

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
HOSPITAL INFANTIL MANUEL DE JESUS RIVERA



Tesis para optar al Título de Especialista en Pediatría

Características clínicas y microbiológicas en pacientes hemato-oncológicos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el período del 01 de Enero al 31 de Diciembre del año 2014.

Autor

Dra. Tatiana Molina Sánchez

Médico General

Tutora

Dra. Patricia Calderón Sotelo

Hemato-oncóloga Pediatra

Managua, Mayo 2015

## INDICE

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
RESUMEN	iii
I.INTRODUCCION	pág.1
ANTECEDENTES	pág. 2
JUSTIFICACIÓN	pág. 6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	pág. 7
OBJETIVOS	pág. 8
MARCO TEORICO	pág. 9
DISEÑO METODOLÓGICO	pág. 32
RESULTADOS	pág. 36
DISCUSION	pág. 40
CONCLUSIONES	pág. 45
RECOMENDACIONES	pág. 46
BIBLIOGRAFIA	pág. 47
ANEXOS	

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a mis abuelos, José María Sánchez y Matilde García de Sánchez, los cuales con sus sacrificios, abnegaciones y ejemplo han logrado mi formación moral e intelectual.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por haberme permitido llegar a la culminación de mis más caros anhelos.

A mis profesores, que con paciencia han derramado sobre mí sus inagotables fuentes de sabiduría, en especial a mis tutoras.

A mis compañeros, en especial a la Dra. Karla Membreño y al Dr. Fabio Tellez, por su apoyo incondicional en la realización de este trabajo.

A la Licenciada Indira Trujillo por su invaluable cooperación.

A la niñez nicaragüense por permitirme aprender de ellos.

## RESUMEN

Las complicaciones infecciosas representan la causa más importante de morbimortalidad en los niños con cáncer, quienes presentan neutropenia tanto espontánea por su enfermedad de base como secundaria a quimioterapia.

Se trata de un estudio descriptivo, cuyo objetivo fue identificar características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas en pacientes hemato-oncológicos del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, permitiendo valorar el impacto de esta entidad en nuestro centro, en el período de enero 2014 a diciembre 2014.

Se revisaron 76 expedientes con una ficha de recolección de información previamente elaborada, los resultados se muestran en tablas y gráficos.

Los resultados muestran que en la población estudiada predominaron pacientes masculinos en un 63.2%, entre las edades de 9 a 14 años, procedentes de Managua (28.9%) y Matagalpa (10.5%), el 36.8% con un estado nutricional adecuado.

La mayoría de pacientes ingresados presentaron leucemia linfoblástica aguda (35.5%) y leucemia mieloide aguda (17.1%) como patología oncológica de base, seguido de los tumores sólidos, el 73.6% recibieron quimioterapia. Se identificó en el 92% de los pacientes estudiados el foco infeccioso, siendo piel y mucosas con un 30% la principal puerta de entrada. Los eventos infecciosos de tipo nosocomial corresponden al 47.4%. La terapia antimicrobiana empírica no fue adecuada en el 55.3%.

Predominaron los gérmenes gram negativos, *E. coli* (21.1%) y *Pseudomona spp.* (15.8%), susceptibles en un 100% a colistin y tigeciclina, y en un 83% a quinolonas y carbapénemicos.

Se realizó rotación de antibioticoterapia en la mayoría de pacientes, siendo el esquema más utilizado Carbapenem y Vancomicina más Antimicótico. Las complicaciones infectológicas predominan como principal causa de morbimortalidad en la investigación realizada; se describe el alta como condición de egreso del 88.2%, de todos estos el 94.1% recibió tratamiento empírico adecuado.

Se recomienda fortalecer el sistema de vigilancia infectológica en el departamento de Hemato-Oncología, así como garantizar la toma permanente de hemocultivos.

*“Todas las personas mayores fueron al principio niños. (Aunque pocas de ellas lo recuerdan).”*

*El Principito*

## I. INTRODUCCION

Las complicaciones infecciosas representan la causa más importante de morbimortalidad en los niños con cáncer, quienes presentan neutropenia tanto espontánea por su enfermedad de base como secundaria a quimioterapia. Las infecciones en estos pacientes pueden no revelar signos clínicos y ser de evolución rápida y fulminante. Dado el uso frecuente de antimicrobianos en este grupo de pacientes, se ha observado también un incremento en el espectro de resistencia que exhiben los microorganismos implicados, lo que puede conducir a errores en la instauración de un tratamiento y consiguientes fallas terapéuticas

El Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera es el hospital de referencia nacional para estos pacientes, atiende en su mayoría a pacientes en estado inmunocomprometido, por lo que es común encontrar en ellos infecciones graves causadas por microorganismos que, en algunos casos, pueden llegar a presentar resistencia a uno o a varios antibióticos.<sup>3,11</sup> En el año 2014 se observó una tasa de infecciones asociadas a la atención sanitaria del 3% en el departamento de Hemato-Oncología, siendo la piel y mucosas el principal sitio de infección. En el hospital, la aparición de cepas resistentes puede deberse a diferentes razones: inadecuada higiene de las manos o contaminación ambiental, a través de algún mecanismo de transferencia genética de algún microorganismo, cuando un paciente infectado con un patógeno resistente es ingresado al hospital desde otro centro de salud, o por uso indiscriminado de los antimicrobianos.<sup>12</sup>

La resistencia de las bacterias a los antibióticos dificulta el tratamiento, encarece los costos e incrementa la morbilidad y la mortalidad de los enfermos afectados.<sup>13</sup> El objetivo de este estudio fue identificar características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas en pacientes hemato-oncológicos del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, permitiendo valorar el impacto de esta entidad en nuestro centro.

## II. ANTECEDENTES

El espectro bacteriológico de los pacientes oncológicos con neutropenia febril ha cambiado durante las últimas décadas, condicionando que la asociación entre el huésped inmunocomprometido, el ambiente hospitalario y el patógeno nosocomial, no sea la misma que hace algunos años. Esta variación en las tendencias a nivel mundial y local puede ser atribuida a diversas variables como la evolución de los tratamientos quimioterápicos, creciente uso de catéteres venosos centrales (CVC) y tratamientos inmunológicos, mayor número de pacientes post- trasplantados, comorbilidades más prevalentes en pacientes oncológicos, uso de factor estimulante de colonias, gérmenes emergentes con diverso patrón de resistencia, desarrollo de nuevos antimicrobianos, entre otros. Afortunadamente este cambio ha ido de la mano con mejores técnicas microbiológicas para detectar patógenos y sus respectivos patrones de susceptibilidad a través de hemocultivos más sensibles y antibiogramas más explícitos<sup>21</sup>, una mayor comprensión de los mecanismos de resistencia y la introducción de nuevos y más potentes antimicrobianos.

Para unificar criterios e investigar sobre las actitudes terapéuticas más adecuadas se creó en 1973 un subgrupo dentro de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer: EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group) destinado a investigar sobre el tratamiento antibiótico óptimo inicial mediante la realización de estudios multicéntricos. Este grupo más tarde cambiaría de nombre denominándose EORTC Antimicrobial Therapy Cooperative Group, formando parte de él centros de la mayoría de los países europeos. En EEUU, los estudios de mayor relevancia son los procedentes del MSKCC. A través de ellos, se ha observado que el patrón de gérmenes responsables de infección ha variado con el tiempo: hasta finales de los setenta las bacteriemias



por gram negativos representaban 2/3 partes del total y el resto eran causadas por gram positivos; en la década de los ochenta la incidencia de infecciones por gram positivos aumentó en un 30%, disminuyendo en proporción similar la debida a gram negativos.<sup>10</sup>

Bodey y colaboradores realizaron el primer estudio, Relaciones cuantitativas entre leucocitos circulantes e infección en pacientes con leucemia, en el Texas Medical Center, en el año 1966 establecieron que cuando un enfermo oncológico tenía bajo número de neutrófilos circulantes, aumentaba en forma significativa la incidencia de infecciones graves, incluidas las bacteremias. De este trabajo surge el concepto de neutropenia febril; pero fue hasta la década de los 70 cuando se realizaron estudios basados en hemocultivos, predominando las bacterias gram negativas.

Schimpff y col. En su estudio Terapia empírica con carbenicilina y gentamicina en pacientes febriles con cáncer y granulocitopenia, en Baltimore, Estados Unidos en 1971, fueron los primeros en proponer el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro en todo paciente neutropénico con fiebre. La mortalidad de las sepsis por gram negativos pasó, gracias a esta actuación terapéutica, de un 90% a un 10%, la mortalidad actual global de los episodios de fiebre y neutropenia es de un 5%.<sup>17</sup>

Cheguirian y colaboradores, realizaron un estudio en el Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba, Argentina sobre la prevalencia de microorganismo causantes de bacteremias y fungemias en pacientes oncológicos pediátricos de enero de del 2006 a Abril del 2007, cuyo objetivo fue conocer la distribución y frecuencia de los microorganismos causantes, así como describir sus patrones de sensibilidad a los antimicrobianos. Se estudiaron 59 episodios de bacteremias y fungemias. Del total de los aislamientos recuperados, el 45.8% fueron bacilos gram negativos, el 35.6% cocos gram positivos y el 18.6% levaduras. La distribución global de los microorganismos mas prevalentes fueron: *Klebsiella spp* 15.3%, *S. aureus* 11.9%, *Candida parapsilosis* 11.9%, *Stafilococos coagulasa* negativos 10.2% y *P. aeruginosa* 6.8%. El 41.2% de las enterobacterias aisladas presento

un fenotipo compatible con la presencia de beta lactamasa de espectro extendido y el 20% de los bacilos gram negativos no fermentadores presento multiresistencia a los antibióticos ensayados. Se concluyó que los microorganismos más prevalentes en la población estudiada fueron los bacilos gram negativos; dentro de este grupo las enterobacterias fueron las que presentaron mayor porcentaje de resistencia a los antibióticos empleados.<sup>6</sup>

Trujillo M, en su estudio, Caracterización de los pacientes pediátricos oncológicos con neutropenia severa febril en el Hospital Universitario de Santander, Colombia en el período de enero 2007 a enero 2008 describe 35 episodios de neutropenia febril, de los cuales el 65.7% masculinos, con una edad promedio de 5 años. El diagnóstico oncológico más frecuente fue la leucemia linfocítica aguda, los gérmenes aislados más comunes fueron *K. pneumoniae* y *S. aureus*. Se encontró foco de infección en el 88.6% de los episodios, predominando el foco gastrointestinal. La terapia empírica más utilizada fue la oxacilina y amikacina, con una necesidad de rotación antimicrobiana del 40%.<sup>28</sup>

Rodríguez Y y colaboradores en su estudio acerca de las Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer, en el Hospital Infantil de México en el período comprendido entre Enero a Abril del año 2012. Se analizaron 104 eventos infecciosos en 56 pacientes. La distribución por tipo de neoplasia fue: 50.9% neoplasias hematológicas y 49.1% tumores sólidos. En 70 eventos se documentó neutropenia, 55 se catalogaron como fiebre sin foco infeccioso evidente. Treinta y tres eventos infecciosos fueron clasificados como nosocomiales. Se documentaron 7 bacteriemias, las bacterias más frecuentemente aisladas fueron cocos Gram positivos en 54.5%. En la mayoría de los episodios la etiología permanece desconocida a pesar de la disponibilidad de herramientas diagnósticas.<sup>19</sup>

Rodríguez R y colaboradores, en su estudio Etiología bacteriana de la fiebre en el paciente neutropénico, realizado en el Hospital Escuela Universitario de Honduras en el período de mayo a septiembre del 2007. Encuentran en los 19 pacientes neutropénicos con diagnósticos hemato-oncológicos estudiados que gérmenes

gram negativo (33.2%) en primer lugar, seguido de gérmenes gram positivo; siendo de los gram negativo la *E.coli* en un 16.7% el germen más aislado, seguido en menor frecuencia de la *Salmonella* entérica (5.5%) y *Pseudomonas aeruginosa* (5.5%). Además se encuentra que la puerta de entrada más frecuente fue la piel en un 27.8%, la cual va de acuerdo con el gran porcentaje de gérmenes gram positivo aislados, seguido de pulmón y tracto gastrointestinal en el 16.7% cada uno. No se encontró foco de entrada en el 38.9% de los casos.<sup>18</sup>

Araya y su equipo en una publicación sobre infecciones por bacterias Gram negativas productoras de betalactamasas de espectro ampliado, en pacientes oncológicos internados en el Hospital de Niños de Costa Rica, en el período comprendido entre Enero a Diciembre 2007. Estudiaron 43 pacientes indicaron como principales agentes bacterianos a *E. coli* y *K. pneumoniae*, destacando entre los b-lactámicos, una alta resistencia a piperacilina-tazobactam (78%) y cefepima (100%), y sólo el imipenem fue activo (100%) en los aislamientos.<sup>2</sup>

Moctezuma H, estudió la Sensibilidad y resistencia antibiotica de los microorganismos causante de bacteremias aislados en los hemocultivos de pacientes con diagnóstico de leucemia en el Hospital Infantil Manuel de Jesus Rivera durante el período comprendido entre el año 2011 al año 2013. Estudiaron 35 aislamientos, observando con mayor frecuencia gérmenes gram negativos entre ellos *P. aeruginosa*, *E.coli* y *K. pneumoniae*. El 74.3% de los pacientes recibieron un esquema antimicrobiano empírico adecuado. Se encontró resistencia a penicilina (72%), cefalosporinas (51%), así como sensibilidad alta del 70% para quinolonas y carbapenems, así como 100% para Vancomicina y Colistin.<sup>14</sup>

### III. JUSTIFICACION

Las infecciones son una complicación frecuente en pacientes oncológicos, la cual tiene comportamiento variable lo que obliga a realizar un examen físico y una exploración acuciosa, así como hacer uso de medios auxiliares para un diagnóstico certero y oportuno. Permitiendo iniciar un tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro, destinado a controlar principalmente las infecciones bacterianas invasoras.

El espectro de patógenos involucrados en las infecciones microbiológicamente documentadas se ha estudiado a través de los años y se ha visto que tiene un cambio, pasando desde aerobios gram negativos predominantes en la década de los setenta a casi un único gram positivo en los ochenta. En la década de los noventa, resurgen los bacilos gram negativos, produciéndose además un aumento de infecciones por levaduras y hongos filamentosos. Este cambio en el patrón de las infecciones se atribuye al uso de antibióticos orales profilácticos contra organismos endógenos gram negativos, al daño de la mucosa orofaríngea y gastrointestinal producido por la quimioterapia que permite la translocación bacteriana, al uso de catéteres venosos centrales de larga duración y a la nutrición parenteral. Este proceso de cambio en la microbiología y la antibioticoterapia ha llevado a estudiar a fondo a los pacientes hemato-oncológicos, para evitar la gran mortalidad de este grupo causado por las enfermedades bacterianas graves.

Para que la cobertura antibiótica empírica sea lo más adecuada posible es fundamental conocer la epidemiología y sensibilidad de los gérmenes infectantes de nuestro centro, es por esto que hemos decidido hacer este estudio que nos mostrara un perfil de estos pacientes, nos permitirá conocer la epidemiología de los aislamientos bacterianos en pacientes oncológicos, así como también a elegir mejor las alternativas terapéutica.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las características clínicas y microbiológicas en pacientes hematooncológico pediátricos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, en el período de Enero a Diciembre del año 2014?

## **V. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Identificar los microorganismos más frecuentemente aislados en pacientes oncológicos ingresados en el departamento hemato-oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del año 2014.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Describir las características socio demográficas de la población a estudio.

Identificar el diagnóstico y condiciones clínicas de ingreso de los pacientes estudiados.

Enumerar los microorganismos aislados y su patrón de susceptibilidad de los pacientes estudiados.

Conocer la evolución de los pacientes ingresados durante el período de estudio.

## VI. MARCO TEORICO

El paciente oncológico está más expuesto a padecer enfermedades infectocontagiosas, relacionadas y favorecidas por la enfermedad de base y con el tipo de tratamiento quimioterápico al que está expuesto. La neutropenia es una situación frecuente en este tipo de pacientes y se relaciona en forma directa con el riesgo de infección. Se sabe que aproximadamente el 80% de los pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$  padecerá un episodio febril y quienes tengan  $<100$  tendrán mayor riesgo de cursar con infecciones graves (el 20% de los que exhiben menos de 100 polimorfonucleares [PMN]/ $\text{mm}^3$  presentan bacteremia ). Actualmente, existe tendencia a considerar como neutropenia grave al recuento de neutrófilos menor a  $100/\text{mm}^3$ .<sup>16</sup>

### Definiciones

Fiebre: registro de temperatura axilar mayor a  $38.5^\circ\text{C}$  o dos registros mayores a  $38.1^\circ\text{C}$  en el lapso de 12 horas.

Neutropenia: recuento de neutrófilos menor o igual a  $500/\text{mm}^3$  o conteo entre 500 y  $1000/\text{mm}^3$  con una caída brusca entre el 25% y 50% del valor en la última semana. Se denomina número absoluto de neutrófilos a la suma de leucocitos segmentados y cayados. La neutropenia se puede definir, de acuerdo al recuento absoluto de neutrófilos y células en cayado, como:

- a. Leve ( $1500-1000/\text{mm}^3$ )
- b. Moderada ( $1000-500/\text{mm}^3$ )
- c. Grave ( $< 500/\text{mm}^3$ )

Actualmente, existe tendencia a considerar como neutropenia grave al recuento de neutrófilos menor a  $100 \text{ PMN}/\text{mm}^3$ .<sup>5</sup>

## Epidemiología

Los pacientes neutropénicos moderados o graves, febriles, deben ser considerados como una urgencia infectológica; por lo tanto, deben ser rápidamente evaluados para el inicio del tratamiento médico correspondiente.<sup>4,5</sup>

En los pacientes neutropénicos es muy importante tener en cuenta que:

- La fiebre es un elemento sensible y específico de infección, ya que otros signos clínicos propios de ese cuadro pueden estar ausentes.
- Las infecciones no tratadas, especialmente las causadas por bacilos gramnegativos, tienen una elevada mortalidad.
- El riesgo de infección está en relación directa con la neutropenia, la velocidad de descenso de los neutrófilos y con su duración. La recuperación del número de neutrófilos es un factor crítico en respuesta a la superinfección.
- Es menester tener en cuenta la variabilidad de los gérmenes y su sensibilidad antibiótica de acuerdo a cada institución.
- La iniciación del tratamiento antibiótico de amplio espectro debe ser precoz.

## Categorización del Paciente

Actualmente, los pacientes neutropénicos se pueden clasificar, a su ingreso, como de bajo o de alto riesgo<sup>5,9</sup>, de acuerdo con:

Bajo riesgo, si presentan:

- Enfermedad de base en remisión.
- Neutropenia que aparece después de más de 10 días de realizada la quimioterapia.
- Buen estado general. Hemodinámicamente compensado.
- Mayor de 12 meses de edad.
- Sin evidencia de mucositis, compromiso perianal, celulitis extensa o neumopatía.



- Alguna evidencia de recuperación medular.
- PCR cuantitativa baja.
- Ausencia de signos de comorbilidad graves asociados (hipoglicemia, hipomagnesemia, hiponatremia, sangrado incoercible, hipertensión arterial, insuficiencia renal, insuficiencia hepática).
- Episodio de eutropenia febril extranosocomial.

Alto riesgo, los que presentan:

- Una enfermedad no controlada (segundo tumor, segundo tratamiento, recaída, compromiso de la médula ósea, enfermedad genética asociada, tratamiento muy mielotóxico).
- Neutropenia precoz a menos de 7 días de realizada la quimioterapia, sin recuperación medular (< de una semana y < 100 neutrófilos).
- Con foco (compromiso perianal, mucositis grave, neumopatía, celulitis extensa).
- Mal estado general (descompensación hemodinámica).
- Niveles de PCR elevados > 90 mg/l, recuento de plaquetas < 50 000 mm<sup>3</sup>.
- Otras variables relacionadas con mayor riesgo de mortalidad: hipotensión, diagnóstico de sepsis y recaída de leucemia linfocítica aguda (LLA), otras comorbilidades.

De acuerdo con la evolución, también se los puede clasificar como de bajo riesgo si presentan:

- Evidencia de recuperación medular. Fase de salida con linfomonocitosis.
- Hemocultivos negativos.
- Afebril por más de 24 h.
- Cualquier infección localizada bajo control.
- Niveles bajos de PCR cuantitativa

Esta clasificación, como de alto o bajo riesgo al ingreso o en la evolución, permitirá en adoptar el tratamiento más adecuado para el paciente.<sup>9,23</sup>

## Agentes Etiológicos

El paciente oncológico es un individuo que tiene mayor riesgo de infección por estar expuesto a múltiples variables: la enfermedad de base, el tipo de terapéutica a la que es sometido, su estado nutricional, los procedimientos invasivos, internaciones frecuentes y prolongadas, la posibilidad de colonización con gérmenes del área hospitalaria multirresistentes, el uso de profilaxis antibiótica y tratamientos empíricos o por la combinación de estos factores. Las infecciones bacterianas se presentan durante los estadios más tempranos de la neutropenia.<sup>17</sup> Corresponde agregar otros aspectos, verbigracia, la diversidad de agentes patógenos a los que están expuestos, como virus, hongos y protozoarios. Estos organismos predominantes causantes de infección son variados y se relacionan con el tipo de tratamiento de la enfermedad de base, el grado de invasividad sobre el paciente y la institución donde es manejado. Con el advenimiento de esquemas citostáticos más intensivos, los períodos de neutropenia son más prolongados y frecuentes, por consiguiente, se produce un mayor compromiso de los mecanismos de defensa naturales (mucositis). Aproximadamente la mitad de los pacientes neutrópicos con fiebre tiene una infección establecida u oculta.

Antes de la década de 1960, se observaba un claro predominio de gérmenes grampositivos (*Staphylococcus aureus*) responsables de infecciones fatales en pacientes con leucemia aguda. Las infecciones por estos gérmenes disminuyeron considerablemente en la década de 1970, cuando aumentaron en frecuencia los gérmenes gramnegativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*). Hoy en día, ha disminuido la frecuencia de estos últimos y resurgieron los cocos grampositivos (*Staphylococcus aureus* y *Streptococcus*) debido al uso de catéteres de larga duración (Hickman, Port-a-Cath, PICC, etc.) y al mayor compromiso de mucosas por los esquemas terapéuticos utilizados. Las bacterias grampositivas causan el 45-70% de las infecciones documentadas y la mayoría son bacteriemias. En cuanto a la agresividad, las infecciones por *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Enterococcus spp* o *Corynebacterium jeikeium* son menos agresivas, y las producidas por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* y

*Streptococcus pneumoniae* pueden ocasionar cuadros de infección fulminante con complicaciones graves si no son tratadas rápidamente.<sup>17</sup>

En los últimos tiempos, se observa un leve aumento de infecciones por gérmenes poco habituales<sup>4</sup> (*Candida*, *Aspergillus*, etc.), relacionado con el uso de antibióticos de amplio espectro, quimioterapia más intensiva con períodos de neutropenia más prolongados y procedencia de área endémica. Las infecciones fúngicas suelen ocurrir más tardíamente y se producen, por lo común, como una infección secundaria. El 80-90% son causadas por *Candida spp* y *Aspergillus spp*, y el resto son producidas por otros hongos emergentes, como *Fusarium spp*, *Scedosporium spp*, *Zygomycetes*, etc. Asimismo, en algunos centros han surgido *Candida* no-*albicans* resistente a azoles (*Candida lusitanae*, *Candida utilis*, *Candida krusei*, *Candida dubliniensis* y *Candida guilliermondii*), muchos de ellos relacionados al uso profiláctico de azólicos.<sup>25</sup>

Los virus son la tercera causa de infección y pueden corresponder a infecciones primarias o reactivaciones. El herpes simplex es el más frecuente y generalmente se relaciona con reactivación; le siguen: varicela, citomegalovirus (CMV), Epstein Barr Virus (EBV), herpes virus tipo 6. Durante la época de circulación viral se puede observar al virus de la gripe, virus sincitial respiratorio, parainfluenza, adenovirus. Los parásitos son menos frecuentes, aunque se deberá pensar también en ellos (*Strongyloides*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Trypanosoma cruzi*).<sup>4</sup> En los últimos años se describe la emergencia de microorganismos habituales, pero con cambios en los patrones de resistencia, como: *Enterococcus vancomycinorresistente* (EVR), *S. aureus meticilinorresistente* de la comunidad, *S. grupo viridans* con alta resistencia a penicilina, bacilos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y otros inusuales (*Leuconostoc*, *Micrococcus*, *Lactobacillus*, *Corynebacterium spp*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter*, etc.).

## Respuesta Inmune del Huesped

Las infecciones en el paciente con cáncer y neutropenia tienen características clínicas especiales, la ausencia de granulocitos impide una correcta respuesta inflamatoria por lo que los signos de localización de la infección pueden estar ausentes. El examen físico diario, la fiebre y la atención a sutiles señales de alteración, son las armas con las que contamos para detectar el comienzo de un proceso infeccioso en estos pacientes.<sup>21</sup>

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

- Los tumores sólidos en su crecimiento pueden obstruir vías anatómicas del organismo, esto ocasiona estasis de fluidos biológicos que favorecen las infecciones.
- Los tumores sólidos infiltran masas musculares y piel ocasionando ulceración y extensas zonas de necrosis.
- Las neoplasias malignas hematológicas y algunos tumores sólidos pueden infiltrar médula ósea y causar neutropenias intensas.
- Los linfomas, leucemias agudas y crónicas se asocian a trastornos severos de la inmunidad humoral y celular.
- Las neoplasias malignas condicionan la sustitución de la flora microbiana normal.

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

Las neoplasias malignas provocan cambios en la flora microbiana normal, perdiéndose la protección de la misma, estos cambios son en extremo importantes

durante los ingresos hospitalarios donde los gérmenes endógenos aeróbicos gram positivos de orofaringe y colon comienzan a sustituirse por microorganismos gram negativos potencialmente patógenos incluso antes de tratamiento antibiótico.

Los linfomas y leucemias en general alteran la inmunidad mediada por células y en aquellos procesos que alteran la maduración linfocitaria y las células plasmáticas, producen serias alteraciones en la inmunidad mediada por anticuerpos (humoral), esto condiciona la susceptibilidad a las infecciones por bacterias encapsuladas, hongos y virus.<sup>21</sup>

La neutropenia es el factor predisponente más importante para las infecciones en el paciente con cáncer, no sólo es el déficit numérico de neutrófilos sino la deficiencia funcional de su capacidad fagocítica, migratoria, de la degranulación y bactericida que le transfiere el tumor maligno. La frecuencia y gravedad de las infecciones en el paciente neutropénico con cáncer depende de la severidad de la neutropenia, de la velocidad con que se instaura la misma y del tiempo de duración.<sup>20</sup>

El control más eficaz de los trastornos de la inmunidad producido por las neoplasias malignas es el control del proceso tumoral, pero esto a su vez introduce los trastornos de la inmunidad que se producen por el tratamiento oncoespecífico y los tratamientos adyuvantes. Las infecciones en el paciente con cáncer son originadas en el 80% de los casos por microorganismos de la flora endógena.<sup>4</sup>

#### Datos clínicos de orientación diagnóstica

Dada la granulocitopenia y la magra respuesta inflamatoria, la fiebre puede ser la única manifestación de infección; los signos y síntomas clínicos no permiten predecir el agente etiológico, que puede ser múltiple. Los focos habituales suelen encontrarse en mucosas (mucositis) y están producidos por bacterias anaeróbicas (*Bacterioides fragilis*, *Clostridium spp*), *Candida spp*, o virus (herpes simplex) o formas mixtas.<sup>11</sup> Ver tabla 1.

La esofagitis, sola o asociada a mucositis, puede ser debida a los agentes anteriores, a los cuales se agrega el CMV. Este foco, habitualmente se convierte en el origen de la diseminación sistémica de las micosis candidiásicas, lo cual justifica el tratamiento precoz con anfotericina B; los trasplantados de médula ósea tienen un riesgo incrementado de diseminación sistémica. Otra manifestación gastrointestinal es la diarrea grave por *Clostridium difficile*. La enteritis necrosante en el paciente neutropénico, también llamada tiflitis, es un episodio grave, se acompaña de fiebre con dolor abdominal, distensión, edema y ascitis. Este cuadro es localmente invasivo debido a la disrupción de la mucosa gastrointestinal, desde donde los gérmenes alcanzan la circulación sistémica. Los microorganismos aislados más frecuentemente son *P. aeruginosa* y enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella spp* y *Enterobacter spp*); muchas de estas infecciones son polimicrobianas.<sup>3</sup>

La colecistitis, hepatitis, pancreatitis y las ulceraciones múltiples pueden ser debidas a CMV, y están más relacionadas con períodos de inmunosupresión prolongados. Lesiones cutáneas: relacionadas con inserción de catéteres centrales y periféricos, punción lumbar, biopsia de médula ósea.

La presencia de nódulos debe hacer sospechar: Candida, mucormicosis, ectima gangrenoso (*Pseudomonas*), celulitis gangrenosa (*Aspergillus*, mucormicosis), oclusión arterial trombótica con isquemia distal (*Aspergillus*).

Las lesiones necróticas pueden deberse a *Clostridium spp.* (presencia de gas), bacilos gramnegativos, aerobios como *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* y otros anaerobios, como *Peptostreptococcus* y *Bacteroides spp.* Los abscesos perirrectales pueden presentarse con dolor local solamente y ausencia de fluctuación típica, calor o supuración; se impone la consulta quirúrgica temprana.

Otro foco causante de síndrome febril prolongado sin otra manifestación clínica, es el compromiso sinusal (aun con Rx normal), por *Streptococcus*, *Haemophilus* y *Moraxella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, y *Aspergillus* si el paciente tiene un

recuento menor de 100 PMN/mm<sup>3</sup>. La otitis externa necrotizante es causada generalmente por *Pseudomonas*, *Staphylococcus* o *Enterococcus*.

Tabla 1: Localizaciones más frecuentes de los focos infecciosos detectados al ingreso.

Localización de la lesión y su relación con el posible agente etiológico				
Órgano o sistema	Bacteria	Hongo	Virus	Parásito
Cavidad oral	<i>Strep. α</i> hemolítico Anaerobios de la vía aérea superior	<i>Candida albicans</i>	Herpes simple	
Esófago		<i>Candida albicans</i>	Herpes simple CMV	
Gastrointestinal	Grampositivos Gramnegativos (Enterobacterias) Anaerobios	<i>Candida spp</i>	CMV Rotavirus	Coccidios
Senos paranasales	Grampositivos Gramnegativos (en especial no fermentadores) Anaerobios de la VAS	<i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> Hialohifomicosis Feohifomicosis	VSR Influenza Parainfluenza Adenovirus	
Foco respiratorio	Grampositivos Gramnegativos	<i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> Hialohifomicosis Feohifomicosis	CMV VSR Influenza Parainfluenza Adenovirus	Toxoplasmosis pulmonar
Piel	<i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i> Gramnegativos	<i>Candida no albicans</i> <i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> Hialohifomicosis Feohifomicosis	HSV VZV	<i>Sarcoptes</i>
Foco urinario	<i>Enterococcus</i> Gram negativos	<i>Candida albicans</i> y no <i>albicans</i>	Adenovirus CMV	
Sistema Nervioso central	<i>Streptococcus</i> <i>Listeria</i>	<i>Candida</i> <i>Aspergillus</i>	HSV VZV CMV	Toxoplasmosis <i>Tripanosoma cruzi</i> Amebas de vida libre

VAS: vía aérea superior, CMV: citomegalovirus; VSR: virus sincicial respiratorio; HSV: virus herpes simple; VZV: varicela zóster virus.

Fuente: Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer. Consenso de la sociedad Argentina de Infectología.<sup>8</sup>

Los abscesos hepáticos y esplénicos (frecuentemente de origen micótico) deben ser sospechados, requiriendo, si es necesario, realizar una tomografía computada junto con un fondo de ojo para descartar endoftalmitis candidiásica.

La infección respiratoria baja se presenta habitualmente con signos sutiles e infiltrados que generalmente aparecen cuando los recuentos son superiores a 500 PMN/mm<sup>3</sup>; se relaciona con bacilos gramnegativos u hongos, especialmente cuando existen lesiones cavitadas. Hay causas no infecciosas como hemorragia, reacción postransfusional o posradioterapia, que pueden presentar idéntica sintomatología.

*Criterios a tener en cuenta:* aparición precoz, tardía o forma refractaria al tratamiento; presencia de fiebre, tos, taquipnea, retracción, esputo purulento, auscultación patológica, infiltrado, hipoxia.<sup>3,5</sup>

La radiografía puede revelar:

- Consolidación: gérmenes habituales.
- Infiltrado intersticial difuso: *Pneumocystis jiroveci*, CMV, *Mycoplasma*.
- Infiltrado nodular: tuberculosis, *Cryptococo*.
- Compromiso pleural: gérmenes habituales.

La presencia de infiltrado pulmonar difuso con cambios en la saturación del paciente nos debe hacer pensar en determinada etiología. La presencia de una lesión cavitaria pulmonar nos debe hacer pensar en distintas posibilidades diagnósticas como: linfoma, tuberculosis, enfermedad granulomatosa, infecciones por *S. aureus*, *Nocardia*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, abscesos de distintas etiologías. Como gérmenes poco frecuentes está el CMV, *Pneumocystis jiroveci*, *Legionella*.

Metodología Diagnóstica

Laboratorio al ingreso:

- × Hemograma completo.
- × Hemocultivos.
- × Si el paciente tiene catéter venoso central se debe tomar hemocultivo periférico y central.
- × Orina completa.



- × Función renal.
- × Urocultivo.
- × PCR cuantitativa.
- × Radiografía de tórax.
- × El fondo de ojo es un examen que no debe omitirse por su importancia en determinadas patologías sistémicas.
- × Otros estudios, imágenes (ecografía, tomografía, RNM, etc.), cultivos, serologías o búsqueda de antígenos de acuerdo a la necesidad del paciente.

Otros estudios que se deberán realizar de acuerdo con la necesidad del paciente:

- Materia fecal: ante un episodio de diarrea se debe pensar en gérmenes no habituales, buscar toxina de *Clostridium difficile* y, obviamente, bacterias, virus y parásitos. La búsqueda de polimorfonucleares puede ser negativa en estos pacientes. Debido a la prevalencia de parasitosis intestinales en nuestro país, es recomendable pedir el estudio parasitológico cuando se diagnostica la enfermedad de base.
- Piel: en toda lesión que parezca infectada deberá realizarse cultivo, biopsia o ambos.
- Líquido cefalorraquídeo (LCR): no debe estudiarse de rutina, aunque debe plantearse ante la sospecha de meningitis o encefalitis.
- Tomografía computada: en los pacientes sintomáticos con Rx normal en quienes persiste la fiebre y se sospeche foco pulmonar, este estudio puede ser de gran utilidad.
- Rx de senos paranasales: si hay sintomatología indicativa.
- Ecocardiografía: en aquellos pacientes con catéteres vasculares centrales (endocarditis infecciosa).
- Ecografía abdominal: en manos experimentadas puede ser de utilidad en aquellos pacientes con diagnóstico presuntivo de tiflitis. Un engrosamiento > 5 mm de la pared intestinal es considerado anormal, y

deberemos plantearnos el diagnóstico de tiflitis, en presencia de fiebre, diarrea y dolor abdominal.

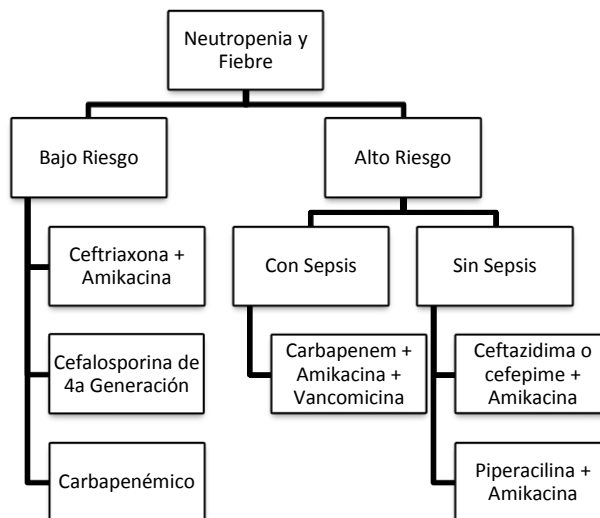
- PCR.
- Procedimientos invasivos, como endoscopia digestiva o respiratoria, con biopsia o sin ella: deberán evaluarse en cada paciente en particular.

## Tratamiento

### Tratamientos recomendados

Habitualmente el esquema de tratamiento antibiótico inicial es empírico. Cada centro de atención deberá utilizar el que crea más conveniente de acuerdo con la categorización del paciente en: de alto y de bajo riesgo, localización de la infección y epidemiología del lugar donde es atendido el paciente, como así también, según la estructura con la que se cuenta para su seguimiento. No existe régimen antibiótico alguno que pueda ser recomendado para ser aplicado en forma inequívoca a todos los pacientes neutropénicos febriles.<sup>5</sup> Ver algoritmo 1.

### **Algoritmo 1** Manejo inicial de los pacientes con neutropenia y fiebre.



Esquemas propuestos:<sup>5</sup>

1. Tratamiento inicial por vía oral: no es una recomendación en el episodio de neutropenia febril, es una modalidad posible utilizada en algunos centros de alta complejidad, con estructura y seguimiento adecuados.
2. Tratamiento ambulatorio: se podrá plantear luego de una adecuada categorización y evaluación del paciente.
3. Tratamiento hospitalario de inicio y luego ambulatorio: de acuerdo con la categorización del paciente, foco de infección detectado, documentación microbiológica y evolución del paciente dentro de las 48 h de iniciado el tratamiento.

El tratamiento antibiótico empírico con cambio a la vía oral es seguro y eficaz. Se han propuesto distintos esquemas.

**Vía oral:**

- Ciprofloxacina (25-30 mg/kg/día, cada 12 h).
- Cefixime (4 mg/kg/dosis, cada 12 h).
- Ciprofloxacina + amoxicilina o amoxicilina/ ácido clavulánico o cefalosporina.

**Vía parenteral:**

- Cefalosporina (ceftriaxona: 100 mg/kg/día; c/24 h)+ aminoglucósido (amikacina: 15 mg/kg/día; c/24h).
- Monoterapia: cefalosporina de cuarta generación, carbapenémico.

Como esquemas antibióticos alternativos:

- a. Un esquema que incluya un aminoglucósido y una penicilina antipseudomonas. Tiene la ventaja de potenciar sinérgicamente su acción sobre

gramnegativos y menor riesgo de resistencia; como desventaja, no cubre *Staphylococcus aureus meticilinorresistentes* (SAMR) y tiene un posible efecto nefrotóxico.

b. Un doble esquema que incluya un aminoglucósido y una cefalosporina de tercera generación. Con igual acción que el anterior.

c. Monoterapia que incluya un antibiótico de amplio espectro como ceftazidima, cefepima, imipenem o meropenem. Esquema con baja toxicidad y amplio espectro, pero de poca eficacia sobre SAMR.

En algunos trabajos se ha mencionado el uso de ceftazidima, pero no está recomendada como monoterapia en los pacientes neutropénicos febriles de alto riesgo.

Otros antibióticos, como las fluorquinolonas, tienen buena actividad sobre gérmenes gramnegativos (incluido *P. aeruginosa*) y algunos grampositivos, pero exhiben poca actividad contra *Streptococcus*, rápida resistencia sobre *Staphylococcus* y ninguna actividad contra anaerobios; pueden darse por vía oral, lo que beneficia un tratamiento secuencial ambulatorio.

La aparición de las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y de los carbapenémicos, con buena cobertura sobre *P. aeruginosa* y la gran mayoría de los cocos grampositivos, excepto los meticilinorresistentes, son una alternativa de tratamiento monoterápico al esquema habitual combinado. Los carbapenémicos (imipenem, meropenem) presentan, además, cobertura contra gérmenes anaeróbicos. El cefepime es una cefalosporina de cuarta generación de amplio espectro antibacteriano con cobertura contra cocos grampositivos, con muy buena actividad sobre gramnegativos incluido *Pseudomonas* (lamentablemente suele presentar resistencia cruzada con ceftazidime).

La tendencia actual en pacientes catalogados de bajo riesgo es tratarlos con antibióticos que por su farmacodinamia y forma de aplicación, permitan el manejo

ambulatorio (ceftriaxona, teicoplanina, aminoglucósidos, metronidazol), monodosis cada 24 h (gentamicina), uso de la vía oral (ciprofloxacina, clindamicina, u otros).

**Tratamientos empíricos:** existe un grupo de quimioterápicos con los cuales se puede iniciar el tratamiento en forma empírica, hasta tanto tener los resultados microbiológicos documentados.<sup>4</sup>

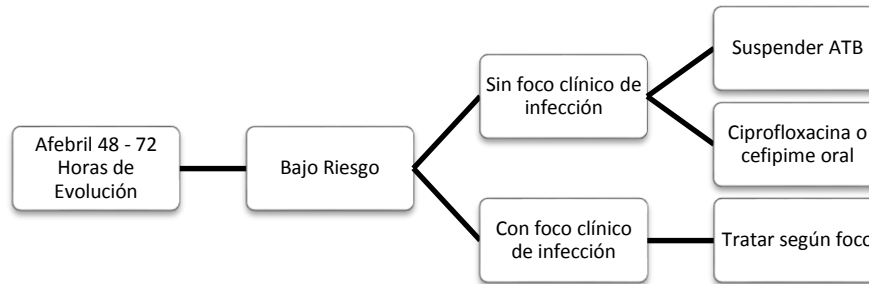
1. Vancomicina: se indicará empíricamente sólo en caso de celulitis sobre la zona del catéter o infección asociada al catéter, sepsis, hemocultivos positivos para grampositivos, quimioterapia intensiva que produce un daño importante de mucosas, colonización con neumococos resistentes, uso de quinolonas como profilaxis. Su empleo puede ser diferido hasta que haya evidencia de infección por bacterias grampositivas. La vancomicina se utiliza con mayor frecuencia en aquellos centros donde *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente es un patógeno habitual y se asocia con catéteres vasculares de permanencia mediana y larga. Actualmente, se ha observado la aparición de cepas de *Enterococcus vancomycinorresistentes*. Para esta situación, el tratamiento sugerido es el linezolid; puede ser utilizado por vía oral o parenteral, de acuerdo a la disponibilidad de cada centro y corresponde asesorarse con el laboratorio de microbiología para la orientación según antibiograma del microorganismo.
2. Carbapenémicos (imipenem - meropenem): se indicarán empíricamente en caso de sepsis, infección nosocomial, cuadro clínico y hallazgos radiológicos sugestivos de tiflitis, recaída del episodio con la administración parenteral en los 7 días previos de alguna cefalosporina y sospecha o evidencia de infección por *B. cereus*, según documentación microbiológica.
3. Antianaeróbicos (metronidazol - ornidazol - clindamicina): sólo se indicará en pacientes con enteritis, abscesos odontógenos o perianales, gingivitis necrosante y mucositis grave.
4. Antivirales (Aciclovir): se indicará en las situaciones de sospecha clínica o confirmación microbiológica de infección herpética (herpes simple o zóster).

5. Antifúngicos (Anfotericina B): se indicará en forma empírica a todos los pacientes que persistan con neutropenia febril entre el quinto y el séptimo día de iniciado el episodio, en los pacientes con antecedentes de infección micótica documentada microbiológicamente y con afectación orgánica (ej. candidiasis hepatoesplénica, aspergilosis invasiva, shock séptico, aparición de infiltrado pulmonar en el curso de la neutropenia). Se debe agregar en el tratamiento empírico inicial de todos los nuevos episodios de neutropenia y fiebre al momento del ingreso, en aquellos pacientes con antecedente de enfermedad micótica invasiva.
6. Otros: trimetropim sulfametoxazol (TMP/ SMZ), macrólidos. Se utilizará en forma empírica cuando exista infiltrado pulmonar intersticial bilateral con hipoxemia o sin ella y se sospeche infección por *Pneumocystis jiroveci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia spp.*

#### Necesidad de cambios en el tratamiento empírico inicial

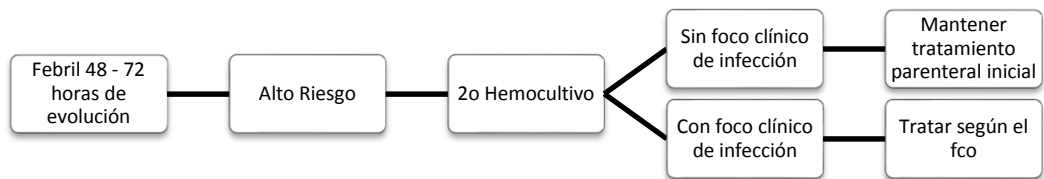
Una vez instalado el plan terapéutico, el paciente es revalorado clínicamente y microbiológicamente dentro de las 48-72 h, ante la necesidad de modificar o ampliar el esquema inicial.

- Si el paciente está afebril (> 48 h) con cultivos negativos, sin foco clínico y con recuperación de neutrófilos (> 100/mm<sup>3</sup>) y PCR baja, se puede plantear la suspensión de los mismos, indicándose pautas de alarma y control clínico cercano. Si hay foco detectado y controlado, con germen aislado, se puede pasar a antibióticos por vía oral hasta completar el tratamiento.<sup>4</sup>



Fuente: Neutropenia y fiebre. Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría.<sup>4</sup>

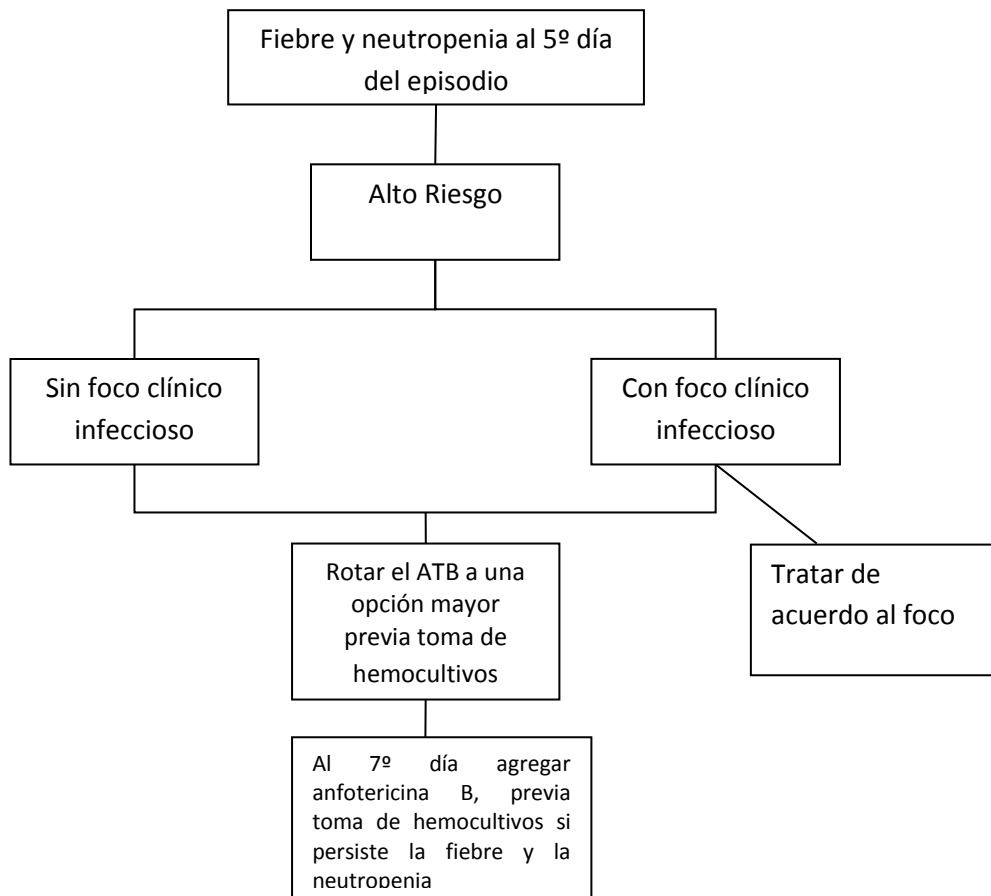
- Si la fiebre persiste más de 72 h sin identificación de germen, se planteará de acuerdo con la clínica, la respuesta medular (el recuento de neutrófilos, monocitos y linfocitos) y los resultados microbiológicos, recultivar al paciente para definir la necesidad de una rotación de antibióticos y nueva imagen pulmonar (idealmente TAC).
- Si no hay cambios clínicos en el estado del paciente y la revalorización no aporta nuevos datos se puede continuar con el mismo esquema antibiótico hasta completar entre 7-10 días.
- Con documentación microbiológica, se ajusta el tratamiento de acuerdo al germen aislado o foco. De acuerdo a la situación clínica del paciente y su evolución se podrá administrar los mismos por vía oral o endovenosa.<sup>3</sup>



Fuente: Neutropenia y fiebre. Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría.<sup>4</sup>

- Si persiste febril y neutropénico entre 5 y 7 días sin documentación microbiológica, realizar nuevos cultivos y agregar al esquema desoxicolato de Anfotericina B; se indicará a una dosis de 0,25 mg/kg/día y se aumentará progresivamente según la gravedad del cuadro hasta llegar a una dosis de 0,75-1,5 mg/kg/día de acuerdo a la existencia o no de foco fúngico confirmado. La dosis total diaria no debe exceder los 50 mg/día.<sup>3</sup>





Fuente: Neutropenia y fiebre. Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría.<sup>4</sup>

### Duración del tratamiento

El momento de inicio de la terapéutica antibiótica suele ser claro pero existe mucha controversia con respecto a su finalización. Desde hace más de diez años existen varios trabajos publicados que evalúan el tiempo óptimo del tratamiento endovenoso hasta la resolución de la neutropenia. Esto se basa en la evidencia de que pacientes tratados con antibióticos por 7 días tenían mayor índice de recaídas infecciosas que los medicados hasta la resolución de la neutropenia. Trece años después, en una revisión del tema, se propone la posibilidad del tratamiento en forma ambulatoria con regímenes por vía oral en aquellos pacientes de bajo riesgo, asociando quinolonas, cefixima, TMP-SMZ u otros esquemas.<sup>4</sup>

En pacientes con documentación de foco o aislamiento microbiológico se completará el tratamiento de acuerdo a ellos; en los casos sin documentación se tomará en cuenta el estado clínico del paciente, el descenso de la fiebre y la recuperación medular.

La continuación de la terapia antibiótica en pacientes neutropénicos que persisten febriles reduce las complicaciones infecciosas y el agregado de anfotericina B previene la sobreinfección micótica.

En aquellos pacientes con signos de recuperación medular (aun con recuento absoluto de neutrófilos < 500), afebriles por > 24 h, en buen estado general y cultivos negativos, y con PCR en descenso, el alta temprana bajo control clínico cercano es una conducta recomendable.<sup>9</sup>

Cuando la evolución del paciente es tórpida, ante la persistencia de fiebre con foco clínico documentado corresponde plantearse si no se está frente a gérmenes resistentes a los antibióticos utilizados, o la dosis del antibiótico utilizado es inadecuada, o existe un foco no resuelto, una sobreinfección o una infección mixta.

### Infecciones fúngicas

La incidencia de infecciones fúngicas está en aumento en los pacientes con neutropenia y fiebre debido, en parte, al uso prolongado de antibióticos que favorecen al sobredesarrollo fúngico y a los largos períodos de neutropenia. Un 8 - 12% de los pacientes que persisten neutropénicos febriles y no responden a la terapéutica antibiótica tienen invasión sistémica por hongos. La mayoría son causadas por *Candida spp* y *Aspergillus spp*, menos frecuentemente, por *Cryptococcus spp*.<sup>25</sup>

Antes del comienzo del tratamiento deberá realizarse una búsqueda en sangre, hifas en orina (candiduria), biopsia y cultivo de lesiones sospechosas. También pueden realizarse, de acuerdo a la sospecha clínica, una ecografía o TC de abdomen para la búsqueda de abscesos hepatoesplénicos, que pueden ser una

causa de fiebre aun con remisión de la granulocitopenia, y fondo de ojo. Con respecto al uso de galactomanan como método para diagnóstico y seguimiento de enfermedad invasiva por *Aspergillus spp* (valor de referencia: 0,5-1µg/ml), hay poca experiencia publicada en pediatría. Se han determinado resultados falsos positivos en los pacientes que recibían piperacilina-tazobactam, como así también reacciones cruzadas por infección con otros hongos como *Penicillium chrysogenum*, *Paecilomyces variotii*, *P. digitatum*, y *Rhodotorula rubra*.

Algunos estudios realizados en pacientes pediátricos con trasplante de médula ósea concluyen que el ensayo de galactomanano es una promesa para el diagnóstico precoz y no invasivo de la enfermedad invasiva por *Aspergillus* en niños de alto riesgo, y que los resultados falsos positivos no fueron comunes o inexplicables. Este estudio apoya la validación adicional de este ensayo en otros estudios ampliados.<sup>26</sup>

La candidiasis invasiva con compromiso hepático es una patología potencialmente mortal, caracterizada por dolor abdominal, fosfatasa alcalina aumentada e imagen en ojo de buey en la tomografía computada o resonancia nuclear magnética. El diagnóstico se confirma por biopsia. Estos pacientes requieren, aun con leucocitos normales, llegar a dosis de anfotericina de 5-6 g en combinación con fluorocitosina. La 5-fluorocitosina como fármaco único no es útil, aunque sí asociada a la anfotericina, con la que tiene un efecto sinérgico y, además, logra mejor concentración en LCR (criptococosis). El uso de los nuevos imidazólicos es una alternativa válida en este grupo de pacientes (ketoconazol, fluconazol 6-12 mg/ kg/día, itraconazol 10 mg/kg/día, voriconazol 4-6 mg/kg/día) dado que presentan mejor tolerancia, prolongada semivida y pueden ser administrados por vía oral.

La anfotericina liposomal aporta el beneficio de poder usarse en altas dosis (2-5 mg/kg/día), con mejor tolerancia y menor toxicidad renal. Es de utilidad para aspergilosis, donde se requieren altas dosis. Su inconveniente es el alto costo. Las equinocándidas (caspofungina 7 mg/kg/día) son agentes antifúngicos que inhiben de manera no competitiva la síntesis de 1,2 D glucano de la pared celular. Tienen

actividad sobre *Candida*, *Aspergillus* y demuestran una buena respuesta clínica y menos efectos adversos que la anfotericina. Cabe recordar que la anfotericina no logra buenas concentraciones en la vía urinaria para infecciones por *Candida*.

Se deberá iniciar la terapia antifúngica empírica a los 5-7 días de iniciado el episodio de neutropenia y fiebre. La elección del antifúngico estará relacionada con la experiencia de uso, la toxicidad y la posible resistencia de los hongos del lugar donde es atendido el paciente. El tiempo de tratamiento dependerá de la comprobación de la infección, del tipo de hongo, la localización y el estado inmunológico del paciente. En la candidiasis crónica diseminada, el tiempo de tratamiento puede prolongarse por más de 6 meses hasta la resolución del foco. Cuando la infección no se comprueba y el paciente sale de su neutropenia, puede discontinuarse el tratamiento.

La asociación de antifúngicos no está recomendada rutinariamente. Algunos estudios han demostrado actividad sinérgica entre anfotericina B y caspofungina para algunos hongos como *Aspergillus*, *Fusarium* y *C. neoformans*. En un estudio in vitro se informó que las concentraciones plasmáticas elevadas de anfotericina o voriconazol ejercen un efecto antagónico sobre la actividad de la caspofungina frente a *Aspergillus spp.* Faltan aún estudios aleatorizados y controlados que avalen estos tratamientos.<sup>27</sup>

El *Pneumocystis jiroveci*, clasificado dentro de los hongos, es poco frecuente y cuando aparece afecta principalmente al pulmón. El tratamiento de elección es trimetoprima 15 mg/kg/día y sulfametoxazol, 75 mg/kg/día por vía oral o EV por 21 días. A este esquema se deberá agregar ácido fólico y, si existe hipoxia grave, corticoides. Otras alternativas incluyen pentamidina, clindamicina, autovaquone.<sup>22</sup>

#### Infecciones virales

Debido a los ciclos quimioterápicos de intensidad creciente, se ha visto la alteración de la inmunidad celular, que predispone a infecciones virales. Los antivirales no son fármacos recomendados para administración empírica.

Los herpesvirus I y II pueden producir gingivitis, estomatitis, esofagitis, conjuntivitis, lesiones vesiculares en piel, lesiones del tracto genital, neumonías y encefalitis. El tratamiento de las formas graves es con aciclovir endovenoso, en dosis de 10 mg/kg cada 8 h EV por 14-21 días. Ante la presencia de HVS resistente a aciclovir se indicará foscarnet 180 mg/kg en tres dosis, pero otros expertos proponen el uso de cidofovir. En pacientes de bajo riesgo puede utilizarse aciclovir por vía oral o fanciclovir. En herpes zóster se utilizan dosis de 800 mg, cinco veces por día, por 5-7 días.

Ante una infección por CMV se indicará ganciclovir 10 mg/kg/día EV, por 14-21 días, dependiendo del órgano (pulmón, hígado, médula, etc.) comprometido. En pacientes con afectación pulmonar, la gammaglobulina específica anti-CMV es una indicación. El valganciclovir por vía oral se utiliza como profilaxis en pacientes trasplantados. La exposición de un paciente inmunocomprometido susceptible al virus de la varicela es indicación de la infusión de inmunoglobulina específica dentro de las 72 h, con una eficacia esperable del 50-60% o puede utilizarse profilácticamente aciclovir entre 5 y 7 días del contacto con el caso índice, 40-80 mg/kg/día por 5-7 días. Este grupo de pacientes serán considerados de riesgo hasta 28 días del contacto. Si aparecen lesiones cutáneas se debe administrar aciclovir endovenoso, que disminuiría la progresión de las lesiones y previene la diseminación, reduciendo el riesgo de encefalitis o neumonía. Los virus VSR, influenza A y B, parainfluenza y adenovirus pueden producir una enfermedad grave. En estos casos, la ribavirina es indicación para el VSR, la amantadina 8 mg/kg/día o rimantadina 5 mg/kg/día para influenza A, o los nuevos fármacos inhibidores de la neuraminidasa: oseltamivir y zanamivir.<sup>22</sup>

### Profilaxis<sup>9</sup>

Algunos grupos recomiendan el uso de trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) como profilaxis contra *Pneumocystis jiroveci* en niños y adultos bajo tratamiento quimioterápico y/o el uso de corticoides por causas oncohematológicas. Los

estudios en pediatría son escasos y los resultados controvertidos. Ha demostrado ser útil para la prevención de la neumonía por *P. jiroveci* en niños con leucemia en la etapa de inducción. La indicación deberá ser evaluada según el protocolo de manejo en cada lugar. El antecedente de haber padecido la enfermedad es un motivo válido para indicar profilaxis secundaria en situación de inmunosupresión. El esquema a utilizar de TMP/SMX es de 3 veces por semana. No se recomienda uso rutinario de profilaxis antifúngica primaria. Si está recomendada la profilaxis secundaria, cuando existe el antecedente de haber padecido una enfermedad micótica. La profilaxis antiviral primaria es controvertida, excepto en aquellos pacientes con trasplante de médula ósea.

### **Situaciones clínicas puntuales en las cuales está indicada la profilaxis antiviral<sup>22</sup>**

Está recomendada la profilaxis contra el virus de la influenza (gripe) en: brotes hospitalarios con circulación activa viral, en las primeras 2 semanas posinmunización durante la época de circulación viral, que no haya correlación de los vacunados con las cepas circulantes y cuando está contraindicada la inmunización. La medicación antiviral recomendada en algunos estudios es el oseltamivir 75 mg c/24 h por un período de 8 semanas.

Está recomendada la profilaxis posexposición a varicela: con aciclovir por vía oral a partir del 5<sup>o</sup>-7<sup>o</sup> día de la exposición con el caso índice por 7 días; otros grupos de expertos recomiendan el uso de inmunoglobulina específica contra varicela zóster o gammaglobulina por vía endovenosa.

Ante la presencia de *Strongyloides stercoralis* en materia fecal se deberá indicar ivermectina.

## VII. DISEÑO METODOLÓGICO

**7.1 Área y lugar de estudio:** Departamento de Hemato-oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.

**7.2 Tipo de estudio:** Es un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal.

**7.3 Población de estudio:** Pacientes con diagnósticos hemato-oncológicos a los cuales se les realizó toma de hemocultivo durante su estancia intrahospitalaria, debido a procesos infecciosos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el período de enero 2014 a diciembre 2014

**Universo:** De los 1555 hemocultivos realizados a pacientes hemato-oncológicos, resultaron 1420 negativos y 41 contaminados. De los 94 positivos, 76 pacientes cumplieron con los criterios de ingreso.

**7.4 Muestra:** 76 pacientes con diagnóstico hemato-oncológico, a quienes se les realiza hemocultivo durante su estancia intrahospitalaria por diferentes procesos infecciosos, resultando este positivo, quienes además cumplieron los criterios de ingreso.

**7.4.1 Unidad de Análisis:** Expedientes clínicos y reporte de hemocultivos.

### 7.4.2 Criterios de Selección

#### Criterios de Inclusión

- Paciente de ambos sexos, menores de 15 años con diagnósticos de base hemato-oncológicos a quienes se realizó hemocultivo resultando este positivo, durante su estancia intrahospitalaria debido a diferentes procesos infecciosos.

### **Criterios de Exclusión:**

- Hemocultivo contaminado
- Hemocultivo negativo
- Expedientes con datos incompletos
- Pacientes mayores de 15 años

**7.4.3 Tipo de muestreo:** muestreo no probabilístico por conveniencia.

### **7.5 Variables del Estudio**

Para describir las características sociodemográficas de la población a estudio.

Variables:

Sexo

Edad

Estado nutricional

Procedencia.

Para describir el diagnóstico y condición clínica de ingreso de los pacientes estudiados.

Variables:

Patología oncológica de base

Foco infeccioso al ingreso

Presencia de neutropenia

Esquema antimicrobiano empírico

Evento infeccioso nosocomial

Tratamiento con quimioterapéuticos

Uso de antibióticos previos



Para evaluar los resultados microbiológicos de los hemocultivos de los pacientes en estudio.

Variables:

Germen aislado

Patrón de susceptibilidad antibiótica

Para conocer la evolución de los pacientes ingresados durante el período de estudio.

Variables:

Estancia intrahospitalaria

Complicaciones presentadas

Cambio de esquema antimicrobiano

Esquema antimicrobiano definitivo

Condición de egreso

### **Cruce de Variables**

Microorganismo vs Susceptibilidad Antibiótica.

Antibioticoterapia Empírica Adecuada vs Evento nosocomial.

Antibioticoterapia Empírica Adecuada vs Condición de egreso.

Condición de egreso vs Diagnóstico infectológico.

Condición de egreso vs Complicaciones presentadas.

## **7.6 Método de Recolección de Información**

### **7.6.1 Fuente de Información**

La fuente de información fue secundaria, obtenida de los expedientes clínicos de los pacientes a través de fichas de recolección de información y reporte de hemocultivos.

### **7.6.2 Técnica e Instrumento de Recolección de Información**

Se realizó recolección de información por medio de la revisión de expedientes clínicos en el área de estadística, y reportes de hemocultivos obtenidos en el área de vigilancia infectológica del departamento de hematología a través de una ficha previamente elaborada, donde se trasladó la información de los pacientes. Ver anexo número 2.

## **7.7 Procedimiento y Análisis de la Información**

Los datos obtenidos fueron procesados por el programa SPSS versión 21 y se presentan en cuadros de frecuencia y porcentajes.

El levantamiento de texto se realizó en los programas Word versión 2010 y los cuadros y gráficos se realizaron en Microsoft Excel 2010.

## **7.8 Condiciones Éticas**

Para realizar esta investigación se contó con el permiso de las autoridades del hospital. Dada la naturaleza del estudio no se solicitó consentimiento informado, pero se garantizó confidencialidad de los pacientes. Los fines del estudio fueron meramente para uso de la formación docente del investigador.

## VIII. RESULTADOS

Entre las características sociodemográficas, se encontró que el rango de edad 9 a 14 años con una frecuencia de 34.2% (26), seguido por el rango de edad 0 a 4 años con una frecuencia de 30.2% (23), el rango de 5 a 9 años con una frecuencia de 27.6% (21), seguidos del rango de y el grupo de 15 años con una frecuencia de 7.9%(6). Ver gráfico 1.

El sexo que predominó fue el masculino con un 63.2% (48), seguido del sexo femenino 36.8% (28). Ver gráfico 2.

Referente a la procedencia de los pacientes, se observa Managua 28.9% (22), Matagalpa 10.5% (8), Madriz y Rivas 9.2% (7), Masaya 7.9% (6), Carazo 6.6% (5), Chinandega y RAAN 5.3% (4), RAAS y León 3.9% (3), Jinotega y Estelí 2.6% (2), Rio San Juan, Chontales y Boaco con 1.3% (1) respectivamente. Ver tabla 3.

Se observó el estado nutricional de los pacientes se encontraron eutróficos 36.8% (28), desnutridos 23.6% (18), con sobrepeso 22.4% (17), bajo peso 13.2% (10) y obesos 3.9% (3). Ver gráfico 4.

Con respecto al diagnóstico y condición clínica de ingreso de los pacientes estudiados encontramos dentro de las patologías hemato-oncológica las siguientes LLA 35.5% (27), LMA 17.1% (13), Tumores del SNC 11.8% (9), Osteosarcoma 10.6% (8), Linfoma de Hodgkin 6.6% (5), los Tumores de Células Germinales, Retinoblastoma, Rabdomyosarcoma e Histiocitosis de Langerhans con 3.9% (3) respectivamente y el Cáncer de Tiroides 2.6% (2), Ver tabla 5.

El foco infeccioso encontrado al ingreso se observa piel y mucosas 39.5% (30), respiratorio inferior 23.7% (18), tracto gastrointestinal 15.8% (12), sin foco infeccioso aparente 7.9% (6), infecciones asociada a CVC 5.3% (4) tracto

respiratorio superior 3.9% (3) y sistema nervioso central 1.3% (1), sistema osteomuscular y renal 1.3% (1) respectivamente. Ver tabla 6.

La presencia de neutropenia se observa en el 75% (57) de los pacientes. De estos el 50.8% (38) presentaron neutropenia severa, neutropenia moderada el 7.8% (6), neutropenia leve el 17.5% (13). No se observó neutropenia en el 25% (19). Ver gráfico 7.

El esquema de antibioticoterapia empírica fue adecuada 44.7% (34) y no adecuada 55.3% (42). Ver gráfico 8.

Los eventos infecciosos se dividieron en nosocomiales intrahospitalarias 30.2% (23), nosocomiales extrahospitalarias 10.5% (8) y no nosocomiales 59.3% (45). Ver gráfico 9.

El uso de tratamiento con quimioterapéuticos se observa en 73.6% (56) pacientes y el 26.3% (20) no recibió algún esquema quimioterapéutico. Ver gráfico 10.

El uso de antibioticoterapia ambulatoria previa al ingreso 27.6% (21) pacientes recibieron dicha terapia ambulatoria y 72.4% (55) no. Ver gráfico 11.

Referente a la evaluación de los resultados microbiológicos de los hemocultivos realizados a los pacientes en estudio. Encontramos que los gérmenes causales encontrados son *E. coli* 21.1% (16), *Pseudomona spp* 15.8% (12), *Klebsiella spp* y *Staphylococcus spp* con 10.5% (8) cada uno, *Enterobacter cloacae* 9.2% (7), *A. baumannii* y *Candida spp* con 6.6% (5) cada uno, *Streptococcus spp* 5.3% (4), *Stenotrophomonas maltophilia* 3.9% (3), *Salmonella spp* y *Serratia marcescens* 2.6% (2) así como *A. hydrophila*, *B. vesicularis*, *Corynebacterium spp*, con 1.3% (1) respectivamente. Ver tabla 12.

El patrón de susceptibilidad reportado, muestra que para *Staphylococcus spp.*, se encontró una sensibilidad del 100% para vancomicina, linezolid y tigeciclina. Sensibilidad del 50% para quinolonas y una resistencia del 100% de los aislamientos para bencilpenicilinas, macrólidos, oxacilina y clindamicina. Para *Streptococcus spp.*, encontramos una sensibilidad reportada del 100% para

ceftriaxona, vancomicina y levofloxacina, y una resistencia del 50% para eritromicina y tetraciclinas. Para *E. cloacae* se observa una sensibilidad del 100% para tigeciclinas y colistín, del 85.7% para quinolonas y amikacina, del 71.4% para piperacilina/tazobactam y del 57.2% para cefepime, ceftriaxona y ceftazidima. Para este gram negativo las cefalosporinas de segunda generación y la amoxicilina/ácido clavulánico presentan una resistencia del 100% de la muestra. Caspofunfina y voriconazol presentan una sensibilidad del 100% para *Candida spp.*, Fluconazol y Anfotericina B alcanzan un 60%. *E. coli* fue sensible en un 100% a Colistin y Tigeciclina. Carbapenems y gentamicina alcanzaron un 62.5% de sensibilidad, amikacina 56.3%, ceftazidime 43.7%, cefepime, ceftriaxona y quinolonas con un 31.3%, y el 18.7% para cefazolina y cefotaxime. *Acinetobacter spp.* mostró sensibilidad del 100% para carbapenems, quinolonas, ampicilina/sulbactam, TMP/SXZ y tigeciclina; ceftazidima y cefepime una sensibilidad del 80%. *Klebsiella spp.* solamente mostró sensibilidad del 100% para colistin y tigeciclina, 87.5% para quinolonas y 75% para carbapenems, aminoglucósidos, cefepime, TMP/SXZ y cefalosporinas de tercera generación. *Pseudomona spp.* muestra sensibilidad del 100% para colistin, tigeciclina y polimixina B, 91.6% para piperacilina tazobactam y amikacina y un 83.3% para quinolonas, carbapenems y cefalosporinas de tercera generación. Para gentamicina una sensibilidad del 41.6%. Ver tabla 13.

Dentro de la caracterización de la evolución de los eventos infecciosos durante el tiempo de estudio. Se observan los períodos estancia intrahospitalaria 7 a 14 días con 43.4% (33), el período de 22 a 27 días con 23.7% (18), el período de 15 a 21 días con un 15.8% (12), el período mayor de 28 días con un 13.2% (10), finalmente para el período menor de 7 días 3.9% (3). Ver gráfico 14.

Las complicaciones presentadas encontramos sepsis nosocomial 38.3% (13), shock séptico presentado en 20.6% (7), celulitis perianal y candidemia con un 11.7% (4) respectivamente, tiflitis con un 5.9% (2), neumonía nosocomial con un 8.8% (3) y necrosis perianal 3% (1). Ver gráfico 15.

Se realizó rotación de antibioticoterapia a 40 pacientes equivalente al 52.7% de la muestra, los fármacos empleados como tratamiento definitivo fueron vancomicina 32.9% (25), carbapenems 31.6% (24), quinolonas 13.2% (10), amikacina 7.9% (6) (4) y metronidazol 5.3%. Dentro de los antimicóticos, anfotericina B 12 (15.8%) y fluconazol 10 (13.2%). Ver tabla 16.

Referente a la condición de egreso de los pacientes podemos observar que 67 pacientes fueron egresados vivos, correspondientes al 88.2% de la muestra y 9 pacientes fallecieron correspondientes al 11.8% de la muestra. Ver gráfico 17.

## IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la población estudiada predominó el sexo masculino en un 63.2%, coincidiendo con los estudios latinoamericanos de Chegirián y Trujillo, en ambos estudios el sexo masculino sobrepasa el 60% de la población estudiada.<sup>6,27</sup>

Al igual que Rodríguez y colaboradores, quienes estudian las características clínicas y microbiológicas de pacientes con neutropenia febril, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a grupo etario, ni estado nutricional del paciente. A su vez Martínez y colaboradores, en su estudio sobre factores de riesgo para desarrollar infecciones nosocomiales en pacientes pediátricos oncológicos no encuentran diferencias significativas en estas variables.<sup>11,18</sup>

Los principales departamentos de procedencia debido a que son las dos ciudades con mayor densidad poblacional del país según el último censo poblacional, correspondieron a Managua con un 28.9%, seguida de Matagalpa con un 10.3%.

El diagnóstico oncológico de los pacientes corresponden en su mayoría a las malignidades hematológicas 59.3%, datos similares a los descritos en la literatura española y estadounidense.<sup>9,20</sup> La Leucemia Linfoblástica Aguda 35.5%, Leucemia Mielode Aguda 17.1% y Linfoma de Hodgkin 6.6%; en comparación con tumores sólidos que corresponden al 40.7% de la muestra, sobresaliendo los tumores del SNC 11.8% y tumores óseos 10.6%. La leucemia es la neoplasia más frecuente en nuestro país, a su vez los pacientes con leucemia o linfomas difieren importantemente de aquéllos con tumoraciones sólidas, sobre todo en la predisposición a infecciones; esto se debe, principalmente, a que en leucemias o linfomas la médula ósea está infiltrada y por la quimioterapia intensa para lograr remisión que reciben estos pacientes es más agresiva con mayor depresión de la médula ósea, afectando la función inmune, comparado esto con los pacientes con tumoraciones sólidas que aunque reciben quimioterapia la mielosupresión es menor que los pacientes con leucemia o linfomas.<sup>7, 12</sup>. Viscoli y colaboradores reportaron que el 84% de las infecciones detectadas entre los pacientes con

leucemias fueron asociadas con neutropenia comparada sólo con el 47% de los pacientes con tumores sólidos y el 55% de los pacientes trasplantados de médula ósea<sup>29</sup>

El 73.6% de los pacientes estudiados se encontraban recibiendo algún esquema quimioterapéutico al presentar el evento infeccioso. Resultado esperado, debido a que la quimioterapia utilizada en los pacientes con patologías oncológicas condiciona una importante toxicidad hematológica que lleva al niño a desarrollar neutropenia cada vez más severa y prolongada, así como otros tipos de inmunosupresión, lo que condiciona en estos pacientes que sean más vulnerables a las infecciones, hasta seis meses posteriores a su utilización.<sup>7</sup> En nuestra muestra encontramos que 30.7% de los pacientes neutrópicos presentaron un evento infeccioso menos de 1 semana de recibir esquema quimioterapéutico y el 34.6% de los mismo posterior a 14 días de recibir su esquema.

Podemos observar que un 27.6% de los pacientes utilizó terapia antimicrobiana ambulatorias previo al ingreso, de estos 21 pacientes 61.9% se prescribieron por cuadros infecciosos leves. Al 13.1% del total de pacientes se prescribió profilaxis con TMP/SXZ, cumpliendo con la recomendación de la Asociación Americana de Oncología de no administrar de forma rutinaria antibióticos, en niños clínicamente estables, con cultivos negativos y recuperación de médula ósea; debiendo individualizar la indicación en cada paciente en función de la existencia de otros factores de riesgo que puedan favorecer las infecciones.<sup>9, 20</sup>

Fortum J, en los Anales del Sistema Sanitario de Navarra, describe en este tipo de pacientes un 45 a 55% de los eventos infecciosos no se logra identificar un foco infeccioso<sup>7</sup>, a diferencia de nuestro estudio donde se logro identificar foco infeccioso en casi el 92% de los pacientes estudiados, al igual que Trujillo y Moctezuma quienes a su vez identifican el foco infeccioso en el 88% de su muestra. Pero si coincide con la literatura médica el foco infeccioso prevalente observado en nuestro estudio, piel y mucosas 39.5%, seguido de tracto respiratorio inferior 23.7% y gastrointestinal 15.8%. Aunque en pocos casos hubo



infección asociada a CVC con un 5.3%, debido a que es una patología prevenible, en donde se encuentra involucrado el personal de salud de manera directa.<sup>7, 18</sup>

En nuestro centro, el esquema de antibioticoterapia empírica iniciada al ingreso fue adecuada en un 44.7%, a diferencia de lo encontrado por Moctezuma 74.3%. Dicho hallazgo llama la atención, ya que se infiere que el abordaje inicial de la neutropenia febril no es adecuado con respecto al patrón de susceptibilidad reportado por los hemocultivos realizados. En los últimos años ha habido marcados progresos en el cuidado del paciente hematooncológico con neutropenia y fiebre. Estos avances han permitido categorizar a los afectados como pacientes de alto riesgo y de bajo riesgo, dicha categorización no ha sido implementada en nuestro medio. Una estrategia de "manejo selectivo" en estos pacientes, ha demostrado ser la más adecuada. Esta conducta permite, por un lado, intensificar las medidas de apoyo y la terapia antibiótica en aquellos casos de alto riesgo, en donde se concentra la mayor mortalidad, y por otro lado, disminuir la toxicidad, la selección de microorganismos resistentes a antibióticos y los días de hospitalización, en aquellos casos con bajo riesgo de infección severa.<sup>19</sup> Las Guías propuestas por la Sociedad Americana de Oncología promueven a utilizar la clasificación de acuerdo a la región habitada, en latinoamericana la clasificación chilena de Santolaya es utilizada en la mayoría de países.<sup>9</sup>

Los gérmenes gram negativos que fueron predominantes en nuestra muestra con un 77.6%, coincidiendo con los estudios latinoamericanos realizados por Trujillo y Moctezuma, seguidos de los gram positivos con un 15.7% y hongos con un 6.6%. Este resultado no coincide con Ramphal R, quien documenta ampliamente el cambio de bacterias Gram negativas a Gram positivas en la última década en países desarrollados, así como Rodríguez y colaboradores en la región centroamericana.<sup>17,18</sup>

Asociamos, la prevalencia de bacterias Gram negativas en nuestro medio producto de elevado número de eventos nosocomiales en nuestra muestra 30.7%

de los eventos infecciosos, aspecto importante a considerar al momento de evaluar y decidir conducta terapéutica empírica.<sup>1</sup>

El patrón de susceptibilidad reportado, muestra que para *Staphylococcus spp.*, se encontró una sensibilidad del 100% para vancomicina, linezolid y tigeciclina. Sensibilidad del 50% para quinolonas y una resistencia del 100% de los aislamientos para bencilpenicilinas, macrólidos, oxacilina y clindamicina. Para *Streptococcus spp.*, encontramos una sensibilidad reportada del 100% para ceftriaxona, vancomicina y levofloxacina. Para *E. cloacae* se observa una sensibilidad del 100% para carbapenems, tigeciclinas y colistin. Para este gram negativo las cefalosporinas de tercera generación presentan una sensibilidad del 57.2% de la muestra. Caspofunfina y voriconazol presentan una sensibilidad del 100% para *Candida spp.*, Fluconazol y Anfotericina B alcanzan un 60%. *E. coli* fue sensible en un 100% a Colistin y Tigeciclina. Carbapenems y gentamicina alcanzaron un 62.5% de sensibilidad. *Acinetobacter spp.* mostró sensibilidad del 100% para carbapenems, quinolonas y tigeciclina. *Klebsiella spp.* solamente mostró sensibilidad del 100% para colistin y tigeciclina, 87.5% para quinolonas y 75% para carbapenems, aminoglucósidos y cefalosporinas de tercera generación. *Pseudomona spp.* muestra sensibilidad del 100% para colistin, tigeciclina y polimixina B, 91.6% para piperacilina tazobactam y amikacina y un 83.3% para quinolonas, carbapenems y cefalosporinas de tercera generación. Estos resultados concuerdan con Nathegian y colaboradores observan una sensibilidad elevada para quinolonas y carbapénemicos.

El tiempo de estancia hospitalaria ha sido descrito como un factor determinante para el desarrollo de infecciones nosocomiales, hay una relación directa entre el tiempo de hospitalización y el riesgo de infección nosocomial. Martínez y cols. en su estudio observan relación directa entre la incidencia de infección nosocomial y período de estancia intrahospitalaria mayor de 7 días. El tiempo de estancia intrahospitalaria predominante es el período comprendido 7 – 14 días con un 43.4%, seguido del período 22 – 27 días 23.7%. Cabe mencionar dentro del grupo

22 – 27 días la mortalidad fue del 22.2%, en los pacientes con estancias intrahospitalarias 7 a 14 días no se registra defunciones.

Dentro de las complicaciones presentadas por los pacientes el 91.7% corresponden a complicaciones infecciosas, dato esperado y ampliamente documentado. No solo las complicaciones infecciosas son las más frecuentes en estos pacientes, también son la primera causa morbi-mortalidad<sup>22</sup>, destacando de manera importante en nuestro estudio el shock séptico con una mortalidad 85.7% y la neumonía nosocomial con 33.3%. El 100% de los pacientes que presento hipertensión endocraneana falleció, se trataban de tumores de fosa posterior inoperables.

Se realizó cambio de terapia antimicrobiana a 41 pacientes correspondientes al 53.9% de la muestra, siendo los fármacos más utilizados vancomicina 32.9%, seguida por carbapenemas 31.5%, quinolonas 13.2% y los antifúngicos 30.3%. El esquema definitivo más utilizado fue Carbapenem + Vancomicina + Antimicóticos.

Con respecto a la condición de egreso, observamos una alta tasa de egresados vivos del 88.2% lo que concuerda con la literatura médica internacional y nacional. Es notable observar que el 94.1% de los pacientes egresados de nuestro centro recibieron una terapia antimicrobiana empírica adecuada, sin embargo de los 9 pacientes fallecidos el 77.7% recibió un esquema antimicrobiano empírico inadecuado. Dicho comportamiento infiere, como hemos explicado anteriormente la necesidad de estratificar clínicamente a su ingreso a los pacientes neutrópicos febriles en pacientes de alto y bajo riesgo, permitiendo intervenciones oportunas adecuadas que permitan disminuir las tasas de morbi-mortalidad de las complicaciones infecciosas presentadas por este grupo de pacientes.<sup>23</sup>

## X. CONCLUSIONES

1. Con respecto a las características sociodemográficas de la población estudiada predominaron los pacientes masculinos, entre las edades de 9 a 14 años, procedentes de Managua y Matagalpa, con un estado nutricional adecuado.
2. Los pacientes con mayor aislamientos presentaron como patología oncológica de base leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda, seguidos de los tumores sólidos, destacando entre estos los tumores de SNC. Se identificó en el 92% de los pacientes estudiados el foco infeccioso, siendo piel y mucosas la principal puerta de entrada. El 73.6% de los pacientes recibieron quimioterapia. A su vez el 75% de los pacientes presentaron algún grado de neutropenia. Los eventos infecciosos de tipo nosocomial corresponden al 47.4%. La terapia antimicrobiana empírica no fue adecuada en la mayoría de los casos.
3. Predominaron los gérmenes gram negativos, *E. coli* y *Klebsiella spp.*, susceptibles la mayoría a quinolonas y carbapénemicos; con resistencia a penicilinas y aminoglucósidos.
4. La estancia intrahospitalaria entre 7 a 14 días predominó en el 43.4% de los pacientes. Se realizó rotación de antibioticoterapia en la mayoría de pacientes, siendo el esquema más utilizado Carbapenem y Vancomicina más Antimicótico. Las complicaciones infectológicas, sepsis y shock séptico, predominan como principal causa de morbimortalidad en la investigación realizada; la mayoría de pacientes egresaron vivos 88.2%, de estos el 94.1% recibió tratamiento empírico adecuado (cefalosporina de tercera generación más aminoglucósido).

## **XI. RECOMENDACIONES**

1. Al Ministerio de Salud, proveer los insumos necesarios para el mantenimiento del programa de vigilancia epidemiológica del departamento de hemato-oncología, garantizar los medios de cultivos para el aislamiento tanto de microorganismos bacterianos como de levaduras, así como de los fármacos antimicrobianos de amplio espectro utilizados en la terapia utilizada en estos pacientes.
2. A la institución, fortalecer los mecanismos vigentes de vigilancia epidemiológica y garantizar la toma de hemocultivos de forma permanente, para continuar estudiando el perfil epidemiológico de los aislamientos en pacientes oncológicos y hacer un uso adecuado y racional de los antibióticos.
3. A todo el personal de salud del Hospital Infantil, intensificar las medidas de prevención de infecciones, tales como el apego al lavado de manos, cumplimiento de medidas de aislamiento, protocolos de manipulación y curación de dispositivos invasivos.
4. Al personal médico, capacitar y hacer uso adecuado de la normativa para la estratificación clínica al ingreso de los pacientes neutrópicos febriles en pacientes de alto y bajo riesgo, permitiendo intervenciones oportunas adecuadas.

## XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Mulla N, Taj S, Shafie E, et al. Bacterial bloodstream infections and antimicrobial susceptibility pattern in pediatric hematology/oncology patients after anticancer chemotherapy. *Inf Drg Resist* 2014; (7) 289 – 299.
2. Araya C, Boza R, Arguedas L, et al. Infecciones nosocomiales por bacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado: prevalencia, factores de riesgo y análisis molecular. *Acta Méd Costarric.* 2007; 49:90-96.
3. Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso Nacional. Riesgo de infección en el paciente oncológico. *Arch Argent Pediatr* 2003;101- 4:270-295.
4. Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. Neutropenia y fiebre. Libro Azul de Infectología Pediátrica. Capítulo 25, Buenos Aires: FUNDASAP Ediciones; 2007. Págs.245-258.
5. Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutrópenico febril. Actualización 2008 – 2009. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108 (2): e 47 – e70.
6. Cheguirian L, Carvajal R, Ledesma M, et al. Prevalencia de microorganismos causantes de bacteremias y fungemias en pacientes oncológicos pediátricos. *Revista Argentina de Microbiología* 2008, 40: 111 – 115.
7. Fortun J. principales infecciones en el paciente oncológico: manejo práctico. *Anales Sis San Navarra Pamplona* 2009 Vol 27 Supl 3.
8. Guías de Recomendaciones sobre Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de Infecciones en Pacientes con Cáncer. Consenso de la Sociedad Argentina de Infectología. Comisión de Infecciones en el Paciente Neoplásico y Trasplantado de Médula Ósea. 2006.
9. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with Cancer and/or undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation by American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 30: 4427 – 4438.

10. Jarque I, Salavert M, Sanz M. Manejo del paciente neutropénico con fiebre. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica* 2005; 23 (supl5): 24-29.
11. Martínez J, Lam Z, León N. Factores de riesgo para infecciones nosocomiales en niños con patología oncológica o hematológica. *Pediatría de México*. 2009 Vol 11 Num 2.
12. Martínez R, Márquez D, Bárcenas A. Prevalencia y resistencia antimicrobiana de microorganismos aislados en el centro oncológico estatal de ISSEMYM. *Rev. Latinoam Patol Clin Med Lab* 2013; 60 (4): 244 – 251.
13. Moctezuma H, Sensibilidad y resistencia de microorganismos causantes de bacteremias en pacientes con leucemias aislados en hemocultivos de enero 2011 a diciembre 2013.
14. Nateghian A, Robinson J, Vosough P, et al. Comparison of antimicrobial Sensitivity to older and newer quinolones versus Piperacilin-Tazobactam, Cefepime and Meropenem in febrile patients with cancer in two referral pediatric centers in Teheran. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6(1): e2014045, DOI: 10.4084/MJHID.2014.045.
15. Pizzo PA. Diagnosis and management of infectious disease problems in the child with malignant disease. *Clinical approach to infection in the compromised host*. 2nd ed. Nueva York: Plenum Medical; 1988. Págs.433-66.
16. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and susceptibilitis change of currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S25 – S31.
17. Rodríguez R, Bu E, Palma F, et al. Etiología Bacteriana de la Fiebre en el Paciente Neutropénico. *Rev Méd Hond* 2007, Vol. 65, 4: 107-112.
18. Rodríguez Y, Dorantes E, Moreno S, et al. Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2013; 12 (3): 150-155
19. Rojo C, Rodríguez N, Tordecilla J. neutropenia febril de bajo riesgo en

- pacientes oncológicos en el Hospital de Niños Roberto Ríos. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79 (2): 157 – 162.
20. Rubio I, Ferreiro J, Pérez T. Infecciones en el paciente oncológico pediátrico. Neutropenia febril. *Gac Med Bilbao* 2009; 101: 53 – 58.
  21. Sandherr M, Einsele H, Hebart H, et al. Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2006; 17: 1051 – 1059.
  22. Santolaya ME, Alvarez A, Aviles C, et al. 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 - 543.
  23. Santolaya M, Alvarez A, Becker A et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3415 - 3421
  24. Segal BH, Bow EJ, Menichetti F. Fungal infections in non transplant patients with hematologic malignancies. *Inf Dis Clin North A* 2010; 16: 935 – 964
  25. Steinbach WJ, Addison RM, Mc Laughlin L, et al. prospective Aspergillus Galactomannan antigen testing in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 26: 558 – 564.
  26. Steinbach WJ. Antifungal agents in children. *Pediatr Clin N Am* 2012; 52: 895 – 915.
  27. Trujillo M. Caracterización de los pacientes pediátricos oncológicos con neutropenia severa febril en el Hospital Universitario de Santander en el período de Enero 2007 a Enero 2008.
  28. Viscoli C, Castagnola E, Gianchino M et al. Bloodstream infections in children with cancer: A multicentre surveillance study of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. *Supportive Therapy*



Group-Infectious Diseases Section. Eur J Cancer 1999; 35: 770-774

# ANEXOS

## Anexo 1

### Operacionalización de las Variables

Objetivo 1: Identificar las características sociodemográficas de la población a estudio.

Variable	Definición	Indicador	Escala/Valor
<b>Sexo</b>	Características sexuales fenotípicas	Ninguna	Masculino Femenino
<b>Edad</b>	Número de años desde el nacimiento hasta el momento del	Años	0 – 4 5 – 9 10 – 14 Mayores de 15 años
<b>Procedencia</b>	Ubicación geográfica de donde procede el paciente.	Departamento	Carazo Chinandega Chontales Estelí León Managua Masaya Matagalpa
<b>Estado Nutricional</b>	Situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas que tienen lugar tras la ingesta de nutrientes.	Puntuación Z de la OMS 2006.	Obeso Sobrepeso Peso adecuado Bajo peso Desnutrido

Objetivo 2: Identificar el diagnóstico y condición clínica de ingreso de los pacientes estudiados

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala/Valor</b>
<b>Diagnóstico Oncológico</b>	Enfermedad de base del paciente al momento del ingreso.	Ninguna	Leucemia Linfoblástica Aguda Leucemia Mieloide Aguda Tumor de células germinales Tumor de fosa posterior Carcinoma papilar de tiroides Retinoblastoma Tumores óseos Rabdomiosarcoma Histiocitosis de Langerhans Linfoma de Hodgkin
<b>Foco Infeccioso</b>	Órgano o sistema afectado por uno o más gérmenes que se manifiesta con un síndrome infeccioso	Tracto respiratorio superior	Si No
		Tracto respiratorio inferior	Si No
		Tracto gastrointestinal	Si No
		Sistema nervioso central	Si No
		Piel y mucosas	Si No
		Infección asociada a CVC	Si No
		Sin foco infeccioso aparente	Si No

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Indicador</b>	<b>Valor</b>
<b>Recuento de Neutrófilos</b>	Recuento de neutrófilos reportado en BHC menor o igual a 1500/mm <sup>3</sup> o conteo entre 500 y 1500/mm <sup>3</sup> al momento del ingreso	de Neutropenia	Leve Moderada Severa
<b>Antibioticoterapia empírica adecuada</b>	Tratamiento antimicrobiano recibido al ingreso del paciente. Antes de los resultados de hemocultivos.	Ninguna	Si No
<b>Infección nosocomial</b>	Proceso infeccioso que se presenta 72 horas después del ingreso o 48 horas posterior al alta de una unidad de salud. En pacientes con neutropenia, con glóbulos blancos menor de 500 células/mm <sup>3</sup> , dentro de un período de tiempo de siete días, que incluye la fecha en que el hemocultivo positivo fue recogido, los 3 días antes y los 3 días después.	Ninguna	Si No
<b>Tratamiento Quimioterapéutico</b>	Uso de agentes quimioterapéuticos durante el tiempo de estudio	Ninguna	Si No
<b>Uso de antibióticos previos</b>	Uso de antibióticos previos antes del ingreso	Días	Si No

Objetivo 3: Describir los resultados microbiológicos de los hemocultivos de los pacientes en estudio.

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Dimensión</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala/Valor</b>
<b>Germen encontrado</b>	Germen reportado en hemocultivo positivo			S. pneumoniae S. Aeureus A. Baumanii K. Pneumoniae E. cloacae Etc...
<b>Susceptibilidad antibiótica</b>	Concentración mínima del antimicrobiano que inhibe la multiplicación bacteriana o la destruye.	Amikacina Gentamicina Ceftriaxona Ceftazidima Meropenem Imipenem Ciprofloxacina Levofloxacina Tigeciclina Colistín Etc.	Grado de sensibilidad reportada en los cultivos.	Sensible Resistente

Objetivo 4: Conocer la evolución de los pacientes ingresados durante el tiempo de estudio.

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Indicador</b>	<b>Dimensión</b>	<b>Escala/Valor</b>
<b>Estancia Intrahospitalaria</b>	Días de estancia ingresados en el hospital	Días		Menos de 7 7 a 14 15 a 21 21 a 28 Más de 28
<b>Complicaciones presentadas</b>	Complicaciones presentadas durante el tiempo de hospitalización	Ninguna		Sepsis Shock séptico Hipertensión endocraneana Celulitis perianal Colostomía Etcétera
<b>Cambio de antibioticoterapia</b>	Cambio de antibiótico empírico a definitivo	Ninguna		Si No
<b>Tratamiento Antimicrobiano Definitivo</b>	Tratamiento instaurado posterior al resultado del hemocultivo.	Ninguna	Carbapenem Quinolonas Vancomicina Piperacilina/ Tazobactam Anfotericina Fluconazol Tigeciclina Colistin	Si No
<b>Condición de egreso</b>	Estado clínico con lo que el paciente egresa de la unidad hospitalaria.	Ninguna		Vivo Fallecido

## Anexo 2: Ficha de recolección de la Información

### Ficha de Recolección de la Información

La siguiente ficha se elaboró tomando en cuenta los objetivos del estudio, se realizara revisión de los expedientes clínicos y se tomaron en cuenta las consideraciones éticas para realizarlo.

1. Expediente\_\_\_\_\_

Edad: 0 – 4 años\_\_                      5 – 9 años\_\_                      10 – 14 años\_\_

Sexo: Femenino\_\_                      Masculino\_\_

Procedencia:

Managua\_\_                      Chinandega\_\_                      León\_\_                      Granada\_\_                      Masaya\_\_

Carazo\_\_                      Chontales\_\_                      Ocotol\_\_                      RAAN\_\_                      RAAS\_\_

Estado nutricional:

Obeso\_\_                      Sobrepeso\_\_                      Eutrófico\_\_                      Bajo peso\_\_                      Desnutrido\_\_

2. Condición de Ingreso

Diagnóstico Oncológico\_\_\_\_\_

Tratamiento Quimioterapéutico                      Si\_\_                      No\_\_

Foco Infeccioso

Piel y mucosas\_\_                      Tracto Gastrointestinal\_\_  
Tracto Respiratorio Superior\_\_                      Tracto Respiratorio Inferior\_\_  
Infección asociada a CVC\_\_                      Sistema Nervioso\_\_

Recuento de Leucocitos: No Neutropenia\_\_                      Leve\_\_                      Moderada\_\_                      Severa\_\_

Uso de antibióticos previos:                      Si\_\_                      No\_\_

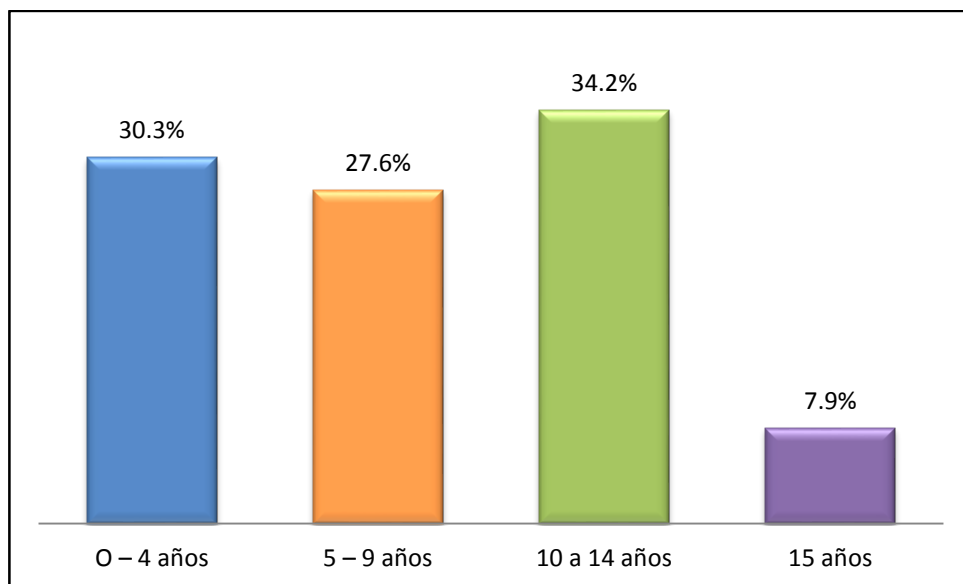
Cuales\_\_\_\_\_





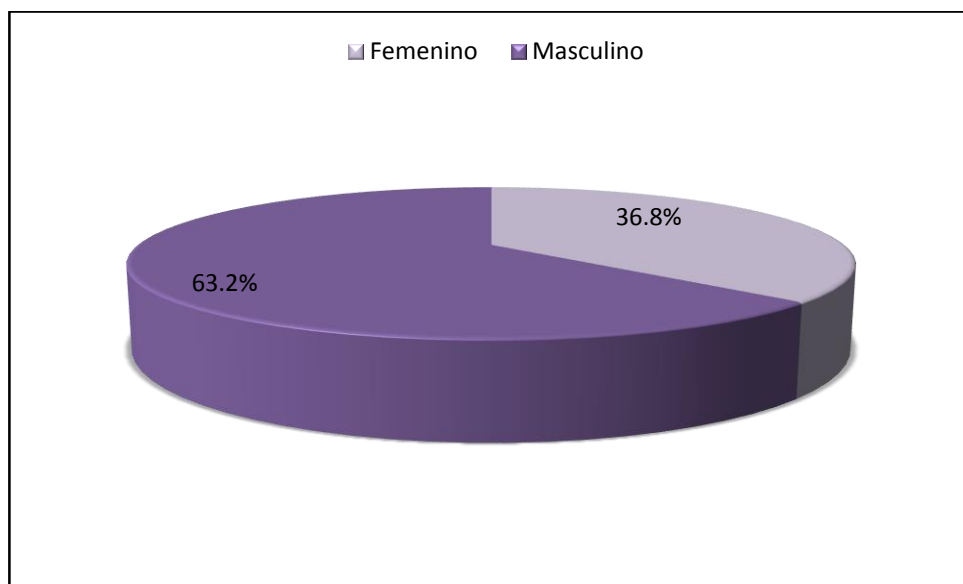
### Anexo 3: Tablas y Gráficos

**Gráfico 1: Distribución de la población según los grupos de edad de los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**



Fuente: Ficha de Recolección de la Información

**Gráfico 2: Distribución del sexo de los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**



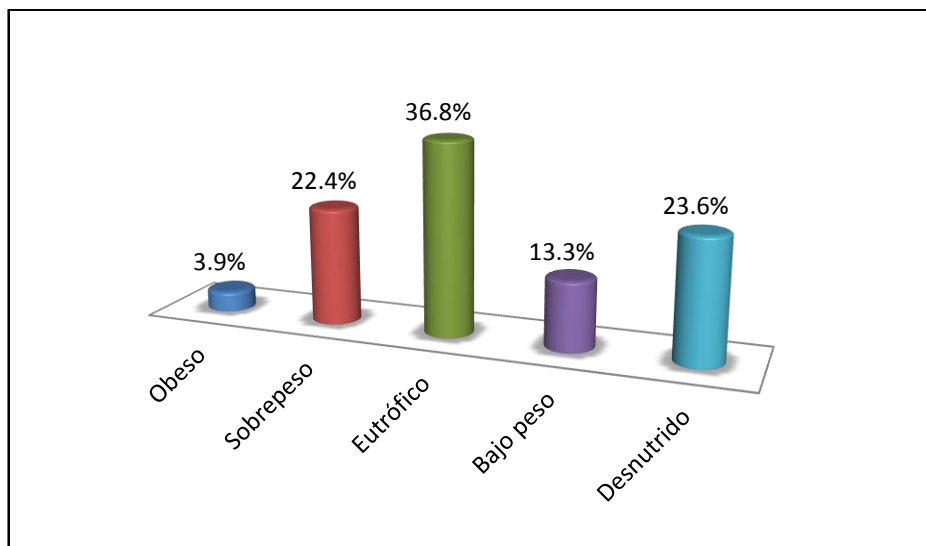
Fuente: Ficha de Recolección de la Información

**Tabla 3: Procedencia de los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**

Departamento	Frecuencia	Porcentaje
Boaco	1	1.3
Carazo	5	6.6
Chinandega	4	5.3
Chontales	1	1.3
Estelí	2	2.6
Jinotega	2	2.6
León	3	3.9
Madriz	7	9.2
Managua	22	28.9
Masaya	6	7.9
Matagalpa	8	10.5
RAAN	5	6.6
RAAS	3	3.9
Río San Juan	1	1.3
Rivas	7	9.2
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100</b>

Fuente: Ficha de Recolección de la Información

**Gráfico 4: Estado nutricional de los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**



Fuente: Ficha de Recolección de la Información.

**Tabla 5: Distribución del diagnóstico oncológico de los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**

Diagnóstico Oncológico	Frecuencia	Porcentaje
Tumor de Células Germinales	3	3.9%
Retinoblastoma	3	3.9%
Tumores Óseos	8	10.6%
Tumores del SNC	9	11.8%
Rabdomiosarcoma	3	3.9%
Cáncer de Tiroides	2	2.6%
Histiocitosis de Langerhans	3	3.9%
LMA	13	17.1%
LLA	27	35.5%
Linfoma de Hodgkin	5	6.6%
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100%</b>

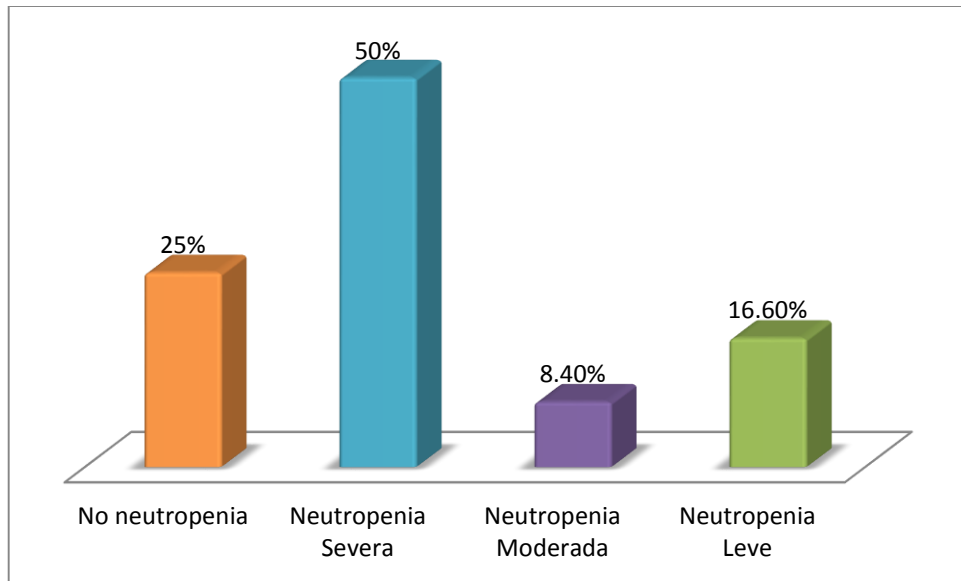
Fuente: Ficha de Recolección De Información

**Tabla 6: Foco infeccioso encontrado en los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**

Foco Infeccioso	Frecuencia	Porcentajes
Infecciones del Tracto Respiratorio Superior	3	3.9
Infecciones del Tracto Respiratorio Inferior	18	23.7
Infecciones del Tracto Gastrointestinal	12	15.8
Infecciones del Sistema Nervioso Central	1	1.3
Piel y Mucosas	30	39.5
Sistema Osteomuscular	1	1.3
Síndrome Febril	6	7.9
Infecciones Asociada a CVC	4	5.3
Infecciones del Sistema Renal	1	1.3
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100.0</b>

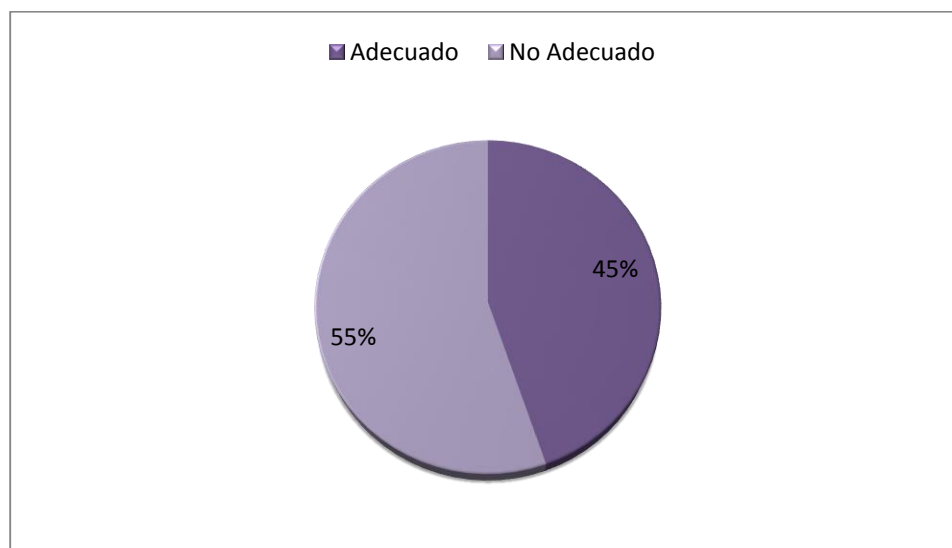
Fuente: Ficha de Recolección De Información

**Gráfico 7: Presencia de neutropenia en los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**



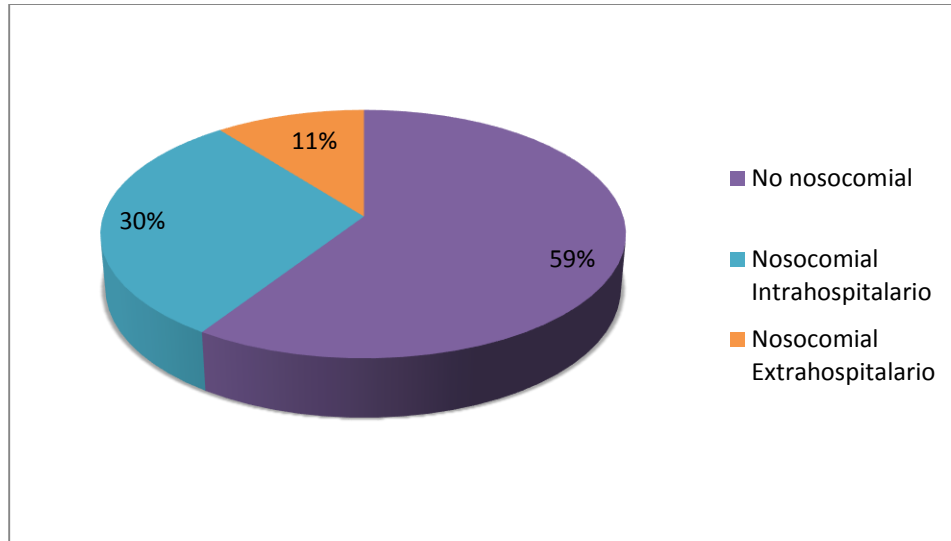
Fuente: Ficha de Recolección de Información

**Gráfico 8: Tratamiento Empírico Adecuado de los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**



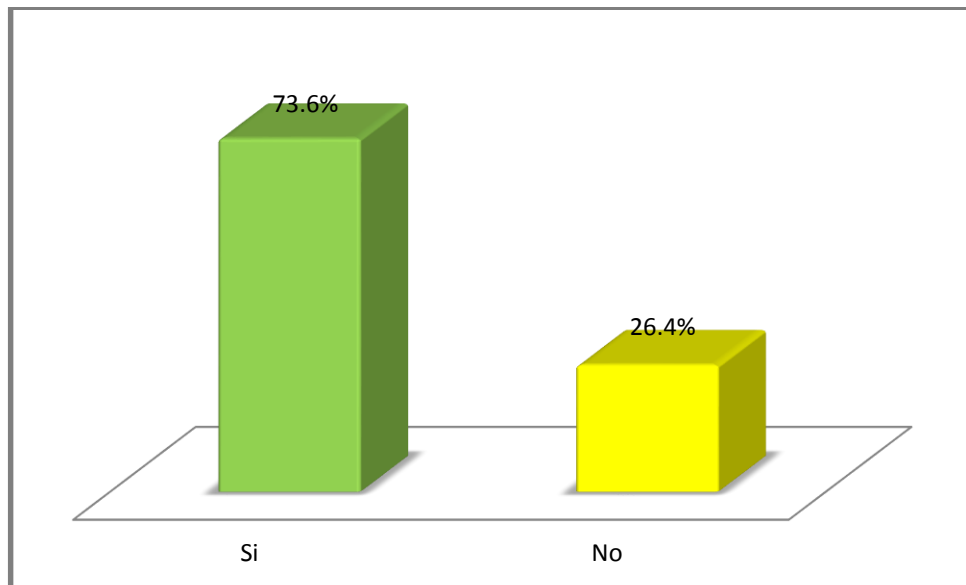
Fuente: Ficha de Recolección de Información.

**Gráfico 9: Evento nosocomial de los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**



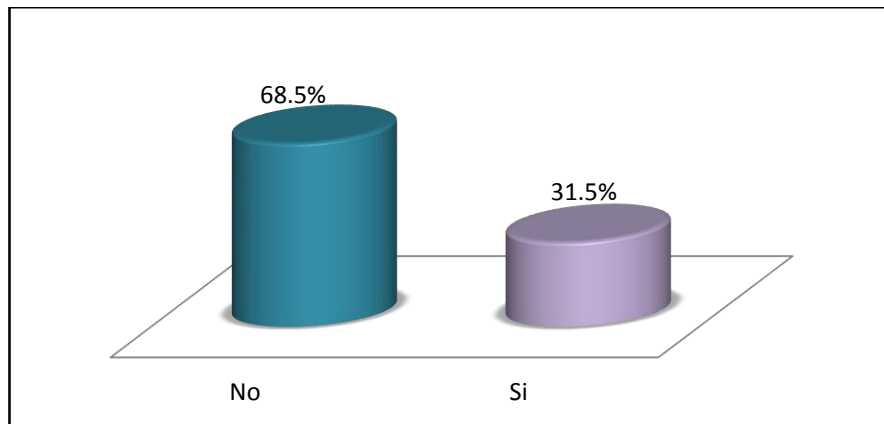
Fuente: Ficha de recolección de la Información.

**Gráfico 10: Uso de Quimioterapia de los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**



Fuente: Ficha de Recolección de la Información.

**Gráfico 11: Uso de antibioticoterapia ambulatorio en los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**



Fuente: Ficha de Recolección de la Información.

**Tabla 12: Gérmenes aislados en los hemocultivos de los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**

Germen	Frecuencia	Porcentaje
Acinetobacter spp	5	6.6
A. hydrophila	1	1.3
B. vesicularis	1	1.3
B. cepacia	1	1.3
Candida spp	5	6.6
Corynebacterium spp	1	1.3
Enterobacter cloacae	7	9.2
Escherichia coli	16	21.1
Klebsiella spp	8	10.5
Pseudomona spp	12	15.8
Salmonella spp	2	2.6
Serratia marcescens	2	2.6
Staphilococco spp	8	10.5
S. maltophilia	3	3.9
Streptococcus spp	4	5.3
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Ficha de Recolección de Información

Tabla 12: Susceptibilidad Antibiótica de los Hemocultivos realizados en los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.

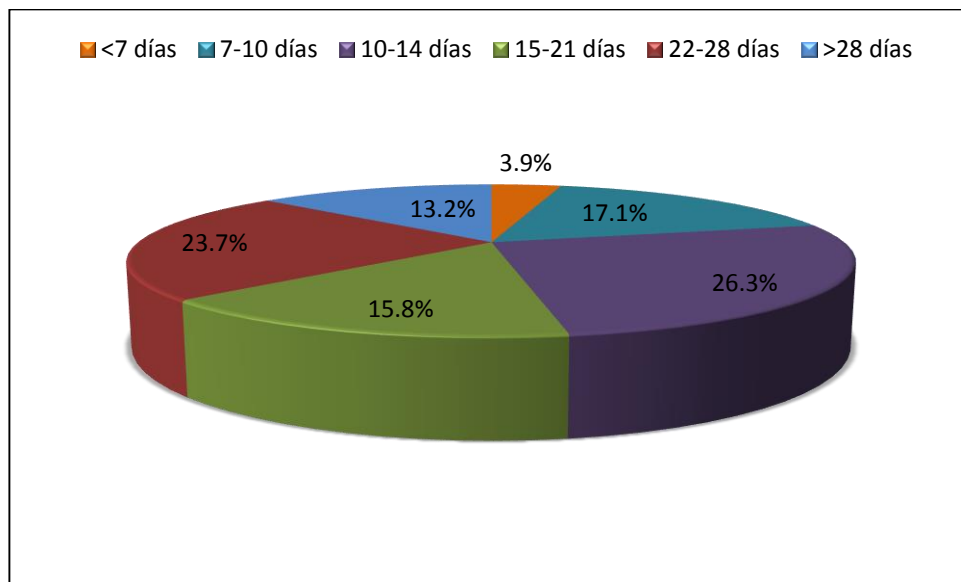
Fármacos	Sensibilidad		Resistencia	
	F	%	F	%
<i>Staphylococcus spp. (n=8)</i>				
Gentamicina	2	25	6	75
Ciprofloxacina	4	50	4	50
Levofloxacina	4	50	4	50
Vancomicina	8	100	0	0
Linezolid	8	100	0	0
Tigeciclina	8	100	0	0
Bencilpenicilina	0	0	8	100
Oxacilina	0	0	8	100
Eritromicina	0	0	8	100
Clindamicina	0	0	8	100
<i>Streptococcus spp. (n=4)</i>				
Eritromicina	2	50	2	50
Tetraciclina	2	50	2	50
Cefotaxima	1	25	0	0
Ceftriaxona	4	100	0	0
Levofloxacina	4	100	0	0
Vancomicina	4	100	0	0
<i>Enterobacter cloacae (n=7)</i>				
Amikacina	6	85.7	1	14.3
Cefepime	4	57.2	3	42.8
Ceftazidima	4	57.2	3	42.8
Ceftriaxona	4	57.2	3	42.8
Meropenem	7	100	0	0
Imipenem	7	100	0	0
Ciprofloxacina	6	85.7	1	14.3
Levofloxacina	6	85.7	1	14.3
Piperacilina/Tazobactam	5	71.4	2	28.6
Tigeciclina	7	100	0	0
Colistin	7	100	0	0
Cefazolina	0	0	7	100
Cefalotina	0	0	7	100
Amoxicilina/Ac. Clavulánico	0	0	7	100
<i>Candida spp (n=5)</i>				
Fluconazol	3	60	2	40
Anfotericina B	3	60	2	40
Caspofungina	5	100	0	0
Flucitosina	5	100	0	0
Micafungina	5	100	0	0
Voriconazol	5	100	0	0



Fármacos	Sensibilidad		Resistencia	
	F	%	F	%
	<i>Escherichia coli.</i> (n=21)			
Amikacina	9	56.3	7	43.7
Gentamicina	10	62.5	6	37.5
Cefazolina	3	18.7	13	81.3
Cefotaxime	3	18.7	13	81.3
Ceftazidime	7	43.7	9	56.3
Ceftriaxona	6	37.5	10	62.5
Cefepime	5	31.3	11	68.7
Meropenem	10	62.5	6	37.5
Imipenem	10	62.5	6	37.5
Ciprofloxacina	5	31.3	11	68.7
Levofloxacina	5	31.3	11	68.7
Piperacilina/Tazobactam	8	50	8	50
Tigeciclina	16	100	0	0
Colistin	16	100	0	0
<i>Acinetobacter spp.</i> (n=5)				
Ampicilina/Sulbactam	5	100	0	0
Cefepime	4	80	1	20
Ceftazidima	4	80	1	20
Gentamicina	5	100	0	0
Imipenem	5	100	0	0
Meropenem	5	100	0	0
Ciprofloxacina	5	100	0	0
Meropenem	5	100	0	0
Tigeciclina	5	100	0	0
TMP/SXZ	5	100	0	0
<i>Klebsiella spp.</i> (n=8)				
Amoxicilina /Ac. Clavulánico	6	75	2	25
Ceftazidima	6	75	2	25
Ceftriaxona	5	62.5	3	37.5
Cefepime	6	75	2	25
Piperacilina tazobactam	6	75	2	25
Meropenem	6	75	2	25
Imipenem	6	75	2	25
Ciprofloxacina	7	87.5	1	12.5
Levofloxacina	7	87.5	1	12.5
Amikacina	6	75	2	25
Gentamicina	6	75	2	25
Tigeciclina	8	100	0	0
Colistin	8	100	0	0
TMP/SXZ	6	75	2	25
<i>Stenotrophomona maltophila</i> (n=3)				
Levofloxacina	3	100	0	0
TMP/SXZ	3	100	0	0
Minociclina	2	66.7	1	33.3

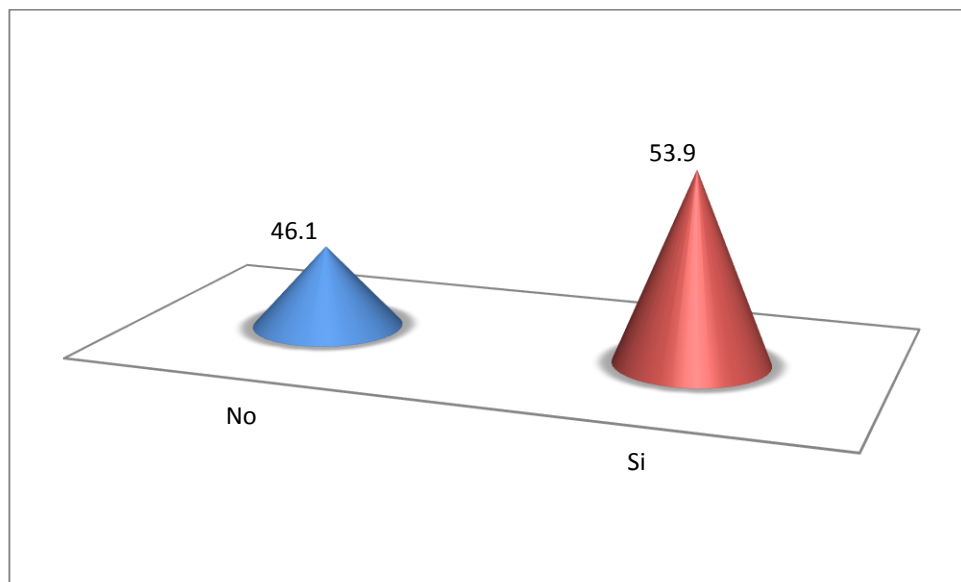
Fármacos	Sensibilidad		Resistencia	
	F	%	F	%
	<i>Pseudomona spp. (n=12)</i>			
Amikacina	11	91.6	1	8.4
Gentamicina	5	41.6	7	58.4
Cefepime	10	83.3	2	16.7
Ceftazidime	10	83.3	2	16.7
Ciprofloxacina	10	83.3	2	16.7
Levofloxacina	10	83.3	2	16.7
Imipenem	10	83.3	2	16.7
Piperacilina/Tazobactam	11	91.6	1	8.4
Polimixina B	12	100	0	0
Tigeciclina	12	100	0	0
Colistin	12	100	0	0
<i>Salmonella spp. (n=2)</i>				
Amikacina	1	50	1	50
Ceftriaxona	2	100	0	0
Cefazolina	1	50	1	50
Ceftazidima	2	100	0	0
Levofloxacina	2	100	0	0
Imipenem	2	100	0	0
Meropenem	2	100	0	0
Ampicilina Sulbactam	2	100	0	0
Aztreonam	2	100	0	0
Polimixina B	2	100	0	0
<i>Serratia marcescens (n=2)</i>				
Amikacina	1	50	1	50
Gentamicina	1	50	1	50
Amoxicilina Ac. Clavulánico	1	50	1	50
Ampicilina Sulbactam	1	50	1	50
Cefazolina	0	0	2	100
Ceftazidima	1	50	1	50
Ceftriaxona	1	50	1	50
Cefepime	1	50	1	50
Merpenem	2	100	0	0
Imipenem	2	100	0	0
Ciprofloxacina	2	100	0	0
Levofloxacina	2	100	0	0
TMP/SXZ	2	100	0	0

**Gráfico 13: Períodos de estancia intrahospitalaria de los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**



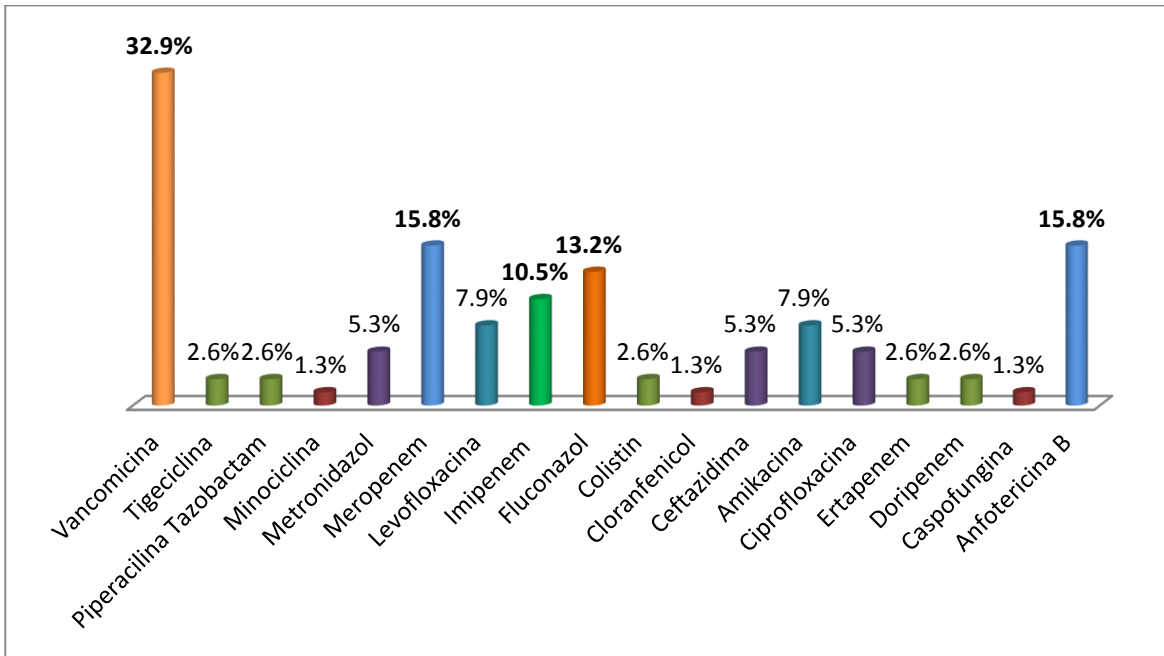
Fuente: Ficha de Recolección de Información.

**Gráfico 14: Cambio de esquema antimicrobiano en los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**



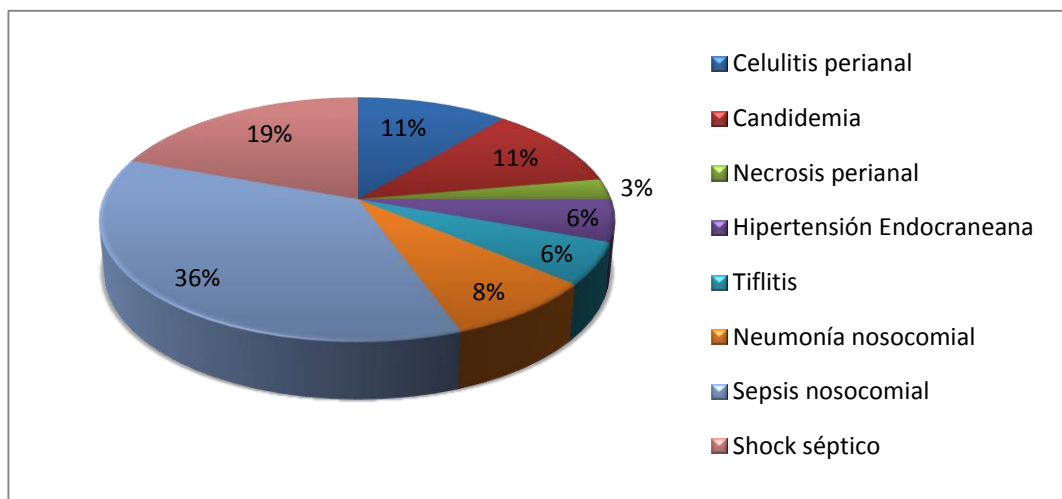
Fuente: Ficha de Recolección de Información.

**Gráfico 15: Tratamiento antibiótico definitivo de los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**



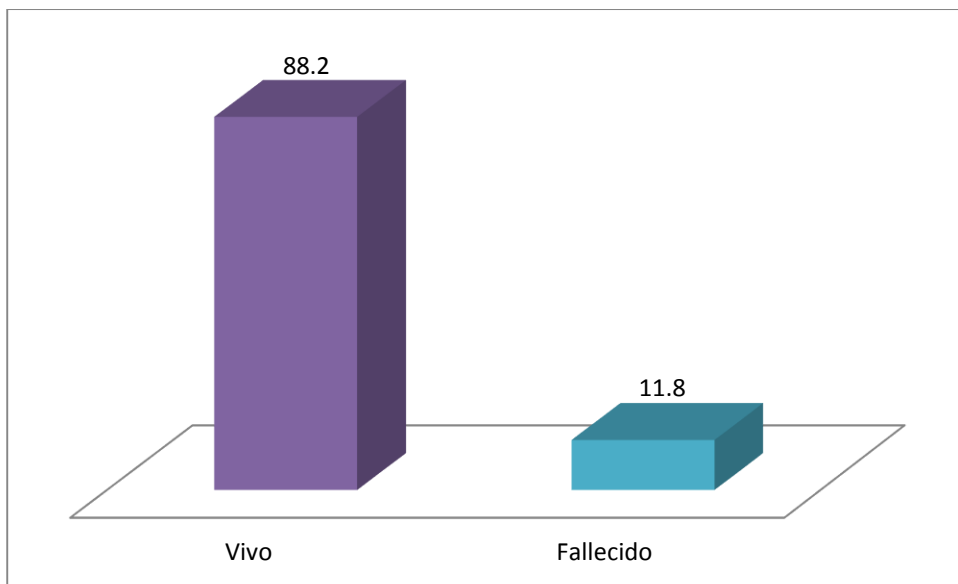
Fuente: Ficha de recolección de Información.

**Gráfico 16: Complicaciones presentadas los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**



Fuente: Ficha de Recolección de Información.

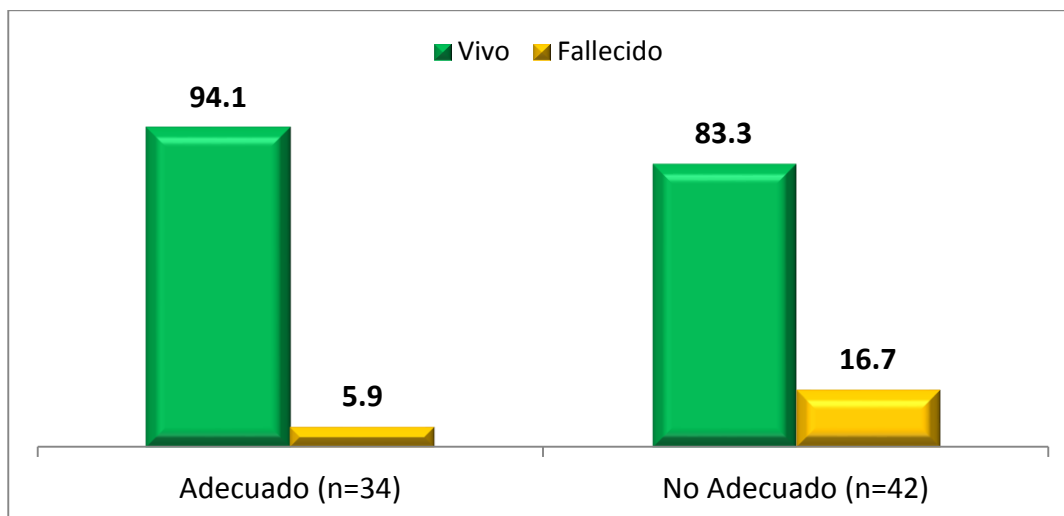
**Gráfico 17: Condición de Egreso los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**



Fuente: Ficha de Recolección de Información

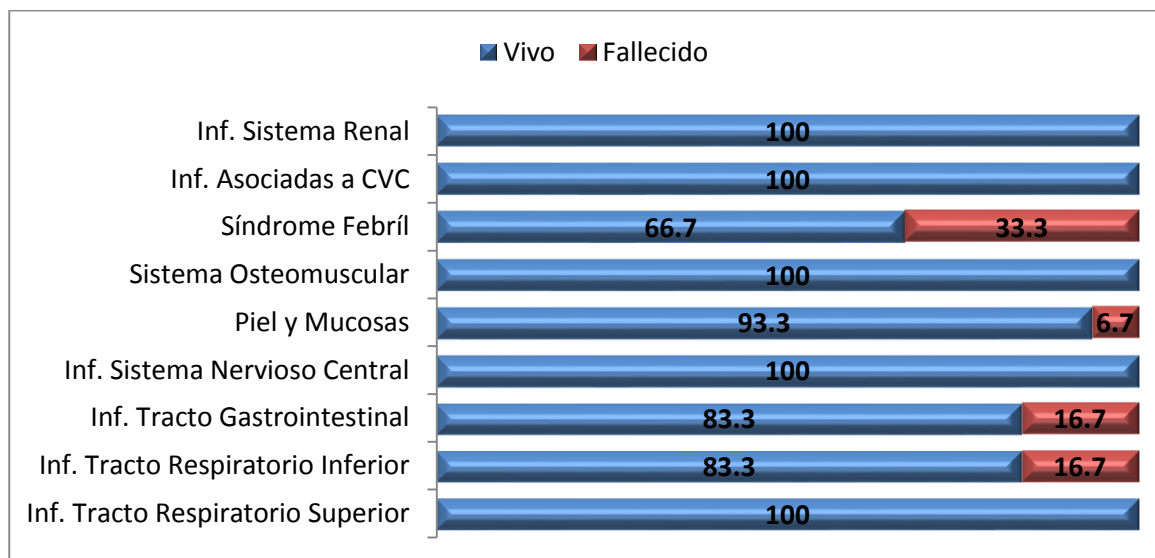
## CRUCES DE VARIABLES

**Gráfico 18: Antibioticoterapia empírica vs Condición de egreso de los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**



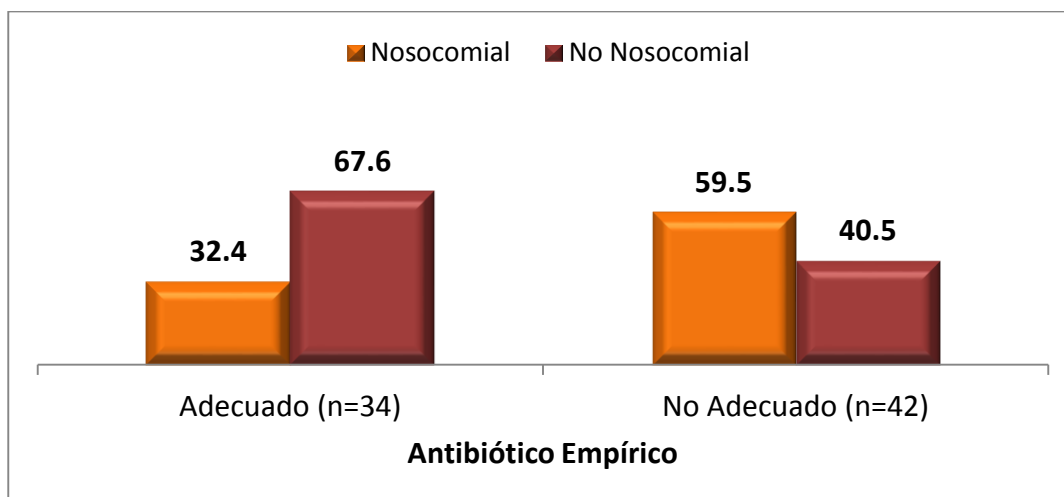
Fuente: Ficha de Recolección de Información.

**Gráfico 19: Diagnóstico infectológico vs Condición de egreso de de los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**



Fuente: Ficha de Recolección de Información.

**Gráfico 20: Antibioticoterapia empírica adecuada vs Evento nosocomial de los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**



Fuente: Ficha de Recolección de Información.

**Tabla 20: Complicaciones presentadas vs Condición de Egreso de los pacientes oncológicos con procesos infecciosos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período del 01 de Enero a 31 de Diciembre del 2014.**

Complicaciones Presentadas	Condición de Egreso				Total	
	Vivo		Fallecido			
	F	%	F	%	F	%
<b>Celulitis Perianal</b>	4	100	0	0	4	100
<b>Candidemia</b>	4	100	0	0	4	100
<b>Necrosis perianal</b>	1	100	0	0	1	100
<b>Tiflitis</b>	2	100	0	0	2	100
<b>Neumonía Nosocomial</b>	2	66.7	1	33.3	3	100
<b>Sepsis Nosocomial</b>	6	46.1	7	53.8	13	100
<b>Shock Séptico</b>	1	14.3	6	85.7	7	100
<b>Hipertensión Endocraneana</b>	0	0	2	100	2	100
<b>Total</b>	67	88.2	9	11.8	76	100

Fuente: Ficha de Recolección De Información