



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

**MICOORGANISMOS PRESENTES EN SANGRE DE PACIENTES
ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS CON FIEBRE Y NEUTROPENIA SIN FOCO,
EN EL HOSPITAL SOLON ESPINOSA AYALA “SOLCA”, NÚCLEO QUITO,
EN EL PERIODO DE ENERO A DICIEMBRE DE 2018.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

AUTORA: MD. CRISTINA MARGARITA NAVARRETE IDROVO

DIRECTOR ACADÉMICO: DRA. JOANNA ACEBO ARCENTALES.

DIRECTOR METODOLÓGICO: PhD ENRIQUE GEA IZQUIERDO.

QUITO, 2020

AGRADECIMIENTO

A la Pontificia Universidad católica del Ecuador, templo de conocimiento, por haberme permitido ser parte de este selecto grupo de profesionales.

Al Hospital Solón Espinoza “SOLCA”, núcleo Quito, por abrir mi mente y corazón en favor de esos seres extraordinarios que nos muestran lo maravillosa que es la vida pese a las adversidades, y que con tan solo una sonrisa nos hacen sentir pisar el cielo.

A mi directora de tesis, Doctora Johanna Acebo, por su invaluable cariño, esmero y dedicación que permitieron hacer realidad este trabajo.

A mi Asesor Metodológico, PhD Enrique Gea, quien con mucha paciencia me motivó siempre a no desmayar, a pesar de las dificultades.

DEDICATORIA

A David, por el apoyo incondicional y el insuperable amor con el que ha estado presente en cada momento.

A mis padres, por ser el vivo ejemplo de que el esfuerzo y la constancia son los mejores aliados para el éxito.

A mi querida familia, porque sin su apoyo, cariño y cuidados, nada sería posible.

Índice

AGRADECIMIENTO	ii
DEDICATORIA	iii
RESUMEN	ix
ABSTRACT.....	x
CAPÍTULO I	1
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	3
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	3
OBJETIVOS	4
Objetivo general.....	4
Objetivos específicos	4
HIPÓTESIS.....	5
CAPÍTULO II.....	6
MARCO TEÓRICO.....	6
2.1. Historia.....	6
2.2. Definición.....	7
2.3. Clasificación.....	7
2.3.1. Neutropenia febril en tumores sólidos versus hematológicos.....	8
2.3.2. Evaluación del paciente con neutropenia febril	10
2.3.3. Focos de infección	11
2.4. Etiología	13
2.4.1. Paraclínicos	15
2.4.2. Cultivos sanguíneos	16

2.4.3.	Otros cultivos	16
2.4.4.	Detección de infección por hongos.....	16
2.5.	Reactantes de fase aguda.....	17
2.5.1.	Proteína C reactiva.....	17
2.5.2.	Procalcitonina	17
2.5.3.	Otros marcadores	18
2.6.	Estudios de imagen.....	18
2.6.1.	Radiografía de tórax.....	18
2.6.2.	Ultrasonido y tomografía computarizada.....	19
2.7.	Estratificación del riesgo	19
2.8.1.	Tratamiento antifúngico empírico.....	23
2.9.	Antecedentes de la investigación	24
CAPITULO III.....		27
MATERIALES Y MÉTODOS		27
3.1.	Tipo de estudio	27
3.2.	Universo y muestra.....	27
3.2.1.	Criterios de inclusión	28
3.2.2.	Criterios de exclusión	28
3.3.	Técnica e instrumento de recolección de la muestra.....	29
3.4.	Plan de análisis de datos	29
3.5.	Operacionalización de las variables del estudio.....	30
3.6.	Aspectos bioéticos.....	32
CAPÍTULO IV.....		33
RESULTADOS.....		33

CAPÍTULO V.....	45
DISCUSIÓN	45
CAPÍTULO VI.....	50
CONCLUSIONES	50
RECOMENDACIONES.....	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Probables etiologías según la condición de fondo del paciente.....	12
Tabla 2. Principales focos de infección de pacientes pediátricos con Neutropenia Febril.	13
Tabla 3. Operacionalización de variables	30
Tabla 4. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con neutropenia febril atendidos en el Hospital Solón Espinoza Ayala de la ciudad de Quito, en el periodo enero a diciembre del 2018.....	34
Tabla 5. Características generales de los pacientes y grado de neutropenia febril atendidos en el Hospital Solón Espinoza Ayala de la ciudad de Quito, en el periodo enero a diciembre del 2018	37
Tabla 6. Diagnóstico microbiológico en pacientes con neutropenia febril atendidos en el Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala de la ciudad de Quito, en el periodo enero a diciembre del 2018	39
Tabla 7. Características clínicas y de tratamiento en pacientes con neutropenia febril atendidos en el Hospital Solón Espinoza Ayala de la ciudad de Quito, en el periodo enero a diciembre 2018	40
Tabla 8. Edad y contaje medio de neutrófilos en relación con la mortalidad en pacientes con neutropenia febril atendidos en el Hospital Solón Espinoza Ayala, en el periodo de enero a diciembre 2018.....	41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Patrón microbiológico derivado de hemocultivos en pacientes con neutropenia febril en el Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala, periodo enero a diciembre del 2018	36
Gráfico 2. Patrón microbiológico derivado de hemocultivos según la severidad de la neutropenia, en pacientes febriles atendidos en el Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala, periodo enero a diciembre del 2018.....	42
Gráfico 3. Patrón microbiológico derivado de hemocultivos según la mortalidad en pacientes con neutropenia febril atendidos en el Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala, periodo enero a diciembre del 2018.....	44

RESUMEN

La neutropenia febril representa una condición usual en los pacientes pediátricos con cáncer. El número de neutrófilos circulantes, disminución del conteo absoluto de neutrófilos y el tiempo de duración del cuadro neutropénico constituyen factores determinantes para la sobrevida. **Objetivo:** Identificar los microorganismos presentes en la sangre de pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia sin foco, atendidos en el Hospital Solón Espinosa Ayala “SOLCA”, núcleo Quito, de enero a diciembre de 2018. **Metodología:** Estudio descriptivo, observacional, de corte transversal, con 71 pacientes hospitalizados con diagnóstico de fiebre y neutropenia sin foco. La información se obtuvo de las historias clínicas. Las variables cualitativas se analizaron con frecuencias absolutas y relativas, se aplicaron los test χ^2 y t de Student en el análisis inferencial, considerando estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. **Resultados:** El grupo etario predominante fue de 6 a 10 años, el sexo masculino en el 60,6%. La neutropenia severa se presentó en el 93% de los pacientes, los cánceres hematológicos agruparon el 80,8%. Las bacterias Gram negativas se presentaron en el 67,6 %; la *Escherichia Coli BLEE* registró el 25,4% y *Cándida spp* en el 5,6% de los casos. El 100% de los casos de neutropenia leve se registró en pacientes de 11-15 años y el 47% de la neutropenia severa en pacientes de 6 a 10 años; las variables grupo etario y grado de neutropenia no presentaron asociación significativa ($p=0,289$). El 50% de los pacientes con tumor sólido presentaron neutropenia leve, no se evidenció asociación significativa entre tipo de tumor y grado de neutropenia ($p=0,388$). Todos los pacientes en fase de inducción presentaron neutropenia leve; el 51,9% de los pacientes con neutropenia severa se encontraban en fase de mantenimiento del tratamiento oncológico, no se evidenció asociación significativa entre fase de tratamiento y grado de neutropenia ($p=0,421$). Las bacterias Gram negativas fueron más frecuentes en pacientes con neutropenia severa (64,7%). Todos los pacientes que fallecieron presentaban neutropenia severa. **Conclusiones:** Las bacterias Gram negativas predominan en los pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia sin foco. La mortalidad de estos pacientes se relaciona con la edad y contaje muy bajo de neutrófilos comparado con las cifras de los sobrevivientes.

Palabras clave: hemocultivo, microorganismos, neutropenia febril.

ABSTRACT

Febrile neutropenia represents a common condition in pediatric cancer patients. The number of circulating neutrophils, a decrease in the absolute neutrophil count, and the duration of the neutropenic picture are determining factors for survival. **Objective:** To identify the microorganisms present in the blood of cancer patients with fever and neutropenia without a focus treated at the Solón Espinosa Ayala Hospital "SOLCA", Quito nucleus, from January to December 2018. **Methodology:** Descriptive, observational, cross-sectional study, with 71 hospitalized patients with a diagnosis of fever and neutropenia without a source. The information was obtained from the medical records. The qualitative variables were analyzed with absolute and relative frequencies, the Chi2 and t the Student tests were applied in the inferential analysis, considering a value of $p < 0.05$ to be statistically significant. **Results:** The predominant age group was 6 to 10 years old, the male sex in 60.6%. Severe neutropenia appeared in 93% of patients, hematological cancers grouped 80.8%. Gram-negative bacteria were present in 67.6%; Escherichia Coli ESBL registered 25.4% and Candida spp in 5.6% of the cases. 100% of cases of mild neutropenia were registered in patients 11-15 years of age and 47% of severe neutropenia in patients 6 to 10 years of age; the variables age group and degree of neutropenia did not present a significant association ($p=0.289$). 50 % of the patients with solid tumors had mild neutropenia, no significant association was found between tumor type and degree of neutropenia ($p=0.388$). All the patients in the induction phase had mild neutropenia; 51.9% of the patients with severe neutropenia were in the maintenance phase of cancer treatment, there was no significant association between treatment phase and degree of neutropenia ($p=0.421$). Gram-negative bacteria were more frequent in patients with severe neutropenia (64.7%). All the patients who died had severe neutropenia. **Conclusions:** Gram-negative bacteria predominate in cancer patients with fever and neutropenia without a focus. The mortality of these patients is related to age and a very low neutrophil count compared to the numbers of survivors.

Key words: blood culture, microorganisms, febrile neutropenia.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades oncológicas constituyen un importante problema de salud a nivel mundial, se estima que representa la tercera o cuarta causa de muerte en niños de países en desarrollo, incluido el continente americano (Santolaya, 2010), debido a que este grupo de pacientes evidencian diferente tipo y gravedad de compromiso inmunológico, ya sea como consecuencia de su propia enfermedad o secundario a los tratamientos que requieren por su patología; dentro de las complicaciones más frecuentes y graves está la neutropenia febril, que constituye una emergencia infectológica que podría incluso ocasionarles la muerte al no ser manejada adecuadamente (Barton et al., 2015).

Según datos del *Hospital for Sick Children*, Toronto, Canadá, se estima que un niño con patología oncológica recibe tratamiento con quimioterápicos por un tiempo promedio de 2 años (tiempo que varía de acuerdo con la patología); en el transcurso del tratamiento, presenta alrededor de seis episodios de neutropenia febril, con procesos infecciosos que representan la complicación más frecuente, responsables de una morbi-mortalidad significativa, esto demuestra la importancia vital de un diagnóstico y tratamiento adecuados e inmediatos (Hinestroza-Palomino et al., 2020).

La mortalidad asociada a neutropenia febril en pediatría se sitúa alrededor de 2-3%, si los pacientes reciben tratamiento antimicrobiano, mientras que se ha reportado mortalidad de hasta el 50% en pacientes que no recibieron antibioterapia durante las primeras 48 horas de iniciado el cuadro (White, 2014).

En este contexto, las infecciones más graves corresponden a las presentes en el torrente sanguíneo, ya sean primarias o secundarias a un sitio primario de infección. Sin embargo, los microorganismos aislados en hemocultivos de pacientes con neutropenia febril presentan un espectro que ha variado a lo largo del tiempo, de acuerdo con diferencias geográficas e institucionales (Solis, 2012).

Estudios realizados en países como Chile revelan de qué manera, en décadas pasadas, las infecciones por bacilos Gram negativos eran responsables del 60-70% de las bacteriemias en pacientes neutropénicos (Maldonado et al., 2018).

En décadas subsecuentes, se evidenció un ascenso sutil de las infecciones por cocos Gram positivos, sobre todo en relación con el uso de dispositivos intravasculares de larga duración como mucositis grave, debido a nuevos regímenes de quimioterapia intensa y a una reducción de bacteriemias causadas por bacilos Gram negativos, secundario al uso de profilaxis con cotrimoxazol o fluoroquinolonas (Engels, 1998).

Hasta el momento, no se dispone de estudios referenciales en Ecuador relacionados con los principales gérmenes involucrados durante los episodios de neutropenia febril en pacientes oncológicos pediátricos, por lo cual, la presente investigación contribuyó a mejorar esta situación. Se ha considerado que al ser el Hospital Solón Espinosa Ayala “SOLCA”, núcleo Quito, referente a nivel nacional en el manejo de pacientes de alta complejidad, constituye el lugar más idóneo para el estudio planteado y, de esta manera, es posible realizar estudios periódicos de vigilancia epidemiológica que permitan el uso de una terapia empírica adecuada, así como mejorar el pronóstico y sobrevida de estos pacientes.

JUSTIFICACIÓN

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La neutropenia febril es una complicación frecuente en los pacientes que reciben quimioterapia por cáncer. Las infecciones bacterianas son la principal causa de morbi-mortalidad en niños con cáncer y neutropenia sin foco (Carmona Bayonas et al., 2006).

La neutropenia febril se considera una condición que amenaza la vida y que, por tanto, demanda cuidado inmediato, más aún en pacientes con evidencia de asociación directa a quimioterapia, ellos presentan un riesgo mayor de arribar a enfermedades bacterianas y, en estos casos, la fiebre puede ser la única manifestación de enfermedad bacteriana grave (Rivera-Salgado et al., 2018).

La etiología de los episodios de neutropenia y fiebre en los niños con cáncer varía en diferentes regiones del mundo, e incluso en los distintos hospitales de una misma región. Conocer los agentes etiológicos más frecuentes, como también las complicaciones que pudieran ocasionar, es de gran importancia, dado que permite establecer conductas terapéuticas adecuadas y encaminadas a prevenir su mortalidad (Maldonado et al., 2018).

El manejo integral y oportuno de la neutropenia febril incluye la pronta identificación de los pacientes, estratificación del riesgo y antibioterapia empírica precoz, es decir, en los primeros 60 minutos del ingreso al servicio de emergencias, así como la identificación de microorganismos implicados. No todos los niños con neutropenia febril presentan el mismo peligro de morbi-mortalidad, por lo que se ha hecho énfasis en el esfuerzo para distinguir entre pacientes de bajo y alto riesgo, en quienes se recomienda un manejo hospitalario más impetuoso (Zárate et al., 2018).

Dada la gravedad de estos episodios en un grupo vulnerable, como son los pacientes oncológicos pediátricos, y al no existir información referencial sobre esta patología en nuestro medio, resulta primordial realizar un análisis de la información que permita conocer los microorganismos presentes durante los episodios de neutropenia febril, en uno de los hospitales más importantes del país, en cuanto al manejo de pacientes oncológicos pediátricos.

Los episodios de neutropenia febril constituyen una de las emergencias oncológicas más frecuentes y con alto impacto sobre la salud de este grupo de pacientes, sin embargo, no existe una determinación clara de los agentes causales implicados en esta patología que permita mejorar los protocolos terapéuticos actuales y pronóstico de vida.

OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar los microorganismos presentes en la sangre de pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia sin foco, atendidos en el Hospital Solón Espinosa Ayala “SOLCA”, núcleo Quito, de enero a diciembre de 2018.

Objetivos específicos

- Identificar las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes.
- Determinar los microorganismos presentes en hemocultivos de pacientes hospitalizados con diagnóstico de fiebre y neutropenia sin foco.
- Determinar la mortalidad intrahospitalaria de este grupo de pacientes.

HIPÓTESIS

El presente estudio no determina relación causa-efecto y al ser un estudio transversal no precisa la definición de hipótesis.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

La neutropenia en pacientes oncológicos pediátricos se describe como una complicación frecuente secundaria a la quimioterapia. La presencia de fiebre sumada a episodios de neutropenia se considera una emergencia médica dada su alta morbi-mortalidad (agentes inmunosupresores). Pese al avanzado progreso en los protocolos de manejo y respuesta de los episodios de neutropenia febril (NF) en pacientes oncológicos, la principal causa de morbilidad y mortalidad en estas circunstancias son las infecciones bacterianas. Es por ello que el diagnóstico y tratamiento de los episodios son primordiales, con inicio precoz de terapia antimicrobiana tanto empírica como de amplio espectro (Zárate et al., 2018).

La neutropenia febril se presenta en el contexto de una respuesta inmunológica severamente afectada (quimioterapia), lo que facilita la invasión de agentes patógenos, y ocasiona altas tasas de morbilidad y mortalidad. En términos estadísticos, esto ocurre entre el 10 al 50% de los pacientes pediátricos con tumores sólidos y en más del 80% de los que tienen tumores hematológicos (Martínez Sánchez et al., 2015).

2.1. Historia

Históricamente, Bodey fue el primero en recopilar la evolución de 52 pacientes con leucemia hospitalizados por fiebre neutropénica, observó que el porcentaje de infecciones comenzaba a aumentar cuando los granulocitos descendían por debajo de 1000/mm³, y cuando el recuento

bajaba de 500/mm³ el porcentaje de bacteriemias graves incrementaba notablemente. La neutropenia prolongada durante más de una semana, más aún en presencia de leucemia en progresión, tenía un pronóstico claramente desfavorable (Carmona Bayonas et al., 2006).

2.2. Definición

Los neutrófilos son granulocitos polimorfonucleares encargados de funciones como de fagocitosis y bactericida, de esta manera conforman la primera línea de defensa inespecífica que posee el sistema inmunológico para proteger al organismo contra las infecciones. Las neutropenias son insuficiencias medulares de tipo parcial de la serie granulocítica y se define de acuerdo al recuento absoluto de neutrófilos (RAN) (Territo, 2018).

La definición de neutropenia varía según los autores; en términos generales, la neutropenia se define como el recuento absoluto de neutrófilos circulantes $< 1.500/\mu\text{L}$, y se diagnostica mediante el hemograma con la fórmula diferencial (Rivera-Salgado et al., 2018).

La fórmula para calcular el recuento absoluto de neutrófilos es: recuento total de glóbulos blancos (células / microlitro) x (porcentaje de neutrófilos) / 100.

2.3. Clasificación

Según Fernández-Delgado, Escribano, & Donat, (2004), de acuerdo con la intensidad, la neutropenia puede ser clasificada en:

- Leve: 1.000-1.500 neutrófilos absolutos/ μL
- Moderada: 500-1.000 neutrófilos absolutos/ μL

- Grave: < 500 neutrófilos absolutos/ μL
- Profunda: < 100 neutrófilos absolutos/ μL

Según la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), se define fiebre, en pacientes neutropénicos, como una medición única de temperatura oral por encima de $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ por más de una hora (Rivera-Salgado et al., 2018).

La neutropenia febril en conjunto se define como fiebre $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ en dos mediciones o $\geq 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una medición, concomitantemente a la presencia de un recuento de neutrófilos absolutos menor de $1.500/\mu\text{L}$ (Das et al., 2017).

2.3.1. Neutropenia febril en tumores sólidos versus hematológicos

La neutropenia febril ha sido establecida como una de las complicaciones que con mayor frecuencia presentan los pacientes con neoplasia hematológicas que cumplen radioterapia y quimioterapia, esto se debe a que la fisiopatología de los neutrófilos se afecta por lo citotóxico de estas terapias, lo que trae como consecuencia que estos pacientes estén particularmente propensos de sufrir infecciones (Castro-Martínez, Choperena-Morante, & Gutiérrez-Cuesta, 2017).

Se hace distinción de los episodios de NF según el diagnóstico de base, sea este tumor sólido o hematológico, ya que el paciente tratado con dosis estándar de quimioterapia suele desarrollar una neutropenia más leve y corta, con una duración media de 2-3 días. La fiebre suele mantenerse 1-2 días por lo que, en el 80% de las ocasiones, no se requiere modificar el antibiótico inicial. La estancia hospitalaria es corta, una duración media de 4 días, por lo que se facilita prescribir un tratamiento secuencial ambulatorio (Lehrnbecher et al., 2017).

La neutropenia, luego de la administración de quimioterapia, constituye una frecuente preocupación para oncólogos, puesto que el número de neutrófilos es inversamente proporcional al riesgo infeccioso, por lo que es considerada como una complicación grave y común de la quimioterapia antitumoral, situación que se presenta de forma variable en la mayoría de los ciclos de citostáticos. El riesgo de complicación es directamente proporcional a la intensidad de la quimioterapia, los pacientes que se complican con mayor frecuencia son quienes presentan leucemia, principalmente cuando están en las fases de inducción o intensificación (Cerdá et al., 2004).

En la mayoría de las ocasiones no se encuentra un foco clínico ni se aíslan microorganismos en los cultivos, es por ello que el 40-60% de los casos se clasifican como fiebre de origen desconocido (FOD), y de los cuales existe muy poca información en cuanto al mecanismo etiopatogénico subyacente. En el 25% de las ocasiones se evidencia un foco clínico determinado, mientras que los hemocultivos son positivos sólo en, aproximadamente, el 10% de estos casos (Kara et al., 2019).

Las muertes secundarias a la infección son menores al 2%, y, de manera general, se dan en el contexto de pacientes previamente deteriorados por su enfermedad de base. Distinto es el panorama de los pacientes con leucemia, quienes tienen hemocultivos positivos en el 25-30% de los casos, la neutropenia tarda en recuperarse aproximadamente unas dos semanas, y ello facilita la presencia concomitante de agentes como hongos, virus y bacterias multi resistentes (Das et al., 2018).

La neutropenia febril se presenta como complicación del tratamiento con quimioterapia en pacientes, tanto con tumores sólidos como hematológicos; estos últimos han registrado una

frecuencia elevada de neutropenia febril que alcanza el 80%⁴ y la mortalidad registra tasas que llegan al 11%⁶ (Rivas, 2016).

2.3.2. Evaluación del paciente con neutropenia febril

Una adecuada valoración clínica del paciente a su ingreso es esencial para su pronóstico, entre lo más importante resalta la necesidad de una adecuada categorización de riesgo, la detección de posibles focos de infección, así como la orientación etiológica del episodio (Rodríguez, Guna, Larrosa, & Marín, 2017).

Una anamnesis bien orientada debe abarcar aspectos de relevancia como: enfermedad de base y tratamiento instaurado, infecciones previas, incluyendo datos de hospitalización y tratamiento recibido, antecedentes de enfermedades transmisibles, además de profilaxis y/o antimicrobianos prescritos (Barrera F, 2018).

Al ser la reacción inflamatoria del niño con NF escasa o nula, no se logran focalizar adecuadamente los procesos infecciosos, por lo que la sola presencia de fiebre se considera un signo de alarma de infección (Lehrnbecher et al., 2017). Además de la temperatura, se deberán monitorizar todas las constantes vitales y realizar un examen físico exhaustivo que oriente al posible foco infeccioso que se encuentra presente en aproximadamente un 50% de los pacientes con NF (Zárate et al., 2018).

Los estudios de laboratorio básicos que requieren los pacientes con neutropenia incluyen hematología, recuento de plaquetas y el diferencial de glóbulos blancos; en cuanto a la química sanguínea incluyen bilirrubina total y fraccionas, transaminasas, urea y creatinina. Para determinar los agentes infecciosos se necesitan como mínimo dos hemocultivos previos al inicio de antibioticoterapia. Otras muestras para cultivo incluyen orina, LCR, secreciones respiratorias, de

piel y tejidos blandos y materia fecal, según los hallazgos clínicos de cada paciente (Instituto Nacional de Cancerología (INC), 2013).

2.3.3. Focos de infección

Dentro de los principales focos de infección en pacientes con NF se encuentran: el tracto alimentario, incluyendo boca y tubo digestivo, vías respiratorias alta y baja, además de piel y tejido celular subcutáneo (Suárez Ayala et al., 2016).

Los signos y síntomas clínicos suelen ser muy sutiles o simplemente están ausentes en un paciente neutropénico, más aún si el cuadro se acompaña de anemia, por lo tanto, es imperativo un examen clínico minucioso (Martínez Sánchez et al., 2015).

La piel y las membranas mucosas constituyen puertas de entrada muy frecuentes para microorganismos en estos pacientes, por lo que el examinador debe centrarse en la búsqueda de mucositis, dolor periodontal, abscesos perineales o fisuras, además, observará detalladamente los sitios de aspirado de médula ósea, acceso vascular y el tejido circundante a las uñas. Asimismo, debe prestar especial atención a la faringe, pulmones y ojos, incluyendo fondo de ojo (Arnello L et al., 2007).

Tabla 1. Probables etiologías según la condición de fondo del paciente

Condición de fondo	Sospechar
Paciente oncológico con septicemia	Cocáceas grampositivas: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> Bacilos gramnegativos: <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Catéter venoso central	<i>Staphylococcus coagulasa-negativa</i> <i>Streptococcus grupo viridans</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Lesiones en la piel	<i>Staphylococcus aureus.</i>
Lesiones en las mucosas (úlceras, aftas)	<i>Streptococcus grupo viridans</i> Anaerobios estrictos
Antecedente de tratamiento prolongado con antimicrobianos de amplio espectro y corticoesteroides	<i>Candida albicans</i> <i>Candida tropicalis</i>
Dolor pleurítico, hemoptisis, efusión pleural o infiltrado pulmonar localizado	<i>Aspergillus sp</i>
Pacientes con inmunosupresión celular, linfomas y leucemias	Considerar virus respiratorios: Adenovirus Virus respiratorio sincitial Parainfluenza Metapneumovirus Influenza Herpes virus Herpes simplex Varicela-zóster Citomegalovirus <i>Epstein-Barr</i>

Fuente: (Arnello L et al., 2018)

Elaborado por: Margarita Navarrete

En relación con el foco infeccioso, en el estudio realizado en Colombia por Martínez Sánchez et al., (2015), se logró confirmar un foco infeccioso en el 79,4% de los pacientes, considerando que los pacientes con NF presentaron gran heterogeneidad respecto de los patógenos, focos de infección y malignidad, por los cuales reciben el tratamiento antineoplásico; a continuación, se describen los principales focos de infección en orden de frecuencia.

Tabla 2. Principales focos de infección de pacientes pediátricos con Neutropenia Febril.

Foco	%
Indeterminado	33,3
Gastrointestinal	15,9
Mucosa oral	15,9
Pulmonar	11,1
Bacteremia	7,9
Piel	6,3
Senos paranasales	6,3
Tejidos blandos	3,2
Mucosa oral	3,2
Sepsis	6,4

Fuente: (Martínez Sánchez et al., 2015)

Elaborado por: Margarita Navarrete.

2.4.Etiología

Los microorganismos aislados en hemocultivos de pacientes con neutropenia febril fluctúan con el pasar del tiempo, es precisa su vigilancia para encaminar una terapia empírica adecuada (Alvarez & Berezin, 2014).

El espectro de organismos predominantes causantes de infección en pacientes neutropénicos febriles es variado y se relaciona con la epidemiología local. Guías para el uso de antibióticos en los pacientes oncológicos con neutropenia, correspondientes al año 2002, describen un resurgimiento de gérmenes Gram positivos en infecciones documentadas microbiológicamente y

que guardan relación con el uso de catéteres por periodos prolongados (Martínez Sánchez et al., 2015).

Las bacterias constituyen el 85 % - 90 % de los patógenos relacionados con episodios de neutropenia febril. Se considera que una amplia variedad de bacterias tanto Gram positivas como Gram negativas pueden ser responsables de estas infecciones (García-Rueda, Londoño-Castillo, Villegas-Sierra, González-Gómez, & Correa-García, 2020).

Literatura más actualizada describe un predominio tanto de gérmenes Gram positivos como Gram negativos. Constituye un hallazgo constante el predominio de gérmenes Gram negativos productores de β -lactamasas de espectro extendido (Das et al., 2018).

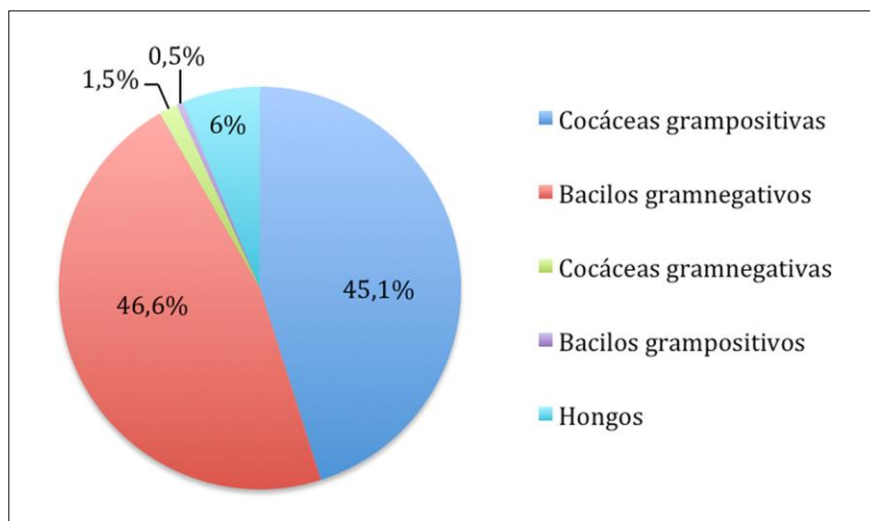


Figura 1. Distribución porcentual de microorganismos aislados de hemocultivos en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo.

Fuente: (Maldonado et al., 2018)

Un estudio epidemiológico que hace una descripción bacteriológica en niños neutropénicos con cáncer a nivel de Latinoamérica, se llevó a cabo en varios Hospitales de Chile de 2012 a 2015, en el cual se recalzó el predominio de gérmenes Gram negativos (Maldonado et al., 2018).

Microorganismo	Total (n)	Total (%)
<i>Escherichia coli</i>	47	22,8
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	37	18,0
<i>Klebsiella spp</i>	34	16,5
<i>Streptococcus grupo viridans</i>	28	13,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	8,7
<i>Candida spp*</i>	9	4,4
<i>Enterococcus spp</i>	6	2,9
<i>Pseudomonas spp</i>	6	2,9
<i>Enterobacter spp</i>	5	2,4
<i>Sarocladium killiense</i>	3	1,5
<i>Moraxella spp</i>	2	0,9
<i>Rothia mucilaginosa</i>	2	0,9
<i>Neisseria sp</i>	1	0,5
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0,5
<i>Leuconostoc sp</i>	1	0,5
<i>Kocuria sp</i>	1	0,5
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,5
<i>Aeromonas sp</i>	1	0,5
<i>Raoultella sp</i>	1	0,5
<i>Bacillus sp</i>	1	0,5
<i>Fusarium solani</i>	1	0,5
Total	206	100

**Candida spp* corresponde a *C. albicans* (n: 3), *C. tropicalis* (n: 2), *C. parapsilosis* (n: 2), *C. lusitanae* (n: 1) y *C. guilliermondii* (n: 1).

Figura 2. Microorganismos aislados de hemocultivos en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo

Fuente: (Maldonado et al., 2018)

Respecto de las infecciones causadas por hongos, entre el 80 al 90% son causadas por *Cándida spp*, se incluyen: *Cándida albicans*, *Cándida tropicalis*, *Cándida glabrata*, entre otras, lo cual aumenta la morbimortalidad en los pacientes con cáncer hematológico (Jordán & Valledor, 2014)

2.4.1. Paraclínicos

En la evaluación complementaria se debe incluir biometría hemática completa, azoemia, creatinina, electrolitos, bilirrubina y enzimas hepáticas. Además, se deben realizar estudios en relación con patologías específicas (Barton et al., 2015).

2.4.2. Cultivos sanguíneos

En todos los pacientes oncológicos que cursen episodio neutropénico febril, se deben realizar cultivos de sangre por punción periférica y de catéter central, en caso que lo hubiese. Al menos se deben obtener dos muestras de punciones venosas distintas, con intervalo de 20 minutos y un volumen entre 2-5 mililitros cada una, en preescolares y escolares, y 10 mililitros si son pacientes adolescentes. Se debe considerar que tan solo un 10-30% de pacientes de quienes se obtiene hemocultivos, presenta un diagnóstico microbiológico por este método (Suárez Ayala et al., 2016).

2.4.3. Otros cultivos

Adicional, deben tomarse otras muestras, como es el caso de exudados y/o secreciones patológicas para estudio directo y cultivo para bacterias y hongos. El urocultivo está indicado cuando hay síntomas o signos sugestivos de infección urinaria, o en caso de que el análisis de orina sea patológico (Paganini et al., 2011).

Se deben estudiar las heces de niños con diarrea o signos sugestivos de enteritis. Igualmente, se recomienda el test para búsqueda de toxina A y B de *Clostridium difficile* en los niños con diarrea, así como tinciones para la identificación de *Cryptosporidium* y *Microsporidium* (Kebudi & Kizilocak, 2018).

2.4.4. Detección de infección por hongos

La investigación de estas infecciones debe ser considerada en aquellos pacientes con cuadro febril persistente por 96 horas o más. Se pondrá especial y cuidadoso énfasis en los hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio para la oportuna identificación de este tipo de patógenos (Kara et al., 2019).

2.5. Reactantes de fase aguda

2.5.1. Proteína C reactiva

El rol de la Proteína C Reactiva (PCR) es aún controversial; pese a que es utilizada con regularidad en estos pacientes para detectar la presencia de infección bacteriana grave, con frecuencia no se eleva significativamente sino hasta 36-72 horas luego de iniciada la infección (Sugiura et al., 2017).

Cabe recalcar que la PCR, en comparación con la procalcitonina (PCT), muestra ventaja significativa al alcanzar su valor máximo a las 6 horas del estímulo infeccioso, por lo que constituye un marcador muy específico, aunque poco sensible, capaz de distinguir entre infección viral y bacteriana (Martínez Sánchez et al., 2015).

2.5.2. Procalcitonina

Es utilizada como un marcador sensible y específico de infección sistémica bacteriana, se ha evidenciado que sus valores se incrementan ante la presencia de infecciones bacterianas y permanece baja en infecciones víricas, así como en procesos inflamatorios no infecciosos se han demostrado cambios tempranos y rápidos en su concentración sérica (Van der Galiën et al., 2018).

Además, esta proteína colabora con la patogenia de la sepsis, de forma similar a como lo hacen otras citocinas pro inflamatorias; concentraciones elevadas de procalcitonina son un indicio de la gravedad que representa la enfermedad y se asocia con un incremento significativo de la mortalidad (García-Rueda, Londoño-Castillo, Villegas-Sierra, González-Gómez, & Correa-García, 2020). Adicional, se la puede emplear para evidenciar la respuesta al tratamiento, y reiterar la prueba si la evaluación no es satisfactoria para los fines terapéuticos del paciente y su evolución.(Carmona Bayonas et al., 2006)

2.5.3. Otros marcadores

Hasta hace poco, la medición de otros marcadores inflamatorios, como es el caso de las interleuquinas (IL) -6 y -8, contaba con muy pocos estudios que evaluaran su eficacia, por lo que su valor diagnóstico aún no se había determinado (Van der Galiën et al., 2018). Estos marcadores han sido empleados para poder distinguir otras causas no infecciosas de fiebre en pacientes con neutropenia, como es el caso de transfusiones o mucositis, la IL-8 constituye el marcador más útil para la detección precoz de las infecciones bacterianas, comparado con la PCR y PCT (Arnello L et al., 2007).

2.6. Estudios de imagen

2.6.1. Radiografía de tórax

Indicada ante la presencia de signos o síntomas de afectación respiratoria, aunque los hallazgos radiográficos no siempre pueden estar presentes en los pacientes neutropénicos que presentan cuadros infecciosos de origen pulmonar. Se ha evidenciado que, en niños con sintomatología respiratoria ausente, la incidencia de neumonía es de < 5% (Paganini et al., 2011).

2.6.2. Ultrasonido y tomografía computarizada

El ultrasonido abdominal es considerado una importante herramienta para el diagnóstico de enterocolitis neutropénica, también denominada tiflitis, esta patología se evidencia sobre todo en pacientes con inmunocompromiso secundario a la quimioterapia, o por presencia de otras patologías, como es el caso de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), así también en receptores de trasplante de órganos (Kebudi & Kizilocak, 2018).

2.7. Estatificación del riesgo

Luego de un análisis minucioso, y posterior al ingreso hospitalario, se debe realizar la clasificación del riesgo del paciente. Existen publicaciones en las cuales se demostró que no todos los episodios de neutropenia febril presentan la misma gravedad o implican igual mortalidad; además, una adecuada categorización permite acceder a una terapia dirigida en forma racional que brinde alternativas terapéuticas menos intensivas e invasivas a los pacientes catalogados como de bajo riesgo (Kara et al., 2019).

Actualmente, es factible precisar un sub grupo de pacientes con neutropenia febril que tienen baja posibilidad de presentar complicaciones, en este caso, la estancia hospitalaria y la intensidad de la terapia se pueden reducir sin riesgos (Arif & Phillips, 2019).

Se considera como pacientes de bajo riesgo de sufrir complicaciones durante un episodio de neutropenia febril a aquellos que presentan las siguientes características, según (Lehrnbecher et al., 2017):

- Menores de un año de edad.
- Enfermedad controlada, por ejemplo, en tratamiento por tumor sólido o con leucemia en remisión.
- Ausencia de comorbilidades.
- Buen aspecto clínico.
- Pacientes ambulatorios.
- Sin complicaciones secundarias a la neutropenia.
- Presencia de un cuidador responsable, viven a menos de una hora del hospital y tienen adecuado seguimiento médico.

En tanto que se ha demostrado que los indicadores que se asocian a mayor riesgo, es posible diferenciarlos en 3 categorías, según (Kara et al., 2019):

- Clínicas
 - Taquicardia mayor a 2 desviaciones estándar (DS).
 - Taquipnea mayor a 2 desviaciones estándar.
 - Llenado capilar mayor a 2 segundos.
 - Saturación de oxígeno mayor a 90%.
 - Hipotensión.
- Laboratorio
 - Recuento Absoluto de Neutrófilos (NAB) menor a 100.

- Recuento absoluto de monocitos menor a 100.
- PCR sérica mayor a 90 mg/L.
- Recaída de la leucemia.
- Recuento de plaquetas menor de 50.000/mm³.
- Generales
- Leucemia.
- Aparición de fiebre dentro de siete días después de la última quimioterapia.
- Leucemia en recaída.
- No recuperación de NAB después de 1 semana.
- Foco infeccioso identificable a pesar de la neutropenia.
- Aislamiento previo de microorganismos.
- Antecedente de haber recibido altas dosis de Metrotexate, Citarabina, entre otros.

Maldonado et al., 2018 en sus estudios secuenciales, describieron parámetros con los cuales se podía clasificar un paciente como de bajo o alto riesgo. Un niño era considerado de alto riesgo para infección bacteriana invasiva, si tenía dos o más factores de riesgo o si presentaba una PCR mayor de 90, hipotensión o recaída de leucemia como único factor (Lopez & Lopez, 2008).

2.8. Tratamiento

En los pacientes oncológicos con NF debe instaurarse terapia antimicrobiana de amplio espectro, de manera precoz, ya que las infecciones en este grupo de pacientes suelen progresar rápidamente,

pueden incluso ocasionar la muerte. La elección terapéutica debe dirigirse de acuerdo con las características epidemiológicas locales, así como el riesgo determinado en el paciente (Martínez Sánchez et al., 2015).

Según lo antes mencionado, queda claro que el tratamiento empírico inicial debe abarcar un amplio espectro. El esquema empírico inicial recomendado por las guías a nivel de Latinoamérica y Norteamérica, es la monoterapia con un β -lactámico con actividad anti pseudomonas, como piperacilina/tazobactam, ticarcilina/ ácido clavulánico, cefepime o ceftazidima. Dentro de las opciones de primera línea, también se encuentran los carbapenémicos como el imipenem y meropenem (Castagnola et al., 2015).

En los episodios de pacientes neutropénicos febriles no complicados, ha sido demostrada la eficacia similar de la monoterapia en relación con asociaciones terapéuticas. (Dufort y Álvarez, 2009).

Al comparar las opciones de medicamentos, en un estudio prospectivo y aleatorio para el manejo de la neutropenia febril en pacientes pediátricos con tumores sólidos, no se determinaron diferencias significativas en cuanto a efectividad o seguridad, sobre todo en relación con el cefepime y meropenem (Rivera-Salgado et al., 2018).

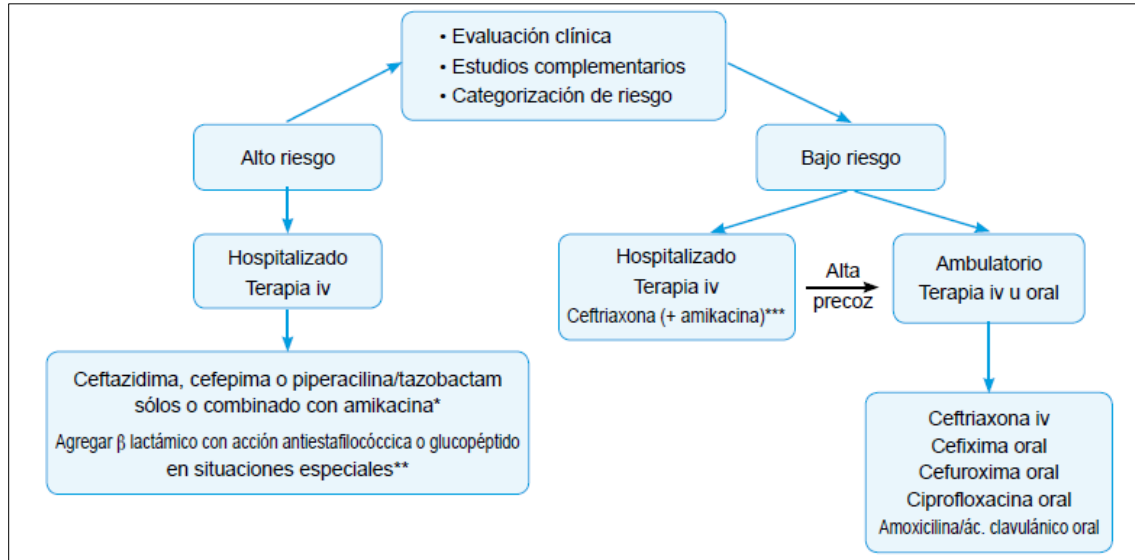


Figura 3. Algoritmo de manejo de tratamiento empírico inicial del niño con neutropenia y fiebre.

Fuente: (Fuentes et al., 2018)

2.8.1. Tratamiento antifúngico empírico

Los pacientes con alto riesgo de sufrir infección fúngica diseminada (IFD) son aquellos con patologías de base como leucemia mieloide aguda, leucemia aguda recurrente, pacientes que reciben terapia altamente mielosupresora para otras neoplasias malignas, y receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicos con cuadro febril persistente, pese a la terapia antibiótica de amplio espectro prolongada (> 96 horas) y neutropenia prolongada esperada (> 10 días). Todos los demás casos se pueden considerar de bajo riesgo para desarrollar infección fúngica diseminada (Van der Galiën, et al., 2018).

En niños neutropénicos con alto riesgo de IFD, el antimicótico empírico para tratamiento debe iniciarse ante la presencia de fiebre persistente o recurrente, cuya etiología es poco clara y que no

responde al uso prolongado, es decir > 96 horas, de agentes antibacterianos de amplio espectro (Barton et al., 2015).

En episodios de neutropenia febril e IFD en niños de bajo riesgo, se debe considerar la terapia antimicótica empírica de acuerdo con la clínica y hallazgos paraclínicos, en el contexto de neutropenia febril persistente. Las anfotericinas liposomales B o caspofungina, han demostrado eficacia comprobada como terapia antimicótica empírica (Kebudi & Kizilocak, 2018).

2.9. Antecedentes de la investigación

En España, se realizó un estudio para evaluar la neutropenia febril posquimioterapia en 69 pacientes pediátricos y su relación con la estancia hospitalaria, a través de un estudio observacional ambispectivo de los episodios de neutropenia febril, obtuvieron un registro de 101 episodios. La media de la estancia hospitalaria fue de 7,43 días. Se aisló germen en un 44,6% de los episodios, sin identificar un foco infeccioso en un 36%. Se encontró correlación inversa entre hemoglobina, plaquetas y linfocitos al ingreso con la estancia hospitalaria. La estancia media fue mayor si al ingreso presentaron PCR>90mg/L, PCT>1ng/ml, ≤ 100 neutrófilos y si hubo aislamiento microbiológico. Concluyeron que la relación entre hemoglobina, plaquetas y linfocitos, al ingreso con la estancia media, es inversamente proporcional (Pérez-Heras, Raynero-Mellado, Díaz-Merchán, & Domínguez-Pinilla, 2020).

En Colombia, se realizó una investigación para “identificar las características clínicas y parámetros de laboratorio de los episodios de neutropenia febril en el servicio de oncohematología pediátrica del HILA de Pasto, Colombia, durante el año 2013”, mediante la metodología de serie de casos clínicos. Evidenciaron que en 32 pacientes se presentaron 52 episodios de neutropenia febril, la media de la edad fue de 7,2 años, con una mayoría del sexo masculino en el 62% de los casos; la enfermedad de base más frecuente fue cáncer hematológico (Leucemia Linfocítica Aguda) y el 50% de niños fueron diagnosticados intrahospitalariamente. El 5% presentó neutropenia muy severa, menor a 100 células/mm³, y el rango de fiebre más frecuente fue de 38°-38,9°. Los focos infecciosos más comunes fueron respiratorios y gastrointestinales, la complicación clínica más frecuente fue sepsis, y falleció un paciente (3,13 %). En los hemocultivos, los microorganismos más frecuentes fueron: *Streptococo Intermedius* con tres casos; *Staphylococcus Aureus* y *Staphylococcus Coagulasa Negativo*, cada uno aislado en dos casos; mientras el *Enterobacter Cloacae Blee+*, *Klebsiella Pneumoniae Blee Carbapenemasa Kpc*, *Pseudomona Aeruginosa*, *Streptococos Pyogenes* Y *Acinetobacter Iwoffii* fueron positivos en un caso cada uno (Suarez-Ayala, et al., 2016).

Otro estudio realizado en Colombia para describir el perfil clínico y microbiológico que presentan niños con neutropenia febril luego de terapia con antineoplásicos, incluyó 34 historias clínicas de pacientes pediátricos, donde se evidenció que la edad promedio del primer episodio fue de 5,2±2 años. La mitad de la muestra era de sexo femenino. Los hallazgos clínicos que presentaban con mayor frecuencia fueron taquicardia, vómito y diarrea. Los neutrófilos se elevaron entre el primer y segundo episodio y se redujeron durante el tercero. Los principales focos de infección más frecuentes fueron la mucosa oral (15,9%), tracto gastrointestinal (15,9%) y pulmonar (11,1%). En cuanto a los agentes causales más frecuentes reportados se destacaron los *Staphylococcus* con el 12,8% del total de episodios. Por lo que los investigadores concluyen que la neutropenia febril

secundaria a terapia antineoplásicos, predispone a los pacientes a presentar procesos infecciosos de diversa etiología con sintomatología amplia e impactando variable en la salud de los pacientes (Palacio, et al., 2015).

Un estudio realizado en Argentina para evaluar la evolución de los pacientes que presentaban neutropenia con datos obtenidos de las historias clínicas durante cinco años, incluyó un total de 93 pacientes con edades entre 4 y 89 años. El recuento de neutrófilos se presentó entre 0.02 y $1,50 \times 10^9 /L$; de los 204 episodios, 103 fueron febriles y de estos 36 no presentaron foco apreciable. En 37 episodios se lograron aislar gérmenes. La mortalidad global fue del 77% y en los casos de neutropenias febriles la mortalidad fue del 25%. (Bermúdez, Tentoni, Larregina, & Polini, 2007).

CAPITULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, de corte transversal, en el cual se tomaron en cuenta los pacientes hospitalizados con diagnóstico de fiebre y neutropenia sin foco, de enero a diciembre de 2018.

3.2. Universo y muestra

- **Universo:** Lo constituyen los pacientes de ambos sexos y de edad comprendida entre 0 y 18 años que fueron hospitalizados en el área de pediatría del Hospital Solón Espinosa Ayala “SOLCA”, núcleo Quito, de enero a diciembre de 2018.
- **Muestra:** La determinación del tamaño de la muestra se realizó según el cálculo para estimar una proporción para una población desconocida o infinita, los criterios por considerarse fueron:
 - Nivel de confianza: 95% = 1,96.
 - Precisión: 5%.
 - Prevalencia: 10% de prevalencia de neutropenia febril en niños de acuerdo con el estudio realizado por Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2011 (Paganini et al., 2011).
 - Fórmula:

$$n = \frac{k^2 * p * q * N}{(e^2 * (N-1)) + k^2 * p * q}$$

n = Tamaño de la muestra.

N= es el tamaño de la población o universo.

k = Correspondiente al nivel de confianza en la distribución de gauss.

p = Proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia.

q = Proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio (1 -p).

d= Amplitud del intervalo de confianza deseado en la determinación del valor promedio de la variable en estudio.

e: es el error muestral deseado. Es la diferencia que puede existir entre el resultado que obtenemos analizando una muestra de la población y el que obtendríamos si analizamos al total de ella.

$$n = (1,96)^2 \times 0,10 \times 0,9 \times 144 / (5^2 \times (144-1)) + 1.96^2 \times 0,10 \times 0,90$$

n= 71 (tamaño de la muestra)

3.2.1. Criterios de inclusión

- Niños y niñas menores de 18 años con diagnóstico oncológico y que estén con protocolo de tratamiento.
- Pacientes hospitalizados con diagnóstico de fiebre y neutropenia sin foco.
- Pacientes a quienes se toma muestra para hemocultivo.

3.2.2. Criterios de exclusión

- Crecimiento de microorganismos contaminantes.

3.3. Técnica e instrumento de recolección de la muestra

Se realizó la obtención de la información a partir de la revisión de hojas de recolección de datos de los pacientes hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Hospital Solón Espinosa Ayala SOLCA, Núcleo de Quito, durante el período de enero a diciembre de 2018, con diagnóstico de neutropenia febril sin foco. Como fuente se tomó la información de las historias clínicas de los pacientes.

3.4. Plan de análisis de datos

La base de datos y el análisis se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 24. Para el análisis de las variables cualitativas nominales se utilizó estadística descriptiva con el cálculo de frecuencias absolutas y relativas.

Para determinar la asociación entre variables se utilizó estadística inferencial, entre variables nominales se calculó Chi cuadrado con un p valor teórico $\leq 0,05$ significativo y entre variables cualitativas y cuantitativas t de Student.

3.5. Operacionalización de las variables del estudio

Tabla 3. Operacionalización de variables

VARIABLE ESPECÍFICA	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍA	ESCALA	INDICADOR
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo (años).	Cuantitativa	Discreta	1.-0-5 2.- 6 -10 3.- 11-15 4.- 16-18	Media, frecuencias absolutas y relativas (%)
Sexo	Variantes biológicas que diferencian en masculinos y femeninos	Cualitativa	Nominal	1.- Hombre 2.-Mujer	Frecuencias absolutas y relativas (%)
Neutropenia febril	Disminución del conteo de neutrófilos, acompañada de la presencia de fiebre	Cualitativa.	Ordinal	1.- Leve (1500-1000) 2.-Moderada (1000-500) 3.- Severa (<500)	Frecuencias absolutas y relativas (%)
Tumor sólido	Masa anormal de tejido que, por lo general, no contiene áreas con quistes o líquidas.	Cualitativa	Nominal	1.-Sí 2.- No	Frecuencias absolutas y relativas (%)
Tumor hematológico	Cáncer que empieza en el tejido que forma la sangre, como la médula ósea, o en las células del sistema inmunitario.	Cualitativa	Nominal	1.- Inducción 2.Consolidación 3.Mantenimiento	Frecuencias absolutas y relativas (%)
Mortalidad	Última etapa necesaria del ciclo vital, culmina con la muerte.	Cualitativa	Nominal	1.- Sí 2.- No	Frecuencias absolutas y relativas (%)

Hemocultivo	Examen de laboratorio para verificar si hay bacterias u otros microbios en una muestra de sangre.	Cualitativa	Nominal	1.- Positivo 2.-Negativo	Frecuencias absolutas y relativas (%)
Microorganismos	Organismo que solo puede verse bajo un microscopio	Cualitativa	Nominal	1.-Presentes 2.-Ausentes	Frecuencias absolutas y relativas (%)
Bacteria	Microorganismo que puede provocar enfermedades	Cualitativa	Nominal	1.-Gram + 2.-Gram -	Frecuencias absolutas y relativas (%)
Hongos	Ser vivo heterótrofo, vive parásito o sobre materia en descomposición	Cualitativa	Nominal	1.- <i>Candida</i> spp. 2.- <i>Fusarium</i> spp. 3.- Otro	Frecuencias absolutas y relativas (%)
Antibiótico	Sustancia química que destruye microorganismos, especialmente bacterias	Cualitativa	Nominal	1.-Recibe 2.-No recibe	Frecuencias absolutas y relativas (%)
Antibiograma	Prueba que determina la sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos	Cualitativa	Nominal	1.-Realizado 2.-No realizado	Frecuencias absolutas y relativas (%)
Infección asociada a la atención de salud	Infecciones contraídas durante el tratamiento en un hospital, 48 horas posteriores al ingreso y que no tenía ni estaba incubando en el momento de su ingreso, o que se presentan 48 horas luego del alta.	Cualitativa	Nominal	1.- Sí 2.- No	Frecuencias absolutas y relativas (%)

Infecciones presentes al ingreso	Infección extra hospitalaria que es diagnosticada al ingreso hospitalario de un paciente sin antecedente de hospitalización previa reciente.	Cualitativo	Nominal	1.- Sí 2.- No	Frecuencias absolutas y relativas (%)
----------------------------------	--	-------------	---------	------------------	---------------------------------------

3.6. Aspectos bioéticos

El desarrollo del presente estudio se realizó previa la aprobación por parte del Subcomité de Bioética de SOLCA y de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, así como por parte de la Coordinación del Postgrado de Pediatría de la misma institución.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Análisis univariante

En el estudio se logró incluir un total de 71 pacientes pediátricos con patología oncológica y neutropenia febril, equivalente al 100% de la muestra estipulada.

La media general de la edad fue de 8,93 años ($DE \pm 4,32$), con un mínimo de 0 y máximo de 16. El grupo etario más frecuente fue de 6 a 10 años con 46,5% (n= 33). Entre los participantes, el 60,6% (n=43) correspondió al sexo masculino y el 39,4% (n=28), al sexo femenino.

La neutropenia fue severa en el 93% (n= 66) de los casos. El cáncer hematológico, en general, agrupó al 80,8%, la fase más frecuente de tratamiento de estos tumores fue la de mantenimiento con 40,8% (n= 29); los tumores sólidos se presentaron en el 19,7% (n= 14) de los casos. Entre los pacientes 2 fallecieron, con una Tasa de Letalidad (número de muertes por una enfermedad en un periodo/número de casos diagnosticados de la misma enfermedad en el mismo periodo) de 2,81% casos.

A todos los pacientes se les realizó hemocultivo y en todos se evidenciaron microorganismos patógenos, de los cuales, con mayor frecuencia se observaron los Gram negativos con 67,6% (n= 48), a todos se les realizaron antibiogramas y se les administraron antibióticos.

Las infecciones al ingreso estuvieron presentes en el 90,1% (n= 64) y las infecciones asociadas al cuidado de salud se presentaron en el 9,9% (n= 7). (Tabla 4)

Tabla 4. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con neutropenia febril atendidos en el Hospital Solón Espinoza Ayala de la ciudad de Quito, en el periodo enero a diciembre del 2018

Grupos etarios	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
0 a 5 años	15	21,1
6 a 10 años	33	46,5
11 a 15 años	18	25,4
16 a 18 años	5	7
Sexo		
Masculino	43	60,6
Femenino	28	39,4
Neutropenia		
Leve	2	2,8
Moderada	3	4,2
Severa	66	93
Tumor hematológico		
Inducción	24	33
Consolidación	5	7
Mantenimiento	29	40,8
Tumor sólido		
Sí	14	19,7
No	57	80,3
Mortalidad		
Sí	2	2,8
No	69	97,2
Microorganismos		
Gram positivos	20	28,2
Gram negativos	48	67,6
Hongos (Candida)	4	5,6
Infección asociada al cuidado de la salud		
Sí	7	9,9
No	64	90,1
Infección al ingreso		
Sí	64	90,1
No	7	9,9

Fuente: Servicio de Pediatría, Hospital Solón Espinoza Ayala, Solca Quito

Elaborado por: Navarrete, M. (2020)

Derivado de los resultados de hemocultivos en los pacientes con neutropenia febril, las bacterias Gram negativas fueron las que se identificaron con más frecuencia. El aislamiento de *Escherichia coli*, productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), fue observado en el 25,35% de los hemocultivos, mientras que las cepas no productoras de betalactamasas de *Escherichia coli* se identificaron en el 19,72% de los hemocultivos obtenidos. Otros patógenos de tipo Gram negativo y de importancia clínica que se aislaron fueron: *Pseudomona aureginosa* (4,23%), *Klebsiella pneumoniae* (2,82%), *Salmonella typhimurium* (2,82%) y *Campylobacter spp* (1,4%) (Gráfico 1).

Entre las bacterias Gram positivas, el aislamiento de *Staphylococcus aureus* fue la bacteria más frecuente (8,45%), seguida de cepas de *Streptococcus pneumoniae* (5,63%), *Haemophilus parainfluenzae* (4,23%) y *Staphylococcus epidermidis* (4,23%). (Gráfico 1).

En cuanto a hongos, *Cándida spp*, fue el quinto patógeno más frecuentemente aislado en los pacientes con neutropenia febril (5,63 %) (Gráfico 1).

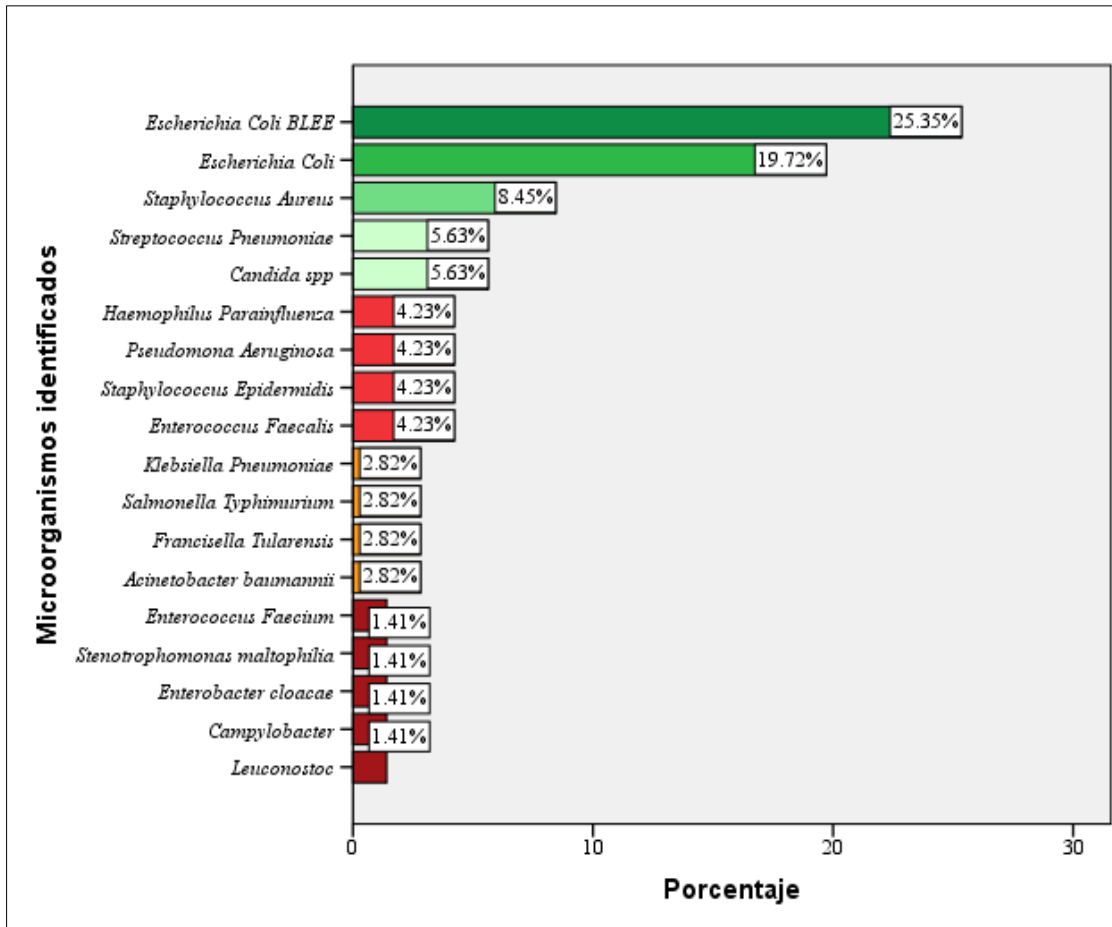


Gráfico 1. Patrón microbiológico derivado de hemocultivos en pacientes con neutropenia febril en el Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala, periodo enero a diciembre del 2018

Fuente: Servicio de Pediatría, Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala
Elaborado por: Navarrete, M. (2020)

Análisis bivariante

Al evaluar la población de estudio en función del grado de neutropenia presentada y sexo, se evidenciaron 2 casos de neutropenia leve, del sexo femenino. Se presentaron 3 casos de neutropenia moderada, de los cuales 2 eran de sexo masculino y 1 de sexo femenino. En la mayoría de casos que presentaron neutropenia severa, 93% (n= 66), el 62,1% (n= 41) eran de sexo masculino y el 37,9% (n= 25) de sexo femenino (Tabla 5).

Entre los grupos etarios, los casos de neutropenia leve se presentaron solo entre pacientes de 11 a 15 años, 100% (n= 2). Los casos de neutropenia moderada fueron principalmente en pacientes de 6 a 15 años, 66,7% (n= 2). Los pacientes con neutropenia severa, fueron mayoritariamente de 6 a 10 años, 47% (n= 31) (Tabla 5).

Entre los pacientes con tumor sólido se presentó neutropenia leve en el 50% (n= 1), y severa, en el 19,7% (n= 13). Ningún paciente con neutropenia moderada presentó tumor sólido como antecedente a su ingreso (Tabla 5).

Los pacientes con neutropenia leve se encontraban en la fase de inducción del tratamiento oncológico 100% (n= 2), mientras que los pacientes con neutropenia moderada, la presentaron en las diferentes fases del tratamiento, uno en la fase de inducción, uno en la fase de consolidación y uno en la fase de mantenimiento, 33,33% (n= 1), respectivamente. El 51,9% (n= 28) de los pacientes con neutropenia severa se encontraban en la fase de mantenimiento del tratamiento oncológico, en tanto que el 40,7% (n= 22) se encontraban en la de inducción del tratamiento oncológico (Tabla 5).

Tabla 5. Características generales de los pacientes y grado de neutropenia febril atendidos en el Hospital Solón Espinoza Ayala de la ciudad de Quito, en el periodo enero a diciembre del 2018

Variable	Grado de neutropenia						χ^2	P
	Severa		Moderada		Leve			
	n	%	n	%	n	%		
Sexo								
Masculino	41	62,1%	2	66,7%	0	0,0%	3,185	0,203
Femenino	25	37,9%	1	33,3%	2	100,0%		
Edad								

De 0 a 5 años	15	22,7%	0	0,0%	0	0,0%		
De 6 a 10 años	31	47,0%	2	66,7%	0	0,0%	7,362	0,289
De 11 a 15 años	15	22,7%	1	33,3%	2	100,0%		
De 16 a 18 años	5	7,6%	0	0,0%	0	0,0%		
Tumor Sólido								
Si	13	19,7%	0	0,0%	1	50,0%	1,895	0,388
No	53	80,3%	3	100,0%	1	50,0%		
Fase de tratamiento de neoplasia hematológico								
Inducción	22	40,7%	1	33,3%	2	100,0%		
Consolidación	4	7,4%	1	33,3%	0	0,0%	3,890	0,421
Mantenimiento	28	51,9%	1	33,3%	0	0,0%		

El p-valor práctico del test Chi Cuadrado de Pearson no es significativa en ninguna de las relaciones entre las variables mostradas en la tabla de contingencia, en relación con el p-valor teórico del test ($p < 0.05$)

Fuente: Servicio de Pediatría, Hospital Solón Espinoza Ayala, Solca Quito

Elaborado por: Navarrete, M. (2020)

En relación con el proceso diagnóstico del foco probable originario del cuadro de neutropenia febril, en todos los casos se realizaron tomas de muestra y ejecución de hemocultivos, en su mayoría, pacientes con neutropenia febril severa 93% (n= 66). En todos los casos hubo crecimiento de microorganismos tras 72 horas de incubación, entre los cuales la neutropenia severa se registró en el 93% (n= 66). Además, en la totalidad de casos se realizaron ensayos para test de sensibilidad a los antimicrobianos (Tabla 6).

Las bacterias de tipo Gram negativo fueron los microorganismos más frecuentemente aislados en los pacientes con neutropenia febril, 70,6% (n= 48); de los hemocultivos obtenidos, los que presentaron neutropenia severa fueron el 64,7% (n= 44); las bacterias de tipo Gram positivo representaron el 29,4% (n= 20) de los microorganismos aislados, entre estos el 27,9% (n= 19) presentaron neutropenia severa. En los cuatro hemocultivos de pacientes en los que se aisló *Cándida spp*, presentaron neutropenia severa 100% (n= 4) (Tabla 6).

Tabla 6. Diagnóstico microbiológico en pacientes con neutropenia febril atendidos en el Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala de la ciudad de Quito, en el periodo enero a diciembre del 2018

Variable	Grado de neutropenia					
	Severa		Moderada		Leve	
	n	%	n	%	n	%
Ejecución de hemocultivo						
Si	66	93,0%	3	4,2%	2	2,8%
Crecimiento detectado en hemocultivo						
Si	66	93,0%	3	4,2%	2	2,8%
Tipo de bacteria aislada						
Gram Positivos	19	27,9%	1	1,5%	0	0,0%
Gram Negativos	44	64,7%	2	2,9%	2	2,9%
Hongos en hemocultivo						
<i>Candida spp</i>	4	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
Ejecución de test de sensibilidad a los antimicrobianos						
Si	66	93,0%	3	4,2%	2	2,8%

Fuente: Servicio de Pediatría, Hospital Solón Espinoza Ayala, Solca Quito

Elaborado por: Navarrete, M. (2020)

El 90,1% (n= 64) de los pacientes ingresados presentaron inicialmente infección sin foco definido. Tras el ingreso hospitalario, al menos el 9,9% (n= 7) de los pacientes con neutropenia febril presentaron una infección sobreañadida asociada a la atención en salud. Todos los pacientes ingresados con cuadro de neutropenia febril sin focalización etiológica, recibieron tratamiento con antibióticos, de acuerdo con las recomendaciones de los protocolos internacionales (Tabla 7).

De los pacientes incluidos en este estudio, dos fallecieron a consecuencia de complicaciones del proceso infeccioso, con una mortalidad neta de 2,8%. Los casos de fallecimiento se presentaron en aquellos pacientes con diagnóstico de neutropenia febril severa (Tabla 7).

Tabla 7. Características clínicas y de tratamiento en pacientes con neutropenia febril atendidos en el Hospital Solón Espinoza Ayala de la ciudad de Quito, en el periodo enero a diciembre 2018

Variable	Grado de neutropenia						χ^2	P
	Severa		Moderada		Leve			
	n	%	n	%	n	%		
Cuadro infeccioso al ingreso hospitalario								
Si	60	84,5%	3	4,2%	1	1,4%	3,998	0,135
No	6	8,5%	0	0,0%	1	1,4%		
Infección asociada al cuidado de la salud								
Si	6	8,5%	0	0,0%	1	1,4%	3,998	0,135
No	60	84,5%	3	4,2%	1	1,4%		
Tratamiento con antibióticos								
Si	66	93,0%	3	4,2%	2	2,8%	N/A	N/A
Muerte								
Si	2	2,8%	0	0,0%	0	0,0%	0,156	0,925
No	64	90,1%	3	4,2%	2	2,8%		

El p-valor práctico del test Chi Cuadrado de Pearson no es significativa en ninguna de las relaciones entre las variables mostradas en la tabla de contingencia, en relación con el p-teórico del test ($p < 0.05$). El test no es aplicable en la relación de tratamiento con antibióticos

Fuente: Servicio de Pediatría, Hospital Solón Espinoza Ayala, Solca Quito

Elaborado por: Navarrete, M. (2020)

La media de edad de los pacientes fallecidos fue 4, 5 años ($DE \pm 6,36$), mientras que, en los pacientes sobrevivientes, la media de edad fue 9 años ($DE \pm 4.24$). Por otro lado, el contaje medio de neutrófilos en los pacientes fallecidos fue de 49,5 células/ μ L ($DE \pm 70$), en tanto que, en los

pacientes sobrevivientes, la media en el conteo de neutrófilos fue de 102,33 células/ μ L (DE \pm : 250,8) (Tabla 8).

Tabla 8. Edad y contaje medio de neutrófilos en relación con la mortalidad de pacientes con neutropenia febril atendidos en el Hospital Solón Espinoza Ayala, en el periodo de enero a diciembre 2018

Variable	Muerte	Media	DE(\pm)	t	p*
Edad	Si	4,50	6,364	-1,006	0,495
	No	9,06	4,246		
Neutrófilos (células/ μ L)	Si	49,50	70,004	-0,911	0,464
	No	102,33	250,800		

Fuente: Servicio de Pediatría, Hospital Solón Espinoza Ayala, Solca Quito

Elaborado por: Navarrete, M (2020)

El test de homocedasticidad de Levene de la relación entre edad y muerte tuvo un valor de 0,336, $p=0,547$, por lo que las varianzas son iguales entre sí. En la relación contaje de neutrófilos y muerte, el valor del test de Levene fue de 0,337, $p=0,563$, sin evidenciarse diferencia de varianzas. El p-práctico del t de Student (*), no fue significativo en diferencia de medias al contrastar con el p-teórico ($p<0,05$).

Al segmentar los patógenos aislados según el grado de neutropenia febril, se evidenció que el aislamiento de *Escherichia coli* productora de betalactamasas se presentó tanto en pacientes con neutropenia febril (21,1%), como en pacientes con neutropenia moderada (1,4%) y neutropenia leve (2,8%). Las especies no productoras de betalactamasas de espectro extendido de *Escherichia coli* se presentaron solo en pacientes con neutropenia severa (19,7%) (Gráfico 2).

Las especies de *Staphylococcus* (*S. aureus* y *S. epidemidis*) únicamente fueron aisladas en pacientes con neutropenia severa (8,5% y 4,2% respectivamente). El aislamiento de *Streptococcus*

pneumoniae se presentó tanto en pacientes con neutropenia severa como en aquellos con neutropenia moderada (4,2% y 1,4%, respectivamente). Otros Gram positivos como *Haemophilus parainfluenzae* y *Enterococcus faecalis* fueron aislados únicamente en pacientes con neutropenia severa (4,2% respectivamente) (Gráfico 2).

El aislamiento de patógenos como *Pseudomona aureginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium* y *Campylobacter spp*, se realizó únicamente en pacientes con neutropenia severa (4,2 %, 2,8%, 2,8 %, 1,4 %, respectivamente). El aislamiento de *Cándida spp*, se realizó únicamente en pacientes con neutropenia severa (5,6%) (Gráfico 2).

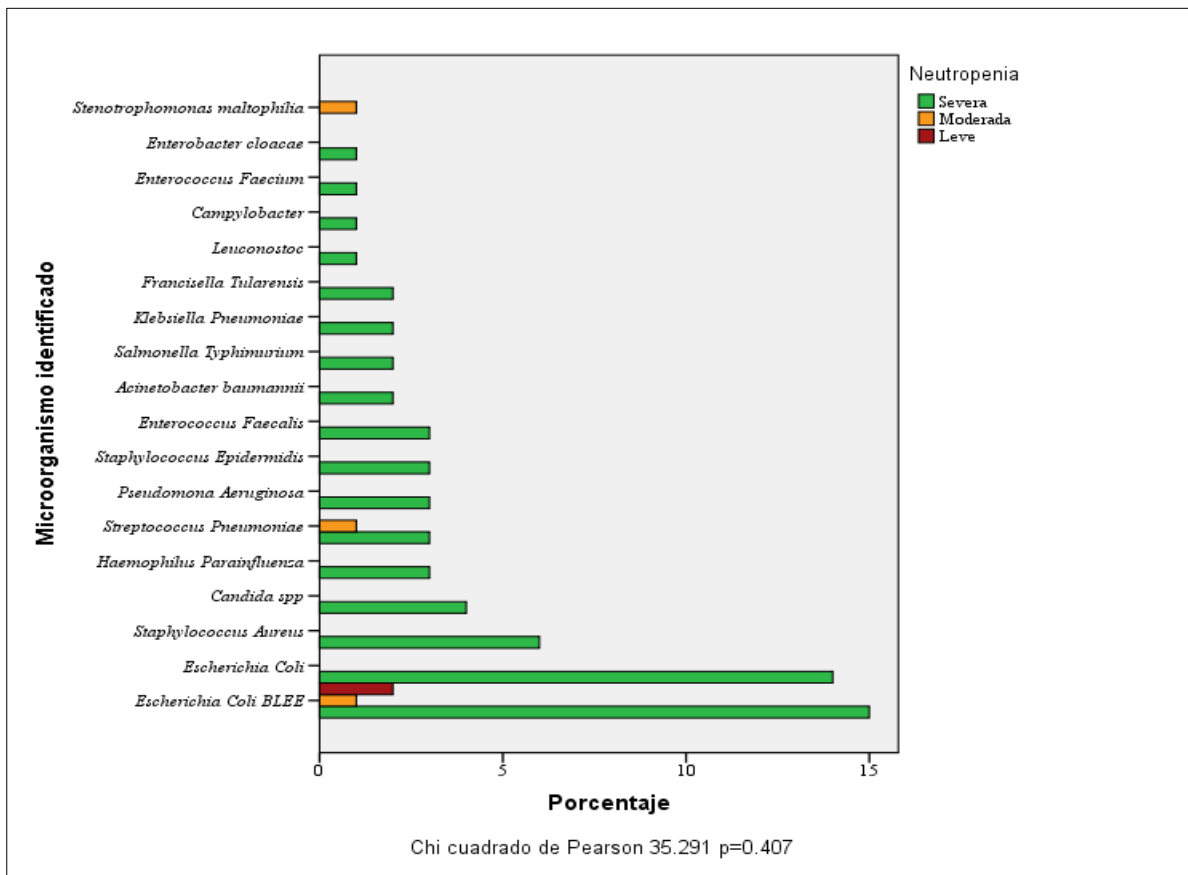


Gráfico 2. Patrón microbiológico derivado de hemocultivos según la severidad de la neutropenia en pacientes febriles atendidos en el Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala, periodo enero a diciembre del 2018.

Fuente: Servicio de Pediatría, Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala

Elaborado por: Navarrete, M. (2020)

En color naranja se muestran los patógenos aislados en pacientes con neutropenia leve, en azul en pacientes con neutropenia moderada y verde en aquellos con neutropenia severa. No se evidenció relación entre la especie de patógeno aislado y la severidad de la neutropenia, ya que el p-valor práctico en el test de Chi Cuadrado de Pearson no es significativo en relación con el p-valor teórico ($p < 0.05$)

En los pacientes fallecidos a consecuencia de complicaciones relacionadas con la infección, se aislaron, principalmente, bacterias Gram negativas, fueron estas: *Escherichia coli* productora de betalactamasas (presente en uno de los pacientes fallecidos) y *Acinetobacter baumannii* (presente en el segundo paciente fallecido). En el caso de los pacientes sobrevivientes, la frecuencia de los patógenos aislados obedece al orden de identificación general (Gráfico 3).

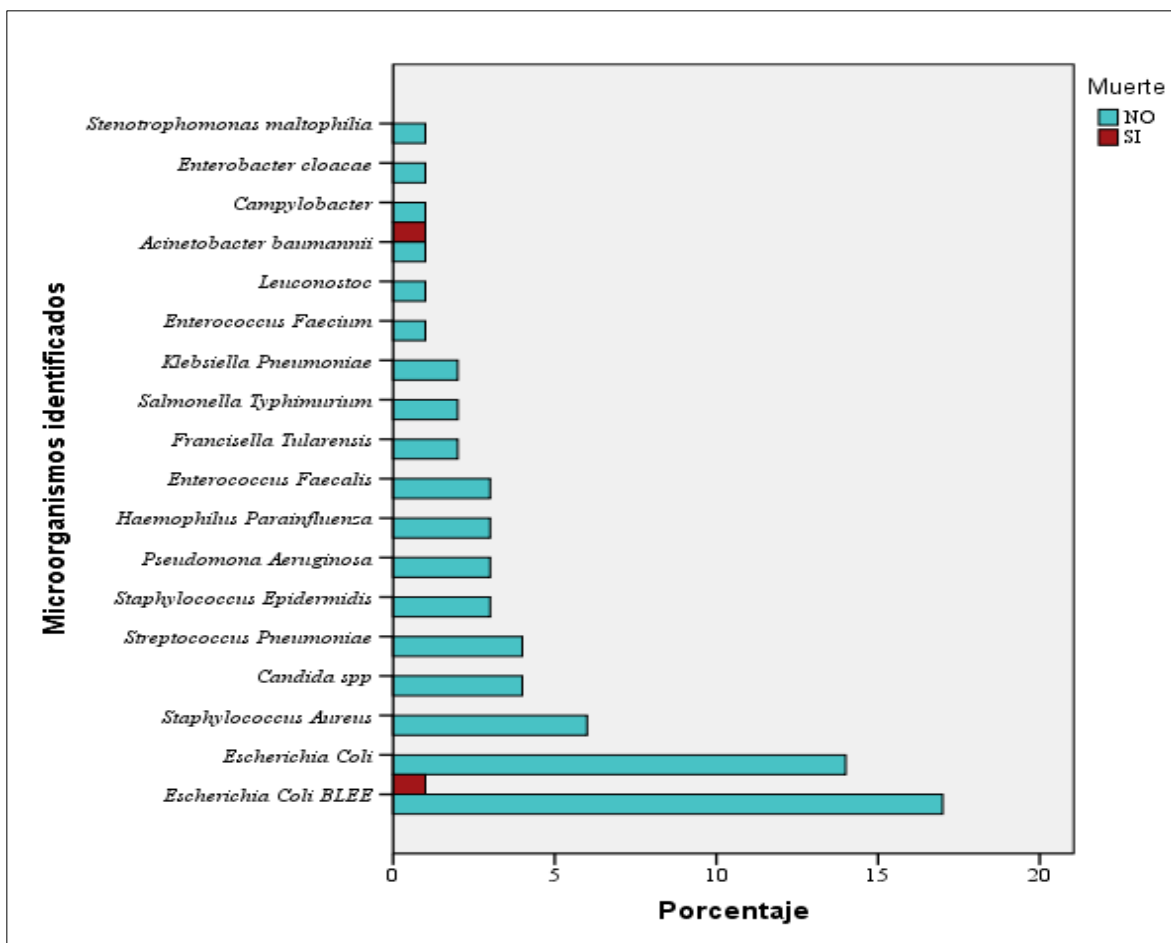


Gráfico 3. Patrón microbiológico derivado de hemocultivos según la mortalidad en pacientes con neutropenia febril atendidos en el Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala, periodo enero a diciembre del 2018.

Fuente: Servicio de Pediatría, Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala

Elaborado por: Navarrete, M. (2020)

Los patógenos aislados en los pacientes fallecidos se muestran en color rojo y los patógenos aislados en los sobrevivientes, en color turquesa. No se evidenció relación entre la especie de patógeno aislado y la mortalidad, puesto que el p-valor práctico en el test de Chi Cuadrado de Pearson no fue significativo en relación con el p-valor teórico ($p < 0.05$).

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

Este estudio incluyó un total de 71 pacientes pediátricos que presentaban patología oncológica y neutropenia febril, los cuales fueron atendidos en el Hospital Solón Espinosa Ayala “SOLCA”, núcleo Quito, en el periodo de enero a diciembre de 2018, para identificar los microorganismos presentes en la sangre.

Los aspectos sociodemográficos resaltantes del presente estudio fueron la media de la edad de los pacientes que se estimó en 8,93 años, cifra por encima de los hallazgos de Suarez-Ayala, et al., (2016), quienes en su investigación estimaron una media de 7,2 años. Entre los participantes, el 60,6% correspondieron al sexo masculino, aspecto que concuerda con los hallazgos de Suarez-Ayala, et al., (2016), en cuyo estudio el sexo masculino registró el 62% de los pacientes.

El aspecto clínico primordial del estudio fue la neutropenia, según Fernández-Delgado, Escibano, & Donat, (2004) se trata de neutropenia severa como un conteo de menos 500 neutrófilos absolutos/ μ L, en este estudio se presentó en el 93% de los casos.

Los pacientes del estudio con neutropenia febril presentaban tumores sólidos en el 19,7% de los casos y hematológicos en el 80,8%, estas cifras se encuentran dentro de los rangos señalados por Martínez Sánchez et al., (2015) quienes afirman que los tumores sólidos se presentan en estos pacientes entre el 10 al 50% de los casos y los hematológicos en el 80%.

El 2,8% de los pacientes de este estudio fallecieron, esta cifra se encuentra entre los valores señalados por White, (2014), quien refiere que la mortalidad asociada a neutropenia febril en

pediatría se sitúa alrededor de 2 a 3%. De igual manera coincide con las cifras señaladas por Das et al., (2018), quienes estiman que las muertes en estos casos son menores al 2%.

A todos los pacientes se les realizó hemocultivo y en todos se evidenciaron una variedad de microorganismos patógenos, incluyendo hongos y bacterias tanto Gram positivas como Gram negativas, esto concuerda con lo señalado por Solis (2012) respecto a los microorganismos aislados en hemocultivos de pacientes con neutropenia febril, quienes presentan un espectro variable determinadas por factores como las diferencias geográficas e institucionales.

Las bacterias fueron los microorganismos evidenciados con mayor frecuencia, esto que coincide con (Zárate et al., 2018) quienes afirman que en los pacientes oncológicos la principal causa de morbilidad y mortalidad son las infecciones bacterianas. En este estudio, las bacterias Gram positivas y Gram negativas sumaron un total de 95,8% con respecto a todos los microorganismos aislados, cifra cercana a la estimada por García-Rueda, Londoño-Castillo, Villegas-Sierra, González-Gómez y Correa-García, (2020), quienes afirman que las bacterias constituyen entre el 85% al 90% de los patógenos relacionados con episodios de neutropenia febril.

Entre los microorganismos detectados en los hemocultivos, los Gram negativos se presentaron con mayor frecuencia alcanzando el 67,6% de los casos, acorde con el estudio realizado por (Maldonado et al., 2018) en Chile, en el cual se evidenció que las infecciones por bacilos Gram negativos eran las responsables del 60 a 70% de las bacteriemias en pacientes neutropénicos. Concuerda igualmente con los autores Das et al., (2018), quienes aseveran que un hallazgo constante es el predominio de gérmenes Gram negativos productores de β -lactamasas de espectro extendido en los cultivos de pacientes neutropénicos febriles.

En este estudio, los cultivos con resultados en los que se registraron hongos fueron del 5,6%, cifra muy cercana a la señalada por (Maldonado et al., 2018), con 6% de los casos.

Los microorganismos más frecuentes que se evidenciaron en este estudio fueron la *Escherichia Coli BLEE* en el 25,4% de los pacientes, seguido de *Escherichia Coli* en el 19,7% y *Staphylococcus Aureus* en el 8,5% de los casos, estos datos concuerdan con los hallazgos de Maldonado et al., (2018), quienes en sus estudios describen que la *Escherichia Coli* se presentó en el 22,8% de los casos y el *Staphylococcus Aureus* en el 8,7%.

El agente causal de las infecciones por hongos en los pacientes de este estudio, correspondieron en su totalidad a *Cándida spp*, lo que se asemeja a las afirmaciones de Roccia, (2014), quien asegura que entre el 80 al 90% de las infecciones fúngicas en pacientes neutropénicos con cáncer son causadas por *Cándida spp*.

A todos los pacientes de este estudio se les administraron antibióticos, acorde con lo señalado por Zárate et al., (2018), que enfatizan la importancia del diagnóstico y tratamiento de la NF con inicio precoz de terapia antimicrobiana, tanto empírica como de amplio espectro.

Los pacientes con tumor sólido presentaron neutropenia leve en el 50% de los casos y neutropenia severa en el 19,7%. En los pacientes con cáncer hematológico, la neutropenia severa se presentó en el 76% de los casos y la neutropenia leve en el 100%; estos datos concuerdan con Martínez Sánchez et al., (2015), quienes aseguran que la neutropenia febril se presenta entre el 10 al 50% de los pacientes con tumores sólidos, y en más del 80% de los que tienen tumores hematológicos.

Todos los pacientes con neutropenia leve se encontraban en fase de inducción del tratamiento oncológico; mientras que cada uno de los pacientes con neutropenia moderada la presentaron en

las diferentes fases del tratamiento; en cuanto a la neutropenia severa, el 51,9% de los pacientes se encontraban en fase de mantenimiento y el grupo restante en fase de inducción del tratamiento oncológico, lo que concuerda con los señalamientos de Fernández-Delgado, Escribano y Donat, (2004) al referir que el número de neutrófilos es inversamente proporcional al riesgo infeccioso, la neutropenia se presenta de forma variable en la mayoría de los ciclos de citostáticos.

En relación con el proceso diagnóstico del foco probable originario del cuadro de neutropenia febril, en todos los casos se realizaron tomas de muestras y ejecución de hemocultivos, en su mayoría fueron pacientes con neutropenia febril severa, 93%. En todos los casos hubo crecimiento de microorganismos tras 72 horas de incubación, contrario a lo señalado por Kara et al., (2019) y Das et al., (2018), quienes afirman que los hemocultivos solo son positivos en el 10% de los casos, y estos ascienden a 25-30% si se trata de neutropenias en pacientes con leucemia.

Todos los pacientes ingresados con cuadro de neutropenia febril sin focalización etiológica recibieron tratamiento con antibióticos de acuerdo con las recomendaciones de los protocolos internacionales, en concordancia con Álvarez y Berezin, (2014), quienes aseguran que estos pacientes precisan de vigilancia y determinación de los microorganismos involucrados para encaminar una terapia empírica adecuada.

En los pacientes incluidos en este estudio se registró una mortalidad neta del 2,8%, estos casos se presentaron en aquellos pacientes con diagnóstico de neutropenia febril severa, es decir, con el conteo medio de neutrófilos de 49,5 células/ μ L, este aspecto es señalado por Kara et al., (2019)

quienes aseguran que un Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) menor a 100 es un factor de alto riesgo para mortalidad en estos pacientes.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

1. El grupo etario más frecuente fue de pacientes con edades comprendidas entre 6 a 10 años.
2. Se evidenció prevalencia de pacientes de sexo masculino respecto de los femeninos.
3. La neutropenia severa se presentó en la mayoría de los pacientes.
4. Los tumores hematológicos fueron los más frecuentes y, de estos, la fase de tratamiento predominante fue la de mantenimiento.
5. Los microorganismos que predominaron en los hemocultivos fueron los Gram negativos.
6. La mortalidad evidenciada fue del 2,8%, con contajes de neutrófilos y edad muy por debajo respecto de los sobrevivientes.
7. La neutropenia leve fue más frecuente en pacientes de mayor edad, entre los que presentaban tumores sólidos y los que se encontraban en fase de inducción.
8. La neutropenia severa fue más frecuente en pacientes de menos edad, entre los que se encontraban en fase de inducción y entre los que fallecieron.
9. Las bacterias Gram negativas predominan en los pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia severa sin foco.

10. La mortalidad de estos pacientes se relaciona con la edad y contaje muy bajo de neutrófilos comparado con las cifras de los sobrevivientes.

RECOMENDACIONES

1. Tener presente la persistencia de las bacterias Gram negativas como los microorganismos predominantes en los pacientes con neutropenia febril, si se requiere administrar tratamiento con antimicrobianos de forma empírica.
2. Estimar la escasa edad y el contaje muy bajo de neutrófilos como factores de riesgo de mortalidad en los pacientes con neutropenia febril.
3. Continuar realizando estudios de identificación de microorganismos en pacientes neutropénicos febriles con muestras más grandes y multicéntricos en Ecuador, para un mejor patrón de estos agentes causales en el país.
4. Evaluar el riesgo de infección en los pacientes oncológicos a través de la neutropenia febril para predecir el peligro de complicaciones graves y, por lo tanto, la necesidad de ingreso hospitalario y tratamiento parenteral.
5. Categorizar a los pacientes de acuerdo con el grado de neutropenia, para usarlo como herramienta que permita contribuir con la administración de una terapia racional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alvarez, P. A., & Berezin, E. N. (2014). *Etiologia das infecções em crianças com neutropenia febril*. 59(1), 40-42.
- Arif, T., & Phillips, R. S. (2019). Updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment and management of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatric Blood and Cancer*, 66(10), 1-12. <https://doi.org/10.1002/pbc.27887>
- Arnello L, M., Quintana B, J. A., & Barraza C, P. (2018). Neutropenia febril en niños con cáncer en un centro asistencial en Santiago, Chile. *Revista chilena de infectología*, 24(1), 27-32. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182007000100004>
- Barton, C. D., Waugh, L. K., Nielsen, M. J., & Paulus, S. (2015). Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *Journal of Infection*, 71(S1), S27-S35. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.04.026>
- Bermúdez, P., Tentoni, J., Larregina, A., & Polini, N. (2007). Evolución de los pacientes neutropénicos en nuestro Hospital. *Bioquímica y Patología Clínica*, 71(2). Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/651/65114270003.pdf>
- Carmona Bayonas, A., Herrero Martínez, J. A., Martínez García, J., Marín Vera, M., De Las Heras González, M., & Navarrete Montoya, A. (2006). Neutropenia febril: Análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. Revisión crítica. *Oncología*, 29(5), 206-218. <https://doi.org/10.4321/s0378-48352006000500004>
- Castro-Martínez, L., Choperena-Morante, A., & Gutiérrez-Cuesta, J. (2017). *Neutropenia febril en pacientes con neoplasias hematológicas y microorganismos asociados a la infección*. Investigaciones Biomédicas, Universidad de San Buenaventura, Facultad de Ciencias de la Salud, Cartagena, Colombia. Obtenido de http://bibliotecadigital.usb.edu.co/bitstream/10819/5657/1/Neutropenia%20febril%20en%20pacientes_Angelica%20Choperena%20M_2017.pdf
- Castagnola, E., Caviglia, I., Pescetto, L., Bagnasco, F., Haupt, R., & Bandettini, R. (2015). Antibiotic susceptibility of Gram-negatives isolated from bacteremia in children with cancer. Implications for empirical therapy of febrile neutropenia. *Future Microbiology*, 10(3), 357-

364. <https://doi.org/10.2217/FMB.14.144>

- Das, A., Trehan, A., & Bansal, D. (2018). Risk Factors for Microbiologically-documented Infections, Mortality and Prolonged Hospital Stay in Children with Febrile Neutropenia. *Indian Pediatrics*, 55(10), 859-864. <https://doi.org/10.1007/s13312-018-1395-0>
- Das, A., Trehan, A., Oberoi, S., & Bansal, D. (2017). Validation of risk stratification for children with febrile neutropenia in a pediatric oncology unit in India. *Pediatric Blood and Cancer*, 64(6), 1-8. <https://doi.org/10.1002/psc.26333>
- Dufort, G. (2009). Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril. *Archivos de Pediatría. Uruguay*. 80 (1): 37-41.
- Engels, E., Lau, J. & Barza, M. (1998). Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *Journal Clinical Oncology*; 16:1179-87.
- Fernández-Delgado, R., Escribano, A., & Donat, J. (Mayo de 2004). Paciente neutropénico. *Anales de Pediatría*, 60(S1), 24-26. Obtenido de <https://www.analesdepedia.org/es-paciente-neutropenico-articulo-13062568>
- García-Rueda, K., Londoño-Castillo, J., Villegas-Sierra, L., González-Gómez, M., & Correa-García, A. (Ene-Marzo de 2020). Diagnostico microbiologico en neutropenia febril secundaria a quimioterapia por malignidad hematologica: Descripcion de una cohorte. *Acta Médica Colombiana*, 45(1). Obtenido de <https://go.gale.com/ps/anonymous?id=GALE%7CA625409262&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=01202448&p=IFME&sw=w>
- H, P., Santolaya, M., Alvarez, M., Bonilla, A., & Cañiza, M. (2011). Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril *Infectología Pediátrica. Revista Chilena de Infectología*, 50(2), 79-111.
- Hinestroza-Palomino, M. L., Peralta-vera, M. J., & Contreras-ortiz, J. O. (2020). *Comportamiento de un modelo de predicción de infección bacteriana invasiva en niños con cáncer , neutropenia y fiebre*. 24(2), 71-75.
- Instituto Nacional de Cancerología (INC). (2013). *La guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de pacientes oncológicos posquimioterapia*. Obtenido de <https://www.cancer.gov.co/images/pdf/Guias/Guias%20de%20Practica%20Clinica/%28GPC%29-Completa-Neutropenia-Febril.pdf>
- Kara, S. S., Tezer, H., Polat, M., Cura Yayla, B. C., Bedir Demirdağ, T., Okur, A., Fettah, A., Kanik Yüksek, S., Tapisiz, A., Kaya, Z., Özbek, N., Yenicesu, İ., Yarali, N., & Koçak, Ü. (2019). Risk factors for bacteremia in children with febrile neutropenia. *Turkish Journal of*

Medical Sciences, 49(4), 1198-1205. <https://doi.org/10.3906/sag-1901-90>

Kebudi, R., & Kizilocak, H. (2018). Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment. *Current Pediatric Reviews*, 14(3), 204-209. <https://doi.org/10.2174/1573396314666180508121625>

Lehrnbecher, T., Robinson, P., Fisher, B., Alexander, S., Ammann, R. A., Beauchemin, M., Carlesse, F., Groll, A. H., Haeusler, G. M., Santolaya, M., Steinbach, W. J., Castagnola, E., Davis, B. L., Dupuis, L. L., Gaur, A. H., Tissing, W. J. E., Zaoutis, T., Phillips, R., & Sung, L. (2017). Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *Journal of Clinical Oncology*, 35(18), 2082-2094. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.7017>

Lopez, P., & Lopez, E. (2008). Neutropenia febril en pediatría. *Infectio*, 12(1), 292-299.

Maldonado, M. E., Acuña, M., Álvarez, A. M., Avilés, C. L., Maza, V. de la, Salgado, C., Tordecilla, J., Varas, M., Venegas, M., Villarroel, M., Zubieta, M., & Santolaya, M. E. (2018). Microorganismos aislados de hemocultivos en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en cinco hospitales de Santiago, Chile, período 2012-2015. *Revista chilena de infectología*, 35(2), 140-146. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000200140>

Martínez Sánchez, L. M., Palacio Mesa, M. J., Diosa Restrepo, M., Ramírez Pulgarín, S., Rodríguez Gázquez, M. de los A., & Orozco Forero, J. P. (2015). Perfil clínico y microbiológico de niños con neutropenia febril posterior a tratamientos antineoplásicos tratados en una institución hospitalaria de Medellín (Colombia), 2009-2010: Estudio de serie de casos. *Archivos de Medicina (Manizales)*, 15(1), 25-32. <https://doi.org/10.30554/archmed.15.1.336.2015>

O, R., A, A., C, G., & D, G. (2017). Tratamiento ambulatorio de la neutropenia febril , evaluación de costo y efectividad neutropenia , cost and effectiveness. *Revista Hematología Mexicana*, 18(3), 105-113.

Of, P., In, L. N., & Neutropenic, F. (2018). *Factores predictores de duración prolongada de neutropenia en pacientes neutropénicos febriles. January 2011.*

Originales, T. (2020). *Diagnóstico microbiológico en neutropenia febril secundaria a quimioterapia por malignidad hematológica Microbiological diagnosis in febrile*

neutropenia secondary to chemotherapy for hematologic malignancy. 1-7.

- Palacio, M., Diosa, M., Ramírez-Pulgarin, S., Martínez-Sánchez, L., Rodríguez, M., & Orozco, J. (2015, enero-junio). Perfil clínico y microbiológico de niños con neutropenia febril posterior a tratamientos antineoplásicos tratados en una institución hospitalaria de Medellín (Colombia), 2009-2010: Estudio de serie de casos. *Archivos de Medicina (Col)*, 15(1), 25-32. Retrieved from <https://www.redalyc.org/pdf/2738/273840435003.pdf>
- Paganini, H., Santolaya, M., Álvarez, M., Bonilla, A., Araña, M., Arteaga, R., Caniza, M., et al (2011). Diagnosis and treatment of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. Consensus of the Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Artículo reproducido con permiso de la Revista Chilena de Infectología y que fue publicado en la Revista Chilena de Infectología; 28 (suplemento 9): 10 - 38. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000400003>
- Pérez-Heras, I., Raynero-Mellado, R., Díaz-Merchán, R., & Domínguez-Pinilla, N. (Marzo de 2020). Neutropenia febril posquimioterapia. Estancia hospitalaria y experiencia en nuestro medio. *Anales de pediatría*, 92(3), 141-146. Obtenido de <https://www.analesdepedia.org/es-neutropenia-febril-posquimioterapia-estancia-hospitalaria-articulo-S1695403319301997>
- Rivas, J. (julio de 2016). Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 15(4), 212-22. Obtenido de https://www.gamomeo.com/previous/archivos/2016/GAMO_V15_No4-2016.pdf
- Rivera-Salgado, D., Valverde-Muñoz, K., & Ávila-Agüero, M. L. (2018). Neutropenia febril en niños con cáncer: Manejo en el servicio de emergencias. *Revista Chilena de Infectología*, 35(1), 62-71. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000100062>
- Roccia, I. (2014). Definiciones, etiología y epidemiología de las infecciones en pacientes neutropénicos con cáncer. *Revista Argentina de Microbiología*, 46(S1), 13-16. Obtenido de <https://pdf.sciencedirectassets.com/287516/1-s2.0-S0325754114X70069/1-s2.0-S0325754114700677/main.pdf?X-Amz-Security-Token=IQoJb3JpZ2luX2VjEEMaCXVzLWVhc3QtMSJIMEYCIQDK8oeazVN5l%2B5jHOJyZ8IcnxuZDHYSqdNbONr7068JMgIhAPDxAUk1G8KQijqejtjYgFWWfg4IakNk3IDND1TKt7>
- Rodríguez, J., Guna, R., Larrosa, N., & Marín, M. (2017). *Diagnóstico microbiológico de la*. (E. Cercenado, & R. Cantón, Edits.) Obtenido de <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia62.pdf>
- Santolaya, M. (2010). Supportive care in children. *Opinion Oncology*; 22 (4): 323-9.
- Solis, Y., Álvarez, A., Fuentes, D., De la Barra, D. & Aviles, C. (2012). Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de

- Santiago, Chile, período 2004-2009. *Revista Chilena Infectología*; 29: 156-62.
- Suárez Ayala, D. V., Álvarez Venegas, M. del R., Gómez Urrego, J. F., Carrasco De Los Rios, M. M., & Burbano Guerrero, D. C. (2016). Caracterización clínica y de laboratorio de pacientes con neutropenia febril en un hospital pediátrico en Pasto-Colombia. *Pediatría*, 49(2), 48-53. <https://doi.org/10.1016/j.rcpe.2016.05.001>
- Sugiura, S., Ito, T., Koyama, N., Sasaki, N., Ikai, H., & Imanaka, Y. (2017). Asymptomatic C-reactive protein elevation in neutropenic children. *Pediatrics International*, 59(1), 23-28. <https://doi.org/10.1111/ped.13077>
- Territo, M. (julio de 2018). *Neutropenia*. Obtenido de <https://www.msdmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/leucopeni>
- Van der Galiën, H. T., Loeffen, E. A. H., Miedema, K. G. E., & Tissing, W. J. E. (2018). Predictive value of PCT and IL-6 for bacterial infection in children with cancer and febrile neutropenia. *Supportive Care in Cancer*, 26(11), 3819-3826. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4249-3>
- White, L. & Ybarra, M. (2014). Neutropenic fever. *Emergency Medic Clinic*; 32: 549-61.
- Zárate, A. C., Tirado, I. S., & Camila, M. (2018). iMedPub Journals Urgencias Oncológicas en Pediatría Oncologic Emergencies in Pediatrics Resultados Materiales y Métodos Obstrucción de Vía Aérea. 1-6. <https://doi.org/10.3823/1407>