

ETIOLOGIA INFECCIOSA Y COMPORTAMIENTO CLINICO DE LA NEUTROPENIA  
FEBRIL EN NIÑOS CON CANCER EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO  
HERNANDO MONCALEANO PERDOMO EN EL PERÍODO COMPRENDIDO  
ENTRE JUNIO 2007 - JUNIO 2008

ANDREA DEL PILAR MENDEZ GARCIA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA  
NEIVA - HUILA  
2010

ETIOLOGIA INFECCIOSA Y COMPORTAMIENTO CLINICO DE LA NEUTROPENIA  
FEBRIL EN NIÑOS CON CANCER EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO  
HERNANDO MONCALEANO PERDOMO EN EL PERÍODO COMPRENDIDO  
ENTRE JUNIO 2007 - JUNIO 2008

ANDREA DEL PILAR MENDEZ GARCIA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al titulo de ESPECIALISTA  
EN PEDIATRÍA

Asesores  
NELSON RAMIREZ  
Medico Peditra  
GILBERTO ASTAIZA  
Especialista en Epidemiología

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA  
NEIVA - HUILA  
2010

**Nota de aceptación:**

-----  
-----  
-----  
-----

-----  
Firma presidente del jurado

-----  
Firma del jurado

-----  
Firma del jurado

## **DEDICATORIA**

Quiero dedicar este trabajo a los niños de quienes aprendí que a pesar del dolor y la enfermedad siempre debe existir la alegría de vivir, siempre se puede compartir con los demás lo que se tenga así sea una trivial pero significativa sonrisa, a quienes todo lo disfrutaban, ríen muchas veces en el día, y nunca pierden la capacidad de perdonar ...

A los niños y a sus familias quienes me permitieron ahondar en lo profundo de sus vidas, tener dudas que me motivaran a estudiar y conocerlos cuando eran vulnerables, a quienes percibieron el deseo de ayuda de mis profesores y el mío y me permitieron compartir con alegría momentos de conocimiento y sensibilidad que siempre estarán en mi corazón.

**ANDREA DEL PILAR**

## **AGRADECIMIENTOS**

La autora expresa sus agradecimientos a:

A mis Padres Badel y Dilma por haberme formado en un hogar amoroso y con pensamientos de beneficio y respeto a la vida humana, a mi hermano David Camilo por mostrarme que no existen límites para los deseos, a mis Abuelitas, tios y primos por la fé que siempre han puesto en mis proyectos,

A todos mis profesores por la noble labor de enseñanza que desempeñan a diario, por su esfuerzo no solo de brindarme conocimientos académicos sino también aportar a mi vida personal y permitirme tomar de cada uno de ellos virtudes para aplicar a mi vida profesional.

A mis amigos y compañeros de rotaciones, quienes fueron fuerte soporte emocional para lograr con orgullo la meta trazada y ver como ahora no pienso que es el final del camino sino el comienzo de nuevos horizontes que se abren ante mis ojos.

A los asesores del proyecto Doctores Nelson Ramírez , Medico Pediatría y Gilberto Astaiza, Medico Especialista en Epidemiología, por su tiempo, paciencia y dedicación.

A todos mil gracias....

## CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
INTRODUCCIÓN	<b>14</b>
1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	<b>15</b>
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	<b>19</b>
3. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA	<b>25</b>
4. OBJETIVOS	<b>28</b>
4.1 OBJETIVO GENERAL	<b>28</b>
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	<b>28</b>
5. MARCO TEORICO	<b>29</b>
5.1 DEFINICIONES	<b>30</b>
5.1.1 Fiebre	<b>30</b>
5.1.2 Fiebre de origen desconocido	<b>30</b>
5.1.3 Neutropenia	<b>31</b>
5.1.4 Sepsis	<b>31</b>
5.2 CLASIFICACION DEL RIESGO DE NEUTROPENIA	<b>31</b>
5.3 ENFOQUE DIAGNOSTICO	<b>32</b>

	<b>Pág.</b>
5.3.1 Hemocultivo	<b>34</b>
5.3.2 Urocultivo	<b>35</b>
5.3.3 Cultivos de Secreción de heridas	<b>35</b>
5.3.4 Cultivos de monitoreo	<b>35</b>
5.3.5 Rayos X de tórax	<b>36</b>
5.4 ETIOLOGIA	<b>36</b>
5.5 ENFOQUE TERAPEUTICO	<b>38</b>
5.5.1 Terapia antimicrobiana	<b>38</b>
6. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	<b>44</b>
7. DISEÑO METODOLOGICO	<b>49</b>
7.1 TIPO DE ESTUDIO	<b>49</b>
7.2 UBICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	<b>49</b>
7.3 POBLACIÓN Y MUESTRA	<b>50</b>
7.4 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	<b>50</b>
7.5 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	<b>51</b>
7.6 PRUEBA PILOTO	<b>52</b>
7.7 PLAN DE TABULACION Y ANALISIS DE DATOS	<b>52</b>

	<b>Pág.</b>
7.8 FUENTES DE INFORMACIÓN	<b>52</b>
7.9 ESTRATEGIA DE COMUNICACIÓN	<b>52</b>
8. ASPECTOS ÉTICOS	<b>53</b>
9. RESULTADOS	<b>54</b>
9.1 VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS	<b>54</b>
9.2 VARIABLES CLINICAS	<b>55</b>
9.3 VARIABLES PARACLINICAS	<b>60</b>
9.4 VARIABLES REFERENTES A ANTIBIOTICOTERAPIA	<b>61</b>
10. DISCUSION	<b>64</b>
11. CONCLUSIONES	<b>68</b>
12. RECOMENDACIONES	<b>69</b>
BIBLIOGRAFÍA	<b>71</b>
ANEXOS	<b>74</b>

## LISTA DE TABLAS

		Pág.
<b>Tabla 1</b>	Grupos de riesgo según el grupo de enfermedades infecciosas (AGIHO) de la sociedad Alemana de Hematología y oncología (DGHO)	<b>32</b>
<b>Tabla 2</b>	Volumen de sangre para hemocultivos guiado por peso	<b>35</b>
<b>Tabla 3</b>	Variables asociadas con riesgo de infección bacteriana invasiva en niños con neutropenia febril	<b>35</b>
<b>Tabla 4</b>	Características socio demográficas	<b>54</b>
<b>Tabla 5</b>	Días de hospitalización y duración de la neutropenia febril	<b>56</b>
<b>Tabla 6</b>	Factores de riesgo y duración de la neutropenia febril	<b>57</b>
<b>Tabla 7</b>	Reingresos por neutropenia febril	<b>59</b>
<b>Tabla 8</b>	Reingresos por diagnostico oncológico en niños	<b>60</b>
<b>Tabla 9</b>	Microorganismos aislados y severidad de la neutropenia	<b>60</b>
<b>Tabla 10</b>	Diagnósticos oncológicos en niños y microorganismos aislados	<b>61</b>
<b>Tabla 11</b>	Antibiótico usado al ingreso y durante la hospitalización	<b>61</b>
<b>Tabla 12</b>	Días de hospitalización y el antibiótico usado posteriormente	<b>62</b>
<b>Tabla 13</b>	Sensibilidad y resistencia antibiótica de los principales microorganismos aislados	<b>62</b>

## LISTA DE FIGURAS

		<b>Pág.</b>
<b>Figura 1</b>	Algoritmo de cobertura antibiotica según estratificación del riesgo	<b>41</b>
<b>Figura 2</b>	Edad de pacientes oncohematológicos con neutropenia febril junio 2007-junio 2008	<b>55</b>
<b>Figura 3</b>	Distribución por género de pacientes oncohematológicos con neutropenia febril junio 2007-junio 2008	<b>55</b>
<b>Figura 4</b>	Numero de días hospitalarios en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril junio 2007-junio 2008	<b>56</b>
<b>Figura 5</b>	Diagnósticos más frecuentes en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril junio 2007-junio 2008	<b>57</b>
<b>Figura 6</b>	Pacientes oncohematológicos que habían recibido quimioterapia previa el evento de neutropenia febril junio 2007-junio 2008	<b>58</b>
<b>Figura 7</b>	Localización de la infección en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril junio 2007-junio 2008	<b>59</b>

## LISTA DE ANEXOS

	<b>Pág.</b>
<b>Anexo A</b> Formato de Encuesta	<b>75</b>

## RESUMEN

La neutropenia febril es una complicación frecuente del tratamiento del cáncer y es potencialmente fatal. El objetivo del estudio fue caracterizar el comportamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer durante el lapso de un año al interior del Hospital Universitario “Hernando Moncaleano Perdomo” de la ciudad de Neiva, departamento del Huila. Los participantes de éste trabajo son pacientes que ingresaron por dicho diagnóstico al servicio de urgencias y que fueron hospitalizados para manejo, se incluyeron retrospectivamente a pacientes pediátricos con episodios de neutropenia febril atendidos durante Junio 2007 - Junio 2008, se incluyeron 24 pacientes /46 episodios de NF ; 80.4% correspondieron a Leucemias, 8.7% a anemia aplásica, 8.7% a linfomas y 2.2% a tumores sólidos. En el 76% se aplicó quimioterapia previa, el 63 % tuvieron recuento de neutrófilos menor a 100, el 36.9% tuvo recuento entre 100 y 500 neutrófilos absolutos. Respecto a la localización de la infección, la mayoría de los casos correspondieron a Fiebre de Origen desconocido 67.4%, infección de tejidos blandos 8.7% igual porcentaje que los casos con foco gastrointestinal, neumonía en 6.5%, las infecciones osteoarticulares, de cavidad oral, abscesos espinales y bacteremia asociada a catéter representaron cada una el 2.2% los casos.

Se encontró relación entre duración de la neutropenia y la presencia de catéteres venosos centrales y el uso de transfusiones sanguíneas. La mayoría de los casos pertenecen a la clasificación de alto riesgo.

Respecto al agente etiológico, los gérmenes más frecuentemente aislados fueron los gran negativos, entre ellos *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli*. De 24 pacientes fallecieron 3 es decir el 12.5%, uno de ellos con dos hemocultivos positivos y urocultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa*. Los hallazgos son similares a lo informado en la literatura, se destaca la importancia de mejorar los cultivos virales y micóticos, aunque este estudio no sugiere un cambio en las combinaciones de antibióticos, se deben continuar haciendo investigaciones, ojalá de tipo prospectivo para definir que pacientes tendrán mayor riesgo de infecciones y complicaciones desde el ingreso.

**Palabras claves:** Oncología Pediátrica, Cáncer Pediátrico, Neutropenia Febril, Catéter Venoso Central

## ABSTRACT

Febrile neutropenia is a common complication of cancer treatment and is potentially fatal. The study aimed to characterize the behavior of febrile neutropenia in children with cancer during the period of one year within the University Hospital "Hernando Moncaleano Perdomo" of the city of Neiva, Huila Department. Participants of this work are patients who entered the diagnosis to the emergency room and were hospitalized for handling, were retrospectively to pediatric patients with febrile neutropenia episodes treated during June 2007 – June 2008, included 24 patients 46 episodes of NF; 80.4% were leukemias, 8.7% to 8.7, aplastic anemia lymphomas % and 2.2% to solid tumors. 76% Applied prior chemotherapy, 63 per cent had less than 100, the 36.9 neutrophil count % had count between 100 and 500 absolute neutrophil. Regarding the location of infection, most cases accounted for fever of unknown origin 67.4%, infection of soft tissue 8.7% equal percentage than cases with gastrointestinal focus, pneumonia in 6.5%, Osteoarticular traumatismos, infections of oral cavity, spinal abscess and bacteremia associated with catheter represented a 2.2% cases.

Relationship between the use of blood transfusions and duration of neutropenia and the presence of central venous catheters found. Most cases are high risk classification.

Regarding the Etiologic Agent, most frequently isolated germs were the high negatives, including *Pseudomonas aeruginosa* and *e. coli*. Of 24 patients died 3 is 12.5%, one of which has two positive blood cultures and positive urine culture to *Pseudomonas aeruginosa*. The findings are similar to the information provided in the literature, stresses the importance of improving viral crops and fungi, but this study does not suggest a change in the combinations of antibiotics, it must continue to do research, hopefully prospective to define that patients will have higher risk for infections and complications from the deposit type.

**Keywords:** Pediatric Oncology, cancer children, febrile Neutropenia, central vein catheter

## INTRODUCCION

El presente trabajo surge de la necesidad de conocer el comportamiento de la neutropenia febril y cuales son los microorganismos que se más se aíslan en la población de oncología pediátrica de nuestro hospital y su vez determinar si la terapia antibiótica empírica inicial es apropiada y concuerda con el reporte de cultivos obtenido en promedio tres días después. Considero que lo anterior es de importancia dada la incidencia creciente de niños con diferentes patologías oncológicas que ingresan para recibir tratamiento a nuestra institución y que frecuentemente llegan por complicaciones de dicha patología o del tratamiento quimioterápico que reciben.

Llama la atención que en las diferentes revisiones bibliográficas y en las publicaciones de la mayoría de Hospitales Nacionales e Internacionales, existen estadísticas inherentes a cada institución respecto al comportamiento de sus pacientes frente a alguna patología, permitiendo determinar momentos de mayor o menor incidencia de una enfermedad lo cual tiene interés epidemiológico e inclusive en ocasiones permite hacer determinaciones aproximadas en cifras del comportamiento de una determinada patología según el tipo de población que se maneje. Por otra parte la experiencia que aportan centros de referencia más grandes nos sirve para establecer factores de riesgo sobre los cuales se pueda intervenir para disminuir un evento no deseado en el paciente y a su vez disminuir costos hospitalarios.

En nuestro medio y por el poco tiempo que lleva constituida la Unidad de Oncología Pediátrica se desconocen cifras inclusive acerca del número de ingresos mensuales al servicio por lo cual considero que es relevante caracterizar en el ámbito del Hospital Universitario de Neiva el comportamiento de la neutropenia febril en pediatría, cuales son los gérmenes que más afectan a estos niños y la sensibilidad a los antibióticos que se suministran, esto permitirá crear protocolos adecuados a sus necesidades y poder instaurar medidas al respecto, además permite observar si los microorganismos del Hospital se comportan como los de otros sitios descritos en la literatura y tener soluciones en caso de que una cepa determinada modifique su sensibilidad o comportamiento, lo cual seguramente contribuirá a disminuir la morbimortalidad de ésta frágil población.

Por otra parte también es importante comparar con otras instituciones la incidencia de nuestras patologías, crear una casuística propia que permita hacer evaluación de nuestras conductas médicas con otras instituciones de mayor experiencia y tener impacto no solo en la morbimortalidad ya citada, sino en aspectos que influyan en la calidad de vida del niño, optimización de recursos, disminución de costos hospitalarios, mejoría en los registros de hospitalización y seguimiento epidemiológico.

## 1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Hasta el momento la mayoría de las publicaciones han intentado caracterizar el comportamiento de la neutropenia febril en los niños ya que la literatura se ha enfocado sobretodo a describir cifras, comportamiento y microorganismos de adultos extrapolándolo a los niños. Las técnicas de recolección empleadas en la literatura revisada son similares a las empleadas en el actual estudio, es decir revisión de historias clínicas, estudios retrospectivos que buscan sobretodo tener una referencia epidemiológica que permita hacerse una idea del comportamiento de las poblaciones propias de cada hospital. A nivel nacional, algunas publicaciones incluyen grupos de Cali y Medellín,<sup>1</sup> en donde se encontró predominio de gérmenes Gram negativos como agentes etiológicos y donde se buscó caracterizar el comportamiento de la neutropenia febril en niños, pero no se intentó esclarecer factores de riesgo asociados a la severidad de la neutropenia.

A nivel de continente hay disponibles publicaciones recientes como es el caso de Guatemala en donde se le da importancia a determinar factores riesgo en la propia población donde se trabaja, más que extrapolar datos de sitios con condiciones diferentes y se evaluaron 6 factores de riesgo para determinar asociación con el desarrollo de bacteremia en los niños con neutropenia febril (PCR, hipotensión, leucemia como subtipo de cáncer, trombocitopenia, quimioterapia reciente y desnutrición aguda) sin encontrar asociación estadísticamente significativa entre las variables.<sup>2</sup>

Cabe resaltar que existe mucha literatura de estudios realizados en adultos y en los cuales se ha dado especial importancia en establecer características sociodemográficas, medias de estancia hospitalaria, tipo de gérmenes y mortalidad por episodio de neutropenia encontrando que priman los gérmenes gram negativos y son altas las tasas de resistencia a los antibióticos utilizados tradicionalmente como de primera línea, lo que sugiere la necesidad de reevaluar la pertinencia de estos esquemas.<sup>3</sup>

---

Un estudio publicado en el 2009 por parte de un grupo de investigación en el Hospital de niños de St Jude, en donde se revisaron historias clínicas de 337 pacientes con el objetivo de describir la etiología y el curso clínico de la fiebre en los niños neutropénicos con cáncer, encontró que predominaron los gérmenes gram positivos, entre ellos *Streptococcus viridans*, probablemente por asociación con mayor uso de catéteres implantables para uso de quimioterapia, es decir resulta relevante determinar si existen factores de riesgo que precipiten el evento infeccioso, lo cual hasta el momento no ha sido estudiado según las publicaciones nacionales.<sup>4</sup> Llama la atención la rapidez con que se obtienen resultados de hemocultivos en países desarrollados, ya que en dicha revisión cuentan con resultados confiables en el término de 12 horas para hemocultivos y es sabido el avance en el reporte de urocultivos inclusive en 6 horas a través de técnicas ya empleadas en nuestro país. Lo anterior es útil dado que si se cuenta con una Unidad Oncológica pediátrica en la ciudad, es importante ir logrando avances tecnológicos al menos cercanos con sitios de referencia a nivel mundial, procurando detectar y corregir errores o por lo menos optimizar y mejorar el recurso de laboratorio que tenemos disponible en nuestro Hospital; teniendo en cuenta que inclusive en países como Malasia, Italia y Alemania alrededor de 56-79% de los episodios de neutropenia febril se continúan catalogando como fiebre de origen desconocido, pese a tener disponibilidad de cultivos con laboratorios de amplia tecnología.

Klastersky estudió 2142 adultos con neutropenia febril encontrando también predominio de gram positivos ( *S. viridans* ) y describiendo asociación con el suministro de altas dosis de citarabina, lo cual hasta el momento no se ha estudiado en nuestra población y frente a lo cual no tomamos precauciones que nos permitan detectar la neutropenia de forma más temprana. Si bien la asociación entre severidad de neutropenia y medicamentos de quimioterapia no se ha establecido aun, es un tema interesante para incluir en la base de datos del servicio y buscar una posible asociación en estudios prospectivos.

Si se reconoce cuales son los gérmenes de mayor incidencia y confirmando que en el país se ha notado que la antibioticoterapia de primera línea corre alto riesgo de resultar ineficaz, la cobertura del paciente neutropénico febril se realizaría de forma más agresiva desde su ingreso y es donde la detección de factores de riesgo permitiría la creación de protocolos para clasificar al niños, pensar en un germen potencial y definir la cobertura antibiótica más adecuada.

Sin embargo queda el interrogante de hasta que punto resultan ineficaces los antibióticos anteriormente usados, ¿existen pacientes en la institución que puedan tener características que los hagan susceptibles a coberturas antibióticas de primera línea? Existen varias referencias bibliográficas que hablan de cobertura antibiótica de primera línea en niños con neutropenia no severa y con determinadas características clínicas, socioculturales y de acceso a los servicios de salud, una razón más para determinar de acuerdo a la casuística disponible si es factible en el futuro aplicar protocolos similares que disminuyan costos y favorezcan el manejo ambulatorio.

Como se ha descrito el tema de estudio es inquietante dadas las múltiples complicaciones y secuelas que pueden dejar en los niños los eventos de neutropenia, la mayoría de estudios son de carácter retrospectivo, pero todos consideran relevante conocer en cada institución cuales son los gérmenes más frecuentes, cual sería la antibioticoterapia de elección y más aún que factores de riesgo existen que puedan hacer que la neutropenia sea de mayor severidad y/o riesgo de muerte. Sin embargo a nivel nacional apenas hemos dado algunos pasos en cuanto a publicaciones al respecto; en nuestro medio falta determinar características demográficas, asociación con medicamentos empleados en quimioterapia y posibles dispositivos invasivos o características de la manipulación de los niños que puedan influir en que se infecten en un momento de neutropenia, tampoco conocemos el comportamiento de los gérmenes y sus patrones de sensibilidad o resistencia, ni la incidencia de fatalidad o secuelas que dejan dichos eventos. En la literatura revisada se ve amplia variabilidad en la etiología infecciosa dependiendo de la institución en donde se realicen los estudios, por otra parte los diseños y el análisis estadístico de los datos no son bien especificados en los artículos y en la mayoría no nombran el instrumento aplicado, por lo cual los datos no son del todo fiables.

Sin embargo los protocolos europeos en especial el Alemán y a pesar de tener condiciones tan diferentes a las nuestras, coincide en muchas cosas con lo que se esta haciendo a nivel mundial y con lo que se aplica en nuestro servicio por lo cual es una guía valiosa, realizada para población pediátrica y que incluye definiciones prácticas de terminología y coberturas a ofrecer según los microorganismos que se detecten en cultivos.

Para finalizar el tema a estudio tiene relevantes consecuencias en la morbimortalidad del niño con patología hematooncológica, la familia que gira en torno al paciente y con consecuencias económicas y sociales importantes.

Dado el vacío en el conocimiento del tema en nuestro Hospital y en general en nuestro país, dadas las escasas publicaciones encontradas, hay que empezar a dar un giro hacia aspectos tan básicos como la descripción del tipo de población que tratamos e interesarnos por establecer asociaciones entre las variables de interés para ofrecer intervenciones que se apliquen a nuestros pacientes y a nuestros recursos, es decir en este estudio se trata de caracterizar no solo aspectos sociodemográficos, sino severidad de la neutropenia y eficacia de antibióticos lo cual hasta el momento no se ha estudiado. El fin es poder contribuir al conocimiento de la flora del Hospital Universitario de Neiva y trabajar sobre datos propios adecuando lo mejor de protocolos creados a nivel mundial para nuestros pacientes.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es un problema creciente de salud pública en el país, con graves repercusiones tanto en el bienestar de la población, como en la actividad productiva y en el costo del sistema de salud: No se dispone de información certera sobre morbilidad y mortalidad, la información relacionada con el cáncer de niños, se registra pero está dispersa, lo que dificulta el análisis.

Entre los tipos de cáncer más frecuentes en niños están la leucemia linfocítica aguda, linfomas, tumores del sistema nervioso central y retinoblastoma.

En el mundo hay gran avance en los tratamientos de cáncer infantil. El diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado permiten a los niños recuperarse de ciertos tipos de cánceres. En especial, en países desarrollados se logró disminución muy marcada de la mortalidad por cáncer infantil y un incremento muy significativo de la tasa de supervivencia. Para varios cánceres infantiles se alcanzaron en los últimos años tasas de supervivencia a 5 años superiores al 90%, pero en Colombia se estima que no supera el 50%. Por ejemplo, para la leucemia linfocítica aguda, mientras en el Hospital St. Jude en Estados Unidos la supervivencia es del 92%, en el Hospital de La Misericordia en Colombia fue del 61.3% y del 40 al 50% en el Hospital Universitario del Valle. Los avances en indicadores sobre el tema son menores en Colombia que en otros países aún con más bajo nivel de desarrollo. En Colombia se presentan cada año alrededor de 1.120 casos nuevos de cáncer en niños de 0 a 14 años. Según la Liga Colombiana de Lucha contra el Cáncer, esta enfermedad es la segunda causa de muerte infantil en el país. El porcentaje de abandono de los niños que inician el tratamiento se ubica en 30%, lo cual indica la necesidad de afianzar los sistemas de seguimiento y control de los menores.

Los niños y niñas con cáncer están en una grave situación de atención en el país. Entre los factores sobresalen las trabas administrativas del sistema de salud para la autorización y prestación de los exámenes, procedimientos y medicamentos, generando demora en el diagnóstico, inoportunidad y falta de continuidad en los tratamientos.<sup>5</sup>

Para definir el término “Neutropenia febril” hay que recordar que se define como fiebre la presencia única de temperatura igual o mayor de 38,5 °C o mayor de

38 °C en dos o más ocasiones durante un período de 12 horas y neutropenia es el conteo absoluto de neutrófilos, incluso neutrófilos y células en banda, menor de 500/mm<sup>3</sup> o un conteo menor de 1.000 células/mm<sup>3</sup> cuando la tendencia de depleción celular, pronostica una disminución a menos de 500/mm<sup>3</sup>. Se establece un límite (500/mm<sup>3</sup>) en los pacientes con neutropenia grave ya que estos pacientes tienen un aumento significativo del riesgo de infección es una condición frecuente en los pacientes pediátricos con cáncer. En el momento en que se hace este diagnóstico, el médico debe conducir una entrevista y un examen físico rigurosos, obtener cultivos e iniciar antibióticos para combatir un amplio espectro de microorganismos. La decisión de suspender los antibióticos se debe basar en el conteo de neutrófilos, la persistencia de la fiebre y la presencia o ausencia de factores de riesgo.

Es un tema de interés para Médicos Generales y Pediatras porque esta condición muy frecuentemente se encuentra asociada con morbilidad en niños oncológicos.

Dado que la mayoría de datos respecto al tema de estudio son realizados inicialmente en adultos y extrapolados a los niños, considero de importancia mencionar algunos datos recolectados en una encuesta realizada en nueve países Europeos, donde un 30 por ciento de los pacientes oncológicos participantes adultos refirieron sufrir una infección durante el curso de la quimioterapia. Casi la mitad de estos casos (46 %) se asoció con neutropenia o neutropenia febril.

En un estudio, titulado 'Prevenir la neutropenia febril, mantenerse en la vía de la quimioterapia' que será presentado este año en Europa, se encuestaron 300 pacientes y 157 enfermeras de Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Suecia, Reino Unido, Irlanda y España; mostrando también que el 37 por ciento de los pacientes que sufrieron infección tuvieron por ello que retrasar su tratamiento con quimioterapia o cambiar el régimen de administración. A nivel regional y local la neutropenia febril es también una de las principales causas de aplazamiento en los ciclos de quimioterapia (además de los trámites administrativos), la protección y prevención contra la neutropenia febril y la infección son relevantes para lograr los desenlaces clínicos deseados cuando el paciente recibe quimioterapia.

La neutropenia febril es un efecto adverso común y potencialmente peligroso de la quimioterapia mielosupresora, vale la pena reiterar que aumenta el riesgo infección y pone en peligro la vida del paciente oncológico, a lo que debe sumarse la provisión limitada de fármacos para prevenir la infección neutropénica, el riesgo de hacer resistencias y el difícil acceso a los servicios de salud a los que se ven enfrentados la mayoría de niños dadas las condiciones geográficas que implican

distancias importantes del sitio de residencia hasta nuestro hospital. Por otra parte la infección posterior a la realización de quimioterapia obliga al niño y a su familia a permanecer largos períodos de tiempo lejos del hogar, durante todo el tratamiento del proceso infeccioso, lo que plantea problemas que van más allá de lo asistencial.

De lograrse una mejor caracterización de los pacientes no solo en el aspecto científico y académico sino también en lo referente al aspecto social se podrían intentar inclusive terapias empíricas en ciertos grupos poblacionales que permitan adecuada adherencia y seguimiento.

En Buenos aires se analizaron pacientes pediátricos encontrando que 30% de las familias no tenía un vínculo estable y el 88% de los pacientes tenía uno o más hermanos, 26% de las familias presentaban necesidades básicas insatisfechas. Aunque no hay cifras disponibles sabemos que enfrentamos probablemente una situación peor en nuestro medio, en donde los pacientes son trasladados a través de instituciones públicas con agotamiento de los recursos familiares y donde el promedio de tratamiento completo implica estar permanentemente lejos del hogar entre 1 y 2 años. Sería factible completar etapas del tratamiento en hospitales de segundo nivel, atenuando así en parte el elevado costo socio-económico-familiar que implica la atención de niños con cáncer lejos de sus hogares.

Mediante la existencia de albergues en Neiva se asiste con frecuencia a familias provenientes de sitios muy distantes, que deben permanecer por extensos períodos lejos de sus hogares, durante todo el tratamiento del hijo con cáncer. Ello agrega al problema de salud, graves problemas sociales, familiares y económicos, provocando desarraigo, pérdida de la inserción laboral, desintegración familiar, transculturación y, además, mayores costos al sistema de salud.

No se encontró en la bibliografía trabajos que consideren el impacto socio-económico- familiar que implican estas migraciones en procura de recibir el tratamiento de una enfermedad oncohematológica.

El elevado porcentaje de familias con más de un hijo, crea en ellas una alta vulnerabilidad motivada por el desamparo al que quedan sometidas al tener a uno de los padres lejos, ocupado del cuidado permanente del hijo enfermo de cáncer. Por otra parte, cuando un niño padece una enfermedad compleja, se genera una crisis familiar que se potencia cuando los plazos de tratamiento son prolongados, pudiéndose, en algunas de estas familias, activar mecanismos de desestructuración que harán que la seguridad del niño y su proceso de tratamiento

estén en riesgo. La desprotección, sumada a la angustia generada por la patología y a la lucha cotidiana por la subsistencia, provocan mayor sufrimiento y desgaste, obstaculizando la recuperación. A lo anterior se agrega el desarraigo y la carencia emocional, que actúan en forma negativa sobre la patología del paciente, generando incluso nuevas patologías en los grupos familiares.<sup>6</sup>

Aunque en el momento parezca poco probable de realizar, la investigación, capacitación y sensibilización médica desde comienzos de la formación misma permitirán en el futuro ponernos al nivel de los acontecimientos más recientes y adecuados en medicina, ya que la tendencia mundial es hacia tratamientos ambulatorios o domiciliarios para evitar el hospitalismo y la desintegración familiar. No se justifica prolongar la permanencia de los pacientes a cientos de kilómetros de sus hogares, cuando mediante una adecuada utilización de los recursos para la salud, pueden resolverse situaciones en el ámbito de los hospitales regionales. El recibir gran parte del tratamiento en su sitio de origen implicaría un ahorro de recursos y un menor impacto social producto de la enfermedad. Además, la accesibilidad en las comunicaciones entre personal médico permite un diálogo fluido entre profesionales sin importar distancias, posibilitando acuerdos terapéuticos y el seguimiento del paciente en conjunto de las instituciones regionales y los centros de alta complejidad.

Es decir que, si se logra un trabajo en red, gran parte del tratamiento podría ser asumido por los centros asistenciales regionales. Como se mencionó, existen situaciones clínicas que obligan a concentrar esfuerzos y recursos, mediante la derivación del paciente a centros de alta complejidad. Esta derivación oportuna, mediante el conocimiento de signos y síntomas de alarma además de beneficiar al niño, permite una reducción del gasto en salud. El ahorro así generado puede ser utilizado en instituciones de menor complejidad para capacitar a sus profesionales y adecuar los equipos e instalaciones hospitalarias para resolver eficientemente una parte importante de las prestaciones médicas, evitando así las migraciones de pacientes con condiciones susceptibles de tratamiento en determinado nivel de atención y reducir en lo posible el costo humano y económico que la enfermedad produce en el niño y su familia.

Lo anterior permite la utilización equilibrada de los medios disponibles, optimizándose el uso de los recursos humanos especializados y la tecnología, acompañado de un adecuado sistema de referencia y contrarreferencia.

El alto costo de los procedimientos: diagnósticos, de consumo de medicación, manejo del paciente pediátrico en cuidado paliativo, etc., impone la necesidad de unificar criterios para utilización de los mismos protocolos terapéuticos.

Por lo tanto, es nuestra obligación como Universidad hacer tomar conciencia a las partes intervinientes acerca de la posibilidad cierta de establecer una red de atención para el niño con cáncer, con el importante beneficio que ello trae aparejado al paciente, su familia y a la sociedad.

Por otra parte si bien hay literatura que sustenta que son los gérmenes gram negativos como E. coli y Pseudomona, en hospitales de países desarrollados parece haber un predominio de gérmenes gram positivos como Streptococcus viridans, nosotros no sabemos cuales son los microorganismos de mayor incidencia en el medio hospitalario y por lo tanto desconocemos si la cobertura antibiótica descrita en protocolos Americanos, mexicanos o Europeos es apropiada para nuestro medio. Llama la atención los períodos hospitalarios prolongados que superan inclusive los 30 días y en los cuales se pasa por diferentes líneas antibióticas la mayoría de veces de manera empírica dada la negatividad de los cultivos tomados y muchas veces ni siquiera forma parte del cambio de antibiótico la toma de cultivos. Lo anterior no se encuentra descrito en las series revisadas, donde el promedio de estancia es de 4.8 días. Si pudiéramos detectar la razón de dichas estancias hospitalarias prolongadas podríamos evitar las complicaciones inherentes a las mismas para los pacientes y disminuir costos en el tratamiento.<sup>7</sup>

Dichos costos oscilan en 2,660 dólares por episodio, según estadísticas latinoamericanas. Donde el 62% del costo total del tratamiento corresponde a gastos debidos a hospitalización y el uso de antibacterianos a 23%, es importante saber que las infecciones documentadas tienen un costo medio mayor que los episodios de fiebre de origen desconocido y que como es de suponer el costo aumenta en pacientes con enfermedad de peor pronóstico, influyendo varios factores que se pretenden estudiar tales como enfermedad de base, presencia de foco documentado y duración de la neutropenia.

La neutropenia febril es una de las patologías más frecuentes dentro del grupo pediátrico hematooncológico y por estar ubicados en un hospital de tercer nivel un motivo de consulta frecuente relacionado no solo con la patología de base del niño, sino con su entorno, por lo anterior la pregunta de investigación se quiere plantear es ¿Cuál es la etiología infecciosa y la clínica de la neutropenia febril, en

pacientes pediátricos con cáncer en el Hospital Universitario de Neiva en el período comprendido entre Junio 2007 - Junio 2008? , el estudio permitirá realizar intervenciones al momento de sospechar un posible microorganismo que sea desencadenante de la infección y la creación de protocolos que incluyan antibióticos basados en nuestras condiciones y según lo que se ha visto que sea adecuado de acuerdo a la revisión de artículos científicos aplicados a nuestra población.

Por otra parte se crea una base de datos para ir consignando los antecedentes de interés al momento de hospitalizar al niño y facilitar la veracidad de los datos y posterior seguimiento y nuevos estudios para enriquecer la casuística. Además al identificar factores de riesgo inherentes a la hospitalización se podrán tomar medidas como por ejemplo adecuada toma de hemocultivos (volumen sanguíneo y técnica), estandarizar los días de duración y las técnicas de manipulación de catéteres venosos, medidas de protección para el manejo de los niños oncológicos, seguimiento más cercano dependiendo del medicamento empleado para la realización de la quimioterapia y plantear esquemas de antibioticoterapia adecuados de acuerdo a la determinación de factores de riesgo que permitan estadificar la severidad del compromiso de forma temprana para garantizar adecuado tratamiento entre otras intervenciones encaminadas a mejorar el manejo y disminuir tanto complicaciones como costos.

### 3. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA

Durante las últimas décadas ha habido un progreso muy notorio en el tratamiento de los pacientes con cáncer: se ha reducido significativamente la tasa de mortalidad gracias a los nuevos agentes quimioterapéuticos y a la puesta en práctica de modalidades modernas de tratamiento; sin embargo, la mayoría de los agentes usados producen una profunda depresión del sistema inmune aumentando la susceptibilidad a las infecciones. La neutropenia febril es la complicación más común en pacientes que reciben terapia contra el cáncer; hace cuarenta años se estableció por primera vez la asociación entre el recuento bajo de neutrófilos circulantes, la fiebre y el riesgo de infección y desde entonces la terapia antibiótica empírica se ha convertido en la piedra angular en el tratamiento de esta complicación; infortunadamente, las hospitalizaciones prolongadas que son necesarias para estos tratamientos, además de ser muy costosas, tienen un gran impacto psicológico en los niños y sus familias.

El desarrollo de modelos de estratificación del riesgo ha permitido identificar a qué pacientes se les pueden ofrecer otras opciones, como la terapia oral o la ambulatoria, la cual ha mostrado ser efectiva en estudios recientes realizados en población cuidadosamente seleccionada teniendo en cuenta factores socioeconómicos, de acceso a servicio de salud y educativos.

La razón para realizar ésta investigación es poder encaminarnos hacia la descripción del comportamiento de las enfermedades en nuestra institución, el cual representa el perfil de patologías del Sur de Colombia, existe un vacío en el conocimiento de la microflora que afecta a los pacientes de oncología pediátrica del Hospital probablemente por ser un servicio de reciente aparición en nuestro departamento y departamentos circunvecinos.

A nivel clínico se desconocen los gérmenes que afectan a los niños hospitalizados por neutropenia febril lo que tiene consecuencias terapéuticas y en ocasiones demora tratamientos que se vienen haciendo de forma empírica, si se conocieran los posibles gérmenes se podría plantear un tratamiento precoz y adecuado que disminuyera costos, estancia hospitalaria y mejorara la calidad de vida de los niños al disminuir los índices de infección nosocomial y de estancia lejos de casa como se ha venido anotando a lo largo del trabajo.

A nivel terapéutico se siguen los lineamientos de guías internacionales que pueden no ser del todo aplicables a la población Surcolombiana ya que las características demográficas, económicas y el nivel tecnológico son diferentes.

Es importante establecer cuál es la flora propia de cada institución, ya que es bien sabido que aunque en distintas series de la literatura los gérmenes pueden coincidir, se presentan variaciones en los mismos y el conocimiento de dichas variaciones permitiría instaurar nuestros propios protocolos de acuerdo al riesgo que tenga el paciente y a la detección del posible patógeno que usualmente lo afecte. Por otra parte cuando se conocen las cepas que causan infección en los pacientes y se establece su comportamiento, es más fácil combatirlas y detectar cambios en la resistencia de las mismas, para poder hacer intervenciones seguras y tempranas.

La idea es identificar que microorganismo es el que más se aísla en diferentes focos infecciosos, cual es su comportamiento frente a los antibióticos, si se relaciona o no con la severidad de la neutropenia y a su vez identificar si existe relación entre el germen y la mortalidad, lo anterior encaminado a hacer intervenciones, bien sea para modificar el protocolo existente o para modificar conductas que se vengán realizando. Por otra parte se busca establecer factores de riesgo que puedan causar estancias hospitalarias prolongadas con el fin de disminuir costos hospitalarios y su vez evitar desarrollo de infecciones nosocomiales.

El trabajo sirve para marcar una pauta para futuros estudios, ya que la unidad de Oncología pediátrica es reciente en el Hospital Universitario de Neiva y cualquier aporte que permita la caracterización de nuestra casuística beneficia el conocimiento y la profundización de las diferentes patologías que presentan los pacientes y las complicaciones que tanto la enfermedad de base como su tratamiento generan, entre ellas las complicaciones infecciosas y hematológicas que son las más frecuentes.

Se sabe sin embargo que la neutropenia febril es la segunda causa de ingreso hospitalario de pacientes en oncología pediátrica después de las admisiones para quimioterapia; el promedio de admisiones por paciente oscila 3.2 admisiones por año con duración promedio de 13 días,<sup>8</sup> sin embargo hasta el momento dichas cifras son desconocidas en nuestro ámbito institucional. Los pacientes neutropénicos son un grupo heterogéneo en cuanto a los riesgos de desarrollar infecciones, presentar complicaciones graves y morir durante los episodios de

neutropenia; la mayoría de los estudios concuerdan en cuanto a las causas predominantes de las infecciones y a la frecuencia de las complicaciones, pero las circunstancias de una población y su epidemiología microbiana no son totalmente aplicables a otras poblaciones.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Describir cuál es la etiología infecciosa y el comportamiento clínico de la neutropenia febril, en pacientes pediátricos con cáncer en el Hospital Universitario de Neiva en el período comprendido entre Junio 2007 - Junio 2008

### **4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Describir las características sociodemográficas de pacientes que ingresan al servicio de Oncología pediátrica en el período ya mencionado con diagnóstico de Neutropenia febril

Especificar el germen más frecuentemente implicado como causa de la fiebre según diagnóstico

Establecer el manejo antibiótico inicial más frecuente hasta tener reporte de cultivos y posterior conducta de acuerdo al germen y la sensibilidad reportados por los mismos.

Establecer la resistencia de los diferentes microorganismos, para poder hacer planteamientos de manejo que excluyan antibióticos que sean ineficaces.

Determinar el porcentaje de mortalidad secundario al evento de neutropenia febril

Determinar la severidad y duración de la neutropenia y factores de riesgo asociados con las mismas.

## 5. MARCO TEORICO

La neutropenia febril en conjunto con la infección, sepsis, shock séptico y disfunción multiorgánica constituyen las principales causas de mortalidad en niños con cáncer.

El tema cobra importancia si se tienen en cuenta estudios epidemiológicos que demuestran la alta prevalencia de sepsis en estos pacientes, con 12.8% de casos de sepsis en niños oncológicos de 1-9 años, con una incidencia mayor en el grupo de 10 a 19 años, a esto se le adiciona que en la población general la mortalidad es de 10%, mientras que en la población oncológica es de 16% y niños con trasplante de médula ósea tienen mayor mortalidad. En pacientes con linfoma/leucemia, hay un aumento en la predisposición a desarrollar condiciones sépticas cuando se compara con tumores sólidos, probablemente por la terapia mieloablativa de mayor agresividad.<sup>9</sup>

El uso de quimioterapia, radioterapia, trasplantes de médula ósea y el cuidado intensivo suministrado a los niños con cáncer ha aumentado su sobrevivencia, pero también la morbilidad por infecciones con complicaciones sépticas como principal causa de mortalidad, existen varios factores de riesgo como la neutropenia, el tipo de cáncer, los signos clínicos y marcadores de respuesta inflamatoria, al igual que la resistencia en aumento a agentes antimicrobianos y antifúngicos que hay que tener en cuenta para crear protocolos de clasificación de riesgo, diagnóstico y tratamiento para cada institución, teniendo en cuenta la flora bacteriana de cada población.

Además del tipo de cáncer, el estadio de la enfermedad y el tratamiento recibido influyen en la presentación de la sepsis, niños con quimioterapia intensiva tienen 6 veces más posibilidad de desarrollar sepsis que los que tienen protocolos más conservadores. El shock circulatorio es claramente un factor de mal pronóstico entre estos niños. Otros signos clínicos como hemocultivos positivos, temperatura mayor a 39 ° C y prolongación en el llenado capilar indican la necesidad de emplear recursos de cuidado intensivo. La intensidad de la neutropenia y su duración han demostrado en muchos estudios predecir el desarrollo de complicaciones infecciosas como sepsis, requiriendo protocolos y manejo especiales.

Hace algunos años la indicación de cuidado intensivo en niños con cáncer se hacía con escepticismo y pesimismo y se cuestionaba la validez de suministrar tratamientos sofisticados y costosos a pacientes con mortalidad sobre el 85%. En una evaluación de 206 admisiones por un periodo de 9 años se demostró una mortalidad de 29% mientras que en pacientes con shock séptico y requerimiento de inotropía y ventilación mecánica la sobrevida fue de 54%, para pacientes con shock séptico la mortalidad fue de 43% y la disfunción orgánica fue de 36,6% y 83% para dos, tres y cuatro órganos comprometidos.<sup>10</sup> La mortalidad fue significativamente mayor en pacientes con trasplante de médula ósea (46%; p menor 0.05). Luego de un seguimiento de 3.5 años, 45% de los niños estaban libres de enfermedad oncológica, sin secuelas neurológicas, 2% aun tenían cáncer y 4% eran libres de la enfermedad, pero con secuelas clínicas.

La mortalidad global de 446 pacientes estudiados con cáncer que ingresaron a UCI por un periodo de 13 años en otro estudio realizado por Fisher et al. Fue de 17%, 30% de niños con trasplante de médula ósea y 12% para los demás pacientes, la mortalidad entre los pacientes que recibieron ventilación mecánica o inotropía fue de 64% para 106 de los niños admitidos y la sobrevida a los 6 meses fue de 71%. La mortalidad fue mayor para los niños con hemocultivos positivos para hongos. (OR=10.7, p=0.03).

Para el correcto abordaje del paciente es muy importante tener claridad en las definiciones por lo cual se darán los conceptos con los cuales se realiza el presente trabajo de investigación.

## **5.1 DEFINICIONES**

**5.1.1 Fiebre.** En el contexto de neutropenia se considera una temperatura oral única de más de 38.3° o temperatura mayor de 38°C por una hora de manera continua o en dos ocasiones con intervalo mínimo de 12 horas <sup>3,4</sup> en niños neutropénicos hay que tener en mente las causas de fiebre de etiología no infecciosa como el uso de productos sanguíneos, factores estimulantes de colonias de granulocitos, enfermedad tumoral activa o medicamentos.

**5.1.2 Fiebre de origen desconocido.** Fiebre de 38.3 grados aislada tomada en boca o de más de 38 grados en dos ocasiones en un período de 12 horas sin un hallazgo clínico o microbiológico.

**5.1.3 Neutropenia.** Es el recuento total de neutrófilos menor a 500/ $\mu$ l o menos de 1000/ $\mu$ l con descenso predecible en los próximos dos días.<sup>11</sup> Hay mayor riesgo de infección cuando el recuento es menor de 100 neutrófilos /  $\mu$ l.<sup>12</sup>

**5.1.4 Sepsis.** Temperatura mayor a 38°C o menor a 36°C acompañada por uno o más de los siguientes: taquicardia (frecuencia cardiaca por encima del percentil 95 para la edad), taquipnea (frecuencia respiratoria por encima del percentil 95 para la edad) o hipocapnia (PaO<sub>2</sub> menor a 32 mm Hg). Se define como sepsis severa cuando se asocia con signos de pobre perfusión orgánica (oligoanuria, nivel de conciencia alterado, hipoxemia) acidosis metabólica o hiperlactatemia. El shock séptico ocurre cuando la hipotensión persiste a pesar de la resucitación con líquidos con necesidad de inotropia. Finalmente la disfunción multiorgánica cuando se necesita intervención terapéutica para mantener el órgano/sistema (oxigenoterapia, ventilación mecánica, medicamentos vasoactivos, productos sanguíneos y diálisis)

## **5.2 CLASIFICACION DEL RIESGO DE NEUTROPENIA**

El enfoque del niño con neutropenia febril debe considerar datos epidemiológicos y el riesgo de infección. Datos epidemiológicos específicos que se deben considerar con respecto a la población pediátrica incluyen: contacto con niños que tengan infecciones comunes en la infancia, cambios de clima, viajes, exposición a mascotas, uso reciente de inmunobiológicos como vacunas vivas atenuadas. La clasificación sirve para definir el tratamiento, la vía de suministro y la posibilidad de manejo ambulatorio. Algunos autores recomiendan que los pacientes con neutropenia secundaria a tratamiento antineoplásico nunca se deben considerar de bajo riesgo. Otro punto importante es que los pacientes deben ser reevaluados en 12-24 horas ya que su puntuación en la clasificación puede haber variado a medida que la neutropenia febril continúa su curso.

Algunos estudios han determinado ciertas variables de riesgo de infección durante un episodio de neutropenia febril. En 1996 , Rackoff et al. Definieron que temperatura menor a 39° C y recuento total de monocitos mayor a 100/mm<sup>3</sup> eran predictores de bajo riesgo. En el 2005 el comité nacional de medicamentos antineoplásicos de Chile (PINDA) a través de estudios multicéntricos desarrolló un

modelo de factores de riesgo<sup>13</sup> ; al ingreso 5 variables se relacionaron con aumento en el riesgo de infección PCR mayor a 90 mg/L, hipotensión arterial, leucemia en recaída, recuento plaquetario menor a 50.000/mm<sup>3</sup> e intervalo menor a 7 días entre el final del ciclo de quimioterapia y el desarrollo de la fiebre; las anteriores variables exhiben sensibilidad de 92%, especificidad de 76%, valor predictivo positivo de 82% y valor predictivo negativo de 90%. <sup>14</sup>

**Tabla 1.** Grupos de riesgo según el grupo de enfermedades infecciosas (AGIHO) de la sociedad Alemana de Hematología y oncología (DGHO)

<b>GRUPO</b>	<b>DEFINICION</b>
Bajo riesgo	Duración de la neutropenia menor a 5 días en Ausencia de factores de riesgo de la tabla 3
Riesgo intermedio	Duración de la neutropenia entre 6-9 días
Riesgo alto	Duración de la neutropenia mayor a 10 días

### **5.3 ENFOQUE DIAGNOSTICO**

Los exámenes de laboratorio iniciales deben incluir un cuadro hemático completo y análisis de orina. Se pueden determinar los niveles sericos de creatinina y nitrógeno ureico para planear la terapia de soporte y monitorizar la posible presencia de toxicidad por los medicamentos.

Se deben solicitar dos hemocultivos periféricos tomados con un intervalo de 30 minutos. Si el paciente tiene un catéter central se recomienda, además de los cultivos periféricos, tomar una o mas muestras de la luz para cultivos. Si se observa supuración o inflamación en el sitio de entrada del catéter, el fluido debe ser examinado con tincion de Gram y con cultivo para bacterias y hongos. La orina se debe cultivar si hay signos o síntomas de infección urinaria, si hay una sonda vesical colocada o si el uroanálisis es anormal.

El análisis del líquido cefalorraquídeo no se recomienda en forma rutinaria, pero se debe realizar si hay sospecha clínica de infección del sistema nervioso central y el conteo de plaquetas es normal.

Una radiografía de torax de base es útil en pacientes neutropenicos cuando posteriormente desarrollan sintomas respiratorios o se evidencia un infiltrado. No es costo-efectiva tomada en forma rutinaria.

Se han propuesto otros exámenes mas complejos en la evaluación inicial del paciente neutropenico con fiebre. En un estudio realizado en Grecia por Hitoglou-Hatzi y colaboradores se describio la utilidad de la adenosin deaminasa y la procalcitonina para la discriminacion entre los pacientes con neutropenia y fiebre que estaban cursando con una infección microbiana de los que no lo hacian.<sup>15</sup> En este estudio también se describio la utilidad de la proteina C reactiva como marcador significativo para diferenciar entre los pacientes con neutropenia febril e infección de los no infectados.

El examen físico debe ser sistemático con especial atención en cabello, uñas, áreas anal, genital y oral, sitios de inserción de catéteres, sitios de punciones y de cirugías cuando las haya. Es importante tener en cuenta que los signos clásicos de aumento de la temperatura, edema, eritema pueden estar disminuidos y frecuentemente solo el dolor local es indicativo de infección. Frecuentemente la disnea es el único síntoma de infección respiratoria en estos pacientes durante la neutropenia.

El sedimento urinario puede tener piuria escasa en presencia de infección urinaria y puede haber solo discreto meningismo con baja pleocitosis en casos de meningitis.

La piel y mucosas constituyen un mecanismo de barrera natural frente a los microorganismos endógenos y exógenos; debido a esta función protectora cualquier alteración de estas estructuras puede conllevar importantes complicaciones en los pacientes. La quimioterapia produce una reducción de la velocidad de recambio celular de las mucosas, atrofia de la misma y reducción de la secreción de las glándulas salivares.

Estas alteraciones están producidas por dos mecanismos: efecto directo del fármaco sobre la mucosa, o al resultado indirecto de la mielosupresión. A ello se le añaden las complicaciones por infecciones de hongos y virus (herpes). Las infecciones por candida albicans son frecuentes. Este germen oportunista, que se encuentra presente aproximadamente en el 50 % de la población normal, puede llegar a diseminarse a esófago y pulmones. Es decir pueden haber

manifestaciones atípicas de infecciones bacterianas, virales o micóticas. En donde se consideran de relevancia microorganismos como *Pseudomona aeruginosa*, virus de la familia *Herpesviridae*, hongos oportunistas como *Fusarium*, *histoplasma* y *micobacterias atípicas*.

La neutropenia febril frecuentemente se presenta con signos de repercusión hemodinámica secundarios a infección ya instaurados y es entonces una emergencia médica debido al riesgo de diseminación y shock séptico refractario.

Se sabe que predomina la etiología bacteriana y que estas en su mayoría se originan en el tracto gastrointestinal, diseminándose por translocación bacteriana alcanzando la circulación sanguínea, muchos otros microorganismos también pueden ser responsables de fiebre durante la neutropenia, especialmente en pacientes de alto riesgo o quienes han sido sometidos a procedimientos invasivos, por lo anterior se debe investigar la etiología microbiológica inclusive en casos de manejo ambulatorio.

En toda la bibliografía consultada destaca el lavado de manos como la medida más eficaz y más económica para prevenir las infecciones.

**5.3.1 Hemocultivo.** Preferiblemente tomar dos muestras de vena periférica, con intervalo de 20 minutos y de dos sitios diferentes, si hay catéter venoso central, se debe tomar una muestra del mismo y otra de vena periférica. En estos casos si el crecimiento bacteriano se presenta en la muestra tomada del catéter 2 horas o más antes de que se presente en las otras muestras indica que el catéter es la fuente de infección <sup>16</sup>.

A continuación se da una guía de estandarización del volumen sanguíneo adecuado para obtener mejor rendimiento y positividad en los hemocultivos tomados:

**Tabla2.** Volumen de sangre para hemocultivos guiado por peso

Peso del paciente en Kg.	Volumen de sangre a tomar (ml)
1.5 a 2.1	1.0
2.2-11.1	1.5
11.2-17.1	3.0
17.2-37.2	5.0
> 37.3	10

**5.3.2 Urocultivo.** Indicado en presencia de síntomas urinarios en casos de neoplasias de localización urinaria o renal.

**5.3.3 Cultivos de Secreción de heridas.** Preferiblemente por punción, del sitio de inserción de cateter, del sitio de cirugía o de injurias mucocutáneas.

**5.3.4 Cultivos de monitoreo.** No están sistemáticamente indicados, excepto en casos en donde se sospecha colonización por microorganismos multiresistentes, en dichos casos la indicación es tomar muestras de mucosa nasal, en sitios de dolor cutáneo para identificar *Staphylococcus aureus metilino resistente (MRSA)* y en el canal anal para detectar gram negativos productores de Beta lactamasa o fermentadores, estos cultivos no deben ser usados para determinar regímenes terapéuticos ya que la colonización no se ve afectada por la antibioticoterapia y si selecciona cepas resistentes. , solo en casos de infección clínicamente manifiesta se debe usar antibioticoterapia contra la colonización.

**Tabla 3.** Variables asociadas con riesgo de infección bacteriana invasiva en niños con neutropenia febril

Variable	RR	95%CI
PCR sérica mayor a 90 mg/dl	4.2	3.6-4.8
Hipotensión arterial	2.7	2.3-3.2
Recaída de leucemia	1.8	1.7-2.3
Plaquetas menores de 50.000	1.7	1.4-2.2
Menos de 7 días entre QT y fiebre	1.3	1.1-1.

**Fuente** Tomado de Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. *Ann Hematol.* 2003;82 Suppl 2:S105-17.

El test de LCR no se indica de rutina a menos que haya sintomatología de SNC, los test generales de creatinina, transaminasas, bilirrubinas y electrolitos se deben realizar durante la neutropenia, especialmente para monitorizar la toxicidad médica y el estado de hidratación. En los protocolos de sepsis en general la glicemia se ha descrito como un marcador pronóstico y también debe ser considerado en estos pacientes.

Test de inflamación no específicos como VSG, PCR y procalcitonina son inespecíficos de infección y sirven más como test de seguimiento, no para definir si se inicia antibioticoterapia o no.

**5.3.5 Rayos X de tórax.** Previamente los rayos X se usaban como un criterio de severidad en niños con neutropenia febril, sin embargo su valor se ha cuestionado desde un trabajo realizado por Renault et al.<sup>15</sup> en el cual se observó que la neumonía causaba fiebre en 5% de los niños neutropénicos y solo 1% de las neumonías tenían ausencia de síntomas respiratorios. Por lo cual los Rayos x de tórax quedan reservados con seguridad para los niños que presentan anomalías respiratorias al ingreso. Además como los neutrófilos se encuentran disminuidos el infiltrado inflamatorio capaz de generar imágenes de consolidación es escaso lo que puede disminuir la sensibilidad del test. Sin embargo si hay Rayos X anormales es indicativo fuerte de compromiso pulmonar.

Otros test suplementarios se pueden realizar para elucidar la etiología de la fiebre, ultrasonido, ecocardiograma, tomografía computarizada, resonancia magnética nuclear sirven para establecer el sitio de la infección como en piel, tejidos blandos, abdomen , senos paranasales, sistema nervioso central , pulmones, etc.

## **5.4 ETIOLOGIA**

La mayoría de episodios de neutropenia febril se tratan de manera empírica sin identificar el sitio o agente etiológico, como fiebre de origen desconocido. <sup>8</sup> en los casos restantes hay ciertas variables que influyen en la etiología como estancias hospitalarias recientes, uso previo de antimicrobianos terapéuticos o profilácticos, intensidad y duración de la neutropenia, uso permanente de catéter venoso central, los cuales van a influir en el inicio o no de terapia empírica. Lo más frecuente son las infecciones pulmonares, bacteriemias relacionadas con catéteres, infecciones de piel y partes blandas entre otras.

Las enterobacterias son los microorganismos predominantes, alcanzando la vía sanguínea por mecanismo de translocación y las bacterias gram positivas cuya

incidencia ha aumentado por el uso de dispositivos invasivos especialmente catéteres y uso de antimicrobianos de amplio espectro. La guía más reciente de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) , indica que las bacterias gram positivas son responsables del 60-70% de las infecciones microbiológicamente confirmadas en casos de neutropenia febril. Especial importancia se le da al *estafilococo coagulasa negativo*, *enterococo resistente a vancomicina* y *Corynebacterium spp.* Otras bacterias como *S. aureus*, *neumococo* y *estreptococo viridans* pueden causar severas infecciones, entre ellas mucositis. Las bacterias gram negativas de significancia incluyen *P. aeruginosa* y *enterobacterias*, especialmente *Klebsiella spp* y *E. coli*, muchas de las cuales dependiendo de la epidemiología local son productoras de beta lactamasas de espectro extendido. Un estudio Chileno entre 1994 y 1998 aisló 707 cepas de cocos gram positivos predominantemente: *S. coagulasa negativo* (43%), y *S. aureus* (16%) seguido de *enterobacterias* (20%), *bacilos gram negativos* no fermentadores, predominantemente *P. aeruginosa* y *Acinetobacter sp.*(6%); *coco gram positivos no estafilococicos: Enterococo sp* y *estreptococo sp* (5%).<sup>17</sup>

Muestras más recientes en Santiago también demostraron prevalencia de cocos gram positivos. Guías de países Europeos como las Alemanas muestran la misma tendencia al igual que estudios realizados en países Orientales,<sup>4</sup> que además evidencian un aumento progresivo en la incidencia de organismos gram positivos como etiología predominante en casos confirmados microbiológicamente <sup>18</sup>. En Brazil, un estudio en pacientes neutropenicos febriles con leucemia linfóide crónica mostró que los patógenos más comunes eran gérmenes encapsulados (*estreptococo pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) *S. aureus* y *bacterias entericas gram negativas*)

Otros agentes etiológicos como hongos y micobacterias pueden afectar aunque en menor frecuencia a pacientes neutropénicos febriles y generalmente se atribuyen a periodos más severos y prolongados de neutropenia (neutrofilos menores a 500/ $\mu$ l y neutropenia superior a 10 días) a terapia antimicrobiana de amplio espectro , uso de antifungicos profilacticos y transplante de médula ósea o de células madre. En estos pacientes si la fiebre persiste pese a una adecuada cobertura antibiótica empírica y hay infiltrados pulmonares refractarios al tratamiento, se debe iniciar terapia anti fúngica. Los hongos son los responsables de 30-40% de los agentes infecciosos confirmados luego del quinto día de neutropenia. El hongo más frecuentemente involucrado es *Candida albicans* y

*aspergillus spp.* Sin embargo se han documentado otras especies de candida no albicans.

En un estudio realizado entre el 1 Enero 2004 y Diciembre 31 del 2005 en el Hospital de niños de St. Jude (Memphis) en 337 pacientes menores de 22 años con una neoplasia de base se encontró que el 56% presentó neutropenia severa y plaquetas menores a 50.000 al ingreso con 53% de Fiebre de origen desconocido, 22% de etiología infecciosa basada en criterios clínicos y 25% infecciones probadas.

Las bacterias más frecuentemente aisladas fueron *Streptococco viridans* y *pseudomona*, 34% de los episodios se distribuyeron entre etiologías virales e infecciones por E. Coli. Los hemocultivos eran positivos desde las 12 horas lo que es una ventaja importante en el manejo definitivo de la infección.<sup>9</sup>

## **5.5 ENFOQUE TERAPEUTICO**

El manejo terapéutico de los pacientes neutropénicos febriles debe ser multifactorial y debe cubrir antibioticoterapia, factores que mejoren la inmunidad y ayuden a controlar el daño relacionado con la patología de base, la quimioterapia o la sepsis como la trombocitopenia, fenómenos hemorrágicos y shock circulatorio.<sup>19</sup>

**5.5.1 Terapia antimicrobiana.** Se debe basar en las características clínicas de los pacientes, la epidemiología local y enfermedades concomitantes, debe tener en cuenta la inmunidad y el control de los agentes involucrados. El conocimiento de la flora local y sus características fenotípicas de sensibilidad y resistencia antimicrobiana son de fundamental importancia.

La IDSA clasifica a los pacientes en bajo o alto riesgo, antes de sugerir que antibiótico se debe usar de manera empírica. Para pacientes de bajo riesgo la antibioticoterapia puede ser oral siempre y cuando cubra miembros de la familia de las *enterobacterias*, *P. aeruginosa* y *estreptococo del grupo B*. Una combinación satisfactoria para este espectro es una quinolona con acción antipseudomona como ciprofloxacina y un beta lactamico como amoxicilina, teniendo en cuenta las restricciones de las quinolonas en población infantil.<sup>10</sup>

Cuando se decide emplear terapia endovenosa los pacientes de bajo riesgo pueden ser cubiertos con una cefalosporina de cuarta generación (cefepime) e inclusive con carbapenems (imipenem, meropenem) dependiendo de la flora a la cual el paciente está expuesto. Cuando hay probabilidad de infección por *S. aureus* o estafilococo coagulasa negativo la cobertura contra estafilococo meticilinoresistente debe ser usada, incluyendo glicopeptidos ( vancomicina, teicoplanina) o una oxazolidinona (linezolid)<sup>11</sup>. Cuando se escojan dichos medicamentos hay que tener en cuenta la penetración a tejidos, características séricas, concentración mínima inhibitoria, concentración tisular y toxicidad.<sup>20</sup>

En pacientes de riesgo no se debe usar la terapia oral, para todos los grupos de edad la asociación empírica con aminoglicósido debe ser evitada ya que no ha demostrado mejorar la sobrevida y se sabe que aumenta la toxicidad.

Tomando lo anterior en consideración, un enfoque práctico para la antibioticoterapia empírica y de acuerdo a la clasificación inicial sería: en episodios febriles no complicados de pacientes neutropenicos, monoterapia inicial en donde se han utilizado en forma exitosa cefepime o meropenem, estos dos medicamentos fueron comparados en un estudio prospectivo y aleatorio para el manejo de la neutropenia febril en pacientes pediátricos con tumores solidos, sin que se encontraran diferencias en efectividad o seguridad.<sup>21</sup> La combinación piperacilina/tazobactam también se ha descrito como monoterapia inicial, pero no en una forma tan extensa como el cefepime o el meropenem.

En un estudio realizado en Turquía, se comparo su efectividad con la de cefepime en los pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia. No se encontraron diferencias significativas.<sup>22</sup>

El enfoque con monoterapia es atractivo, pues permite reducir la toxicidad y los costos y, al mismo tiempo, se proporciona una cobertura adecuada.

Las ventajas de la terapia combinada son los efectos sinérgicos contra algunos bacilos Gram negativos y la emergencia mínima de cepas resistentes durante el tratamiento. Los principales problemas son la nefrotoxicidad, la ototoxicidad y la hipopotasemia asociadas con el uso conjunto de un aminoglucosido y las carboxipenicilinas. Las principales combinaciones utilizadas son piperacilina-

tazobactam mas aminoglicosido, cefepime mas aminoglicosido o carbapenem mas aminoglicosido.

La inclusión de vancomicina en el esquema empírico inicial es prudente en los cuatro casos siguientes:

1. Pacientes con infecciones serias asociadas al uso de cateteres.
2. Colonización conocida por pneumococo resistente a penicilinas y cefalosporinas o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.
3. Cultivos positivos para bacterias Gram positivas antes de su identificación final.
4. Hipotensión u otra evidencia de compromiso cardiovascular.

El uso de quimioterapia intensiva que produzca daño en las mucosas aumenta el riesgo de infecciones estreptocócicas resistentes a la penicilina (infecciones por *Streptococcus viridans*) así como la profilaxis con quinolonas para pacientes neutropénicos antes del inicio de la fiebre; por esto, estas dos últimas situaciones también se consideran indicaciones para incluir vancomicina en el esquema inicial.

Luego de 5-7 días en caso de que la fiebre persista se recomienda adecuar tratamiento anti fúngico, para iniciar la cobertura es necesario conocer el perfil epidemiológico de la institución, ya que en algunos sitios las especies de *candida spp.* En pacientes que no han sido previamente tratados con fluconazol y sin factores de riesgo para infección por hongos filamentosos éste agente continúa siendo una opción segura.

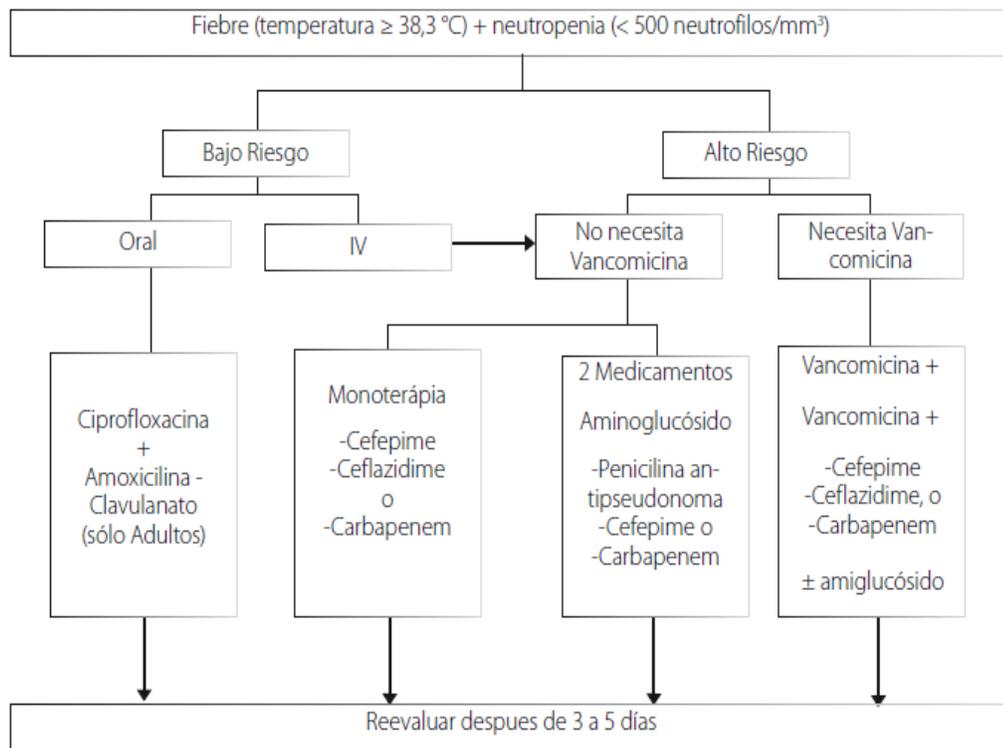
Otras opciones terapéuticas con amplio espectro y acción contra cepas resistentes al fluconazol incluyen la anfotericina B, quinocandinas (caspofungina) y los nuevos azoles (voriconazol, posaconazole) <sup>12,13</sup>. En relación con la anfotericina B cuando sea posible se debe dar en formula liposomal por su menor toxicidad y porque la anfotericina B desoxicolato se encuentra descontinuada en el mercado.

Una vez identificado el microorganismo el tratamiento se debe encaminar según sensibilidad de los cultivos. Más recientemente en adición al tratamiento antibiótico se procura mejorar el estado inmune del paciente, y se emplean mucho los factores estimulantes de granulocitos, ésta sustancia actúa sobre las células madre de la médula ósea aumentando la población de granulocitos y neutrófilos. El problema con éstos es que estimulan las células neoplásicas. Por lo anterior la

recomendación actual del grupo de oncología pediátrica es usar medicación para leucopenia severa cuando hay riesgo de muerte (sepsis y shock séptico).

El uso profiláctico para prevenir granulocitopenia no ha probado su efectividad. Teóricamente el uso de inmunoglobulinas podría ser útil, pero los resultados clínicos son discordantes, la corticoterapia, hemofiltración y plasmaféresis no han demostrado reducir la mortalidad.<sup>23</sup>

**Figura 1.** Algoritmo de cobertura antibiotica según estratificación del riesgo



Adaptado de: Guidelines for the use of antimicrobial agents in Neutropenic patients with unexplained fever. CID. 2000;34:730-51.

El factor más determinante a la hora de considerar el retiro de los antibióticos es el conteo de neutrófilos. Si después de iniciado el tratamiento el paciente se torna afebril en los primeros 3 a 5 días, el conteo de neutrófilos es mayor de 500 células/mm<sup>3</sup> por dos días consecutivos, la evolución es favorable y se considera un paciente de bajo riesgo según los criterios expuestos anteriormente, se pueden suspender los medicamentos endovenosos y continuar con terapia oral. Si alguna de estas tres condiciones no se cumple, el paciente debe continuar con antibióticos endovenosos.

Si no existe sospecha de infección por gérmenes Gram positivos, puede considerarse una cefalosporina oral de tercera generación (cefixima) administrada por vía oral para completar la terapia. En presencia de infección por gérmenes Gram positivos, la combinación de amoxicilina (80 mg/kg al día) más ácido clavulánico es una buena elección. Si después de 3 a 5 días el paciente persiste febril, tenemos tres opciones:

En un paciente clínicamente estable:

1. Sin organismos identificados, podríamos sospechar una causa no bacteriana de infección o una respuesta lenta al tratamiento. Algunas infecciones, por ejemplo, por *S. viridans*, pueden asociarse con fiebre por más de 3 a 5 días a pesar de una terapia adecuada. El esquema antibiótico puede continuar igual, especialmente si anticipamos mejoría pronta en el conteo de neutrófilos. La vancomicina se puede suspender si no hay evidencia que soporte su uso.

2. Si el paciente tiene una enfermedad clínicamente progresiva, las posibilidades incluyen una infección no bacteriana seria, resistencia bacteriana a los antibióticos actuales o falla de los antibióticos para alcanzar su sitio de acción (absceso).

En estos casos, se debe considerar añadir antimicrobianos apropiados o cambiar a diferentes medicamentos.

3. La tercera opción por considerar es la adición de terapia antimicótica. Hasta un tercio de los pacientes con neutropenia febril que no responden a la terapia antibiótica después de una semana, tienen una infección por hongos. Se han descrito cuatro factores de riesgo independientemente asociados con infección micótica invasiva: neutropenia prolongada (>30 días), terapia prolongada con esteroides, trasplante alogénico de médula ósea y recaída de malignidad.

Si no se identifica infección después de tres días de tratamiento, el conteo de neutrófilos es  $\geq 500$  células/mm<sup>3</sup> y el paciente permanece afebril por  $\geq 48$  horas, la terapia se puede suspender.

Si el paciente se torna afebril pero permanece neutropénico, el curso está menos definido. Es razonable suspender los antibióticos después de 5 a 7 días sin fiebre en pacientes con neutropenia que luzcan bien clínicamente, que estaban en una categoría de bajo riesgo al inicio del tratamiento según los criterios arriba expuestos y que no tengan lesiones infecciosas reconocibles por radiografía o laboratorio.

Se debe continuar la administración de antibióticos durante el período neutropénico en los pacientes con neutropenia profunda ( $< 100$  células/mm<sup>3</sup>), lesiones en membranas mucosas de la boca o del tracto gastrointestinal, signos vitales inestables u otros factores de riesgo identificables. En estos pacientes se puede suspender el tratamiento si han recibido antibiótico durante dos semanas, no se ha encontrado un sitio de infección y pueden ser observados cuidadosamente.

La terapia antibiótica, generalmente, puede suspenderse a pesar de presentar fiebre persistente, 4 o 5 días después de que el conteo de neutrófilos alcance  $\geq 500$  células/mm<sup>3</sup> y si no se ha identificado ninguna lesión infecciosa.<sup>9</sup>

Respecto a la profilaxis antibiótica y antimicótico, la preocupación por un incremento en la resistencia, sumada al hecho de que su presencia no ha demostrado una reducción en la mortalidad, ha llevado a recomendar la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol solo para la neumonía por *P. jiroveci*.

## 6. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	SUBVARIABLES	CATEGORIAS	NIVEL DE MEDICION	INDICE
<b>CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS</b>	Tiempo en años que ha vivido una persona	Edad	Años	Razón	Media y DE
	Conjunto de aspectos sociales comportamientos y valores asociados de manera arbitraria, en función del sexo	<b>Genero</b>	Masculino, femenino	Nominal	Frecuencia y porcentaje
	Hecho de proceder alguien o algo de un determinado lugar, persona, grupo, Etcétera	<b>Procedencia</b>	UCIP, hospitalización, Urgencias, unidad de oncología, externo	Nominal	Frecuencia y porcentaje
	Antibiótico inicial más frecuentemente usado hasta	<b>Antibiótico al ingreso</b>	Ceftriaxona Cefepime Cefotaxime Oxacilina Clindamicina Vancomicina	Nominal	Frecuencia y porcentaje

	tener reporte de cultivos		a Amikacina Gentamicin a Fluconazol Anfotericina B Ampicilina sulbactam Meropenem Imipenem		
<b>PARACLINICA</b>	Microorg anismo más frecuente mente implicado como causa de la fiebre	<b>GERMÉN CAUSAL</b>	<i>E. Coli</i> <i>P</i> <i>Aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>A baumannii</i> <i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i> <i>Enterobacte</i> <i>r cloacae</i> <i>Stenotropho</i> <i>monas</i> <i>malthophyli</i> <i>a</i> <i>Streptococc</i> <i>us mitis</i> <i>Staphylococ</i> <i>cus</i> <i>epidermidis</i> <i>Staphyloccu</i> <i>s simulans</i>	Nomin al	Frecuencia y porcentaje
	Porcentaj	<b>POSITIVID</b>		Nomin	Frecuencia

e de cultivos con microorganismo aislado y reporte de antibiograma	<b>AD DE CULTIVOS</b>	SI-NO	al	y porcentaje
Material orgánico de donde se aíslan gérmenes con mayor frecuencia	<b>SITIO DE CULTIVO PRINCIPAL</b>	Sangre, orina, material fecal, LCR, Material de abscesos, puntas de catéter	Nominal	Frecuencia y porcentaje
Capacidad de un microorganismo o para resistir los efectos de un antibiótico, se produce naturalmente o a través de mutaciones al azar o inducirse por	<b>RESISTENCIA ANTIBIOTICA</b>	Ceftriaxona Cefepime Cefotaxime Oxacilina Clindamicina Vancomicina Amikacina Gentamicina Fluconazol Anfotericina B Ampicilina sulbactam	Nominal	Frecuencia y porcentaje

	aplicación de presión selectiva a una población.		Meropenem Imipenem		
	Número de defunciones de una población en un período determinado	<b>MORTALIDAD</b>	0-100	Razón	Media y DE
<b>CARACTERISTICAS PARACLINICAS</b>	Conteo absoluto de neutrófilos, incluso neutrófilos y células en banda, menor de 500/mm <sup>3</sup> o un conteo menor de 1.000 células/mm <sup>3</sup> cuando la tendencia de depleción celular, pronostica una disminución a	<b>NEUTROPENIA</b>	0-500	Razón	Media y DE

	menos de 500/mm3				
	Número de días con recuento de neutrófilos absolutos inferior a 500 células.	<b>DURACION DE LA NEUTROPENIA</b>	0-10	Razón	Media y DE

## **7. DISEÑO METODOLOGICO**

### **7.1 TIPO DE ESTUDIO**

El presente es un estudio observacional, descriptivo, de serie de casos, transversal, retrospectivo. Es observacional, porque no se controla la asignación del paciente a un determinado tratamiento o intervención, sino que ésta se efectúa de acuerdo a la práctica clínica habitual y la investigadora actuó como observadora de lo ocurrido a lo largo de un año.

El estudio se circunscribe a examinar una población definida, dada por el comportamiento de las infecciones identificadas en niños con neutropenia febril y los factores asociados a través de la medición de diversas características. Forma parte de los estudios retrospectivos ya que la orientación es hacia sucesos ya acaecidos. Es Transversal porque Estudia las variables de forma simultánea en un momento dado, en una población de características heterogéneas, pero que conservan en común una patología que los afecta y que se desea caracterizar.

El estudio parte de una realidad de hecho y comprende el registro, análisis e interpretación de datos, además se refiere a determinadas características del grupo de elementos estudiados, sin realizar comparaciones con otros grupos.

### **7.2 UBICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

El área de estudio es el Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo, que se encuentra ubicado en la ciudad de Neiva, es un centro de tercer nivel de atención cuyos servicios no solo benefician a pacientes del departamento del Huila, sino también a departamentos vecinos como el Putumayo, Caquetá y Cauca.

Para el presente estudio es especialmente importante el servicio de Oncohematología pediátrica, constituido hace aproximadamente 5 años, que dispone de su propia unidad para el manejo de pacientes que requieren suministro de quimioterapia y radioterapia de forma ambulatoria y que tiene a su disposición también de camas hospitalarias recibiendo los niños manejo multidisciplinario, siendo apoyados no solo por el grupo de oncología sino también por el personal de médico de los servicios de urgencias y Unidad de Cuidado Intensivo pediátrico.

### **7.3 POBLACIÓN Y MUESTRA**

La población a estudio fueron 46 casos tomados de los registros médicos de los pacientes con diagnóstico de alguna patología oncológica que presentaran neutropenia febril en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en el período comprendido entre junio 2007 - junio 2008

Para la selección de los participantes en el estudio se tuvieron en cuenta todos los niños que tenían diagnóstico histológico de una patología oncológica y que cursaran con recuento de neutrófilos absolutos por debajo de 500 neutrófilos, documentado mediante cuadro hemático tomado en la institución y que consultaran en el periodo de tiempo ya citado, sin importar si la neutropenia es o no secundaria a quimioterapia.

El tipo de muestreo fué por conveniencia, no aleatorio, incidental tomando las Historias Clínicas de los niños del servicio de oncohematología del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo que ingresaron al servicio de hospitalización con diagnóstico de neutropenia febril. No se hicieron exclusiones por edad ni diagnóstico oncológico que presenten al ingreso. Se excluyeron los pacientes con neutropenia febril que no tenían diagnóstico oncológico de base o estudio histopatológico que lo comprobara.

### **7.4 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

La técnica utilizada en la investigación es la revisión documental de las historias Clínicas que una semana al mes se solicitan en el archivo del Hospital Universitario de Neiva en el período de Junio 2007-Junio 2008, todos los pacientes son niños y adolescentes menores de 18 años con una neoplasia subyacente que ingresan al Servicio de Urgencias del Hospital, los pacientes en quienes no se haya demostrado de forma objetiva durante la hospitalización un evento febril, o quienes no tienen diagnóstico histopatológico de neoplasia o a quienes no se les tomaron cultivos al momento de la neutropenia fueron excluidos.

Las historias clínicas se revisaron de forma retrospectiva, Identificando el primer cuadro hemático y correlacionándolo con el registro de temperatura de enfermería. Se hizo seguimiento a los cultivos tomados de acuerdo a fecha y resultados. Además se hizo seguimiento de la efectividad del antibiótico de uso empírico bien fuera por cese de la fiebre o por confirmación de su utilidad según el antibiograma. Se evaluaron las condiciones asociadas que podían precipitar episodios infecciosos y se tiene en cuenta si el niño se encuentra o no en quimioterapia.

La información de los cultivos positivos fue empleada para hacer la correlación con la cobertura antibiótica ya iniciada y para registrar el perfil de sensibilidad y resistencia de cada microorganismo. Los datos se tomaron de forma manual por la investigadora y posteriormente digitados a la base de datos realizada en Epi Info 2007 para facilitar su manejo y posterior análisis.

El instrumento para esta investigación fue desarrollado por la autora del proyecto, es un formato con ítems que permiten la cuantificación de las variables del estudio. Para la recolección de datos sobre el área de estudio y la población, la observación directa fue la técnica utilizada por la investigadora. Los datos se tomaban a mano para ser consignados en la hoja de instrumento durante la semana mensual asignada para recoger las historias en el archivo, una hora por cada día de la semana durante el mes de Julio del 2009 y según el volumen de la historia clínica a revisar y la disponibilidad de las mismas en el archivo, durante el mes de Agosto los datos fueron introducidos en la base de datos en word, una hora diaria con ayuda de una persona para el proceso de digitar, el marco teórico es actualizado constantemente desde que se comenzó con la idea. Los meses de Enero y Febrero 2010 son los meses asignados para la tabulación de los datos en Epiinfo y obtención de resultados iniciales para lo cual también se recibió apoyo de una persona dedicada a la consignación de los datos en el sistema.

El instrumento diseñado por la investigadora, fue sometido a una evaluación por uno de los asesores de este proyecto y se realizaron las modificaciones que se consideraron pertinentes. El formato que se presenta en el ANEXO A como instrumento en la realización de este estudio. Los recursos que se emplearon son básicamente el recurso humano, papelería, recursos electrónicos ya descritos y que se presentan en el anexo de presupuesto.

## **7.5 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

Para almacenar la información se utiliza el software Epi Info, en este se elabora un formulario electrónico con las variables e indicadores iguales al formulario de recolección de datos.

La información se toma de las historias clínicas que reposan en el archivo del Hospital Universitario de Neiva y los datos fueron consignados inicialmente en modo físico de acuerdo a un formulario diseñado en Word para evitar posibles pérdidas de datos y posteriormente consignados en una base de datos diseñada en el programa Epi-Info 2007.

## **7.6 PRUEBA PILOTO**

El instrumento diseñado por el investigador, fue sometido a una evaluación por un experto en el tema y asesor de este proyecto. Después de suficientes modificaciones se dejó el formato que se presenta en el ANEXO A como instrumento en la realización de este estudio.

## **7.7 PLAN DE TABULACION Y ANALISIS DE DATOS**

Con la información recolectada y posteriormente tabulada en el computador a través del programa Epi info, se generó una base de datos. El análisis univariado y bivariado de la información se realizó con ayuda del paquete para analizar los datos, teniendo en cuenta los índices de cada variable y las tablas que codifican datos importantes. Se buscó diferencia significativa entre las diferentes variables. Se consideró significativa aquella diferencia que se deba al azar menor del 5% y que se llevó a cabo manualmente con calculadora científica. Se aplicó la prueba de independencia Chi-cuadrado, para determinar si existe una relación entre dos variables categóricas. Se realizaron tablas de distribución de frecuencias y sus respectivas representaciones gráficas (histogramas, gráficos de barras, pasteles, curvas percentilares).

## **7.8 FUENTES DE INFORMACIÓN**

Inicialmente para tener una idea acerca del enfoque que se iba a tomar para la realización del marco teórico y la organización de la información, se tomó información de textos relacionados con oncología pediátrica y pediatría general, posteriormente se revisaron bases de datos como Medline, Pubmed y Cochrane en búsqueda de artículos y guías relacionadas con el tema a estudio, tanto a nivel nacional como internacional, escogí las de mayor relevancia y aplicabilidad a nuestro medio, a medida que se avanzaba en la recolección de la información se iba actualizando también la recolección de bibliografía con el fin de enriquecer el marco teórico, además se contó con el aporte de docentes desde el punto de vista de oncología y de infectología de adultos y pediatría.

## **7.9 ESTRATEGIA DE COMUNICACIÓN**

Los datos se divulgaran a través de presentaciones en power point y mediante la recopilación de gráficas en forma de texto, al igual que mediante simposios según diferentes momentos de interés por el servicio de Oncohematología pediátrica.

## 8. ASPECTOS ÉTICOS

Se tuvo en cuenta la legislación vigente tomando como base la resolución 8430 de 1993 por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. De acuerdo al artículo 6 la investigación se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen y teniendo en cuenta el artículo 8 se protegerá la privacidad del sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

Cabe anotar que según el artículo 11 la investigación corresponde a las clasificadas como sin riesgo: "Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta..."<sup>24</sup>

En resumen en todo momento se respetaron las consideraciones respecto a la ética profesional y la confidencialidad de la relación médico paciente, al ser un estudio retrospectivo es importante resaltar que no formó parte de ningún estudio experimental ni se administraron tratamientos diferentes a los necesarios para el manejo de la patología de ingreso, la manipulación de las historias clínicas se realizó con cuidado y se entregaron en el mismo estado en que fueron recibidas por el personal a cargo de las mismas.

## 9. RESULTADOS

A partir de los hallazgos en el análisis de datos, se encontraron propiedades particulares en esta población que fueron las siguientes:

### 9.1 VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS

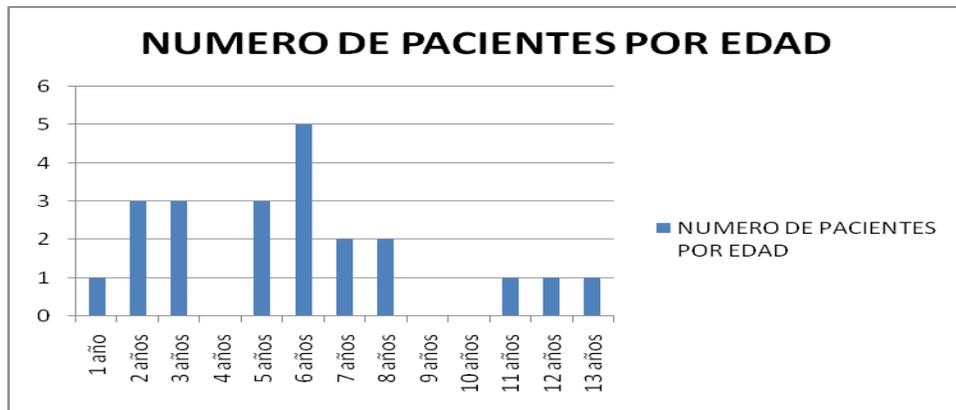
El total de casos recolectados en un año fue de 46 casos correspondientes a 24 pacientes, es decir que varios de los niños presentaron en el año más de un episodio de neutropenia febril al año, se encontró predominio del sexo masculino frente al femenino y el diagnóstico de ingreso, más frecuente fue la leucemia.

**Tabla 4.** Características socio demográficas

<b>Variable</b>	<b>Frecuencia y (%)n= 46</b>	<b>I C 95%</b>
<b>Edad</b>	6.2 ± 2.8	0.6 – 11.8
<b>Sexo</b>		
Femenino	11 (21.7)	12.6 -38.8
Masculino	35 (76.1)	61.2 – 87.4
<b>Días de Hospitalización</b>	15.4±10.4	5.4 - 36.2
<b>Diagnósticos</b>		
Anemia Aplásica	4(8.7)	2.4 – 20.8
Leucemia	37(80.4)	66.1 – 90.6
Linfoma	4(8.7)	2.4 + 20.8
Tumor Solido	1(2.2)	0.1 – 11.5

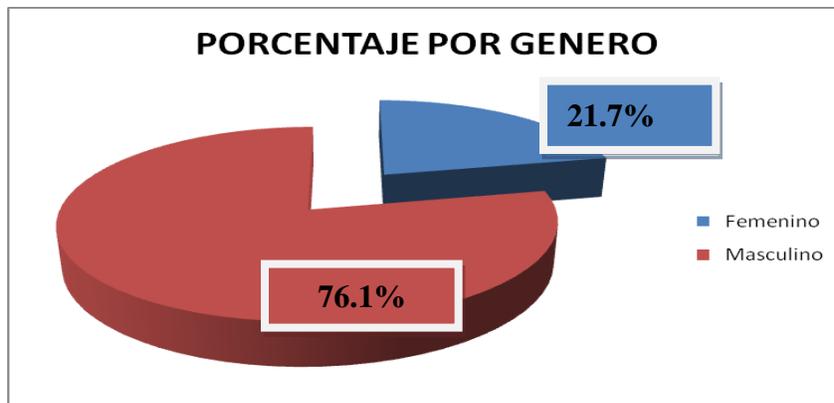
La edad media fueron 6.2 años mas o menos 2.8 años, como se observa en la gráfica:

**Figura 2.** Edad de pacientes oncohematológicos con neutropenia febril junio 2007-junio 2008



La neutropenia febril predomina en el género masculino con 35 casos para 76.1% comparado con 11 casos para 21.7%.

**Figura 3.** Distribución por genero de pacientes oncohematológicos con neutropenia febril junio 2007-junio 2008

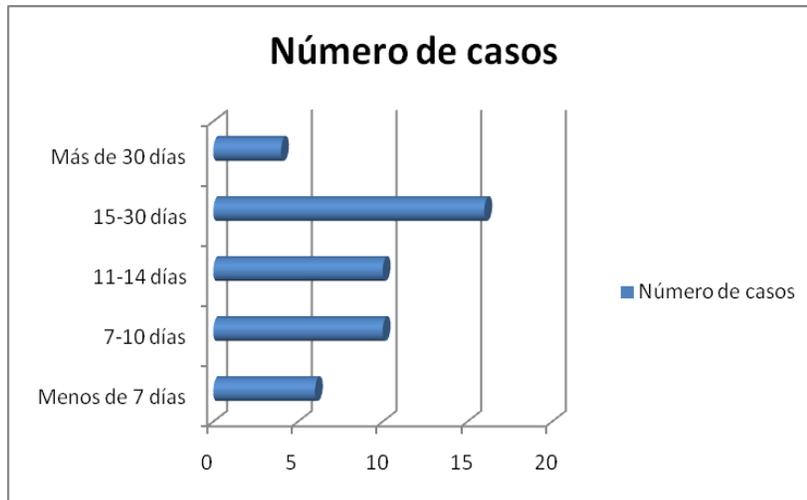


## 9.2 VARIABLES CLINICAS:

La media de hospitalización fue de 16 días, si se divide en categorías la mayoría de los niños tuvieron hospitalizaciones entre 15 y 30 días. 13% (6) de los casos tuvieron hospitalización menor a 7 días, 21.7% (10) estuvieron hospitalizados entre 7 y 10 días, compartiendo porcentaje con los casos que permanecieron hospitalizados entre 11 y 14 días (10). 34% de los casos tuvieron hospitalización

prolongada durante 15-30 días (16) y 8.6% (4) recibieron manejo intrahospitalario durante más de un mes.

**Figura 4.** Numero de días hospitalarios en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril junio 2007-junio 2008



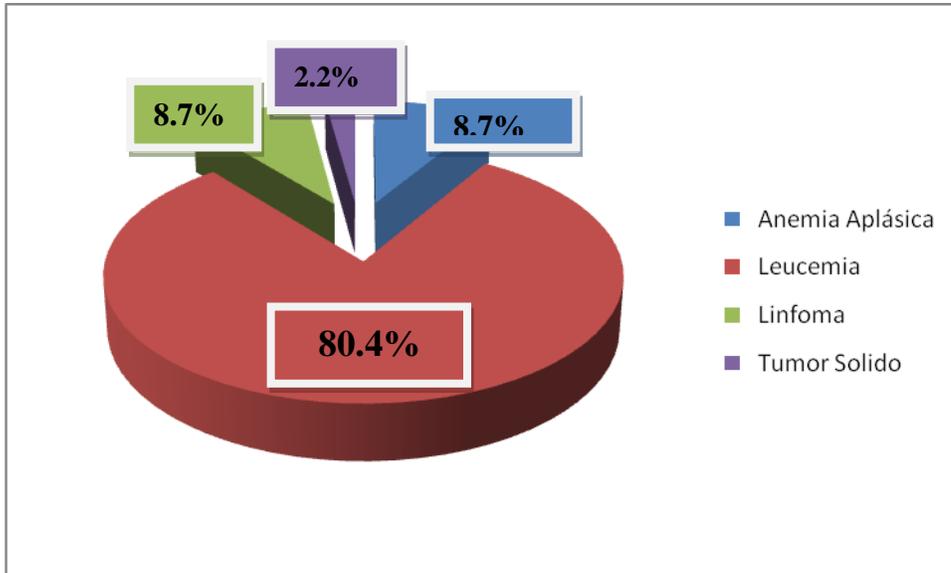
**Tabla 5.** Días de hospitalización y duración de la neutropenia febril

Variable de Hospitalización	Duración de la Neutropenia			X <sup>2</sup>
	<5 días	5-10 días	> 10 días	
Media (DE)	6.5(19.2)	11.8(4.9)	21.1(11.2)	19.5
				Valor de P
				0.0001

En esta tabla observamos que a mayor duración de la neutropenia más prolongada es la hospitalización. Esto comparando las diferentes medias y desviaciones estándar de los tres grupos.

El diagnóstico más frecuente fue la leucemia con 37 casos para 80.4% , solo hubo en caso de leucemia mieloide, posteriormente los linfomas con 4 casos para 8.7%, los casos de anemia aplásica con igual porcentaje y los tumores sólidos con un caso para 2.2%

**Figura 5.** Diagnósticos mas frecuentes en pacientes oncohematologicos con neutropenia febril junio 2007-junio 2008



**Tabla 6.** Factores de riesgo y duración de la neutropenia febril

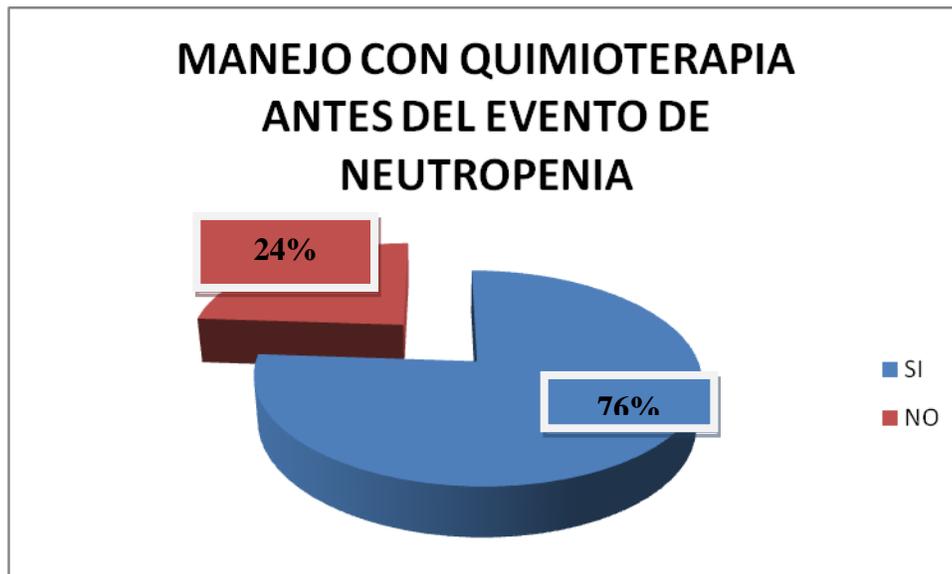
Variable de Hospitalización	Duración de la Neutropenia			$\chi^2$
	<5 días	5-10días	> 10 días	
Transfusión				
Si	2	2	16	$\chi^2 = 12.8$ P=0.001
No	7	12	7	
Catéter Venoso Central				
Si	1	2	12	$\chi^2 = 8$ P=0.01
No	8	12	11	
Desnutrición				
Si	1	0	3	$\chi^2 = 1.9$ P=0.3
No	8	14	20	

En esta tabla observamos un chi cuadrado mayor de 5 con p significativa en los dos primeros casos. Lo cual nos dice que la hipótesis nula de los dos primeros casos es falsa en otras palabras que las diferencias encontradas en los dos grupos no se deben al azar y que los niños que recibían transfusiones sanguíneas

con mayor frecuencia, al igual que aquellos que tenían CVC por tiempo más largo tenían neutropenia febril prolongada.

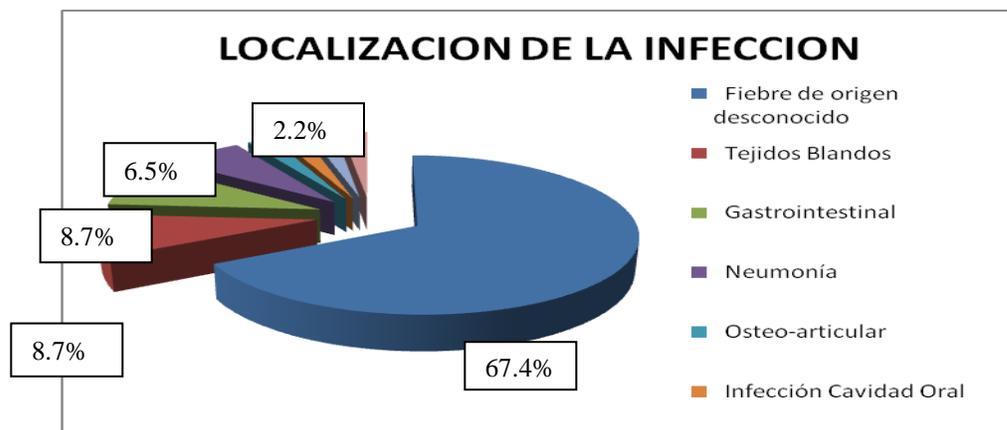
Otros factores de riesgo investigados se encontraron en casos aislados, solo en un caso se reportó el uso de sonda nasogástrica, al igual que el porcentaje compartido de 2.2% de casos con parálisis y corticoterapia. El uso de quimioterapia previamente al episodio de neutropenia se observó en 76% (35 casos) de los pacientes.

**Figura 6.** Pacientes oncohematológicos que habían recibido quimioterapia previa el evento de neutropenia febril junio 2007-junio 2008



Respecto a la localización de la infección, la mayoría de los casos correspondieron a fiebre de origen desconocido con 31 casos de 46 es decir 67.4%, infección de tejidos blandos en 4 pacientes con 8.7% igual porcentaje que los casos con foco gastrointestinal. Se observaron además 3 casos de neumonía con 6.5%, las infecciones osteoarticulares, de cavidad oral, abscesos espinales y bacteriemia asociada a catéter representaron cada una el 2.2% los casos.

**Figura 7.** Localización de la infección en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril junio 2007-junio 2008



Cumplieron los criterios de ingreso 24 pacientes, de los cuales el 50% presentaron un único episodio de neutropenia febril, 25% dos episodios en un año, 12.5% tres episodios en un año, 8.3% cuatro episodios en un año y 4.2% es decir un solo paciente presentó 5 episodios de neutropenia febril.

**Tabla 7.** Reingresos por neutropenia febril

Ingreso por episodios de Neutropenia febril	Frecuencia (%)	Intervalo de confianza 95%
1	12 (50)	40 - 60
2	6(25)	20.7 - 29.3
3	3(12.5)	10.5 - 13.5
4	2(8.3)	7.1 - 8.9
5	1(4.2)	3.7 - 4.3
<b>Total pacientes n=24</b>	<b>24</b>	

De 24 pacientes fallecieron 3 es decir el 12.5%, las cifras informadas por la literatura revisada oscilan entre 16% y 17%.

**Tabla 8.** Reingresos por diagnostico oncológico en niños

Numero de Ingresos neutropenia febril	de por	Diagnostico oncológico			
		Anemia aplásica	Leucemia	Linfoma	Tumor solido
1		0	7	4	1
2		0	12	0	0
3		0	9	0	0
4		4	4	0	0
5		0	5	0	0
grados de libertad 3		$\chi^2 = 13.14$		Valor de P = 0.004	

Se encontró que la hipótesis nula era falsa en otras palabras que el diagnostico está relacionado con el numero de ingresos y que las diferencias que se observan no se deben al azar.

### 9.3 VARIABLES PARACLINICAS

Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron los Gram negativos, entre ellos la *Pseudomona aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* seguido por *Staphylococcus aureus*, en uno de los casos meticilino resistente. La mayoría de aislamientos se hicieron en los niños con neutropenia severa.

**Tabla 9.** Microorganismos aislados y severidad de la neutropenia

Microorganismo aislado en cultivo	Recuento de neutrófilos	
	<100ul	100-500ul
No se aísla	66	41
E. Coli	4	1
Pseudomona Aeruginosa	6	0
Staphylococcus Aureus	1	1
Acinetobacter Baumannii	1	0
Klebsiella Pneumoniae	2	0
Enterobacter Cloacae	1	0
Stenotrophomonas Maltophilia	0	1
Streptococcus Mitis	1	-
Staphylococcus Epidermidis	1	1
Staphylococcus Simulans	-	1
Otros microorganismos	1	1
No se tomaron cultivos	-	-

**Tabla 10.** Diagnósticos oncológicos en niños y microorganismos aislados

<b>Microorganismo aislado de 1º, 2º y 3º cultivo</b>	<b>Leucemia</b>	<b>Linfoma</b>	<b>Anemia aplásica</b>	<b>Tumor sólido</b>
No se aisló	25	2	2	-
E. Coli	5	-	-	-
Pseudomona Aeruginosa	2	3	1	-
Staphylococcus Aureus	2	-	-	-
Acinetobacter Baumannii	-	1	-	-
Klepsiella Pneumoniae	-	-	2	-
Enterobacter Cloacae	1	-	-	-
Stenotrophomonas Mahophylia	1	-	-	-
Streptococcus Mitis	1	-	-	-
Staphylococcus Epidermidis	2	-	-	
Staphylococcus Simulans	1	-	-	-
Otros microorganismos	2	-	-	-
No se tomaron cultivos	-	-	-	-
Total microorganismos aislados	17	4	3	

#### **9.4 VARIABLES REFERENTES A ANTIBIOTICOTERAPIA**

Dentro de los antibióticos más usados se encuentran cefepime, vancomicina y clindamicina; el primero es el de mayor continuidad en el tratamiento de los niños con neutropenia febril y como se ve en la tabla siguiente es uno de los que se relaciona con menor cantidad de días hospitalarios. Los antibióticos de menos continuidad fueron oxacilina y ceftriaxona.

**Tabla 11.** Antibiótico usado al ingreso y durante la hospitalización

<b>Antibiótico empírico usado al ingreso</b>	<b>Frecuencia (%)</b>	
	<b>Al ingreso</b>	<b>Después</b>
Cefepime	35 (76)	19(41.3)
Vancomicina	5(10.8)	2(4.3)
Clindamicina	4 (8.7)	1(2.1)
Ampicilina Sulbactam	3(6.5)	2(4.3)
Meropenem	1 (2.1)	6(13)
Piperacilina tazobactam	3 (6.5)	3(6.5)

Ceftriazona**	3(6.5)	0
Oxacilina	1 (2.1)	0
Amikacina	0	2(4.3)
Fluconazol	10 (21.7)	0
Anfotericina	0	1(2.1)
Voriconazol	0	1(2.1)
Otro	0	3(6.5)

**Tabla 12.** Días de hospitalización y el antibiótico usado posteriormente

Antibiótico usado posteriormente	posterior	Días de hospitalización Media (DE)
Cefepime		11(6.8)
Tazocin		23(3.5)
Meropenem		22(14.2)
Otro		22.3(12)
Amikacina		8(9.8)
Ampicilina Sulbactam		10(4.2)
Vancomicina		16(1.4)
Voriconazol		46(0)
Anfotericina		25(0)
Clindamicina		25(0)
$X^2 = 18.3$ Valor de P 0.04 GL= 10		

Lo que observamos en la tabla 11 es que la hipótesis nula es falsa para este caso, es decir que las diferencias encontradas respecto a los días hospitalarios también dependen de que antibiótico se use. Encontrando un menor tiempo de hospitalización entre los que utilizaron cefepime posterior al reporte definitivo de cultivos o al cese de la fiebre.

**Tabla 13.** Sensibilidad y resistencia antibiótica de los principales microorganismos aislados

SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA ANTIBIÓTICA	E. coli n = 5	Pseudomona Aeruginosa n = 6	Klebsiella Pneumoniae n = 2	Estafilococos aureus n = 2	Estafilococos epidermidis n = 2
Ampicilina	R(5)	-	-	S(1)R(1)	R(2)
Amikacina	S(3)	R(3)S(3)	S(1)I(1)	S(1)I(1)	S(1)I(1)
Ampicilina/Sulb	R(1)I(1)	R(6)	R(2)	I(2)	R(1)I(1)

actam					
Cefepime	S(5)	R(3)S(3)	R(1)S(1)	S(1)I(1)	S(1)I(1)
Ceftazidime	S(3)	R(3)S(2)	-	-	S(1)I(1)
Ciprofoxacina	S(4)	S(6)	S(2)	S(2)	S(2)
Gentamicina	R(1)S(2)	-	-	S(2)	S(1)R(1)
Imipenem	S(3)	-	-	-	S(1)I(1)
Meropenem	S(3)	S(5)I(1)	-	-	S(1)i(1)
Nitrofurantoina	S(3)	-	-	S(2)	S(2)
Piperazilina tazobactam	R(1)S(2)	R(3)I(3)	R(1)I(1)	-	S(1)i(1)
Trimetropin/Sulf ametoxazol	R(2)S(1)	R(3)	-	S(2)	R(1)S(1)
<b>CARACTERÍSTICAS BACTERIANAS</b>					
BLES	N(5)	N(5)P(1)	P(2)	N(1)P(1)	N(1)P(1)
Amp C	N(5)	N(6)	N(2)	N(2)	N(2)
SARM	N(5)	N(6)	N(2)	N(1)P(1)	N(1)P(1)

Las cepas de E.coli aisladas en su totalidad eran resistentes a la ampicilina y mostraban sensibilidad a cefepime, las de Pseudomona aeruginosa eran todas resistentes a ampicilina sulbactam, la mitad a amikacina, trimetroprim sulfa, ceftazidime y piperacilina tazobactam. Todas mostraron buena sensibilidad a ciprofloxacina y meropenem. Las cepas de Klebsiella aisladas eran BLES positivas

## 10. DISCUSION

El total de casos recolectados en un año fue de 46 casos correspondientes a 24 pacientes, es decir que varios de los niños presentaron en el año más de un episodio de neutropenia febril. La edad promedio de los casos se correlaciona con la edad promedio de los niños con diagnóstico de leucemia que fue el diagnóstico más común y que es la neoplasia más frecuente en niños.

Al igual que en lo revisado en la literatura, la neutropenia febril predomina en el género masculino, lo anterior también puede ser atribuible a la mayor incidencia de leucemia que se presenta en el género masculino, llama la atención que la mayoría de los pacientes tienen medias hospitalarias prolongadas, caracterizadas por neutropenias severas y superiores a 5 días , además de modificación frecuente y la mayoría de veces empírica en la antibioticoterapia. La media de hospitalización fue de 16 días, lo que supera casi que en 3 veces lo descrito en la literatura, (4.8 días) si bien gran parte de los casos tendrían clasificación de alto riesgo, es importante prestar atención a éstas cifras ya que las hospitalizaciones prolongadas y recurrentes no solo aumentan la incidencia de sepsis e infecciones nosocomiales, sino también el riesgo de morir y aumentan el costo del manejo de los niños del servicio de hematooncología.

Respecto a los factores de riesgo encontrados en la duración de la neutropenia febril , los más relevantes fueron el uso de transfusiones sanguíneas y el empleo de catéter venoso central, ambas con valor de P significativo, lo que indica que no son hallazgos debidos al azar, Al hacer el cruce entre severidad de la neutropenia y los factores de riesgo se encuentra que los niños más transfundidos también tienen neutropenia de mayor severidad, al igual que son quienes tienen mayor uso de CVC, al respecto hay que tener en cuenta el manejo de en estos dos aspectos por el personal de enfermería ante una eventual relación con el aumento en las infecciones asociadas a su uso y evaluar si se tiene claridad respecto al uso adecuado de transfusiones. El uso de procedimientos invasivos como sonda nasogastrica, sonda vesical y el uso de nutrición parenteral no fue bien documentado.

Uno de los factores de riesgo que fue evaluado de forma individual fue el uso de quimioterapia previa, el 76% de los pacientes habían recibido manejo previo con agentes de quimioterapia.

Vale la pena hacer la anotación de que se observaron niños con neutropenia severa y desnutrición asociada, si bien esta ultima relación no se encontró con P

significativa, el hallazgo se podría investigar en el futuro, dado que en pocas historias clínicas revisadas se hace la consignación de peso y talla de los pacientes y teniendo en cuenta que casi nunca se coloca dentro de los diagnósticos el estado nutricional de los pacientes.

Los gérmenes más Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron los Gram negativos, los datos son similares a lo encontrado a nivel Suramericano donde el uso de catéteres implantables no es tan frecuente como en Estados Unidos, lo cual probablemente disminuye la incidencia de infecciones por gérmenes Gram positivos. Sin embargo hay que recordar que incluso la literatura <sup>25 26</sup> es inconsistente con respecto a la principal etiología: se encuentra predominio tanto de germen Gram positivos como Gram negativos.

La positividad de los coprocultivos fue alta, lográndose aislamiento en todas las muestras tomadas y en pacientes con sintomatología gastrointestinal, hecho a tener en cuenta para contemplar la posibilidad de toma inmediata de coprocultivo ante un paciente con síntomas digestivos, el germen más aislado fue E. Coli y vale la pena resaltar su resistencia a Ampicilina en todas las cepas aisladas.

La positividad de los urocultivos no fue muy alta y en pocos casos se observó toma de cultivo de punta de catéter o barrido del mismo, comparado con la cantidad de niños que tenían manejo con CVC. Lo anterior nos puede alertar a tener en más en cuenta la bacteremia asociada a catéter en un paciente que continua persistentemente febril antes de modificar antibioticoterapia o agregar antimicótico, además hay que tener en cuenta que la permanencia de CVC en la mayoría de los casos es por más de 10 días contrario a las recomendaciones de varios de los sitios revisados donde lo ideal sería que tuvieran una permanencia de hasta 7 días.

También es importante tener en cuenta el perfil de resistencia de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas, ya que se encontró resistencia principalmente a ampicilina sulbactam, pero también a Piperacilina Tazobactam, cefepime, ceftazidime y amikacina, datos importantes para vigilar y establecer con muestras más grandes si se repiten los hallazgos y si el microorganismo puede ser resistente a la mayoría de los antibióticos empleados de rutina en el niño neutropénico febril, al igual que sospechar la presencia del mismo en un paciente con fiebre persistente.

Respecto a la localización de la infección, la mayoría de los casos correspondieron a fiebre de origen desconocido, seguido de infección de tejidos blandos y foco gastrointestinal, resultados que definitivamente coinciden con la literatura regional. La neumonía se documentó en 6.5% lo cual coincide con la relativa baja incidencia reportada de hasta 5% de neumonía, se podrían tener en cuenta los planteamientos de estudios más grandes en donde consideran que no necesariamente la radiografía de torax debe formar parte del estudio inicial de rutina en niños neutropénicos febriles a menos que tengan sintomatología respiratoria. Las infecciones osteoarticulares, de cavidad oral, abscesos espinales y bacteremia representaron pocos casos. Respecto a las puertas de entrada cutánea y gastrointestinal, ésta última nos podría hacer pensar en que se debe enfatizar en las medidas que se dan respecto a la manipulación y tipo de alimentos para consumo en los pacientes y sus familiares.

Respecto a la mortalidad es del 12.5%, comparada con las cifras informadas por la literatura revisada oscilan entre 16% y 17%. Hay que tener en cuenta que el 50% de los casos presentaron un único episodio de neutropenia febril, y el resto hacían recaídas frecuentes de hasta 5 episodios al año lo cual aumenta el riesgo de mortalidad y deteriora la calidad de vida.

Lo anterior también se observó en otros estudios donde por un determinado número de pacientes, el número de eventos de neutropenia febril supera la cantidad de niños que ingresan a los estudios. En este caso el paciente con mayor número de recaídas tenía diagnóstico de anemia aplásica.

La toma de hemocultivos es una conducta instaurada por el servicio no solo al ingreso sino al momento de cambiar antibioticoterapia, momento en el que se toman en promedio 2 hemocultivos por paciente, la positividad de los mismos es del 18.1%, lo cual se encuentra dentro de los parámetros de la literatura revisada que oscila entre 14% a 39.4%<sup>27</sup>, vale la pena revisar si se cumplen o no los protocolos de toma de los mismos y si el volumen es adecuado para aumentar su positividad. Hay que tener en cuenta que existen condiciones inaceptables para una Unidad de Oncología pediátrica y es la no disponibilidad para toma de cultivos que aunque se observó en un solo paciente ocasionalmente se observa en el servicio.

El antibiótico suministrado al ingreso en la mayoría de los casos fue cefepime, el cual brinda una adecuada cobertura y se relacionó con menos días de hospitalización, en general se llevaba continuidad en su suministro en un

porcentaje no despreciable, casi siempre por 10 días o más, para pseudomona Aeruginosa se encontró resistencia a dicho antibiótico. El siguiente más usado fue Ampicilina Sulbactam. Este último antibiótico, no se encontró como monoterapia inicial sugerida en las guías revisadas. Hay que recordar que se consideró adecuada la cobertura antibiótica cuando la temperatura corporal se normalizaba a menos de 38 grados centígrados a las 72 horas de suministro del mismo o el resultado de cultivos apoyaban el uso de dicho antibiótico guiado de acuerdo a sensibilidad y cesaran los síntomas de infección.<sup>28</sup> De acuerdo a lo anterior el antibiótico fue adecuado en 71.% de los casos y se puede decir de acuerdo a los casos revisados que la terapia empírica inicial con monoterapia se hace de manera adecuada, tal vez si se clasificara mejor al niño al ingreso se detectarían los que requieren manejo complementario con aminoglucósido para mejorar la cobertura.

La mayoría de las neutropenias duraban más de 5 días, la mayoría de los casos del estudio eran de alto riesgo, según lo cual no se puede hacer manejo ambulatorio y que aumenta el riesgo de desarrollar sepsis y eventualmente fallecer, hay que revisar si es adecuada la cobertura con monoterapia de acuerdo a la clasificación inicial o si estamos pasando por alto el manejo con dos antibióticos desde el ingreso.

## 11. CONCLUSIONES

Los pacientes que son manejados en el Hospital Universitario de Neiva son pacientes que en la mayoría de los casos se clasifican como de riesgo intermedio - alto por la duración de los días de neutropenia, es una población donde las estancias hospitalarias y los días de fiebre en general son prolongados y donde da la impresión de no hacerse una cobertura antibiótica inicial enfocada a factores de riesgo, sería importante tener en cuenta la guía suministrada por el grupo de enfermedades infecciosas (AGIHO) de la sociedad Alemana de Hematología y oncología (DGHO) para clasificar a los niños desde el ingreso y definir cual es la mejor cobertura antibiótica.

Si bien la positividad de los cultivos se encuentra dentro de lo esperado según la literatura, en la mayoría de los casos las modificaciones al enfoque antibiótico se siguen haciendo de manera empírica y en el momento del estudio no había forma de tener cultivos que guiaran la posible etiología viral o fungica.

El comportamiento de la microflora encontrada se inclina hacia el predominio de gérmenes gran negativos y si bien la cobertura antibiótica que se da inicialmente parece ser adecuada, también hay que racionalizarla y tener criterios sólidos para definir el enfoque terapéutico a tomar en un paciente con fiebre y neutropenia persistente. Se deben estandarizar los días de cobertura antibiótica y tener claro porque se suspende, se continua o se modifica el antibiótico.

Como se mencionó anteriormente no se aislaron cepas fungicas, sin embargo el uso empírico de antimicóticos si formó parte del arsenal terapéutico empleado en niños que no mejoraban a los 5 días de manejo, hay que tener en cuenta que también es importante hacer uso racional de los antimicóticos.

Para finalizar, se concluye que en general el comportamiento de la neutropenia febril encontrado en este estudio concuerda con lo descrito a nivel latinoamericano y las conductas tomadas por el servicio coinciden en la mayoría de las veces con lo que se hace en otros centros hospitalarios, vale la pena tomar en cuenta las recomendaciones que se hacen a continuación en busca de mejorar lo que hasta el momento se conoce del tema en estudio. Se necesita examinar muestras más grandes para obtener conclusiones que tengan impacto definitivo en el enfoque diagnóstico y de manejo de los pacientes del servicio de hematooncología pediátrica de nuestro hospital ya que éste es solo un pequeño paso en la caracterización de este grupo poblacional.

## 12. RECOMENDACIONES

Se necesitan estudios prospectivos que continúen la evaluación de los microorganismos propios de nuestro hospital y su perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica.

Clasificar al ingreso a los niños con neutropenia febril de acuerdo a los criterios nombrados en las tablas 1 y 3 para definir la mejor alternativa de cobertura antibiótica desde el ingreso.

Diseñar un formato específico para el servicio de Oncohematología como lista de chequeo diario para consignar los días en que el niño permanece con dispositivos invasivos como sonda vesical, sonda nasogástrica y catéteres y el manejo por parte de la enfermera jefe y del médico encargado de dichos dispositivos con el fin de detectar de mejor forma los potenciales factores de riesgo.

Racionalizar y estandarizar los criterios de transfusión de hemoderivados

Optimizar los protocolos de toma de muestras de cultivos para emplear técnicas asépticas, con adecuado volumen sanguíneo guiados por el peso del paciente.

Mejorar los aislamientos de Hongos y los estudios que confirmen etiología viral como posibles agentes de la fiebre de origen desconocido

Guiarnos por los protocolos existentes para cambiar los antibióticos y no hacer cambios mecánicamente, ya que estos aumentan la resistencia antibiótica y limitan la posibilidad de brindar cobertura apropiada.

Hacer seguimiento a las técnicas de manipulación y aseo de los catéteres centrales, definir cuantos días es conveniente dejar el catéter y tener en cuenta que ante fiebre de origen desconocido debemos tomar muestras de barrido de catéter y de sangre periférica para poder documentar la bacteremia asociada a catéter.

Mejorar los registros de ingreso y evolución médica de todos los niños del servicio de Oncología Pediátrica mediante bases de datos que se diligencien al momento en que el niño es hospitalizado y en donde se consignen datos de interés para hacer nuestra propia casuística.

Mejorar la manipulación que el personal médico y paramédico hace de los pacientes con neutropenia febril para prevenir infecciones nosocomiales.

Hacer un diagnóstico nutricional a éste tipo de pacientes para determinar posible relación entre estado nutricional y severidad de la neutropenia.

Mejorar el entrenamiento a familiares y al niño oncológico mediante charlas y uso de cartillas que los instruyan en el cuidado cutáneo y gastrointestinal, ya que son fuentes importantes de entrada de gérmenes infecciosos.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> JARAMILLO, Carolina, ARANGO Isabel Cristinato. Evaluación del desenlace y características clínicas de una serie de niños con neutropenia febril sin foco en el hospital universitario san vicente de paúl, medellín, colombia, 2000-2005. *iatreia* / vol 21/no. 4/ Diciembre 2008
- <sup>2</sup> CURR ONCOL. 2010 Apr;17(2):59-63.Evaluation of six risk factors for the development of bacteremia in children with cancer and febrile neutropenia.3
- <sup>3</sup> HALLAHAN AR, SHAW PJ, Rowell G, O'Connell A, Schell D, Gillis J.Improved outcome of children with malignance admitted to a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000;28:3718-21.
- <sup>4</sup> HANA Hakim, MD,\* Patricia M. Flynn, MD. Etiology and clinical Course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. Volume 00, Number 00, 2009
- <sup>5</sup> GUERRERO Q., Juan Pablo, MD - Drama del cáncer en niños, Medellín, Colombia, Suramérica año 10 no. 111, Diciembre del año 2007
- <sup>6</sup> SCOPINARO M, Casak S. Paediatric oncology in Argentina: Medical and ethical issues. *Lancet Oncol* 2002; 3:111-17.
- <sup>7</sup> JORDAN, Rosana, GIORGIO, Patricia .,MARTINEZ, Jorge V., Sergio Verbanaz, Natalia Enriquez, Jorge Thierer, Marina Khoury *International Journal of Infectious Diseases* Volume 12, Supplement 2, June 2008, Page S35,
- <sup>8</sup> LAI HP, HSUEH PR, Chen YC, Lee PI, Lu CY, Lu MY, et al. Bacteremia in hematological and oncological children with febrile neutropenia: experience in a tertiary medicalcenter in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36: 197-202
- <sup>9</sup> PIO LOPEZ, Eduardo Lopez .Neutropenia Febril en Pediatría, asociación Colombiana de infectología,vol 12-1, 2008
- <sup>10</sup> HALLAHAN AR, Shaw PJ, Rowell G, O'Connell A, Schell D, Gillis J.Improved outcome of children with malignance admitted to a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000;28:3718-21.
- <sup>11</sup> FISER TG,WEST NK, Bush AJ, Sillos EM, Schmidt JE, Tamburro RF.Outcome of severe sepsis in oncology patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:531-6.

- <sup>12</sup> MASCHMEYER G, Ostermann H, Wendt S, Richter G. Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. *Ann Hematol.* 2003;82 Suppl 2:S105-17.
- <sup>13</sup> SANTOLAYA ME, Rabagliati R, Bidart T, Paya E, GUZMAN AM, MORALES R, et al. Consenso manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre: rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia. *Rev Chilena Infectol.* 2005;22 Supl 2:S79-S113
- <sup>14</sup> SEGAI BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, Herbrecht R, Perfect JR, Walsh TJ, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis.* 2007;44:402-9
15. HITOGLU-HATZI S, Hatzistilianou M, Gougoustamou D. Serum adenosine deaminase and procalcitonin concentrations in neutropenic febrile children with acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Experiment Med.* 2005;5:60-5.
- <sup>16</sup> RENOULT E, Buteau C, Turgeon N, Moghrabi A, Duval M, Tapiero B. Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer? *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43:224-8.
- <sup>17</sup> CELKAN T, Ozkan A, Apak H, Diren S, Can G, Yuksel L, et al. Bacteremia in childhood cancer. *J Trop Pediatr.* 2002;48:373-7.
- <sup>18</sup> BROWN, Lucas KG, AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease low risk of bacteremia and complications of sepsis. *Cancer.* 1996;77:791-9.
- <sup>19</sup> MUÑOZ MAYA, Octavio, RODELO VÉLEZ, Ana M, CARVAJAL John, GONZALEZ, Mauricio. Características clínicas y microbiológicas de los pacientes neutropénicos febriles con neoplasias hematológicas, *Iatreia*, Vol 21, No 1-S (2008)
20. ARIFFIN H, Navaratnam P, Lin HP. Surveillance study of bacteraemic episodes in febrile neutropenic children. *Int J Clin Pract.* 2002;56:237-240
21. OGUZ A, Karadeniz C, Caglar Citak E, et al. Experience with cefepime versus meropenem as empiric monotherapy for neutropenia and fever in pediatric patients with solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23:245-53.

22. CORAPCIOGLU F, Sarper N, Zenign E. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus cefepime as empirical therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients: A randomized comparison. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23:177-86.

23. GARRAHAN", Juan P. 1996. Trabajo social hospitalario; práctica y quehacer profesional. Buenos Aires. Servicio Social del Hospital de Pediatría "Prof. Dr.

24 MINISTERIO DE SALUD. República de Colombia, , Resolución Número 8430 de 1993

<sup>25</sup>WEINSTEIN M., Towns ML., Quartey SM et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis.* 1997; 24:584-602

<sup>26</sup>PAYA E, ALVAREZ AM, AVILES C, *et al.* Agentes causantes de infecciones del torrente circulatorio en niños con cáncer, en cinco hospitales de Santiago (1994-1998). *Revista Medica de Chile.* 2001;129:1297-304.

27. GREENBERG D, Moser A, Yagupsky P, *et al.* Microbiological spectrum and susceptibility patterns of pathogens causing bacteraemia in paediatric febrile neutropenic oncology patients: comparison between two consecutive time periods with use of different antibiotic treatment protocols. *International J Antimicrob Agents.* 2005;25:469-73.

28 MARIN MF. Niño neutropénico febril con cáncer. Descripción bacteriológica en el Hospital Universitario del Valle-año 1996-1997. Cali: Universidad del Valle, Departamento de Pediatría; 1990.

<sup>29</sup> WEINSTEIN M., Towns ML., Quartey SM et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis.* 1997; 24:584-602

<sup>30</sup>ANTIMICROBIAL THERAPY OF FEBRILE COMPLICATIONS AFTER HIGH-DOSE chemo-/radiotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation, Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), *Ann Hematol* (2003) 82 (Suppl 2):S167–S174

# ANEXOS

## Anexo A. Formato de Encuesta

Historia Clínica: \_\_\_\_\_

Fecha de Ingreso: \_\_\_\_\_

Fecha de Egreso: \_\_\_\_\_

Días de Hospitalización:

≤7 días: \_\_ 8-10 días: \_\_ 11-14 días: \_\_ 15-29 días: \_\_ ≥ 30 días: \_\_

### FACTOR DE RIESGO:

- Radiación: \_\_ Parálisis: \_\_
- Corticoterapia: \_\_ Sonda nasogástrica: \_\_
- Quimioterapia: \_\_ Traqueostomía: \_\_
- NTP: \_\_\_\_ Tubo endotraqueal: \_\_
- Sonda de gastrostomía: \_\_ Desnutrición: \_\_
- Transfusión: \_\_ Coma: \_\_
- Terapia respiratoria: \_\_

### PROCEDIMIENTOS INVASIVOS:

Días de sonda vesical: \_\_ Gastrostomía: \_\_

Días de V. Mecánica: \_\_ Días CVC: \_\_

**RECuento DE NEUTRÓFILOS:** ≤100: \_\_ 100-500: \_\_

**DURACIÓN DE LA NEUTROPENIA:** ≤5 días: \_\_ 5-9 días: \_\_ ≥10 días: \_\_

### DIAGNÓSTICO:

Anemia aplásica: \_\_ Leucemia: \_\_ Linfoma: \_\_ Tumor Sólido: \_\_ Otros: \_\_

### LOCALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN:

- Absceso Espinal
  - Bacteremia
  - Empiema
  - Flebitis
  - Infección de vía aérea superior
  - Infección de órganos de los sentidos
  - Meningitis
  - NAVM
  - Osteoarticular
  - Tejidos blandos
- Bacteremia asociada a catéter
  - Cistitis
  - Endocarditis
  - Gastrointestinal
  - Infección de vía aérea inferior
  - Mediastinitis
  - Moniliasis oral
  - Neumonía
  - Urinario
  - Tromboflebitis

### CULTIVO:

Microorganismo:

Fecha de toma:

Tipo de muestra:

### ANTIBIOTICO PREVIO AL CULTIVO:

- Ampicilina
  - Ampi/sulbactam
  - Cefazolina
  - Ciprofloxacina
  - Cefepime
  - Meropenem
  - Penicilina
  - Tigeciclina
  - Fluconazol
- Cefoxitina
  - Amikacina
  - Cefotaxime
  - Cloramfenicol
  - Gentamicina
  - Oxacilina
  - Pipe/Tazo
  - TMT/SMX
- Clindamicina
  - Cefradina
  - Ceftriaxona
  - Claritromicina
  - Metronidazol
  - Vancomicina
  - Rifampicina
  - Anfotericina B

### ANTIBIOTICO POSTERIOR REPORTE DEL CULTIVO

- Ampicilina
  - Ampi/sulbactam
- Cefoxitina
  - Amikacina
- Clindamicina
  - Cefradina

- Cefazolina                      Cefotaxime                      Ceftriaxona
- Ciprofloxacina                Cloramfenicol                    Claritromicina
- Cefepime                      Gentamicina                      Metronidazol
- Meropenem                    Oxacilina                        Vancomicina
- Penicilina                    Pipe/Tazo                        Rifampicina
- Tigeciclina                    TMT/SMX                        Anfotericina B
- Fluconazol

**SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA:**

- Ampicilina                    Cefoxitina                      Clindamicina
- Amp/sulbactam                Amikacina                        Cefradina
- Cefazolina                    Cefotaxime                      Ceftriaxona
- Ciprofloxacina                      Cloramfenicol                      Claritromicina
- Cefepime                      Gentamicina                      Metronidazol
- Meropenem                    Oxacilina                        Vancomicina
- Penicilina                    Pipe/Tazo                        Rifampicina
- Tigeciclina                    TMT/SMX                        Anfotericina B
- Fluconazol

**BLES:**\_\_\_\_                      **AmpC:**\_\_\_\_                      **SAMR:**\_\_\_\_\_

**ANTIBIOTICO ADECUADO AL INGRESO:** Si\_\_\_\_ No:\_\_\_\_\_

**DATOS DE SALIDA:**

ESTADO DE SALIDA:

VIVO:\_\_\_\_ MUERTO:\_\_\_\_ TRASLADO INTERNO:\_\_\_\_ TRASLADO EXTERNO:\_\_\_\_

MUERTE ASOCIADA A INFECCION: SI:\_\_\_\_ NO:\_\_\_\_\_