

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES QUE INGRESAN A UCIP POR
NEUTROPENIA FEBRIL
CLINICA PREVENIR BARRANQUILLA
2015 - 2016**

**Dr. MALVIN MEDINA CAICEDO
Dr. JOSE RAMOS CASTRO
Residentes III año de pediatría**

**Asesor Científico
Dr. WILLIAM BARCENAS
MD. Pediatra Hemato-oncólogo**

**Asesor Metodológico
Dr. MARCOS BOLAÑOS
MD. Ginecoobstetra - Epidemiólogo**

**UNIVERSIDAD LIBRE SECCIONAL BARRANQUILLA
POSTGRADO EN PEDIATRIA
BARRANQUILLA
2017**

TABLA DE CONTENIDO

	Págs.
RESUMEN	7
1. INTRODUCCION	8
1.1 OBJETIVOS	10
1.1.1 Objetivo General	10
1.1.2 Objetivos Específicos	10
2. MARCO TEORICO	11
2.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES EN LATINOAMÉRICA	12
3. MATERIALES Y METODOS	18
3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	18
3.2 POBLACION Y MUESTRA	18
3.3 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	18
3.4 PROCEDIMIENTOS GENERALES DE LA INVESTIGACION	19
3.5 TECNICAS DE RECOLECCION DE LA INFORMACION	19
4. RESULTADOS	20
5. DISCUSION	32
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	35
BIBLIOGRAFIA	36
ANEXOS	40

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Distribución de acuerdo al sexo.	20
Tabla 2. Distribución de acuerdo a la edad.	21
Tabla 3. Distribución de acuerdo a tipo de neoplasia.	22
Tabla 4. Distribución de acuerdo a severidad de la neutropenia.	23
Tabla 5. Distribución de acuerdo a tiempo desde último ciclo.	24
Tabla 6. Distribución de acuerdo a radioterapia asociada.	25
Tabla 7. Distribución de acuerdo a niveles de hemoglobina (Hb).	26
Tabla 8. Distribución de acuerdo a recuento de plaquetas.	27
Tabla 9. Distribución de acuerdo a antecedente de tratamiento antibiótico ambulatorio por episodio neutropenico febril.	28
Tabla 10. Distribución de antecedente de infección fúngica.	29
Tabla 11. Distribución de acuerdo a foco infeccioso.	30
Tabla 12. Distribución de acuerdo a agente causal.	31

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Distribución de acuerdo al sexo.	20
Figura 2. Distribución de acuerdo a la edad.	21
Figura 3. Distribución de acuerdo a tipo de neoplasia.	22
Figura 4. Distribución de acuerdo a severidad de la neutropenia.	23
Figura 5. Distribución de acuerdo a tiempo desde último ciclo.	24
Figura 6. Distribución de acuerdo a radioterapia asociada.	25
Figura 7. Distribución de acuerdo a niveles de hemoglobina (Hb).	26
Figura 8. Distribución de acuerdo a recuento de plaquetas.	27
Figura 9. Distribución de acuerdo a antecedente de tratamiento antibiótico ambulatorio por episodio neutropenico febril.	28
Figura 10. Distribución de antecedente de infección fúngica.	29
Figura 11. Distribución de acuerdo a foco infeccioso.	30
Figura 12. Distribución de acuerdo a agente causal.	31

RESUMEN

La neutropenia febril (NF) es una entidad común en niños afectados con enfermedades oncohematológicas y que reciben quimioterapia; esta se presenta en promedio de seis episodios durante esquemas de dos años (1). Factores como defectos de la inmunidad humoral y celular que se asocian a la enfermedad primaria y al tratamiento quimioterapéutico o radioterapia, la desnutrición e inclusive el daño de las barreras anatómicas, hacen a esta población susceptible de procesos infecciosos, esto sumado al principal factor como tal que es el bajo conteo de neutrófilos circulantes, lleva a un aumento marcado de la morbimortalidad infecciosa en estos pacientes; así entonces existe un alto riesgo de ingreso a Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico (UCIP) que de acuerdo a lo descrito por Lane y cols (2) se presenta entre el 30 al 42% de todos los pacientes pediátricos con neutropenia febril.

Se presenta un estudio descriptivo y retrospectivo, diseñado con el objetivo de caracterizar a los pacientes que ingresan a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por Neutropenia Febril, en la Clínica Prevenir de la ciudad de Barranquilla, periodo 2015 – 2016.

Se concluyo que el comportamiento de la población que demanda atención en la UCIP es similar a la descrita en la literatura en términos de sexo, edad, tipo de neoplasia, severidad de neutropenia, niveles de hemoglobina y plaquetas, e identificación de focos infecciosos.

1. INTRODUCCION

La neutropenia febril es una complicación frecuente en pacientes oncológicos con tratamientos citotóxicos; esta puede desencadenar múltiples complicaciones con tasas considerables de mortalidad, de ahí que diferentes autores estratifiquen a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones para un manejo agresivo (2,3,4). La neutropenia febril en pediatría es la segunda causa de ingreso hospitalario en pacientes oncológicos después del ingreso para quimioterapias (4,5), y según lo reportado por Lai y cols. causa en promedio 3,2 ingresos en un periodo de 2, con estancias medias de 13 días (6).

Cerca de la mitad de los pacientes con neutropenia febril tienen una infección establecida u oculta y alrededor de 10% a 30% tienen bacteriemia (1,7,8). Distintos factores predisponen al desarrollo de una infección; la neutropenia es, por sí misma, el principal factor de riesgo. Además del número de neutrófilos circulantes, la tasa de disminución del conteo absoluto de neutrófilos y la duración de la neutropenia son factores determinantes importantes. Una disminución rápida y prolongada (conteo de neutrófilos menor de $500/\text{mm}^3$ por 10 días) es un factor de riesgo para infección inminente. Además de los cambios cuantitativos, las anomalías en la función fagocítica u otros déficits de la respuesta inmune pueden aumentar el riesgo de infección en un huésped neutropénico (9).

La neutropenia febril representa en el paciente oncológico un aumento en su morbimortalidad, retardo en el tratamiento quimioterapéutico, lo que puede repercutir en el resultados final del tratamiento; esta entidad se ha reconocido por su alto riesgo de infección, sepsis, shock séptico y síndrome de disfunción orgánica múltiple que pueden desencadenar la muerte, las cuales son las principales causas de muerte en el paciente oncológico e igualmente las primeras causas de ingreso a UCIP (10).

Existen diferentes estratificaciones de riesgo para pacientes con neutropenia febril, de la misma manera diferentes factores de riesgo han sido descritos en la estratificación de riesgo en pacientes con neutropenia febril, algunos en consenso (10), otros controvertidos aun (11-15); sin embargo de acuerdo a lo descrito por Phillips y cols (16), en diferentes instituciones los protocolos difieren de acuerdo a si el manejo se debe realizar intrahospitalario; esto debido a que se ha observado que los pacientes más gravemente enfermos se asocian a infecciones multiresistentes y que han recibido hospitalizaciones previas en UCIP por episodio de neutropenia febril, sugiere este autor, la descripción de casuística propia de las características epidemiológicas y clínicas de estos pacientes, que puedan ser punto de partida para identificación de estrategias de intervención temprana de posibles complicaciones las cuales elevan las tasa de mortalidad descritas para la neutropenia febril.

Recientemente en Bogotá (Colombia) Rincón et al (17) describió las características de la población pediátrica que recibe atención por NF en el ámbito hospitalario, el sexo mayormente involucrado fue el masculino con un 59,6%, media de edad de 8,56 años, la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) fue la enfermedad de base de mayor frecuencia con un 71%, neutropenia severa en el 63,5%, en el 60,9% no se identificó el foco infeccioso; cabe mencionar que los resultados de este y otros estudios no son descritos específicamente en UCIP; de ahí a que el conocimiento de las características de los pacientes que ingresan a la UCIP, lleve a que se puedan plantear hipótesis sobre posibles factores asociados.

Es bien sabido desde el punto de vista epidemiológico, que el comportamiento de entidades clínicas puede variar entre una población u otra; la Clínica Prevenir Bonnadona de la ciudad de Barranquilla, es un centro de referencia en la ciudad en el área oncológica, tanto en población adulta como en población pediátrica; es por esto, y asociado al incremento del diagnóstico de neoplasias infantiles, que en dicho centro se observen día a día consultas asociadas con neutropenia febril, los

cuales no en pocos casos terminan con requerimiento de manejo en la UCIP; datos de esta institución dan cuenta de que es el primer motivo de consulta en pacientes con neoplasias y que reciben quimioterapia, con 16 consultas en el servicio de urgencias en el mes de octubre de 2016 y 19 en el mes de noviembre (18); por lo anterior se justifica realizar la caracterización de los pacientes que ingresan a UCIP por NF; los resultados de esta investigación pueden ser útiles en la revisión de protocolos y en la toma de decisiones, que puedan llevar a la prestación de un mejor servicio tanto en la institución como en otras instituciones con similares niveles de complejidad; de la misma manera esta investigación será la base para la realización de estudios analíticos, basado en las posibles hipótesis que este genere. Lo anterior lleva a indagar:

¿Cuáles son las características de los pacientes que ingresan a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por Neutropenia Febril, en la Clínica Prevenir de la ciudad de Barranquilla, periodo 2015 – 2016?

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo General.

Caracterizar a los pacientes que ingresan a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por Neutropenia Febril, en la Clínica Prevenir de la ciudad de Barranquilla, periodo 2015 – 2016.

1.1.2 Objetivos Específicos.

- Describir la distribución de acuerdo a sexo y edad.
- Determinar la distribución de acuerdo a tipo de neoplasia y severidad de la neutropenia.
- Determinar la distribución de acuerdo a tiempo desde último ciclo.
- Determinar la distribución de acuerdo a radioterapia asociada.
- Establecer distribución de valores de hemoglobina y recuento de plaquetas.

- Identificar antecedente de tratamiento antibiótico ambulatorio por episodio neutropenico febril.
- Describir la distribución de antecedente de infección fúngica.
- Clasificar la distribución de foco infeccioso y agente causal.

2. MARCO TEORICO

2.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES EN LATINOAMÉRICA

Los niños con NF presentan infecciones bacterianas, virales y fúngicas. Respecto a las infecciones bacterianas, se las considera la complicación infecciosa más frecuente y se presentan en estadios tempranos del episodio. Entre 15 y 25% de los niños con NF presentarán bacteriemia, y otro porcentaje similar infecciones bacterianas localizadas (19). Las infecciones fúngicas usualmente ocurren más tardíamente dentro de los episodios de NF, y el médico clínico debe considerarlas en un niño que permanece con neutropenia profunda y fiebre luego de al menos 72 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado. Es importante recordar que los niños con cáncer tienen también infecciones virales respiratorias y entéricas, en igual proporción que la población pediátrica inmunocompetente (20).

En las últimas dos décadas se ha observado un cambio en la epidemiología de las infecciones en pacientes con NF. Estas modificaciones han obedecido a diversos factores: nuevos tratamientos quimioterápicos, mayor intensidad y duración de la neutropenia, presión de selección creada por el uso de profilaxis antimicrobiana, mayor uso de catéteres venosos centrales (CVCs), mayor número de procedimientos invasores y mayor tiempo de internación de los pacientes (19,21).

Durante la década del '80 se reportaba un predominio de infecciones causadas por bacilos gramnegativos (p. ej.: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*). Posteriormente se observó un descenso en la frecuencia de estos patógenos y un aumento relativo de las cocáceas grampositivas, las que en la actualidad tienen una frecuencia entre 45 y 70% de acuerdo a la serie considerada (p. ej.: *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* grupo viridans) (19,21,22).

Asimismo, se pudo observar un incremento de las infecciones polimicrobianas, especialmente bacteriemias (20,23).

Debe considerarse además la emergencia de patógenos habituales pero con cambios en sus patrones de susceptibilidad a antimicrobianos, como *Enterococcus* spp resistentes a vancomicina, *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina y/o cefalosporinas de tercera generación, *S. grupo viridans* con resistencia a β -lactámicos y bacilos gramnegativos productores de β lactamasas de espectro extendido, que afectan con frecuencia a pacientes con NF (20,24).

Las infecciones fúngicas han aumentado su frecuencia durante la última década en niños con NF. Éstas se presentan como infecciones secundarias y sólo 5% lo hace en el comienzo del episodio de NF. *Candida* spp (p. ej.: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) son las prevalentes dentro de este grupo, seguido de *Aspergillus* spp (p. ej.: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*). En los últimos años se ha reportado la aparición de infecciones fúngicas emergentes resistentes a los antifúngicos de uso habitual (p. ej.: Zygomycetes) (25). En Chile, sobre 445 episodios de NF, 9% presentó diagnóstico de enfermedad fúngica invasora (EFI) donde prevalecieron especies de *Candida*. Datos de Argentina establecen que 50% de las candidemias fueron causadas por *C. albicans* y 17% por *C. parapsilosis*. En un estudio llevado a cabo en Brasil, pudo demostrarse que la mortalidad asociada a estas infecciones fue menor en niños (7,7%) que en adultos (37,4%) (20,26).

Las infecciones por virus herpes simplex (VHS) afectan la boca y/o el tracto digestivo en forma secundaria a la administración de la quimioterapia (QT) (27). Las reactivaciones de infección por citomegalovirus (CMV) son poco frecuentes en estos pacientes. Los virus respiratorios, tales como virus respiratorio sincicial (VRS), influenza (Flu), adenovirus (ADV), parainfluenza (ParaFlu) y me-

tapneumovirus humano (MPVH) afectan frecuentemente a los pacientes con NF con un patrón estacional (20).

En Colombia, el estudio de Rincón que caracteriza los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer en la Fundación Hospital de la Misericordia., entre febrero y septiembre de 2012; la enfermedad de base más frecuentemente relacionadas con los episodios de neutropenia febril fue la leucemia linfocítica aguda (LLA) con el 71%, de los 52 episodios de neutropenia estudiados, 6 se presentaron en pacientes que habían recibido la última quimioterapia más de un mes atrás, dos episodios ocurrieron en pacientes que la habían recibido 3 meses atrás, otros 2 la habían recibido hacía 4 meses, uno hacía más de 6 meses y otro hacía más de 2 años; estos dos pacientes recibían terapia antitumoral con fármacos diferentes de los quimioterapéuticos, ya que estaban en tratamiento antimicrobiano para infecciones crónicas que tenían de base. El 6,5% presentaban neutropenia grave, el 25% severa, el 9,6 moderada y el 1,9% leve. El 61,5% ingreso con trombocitopenia menor a 50.000 mm³; el hemocultivo inicial fue negativo en el 86,5%, donde los gérmenes aislados mas frecuentemente fueron el *S. aureus*, *E. coli* y la *S. pneumoniae* (17).

La prevalencia de los patógenos varía entre los países, e incluso entre los centros hospitalarios en una misma ciudad, por lo que es altamente recomendable realizar vigilancia epidemiológica en forma estricta de los microorganismos identificados y de sus patrones de susceptibilidad a antimicrobianos, para realizar una terapia empírica racional y acorde a la realidad institucional (20).

2.1.1 Categorización de riesgo al ingreso. El enfoque de diagnóstico y manejo del paciente que cursa con un episodio de NF fue uniforme hasta inicios de los años 90, basándose en una pronta hospitalización e inicio de terapia antimicrobiana empírica, de amplio espectro, cuya duración dependía de la resolución del cuadro febril y la recuperación de la médula ósea. En los últimos 10

a 15 años, distintos grupos de investigadores han trabajado para entregar a los pacientes con episodios de NF un enfoque terapéutico más racional y proporcional a la gravedad de cada uno de sus episodios. Se ha intentado definir mediante parámetros objetivos, qué factores predicen la probabilidad de estar cursando con una IBI en el contexto de un episodio de NF. Así, se han explorado factores relacionados con la patología oncológica, la presencia de co-morbilidades, el grado de compromiso medular, y aspectos relacionados con el propio episodio infeccioso. La categorización en grupos de riesgo ha permitido implementar estrategias de manejo selectivo más conservadoras para los episodios de bajo riesgo, con importantes beneficios, tanto para el paciente como para los sistemas de salud. La clave del éxito de cualquier terapia selectiva se basa en una minuciosa definición de los grupos de riesgo (20).

Se han propuesto diferentes modelos para la predicción de riesgo en niños con cáncer y episodios de NF.

Riesgo de bacteriemia, infección bacteriana significativa o invasora: Rackoff W y cols, en una serie de 115 episodios de NF demostraron que la temperatura $< 39^{\circ}\text{C}$ y el RAM > 100 céls/mm³ eran predictores de bajo riesgo de bacteriemia (29). Klaasen RJ y cols, midieron el riesgo de infección bacteriana significativa en una población de 227 episodios de NF en niños con cáncer, concluyendo que un RAM > 100 céls/mm³, radiografía de tórax normal y ausencia de co-morbilidad al ingreso, se relacionaban con *bajo riesgo* de infección bacteriana significativa (10% o menos) (30). Dos estudios identificaron cinco variables al momento de una primera consulta, que en forma independiente están asociadas a un *riesgo* significativamente *mayor de IBI*: concentración de PCR sérica > 90 mg/L, hipotensión arterial, leucemia en recaída, recuento de plaquetas < 50.000 céls/mm³ e intervalo entre el término del último ciclo de QT y el inicio de la fiebre < 7 días (31,32). La validación de estos datos mostró que el modelo creado obtuvo una sensibilidad, especificidad, valor predictor positivo y valor predictor negativo

de 92, 76, 82 y 90%, respectivamente (32). Los datos acumulativos de estos dos estudios con 710 episodios de NF, permitieron generar una base sólida para proponer el uso de este modelo de predicción, orientado a la identificación de episodios de alto y bajo riesgo de IBI (20).

Riesgo de sepsis: Se ha podido discriminar, dentro de los episodios de NF de alto riesgo de IBI, aquellos pacientes que presentan un riesgo mayor de desarrollar una sepsis. El grupo chileno realizó un estudio que propuso un modelo de predicción de riesgo de sepsis en base a: la edad de los niños (> 12 años), más las determinaciones de PCR cuantitativa (> 90 mg/L) y de IL 8 (> 300 pg/mL) al ingreso y a las 24 horas de evolución (33).

Riesgo de mortalidad: La mortalidad asociada a NF es del orden de 2 a 3% en niños, siendo mayor en los pacientes con episodios de NF de alto riesgo. En un estudio retrospectivo de 12.446 fichas clínicas de pacientes bajo 21 años de edad que evaluó datos de egreso de hospitales de Estados Unidos de América con diagnóstico de cáncer o de NF, se reportó una mortalidad de 3% y los factores de riesgo asociados a esta fueron: edad < de un año o > 12 años, tipo de cáncer (leucemia mieloide y segundo cáncer), presencia de bacteriemia o sepsis, presencia de hipotensión arterial, de neumonía o EFI (34). En el año 2007 se publicaron dos estudios prospectivos provenientes de América Latina, con el objetivo de identificar factores de riesgo asociados a mortalidad en niños con cáncer; ambos reportaron una mortalidad por NF de 2,5%. Uno de estos estudios, realizado en Argentina, identificó en una población de 714 episodios, tres factores: enfermedad de base avanzada, co-morbilidad y presencia de bacteriemia (35). El otro estudio, realizado en Chile, identificó al momento del ingreso ocho variables relacionadas con riesgo de morir durante el episodio de NF en 561 episodios analizados: recaída de leucemia, hipotensión arterial, diagnóstico de sepsis, RAN < 100 céls/mrrf, RAM < 100 céls/mrrf, nitrógeno ureico > 18 mg/dL, PCR sérica > 90 mg/L y positividad de cultivos obtenidos de un sitio estéril (20,36).

En sentido inverso, los factores relacionados con bajo riesgo de IBI en niños con NF son: predicción de la duración de la neutropenia < 7 días, ausencia de CVC, evidencia temprana de recuperación medular, enfermedad de base en remisión, ausencia de signos y/o síntomas de compromiso del SNC, temperatura < 39°C al ingreso, ausencia de dolor abdominal y buen estado general del paciente (19,20).

Así entonces diversos estudios describen como factores de riesgo de infección bacteriana invasora, sepsis y/o mortalidad en niños con NF, la edad < 12 años, leucemia, enfermedad de base en inducción, recaídas, segundo tumor, termino de ciclo de quimioterapia < 7 días, predicción de duración de la neutropenia > 7 días, temperatura axilar > 39°C, signos clínicos de sepsis, compromiso respiratorio y/o intestinal, comorbilidad asociada, RAN \leq 100 cels/mm³, RAM \leq 100 cels/mm³, plaquetas \leq 50.000 mm³, proteína C reactiva serica \geq 90 mg/L, Interleuquina 8 > 300 pg/mL, presencia de bacteriemia (37-39).

Mas allá de estos factores, no se conocen estudios publicados que describan en la población pediátrica los factores de riesgo de ingreso a UCIP en pacientes con neutropenia febril, en este aspecto solo se conoce un estudio en población adulta que reporto como factores de riesgo a la hemoglobina al ingreso \leq 7.0 gr/dl (p= 0.02) con riesgo 7.2 veces mayor; la trombocitopenia menor de 20.000 mm³ (p= 0.02) con riesgo 5.0 veces mayor; se observo tendencia estadística a las neoplasias hematológicas, y al antecedente de antibioticoterapia profiláctica ambulatoria (40).

3. MATERIALES Y METODOS

3.1 TIPO DE INVESTIGACION

Estudio descriptivo y retrospectivo; diseñado bajo los fundamentos del paradigma cuantitativo, con el objetivo de caracterizar a los pacientes que ingresan a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por Neutropenia Febril, en la Clínica Prevenir de la ciudad de Barranquilla, periodo 2015 – 2016.

3.2 POBLACION Y MUESTRA

La población corresponde a 235 pacientes (339 episodios) menores de 18 años con diagnóstico de neutropenia febril que consultaron la Clínica Prevenir de la ciudad de Barranquilla en el periodo enero de 2015 a diciembre de 2016, en estos, se presentaron un total de 66 pacientes que requirieron ingreso a UCIP, de estos e excluyeron 16 pacientes por no cumplimiento de criterios; muestra por conveniencia en 50 pacientes.

3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.3.1 Criterios inclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico neoplásico confirmado por histopatología.
- Pacientes con diagnóstico de neutropenia febril de acuerdo a las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y NICE (National Institute for health and Care Experience).

3.3.2 Criterios exclusión

- Pacientes sin tratamientos antineoplásicos.
- Pacientes con otras causas no oncológicas de neutropenia febril.
- Datos incompletos en historia clínica.

3.4 PROCEDIMIENTOS GENERALES DE LA INVESTIGACION

Una vez se diseñó el anteproyecto de investigación, este fue evaluado por parte del comité científico Unilibre y comité científico de la institución hospitalaria; esta investigación cumple con todos los parámetros en investigación biomédica establecidos por la Declaración de Helsinki y el Código de Nuremberg; de la misma manera esta se clasifica como “investigación sin riesgo” de acuerdo al artículo de la Resolución 8430 de 1993, en la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia.

3.5 TECNICAS DE RECOLECCION DE DATOS

La recolección de la información inició con búsqueda sistemática de los códigos CIE-10, una vez obtenida la información de la totalidad de la población con neutropenia febril, se verificó cuáles de estos requirieron manejo en UCIP, una vez cumplidos los criterios de inclusión, los sujetos en estudio ingresarán al estudio; los datos fueron llevados a un formulario de recolección de la información, el cual se diseñó previamente (anexo A), este incluye la relación de las variables planteadas en los objetivos; finalmente al terminar el periodo de recolección de la información, estos datos se tabularon en programa Epi-Info 7.0; los resultados incluyen métodos estadísticos descriptivos.

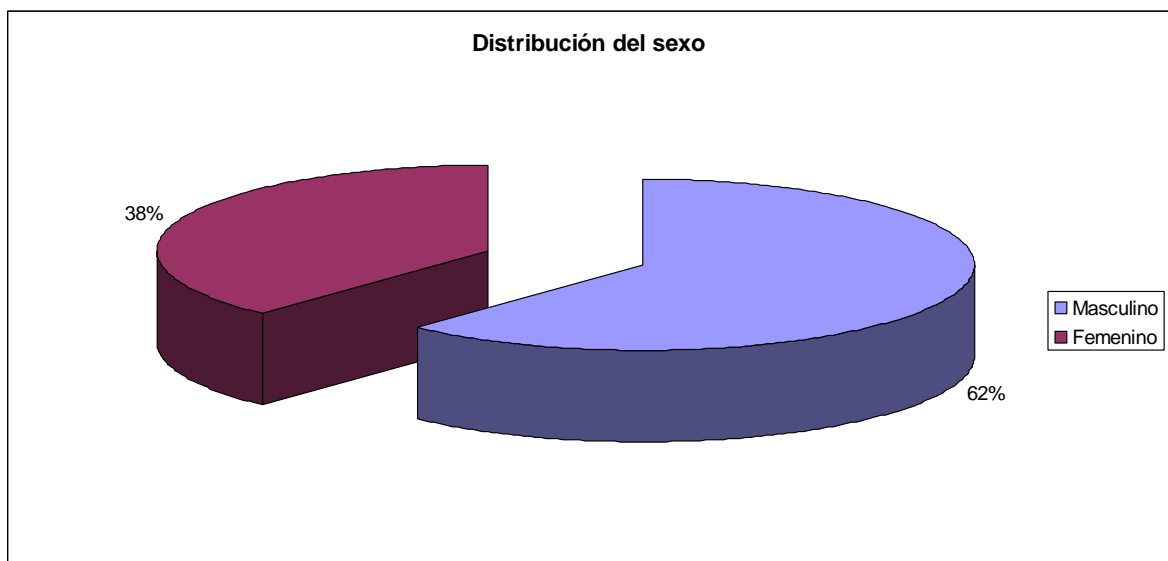
4. RESULTADOS

Tabla 1. Distribución de acuerdo al sexo.

Sexo	(No)	(%)
Masculino	31	62
Femenino	19	38
TOTAL	50	100

Fuente: Historias clínicas UCIP Clínica Prevenir.

Figura 1. Distribución de acuerdo al sexo.



Fuente: Tabla 1.

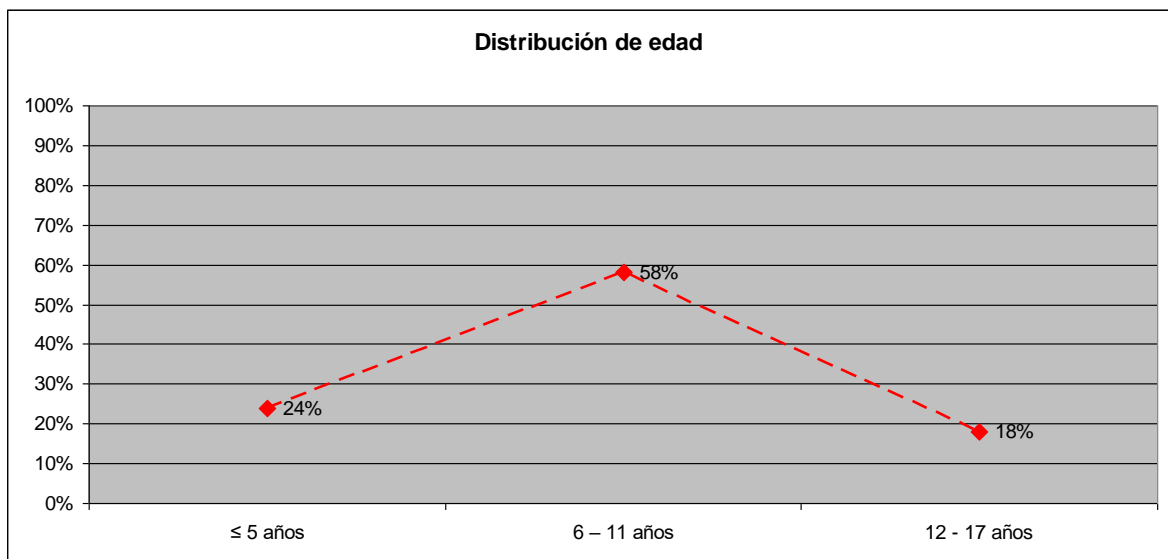
El sexo masculino mostró la mayor frecuencia con un 62%.

Tabla 2. Distribución de acuerdo a la edad.

Edad	(No)	(%)
≤ 5 años	12	24
6 – 11 años	29	58
12 - 17 años	9	18
TOTAL	50	100

Fuente: Historias clínicas UCIP Clínica Prevenir.

Figura 2. Distribución de acuerdo a la edad.



Fuente: Tabla 2.

Media edad= 7,9 ± 3,1 años.

Entre los 6 a 11 años se observó la mayor distribución de pacientes en la muestra estudiada con el 58%, le siguen los pacientes de 5 años y menos con el 24%, y por último los pacientes entre los 12 a 17 años con el 18%.

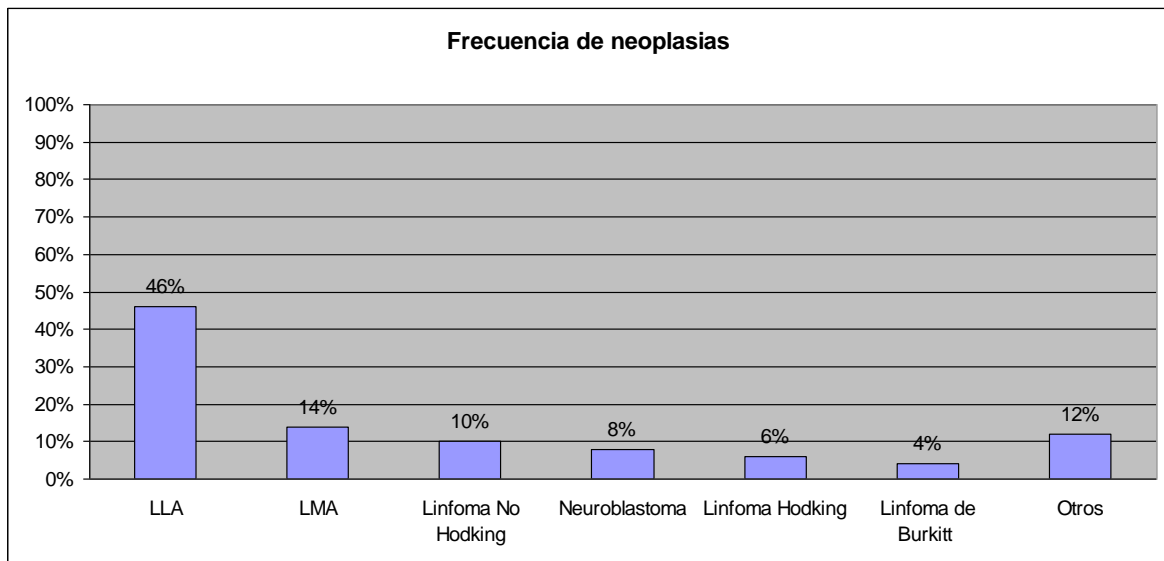
Tabla 3. Distribución de acuerdo a tipo de neoplasia.

Neoplasia	(No)	(%)
LLA	23	46
LMA	7	14
Linfoma No Hodking	5	10
Neuroblastoma	4	8
Linfoma Hodking	3	6
Linfoma de Burkitt	2	4
Otros	6	12
TOTAL	50	100

Fuente: Historias clínicas UCIP Clínica Prevenir.

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda. LMA: Leucemia Mieloide Aguda.

Figura 3. Distribución de acuerdo a tipo de neoplasia.



Fuente: Tabla 3.

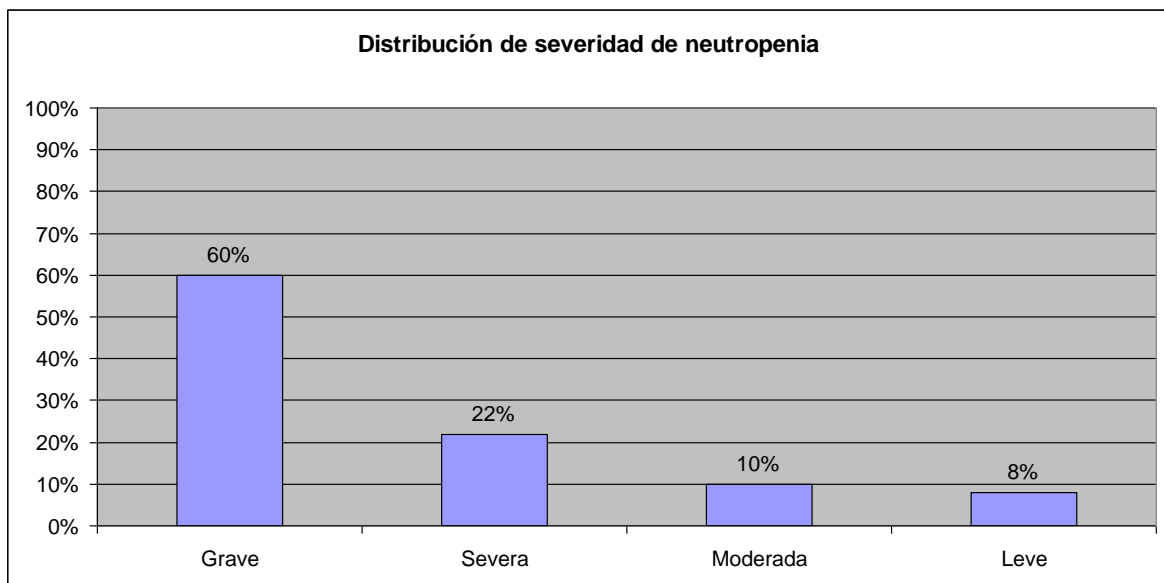
La distribución de acuerdo al tipo de neoplasia, evidenció que la Leucemia Linfoblástica Aguda, fue la neoplasia mas frecuente en pacientes con episodios de neutropenia febril ingresados a la UCIP con un 46%, le sigue en frecuencia la Leucemia Mieloide Aguda con un 14%.

Tabla 4. Distribución de acuerdo a severidad de la neutropenia.

Severidad neutropenia	(No)	(%)
Grave	30	60
Severa	11	22
Moderada	5	10
Leve	4	8
TOTAL	50	100

Fuente: Historias clínicas UCIP Clínica Prevenir.

Figura 4. Distribución de acuerdo a severidad de la neutropenia.



Fuente: Tabla 4.

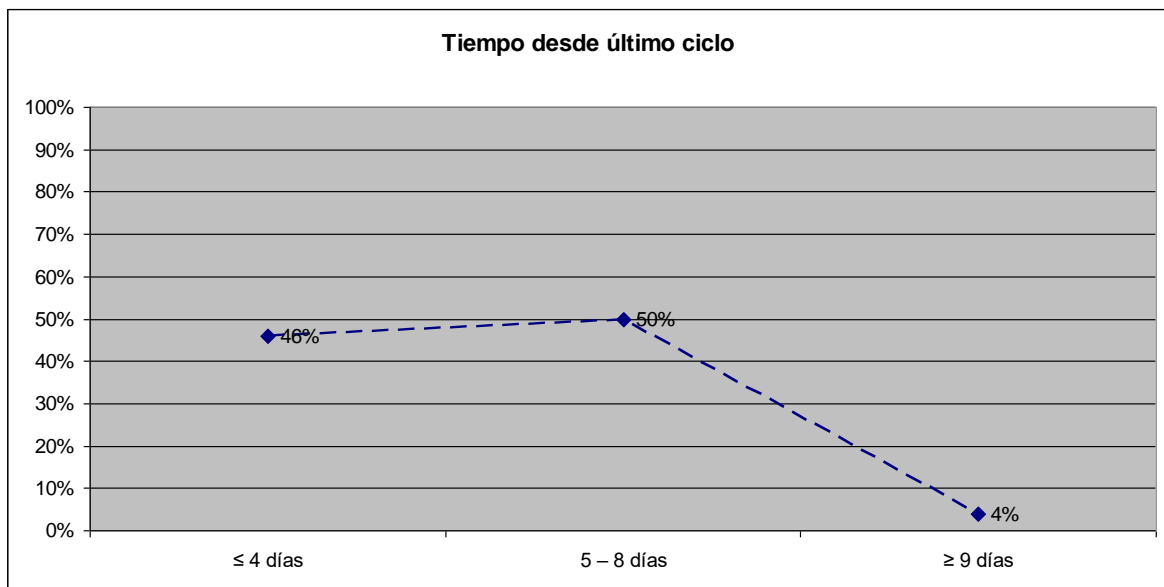
Al agrupar los datos según la severidad de la neutropenia se encontró que en la mayoría de episodios fueron de neutropenia grave (< 100 RAN) con el 60%, le sigue la neutropenia severa (< 500 RAN) 22%, neutropenia moderada (< 1000 RAN) 10% y 8% neutropenia leve (< 1500 RAN).

Tabla 5. Distribución de acuerdo a tiempo desde último ciclo.

Tiempo desde último ciclo	(No)	(%)
≤ 4 días	23	46
5 – 8 días	25	50
≥ 9 días	2	4
TOTAL	50	100

Fuente: Historias clínicas UCIP Clínica Prevenir.

Figura 5. Distribución de acuerdo a tiempo desde último ciclo.



Fuente: Tabla 5.

Media= $4,8 \pm 1,6$ días.

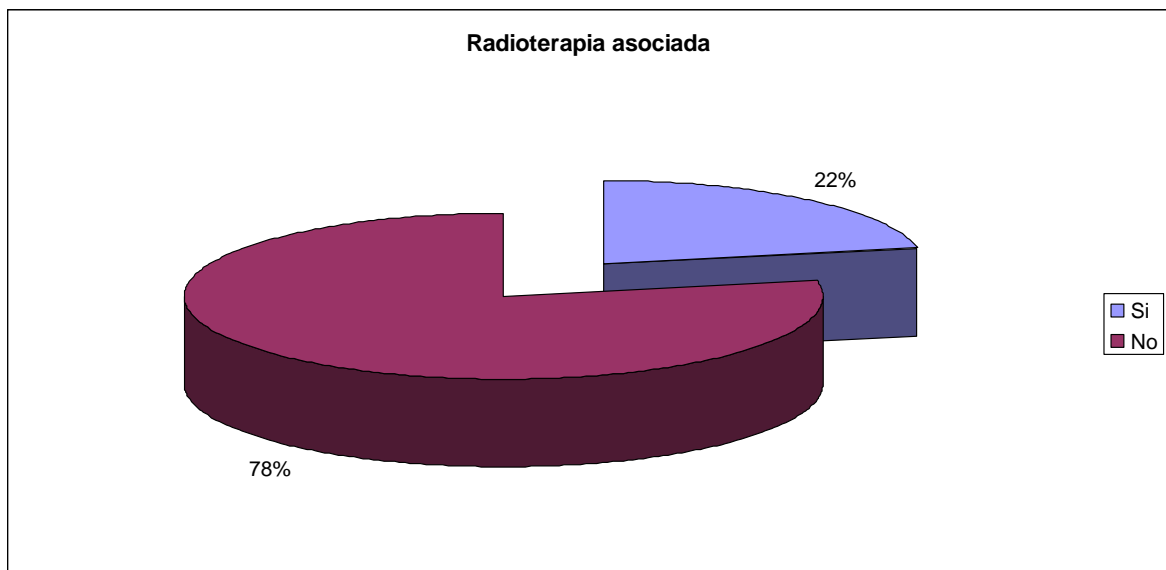
La distribución de acuerdo a tiempo transcurrido desde el último ciclo de quimioterapia hasta la consulta en el servicio de urgencias, mostró que el 50% de los pacientes el tiempo transcurrido está entre los 5 a 8 días.

Tabla 6. Distribución de acuerdo a radioterapia asociada.

Radioterapia asociada	(No)	(%)
Si	11	22
No	39	78
TOTAL	50	100

Fuente: Historias clínicas UCIP Clínica Prevenir.

Figura 6. Distribución de acuerdo a radioterapia asociada.



Fuente: Tabla 6.

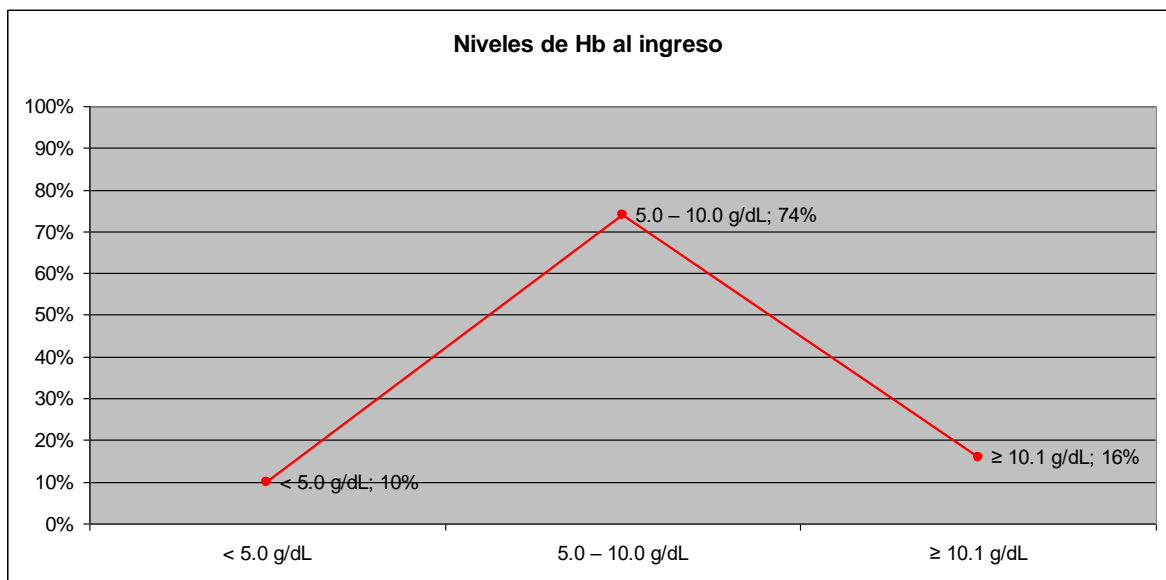
El 22% de los pacientes recibían radioterapia asociada.

Tabla 7. Distribución de acuerdo a niveles de hemoglobina (Hb).

Hemoglobina	(No)	(%)
< 5.0 g/dL	5	10
5.0 – 10.0 g/dL	37	74
≥ 10.1 g/dL	8	16
TOTAL	50	100

Fuente: Historias clínicas UCIP Clínica Prevenir.

Figura 7. Distribución de acuerdo a niveles de hemoglobina (Hb).



Fuente: Tabla 7.

Media= 8,2 ± 1,8 g/dL.

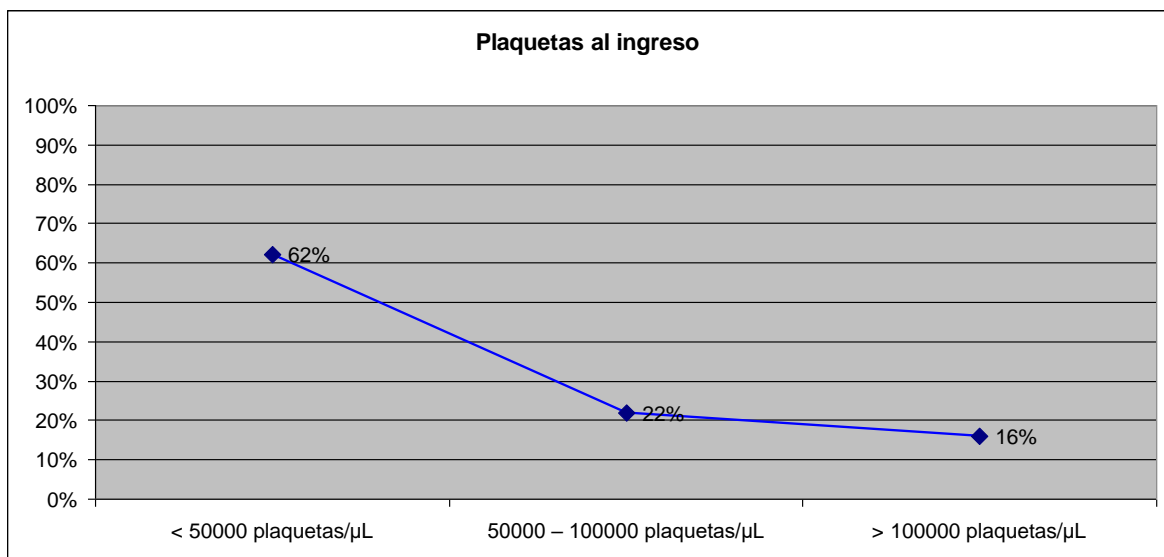
La distribución de acuerdo a niveles de hemoglobina al ingreso a la UCIP, evidenció que el 74% de los pacientes presentaron niveles entre 5.0 a 10.0 g/dL.

Tabla 8. Distribución de acuerdo a recuento de plaquetas.

Plaquetas	(No)	(%)
< 50000	31	62
50000 – 100000	11	22
> 100000	8	16
TOTAL	50	100

Fuente: Historias clínicas UCIP Clínica Prevenir.

Figura 8. Distribución de acuerdo a recuento de plaquetas.



Fuente: Tabla 8.

Media= 60630 ± 44519 plaquetas/μL.

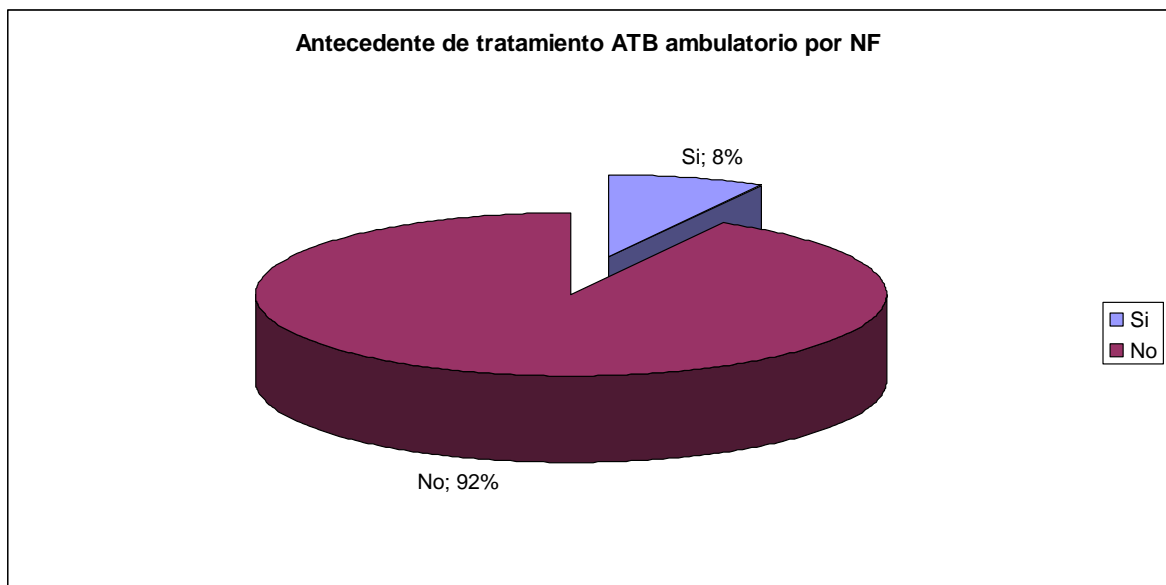
El 62% de los pacientes ingresaron con trombocitopenia menor a 50000 plaquetas/μL.

Tabla 9. Distribución de acuerdo a antecedente de tratamiento antibiótico ambulatorio por episodio neutropenico febril.

Ant. ATB ambulatorio	(No)	(%)
Si	4	8
No	46	92
TOTAL	50	100

Fuente: Historias clínicas UCIP Clínica Prevenir.

Figura 9. Distribución de acuerdo a antecedente de tratamiento antibiótico ambulatorio por episodio neutropenico febril.



Fuente: Tabla 9.

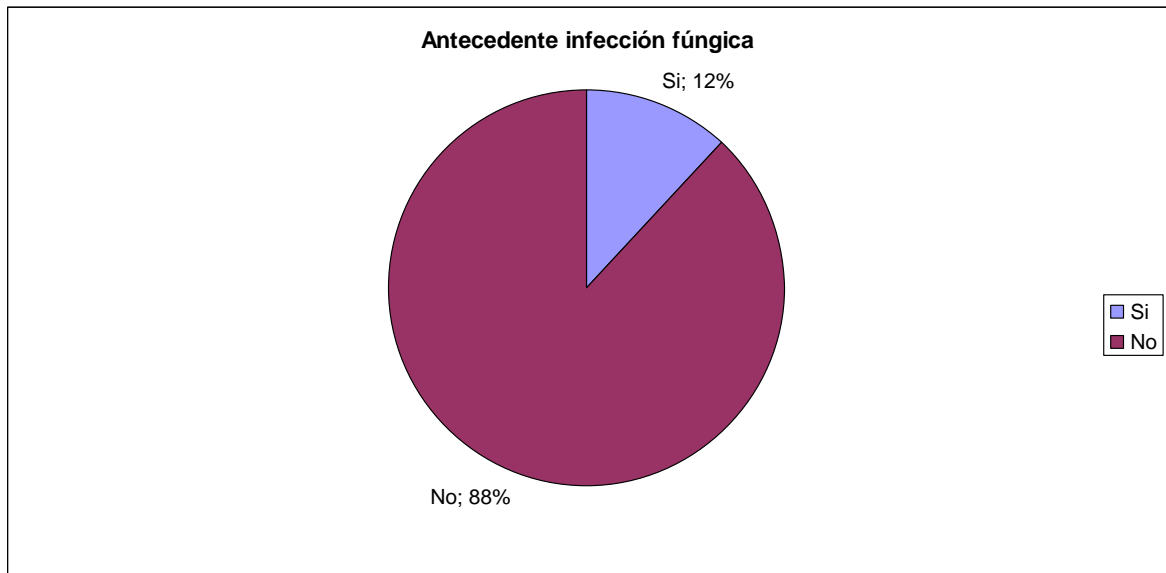
La distribución de acuerdo al antecedente de tratamiento antibiótico ambulatorio por el episodio de neutropenia febril y que posteriormente requirió ingreso a UCIP, evidenció que en el 8% se presentó este antecedente.

Tabla 10. Distribución de antecedente de infección fúngica.

Ant. Infección fúngica	(No)	(%)
Si	6	12
No	44	88
TOTAL	50	100

Fuente: Historias clínicas UCIP Clínica Prevenir.

Figura 10. Distribución de antecedente de infección fúngica.



Fuente: Tabla 10.

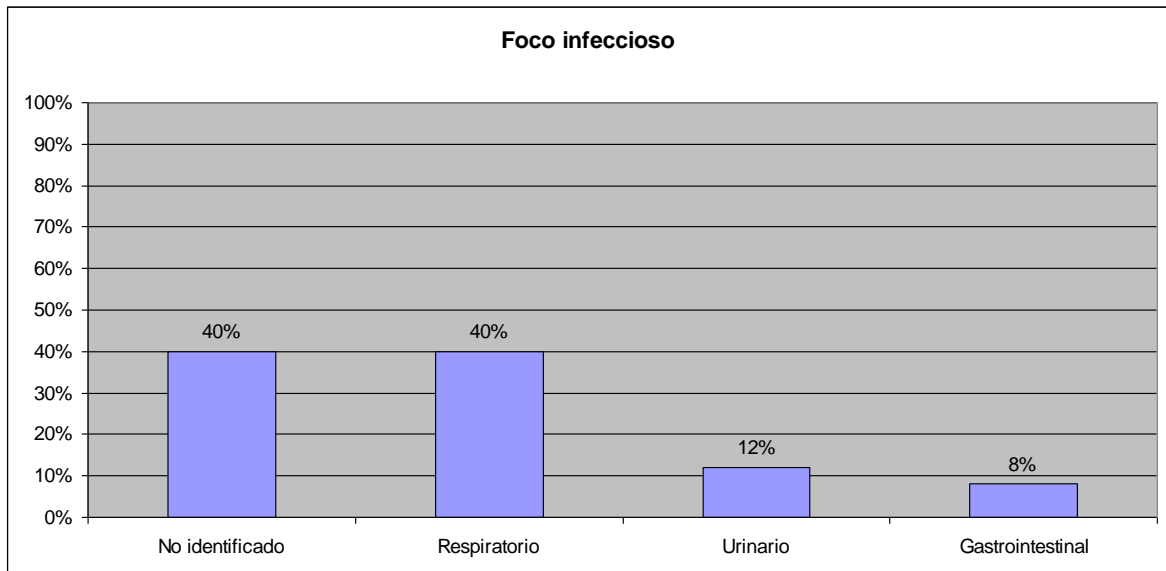
El 12% de los pacientes, mostró antecedente de infección fúngica previa al episodio de neutropenia febril.

Tabla 11. Distribución de acuerdo a foco infeccioso.

Foco infeccioso	(No)	(%)
No identificado	20	40
Respiratorio	20	40
Urinario	6	12
Gastrointestinal	4	8
TOTAL	50	100

Fuente: Historias clínicas UCIP Clínica Prevenir.

Figura 11. Distribución de acuerdo a foco infeccioso.



Fuente: Tabla 11.

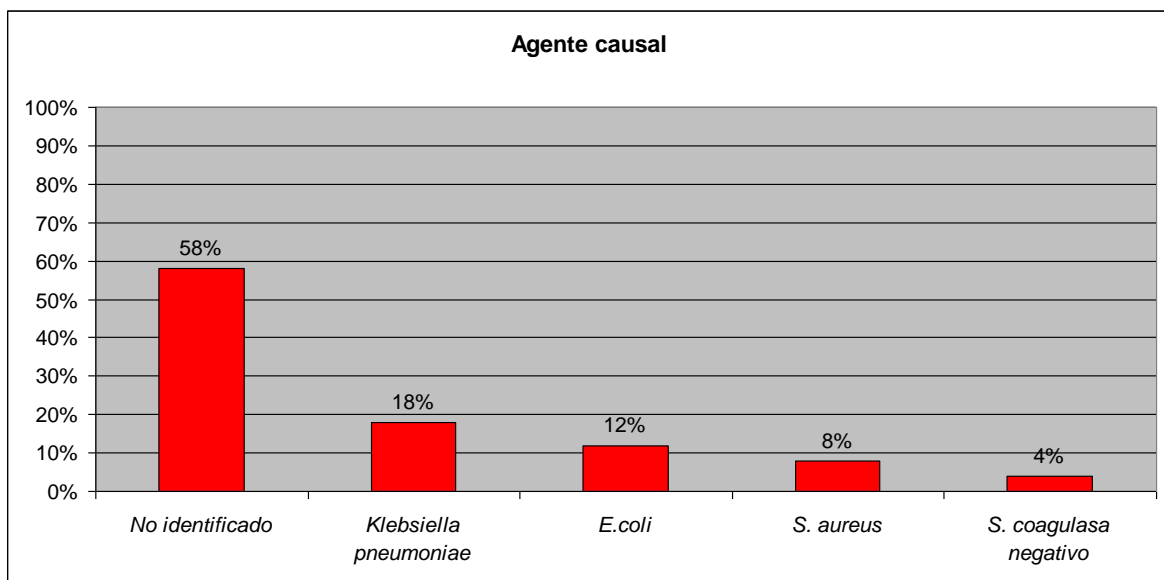
La distribución de acuerdo al foco de infección, se evidenció que en el 40% de los casos el foco no fue identificado, el foco respiratorio alcanzó el 40%, el 12% foco urinario y el 8% foco gastrointestinal.

Tabla 12. Distribución de acuerdo a agente causal.

Agente causal	(No)	(%)
No identificado	29	58
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	18
<i>E.coli</i>	6	12
<i>S. aureus</i>	4	8
<i>S. coagulasa negativo</i>	2	4
TOTAL	50	100

Fuente: Historias clínicas UCIP Clínica Prevenir.

Figura 12. Distribución de acuerdo a agente causal.



Fuente: Tabla 12.

La distribución del agente causal, evidenció que este no fue identificado en el 58% de los casos, la *Klebsiella pneumoniae* fue el agente aislado con mayor frecuencia con el 18%, le sigue la *E. coli* con el 12%, el *S. aureus* 8% y por último la *S. coagulasa negativo* en el 4%.

5. DISCUSION

La neutropenia febril en pacientes oncológicos se reconoce como una de las principales complicaciones de la quimioterapia tanto en pacientes adultos como en población pediátrica; esta influye directamente sobre la morbimortalidad, donde las infecciones se presentan en aproximadamente la mitad de los pacientes que desarrollen fiebre, aunque el foco infeccioso generalmente no es identificado. Esta investigación caracteriza un total de 50 pacientes menores de 18 años, que requirieron ingreso a la UCIP en la Clínica Prevenir de la ciudad de Barranquilla, periodo 2015 – 2016.

El sexo masculino alcanzó la mayor frecuencia en la muestra estudiada con el 62%, idéntico comportamiento a lo descrito en la ciudad de Pasto por Suárez y cols (38), similar igualmente a estudios realizados en Cartagena (39) y Bogota (17); a pesar de esta mayor frecuencia en el sexo masculino, estudios como el de Santolaya (35) en niños y el de Navarro (40) en adultos, no han demostrado asociación como factor de riesgo para desarrollo de neutropenia febril; en cuanto a la edad, la media fue de $7,9 \pm 3,1$ años, el estudio de Suárez en Pasto la media fue similar (7,1 años), lo descrito por Rincon (17) en Bogota con una media de edad de 8,5 años; para la edad autores como Phillips (16) reportan mayor gravedad de la neutropenia febril en menores de 5 años.

Las neoplasias hematológicas fueron las más frecuentes en la muestra estudiada, donde la leucemia linfoblástica aguda mostró la mayor frecuencia con el 46%, seguida por la leucemia mieloide aguda con el 14%; este comportamiento es similar al descrito en los diferentes estudios tanto nacionales (17,37,38,39), como internacionales (13,20,21), donde igualmente la leucemia linfoblástica aguda es la de mayor prevalencia con frecuencias entre el 36 al 65%. Tal como lo reportó Rincón (17) en su estudio, la neutropenia grave (< 100 RAN) mostró la mayor

frecuencia con frecuencias similares 63,5% contra el 60% en esta serie; para la severidad de la neutropenia, se esperaba una frecuencia mayor, por tratarse de pacientes que requirieron manejo en la UCIP, sin embargo esto puede explicarse por la morbimortalidad asociada, así como la identificación de factores de gravedad, mas allá de la severidad de la neutropenia.

La media de tiempo transcurrido entre el ultimo ciclo de quimioterapia, hasta la consulta en el servicio de urgencias por fiebre, fue de $4,8 \pm 1,6$ días, la literatura describe medias que van desde los 2,1 hasta los 9,3 días; en Colombia el estudio de Vizcaíno reporta una media de 8.0 días; la radioterapia asociada al esquema terapéutico se observó en el 22%, Ramphal (20) demostró un riesgo 3,6 veces mayor de neutropenia febril en pacientes en que se realizaba quimioterapia y radioterapia asociada.

En cuanto a la hemoglobina y las plaquetas al ingreso a la UCIP, la media de la Hb fue de $8,2 \pm 1,8$ g/dL y de plaquetas 60630 ± 44519 plaquetas/ μ L, donde el 62% de los pacientes ingresaron con trombocitopenia menor a 50000 plaquetas/ μ L; este comportamiento es similar al descrito en los estudios de Vizcaíno en Cartagena con media de $8,9 \pm 0,2$ g/dL (39), así mismo el estudio de Rincón en el Hospital La Misericordia de Bogota reportando que el 61,5% de los pacientes ingresan con trombocitopenia < 50000 ; se demostró entonces que un alto porcentaje de los pacientes tenían hallazgos predictores de alto riesgo de infección y muerte.

La literatura reporta al antecedente de tratamiento antibiótico ambulatorio y al antecedente de infección fúngica, como factores de riesgo para episodios graves de neutropenia febril (20,40); la metodología de esta serie no lleva a comprobar esta asociación, sin embargo este antecedente se observó en el 8 y el 12% respectivamente, factores a tener en cuenta al valorar criterios de gravedad y factores predictores.

El foco infeccioso respiratorio se identificó en el 40%, foco urinario el 12%, foco gastrointestinal 8%, no lográndose identificar el foco en el 40%, el estudio realizado en Cartagena (39), el foco se identificó en el 59%, donde el foco respiratorio fue igualmente el más identificado con el 27,86%, seguido por foco gastrointestinal 18,03%, piel 6,55%, asociado a catéter 4,91% y urinario 1,6%; el agente causal se identificó en el 42%, donde la *Klebsiella pneumoniae* fue el agente aislado con mayor frecuencia con el 18%, le sigue la *E. coli* con el 12%, el *S. aureus* 8% y por último la *S. coagulasa negativo* en el 4%; los diferentes estudios difieren entre sí, y las frecuencias de germen causal es dependiente del foco infeccioso identificado y sitio de aislamiento; por lo que son varias las guías y reportes (7,9,10,12,16) que recomiendan conocer el comportamiento microbiológico de el perfil de sensibilidad propio de cada población e institución.

Debe mencionarse por último que por tratarse de un estudio descriptivo, la calidad de la información no es óptima y está afectada por los sesgos propios de un estudio retrospectivo.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La neutropenia febril continúa siendo causa frecuente de hospitalización e ingreso a UCIP en pacientes oncológicos; el comportamiento de la población que demanda atención en la UCIP es similar a la descrita en la literatura en términos de sexo, edad, tipo de neoplasia, severidad de neutropenia, niveles de hemoglobina y plaquetas, e identificación de focos infecciosos.

La identificación de pacientes con episodios de neutropenia febril de causa infecciosa documentada microbiológica y clínicamente es igualmente similar a la descrita en la literatura, en especial a los estudios nacionales. Se recomienda realizar la evaluación de los criterios de riesgo de infección bacteriana invasora, para de esta manera ofrecer un enfoque terapéutico racional.

Por otra parte se recomienda la realización de una investigación analítica, que lleve a la identificación de factores de riesgo que se asocien al requerimiento de manejo en la UCIP, así como incluir el perfil microbiológico y de sensibilidad antibiótica en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez J. Neutropenia febril en pediatría. CCAP Precob SCP. 2011. (12)1:33-45.
2. Lane S, Kohler J. The management of febrile neutropenia. *Current Paediatrics* 2005; 15: 400-405
3. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Paya E, Guzman AM, Morales R et al. [Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia]. *Rev Chilena Infectol* 2005;22 Suppl 2:S79-113
4. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011 February 15;52(4):e56-e93
5. Jaramillo C, Valencia I, Aristizábal M. Neutropenia febril en pacientes pediátricos: un enfoque diagnóstico y terapéutico *Iatreia*, 2009; 22(3): 235-245
6. 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 medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36: 197-202.
7. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown EA, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use for antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-51.
8. Amman RA, Aebi C, Hirt A. Fever in neutropenia in children and adolescents: Evolution over time of main characteristics in a single center, 1993-2001. *Support Care Cancer*. 2004. (12):826-32
9. López P, López E. Neutropenia febril en pediatría. *Infectio* 2008;12(1):64-71.
10. Comité Nacional de Infectología Pediátrica. [Consensus on management of children with cancer, neutropenia and fever: Update 2008-2009]. *Archivos argentinos de pediatría*. 2010;108(2):e47-70.
11. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of*

- oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21 (5):v252–6.
12. Guzmán P, Ruiz J. Neutropenia febril en Pediatría: ¿qué punto de corte usar?. *Pediatría*. 2012; 45(3):195-202
 13. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer*. 1996;77(4):791-8.
 14. Bate J, Gibson F, Johnson E, Selwood K, Skinner R, Chisholm J, et al. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients (NICE Clinical Guideline CG151). *Archives of disease in childhood Education and practice edition*. 2013;98(2):73-5
 15. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51
 16. Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart L a, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC medicine*. BioMed Central Ltd; 2012 Jan;10(1):6.
 17. Rincón C. Caracterización de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer en la Fundación Hospital de la Misericordia. *Uni Nacional*. 2013; 1-71
 18. Departamento de estadística, Clínica Prevenir Bonadonna, 2016.
 19. Paganini H, Santolaya E, Álvarez M, Araña M, Arteaga R, Bonilla A et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev. chil. infectol*. 2011; 28(1):10-38.
 20. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities change of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S25-S31.
 21. Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. *Lancet* 2002; 359: 723-5

22. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1144-5
23. Laurichesse H, Romaszko JP, Nguyen LT, Souweine B, Poirier V, Guólon D. Clinical characteristics and outcome of patients with invasive pneumococcal disease Puy de Dôme France 1994-1998. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 299-308
24. Zaoutis TE, Roilides E, Chiou CC, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 723-7
25. Velasco E, Bigni R. A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 1071-8
26. Ramphal R, Grant RM, Dzolganovski B, Constantin J, Tellier R, Allen U. Herpes simplex virus in febrile neutropenic children undergoing chemotherapy for cancer: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 700-4
27. Tager FM, Zolezzi RP, Folatre BI, Navarrete CM, Rojas PJ. Respiratory virus infections in children with acute lymphoblastic leukemia and febrile neutropenia: a prospective study. *Rev Chil Infectol* 2006; 23: 118-23
28. Rackoff W, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitbart PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 919-24
29. Klaasen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. Low risk prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1012-9
30. Santolaya ME, Alvarez A, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O'Ryan M. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3415-21

31. Santolaya ME, Alvarez A, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Enríquez N. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 678-83
32. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, King A, Mosso C. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty four hours of hospitalization in children with cancer neutropenia and fever: a prospective multicenter trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 538-43
33. Basu SK, Fernández ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7958-66.
34. Paganini H, Aguirre C, Puppa G, Garbini C, Javier R G, Ensinck G. A prospective, multicentric screening system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2007; 109: 2572-9.
35. Santolaya ME, Alvarez A, Becker A, Avilés CL, Becker A, Mosso C. Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer during a febrile neutropenia episode. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 794-8
36. Rivas R. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. *Rev Hematol Mex* 2014;15 (2):207-268
37. Suárez A, Casas C, González O. Asociación entre el tiempo para iniciar la administración de los antibióticos y desenlaces en pacientes con neutropenia febril. Tesis Unimilitar Nueva Granada. 2016: 1-34
38. Suárez D, Álvarez M, Gómez J, Carrasco M, Burbano D. Caracterización clínica y de laboratorio de pacientes con neutropenia febril en un hospital pediátrico en Pasto-Colombia. *Pediatr.* 2016;49(2):48–53
39. Vizcaíno H. Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes pediátricos oncológicos con neutropenia febril. Uni de Cartagena, 2014:1-24
40. Navarro J, Sánchez W. Factores de riesgo de ingreso a UCI en pacientes con neutropenia febril, Clínica prevenir Barranquilla y Fundación Hospital Universitario Metropolitano, enero – octubre de 2011. Tesis de grado UniMetro. 2012.

ANEXOS

Anexo A. FORMULARIO DE RECOLECCION DE LA INFORMACION

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES QUE INGRESAN A UCIP POR
NEUTROPENIA FEBRIL
CLINICA PREVENIR BARRANQUILLA
2015 - 2016**

FORMULARIO DE RECOLECCION DE LA INFORMACION

Formulario_____ Fecha_____

Sexo: Masculino_____ Femenino_____ Edad: _____

Neoplasia:_____

Leucocitos_____ Neutrófilos_____

Hb:_____ Hto_____ Plaquetas_____

Tipo de quimioterapia_____

Tiempo desde último ciclo_____ Radioterapia asociada_____

Tratamiento antibiótico ambulatorio_____

Antecedente de infección fúngica_____

Proviene de hospitalización: Si___ No___ Tto ATB profiláctico: Si___ No___

Mucositis: Si___ No___

Foco infeccioso_____ Agente causal_____

Observaciones_____

Responsable:_____