTIBIÓTICO ALTO RIESGO SIN SEPSIS SEVERA O CHOQUE

- Piegraclina/tazobactam amikacina

ESQUEMA ANTIBIÓTICO CON SEPSIS SEVERA O CHOQUE

- Imipenem cilastatina/vancomicina (con sepsis o cheque séptico)

TABLA 1

Criterios de alto riesgo de infección bacteriana invasora, sepsis y/o mortalidad.

CLINICOS

- 1.- Edad < 1 año ó > de 12 años
- 2.- Enfermedad de base de riesgo : (leucemia, enfermedad de base en inducción, recaída, intensificación o segundo tumor)
- 3.- Intervalo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre < 7 días
- 4.- Quimioterapia aplicada antes de 7 días ó predicción de duración de la neutropenia > 7 días
- 5.- Fiebre > 39°C axila
- 6.- Signos clínicos de sepsis
- 7.- Comorbilidad asociada grave (sangrados incoercibles, trastornos metabólicos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, trastornos del sensorio, insuficiencia cardíaca, dificultad respiratoria hipertensión arterial e hipertensión endocraneana refractarios al tratamiento instituido, compromiso respiratorio y/o intestinal.
- 8.- presencia de bacteriemia o foco infeccioso pulmonar, perineal ó pericatéter; mucositis severa.

CRITERIOS DE LABORATORIO

- 8.- CAN ≤ 100 céls/mm³; CAM ≤ 100 céls/mm³; Recuento de plaquetas ≤ 50.000 céls/mm³ proteína C reactiva sérica ≥ 90 mg/L

TABLA 3

Criterios de uso de Vancomicina

- Sepsis severa o choque séptico
- Infección en la piel/celulitis
- Infección localizada CVAD
- Mucositis severa (Grado III o IV OMS)
- Colonización previa conocida por organismos drogoresistente *S aureus* resistente a metilicina; *Enterococcus* resistente a vancomicina ó *S. pneumoniae* resistente a penicilina (ver historial de cultivos del paciente)

Nota: Si la vancomicina se inicia empíricamente en una infección que no se documenta microbiológicamente

TABLA 4

Toma de cultivos, sin foco de infección:

- Hemocultivo central y hemocultivo periférico, simultáneos, solicitar cuantitativos y con anotación del horario de positividad
- Si no tiene catéter puerto o central toma de 2 hemocultivos periféricos
- Urocultivo

Con foco de infección, agregar:

- Coprocultivo en caso de diarrea
- Cultivo por punción aspiración en caso de infecciones de piel y tejidos blandos

TABLA 2

CANTIDAD DE SANGRE EN LOS HEMOCULTIVOS BASADO EN EL PESO DEL PACIENTE					
Peso (kg)	Volumen ml	Volumen (ml)			
		1er juego de hemocultivos (aerobios)		2do juego de hemocultivos (anaerobios)	
		1er bote	2do bote	1er bote	2do bote
<3.9	1	0.5	0.5		
4-7.9	3	1.5	1.5		
8-13.9	6	1.5	1.5	1.5	1.5
14-18.9	12	3	3	3	3
19-25.9	16	4	4	4	4
26-39.9	20	5	5	5	5
40-53.9	32	8	8	8	8
54	40	10	10	10	10