

Artículos originales

Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría Vol. XXI Núm. 84

Dra. Lucila Martínez Medina,^{1*}
Dra. Juana Dávila Ortega²
Dra. Adriana Cajero Avelar³
Dr. Ricardo González Pérez Maldonado⁴

¹ Infectóloga Pediatra, Jefa del Departamento de Pediatría del Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo.

² Pediatra Adscrita a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo.

³ Infectólogo Pediatra, Jefe del Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo.

⁴ Oncólogo Pediatra, Médico Adscrito al Departamento de Pediatría del Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo.

Niños con cáncer, neutropenia y fiebre. Estudio de tres años en el Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo, en Aguascalientes

Resumen

Con los progresos logrados en el tratamiento eficaz de las enfermedades oncológicas en niños, utilizando diferentes esquemas de quimioterapia combinada, las complicaciones infecciosas han surgido como causa mayor de morbilidad y mortalidad en el tratamiento de estos padecimientos.

Este trabajo tuvo como finalidad determinar la frecuencia con la que se presenta cáncer, neutropenia y fiebre en niños que ingresan al Departamento de Pediatría del Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo, conocer los agentes etiológicos aislados con mayor frecuencia y su sensibilidad a los diferentes antimicrobianos e identificar pacientes con bajo y alto riesgo de presentar complicaciones infecciosas y, a partir de ello, proponer un manejo ambulatorio en niños de bajo riesgo.

Fueron analizados 106 episodios de neutropenia y fiebre. En 29.2% de los casos se logró aislar algún microorganismo, en su mayoría bacilos Gram negativos (61.2%) con buena sensibilidad a las cefalosporinas de tercera generación y a los aminoglucósidos. Del total de episodios de neutropenia, 68 (64%) presentaron dos o más factores de riesgo para desarrollar infecciones bacterianas graves, y 38 (36%) mostraron factores de bajo riesgo; en 95% de estos últimos, el promedio de hospitalización fue de tres a cinco días.

Es necesario dar a conocer la experiencia de cada Institución respecto al manejo de niños con cáncer, neutropenia y fiebre y, con base en los resultados, conocer cuál es el manejo empírico inicial en estos pacientes. Asimismo, es necesario contar con estudios prospectivos bien conducidos a nivel nacional, que identifiquen factores de bajo o alto riesgo para enfermedad infecciosa grave y así determinar si requieren hospitalización o manejo ambulatorio.

Palabras clave: cáncer, fiebre, neutropenia.

Abstract

With the arrival of the modern chemotherapeutic schemes, the secondary infectious disorders have arisen as serious threatening conditions.

A protocol was carried out in order to know in the patients that attend the Pediatric Oncology Unit at the Hospital Miguel Hidalgo, the frequency of cancer, neutropenia and fever, the isolated infectious agents, their antimicrobial sensitivity, and the low or high risk to acquire an infectious complication. With this information, we propose an outpatient therapeutic approach for low risk patients.

*Correspondencia:

Dra. Lucila Martínez Medina

Dirección: Privada Sierra Rumorosa 112, Col. Bosques del Prado Sur, C.P. 20127, Aguascalientes, Aguascalientes.

e-mail: lucymar61@hotmail.com

From 106 events of neutropenia and fever, an infectious agent was isolated only in 29.2% of the cases. Most were Gram negative bacilli sensitive to third generation cephalosporin and aminoglycosides. Two or more high risk factors for serious bacterial infections were identified in 68 of 106 (64%) events of neutropenia and fever. Low risk factors were identified in 38 of 106 (36%) events of neutropenia and fever. Most of the patients with low risk factors remained at the hospital from three to five days.

Thus, each pediatric oncologist must investigate in their patients, in order to plan the best early empirical approach, and to identify the low and high risk factors to acquire an infectious complication. With this information, the physician can select the best therapeutic option for each patient: at the hospital or in an outpatient basis.

Key words: cancer, fever, neutropenia.

Introducción

Las infecciones en niños con cáncer y neutropenia son muy frecuentes. Las alteraciones inmunológicas que se presentan después de la administración de la quimioterapia, radioterapia o ambas, son múltiples y son las responsables de la adquisición de infecciones en estos pacientes.^{1,2}

Dichas infecciones en pacientes con cáncer y neutropenia en países subdesarrollados son en su mayoría causadas por bacilos Gram negativos,³ a diferencia de los países desarrollados, en donde predominan los microorganismos Gram positivos.^{4,5} Estos datos representan una modificación respecto a la información que se tenía hace aproximadamente tres décadas en países desarrollados, donde se sabía que alrededor de 80% de las infecciones en los pacientes con neutropenia y fiebre, en su mayoría, provenían de fuentes endógenas, y el resto estaba constituido por infecciones adquiridas en forma intrahospitalaria.⁶ Los cambios en la proporción de infecciones causadas por microorganismos Gram negativos y Gram positivos se han tratado de explicar mediante la presión selectiva que ejercen los antibióticos sobre la flora de los pacientes oncológicos,³ sobre todo si se considera que difícilmente la flora intestinal de los pacientes haya cambiado durante los últimos 20 o 30 años.

Una propuesta es que, con la aparición de los sistemas de vigilancia de las infecciones nosocomiales en los países desarrollados,^{7,8} se haya logrado disminuir la incidencia de infecciones intrahospitalarias por Gram negativos y la frecuencia de infecciones por microorganismos propios de la flora

endógena (como *Streptococcus viridans*), y aquellos propios de la flora de la piel (como *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativo) se hayan desplazado hasta alcanzar los primeros lugares,⁵ lo que explica los cambios ocurridos en la epidemiología de las infecciones.

La neutropenia es el descenso absoluto de los neutrófilos circulantes, y de acuerdo con la cantidad, puede clasificarse de la siguiente manera: leve (de 1500 a 1000 neutrófilos absolutos/mm³), moderada (de 1000 a 500/mm³), severa (menor a 500/mm³) y profunda (menor a 100/mm³).⁹

Las alteraciones inmunológicas que se presentan tras la administración de quimioterapia, radioterapia, o ambas, son múltiples y responsables de la adquisición de infecciones. Los agentes etiológicos que con mayor frecuencia se aíslan son los propios de la flora endógena y varían según el sitio geográfico, instituciones, patología de base y terapia utilizada.¹⁰ Entre los gérmenes más frecuentemente aislados destacan los bacilos Gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*), seguidos por los cocos Gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa* negativo y *Enterococcus*).^{11,12} Los microorganismos que se han relacionado con enfermedad se presentan en función de la alteración inmunológica inducida por el tratamiento quimioterápico.¹³ Los efectos que tiene el tratamiento de los padecimientos oncológicos sobre el sistema inmune se traslapan, ya que dos modalidades de tratamiento pueden afectar uno o varios aspectos de la inmunidad del paciente; por ejemplo, el tratamiento con esteroides y otros quimioterápicos afectan ambos la inmunidad celular, por otro lado, la quimioterapia y la radioterapia afectan la inmu-

nidad innata y la función de las células fagocíticas. En este sentido, Lehmbacher y cols.¹³ proponen un esquema que resulta una aproximación interesante a las repercusiones que tienen las diferentes modalidades de tratamiento sobre la inmunidad de los pacientes oncológicos.

El signo principal en estos pacientes es la fiebre (ya sea como manifestación clínica de la enfermedad oncológica o como parte de una complicación secundaria al tratamiento recibido), a causa de lisis tumoral o por la adquisición de infección secundaria a su compromiso inmunológico. La enfermedad oncológica puede condicionar por sí misma compromiso inmunológico y ocasionar a su vez predisposición para sufrir infecciones oportunistas. Por lo anterior, el paciente con fiebre debe considerarse infectado hasta no demostrar lo contrario y esto justifica la búsqueda del agente causal y el seguimiento clínico —ya sea intrahospitalario o extrahospitalario— para el manejo adecuado de antimicrobianos.

Otro de los factores que intervienen en la aparición de infecciones en pacientes neutropénicos es el tipo de tratamiento oncológico, el grado de inmunosupresión y la duración de la neutropenia secundaria al medicamento. El tipo de neoplasia es otro elemento importante para el desarrollo de infecciones, ya que algunas de ellas (como las leucemias mieloides) ocasionan un estado de inmunosupresión importante.

La asociación entre neutropenia e infección, en pacientes con enfermedad neoplásica que reciben quimioterapia mielosupresora, fue establecida hace más de tres décadas. Los pacientes con neutropenia y fiebre no son un grupo homogéneo y, por lo tanto, no tienen el mismo riesgo de desarrollar infecciones o complicaciones serias, como la muerte durante el episodio febril. Las observaciones iniciales sobre este hecho fueron dadas por Bodey y cols., quienes demostraron que el riesgo de infección inicia con una cuenta de neutrófilos menor a $1000/\text{mm}^3$, y es mucho mayor el riesgo cuando las cifras están por debajo de $100/\text{mm}^3$.⁹ La duración de la neutropenia también tiene una influencia en el riesgo de infección: los pacientes con periodos de neutropenia <7-10 días tienen un riesgo menor de desarrollar infecciones y responden mejor a la terapia antimicrobiana empírica, en comparación con aquellos con neutropenia prolongada (>10 días).¹⁰

En la actualidad, la combinación de fiebre y neutropenia se considera una emergencia médica que requiere rápida intervención diagnóstica y terapéutica. Los lineamientos para el manejo de estos pacientes exigen hospitalizar al enfermo para realizarle una evaluación clínica y una exploración física minuciosa, así como para la toma de cultivos. Es necesario, además, obtener una radiografía de tórax, e iniciar —de acuerdo con los hallazgos de la primera evaluación— un tratamiento con antibióticos empíricos por vía intravenosa.

En los pacientes neutropénicos con leucemia aguda o linfomas se han identificado factores que incrementan su susceptibilidad a infecciones. Los más importantes de ellos son:¹¹

- 1.-Inicio rápido y neutropenia prolongada (>10 días), además de neutropenia profunda (<100/ mm^3).
- 2.-Aparición simultánea de neutropenia y daño de la inmunidad celular.
- 3.-Mucositis grave.
- 4.-Grado de lesiones hemorrágicas en piel y mucosas.
- 5.-Número de catéteres instalados.
- 6.-Farmacocinética impredecible de los agentes antimicrobianos utilizados por el cambio que pueden condicionar la distribución de volumen, el daño a las mucosas y los tejidos, además del daño concomitante a la función renal.
- 7.-Predisposición a reacciones alérgicas e interacciones medicamentosas con los medicamentos empleados simultáneamente.

En un estudio realizado en 600 niños con neutropenia y fiebre se definieron como pacientes de alto riesgo a los siguientes: a) enfermedad primaria en no remisión; b) edad menor a un año; c) aparición de fiebre dentro de los primeros diez días o menos desde la aplicación de la quimioterapia; d) no evidencia de recuperación de la médula ósea, determinada por una cuenta absoluta de neutrófilos <100/ mm^3 o una cuenta de plaquetas <50.000/ mm^3 .⁸ Se puede obtener un porcentaje mayor de cultivos positivos en niños de alto riesgo (92.5%) en comparación con los de bajo riesgo.⁹

Los microorganismos frecuentemente asociados con una alta mortalidad son las enterobacterias, como *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.* y *Pseudomona aeru-*

giosa. Se ha reportado un alarmante incremento en la multirresistencia de enterobacterias, atribuido a la aparición de β -lactamasas cromosomales inducida por el frecuente uso de cefalosporinas de tercera generación. Como ya se ha mencionado, en los países desarrollados se ha incrementado la frecuencia de bacterias Gram positivas. Los factores responsables de estos cambios son:¹¹

- 1.-Quimioterapia agresiva (principalmente cuando se administra citarabina) y radioterapia que lesiona el tracto gastrointestinal, provocando mucositis.
- 2.-Neutropenia profunda y prolongada.
- 3.-Infección de mucosas por herpes, que no ha sido reconocida.
- 4.-Uso prolongado de catéteres intravenosos.
- 5.-Uso de antagonistas H_2 .
- 6.-Uso de quinolonas para el tratamiento profiláctico en pacientes neutropénicos.

El abordaje aconsejado en el paciente neutropénico ($<1000/\text{mm}^3$) y febril ($>38.5^\circ\text{C}$) es el siguiente: interrogatorio adecuado; búsqueda del sitio de entrada de la infección (con exploración adecuada de boca, piel, pulmones, abdomen, región perianal y senos paranasales) y sitios de instalación de catéteres. Una historia clínica y exploración física adecuadas permiten la localización del sitio de infección en 20% de los casos, en quienes se aconseja iniciar esquema específico según el sitio localizado (**Figura 1**), mientras que en 80% restante se debe iniciar tratamiento empírico con un aminoglucósido y un antibiótico contra *Pseudomonas* y realizar cambios en este esquema, de acuerdo con los resultados de los cultivos y la evolución clínica de los pacientes (**Figura 2**).¹²

Se puede predecir el riesgo de infección bacteriana invasiva dentro de las primeras 24 horas posteriores al internamiento, cuando hay dos o más factores de riesgo, los cuales consisten en el aumento de los niveles de proteína C reactiva ($>90\text{ mg/L}$), hipotensión o recaída de la enfermedad. Se considera que un niño cuenta con bajo riesgo cuando únicamente tiene un factor de riesgo, cuando muestra un nivel de plaquetas $<50,000/\text{mm}^3$ o cuando tiene el antecedente de una aplicación de quimioterapia reciente.¹⁴

Material y métodos

El diseño del estudio fue ambispectivo, transversal, observacional y descriptivo, de casos y controles. Se realizó en el Departamento de Pediatría del Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo de Aguascalientes, en el periodo comprendido de enero de 2000 a diciembre de 2001 (retrospectivo), y de enero a diciembre de 2002 (prospectivo). Se incluyeron a todos los niños con cáncer, neutropenia y fiebre. La fiebre se definió en forma operativa como la determinación $\geq 38^\circ\text{C}$ por lo menos en dos ocasiones, o una sola elevación $\geq 38.5^\circ\text{C}$. La neutropenia fue definida como la cuenta absoluta de neutrófilos $\leq 1500/\text{mm}^3$; se consideró neutropenia leve a la cuenta de neutrófilos absolutos de 1500 a $1000/\text{mm}^3$, moderada con neutrófilos absolutos de 1000 a $500/\text{mm}^3$, severa con neutrófilos absolutos $<500/\text{mm}^3$, y profunda con una cuenta $<100/\text{mm}^3$.

Se consideraron como pacientes de bajo riesgo para infección bacteriana invasiva aquellos que cumplieran con lo siguiente: neutropenia <10 días, recuperación de la médula ósea, enfermedad primaria en remisión, edad >1 año y quimioterapia poco agresiva; como factores de alto riesgo para infección bacteriana invasiva se consideraron los siguientes: enfermedad primaria en no remisión, edad <1 año, aparición de fiebre dentro de los primeros diez días o menos desde la aplicación de la quimioterapia, no evidencia de recuperación de médula ósea (determinada por una cuenta absoluta de neutrófilos $<100/\text{mm}^3$ o una cuenta de plaquetas $<50,000/\text{mm}^3$), colocación de catéteres intravenosos, quimioterapia agresiva, neutropenia prolongada (>10 días) y tumores líquidos (leucemias).

Dentro de las primeras 24 horas posteriores al internamiento puede predecirse este alto riesgo si

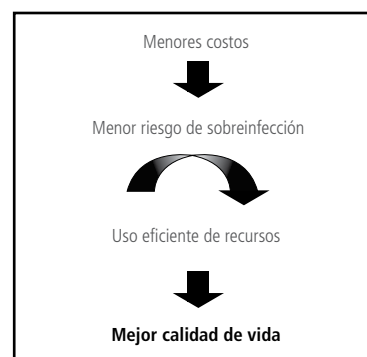


Figura 1. Ventajas del tratamiento ambulatorio.



Figura 2. Desventajas del tratamiento ambulatorio.

el paciente cuenta con dos de los siguientes factores: hipotensión, niveles de proteína C reactiva $>90\text{mg/L}$ y recaída de la leucemia. Se considera en este mismo tiempo como bajo riesgo cuando se presenta uno de los factores anteriores, únicamente plaquetopenia $\leq 50,000/\text{mm}^3$ o que haya recibido quimioterapia recientemente.

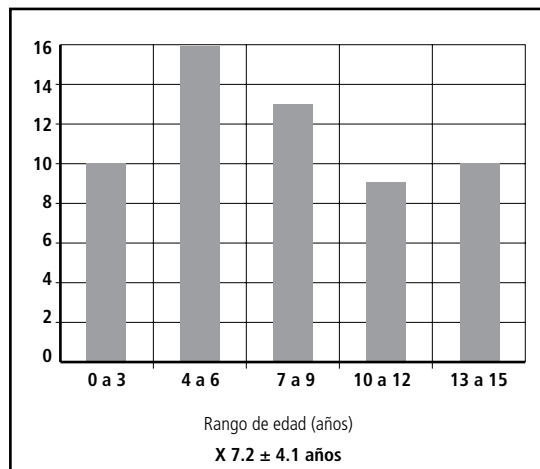
Para conocer el riesgo de enfermedad bacteriana grave se realizó un análisis univariado y, con los factores de riesgo asociados significativamente a infección bacteriana invasiva, se construyó una curva operativa para el receptor, a fin de determinar a partir de cuántos factores de riesgo es posible predecir con mayor exactitud qué niños con cáncer, fiebre y neutropenia tienen mayor probabilidad de desarrollar complicaciones infecciosas graves.

Resultados

Durante el periodo de tiempo estudiado fueron ingresados y analizados 58 niños con cáncer, quienes presentaron 106 episodios de neutropenia y fiebre.

La frecuencia de niños con cáncer, fiebre y neutropenia fue de 9.1% con respecto al total de ingresos al servicio de infectología pediátrica durante los tres años de estudio. El grupo de edad más afectado fue el de cuatro a nueve años (50%), con una media en edad de 7.2 ± 4.1 años (**Gráfica 1**). Con respecto al género, predominó el masculino sobre el femenino, con una relación de 1.6:1.

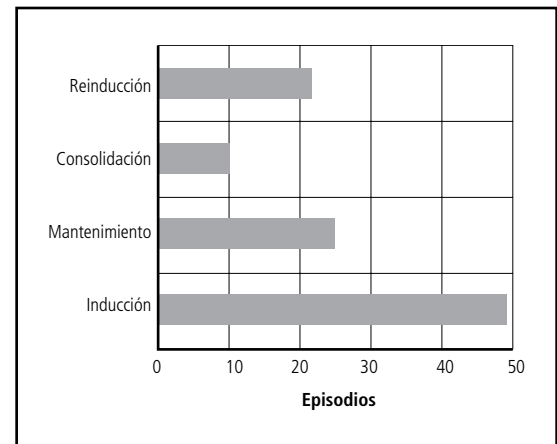
Gráfica 1. Distribución por edad de niños con neutropenia y fiebre.



Los tipos de cáncer en los niños con neutropenia y fiebre fueron: leucemia linfocítica aguda L1 (29 casos con 58 episodios), leucemia linfocítica aguda L2 (6 casos con 10 episodios), leucemia mielocítica aguda (1 caso), enfermedad de Hodgkin (4 casos con 6 episodios), Linfoma de Burkitt (2 casos con 7 episodios) y otros, como rhabdomyosarcoma (3 casos), osteosarcoma (3 casos), meduloblastoma (1 caso), neuroblastoma (1 caso), blastoma pulmonar (1 caso), histiocitosis (2 casos), tumor de Willms (2 casos), teratoma de ovario (1 caso) y hepatoblastoma (2 casos) (**Tabla 1**).

Durante el estudio, todos los pacientes estuvieron recibiendo tratamiento con quimioterapia y, de acuerdo con la fase de tratamiento, se clasificaron de la siguiente manera: inducción a la remisión (26 pacientes con 49 episodios), fase de mantenimiento (17 pacientes con 25 episodios), fase de consolidación (6 pacientes con 10 episodios) y fase de reinducción (9 pacientes con 21 episodios) (**Gráfica 2**).

Gráfica 2. Fases de tratamiento en niños con neutropenia y fiebre.

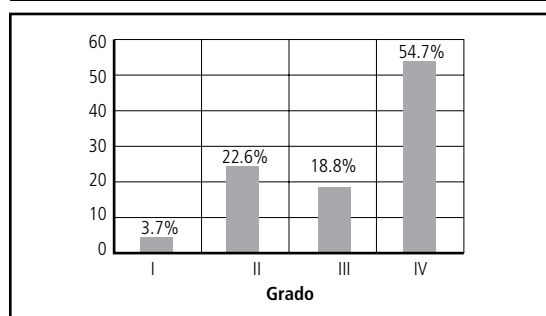


Los grados de neutropenia observados en los diferentes episodios fueron los siguientes: 4 con grado I (leve), 24 con grado II (moderada), 20 con grado III (severa) y 58 con grado IV (profunda) (**Gráfica 3**).

Se identificó un foco infeccioso al momento del ingreso de estos niños en 51%. Los focos infecciosos localizados según su frecuencia fueron: oídos 34, abdomen 28, piel 9, vías urinarias 6, pulmón 6, e infección en sitios de instalación de catéter intravenoso 1 (**Gráfica 4**). En 31 casos (29.2%) se logró aislar algún microorganismo. Los sitios de aislamiento y los gérmenes aislados se muestran en la

Tabla 2, donde se puede observar un predominio de bacilos Gram negativos (61.2%), seguidos de bacterias Gram positivas (35.4%); *Candida* sólo estuvo presente en un aislamiento (3.2%) (**Gráfica 5**).

Gráfica 3. Número de casos de neutropenia según grado.



El patrón de susceptibilidad antimicrobiana para *Pseudomonas aeruginosa* (que fue la principal bacteria Gram negativa aislada) fue buena para ceftazidima en nueve cepas y sólo una resultó resistente a ella. La susceptibilidad a los diferentes gérmenes aislados se muestra en la **Tabla 3**.

Del total de los 106 episodios de neutropenia y fiebre, 86 (64%) presentaron dos o más factores de riesgo para desarrollar infecciones bacterianas

graves. Los tumores líquidos como factor de riesgo ocuparon el primer lugar, encontrándose en 61 casos (58%), seguido por neutropenia profunda en 58 (55%), plaquetas $\leq 50,000/\text{mm}^3$ en 52 (49%), inicio de fiebre en los primeros diez días posteriores a la administración de quimioterapia en 31 (29%), sangrado en piel y mucosas en 24 (23%), neutropenia prolongada >10 días en 21 (20%), recaída de la enfermedad en 21 (20%), mucositis grave en 15 (14%), no recuperación de la médula ósea en 11 (19%), catéteres intravenosos en siete (7%) y edad <1 año en tres (3%) (**Tabla 4**).

Gráfica 4. Frecuencia de casos según foco de infección.

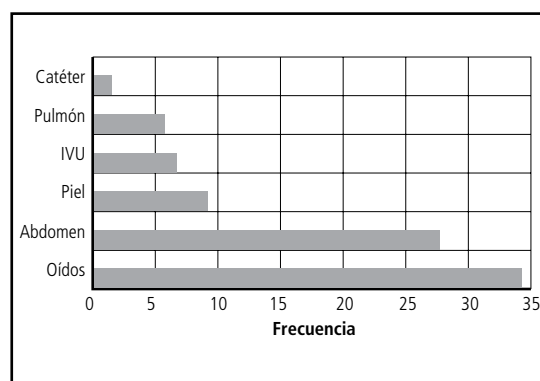
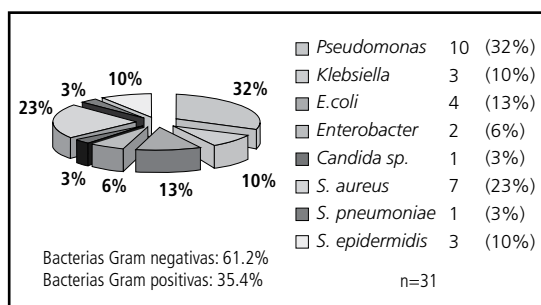


Tabla 1. Tipos de cáncer en niños con neutropenia y fiebre.

Tipo de cáncer	Número de casos	Número de episodios	Porcentaje
Leucemia linfocítica	35	68	64.1%
Tumores sólidos	16	24	22.6%
Linfomas	6	13	12.2%
Leucemia no linfocítica	1	1	0.9%
Total	58	106	99.8%

Tabla 2. Microorganismos aislados en cultivos.

Microorganismo	Sangre	Orina	Secreciones	Tejidos	Total
<i>E. coli</i>	1	3	0	0	4
<i>S. aureus</i>	4	2	1	0	7
<i>S. epidermidis</i>	2	0	0	1	3
<i>P. aeruginosa</i>	5	0	4	1	10
<i>K. pneumoniae</i>	3	0	0	0	3
<i>Enterobacter</i>	2	0	0	0	2
<i>Candida sp</i>	0	1	0	0	1
<i>S. pneumoniae</i>	1	0	0	0	1
Total	18	6	5	2	31

Gráfica 5. Microorganismos aislados en niños con neutropenia y fiebre.**Tabla 3.** Sensibilidad antimicrobiana.

Cultivo	Sensibilidad	Total
<i>Pseudomonas</i>	Ceftazidima (9) Ciprofloxacina (1)	10
<i>S. aureus</i>	Dicloxacilina Vancomicina Amikacina	7
<i>E. coli</i>	Cefalosporinas de tercera generación Aminoglucósidos	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefalosporinas de tercera generación Quinolonas	3
<i>Enterobacter</i>	Cefalosporinas de tercera generación Aminoglucósidos	2
<i>S. epidermidis</i>	Dicloxacilina Clindamicina Vancomicina	3
<i>S. pneumoniae</i>	Penicilina Cefotaxima Ceftriaxona Vancomicina	1
<i>Candida sp.</i>	Fluconazol Amfotericina	1

Al realizar el análisis univariado con cada uno de los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones bacterianas invasivas en nuestra población, nueve de las 11 variables estudiadas se asociaron significativamente con este riesgo, con razón de

momios superior a la unidad, intervalos de confianza al 95% y valor de p significativos (**Tabla 5**).

Con los factores de riesgo asociados a infección bacteriana invasiva, se construyó una curva operativa para el receptor a fin de determinar a partir de cuántos factores de riesgo es posible predecir con mayor exactitud qué niños con cáncer, fiebre y neutropenia tienen mayor probabilidad de desarrollar complicaciones infecciosas graves. Se encontró que con dos a cuatro factores se obtiene una sensibilidad de 100%, una especificidad de 62.2%, un valor predictivo positivo de 66.1% y un valor predictivo negativo de 100%, con una exactitud global de la prueba de 78%. Con más de cinco factores se obtuvo una sensibilidad también de 100%, incrementándose la especificidad a 93%, un valor predictivo positivo de 76.9%, un valor predictivo negativo de 100% y una exactitud global de la prueba de 94.3% (**Tabla 6**).

En relación con la evolución de los pacientes, se observó que el tiempo de recuperación de la médula ósea fue de 3.7 ± 1.5 días. En 90% de los niños hubo una evolución clínica favorable y 11 pacientes fallecieron (10%), de los cuales siete tenían tumores líquidos, nueve presentaron neutropenia profunda al momento de su ingreso y tres se encontraban en recaída de su enfermedad de base.

Al analizar los factores de riesgo que presentaron los niños que murieron, ocho de ellos tuvieron más de ocho factores de riesgo al momento de su ingreso. Al correlacionar este tipo de parámetro con niños que también presentaron ocho factores de riesgo al momento de su hospitalización y no murieron, se observó una razón de momios de 54, con intervalos de confianza de 95% (4.29-31.3, $p < 0.05$).

Discusión

Las infecciones representan la principal causa de morbimortalidad en niños con cáncer. La neutropenia es el factor predisponente más importante, se ha demostrado que la duración de la neutropenia y la severidad de la misma determina la gravedad de la infección.¹

De acuerdo con los resultados del presente estudio, podemos observar que la frecuencia de ingresos al servicio de infectología de niños con cáncer,

neutropenia y fiebre es cada vez mayor. El grupo de edad más afectado (entre cuatro y nueve años) y el predominio del sexo masculino es similar a otros estudios publicados, así como el tipo de cáncer, predominando los tumores líquidos.^{1,15}

A diferencia de lo reportado en otros estudios, el porcentaje de niños con foco infeccioso (identificado al momento de su ingreso) fue alto (50.9%), las infecciones de vías respiratorias altas y a nivel abdominal fueron las más frecuentes.

Los agentes etiológicos aislados con mayor frecuencia fueron bacterias Gram negativas, al igual que otros estudios publicados sobre países subdesarrollados, donde se observa un incremento cada vez mayor de bacterias Gram positivas.³ De las enterobacterias aisladas, la que predominó fue *Pseudomonas aeruginosa* con buena sensibilidad a ceftazidima y amikacina, por lo que podemos afirmar que el esquema empírico inicial con estos antimicrobianos es el ideal en niños con cáncer, fiebre y neutropenia que ingresan al Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo de Aguascalientes.

De los 106 episodios de neutropenia y fiebre, se identificaron 68 niños con alto riesgo de infección bacteriana grave y 38 con bajo riesgo, 95% de los niños con bajo riesgo tuvieron una hospitalización de tres a cuatro días. Los principales factores

asociados a un mayor riesgo fueron: neutropenia por más de diez días, sangrado de piel y mucosas, plaquetas $<50,000/\text{mm}^3$, catéteres intravenosos, inicio de la fiebre antes de diez días después de quimioterapia, mucositis grave, no recuperación de médula ósea, recaída de la enfermedad y neutropenia profunda. Santolaya y cols., en un estudio de casos y controles, encontraron como factores de riesgo para infección bacteriana invasiva (IBI) la recaída de la enfermedad neoplásica, una cuenta de plaquetas $\leq 50,000/\text{mm}^3$, administración reciente de quimioterapia, hipotensión y niveles de proteína C reactiva $\geq 90\text{mg/L}$; en dicho estudio, estos dos últimos factores tuvieron una alta asociación a la presencia de IBI,¹⁵ por lo que será necesario un estudio prospectivo para vigilar estrechamente estas variables y conocer su magnitud de asociación de riesgo a IBI en nuestra población.

El análisis realizado para determinar una escala predictiva de riesgo de IBI resultó ser más útil con mejor especificidad y mayor exactitud en aquellos niños con cinco o más factores de riesgo, por lo que se propone su utilización en la práctica clínica diaria.

El estándar de atención de niños con cáncer, neutropenia y fiebre está cambiando rápidamente de tratamiento antibiótico de amplio espectro parenteral administrado en el hospital a tratamiento basado en el riesgo, el cual puede administrarse en varios ambientes (como hospitales, clínicas ambulatorias o en casa). El tratamiento ambulatorio se asocia con varias ventajas, que incluyen costo de tratamiento sustancialmente menor —sobre todo en niños con posibilidad de recibir regímenes orales— y una reducción significativa de la incidencia de sobreinfecciones nosocomiales, las cuales con frecuencia están causadas por gérmenes patógenos resistentes (enterococos resistentes a vancomicina, *S. aureus* o *S. epidermidis* resistentes a metilicina, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* y *Candida*), cuyo tratamiento resulta difícil y caro. Otra ventaja del tratamiento ambulatorio es la mejor calidad de vida para el niño al estar con su familia, y uso más adecuado de recursos, todos ellos aspectos muy importantes en el cambiante ambiente de atención a la salud.¹⁶

Tabla 4. Factores de riesgo para infección grave en 68 casos con dos o más factores, en niños con neutropenia y fiebre.

Factor de riesgo	Número	Porcentaje
Tumor líquido	61	58
Neutropenia (<100)	58	55
Plaquetas ($\geq 50,000$)	52	49
Fiebre en los primeros diez días	31	29
Sangrado en piel y mucosas	24	22
Neutropenia prolongada	21	20
Recaída	21	20
Mucositis	15	14
No recuperación de médula ósea	11	10
Presencia de catéteres	7	7
Edad <1 año	3	3

La desventaja más importante del tratamiento ambulatorio es el riesgo potencial de desarrollar infecciones graves, tales como choque séptico (en un ambiente relativamente no vigilado), por lo que la selección y

monitoreo cuidadoso de estos niños es fundamental para evitar estos eventos que representarían una barrera en este nuevo enfoque de manejo en niños con cáncer, neutropenia y fiebre.

Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos en el presente estudio, se concluyó que:

- 1.- El tratamiento empírico inicial de los niños con cáncer, neutropenia y fiebre sin foco infeccioso identificado en el Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo debe ser ceftazidima más amikacina.
- 2.- La mayoría de los niños (64.1%) presentó más de dos factores de riesgo para desarrollar IBI.
- 3.- De acuerdo con la curva operativa para el receptor, realizada con las variables analizadas, los niños con cinco o más factores de riesgo tienen una mayor probabilidad de desarrollar IBI.
- 4.- Los factores de riesgo que más se asociaron a IBI fueron: neutropenia prolongada, sangrado de piel y mucosas, plaquetas $<50,000/\text{mm}^3$, no recuperación de la médula ósea, mucositis, neutropenia profunda e inicio de la fiebre en los diez primeros días postquimioterapia.
- 5.- Los niños con ocho factores de riesgo o más, para desarrollo de IBI tienen 88 veces más riesgo de morir.
- 6.- La selección y vigilancia de niños con bajo riesgo de IBI es fundamental. Los 38 niños con bajo riesgo de IBI tuvieron una estancia hospitalaria menor a cinco días.

Finalmente, es posible decir que el estándar de atención de niños con cáncer, fiebre y neutropenia está cambiando a un tratamiento basado en el riesgo.

Tabla 5. Factores de riesgo para infección bacteriana invasiva.

Factor de riesgo	Razón de momios	I.C. 95%	p
Neutropenia <10 días	88	4.40-40.70	0.000
Sangrado de piel y mucosas	35.7	3.39-23.20	0.000
Plaquetas <50,000	19.1	1.56-76.30	0.004
Catéteres intravenosos	18.4	2.40-5.90	0.002
Fiebre antes de 10 días postquimioterapia	17.9	2.59-18.10	0.000
Mucositis	8.8	4.10-18.70	0.000
Médula ósea no recuperada	5.38	1.37-4.90	0.015
Recaída	3.84	1.20-4.60	0.015
Neutropenia profunda	3.64	1.04-6.11	0.024

Tabla 6. Escalas de predicción para riesgo de infección bacteriana invasiva (IBI).

2-4 factores	>5 factores
<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad: 100% • Especificidad: 62% • Valor predictivo positivo: 66.1% • Valor predictivo negativo: 100% • Exactitud: 78% 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad: 100% • Especificidad: 93% • Valor predictivo positivo: 76.4% • Valor predictivo negativo: 100% • Exactitud: 94.3%

Referencias

1. Callenco-Serrano R, Gómez-Barreto D. Manejo del paciente neutropénico febril. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2000;57:404-15.
2. Jones RN. Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999;29:495-502.
3. Aquino VM, Pappo A, Buchanan GR, Tkaczewski I, Mustafa M. The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:140-3.
4. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on Gram positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999;29:490.
5. Freifeld A, Hatham J, Pizzo P. Infectious complications in the pediatric cancer patients. En: Pizzo P, Poplack D. (Eds). Principles and practice of pediatric oncology. Filadelfia: JB. Lippincott Co., 1993:987-92.
6. Emori TG, Culver DH, Horan TC. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. *Am J Infect Control* 1991;19:19-35.
7. White AC, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 1997;25:230-9.
8. Bodey GP. Overview of the problem in infection in the immunocompromised host. *Am J Med* 1985;79:56-61.
9. Rubin M, Hawthorn JW, Pizzo PA. Controversies in the management of febrile neutropenia cancer patients. *Cancer Invest* 1988;6:167-84.
10. Gramarellou H, Antoniadou A. Infectious complications of febrile leucopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:457-82.
11. Schnitzer B. Reasoning and decision making in hematology. En: Djulbegovic B. (Ed.). Nueva York: Churchill Livingstone, 1992:253.
12. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer en treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323-32.
13. Lehmsbecher T, Foster Ch, Vazquez N, Mackall CL, Chanock SJ. Therapy- induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:399-417.
14. Santolaya ME, Álvarez A, Aviles CL, Becker A, Cofre J, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002;35: 678-83.
15. Phillip A, Pizzo MD, Marc Rubin MD, Allison Freifeld MD, Walsh TJ. The children with cancer and infections. Empiric therapy for fever and neutropenia and preventive strategies. *J Pediatrics* 1991;119:679-91.
16. Rolston KV. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *CID* 1999;29:515-21.