

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INGRESO A UCIP EN PACIENTES
CON NEUTROPENIA FEBRIL
CLINICA PREVENIR BARRANQUILLA
ENERO – JUNIO DE 2018**

**Dr. TITO ISAAC ROBLEDO DE LA HOZ
Dr. CARLOS JOSE PARODI SALTAREN
Residentes III año de pediatría**

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

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

**UNIVERSIDAD LIBRE SECCIONAL BARRANQUILLA
POSTGRADO EN PEDIATRIA
BARRANQUILLA
2018**

TABLA DE CONTENIDO

	Págs.
RESUMEN	7
1. INTRODUCCION	8
1.1 ANTECEDENTES	8
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
1.3 JUSTIFICACION	10
1.4 OBJETIVOS	11
1.4.1 Objetivo General	11
1.4.2 Objetivos Específicos	11
2. MARCO TEORICO	12
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	29
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	32
BIBLIOGRAFIA	33
ANEXOS	36

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 tiempo desde último ciclo.	23
Tabla 5. Distribución de acuerdo a radioterapia asociada.	24
Tabla 6. Distribución de acuerdo a niveles de hemoglobina (Hb).	25
Tabla 7. Distribución de acuerdo a recuento de plaquetas.	26
Tabla 8. Distribución de acuerdo a antecedente de tratamiento antibiótico ambulatorio por episodio neutropenico febril.	27
Tabla 9. Distribución de antecedente de infección fúngica.	28

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 tiempo desde último ciclo.	23
Figura 5. Distribución de acuerdo a radioterapia asociada.	24
Figura 6. Distribución de acuerdo a niveles de hemoglobina (Hb).	25
Figura 7. Distribución de acuerdo a recuento de plaquetas.	26
Figura 8. Distribución de acuerdo a antecedente de tratamiento antibiótico ambulatorio por episodio neutropenico febril.	27
Figura 9. Distribución de antecedente de infección fúngica.	28

RESUMEN

El reconocimiento de factores de riesgo asociados al ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) en pacientes con neutropenia febril, es de gran utilidad para el pediatra y la comunidad médica en general, ya que esta orientara en la estratificación de riesgo de estos pacientes y podrá mejorar conductas terapéuticas y diagnósticas, en esta población de frecuente consulta.

Se presenta un estudio analítico retrospectivo tipo casos y controles, diseñado con el objetivo de determinar los factores de riesgo asociados a ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) en pacientes con Neutropenia Febril, en la Clínica Prevenir de la ciudad de Barranquilla, periodo enero a junio de 2018.

Se concluye que los factores de riesgo asociados a requerimiento de ingreso a UCIP en esta serie, son tiempo ≤ 4 días desde último ciclo de quimioterapia con riesgo 16.1 veces mayor y recuento de plaquetas < 50000 plaquetas/ μL con riesgo 12.3 veces mayor.

1. INTRODUCCION

1.1 ANTECEDENTES

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.

Existen diferentes estratificaciones de riesgo para pacientes con neutropenia febril, sin embargo de acuerdo a lo descrito por Phillips y cols (3), 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 mas gravemente enfermos se asocian a infecciones multiresistentes y que han recibido hospitalizaciones previas en UCIP por episodio de neutropenia febril; así entonces se deben identificar que factores se asocian con requerimiento de manejo en UCIP en pacientes con neutropenia febril; solo se conocen los resultados en estos factores en población adulta, factores identificados en la misma institución donde se plantea esta investigación, dentro de estos se mostró asociación estadísticamente significativa a la hemoglobina al ingreso ≤ 7.0 gr/dl ($p= 0.02$) con riesgo 7.2 veces mayor; de la misma manera a la trombocitopenia menor de 20.000 mm^3 ($p= 0.02$) con riesgo 5.0 veces mayor; se observo tendencia estadística a las neoplasias hematológicas, y al antecedente de antibioticoterapia

profiláctica ambulatoria (4); este mismo estudio recomendó la identificación de estos factores en población pediátrica.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

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 (2,5,6). La neutropenia febril en pediatría es la segunda causa de ingreso hospitalario en pacientes oncológicos después del ingreso para quimioterapias (6,7), 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 (8).

Cerca de la mitad de los pacientes con neutropenia febril tienen una infección establecida u oculta y alrededor de 10% a 30% tienen bacteriemia (1,9,10). 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 anormalidades en la función fagocítica u otros déficits de la respuesta inmune pueden aumentar el riesgo de infección en un huésped neutropenico (11).

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 (12).

Diferentes factores de riesgo han sido descritos en la estratificación de riesgo en pacientes con neutropenia febril, algunos en consenso (12), otros controvertidos aun (13-17); sin embargo el metaanálisis de Phillips y cols (3), sugiere la identificación de factores de riesgo asociados a ingreso a UCIP, como una estrategia para la intervención temprana de posibles complicaciones con tasas mayores de mortalidad.

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) en pacientes con Neutropenia Febril, en la Clínica Prevenir de la ciudad de Barranquilla, periodo enero a junio de 2018?

1.3 JUSTIFICACION

El reconocimiento de factores de riesgo asociados al ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) en pacientes con neutropenia febril, es de gran utilidad para el pediatra y la comunidad médica en general, ya que esta orientara en la estratificación de riesgo de estos pacientes y podrá mejorar conductas terapéuticas y diagnósticas, en esta población de frecuente consulta.

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 72 consultas en el servicio de urgencias entre los meses octubre a noviembre de 2017(18); por lo anterior se justifica la determinación de factores de riesgo para ingreso a UCIP en estos pacientes; de esta manera poder identificar tempranamente cuales pacientes tendrán mayor probabilidad de complicaciones.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo General.

Determinar los factores de riesgo asociados a ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) en pacientes con Neutropenia Febril, en la Clínica Prevenir de la ciudad de Barranquilla, periodo enero a junio de 2018.

1.4.2 Objetivos Específicos.

- Describir la distribución de acuerdo a sexo y edad.
- Determinar la distribución de acuerdo a tipo de neoplasia.
- Determinar la distribución de acuerdo a tiempo desde último ciclo de quimioterapia.
- 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.

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 metapneumovirus 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* (12).

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 predican 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 comorbilidades, 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 comorbilidad 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, comorbilidad 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.

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 (4).

3. MATERIALES Y METODOS

3.1 TIPO DE INVESTIGACION

Estudio analítico retrospectivo tipo casos y controles, diseñado bajo los fundamentos del paradigma cuantitativo, con el objetivo de determinar los factores de riesgo asociados a ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) en pacientes con Neutropenia Febril, en la Clínica Prevenir de la ciudad de Barranquilla, periodo enero a junio de 2018.

3.2 POBLACION Y MUESTRA

La población corresponde a la totalidad de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de neutropenia febril que consultaron la Clínica Prevenir de la ciudad de Barranquilla en el periodo enero de 2018 a junio de 2018; no se realizó muestreo por tratarse de muestra por conveniencia. El numero total de casos fue de 64, de estos se excluyeron un total de 8 pacientes por incompatibilidad de información y 6 pacientes porque no se logró compilar información de la totalidad de las variables, así entonces la muestra esta dada por 50 casos y 50 controles.

Grupo casos: pacientes con diagnóstico de neutropenia febril, que ingresaron a UCIP.

Grupo controles: pacientes con diagnóstico de neutropenia febril, que no ingresaron a UCIP.

3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.3.1 Criterios de 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 de 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 diseñado el anteproyecto de investigación, este fue evaluado por parte del comité científico Unilibre; 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 inicio con búsqueda sistemática de los códigos CIE-10, una vez obtenida la información de la totalidad de la población con neutropenia febril, se verificó cuales de estos requirieron manejo en UCIP, una vez cumplidos los criterios de inclusión, los sujetos en estudio ingresaron con relación 1:1, (1 caso -1 control); los datos fueron llevados a un formulario de recolección de la información, el cual fue diseñado previamente, este incluye la relación de las variables planteadas en los objetivos; finalmente al terminar el periodo de recolección de la información, estos datos fueron tabulados en programa Epi-Info 7.0; se realizó comparación de grupos, mediante prueba estadísticas (Wolf) para determinación de Odds Ratio, prueba de Chi cuadrado de asociación, la cual se considera significativa si valor de $p < 0.05$.

4. RESULTADOS

Se presentaron un total de 64 pacientes con neutropenia febril que requirieron ingreso a UCIP en el periodo estudiado, de estas se excluyeron 14 pacientes por aplicación de criterios de exclusión, quedando una muestra de 50 pacientes, seleccionándose aleatoriamente 50 controles (relación 1:1) pacientes con diagnóstico de neutropenia febril que no ingresaron a UCIP.

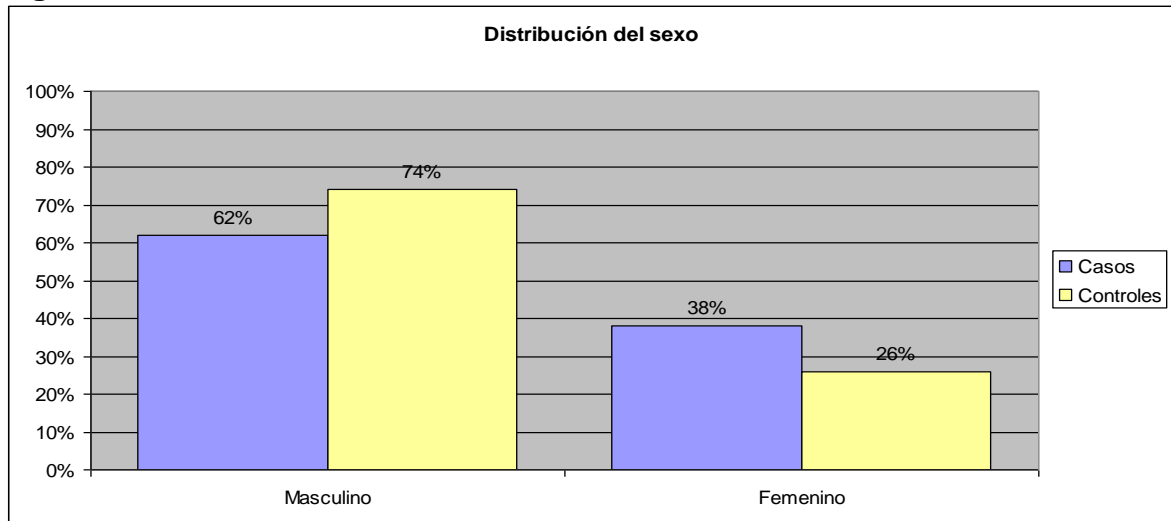
Tabla 1. Distribución de acuerdo al sexo.

SEXO	Casos		Controles		TOTAL
	No	%	No	%	No
Masculino	31	62%	37	74%	68
Femenino	19	38%	13	26%	32
TOTAL	50	100%	50	100%	100

Fuente: Historias clínicas de UCIP Clínica Prevenir.

OR= 0.58 IC= 0.25 – 1.34 Valor de p= 0.20

Figura 1. Distribución de acuerdo al sexo.



Fuente: Tabla 1.

La distribución del sexo, mostró en los dos grupos en estudio, una mayor frecuencia en pacientes de sexo masculino con un 62% en el grupo casos contra un 74% en el grupo control.

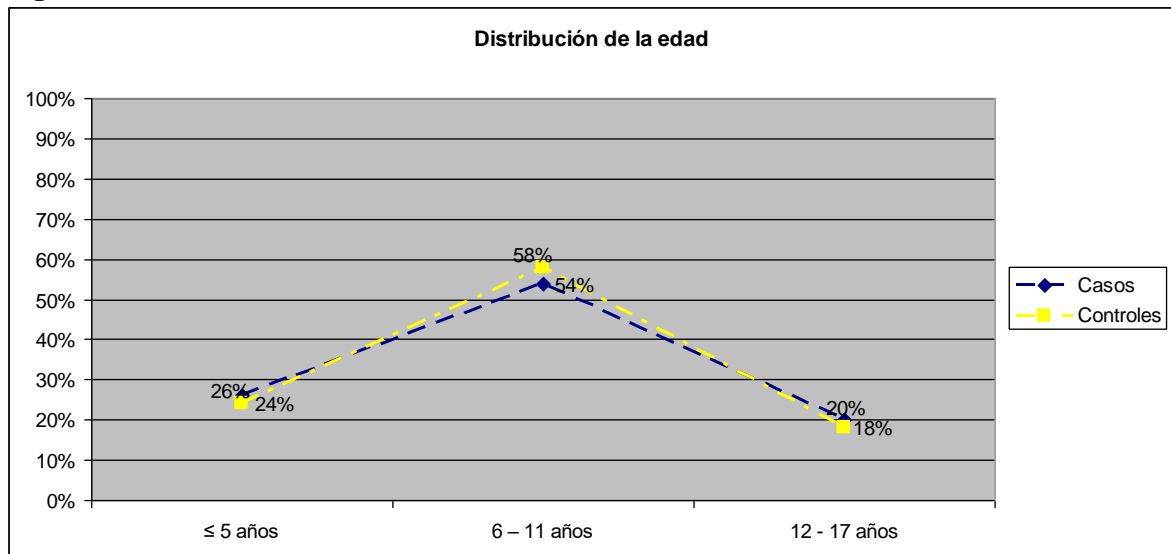
Tabla 2. Distribución de acuerdo a la edad.

EDAD	Casos		Controles		TOTAL
	No	%	No	%	No
≤ 5 años	13	26%	12	24%	25
6 – 11 años	27	54%	29	58%	56
12 - 17 años	10	20%	9	18%	19
TOTAL	50	100%	50	100%	100

Fuente: Historias clínicas de UCIP Clínica Prevenir.

OR= 1.10 IC= 0.45 – 2.70 Valor de p= 0.82

Figura 2. Distribución de acuerdo a la edad.



Fuente: Tabla 2.

Media casos= 8.1 ± 3.5 años.

Media controles= 7.9 ± 3.2 años.

Se observó mayor frecuencia de pacientes entre los 6 a 11 años tanto en los casos como en los controles con un 54% contra un 58% respectivamente.

Tabla 3. Distribución de acuerdo a tipo de neoplasia.

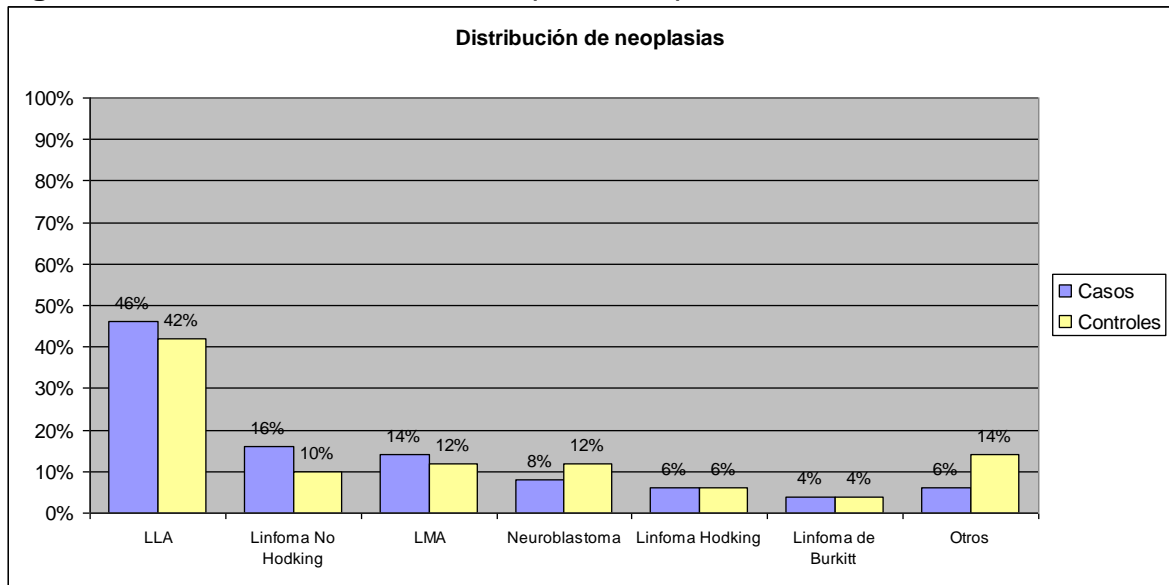
NEOPLASIA	Casos		Controles		TOTAL
	No	%	No	%	No
LLA	23	46%	21	42%	44
Linfoma No Hodking	8	16%	5	10%	13
LMA	7	14%	6	12%	13
Neuroblastoma	4	8%	6	12%	10
Linfoma Hodking	3	6%	3	6%	6
Linfoma de Burkitt	2	4%	2	4%	4
Otros	3	6%	7	14%	10
TOTAL	50	100%	50	100%	100

Fuente: Historias clínicas de UCIP Clínica Prevenir.

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

OR= 1.17 IC= 0.53 – 2.56 Valor de p= 0.69

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 los dos grupos, con un 46% en los casos frente a un 42% en los controles.

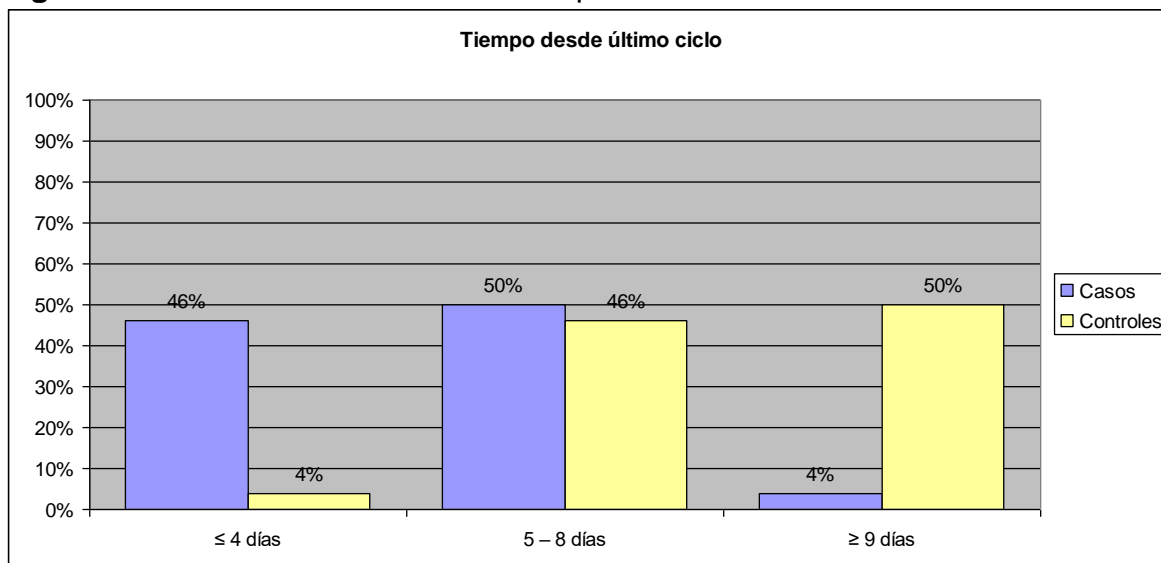
Tabla 4. Distribución de acuerdo a tiempo desde último ciclo.

TIEMPO ÚLTIMO CICLO	Casos		Controles		TOTAL
	No	%	No	%	No
≤ 4 días	23	46%	2	4%	27
5 – 8 días	25	50%	23	46%	48
≥ 9 días	2	4%	25	50%	27
TOTAL	50	100%	50	100%	100

Fuente: Historias clínicas de UCIP Clínica Prevenir.

OR= 16.1 IC= 4.1 – 66.2 Valor de p= < 0.0001

Figura 4. Distribución de acuerdo a tiempo desde último ciclo.



Fuente: Tabla 4.

Media casos= 4.8± 1.6 días.

Media controles= 8.9 ± 2.6 días.

La distribución de acuerdo a tiempo transcurrido desde el último ciclo de quimioterapia hasta la consulta en el servicio de urgencias, mostró que en los casos el 46% refieren último ciclo ≤ 4 días, en los controles el 96% mostró tiempo mayor o igual a 5 días.

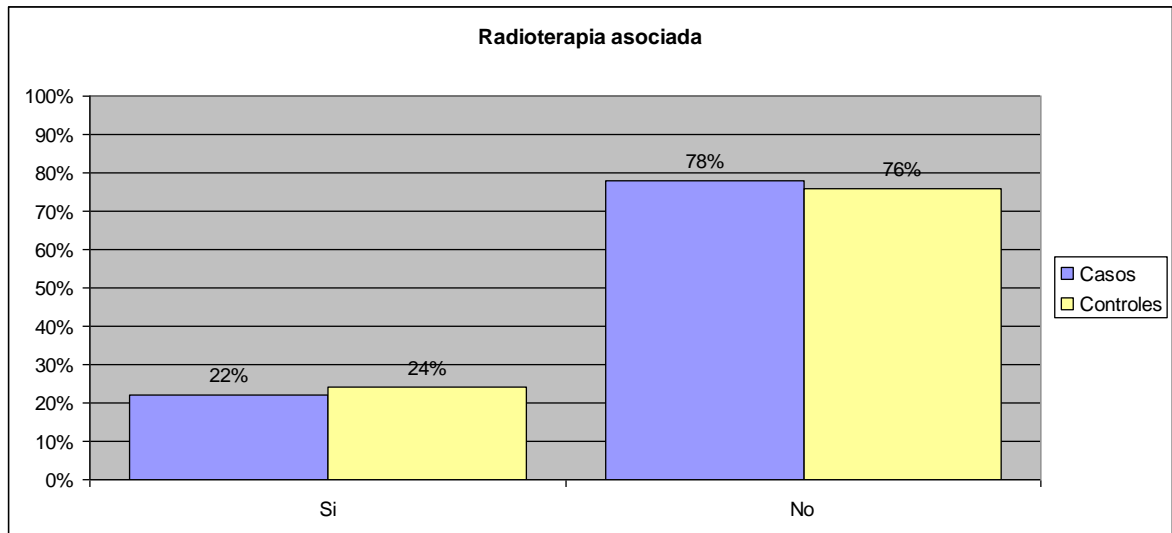
Tabla 5. Distribución de radioterapia asociada.

RADIOTERAPIA ASOCIADA	Casos		Controles		TOTAL
	No	%	No	%	No
Si	11	22%	12	24%	23
No	39	78%	38	76%	77
TOTAL	50	100%	50	100%	100

Fuente: Historias clínicas de UCIP Clínica Prevenir.

OR= 0.89 IC= 0.35 – 2.24 Valor de p= 0.81

Figura 5. Distribución de radioterapia asociada.



Fuente: Tabla 5.

El 22% de los pacientes de los casos recibían radioterapia asociada frente al 24% de los controles.

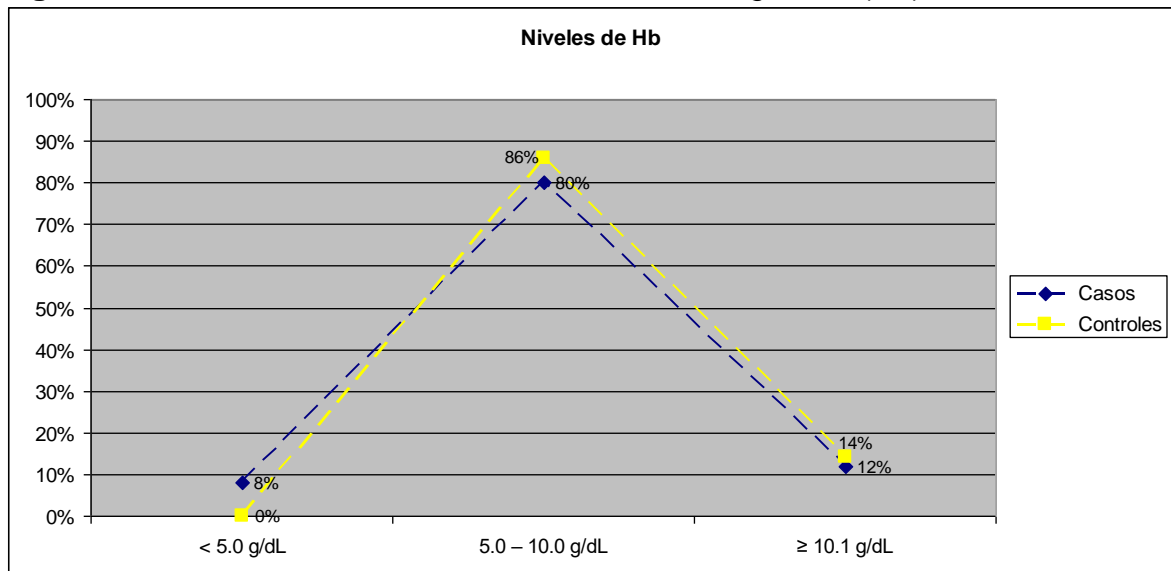
Tabla 6. Distribución de acuerdo a niveles de hemoglobina (Hb).

NIVELES DE Hb	Casos		Controles		TOTAL
	No	%	No	%	No
< 5.0 g/dL	4	8%	0	0%	4
5.0 – 10.0 g/dL	40	80%	43	86%	83
≥ 10.1 g/dL	6	12%	7	14%	13
TOTAL	50	100%	50	100%	100

Fuente: Historias clínicas de UCIP Clínica Prevenir.

OR= 9.7 IC= 0.51 – 186.5 Valor de p= 0.06

Figura 6. Distribución de acuerdo a niveles de hemoglobina (Hb).



Fuente: Tabla 6.

Media casos= 8.1 ± 1.5 g/dL.

Media controles= 8.9 ± 0.9 g/dL.

La distribución de acuerdo a niveles de hemoglobina al ingreso al servicio de urgencias, evidenció que en los casos el 80% presentaron niveles entre 5.0 a 10.0 g/dL; en los controles estos niveles los presentaron el 86% de los pacientes.

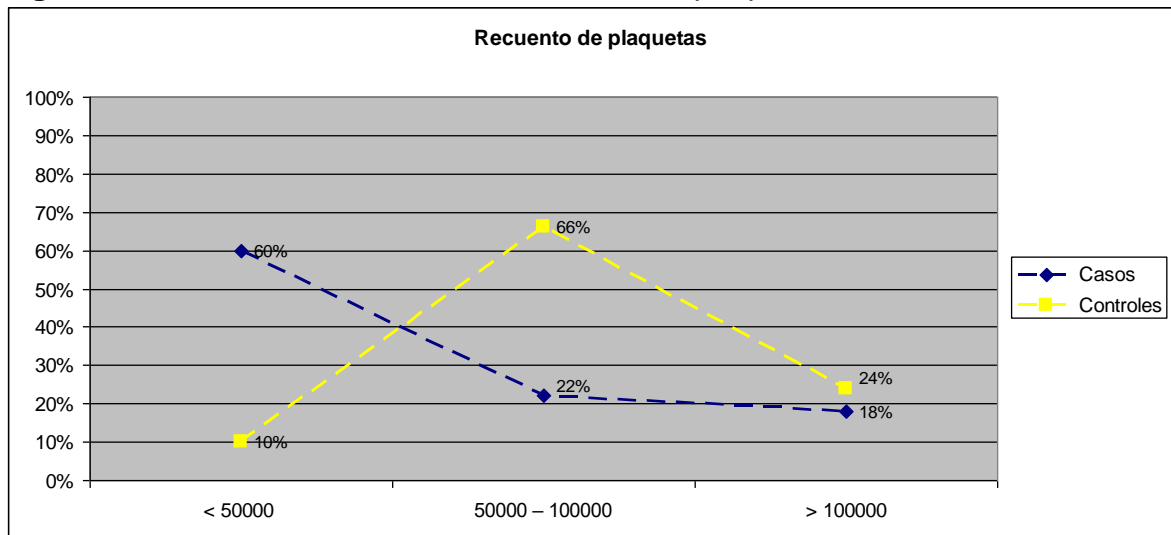
Tabla 7. Distribución de acuerdo a recuento de plaquetas.

PLAQUETAS	Casos		Controles		TOTAL
	No	%	No	%	No
< 50000	30	60%	5	10%	4
50000 – 100000	11	22%	33	66%	83
> 100000	9	18%	12	24%	13
TOTAL	50	100%	50	100%	100

Fuente: Historias clínicas de UCIP Clínica Prevenir.

OR= 12.3 IC= 4.32 – 35.0 Valor de p= < 0.0001

Figura 7. Distribución de acuerdo a recuento de plaquetas.



Fuente: Tabla 7.

Media casos= 63820 ± 40125 plaquetas/ μ L.

Media controles= 88590 ± 55458 plaquetas/ μ L.

El 60% de los casos presentaron al ingreso a la urgencia trombocitopenia menor a 50000 plaquetas/ μ L contra el 10% en los controles con esta trombocitopenia.

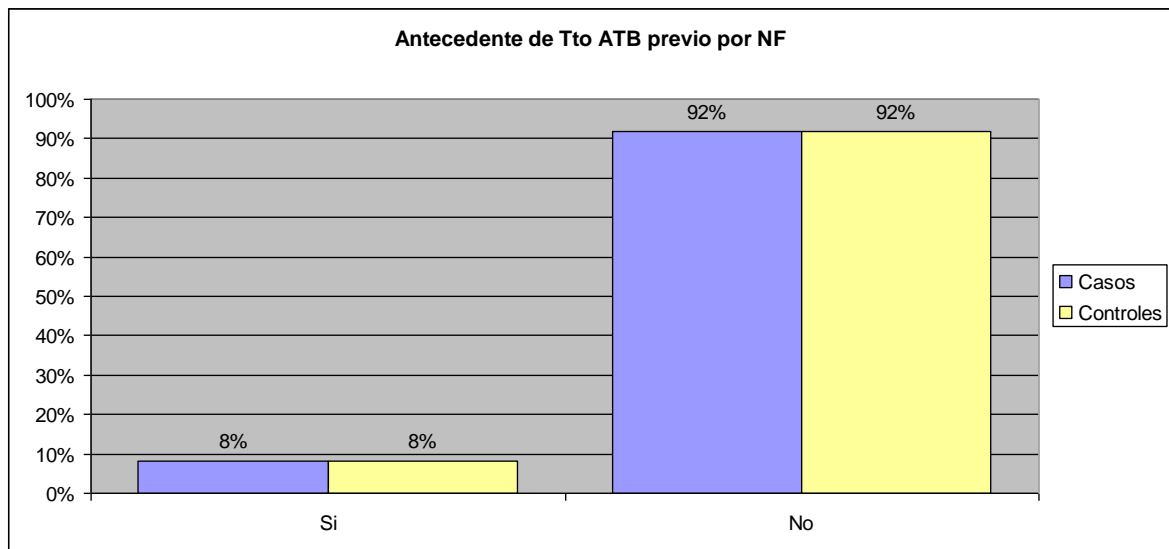
Tabla 8. Distribución de acuerdo a antecedente de tratamiento antibiótico ambulatorio por episodio neutropenico febril.

ANTECEDENTE Tto ATB	Casos		Controles		TOTAL
	No	%	No	%	No
Si	4	8%	4	8%	8
No	46	92%	46	92%	92
TOTAL	50	100%	50	100%	100

Fuente: Historias clínicas de UCIP Clínica Prevenir.

OR= 1.0 IC= 0.25 –3.92 Valor de p= 1.0

Figura 8. Distribución de acuerdo a antecedente de tratamiento antibiótico ambulatorio por episodio neutropenico febril.



Fuente: Tabla 8.

La distribución de acuerdo al antecedente de tratamiento antibiótico ambulatorio por el episodio de neutropenia febril, evidencia idéntica distribución tanto en los casos como los controles con un 8% para este antecedente.

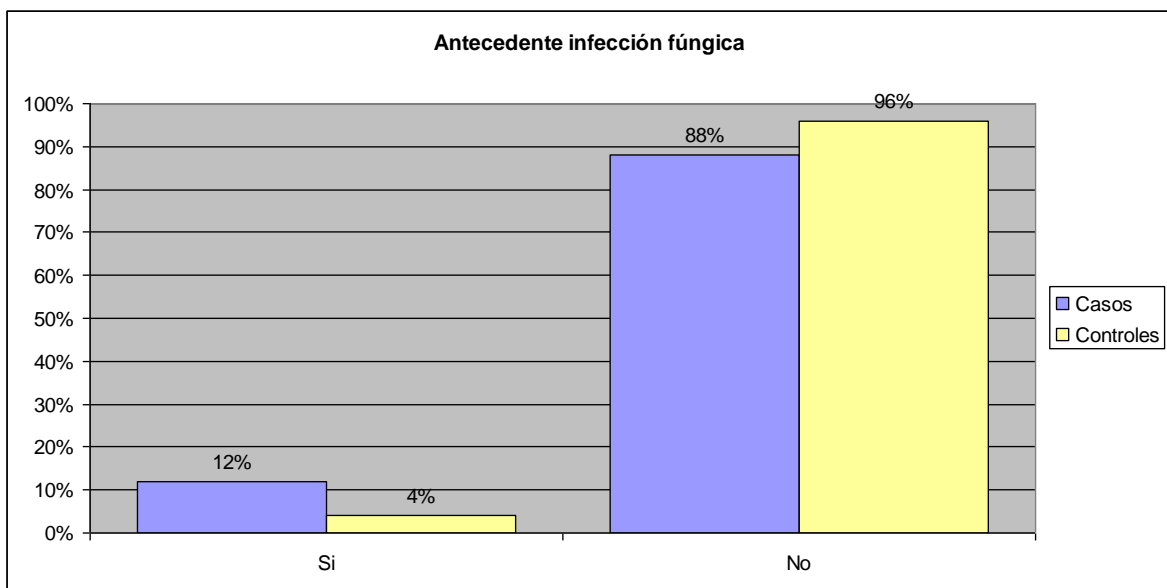
Tabla 9. Distribución de antecedente de infección fúngica.

ANTECEDENTE INFECCIÓN FUNGICA	Casos		Controles		TOTAL
	No	%	No	%	No
Si	6	12%	2	4%	8
No	44	88%	48	96%	92
TOTAL	50	100%	50	100%	100

Fuente: Historias clínicas de UCIP Clínica Prevenir.

OR= 2.83 IC= 0.62 –12.8 Valor de p= 0.16

Figura 9. Distribución de antecedente de infección fúngica.



Fuente: Tabla 9.

El 12% de los casos mostró antecedente de infección fúngica previa al episodio de neutropenia febril frente al 4% en los controles.

5. DISCUSION

El manejo de los pacientes pediátricos con cáncer y neutropenia febril (NF) requiere de su clasificación en alto o bajo riesgo de adquirir infecciones bacterianas invasoras (IBI), con el fin de implementar estrategias selectivas de tratamiento; de la misma manera la identificación de factores de riesgo que se asocian a severidad del cuadro clínico y por ende a recibir atención en unidades de cuidados intensivos, con el consecuente aumento de riesgo de morbimortalidad. La muestra esta compuesta por 100 pacientes, de los cuales los casos están compuestos por 50 son pacientes con diagnóstico de neutropenia febril que requirieron ingreso a UCIP y 50 controles con diagnóstico de neutropenia febril que no requirieron ingreso a UCIP.

Las características inherentes al paciente, evidenciaron que tanto en los casos como los controles se observó mayor prevalencia en el sexo masculino, sin mostrarse diferencias estadísticamente significativas, este comportamiento del sexo es similar al descrito por p Suárez y cols (38), similar igualmente a estudios realizados en Cartagena (39) y Bogota (12); la edad media de los casos fue de 8.1 ± 3.5 años versus 7.9 ± 3.2 años en los controles, sin diferencias significativas (OR= 1.10 IC= 0.45 – 2.70 p= 0.82); Santolaya y cols (33) describieron a la edad > 12 años como factor de riesgo para sepsis e igualmente se relaciona a mayor mortalidad junto a los pacientes < de 1 año (34); Phillips y cols (3) reportan mayor gravedad de la neutropenia febril en menores de 5 años, comportamiento que difiere a lo arrojado en esta investigación, donde no se evidenciaron mayores diferencias.

Las neoplasias hematológicas fueron las más frecuentes en los casos y en los controles, siendo la leucemia linfoblástica aguda la de mayor prevalencia con el 46% en los casos y el 42% en los controles; este comportamiento no difiere de lo descrito en la literatura nacional (12,33,38,39) y la literatura internacional

(15,16,24,27); no se evidenciaron diferencias significativas en cuanto al tipo de neoplasia, las leucemias han sido descritas por Paganini y cols (35) y Rivas y cols (37), como neoplasias con mayor riesgo de desarrollara neutropenia febril grave y con un aumento en la morbimortalidad, comportamiento que no fue demostrado en esta investigación.

De Naurois (14) y Lucas y cols (4) reportan como indicador de riesgo de neutropenia grave a aquellos pacientes con tiempo menor o igual a 4 días desde último ciclo de quimioterapia, independientemente del agente quimioterapéutico, este comportamiento quedo demostrado en esta serie, demostrándose que aquellos con tiempo ≤ 4 días desde último ciclo mayor riesgo de ingreso a UCIP (OR= 16.1 IC= 4.1 – 66.2 $p = < 0.0001$). La radioterapia asociada al esquema terapéutico no mostró diferencias significativas ($p=0.81$); Ramphal y cols ha descrito riesgo 3,6 veces mayor de neutropenia febril en pacientes en que se realiza quimioterapia y radioterapia asociada (21).

Los niveles de hemoglobina (Hb) al ingreso al servicio de urgencias, evidenciaron en los casos una media de 8.1 ± 1.5 g/dL contra los controles 8.9 ± 0.9 g/dL, se evidenció una tendencia estadística ($p= 0.06$) para mayor riesgo de ingreso a UCIP en pacientes con Hb < 5.0 g/dL, Rackoff y cols (29) y Klaasen (30) demuestran una asociación estadísticamente significativa con niveles de Hb < 7.0 g/dL con riesgo de infección bacteriana grave. En cuanto al recuento de plaquetas la media de los casos fue de 63820 ± 40125 plaquetas/ μ L contra los controles 88590 ± 55458 plaquetas/ μ L, mostrándose deferencias estadísticamente significativas para plaquetas < 50000 plaquetas/ μ L (OR= 12.3 IC= 4.32 – 35.0 $p = < 0.0001$), comportamiento similar al descrito por Santolaya y cols, quienes demuestran asociación de la trombocitopenia < 50000 plaquetas/ μ L con neutropenia febril grave y con indicador de riesgo de mortalidad.

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 (21,30); en esta serie este antecedente se observó con mayor frecuencia en los casos, sin embargo no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas, con valor de p de 1.0 y 0.16 para antecedente de tratamiento antibiótico ambulatorio y antecedente de infección fúngica respectivamente.

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 nacional e internacional; los factores de riesgo asociados a requerimiento de ingreso a UCIP en esta serie, son tiempo ≤ 4 días desde último ciclo de quimioterapia con riesgo 16.1 veces mayor y recuento de plaquetas < 50000 plaquetas/ μL con riesgo 12.3 veces mayor.

Los niveles de hemoglobina menores de 5 g/dL mostraron una tendencia estadística, sin embargo tal como sucede con el antecedente de tratamiento antibiótico ambulatorio por episodio neutropénico febril y el antecedente de infección fúngica, a pesar de mostrar mayor frecuencia en los casos, el tamaño de la muestra no permitió determinar la posible asociación.

Se recomienda la ampliación de la muestra de esta investigación, que lleve a dar un mayor poder estadístico a los resultados, donde además se pueda incluir la asociación con los diferentes focos infecciosos, el perfil etiológico y el patrón de sensibilidad.

Por otra parte esta investigación es la piedra angular para la realización de una escala de riesgo propia de la institución, la cual brinde pautas y oriente que pacientes deben ser clasificados como de alto riesgo y recibir atención en la UCIP.

BIBLIOGRAFIA

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. 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.
4. Navarro J, Sanchez 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.
5. 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
6. 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
7. Jaramillo C, Valencia I, Aristizábal M. Neutropenia febril en pacientes pediátricos: un enfoque diagnóstico y terapéutico latreia, 2009; 22(3): 235-245
8. 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.
9. Hughes WT, Armstron 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.
10. 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

11. López P, López E. Neutropenia febril en pediatría. *Infectio* 2008;12(1):64-71.
12. Rincón C. Caracterización de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer en la Fundación Hospital de la Misericordia. *Uni Nacional*. 2013; 1-71
13. 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.
14. 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.
15. Guzmán P, Ruiz J. Neutropenia febril en Pediatría: ¿qué punto de corte usar?. *Pediatría*. 2012; 45(3):195-202
16. 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.
17. 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
18. Departamento de estadística, Clínica Prevenir Bonadonna, 2017.
19. 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
20. 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.
21. 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.

22. Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. *Lancet* 2002; 359: 723-5
23. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1144-5
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. Rackoff W, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 919-24
30. 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
31. 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 cáncer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3415-21

32. 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

33. 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

34. 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.

35. 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.

36. 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

37. Rivas R. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. *Rev Hematol Mex* 2014;15 (2):207-268

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

Anexo A. Formulario de recolección de la información.

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INGRESO A UCIP EN PACIENTES
CON NEUTROPENIA FEBRIL
CLINICA PREVENIR BARRANQUILLA
ENERO – JUNIO DE 2018**

Formulario _____ Grupo _____ 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: _____