

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS
CON NEUTROPENIA SEVERA FEBRIL
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER
EN EL PERIODO DE ENERO 2007 A ENERO DE 2008.**

DRA. MAGDA LUCERO TRUJILLO VARGAS

**DIRECTOR
DR. ERNESTO RUEDA ARENAS**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
BUCARAMANGA
2009**

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS
CON NEUTROPENIA SEVERA FEBRIL
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER
EN EL PERIODO DE ENERO 2007 A ENERO DE 2008.**

DRA. MAGDA LUCERO TRUJILLO VARGAS

**Trabajo de grado para optar al título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

Director de Tesis

**DR. ERNESTO RUEDA ARENAS
Hemato Oncología Pediátrica.**

Asesores Epidemiológicos

**DR. JOSÉ FIDEL LATORRE LATORRE
PEDIATRA. Msc EPIDEMIOLOGIA.**

**DR. LUIS ALFONSO DIAZ
PEDIATRA. Msc EPIDEMIOLOGÍA.**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
BUCARAMANGA**

2009

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por esta oportunidad de aprender para poder servir a los niños.

A mi hija LAURA VALENTINA, por su alegría, por su paciencia, por ser la motivación de mi vida.

A mi esposo DAVID, por ser el mejor de los compañeros, por motivarme para iniciar, acompañarme, tener paciencia y ser el mejor de los padres.

A mi sobrina ANA SOFIA, por ser parte de la inspiración que nace en mí por cada paciente.

A mis padres, por haber soñado un mundo para mí más allá de sus fronteras.

A mis hermanas, mis cuñados, mis suegros por su apoyo.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	10
1. JUSTIFICACIÓN	11
2. OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVOS GENERALES	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3. MARCO TEÓRICO	15
4. METODOLOGÍA	25
5. RESULTADOS	28
6. DISCUSIÓN	37
7. BIBLIOGRAFÍA	43

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1.	Pruebas de laboratorio de los pacientes con episodio de neutropenia febril aguda	29
Tabla 2.	Eventos infecciosos causales de episodios de neutropenia severa febril	30
Tabla 3.	Bacterias aisladas durante episodios de neutropenia febril y su sensibilidad	31
Tabla 4.	Antibióticos utilizados para el manejo de los episodios de neutropenia febril aguda.	32
Tabla 5.	Regímenes antibióticos utilizados para el manejo de los episodios de neutropenia febril aguda	33
Tabla 6.	Antibióticos y antifúngicos sumados a terapia antibiótica de los episodios de neutropenia severa febril.	34
Tabla 7.	Quimioterapia utilizadas en los pacientes oncológicos antes del episodio de con neutropenia severa febril.	35

RESUMEN

Título: CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA SEVERA FEBRIL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER EN EL PERIODO DE ENERO 2007 A ENERO DE 2008*

Autor: TURJILLO VARGAS MAGDA LUCERO**

Palabras Claves: Neutropenia febril, niños, cáncer, antibióticos, tratamiento, estudio descriptivo

Objetivo: Describir una población oncológica con neutropenia severa febril, sus características demográficas, nutricionales, microbiológicas, de tratamiento y severidad de la enfermedad.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo de serie de casos, prospectivo, de pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Santander entre enero de 2007 a enero de 2008.

Resultados: 21 pacientes, con 35 episodios de neutropenia febril. 65.7% hombres y 34.3% mujeres. Edad promedio de 5.6 años. 61.7% fueron del área metropolitana de Bucaramanga y 91.4% de estrato socioeconómico bajo. El diagnóstico oncológico más frecuente fue leucemia linfocítica aguda. Ninguno presentó dolor abdominal, ni síntomas neurológicos, 11.4% tenían catéter venoso central. El 31.4% tuvieron neutrófilos absolutos en cero, 54.2% plaquetas menores de 50000/mm³, 45.7% proteína C reactiva (PCR) mayor de 90 mg/dl. Los hemocultivos fueron positivos en 7 pacientes, los gérmenes más comunes fueron *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Se encontró foco de infección en 88.6% de los episodios y los diagnósticos más frecuentemente encontrados fueron los relacionados con el tracto gastrointestinal. Se utilizaron 1, 2 o 3 antibióticos para el tratamiento, siendo más frecuente el uso de 2 antibióticos: oxacilina y amikacina (71,4%), pero con necesidad de cambio en 40%. En el 40% de los episodios se usó factor estimulante de colonias. La neutropenia se detectó 8,5 días en promedio posterior a la última quimioterapia. La mortalidad fue de 4.8%.

Conclusiones: Los pacientes con neutropenia febril presentan múltiples factores que pueden indicarnos infección bacteriana. Se deben continuar las investigaciones para poder establecer estos factores y la flora bacteriana de cada institución. Muchos pacientes necesitaron cambio antibiótico, por esto, debemos realizar nuevos estudios, para determinar protocolos de esquemas antibióticos empíricos. Se necesitan 1.48 camas de aislamiento diarias, para la atención del paciente oncológico con neutropenia severa febril en nuestra institución.

* Trabajo de grado

** Facultad de Salud. Especialización en Pediatría RUEDA ARENAS, Ernesto

SUMMARY

TITLE: CHARACTERIZATION OF PEDIATRIC PATIENTS WITH SEVERE NEUTROPENIA ONCOLÓGICOS FEBERISHLY THE UNIVERSITY HOSPITAL OF SANTANDER IN THE PERIOD JANUARY 2007 TO JANUARY 2008 *

AUTHORA: TRUJILLO VARGAS MAGDA LUCERO **

KEY WORDS: Febrile, neutropenia, children, pediatrics, cancer, antibiotics, treatments, job description.

Objective: Describe an oncological population with severe febrile neutropenia, its demographic, nutritional, and microbiological characteristics, the treatment and severity of the illness.

Materials and methods: A descriptive-prospective clinical report review, attended at the Hospital Universitario de Santander from January 2007 to January 2008.

Results: 21 patients, 35 neutropenia febrile episodes. 65.7% male and 34.3% female. Average age 5.6-years. 61.7% came from the metropolitan area of Bucaramanga and 91.4 % low economical skill. The most frequent oncological diagnosis was acute leukemia. No one presented abdominal ache, nor neurological symptoms, 11.4% had venous central catheter. 31.4% of the patients had absolute neutrophils count in zero, 54.2% blood platelets lower than $50000/\text{mm}^3$, 45.7% had reactive C protein upper than 90 mg/dl. Blood culture was positive in 7 patients, the most common isolated germs were *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*. It was found infection focus in 88.6% of the episodes, the most frequently diagnosis were the related with the gastrointestinal tract. 1, 2 or 3 simultaneous antibiotic were used for the treatment, being more frequent the use of 2 antibiotics: oxacilin and amikacin (71.4%), but with the need of change in 40%. 40% of the episodes stimulating factor of colonies was used. The neutropenia was detected 8.5 days after the last chemotherapy cycle. The mortality was of 4.8%.

Conclusions: The patients with febrile neutropenia present multiple factors that may indicate us bacterial infection. Further investigations must continue to establish these factors and the bacterial flora of each institution. Many patients needed antibiotic change, new studies must be performed, to decide protocols of empiric antibiotic outlines. 1.48 beds are needed daily for isolation to bring the attention of the patient oncology with severe febrile neutropenia in our institution.

* Grade Work

** University Santander's Industrial. Health Faculty of Sciences, Medicine School, RUEDA ARENAS, Ernesto

INTRODUCCIÓN

La neutropenia severa febril es una complicación frecuente en pacientes oncológicos. Sucede no sólo por infiltración medular sino también por la terapia mielosupresiva secundaria a quimioterapia. Predispone a infecciones severas, con letalidad que oscila entre 0.7% a 3.9%.¹

Varias condiciones clínicas y de laboratorios hacen que estos pacientes se ubiquen en alto o bajo riesgo para contraer estas infecciones dependiendo de sus características, como lo son el pico de temperatura que se presenta, la existencia de alteraciones neurológicas, las comorbilidades existentes, si hay alteraciones en la función renal y hepática, el tipo de quimioterapia recibida, el uso de dispositivos intravenosos, el conteo de neutrófilos absolutos o de plaquetas, los niveles de reactantes de fase aguda y los días de neutropenia que trae el paciente al momento de la fiebre.² Por ejemplo, los días de neutropenia están relacionados de manera inversamente proporcional al número de neutrófilos; el 20% de los pacientes con un recuento inferior a 100 neutrófilos/mm³ desarrollan bacteremia, y aproximadamente, el 50% de estos tienen un foco infeccioso manifiesto.³

La presencia de neutropenia severa febril obliga a iniciar rápidamente tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro, destinado a controlar las infecciones bacterianas invasoras. La elección de un régimen u otro, dependerá de la epidemiología de la infección en el centro tratante y de los factores del paciente.⁴ En el Hospital Universitario de Santander no se encuentran estudios sobre la microbiología ni características de estos pacientes; empíricamente se plantea que el tratamiento inicial se haga con oxacilina y amikacina como antibióticos de primera línea.⁵

1. JUSTIFICACIÓN

La neutropenia severa febril es una complicación frecuente en pacientes oncológicos, en su mayoría en las leucemias, que es el cáncer con mayor incidencia en la edad pediátrica ¹, lo que obliga a realizar un examen físico y una exploración acuciosa, iniciando un tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro, destinado a controlar principalmente las infecciones bacterianas invasoras.

El espectro de patógenos involucrado en las infecciones microbiológicamente documentadas se ha estudiado a través de los años y se ha visto que tiene un cambio, pasando desde aerobios gram negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*) predominantes en la década de los setenta, a casi un único gram positivo en los ochenta. Actualmente los estafilococos coagulasa negativos, principalmente *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus β hemolyticus* constituyen la mayoría de las bacteremias en los pacientes neutropénicos y en menor grado otros patógenos gram positivos emergentes, *Stomatococcus mucilaginosus*, *Bacillus sp*, *Corynebacterium jeikeium* y *Clostridium sp*, entre otros. En la década de los noventa, resurgen los bacilos gram negativos como *Enterobacter sp* y enterococos frecuentemente resistentes a glicopéptidos, produciéndose además un aumento de infecciones por levaduras y hongos filamentosos ⁶. Este cambio en el patrón de las infecciones se atribuye al uso de antibióticos orales profilácticos contra organismos endógenos gram negativos, al daño de la mucosa orofaríngea y gastrointestinal producido por la quimioterapia que permite la translocación, principalmente de estreptococos y de candidas al torrente sanguíneo, al uso de catéteres venosos centrales de larga duración y a la administración de nutrición parenteral. Este proceso de cambio en la microbiología y la antibioticoterapia a llevado a estudiar a fondo a los pacientes

neutropénicos febriles pero ahondando los estudios siempre basados en su tratamiento y sus factores de riesgo, para evitar la gran mortalidad de éste grupo causado por las enfermedades bacterianas graves.

No se encuentra actualmente un estudio que hable de la caracterización de los pacientes oncológicos que sufren neutropenia febril y que son tratados en el Hospital Universitario de Santander. Convencidos del beneficio que dará describir las características demográficas, estado nutricional, patología de base, tratamientos recibidos, resultados de paraclínicos de los pacientes con neutropenia febril y enfermedades oncológicas, hemos decidido hacer este estudio que nos mostrará un perfil de estos pacientes lo cual ayudará a detectar más adelante factores pronósticos o curso de los episodios neutropénicos febriles, así como también nos ayude a elegir mejor las alternativas terapéuticas y podrán ser la base de múltiples investigaciones futuras.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar las características demográficas, nutricionales, microbiológicas y de tratamiento y severidad de la enfermedad en los pacientes pediátricos que presenten neutropenia severa febril y que padezcan entidades oncológicas en el Hospital Universitario de Santander.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el tipo de diagnóstico y grado de severidad de las patologías oncológicas en los que se presenta neutropenia severa febril y que son tratados en el Hospital Universitario de Santander.
- Determinar las características sociodemográficas de la población a estudio: edad, género, nivel socioeconómico.
- Determinar el estado nutricional al ingreso al hospital de los pacientes que presentan neutropenia severa febril asociada a entidades oncológicas.
- Determinar el número de eventos de neutropenia febril hechos por cada paciente durante el tiempo del estudio.
- Conocer los resultados de los estudios microbiológicos de los pacientes con neutropenia severa febril realizados en el Hospital Universitario de Santander, identificando los gérmenes causales y su susceptibilidad antibiótica.

- Determinar la frecuencia de la utilización de los diferentes esquemas antibióticos en la neutropenia severa febril en el Hospital Universitario de Santander.
- Determinar a cuantos pacientes se les coloca Factor estimulante de colonias de granulocitos para superar el evento neutropénico.
- Describir cuales drogas de quimioterapia son utilizadas en los pacientes con neutropenia severa febril en el Hospital Universitario de Santander.

3. MARCO TEÓRICO

Definición: La neutropenia febril se define como la disminución de neutrófilos asociado con fiebre. La neutropenia puede dividirse en leve, si el conteo de neutrófilos es de 1500 – 1000 células/mm³, moderada entre 1000 – 500 células/mm³ o SEVERA si está en menos de 500 células/mm³.^{3,7} La temperatura por encima de 38,3° C o una temperatura superior a 38° C durante más de una hora se considerarán como fiebre.⁸ El riesgo de infección grave es inversamente proporcional al número de neutrófilos. Con un recuento inferior a 1000 neutrófilos/mm³ el riesgo de infección apenas aumenta. Hasta un 20% de los pacientes con un recuento inferior a 100 neutrófilos/ mm³ desarrolla bacteremia, y aproximadamente el 50% presenta un foco infeccioso oculto o manifiesto. Además del recuento absoluto de neutrófilos, es importante considerar el ritmo de descenso y la duración de la neutropenia; el riesgo aumenta cuando los recuentos disminuyen rápidamente o cuando la neutropenia se prolonga.^{3,7}

Respuesta inmune del huésped con cáncer: Las infecciones en el paciente con cáncer y neutropenia tienen características clínicas especiales, la ausencia de granulocitos impide una correcta respuesta inflamatoria por lo que los signos de localización de la infección pueden estar ausentes. El examen físico diario, la fiebre y la atención a sutiles señales de alteración, son las armas con las que contamos para detectar el comienzo de un proceso infeccioso en estos pacientes.

Los factores que debilitan la inmunidad en el paciente con enfermedad tumoral maligna son los siguientes:⁹

- Los tumores sólidos en su crecimiento pueden obstruir vías anatómicas del organismo, esto ocasiona estasis de fluidos biológicos que favorecen las infecciones.

- Los tumores sólidos infiltran masas musculares y piel ocasionando ulceración y extensas zonas de necrosis.
- Las neoplasias malignas hematológicas y algunos tumores sólidos pueden infiltrar médula ósea y causar neutropenias intensas.
- Los linfomas, leucemias agudas y crónicas se asocian a trastornos severos de la inmunidad humoral y celular.
- Las neoplasias malignas condicionan la sustitución de la flora microbiana normal.

La principal y primera barrera protectora contra microorganismos patógenos es la piel y las mucosas: lo logra por su integridad física, química (lizosinas y acidez) y mecánica (peristaltismo). En piel y mucosas ocurren daños por infiltración tumoral y por la malnutrición provocada por la anorexia que disminuye la ingesta de nutrientes, el metabolismo se desplaza hacia el catabolismo por influencia de citoquinas como la IL 1 y 6, abriéndose una vía de entrada a patógenos oportunistas y externos ¹⁰.

Las neoplasias malignas provocan cambios en la flora microbiana normal, perdiéndose la protección de la misma, estos cambios son en extremo importantes durante los ingresos hospitalarios donde los gérmenes endógenos aeróbicos gram positivos de orofaringe y colon comienzan a sustituirse por microorganismos gram negativos potencialmente patógenos incluso antes de tratamiento antibiótico.

Los linfomas y leucemias en general alteran la inmunidad mediada por células y en aquellos procesos que alteran la maduración linfocitaria y las células plasmáticas, producen serias alteraciones en la inmunidad mediada por anticuerpos (humoral), esto condiciona la susceptibilidad a las infecciones por bacterias encapsuladas, hongos y virus. ⁹

La neutropenia es el factor predisponente más importante para las infecciones en el paciente con cáncer, no sólo es el déficit numérico de neutrófilos sino la deficiencia funcional de su capacidad fagocítica, migratoria, de la degranulación y bactericida que le transfiere el tumor maligno. La frecuencia y gravedad de las infecciones en el paciente neutropénico con cáncer depende de la severidad de la neutropenia, de la velocidad con que se instaura la misma y del tiempo de duración.

El control más eficaz de los trastornos de la inmunidad producido por las neoplasias malignas es el control del proceso tumoral, pero esto a su vez introduce los trastornos de la inmunidad que se producen por el tratamiento oncoespecífico y los tratamientos adyuvantes. Las infecciones en el paciente con cáncer son originadas en el 80% de los casos por microorganismos de la flora endógena.¹¹

Evaluación del paciente neutropénico febril: La evaluación del paciente oncológico el cual cursa con neutropenia y fiebre debe ser completa y detallada, elaborándose una historia clínica y un examen físico minuciosos. La exploración de los orificios anatómicos, la piel y las mucosas, las zonas de venopunción, catéteres centrales, heridas quirúrgicas ó de biopsia, faringe, senos paranasales, pulmones, zona rectal, perianal y la dentadura debe ser exhaustiva para poder precisar cambios que permitan identificar el foco infeccioso.⁹

Se deben tomar muestras de fluidos biológicos o de alguna zona sospechosa para cultivo. Obteniéndose hemocultivos del catéter venoso central, si está presente, o de sitios periféricos. Otros cultivos deben ser obtenidos según la clínica del paciente y la suspicacia médica, como son urocultivos o cultivos de líquido cefalorraquídeo. También debe considerarse la realización de radiografía de tórax en pacientes con neutropenia prolongada o con síntomas o hallazgos específicos al examen físico.^{7, 9, 10}

Una vez realizada la evaluación y tomados los exámenes necesarios se debe comenzar la antibioticoterapia empírica de amplio espectro y ésta se modificará dependiendo de los resultados de los estudios ó de la evolución del paciente.^{8,9}

La mortalidad de los pacientes con cáncer neutropénicos con fiebre es cerca del 1% si se instaura tempranamente la antibioticoterapia y aumenta si no se instaura tratamiento en las primeras 48 horas de comenzado el cuadro.¹⁰

Por muy detallada que sea la exploración y el estudio del paciente, en las dos terceras partes de los casos no se llega a determinar con exactitud el sitio ni el microorganismo causante de la infección.⁴

Gérmenes más comúnmente involucrados: Anteriormente predominaban los organismos gram negativos, en los últimos años se ha observado un aumento de los gram positivos, que actualmente corresponden a más del 70% de los patógenos aislados en niños sometidos a quimioterapia.^{4, 12}

El *Staphylococcus coagulasa positivo* es la especie aislada con mayor frecuencia y sigue una evolución relativamente indolente. Sin embargo algunas bacterias positivas como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus viridans*, pueden provocar un shock rápidamente progresivo, edema pulmonar no cardiogénico y fracaso multiorgánico, como se observa más frecuentemente en la sepsis por gram negativos.^{7, 13}

En Colombia, el Instituto Nacional de Cancerología, en el año 2003, realizó un estudio con 128 pacientes, de los cuales 38% eran niños, con diagnóstico de neutropenia y fiebre, obteniéndose 83 cultivos potencialmente invasivos de 45 pacientes (35%), correspondiendo a cocos gram positivos 52%, bacilos gram negativos 36% y levaduras y micelios 12%. *Staphylococcus aureus* fue el germen más frecuente, seguido de *E. coli*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* y *K. pneumoniae*. Se aislaron especies de *Streptococcus* en el 9% de los casos. En cuanto a los gram

negativos, los microorganismos más frecuentemente identificados fueron *E. coli* y especies de *Klebsiella*.⁴

Manejo antibiótico de los pacientes con neutropenia febril: El manejo terapéutico habitual del niño con cáncer, neutropenia severa y fiebre estuvo, en los últimos 20 años, basado en una pronta hospitalización e inicio de una terapia intravenosa empírica, de amplio espectro, cuya duración depende de la resolución del cuadro febril y la recuperación medular. Al menos la mitad de los pacientes con neutropenia que presentan fiebre tienen una infección oculta, y una quinta parte de estos pacientes con conteo de menos de 100 células por mm³ tienen bacteremia.⁸

El antibiótico ó combinación a usar debe reunir las siguientes características:^{3, 7, 11}

- Amplio espectro
- Altos niveles plasmáticos bactericidas
- Que sea eficaz en ausencia de neutrófilos
- Poca inducción de resistencia

La elección de un régimen u otro dependerá de la epidemiología de la infección en el centro tratante y de los factores del paciente. El uso de ciertos antibióticos se debe limitar por algunas circunstancias como alergias y/o disfunción de algunos órganos como el riñón o el hígado.⁸

El primer paso para la elección del antibiótico es decidir si el paciente es candidato para ser manejado intrahospitalario con antibiótico endovenoso o si es un paciente de bajo riesgo que sólo necesitará antibiótico oral y un estricto seguimiento.

Los esquemas de antibióticos endovenosos son los siguientes: monoterapia, terapia dual sin glicopéptido o terapia con glicopéptido más una o dos antibióticos, como cefalosporina o carbapenem con aminoglicósido.⁸

Para la monoterapia se utiliza una **cefalosporina de tercera o cuarta generación**, como Ceftazidima o Cefepime o una **carbapenem** como Imipenem cilastatina o Meropenem. Estas drogas tienen excelente actividad contra *Streptococo* y *Neumococo*.¹⁴ Se han llegado a utilizar de entrada antibióticos como piperacilina tazobactam en algunas regiones del mundo como en el Reino Unido, donde un estudio a las unidades hematológicas, mostró la utilización de éste antibiótico como terapia inicial en los pacientes con neutropenia febril y cáncer en el 72% de los centros estudiados. La monoterapia ofrece ventajas como son la disminución de la toxicidad y los costos comparados con los regímenes múltiples.¹⁵

El paciente debe ser evaluado nuevamente para revisar el curso clínico ya que el espectro de estas drogas no cubre el *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus* meticilino resistentes, *enterococos* resistentes a vancomicina o *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus viridans* resistentes a penicilina. La inclusión de Vancomicina es controvertida, ésta puede generar resistencia y por tanto, se reserva para los casos no respondedores a las combinaciones rutinarias.

8

Es más común el uso de la terapia dual, la cual se realiza con un **aminoglicósido** más **penicilina antipseudomona** como Ticarcilina - ácido clavulánico o Piperacilina - tazobactam o una **cefalosporina antipseudomona** como Cefepime o Ceftazidima o un **aminoglicósido** más **carbapenem** (Imipenem cilastatina o Meropenem). La utilidad de la terapia dual es el sinergismo contra los bacilos gram negativos y la mínima emergencia de resistencia a las drogas. Se presentan algunas desventajas como son la nefrotoxicidad, ototoxicidad e hipocalcemia asociada con aminoglicósidos.^(5,15)

En publicaciones nacionales se encuentra la recomendación del uso de Oxacilina a dosis de 200 mg/kg/día más Amikacina a dosis de 20 mg/kg/día como terapia

dual en pacientes neutropénicos con fiebre. Y si en el examen físico se encuentra mucositis oral y/o perianal, abscesos o sospecha de tiflitis, se adiciona al tratamiento Metronidazol a dosis de 30 mg/ kg/ día en 3 dosis o Clindamicina 40 - 60 mg/kg/día en 4 dosis.^{5, 16}

La emergencia de organismos Vancomicino resistentes especialmente los enterococos, asociado con el excesivo uso de Vancomicina en los hospitales ha limitado la administración de éste medicamento a indicaciones específicas. La Vancomicina está disponible como terapia para las modificaciones de los tratamientos y / o hasta que los resultados de los cultivos indiquen la necesidad de su uso. Algunas instituciones donde las bacterias gram positivas causan infecciones severas podrían incorporarse Vancomicina como terapia inicial, también se puede colocar en infecciones serias relacionadas con el catéter, colonización conocida con Neumococo resistente a cefalosporinas o penicilina o *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina o pacientes con hipotensión u otra evidencia de deterioro cardiovascular. La **vancomicina** se combina con drogas como **cefalosporinas** (Cefepime, Ceftazidima) o **carbapenem** y un **aminoglicósido**.⁸

El tratamiento antibiótico inicial se reevalúa a los 3 – 5 días, modificándolo si el paciente sufre deterioro clínico o si hay resultados de cultivos disponibles. Si después de 5 días de iniciada la terapia y luego de hacer el cambio antibiótico, el paciente continúa febril y con neutropenia severa, se deberá iniciar tratamiento antimicótico con **Anfotericina B**, ya que los pacientes neutropénicos febriles que no responden al tratamiento en la primera semana tienen infecciones por Candida o Aspergillus. Una alternativa para el tratamiento antimicótico es el Fluconazol.^{3, 7, 8}

La duración de la antibioticoterapia en los pacientes neutropénicos febriles dependerá del recuento de neutrófilos, la resolución de la fiebre, y la presencia o

ausencia de un foco infeccioso. De estos factores, el número de neutrófilos es el de mayor utilidad a la hora de decidir si se interrumpe la administración de antibióticos. La antibioticoterapia debe interrumpirse después de 7 días en un paciente afebril con un recuento de neutrófilos superior a 500 células/ mm³. En algunas circunstancias, el tratamiento puede interrumpirse aún si el número de neutrófilos es inferior a 500 células / mm³, pero si la médula ósea muestra signos de recuperación y no existe una mucositis activa ni otra puerta de entrada para los microorganismos.^{3, 7, 8}

Otras formas de tratamiento: La resolución de la granulocitopenia ha sido identificada como un factor importante en la recuperación del paciente neutropénico febril. El factor estimulante de colonias de los granulocitos (G- CSF), una citoquina que regula la producción y maduración de los neutrófilos en sangre periférica y estimula la función antimicrobiana de los granulocitos maduros, ha sido usado en pacientes neutropénicos febriles después de la quimioterapia mielosupresiva.^{7, 16}

Se ha demostrado que factores estimulantes de colonias hematopoyéticas acortan la duración de los episodios febriles asociados a neutropenia, la duración de la terapia antibiótica y los días de estancia hospitalaria, reduciendo así los costos y mejorando la calidad de vida del paciente pediátrico. El costo promedio del tratamiento de un episodio de neutropenia febril se reduce en un 20% al utilizar el factor estimulante de colonias de granulocitos.¹⁷

No obstante, la Sociedad Americana de Oncología no recomienda de forma rutinaria la administración de estos agentes como tratamiento coadyuvante a los pacientes con fiebre y neutropenia. Sin embargo, se utilizan en los pacientes con algunos factores asociados con deterioro clínico: presencia de neumonía, hipotensión arterial, disfunción multiorgánica, infecciones fúngicas severas o pacientes con neutropenia prolongada.^{8, 16, 17}

Pacientes neutropénicos febriles de bajo y alto riesgo: Los pacientes neutropénicos febriles desarrollan en un 60% de las veces una infección bacteriana con o sin bacteremia, por lo cual son hospitalizados y manejados con antibióticos de amplio espectro, reduciendo así la mortalidad. ²

Los pacientes hospitalizados sufren efectos adversos como son la toxicidad del antimicrobiano, la infección nosocomial, las infecciones fúngicas y el impacto financiero y psicológico del tratamiento hospitalario. Estas desventajas y el reconocimiento de que estos pacientes forman un grupo heterogéneo en cuanto a riesgo para infección y comorbilidades ha llevado a los clínicos a considerar la elección de los pacientes para el tratamiento como de alto o bajo riesgo. Esta clasificación lleva a la utilización de antibióticos por vía oral, ciclos cortos de antibióticos endovenosos, estancias hospitalarias cortas y manejo de pacientes extrahospitalarios. ^{2,8}

Los pacientes de bajo riesgo pueden ser tratados ambulatoriamente bajo estricta vigilancia. Se consideran pacientes de bajo riesgo: ⁸

- Conteo de neutrófilos absolutos de mas de 100 células/mm³
- Conteo de monocitos absolutos de mas de 100 células/mm³
- Hallazgos normales en la radiografía de tórax
- Función hepática y renal normal
- Duración de la neutropenia menor de 7 días
- No infección en sitios del catéter venoso
- Evidencia temprana de recuperación de médula ósea
- Cáncer en remisión
- Temperatura de menos de 39 °C
- No cambios neurológicos.
- No dolor abdominal
- No comorbilidad

Algunos estudios muestran factores de alto riesgo para desarrollo de infección bacteriana grave como son: proteína C reactiva mayor de 90 mg/ dl, conteo de plaquetas menor de 50.000 / mm³, presencia de hipotensión, recaída de la patología de base y quimioterapia en los últimos 7 días. Los pacientes con estos factores de riesgos deben estar hospitalizados y manejados con antibióticos adecuados.^{2, 18}

4. METODOLOGÍA

Este estudio corresponde a una serie de casos prospectiva de episodios de neutropenia febril. Los pacientes fueron aquellos atendidos por el servicio de Oncológica Pediátrica del Hospital Universitario de Santander entre enero de 2007 hasta enero del 2008, y quienes tuvieron el diagnóstico de neutropenia severa febril. El Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander aprobó la realización del trabajo; todos los padres o acudientes de los menores otorgaron su consentimiento informado verbal para ser incluidos en el estudio.

Se consideró que un paciente tenía neutropenia severa febril cuando tenían menos de 500 neutrófilos absolutos asociada a fiebre, definida como temperatura axilar por encima de 38,3 °C en una medición aislada o más de 38,0 °C durante al menos una hora. Los pacientes fueron captados en los servicios de urgencias y de hospitalización. Luego de confirmar el diagnóstico de neutropenia severa febril se recolectó información demográfica, antropométrica, y sobre la presencia de hipotensión, síntomas neurológicos, dolor abdominal, presencia de catéter venoso central o enfermedades concomitantes. Al final de la hospitalización se precisó la duración de la neutropenia, así como el tipo y localización de la infección.

El laboratorio del Hospital Universitario de Santander procesó en estos pacientes pruebas como cuadro hemático automatizado, recuento de plaquetas, proteína C reactiva cuantitativa, hemocultivos con sus respectivos antibiogramas, cultivos de las diferentes sitios afectados, y pruebas de función hepática y renal.

Los hemocultivos son recogidos de sangre periférica con un volumen de menos de 3 cc, tomados en dos ocasiones, en sitios diferentes, la muestra analizada se inocula en frascos de cultivo que se colocan en el instrumento BACTEC de la serie

fluorescente para incubación y lectura periódica. Cada frasco contiene un sensor que puede detectar aumentos de CO₂ presente. Un resultado positivo indica la presencia presunta de microorganismos viables dentro del frasco.

Si existen microorganismos en la muestra inoculada en el frasco BACTEC, éstos metabolizarán los sustratos y producirán CO₂. La mayor fluorescencia del sensor en el frasco, producida por el aumento de CO₂, es verificada por el instrumento BACTEC de la serie fluorescente. El análisis del ritmo y el monto de aumento de CO₂ hacen que el instrumento BACTEC de la serie fluorescente pueda determinar si el frasco es positivo, es decir, que la muestra contiene organismos viables.

Los frascos que se colocan en la máquina BACTEC 9050, serán analizados cada 10 minutos, determinando cuales son positivos. Una vez que indique cultivo positivo, se debe realizar un subcultivo de los frascos, así como teñir una muestra mediante el método de Gram. En la mayoría de los casos se ven microorganismos y se podrá hacer un informe preliminar para los médicos. Los subcultivos en medios selectivos (Agar sangre y Agar de MacConkey) y una prueba directa preliminar de sensibilidad a sustancias antimicrobianas pueden prepararse a partir del líquido de los frascos.

Estos subcultivos son llevados a una máquina PHOENIX 100 de la casa BD, la cual puede identificar los microorganismos en un mínimo de 3 horas, y un antibiograma en 6 – 8 horas. El laboratorio da resultados negativos a los 5 días, y positivos cuando el equipo ha identificado el microorganismo y 24 – 48 horas posterior a esto.

El cuadro hemático, se realiza de manera automatizada, en máquinas de III generación, dos equipos serán utilizados: SYSMEX KX-21N y CELLTAC AUTO MEK- 8118K. El diferencial de leucocitos será confirmado en una lámina por la bacterióloga de turno.

La Proteína C Reactiva se realizará por aglutinación en látex, la cual de ser positiva se titula para reporte del valor absoluto.

En caso de ser necesario, a aquellos pacientes con síntomas o signos respiratorios, se les tomaron radiografías de tórax que fueron leídas por el grupo de radiólogos de la institución, quienes daban su informe por escrito.

En todos los casos se estableció la quimioterapia utilizada antes de la neutropenia y la fecha de ésta. Finalmente, se evaluó la utilidad de la terapia antibiótica instaurada, la causa del cambio de los antibióticos, si fuera el caso, y el uso de antifúngicos, antivirales o de factor estimulante de colonias de granulocitos para el manejo de la situación.

Todos estos datos se recolectaron manualmente en un formulario diseñado previamente, del cual se transcribía la información a una base de datos en Epi Info versión 3.3.2., desde donde se analizaron. Los resultados se dieron en tablas, utilizando descriptores estadísticos como promedios y mediana con sus rango intercuartílico (RIQ) o promedio y desviación estándar según la naturaleza de cada variable.

5. RESULTADOS

Se estudiaron 35 episodios de neutropenia febril entre 21 pacientes durante los trece meses del estudio; dos pacientes presentaron tres episodios, diez pacientes dos y nueve pacientes solo uno. Un total de 23 (65.7%) episodios se dieron en hombres y 12 (34.3%) en mujeres. La edad promedio de los pacientes al momento del episodio de neutropenia febril fue de 5.6 años, con edades entre 0 y los 14 años; el 60.0% de los episodios se dieron en niños preescolares, de menos de 6 años de edad. Un total de 22 (61.7%) de los 35 episodios fueron en pacientes que procedían de los cuatro municipios del Área Metropolitana de Bucaramanga; nueve (25.7%) episodios fueron en pacientes que residían en área rural; 32 (91.4%) episodios se dieron en residentes de la zona socioeconómica baja (estrato 1 y 2).

Las enfermedades de base oncológica de los niños del estudio fueron: leucemia linfocítica aguda (17 pacientes, 48.6%), leucemia mielocítica aguda (7 pacientes, 20.0%), osteosarcoma (3 pacientes, 8.6%); linfoma de Burkitt o rhabdomyosarcoma (2 pacientes con cada diagnóstico, 5.7%); tumor de Askin, linfoma linfoblástico, neuroblastoma retroperitoneal indiferenciado y tumor rabdoide maligno (1 paciente con cada diagnóstico, 2.9%).

Todos los pacientes tenía neutropenia febril de alto riesgo para infección bacteriana invasiva, ya que el 25.0% tenían al momento de la primera evaluación dolor abdominal, 11.4% tenían catéter venoso central, 54.2% con plaquetas $<50,000/\text{mm}^3$ y 45.7% con PCR mayor de 90 mg/dL (tabla 1); además, 23 episodios (65.7%) ocurrieron en los primeros siete 7 días de haber recibido quimioterapia y ningún paciente presentó enfermedades concomitantes.

Tabla 1. Pruebas de laboratorio de los pacientes con episodio de neutropenia febril aguda

Laboratorio	Mediana	RIQ
Hemoglobina (mg/dL)	7.0	5.9-8.5
Hematocrito (%)	20.9	16.7-26.6
Leucocitos (por mm ³)	700	300-6700
Neutrófilos absolutos	60	0-180
Plaquetas (por 1000/ mm ³)	35	18-105
PCR (mg/dL)	74	48-192
ASAT (UI/mL)	24.1	16.8-33.7
ALAT (UI/mL)	27.2	12.8-43.2
BUN (mg/dL)	7.5	6.0-13.0
Creatinina (mg/dL)	0.39	0.28-0.80

Se obtuvieron datos de peso y talla de los pacientes en 34 episodios, encontrándose 4 pacientes con desnutrición crónica (11.8%) y 7 pacientes con desnutrición aguda (20.6%); los pacientes restantes fueron eutróficos (76.4%).

Se encontró foco aparente de infección al ingreso en los paciente de 31 de los episodios (88.6%). El sistema gastrointestinal fue el más comprometido, con 15 de los pacientes comprometidos (42.5%), seguido 9 pacientes con compromiso del tracto respiratorio (25.7%), 7 pacientes con compromiso de mucosas (20%). Los diagnósticos más frecuentes de enfermedad fueron enfermedad diarreica aguda (6 pacientes, 15.3%), 5 con mucositis (12.8%) y 5 con sospecha de tiflitis (12.8%). En la tabla 2 se observan los diagnósticos obtenidos. En cuatro (11.4%) pacientes no se encontró una causa infecciosa específica, mientras que en nueve (25.7%) había más de un sistema comprometido, siendo tres episodios de EDA + mucositis y un caso de cada una de las siguientes combinaciones: otitis media + herpes

simple labial, candidiasis orofaríngea + tiflitis, EDA + tiflitis, candidiasis orofaríngea + mucositis, artritis séptica y osteomielitis + neumonía y EDA + neumonía.

Tabla 2. Eventos infecciosos causales de episodios de neutropenia severa febril

Diagnóstico	n	%
Enfermedad diarreica aguda	6	15,3
Mucositis	5	12,8
Tiflitis	5	12,8
Infecciones de tejidos blandos	4	10,2
Infección respiratoria aguda	3	7,6
Neumonía bacteriana	3	7,6
Otitis media aguda	2	5,1
Herpes labial	2	5,1
Candidiasis orofaríngea	2	5,1
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	1	2,5
Artritis/osteomielitis	1	2,5
Disentería amebiana	1	2,5
Infección de vías urinarias	1	2,5
Infección del catéter venoso central	1	2,5
Proctitis	1	2,5
Síndrome hemofagocítico	1	2,5

Los pacientes tuvieron de 1 a 31 días con neutropenia, con un promedio de 8.3 días. Se tomaron hemocultivos en 32 (91.4%) de los eventos; de los cultivos tomados, 22 (68.8%) fueron negativos, 7 (21.9%) fueron positivos y los restantes estuvieron contaminados (9.4%). Los gérmenes cultivados fueron: dos *Klebsiella pneumoniae*, dos *Staphylococcus aureus*, uno *Acinetobacter baumannii*, uno *Staphylococcus epidermidis* y otro para *Candida parapsilosis*. Adicionalmente, se

tomaron 7 urocultivos, uno positivo para *Escherichia Coli* (14.3%); cinco coprocultivos (ninguno positivo) y un cultivo de secreción de piel en que se aisló *Enterococcus faecalis*. En total se hicieron 45 cultivos, siendo positivos nueve (20.0%); en la tabla 3 se aprecia la sensibilidad *in vitro* de estos agentes, la fracción representa el total de gérmenes sensibles sobre el total de gérmenes probados.

Tabla 3. Bacterias aisladas durante episodios de neutropenia febril y su sensibilidad

Bacteria	Sensible a:											
	Aislamientos	Gentamicina	Oxacilina	Ampicilina	Amikacina	Ciprofloxacina	TMP/Sulfa	Piperazilina/Tazobacta	Cefalosporinas	Imipenem	Meropenem	Vancomicina
<i>K. pneumoniae</i>	2	1/1	-	0/1	1/1	1/1	1/1	-	1/1	-	-	-
<i>S. aureus</i>	2	-	1/2	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1
<i>A. baumannii</i>	1	-	-	-	1/1	1/1	-	1/1	1/1	1/1	1/1	-
<i>S. epidermidis</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	1	1/1	-	0/1	1/1	1/1	1/1	-	1/1	-	-	-
<i>E. faecalis</i>	1	-	-	0/1	-	-	-	-	-	-	-	1/1

Se tomaron 29 radiografías de tórax (82.9% de los pacientes). Estas fueron leídas por el radiólogo, siendo 41.1% (12 radiografías) anormales, hallando infiltrados mixtos, intersticiales, alveolares o una combinación de estos tres, interpretada como hallazgos de neumonía o bronconeumonía. En una paciente con tumor

rabdoide maligno se encontró metástasis pulmonar, en quién la radiografía mostraba lesiones numismatiformes de un hemitórax.

El manejo antibiótico del cuadro clínico se hizo con monoterapia en dos (5.7%) episodios, con dos antibióticos en 21 (60%) episodios, y con tres antibióticos en 12 (34.3%) episodios (tabla 4). En 25 (71.4%) episodios se empleó oxacilina + amikacina, solas o en combinación con un tercer antibiótico (tabla 5). En seis (17.1%) pacientes se utilizó antifúngico (fluconazol en cuatro y anfotericina B en dos) y antivirales en dos (5.7%, siempre acyclovir).

Tabla 4. Antibióticos utilizados para el manejo de los episodios de neutropenia febril aguda.

Antibiótico	n	%
Oxacilina	27	77.1
Amikacina	27	77.1
Metronidazol	8	22.9
Ceftriaxona	7	20.0
Meropenem	3	8.6
Vancomicina	2	5.7
Trimetoprim/sulfa	1	2.9
Ampicilina/sulbactam	1	2.9
Clindamicina	1	2.9
Piperacilina/tazobactam	1	2.9

Tabla 5. Regímenes antibióticos utilizados para el manejo de los episodios de neutropenia febril aguda

Regimen	N	%
Oxacilina+amikacina		
<i>Solas</i>	17	48.6
+ <i>metronidazol</i>	4	11.4
+ <i>ceftriaxona</i>	2	5.7
+ <i>meropenem</i>	1	2.9
+ <i>ampicilina/sulbactam</i>	1	2.9
Oxacilina+ceftriaxona	1	2.9
Oxacilina+metronidazol+ceftriaxona	1	2.9
Oxacilina+ceftriaxona+trimetoprin/sulfa	1	2.9
Ceftriaxona	1	2.9
Ceftriaxona+clindamicina	1	2.9
Meropenem+metronidazol	1	2.9
Vancomicina+amikacina+metronidazol	1	2.9
Piperacilina/tazobactam	1	2.9
Vancomicina+amikacina	1	2.9
Vancomicina+meropenem+metronidazol	1	2.9

En 14 (40.0%) episodios se cambió el manejo antibiótico, siempre por razones clínicas, basados en la mala o pobre respuesta clínica (7 episodios, 50.0%); en los otros casos se presentó una razón específica en cada uno: infiltrados intersticiales en radiografía de tórax, persistencia de la neutropenia, inicio de insuficiencia respiratoria o de síntomas pulmonares, aparición de lesiones orales compatibles con candidiasis y persistencia de dolor abdominal. En un caso se adicionaron antifúngicos sin haberse encontrado registrado una justificación clínica o paraclínica. Los medicamentos utilizados en el cambio de antibióticos se observan en la tabla 6.

Tabla 6. Antibióticos y antifúngicos sumados a terapia antibiótica de los episodios de neutropenia severa febril.

Antibiótico agregados	n	%
Meropenem	13	86.7
Vancomicina	12	80.0
Metronidazol	10	66.7
Anfotericina B	6	40.0
Fluconazol	4	26.7
Amikacina	3	20.0
Trimetropim / sulfa	2	13.3
Oxacilina	2	13.3
Ceftriaxina	1	6.7
Imipinem	1	6.7
Piperacilina/tazobactam	1	6.7

La neutropenia severa se detectó 8.5 días en promedio posterior a la última quimioterapia. Un mínimo de 1 día de diferencia entre la neutropenia severa febril y la última quimioterapia y un máximo de 34 días. Sólo un paciente venía con neutropenia severa febril y se le realizó quimioterapia dos días después del comienzo de la neutropenia. Los medicamentos de quimioterapia más utilizados fueron daunorrubicina (37.1%), vincristina (34.3%) y citarabina (34.3%); los demás medicamentos de quimioterapia utilizada se observan en la tabla 7.

Tabla 7. Quimioterapia utilizadas en los pacientes oncológicos antes del episodio de con neutropenia severa febril.

Medicamento	n	%
Daunorrubicina	13	37.1
Vincristina	12	34.3
Citarabina	12	34.3
Ciclofosfamida	10	28.6
Terapia intratecal	7	20.0
Prednisolona	6	17.1
Asparaginasa	6	17.1
Etopósido	5	14.3
Tiogunaina	5	14.3
Metotrexato	3	8.6
Mercaptopurina	3	8.6
Ifosfamida	3	8.6
Dexametasona	2	5.7
Actinomicina	1	2.9
Carboplatino	1	2.9
Cisplatino	1	2.9
Mitoxantrona	1	2.9
L-asparaginasa	1	2.9
Topecan	1	2.9

Se utilizó factor estimulante de granulocitos y monocitos en 14 (40%) de los pacientes; en todos se empleó Filgrastim, a dosis de 10 microgramos/ kg /día subcutáneo. Las dosis más elevadas, 150 a 300 microgramos, se utilizaron en 12 pacientes (85.8%). El 78,5% de éstos pacientes tenían los neutrófilos absolutos por debajo de 100 /mm³.

Al último día con neutropenia (considerado como el día donde según cuadro hemático el paciente había superado el evento y no tenían neutropenia), 20 (95,2%) de los pacientes estaban vivos; un paciente falleció durante el episodio de neutropenia. Esto equivale a una letalidad de 4.8%. El paciente que falleció lo hizo al día siguiente a su ingreso; este paciente tenía un linfoma de Burkitt con última quimioterapia 6 días antes, era su segundo episodio de neutropenia febril durante el período de estudio; ingresó en pancitopenia con neutropenia absoluta y se aisló una *Klebsiella pneumoniae* en los hemocultivos tomados. Cuarenta y siete días antes de éste episodio había cursado con un cuadro de neutropenia severa febril con cultivos positivos para *Acinetobacter baumannii*, con tratamiento antibiótico de amplio espectro (vancomicina – meropenem – metronidazol – amikacina) y antifúngico (anfotericina B).

El tiempo global de hospitalización de los 35 episodios fue de 588 días, lo que significa que durante los 13 meses de observación se encontraban ocupadas en promedio diario 1.48 camas hospitalarias de manera permanente para el manejo de esta complicación.

6. DISCUSIÓN

La neutropenia severa febril es un cuadro común en los niños con cáncer, predisponiéndolos a la adquisición de enfermedades infecciosas, en ocasiones con manifestaciones clínicas atípicas. Se ha encontrado que la neutropenia febril se presenta más a menudo en los pacientes con neoplasias hematolinfoides que en los pacientes con tumores sólidos; en nuestros pacientes, el 78% de los episodios correspondían a estas patologías. La explicación de éste fenómeno está dada por el uso de terapia mieloablativa más agresiva.¹⁹

En estudios descriptivos de las características de pacientes con neutropenia en países de Suramérica, se encuentra como grupo de edad más frecuente los preescolares.²⁰ En nuestro estudio, el 60% de los episodios se presentó en este grupo, quizás por ser una edad vulnerable para la realización de neutropenia en pacientes diagnosticados con cáncer.

Sesenta por ciento de los pacientes oncológicos con neutropenia presentan como única manifestación la fiebre sin foco aparente, y hasta un 70% responden a las terapias antibióticas empíricas. Sin embargo, en nuestro estudio se encontró foco aparente en el 88.6% de los episodios de neutropenia.²¹ El sitio de infección relatado como más frecuente es el tracto respiratorio, tanto como superior e inferior; en algunos estudios se ha encontrado este foco hasta en el 53% de los pacientes, contrario a nuestra experiencia, donde la mayoría de los episodios estaban relacionados con el tracto digestivo (ej, tiflitis) o sus mucosas (mucositis).

Desde hace más de diez años se viene intentando identificar a los pacientes neutropenicos febriles con bajo riesgo para tener una infección bacteriana severa, y así seleccionar cuales pacientes tienen necesidad de ser hospitalizados y tratados con antibióticos endovenosos de amplio espectro, de aquellos que

podrían ser dados de alta en forma temprana y protegerlos del riesgo de superinfección fúngica o cualquier otro tipo de infecciones nosocomiales, mejorando el costo efectividad del proceso de atención.²² Los pacientes de bajo riesgo se catalogan como aquellos que no presentan síntomas de enfermedad, hipotensión, dolor abdominal, compromiso neurológico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tumores sólidos y ausencia de deshidratación.²³

Santolaya estudió en cinco hospitales de Santiago (Chile) a 257 niños con cáncer y 447 episodios de neutropenia febril, encontrando asociación entre esta e infección invasiva bacteriana y la presencia de proteína C reactiva >90 mg/L (riesgo relativo [RR] de 4.2, con intervalo de confianza del 95% [IC95%] entre 3.6 y 4.8), hipotensión (RR 2.7, IC95% 2.3 a 3.2), recaída de leucemia (RR 1.8, IC95% 1.7 a 2.3), plaquetas < 50.000/mm³ (RR 1.7, IC 95% 1.4 a 2.2) y quimioterapia en los siete días previos a la neutropenia (RR 1.3, IC 95% 1.1 a 1.6).² Otros autores proponen categorizar el riesgo en alto, mediano y bajo; estos últimos pacientes no necesitarían hospitalización ni antibioticoterapia y serían dados de alta posterior a un cuidadoso examen físico y a la observación en un servicio de urgencias por 12 horas. Es importante precisar que estos estudios son realizados en centros de alta complejidad, valiéndose de herramientas como las pruebas para determinar los niveles de interleuquinas 6 y 8 para la categorización de los pacientes.²⁴

En forma regular, los estudios que se emplean son básicamente cuadro hemático y cultivos (hemocultivos, del sitio del catéter y sitios donde se sospecha infección), siempre con antibiograma para evaluar la presencia de gérmenes resistentes. Los reactantes de fase aguda, como proteína C reactiva o citoquinas proinflamatorias, han sido estudiados como predictores tempranos de infección. La proteína C reactiva, un examen disponible y factible para nuestros pacientes, ha sido relacionada como variante de riesgo para infección bacteriana invasiva cuando hay ascenso progresivo o sus valores están por encima de 90 mg/dL.⁷ La radiografía de tórax nos ayuda a detectar infecciones a éste nivel y también como

primera radiografía para comparar con posteriores tomas si el paciente persiste con fiebre y deterioro de su estado clínico.²⁵ Sólo el 41.1% de las radiografías tuvo alguna alteración, lo que nos hace pensar que dependiendo de la sintomatología de los pacientes debería hacerse la toma de ésta, de lo contrario pudiera diferirse.

Así también, el tipo de quimioterapia utilizado influye en la aparición de la neutropenia, no sólo el tipo de fármaco sino la combinación de éstos. En nuestros pacientes se utilizó quimioterapia inmunosupresora como la daunorrubicina en 37.1% de los casos. No se realizó el análisis de la quimioterapia combinada que era recibida en todos los pacientes. En la revisión de la literatura no se encontró dentro de los trabajos de neutropenia severa febril la descripción de quimioterapia utilizada.

Los gérmenes encontrados dependen de flora local, pero en la mayoría de las series internacionales se reportan gérmenes Gram positivos en 60 a 70% de los casos.²⁶ En Colombia, el Instituto Nacional de Cancerología en el año 2003, encontró que en la mayoría los gérmenes implicados fueron los cocos Gram positivos, con el 52% (*S. aureus*, *S. epidermidis*), bacilos gram negativos en el 36% (*E. coli*, *E. faecalis* y *K. pneumoniae*) y levaduras y micelios (12%); en otros estudios la flora encontrada es diferente, y por esto, también el inicio de los diferentes antibióticos empíricos.²⁷ La identificación del germen causante se da en aproximadamente en el 30% de los pacientes afectados; ⁴ en nuestro estudio, se detectaron 21% de hemocultivos positivos (se logró hemocultivar al 91.4% de los pacientes, pero sólo fueron positivos el 21.9%). Llama la atención que los gérmenes aislados son por igual Gram positivos (3) y negativos (3). Desafortunadamente no hay disponibles métodos rápidos para la identificación de *Pneumocystis jirovecci*. La susceptibilidad antibiótica fue reportada en 6 de los gérmenes aislados, encontrando un *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente, tratado con oxacilina con buena respuesta clínica.

La instauración de antibiótico empíricos disminuye la progresión rápida de la enfermedad y la mortalidad. La selección del antibiótico empírico podría basarse en la epidemiología de la flora bacteriana local, su susceptibilidad antibiótica y la utilización previa de antibióticos. Estudios actuales no muestran consensos universales pero proponen monoterapia por su baja toxicidad e igual eficacia que la terapia combinada, como ceftazidima (cefalosporinas antipseudomonas), piperacilina tazobactam o incluso, meropenem, como terapia de primera línea.²⁸ Un estudio francés, donde se estudiaron 65 episodios de neutropenia febril en 43 niños, encontró seguro utilizar como terapia empírica inicial una combinación de cefepime y amikacina, mostrando que el 60% de los episodios respondían adecuadamente a ésta terapia.²⁹ En nuestro medio se continua utilizando la terapia combinada, siendo la primera opción oxacilina – amikacina; este estudio muestra que la instauración de ésta terapia antibiótica combinada fue cambiada en 40% de los casos, siempre por no respuesta clínica, por lo cual debería reevaluarse la utilización de este esquema antibiótico.

Por otro lado, si hay presencia de un catéter venoso central, es portador de estafilococo meticilino resistente, inestabilidad hemodinámica o signos de infección por gram positivos deberá iniciarse con vancomicina más un aminoglicósido.³⁰ En nuestro estudio el 11.4% de los pacientes tenían catéter venoso central pero sólo a uno de ellos se colocó de entrada la vancomicina; en otros dos por no tener mejoría a las 48 horas se rotó el tratamiento a éste antibiótico. El otro paciente fue tratado con oxacilina + amikacina y no necesito cambio. Ninguno tuvo cultivos con estafilococo, se aislaron *Klebsiella pneumoniae* y *Candida parapsilosis* en hemocultivos, no encontrándose datos de toma de cultivos por el catéter. Esto nos hace pensar en la importancia de individualizar a los pacientes para la toma oportuna de los cultivos y la colocación de la antibioticoterapia, sobre todo porque en otras partes del país encuentran situaciones similares.³¹

Es necesario a las 48 a 72 horas de iniciado el tratamiento reevaluar al paciente, adicionando o cambiando la terapia antibiótica. Los antibióticos utilizados para el cambio en nuestro estudio más frecuentemente fueron meropenem y vancomicina, hasta en 86% y 80% de los pacientes, respectivamente. En 34.5% de los pacientes se utilizó tres antibióticos de manera simultánea. Con la utilización de antibiótico empírico de amplio espectro y la prolongación de la neutropenia, emerge la posibilidad de infección fúngica. La reevaluación de los pacientes a los tres a cinco días después de iniciada la terapia que indique persistencia de la fiebre o deterioro del estado general hace pensar en esta posibilidad y debe instaurarse el tratamiento. Los hongos más frecuentemente relacionados son *Candida* y *Aspergillus*. En nuestro estudio sólo se detectó un cultivo con *Candida parapsilosis*, ésta última relacionada, después de la *Candida albicans*, con enfermedad micótica invasiva en pacientes neutropénicos febriles con catéteres centrales.³² En la presente serie fue necesario agregar antifúngicos en el 66% de los episodios febriles, por ineffectividad de los tratamientos establecidos. En la literatura mundial se encuentra la utilización de Anfotericina B liposomal, caspofungina y voriconazol.³³ En nuestro hospital están disponibles Anfotericina B y fluconazol endovenoso.

La utilización de factor estimulante de colonias de granulocitos aumenta la producción de neutrófilos.³⁴ Las indicaciones para su colocación son: conteo de neutrófilos absolutos menor de $100/\text{mm}^3$, enfermedad primaria sin control, neumonía, hipotensión, disfunción multiorgánica y enfermedad micótica invasiva.³⁵ Los estudios han demostrado que la utilización de este medicamento no reduce la mortalidad pero si disminuye los días de estancia hospitalaria y el período de recuperación de los neutrófilos.³⁶

Se encuentran diferencias en las definiciones de las variables en esta patología, aún más, en el manejo de estos pacientes, descrita en algunos países como en el Reino Unido, donde revisaron la definición de fiebre, neutropenia, la estratificación

del riesgo, la elección de antibióticos y antifúngicos y la duración de la terapia, en 21 centros que atienden niños con cáncer ³⁷ , por lo cual es importante iniciar una descripción detallada de los pacientes que ingresan a nuestras instituciones, realizar definiciones precisas y crear protocolos no sólo para la evaluación del riesgo sino también para la utilización de antibióticos que cubran los gérmenes aislados, podríamos economizar recursos y realizar un uso más racional de la terapia antibiótica. A un alto porcentaje de los pacientes acá estudiados se les realizó cambio antibiótico, debería pensarse en realizar estudios comparativos que nos permitieran decir cual antibiótico es más efectivo para el tratamiento de bacteriemia en pacientes oncológicos con neutropenia severa febril y realizar una vigilancia microbiológica continua.

El carácter descriptivo y el número pequeño de pacientes hacen limitada la información de este trabajo; sin embargo, es un punto de partida para mejores y mayores series, así como para futuros estudios tipo ensayos clínicos (para evaluar intervenciones), o de casos y controles o cohortes (para estimar asociaciones o factores de riesgo), tópicos relacionados con la neutropenia febril. Con todo, la evaluación prospectiva de este estudio permitió vislumbrar el impacto de esta entidad en nuestra institución, con una necesidad de crear permanente al menos dos camas con aislamiento para la atención de los pacientes con neutropenia febril.

7. REFERENCIAS

-
- ¹. Basu S, Fernández I, Fisher S, Asselin B, Lyman G. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7958-66.
 - ². Santolaya M, Álvarez A, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O'Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001; 19:3415-21.
 - ³. Michaels M, Green M. Infecciones en personas inmunocomprometidas. En: Behrman R, Robert M, Kliegman M, Hal B, Jenson M (eds.). *Tratado de pediatría de Nelson*. Pensilvania: Saunders, 17 ed, 2004:851-6.
 - ⁴. Cortes J, Cuervo S, Arroyo P, Quevedo R. Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. *Rev Colomb Cancer* 2003; 7:5-11.
 - ⁵. Rueda E. Neutropenia severa febril. En: *Temas selectos de pediatría*. Bucaramanga: UIS Publicaciones Universidad Industrial de Santander, 2 ed, 2005:615-7.
 - ⁶. Hormaechea A, Martínez P, Zolezzi P, Folatre I, Cruz M, Leal N, et al. Neutropenia febril en menores con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Chil Pediatr* 2004; 75:146-52.
 - ⁷. Haslam D. Fiebre en pacientes inmunodeprimidos. En: Rudolph C, Rudolf A, Hostetter M, Lister G, Siegel N. *Pediatría de Rudolph*. Madrid: McGraw-Hill; 21^a ed, 2003: 870 – 76
 - ⁸. Hughes W, Armstron G, Bodey G, Bow E, Calandra T, Felp R, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *CID* 2002; 34: 730 - 51.
 - ⁹. Alexander S, Walsh T, Freifeld A, Pizzo P. Infectious Complications in Pediatric cancer patients. En: Pizzo P, Poplack D. (eds.) *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Lippincott: Williams and Wilkins publishers; 4^a ed, 2001: 1239 - 75.
 - ¹⁰. Lane S, Kohler J. The management of febrile neutropenia. *Current Paediatr* 2005; 15:400-5.

-
- ¹¹ . Torres C. Enfoque diagnóstico y terapéutico del paciente febril neutropénico con cáncer. *Tribuna Médica*. 1996; 93 (5): 250 – 60.
- ¹² Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *CID* 2005; 40: 240 – 45
- ¹³ . Rolston K. Challenges in the treatment of infections caused by Gram positive and Gram negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *CID* 2005; 40: 246 – 52.
- ¹⁴ . Freifeld A, Walsh T, Marshall D, Gress J, Steinberg S, Harthorn J, et al. Monotherapy for Fever and Neutropenia in Cancer Patients: A Randomized Comparison of Ceftazidime versus Imipenem. *J Clin Oncol*. 1995; 13 (1):165-76.
- ¹⁵ . Ziglam HM, Gelly KJ, Olver W.J. A survey of the antibiotic treatment of febrile neutropenic in haematology units in the United Kingdom. *Clin Lab Haematol*. 2005; 27 (6): 374 – 8.
- ¹⁶ . Rodríguez N, Tordecilla J, Campbell M, Joannon P, Rizzardini C, Soto V, et al. Utilidad del factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) en episodios de neutropenia febril de alto riesgo en niños con cáncer. *Rev Chil Infect* 2005; 22(3): 223 – 27.
- ¹⁷ . Mitchell P, Morland B, Stevens M, Dick G, Easlea D, Meyer L, et al. Granulocyte Colony – Stimulating Factor in Established Febrile Neutropenia: A Randomized Study of Pediatric Patients. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 1163 – 70
- ¹⁸ . Bodey G. Managing Infections in the Immunocompromised Patient. *CID* 2005; 40: 239 – 44.
- ¹⁹ . Almeida AV, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83 (Suppl 2):S54-63.
- ²⁰ . Arnello M, Quintana J, Barraza P. Neutropenia febril en niños con cáncer en un centro asistencial en Santiago, Chile. *Rev Chil Infect* 2007; 24:27-32.
- ²¹ . Antoniadou A, Giamarellou H. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infect Dis Clin N Am* 2007; 21:1055-90.
- ²² . Mullen C, Buchanan G. Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low-risk patient. *J Clin Oncol* 1990; 8:1998-2004.

-
- ²³. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein E, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:3038-51.
- ²⁴. Nijhuis C, Kamps A, Daenen S, Gietema J, Van der Graaf W, Groen H, et al. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23:7437-44.
- ²⁵. Paganini H. Enfoque clínico y tratamiento de los niños con neutropenia y fiebre. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105:225-35.
- ²⁶. Santolaya M, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán A, Morales R, et al. Consenso manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005; 22(Supl 2): S79.
- ²⁷. Ziglam HM, Gelly KJ, Olver WJ. A survey of the antibiotic treatment of febrile neutropenic in haematology units in the United Kingdom. *Clin Lab Haematol* 2005; 27:374-8.
- ²⁸. Cardine M, Schneider P, Blot N, Tron P, Vannier JP. Association céfépime-amikacine chez les enfants neutropéniques fébriles atteints d'hémopathies ou de tumeurs malignes. *Arch Pédiatr* 2003; 10:307-12.
- ²⁹. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. β lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:1111-20.
- ³⁰. Londoño L, Villamizar N, Escobar M, Sánchez M, Aristizábal M, Saido J, et al. Episodios de neutropenia febril en niños con neoplasias malignas. *Infectio* 2003; 7:137-46.
- ³¹. Donowitz G, Maki D, Crnich C, Pappas P, Rolston K. Infections in the neutropenic patient - New views of an old problem. *Hematology* 2001; 34:113-39.
- ³². Santolaya E, Álvarez A, Avilés C, Becker A, Cofré J, Payá E, et al. Tratamiento electivo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Comité de infectología, programa infantil nacional de drogas antineoplásicas (PINDA). *Rev Chil Infect* 2004; 21: 213-22.
- ³³. Clark O, Lyman G, Castro A, Clark L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23:4198-214.

-
- ³⁴. López P, López E. Neutropenia febril en pediatría. *Infectio* 2008; 12:290-7.
- ³⁵. Sung L, Nathan P, Lange B, Beyene J, Buchanan G. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2004, 22:3350-6.
- ³⁶. Phillips B, Selwood K, Lane S, Skinner R, Gibson F, Chisholm J. Variation in policies for the management of febrile neutropenia in United Kingdom Children's Cancer Study Group centres. *Arch Dis Child* 2007; 92:495-8.