



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

TEMA:

**“Caracterización clínica y microbiológica de pacientes oncológicos con
neutropenia febril en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante,
2021- 2023”**

AUTOR:

Md. Idrovo Alvarado Tatiana Elizabeth

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

TUTOR:

Dr. Caballero Pineda Boris Xavier

Guayaquil - Ecuador

Julio, 2024



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

CERTIFICACIÓN

Certifico que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por Tatiana Elizabeth Idrovo Alvarado, como requerimiento para la obtención del título de Especialista en Pediatría.

TUTOR (A)

f. _____

Dr. Caballero Pineda Boris Xavier

COORDINADOR DEL PROGRAMA

f. _____

Dra. Mercedes Margarita Chimbo Jiménez

DIRECTOR DEL PROGRAMA

f. _____

Dr. Antonio María Aguilar Guzmán

Guayaquil, 22 de julio del 2024



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, TATIANA ELIZABETH IDROVO ALVARADO

DECLARO QUE:

El trabajo de titulación, **“Caracterización clínica y microbiológica de pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, 2021- 2023”**, previo a la obtención del título de Especialista en Pediatría, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 22 de julio del 2024

LA AUTORA

f _____

Tatiana Elizabeth Idrovo Alvarado



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

AUTORIZACIÓN

Yo, **TATIANA ELIZABETH IDROVO ALVARADO**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la publicación en la biblioteca de la institución el trabajo de titulación, **“Caracterización clínica y microbiológica de pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, 2021- 2023”**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 22 de julio del 2024

EL (LA) AUTOR(A):

f _____

Tatiana Elizabeth Idrovo Alvarado



TATIANA IDROVO

2%
Textos sospechosos



2% Similitudes

0% similitudes entre comillas
0% entre las fuentes mencionadas

0% Idiomas no reconocidos

0% Textos potencialmente generados por IA

Nombre del documento: TATIANA IDROVO.docx
ID del documento: ebbad38778c5b41c7daae3293bc8d2601feafdfa
Tamaño del documento original: 41,79 kB

Depositante: TATIANA IDROVO
Fecha de depósito: 22/7/2024
Tipo de carga: interface
fecha de fin de análisis: 22/7/2024

Número de palabras: 3073
Número de caracteres: 21.066

Ubicación de las similitudes en el documento:



DEDICATORIA

Este trabajo de titulación va dedicado en primer lugar a Dios, nuestro padre celestial, por la perseverancia y Fe que sembró en mi corazón en todo momento, a mis queridos padres, por su apoyo incondicional e inculcar en mí, el ejemplo de superación y trabajo.

A mi amada hija, Paula Valentina, por ser mi inspiración, mi motor en todo lo que emprendo, y demostrarle que los sueños se trabajan y se cumplen.

A mi novio, Santiago, por apoyarme desde el primer día que inicié uno de mis grandes objetivos, por ser el apoyo durante estos últimos cuatro años, por creer en mí, por el amor, cariño y palabras de aliento cuando más lo necesité.

AGRADECIMIENTO

Agradezco infinitamente a DIOS por haber sido bueno en todo momento, a mi querida familia, a mi hija, a mis estimados docentes, tutores, por compartir sus conocimientos, aprendizajes y experiencia en el campo de la pediatría, con el grupo de 32 posgradistas cargados de sueños y anhelos durante estos últimos cuatro años de entrenamiento, de arduo trabajo pero satisfactorio, y en especial a mi tutor de tesis Dr. Boris Caballero, médico epidemiólogo del hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante por su apoyo, paciencia para poder concluir nuestro trabajo de investigación.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	1
2. INTRODUCCIÓN.....	5
3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	6
3.1 IDENTIFICACIÓN, VALORACIÓN Y PLANTEAMIENTO	6
3.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	6
4. OBJETIVOS	6
4.1 Objetivo General.....	6
4.2 Objetivos Específicos	7
5. MARCO TEÓRICO	8
5.1 Neutropenia febril.....	8
5.2 Clasificación de la Neutropenia.....	9
5.3 Estratificación de Riesgo	9
5.4 Etiología y patógenos más frecuentes	11
5.5 Fuentes de infección	12
5.6 Factores predisponentes a las infecciones	13
5.7 Evaluación del paciente con neutropenia febril.....	14
5.8 Exámenes complementarios	15
5.8.1.- Cultivos	15
5.8.2 Detección de infección por hongos	15
5.9 Biomarcadores	16
5.10 Biología molecular	16
5.11 Estudios de Imagen.....	16
5.11.1 Ecografía abdominal.....	16
5.11.2Tomografía axial computada (TAC)	17
5.12 Tratamiento.....	17
5.12.1 Tratamiento empírico de pacientes con bajo riesgo	18
Fuente: Hospital General Universitario Gregorio Marañón – Secciones de E. Infecciosas y Hemo-oncología Pediátricas -2022 – Fiebre y neutropenia en el paciente oncológico	19
5.12.2 Tratamiento empírico de pacientes con alto riesgo	19
5.13 Indicaciones de Vancomicina o agentes activos frente a gérmenes gram positivos.....	20
5.14 Terapia antifúngica	20

6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
7. RESULTADOS	27
7.1 Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes	27
7.2 Microorganismos más frecuentes aislados en hemocultivos de pacientes oncológicos	32
7.3 Foco infeccioso de los pacientes oncológicos con neutropenia febril.	37
DISCUSIÓN.....	39
CONCLUSIONES.....	42
RECOMENDACIONES	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Estratificación de Riesgo	10
Tabla 2 Factores de alto riesgo de infección bacteriana invasora, sepsis y/o mortalidad en niños con cáncer, neutropenia y fiebre.	11
Tabla 3 Probables etiologías según la condición de fondo del paciente	13
Tabla 4 Factores de riesgo para infecciones en pacientes con neutropenia febril	14
Tabla 5 Operacionalización de las variables	25
Tabla 6 Datos epidemiológicos	27
Tabla 7 Sintomatología asociada	28
Tabla 8 Diagnóstico clínico de los pacientes oncológicos	29
Tabla 9 Fase de tratamiento de neoplasia hematológica	31
Tabla 10 Microorganismos aislados	34
Tabla 11 Tabla cruzada, Foco infeccioso-Neutropenia	37
Tabla 12 Tabla cruzada, Enfermedad oncológica -Neutropenia	38

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Complicaciones	31
Gráfico 2 Medios de aislamiento de gérmenes.....	32
Gráfico 3 Microorganismos aislados.....	33
Gráfico 4 Tratamiento de inicio.....	35
Gráfico 5 Antibióticos usados como tratamiento inicial	36
Gráfico 6 Cambio de antibiótico	37

ÍNDICE DE ANEXOS

Abordaje y pruebas complementarias en el paciente oncológico con neutropenia febril	50
Situaciones específicas de considerar tratamiento empírico combinado.....	50
Clasificación del riesgo de infección Fúngica Invasiva	51
Algoritmo terapéutico de los episodios de neutropenia febril en pacientes oncológicos pediátricos. BGN: bacilos gramnegativos; BMR: bacterias multirresistentes; CGP: cocos grampositivos.....	52

RESUMEN

Antecedentes: la neutropenia febril en pacientes oncológicos, definida como el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) por debajo de 500 células/mm³, acompañada de fiebre superior a 38,3 °C, constituye una complicación frecuente de etiología infecciosa, que exige intervención inmediata para minimizar su alta morbimortalidad. **Objetivo:** describir las características clínicas y microbiológicas de pacientes oncológicos con neutropenia febril, en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, en el período de 2021 a 2023. **Materiales y métodos:** se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, período 2021-2023, acerca de las características clínicas y microbiológicas de pacientes oncológicos con neutropenia febril; este estudio se realizó a través de un diseño no experimental y transversal con una muestra de 135 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión. **Resultados:** el grupo etario de la mayoría de los pacientes (40.0%) se encuentran entre 1 a 4 años. El sexo masculino constituye el 58.5% mientras que el femenino el 41.5%. La mayoría de los pacientes provienen de la ciudad de Guayaquil (40.0%), seguido de diferentes sectores de la provincia de Guayas (31.9%). La sintomatología, más común reportada, fue la fiebre (65.9%). La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el diagnóstico más frecuente, representando el 67.4% de los casos; en cuanto a las complicaciones el gran porcentaje de los pacientes (78.5%) no presentaron complicaciones reportadas; sin embargo, la sepsis fue más común, afectando al 7.4%. El microorganismo frecuentemente aislado fue la *Candida* spp. con un 14.1% de los casos, seguido de *Klebsiella pneumoniae* y estafilococos áureos en un 12.6% y 8.9% respectivamente. Al 83.7% de los pacientes se les administró antibióticos como tratamiento inicial; 4.4% recibieron antifúngicos, mientras que al 11.9% recibió una combinación de ambos. La neutropenia severa es más frecuente en pacientes con bacteriemia, representando el 72.6%, y las infecciones respiratorias constituyen el 8.9%. La neutropenia moderada se presentó en 33.3% de los pacientes con bacteriemia, mientras que la neutropenia leve en 36.3% de los casos con diversos focos infecciosos. Los hallazgos proporcionaron una comprensión integral de las características clínicas y microbiológicas de pacientes oncológicos con neutropenia febril en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, brindando una base sólida para mejorar la atención y el manejo de esta población vulnerable.

Palabras clave : neutropenia febril, hemocultivos, microorganismos.

ABSTRACT

Background: febrile neutropenia in cancer patients, defined as the absolute neutrophil count (ANC) below 500 cells/mm³, accompanied by fever higher than 38.3 °C, constitutes a frequent complication of infectious etiology, which requires immediate intervention. . to minimize its high morbidity and mortality. **Objective:** to describe the clinical and microbiological characteristics of oncological patients with febrile neutropenia, at the Dr. Francisco De Icaza Bustamante children's hospital, in the period from 2021 to 2023. **Materials and methods:** a descriptive, retrospective study was carried out at the hospital. from the child Dr. Francisco De Icaza Bustamante, period 2021-2023, about the clinical and microbiological characteristics of oncological patients with febrile neutropenia; This study was carried out through a non-experimental and cross-sectional design with a sample of 135 patients who met the inclusion criteria. **Results:** the age group of the majority of patients (40.0%) is between 1 and 4 years. The male sex constitutes 58.5% while the female sex constitutes 41.5%. The majority of patients come from the city of Guayaquil (40.0%), followed by different sectors of the province of Guayas (31.9%). The most common symptomatology reported was fever (65.9%). Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common diagnosis, representing 67.4% of cases; Regarding complications, the large percentage of patients (78.5%) did not present any reported complications; However, sepsis was more common, affecting 7.4%. The frequently isolated microorganism was *Candida* spp. with 14.1% of cases, followed by *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in 12.6% and 8.9% respectively. 83.7% of patients received antibiotics as initial treatment; 4.4% received antifungals, while 11.9% received a combination of both. Severe neutropenia is more common in patients with bacteremia, representing 72.6%, and respiratory infections constitute 8.9%. Moderate neutropenia occurs in 33.3% of patients with bacteremia, while mild neutropenia occurs in 36.3% of cases with various infectious foci. The findings provide a comprehensive understanding of the clinical and microbiological characteristics of oncology patients with febrile neutropenia at the Dr. Francisco De Icaza Bustamante children's hospital, providing a solid foundation to improve the care and management of this vulnerable population.

Keywords: febrile neutropenia, blood cultures, microorganisms.

1. ANTECEDENTES

Las enfermedades oncológicas constituyen un importante problema de salud mundial, según la Organización Mundial de la Salud, OMS, estima que el cáncer fue la causa de muerte de 8.544 niños menores de 15 años en 2020; de ellos, 7.076 en América Latina y el Caribe; la gran mayoría pertenece a países de ingresos bajos y medianos, donde enfrentan dificultades tanto en la detección temprana, como el acceso a tratamientos oportunos de calidad y atención de cuidados paliativos en los casos requeridos. ¹

Los pacientes oncológicos pediátricos, desarrollan diversas complicaciones, consecuencia de la enfermedad per se, posterior a recibir tratamiento citostático, entre ellas la neutropenia febril, que constituye una complicación frecuente de etiología infecciosa, que exige intervención inmediata para minimizar su alta morbimortalidad.

La neutropenia febril, definida como el recuento absoluto de neutrófilos, RAN, por debajo de 500 células/mm³, acompañada de fiebre superior a 38,3 °C, medidas por vía oral, o dos mediciones superiores a 38 °C que se tomen en diferentes momentos, al menos de una hora de diferencia, o a un descenso esperable menor de 500 células/mm³ en las siguientes 48 horas. (2) Por lo tanto, representa una amenaza para la vida del paciente, donde la fiebre puede ser la única manifestación de enfermedad bacteriana grave, siendo más frecuente en malignidades hematológicas con un 80%, en comparación con los tumores sólidos 10 a 15%. ³

En una gran parte de estos pacientes se caracterizan por la escasa expresividad clínica, las neumonías bacterianas pueden no tener infiltrados perceptibles en radiografía, y las infecciones urinarias pueden presentarse sin piuria, representando a la fiebre como el único síntoma de infección grave. Sin embargo, los pacientes neutropénicos pueden tener infecciones graves y con compromiso vital en ausencia de fiebre; por consiguiente, si un paciente presenta signos o síntomas clínicos sugerentes de una infección, deben ser tratados de la misma forma que aquellos pacientes que tienen neutropenia y fiebre. ⁴

El grupo de pacientes con neutropenia febril es heterogéneo, por lo que se han clasificado según su riesgo para decidir el tipo de tratamiento al momento del diagnóstico. Es por ello que se ha clasificado a estos tipos de pacientes, como de bajo y alto riesgo; en ciertos casos

que se consideren de bajo riesgo, pueden beneficiarse de tratamiento ambulatorio, siempre y cuando factores sociales como la cercanía de su domicilio al centro hospitalario, características familiares y su entorno, donde se asegure que el paciente pueda regresar al hospital en caso de presentar datos de mala evolución clínica.^{5,6}

Los pacientes neutropénicos febriles, se consideran de alto riesgo, según presenten los siguientes factores:

- En relación con el proceso febril actual, inestabilidad hemodinámica, dificultad respiratoria, hipoxemia, deshidratación, infección local del reservorio, dolor abdominal moderado a intenso.
- En lo concerniente con la enfermedad de base: menores de 1 año y mayores de 12 años, leucemia linfoblástica aguda (LLA) en fase de inducción o reinducción, leucemia mieloblástica aguda, recaída de leucemia, tumor sólido que haya recibido quimioterapia con alto potencial mielotóxico durante la primera semana previa, pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos y síndromes mielodisplásicos.
- Con referencia a resultados de laboratorio: PCR ≥ 9 mg/L, PCT ≥ 0.5 mg/ml, recuento de plaquetas inferior a 50.000 células/mm³ o el tiempo transcurrido entre el final de la quimioterapia y el comienzo de la fiebre es de menos de siete días.⁷

Boerium y colaboradores, realizaron una revisión sistemática en el 2022, donde recolectaron información de los últimos trabajos sobre las estrategias, esquemas, enfoques terapéuticos y la eficacia de estos en la neutropenia febril pediátrica, se analizaron 16 artículos (ocho estudios retrospectivos, cinco estudios prospectivos y dos ensayos clínicos), la edad media de los pacientes fue de 7.6 años y la enfermedad subyacente en la mayoría de ellos fue leucemia aguda. La quinta parte de los casos se logró determinar el agente infeccioso, del cual 90% era de origen bacteriano. En cuanto al esquema de tratamiento, se utilizaron antibióticos de amplio espectro de tercera y cuarta generación y penicilinas antipseudomonas.³

Para mejorar las estrategias de tratamiento en estos episodios, se debe aumentar los esfuerzos para la identificación del agente patógeno mediante policultivos y pruebas virales.

En un estudio de titulación realizado por Galván en 2021, en un hospital de México, donde evaluó el tiempo de inicio de tratamiento antibiótico en pacientes hematooncológicos con neutropenia febril, posterior a la introducción del plan mejora, Hora Dorada, incluyó todos los expedientes de los paciente hemato-oncológicos febriles menores de 15 años, que acudieron al servicio de urgencia pediátrica en el lapso de un año, sus resultados fueron 74 eventos de neutropenia febril; el mayor porcentaje eran foráneos, los diagnósticos más frecuente fueron LLA, seguida de LMA y sarcoma de Swing.

En la investigación se determinó que el tiempo de llegada a urgencia y la administración de la primera dosis de antibiótico fue de 55 minutos, tiempo de valoración en urgencias y detección de neutropenia fue de 20 minutos y el tiempo de efectuar la orden de administración del antibiótico fue de 20 minutos; al realizar la comparación con un estudio previo, efectuado antes de la implementación de dicho plan de mejora, se consideró que la implementación de la Hora Dorada, fue de gran utilidad, ya que la administración temprana de antibióticos (menor de 30 minutos), está relacionada con mayor tasa de supervivencia.

8

En el último consenso de manejo de neutropenia febril del paciente pediátrico oncohematológico 2023, los microorganismos implicados en los episodios febriles, indicaron que la relación entre el aislamiento de cocos grampositivos (CGP) y los bacilos gramnegativos (GGN), depende de ciertos factores, como: la utilización de catéteres vasculares centrales y sus cuidados, quimioterapias de inducción más agresivas, y la presencia de mucositis, con mayor frecuencia de CGP en neoplasias hematológicas frente a los tumores sólidos.

En cuanto a los microorganismos multirresistentes (MR), destacan BGN productores de B-lactamasas de espectro extendido (BLEE), y las resistentes a carbapenémicos (*pseudomonas aeruginosa* y *klebsiella pneumoniae*), que se correlaciona con mayor gravedad y mortalidad; de ahí la importancia de adecuar una terapia antimicrobiana empírica al riesgo individual, así como a la epidemiología local. ⁶

En el paciente pediátrico oncohematológico con NF, es importante la investigación de infecciones fúngicas invasoras (IFI), sobre todo en aquellos pacientes clasificados como alto riesgo, que cursen con NF persistente ≥ 96 h a pesar de la antibioterapia establecida, es esencial la toma de muestras biológicas, así como la realización de imágenes del foco

en sospecha de infección.⁹ Las estrategias para iniciar la terapia antifúngica en NF, consiste en tratamiento empírico, en el momento que se sospeche la infección, sin esperar los resultados de los estudios, y el tratamiento anticipado, cuando se obtiene algún resultado positivo de las pruebas realizadas, se valorará iniciar con caspofungina o anfotericina B liposomal.¹⁰

Los pacientes neutropénicos febriles, tiene un alto riesgo de complicaciones severas como la septicemia, neumonía complicada, coagulación intravascular diseminada, entre otras, requieren atención en unidades de cuidados críticos; tal es el estudio de titulación realizado en Guatemala 2023, por Gavidia M, Armendáriz O, en una Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, donde identificaron 40 diferentes complicaciones asociadas a NF; entre las más frecuentes, la sepsis y neumonía en un 72.5% de los casos, seguidas de síndrome de lisis tumoral, mucositis, colitis neutropénica, síndrome diarreico agudo y muerte.¹¹

El manejo integral y oportuno de estos pacientes incluye la pronta identificación y estratificación del riesgo, para una antibioterapia empírica precoz dentro de la primera hora del ingreso al servicio de emergencia, con la toma de muestras para cultivos, con la finalidad de disminuir las complicaciones severas, que requieren de atención inmediata para disminuir la morbimortalidad.¹²

2. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades oncológicas en niños y adolescentes, es un problema importante a nivel mundial según la Organización Panamericana de la Salud, OPS, constituyen la segunda causa de muerte en niños mayores de 5 años en el mundo, y la incidencia en América Latina es de 12 casos/100.000 niños menores de 15 años. ¹³

En Ecuador, según Globocan 2020, la prevalencia del cáncer infantil representa al menos 16,1 casos por 100.000 habitantes, y la incidencia es de 1.027 niños, niñas y adolescentes (0 a 19 años), mientras que la tasa de mortalidad por edad de 0 a 19 años es de 6,2 por 100.000 habitantes; siendo la segunda más alta de América del Sur, luego de Perú. ¹⁴

Sin embargo, la supervivencia de los niños con cáncer se ha incrementado en las últimas décadas, debido al diagnóstico oportuno, identificación de factores de riesgos, avances en el tratamiento intensivo del cáncer, el mismo que está ligado a muchas complicaciones; uno de ellas, la neutropenia febril, urgencia infectológica grave, que requiere la rápida evaluación e inicio de antimicrobianos empíricos de amplio espectro, ya que representa una alta morbilidad y mortalidad en este grupo vulnerable. ¹⁵

Los pacientes oncohematológicos, con neutropenia febril, complicación que impacta negativamente el pronóstico de la enfermedad, postergando el protocolo de quimioterapia y aumentando la letalidad de los pacientes. ¹³

Este grupo de pacientes se categorizan como bajo y alto riesgo de sufrir infecciones severas, bacteriemia y/o sepsis, esto se lo clasifica de acuerdo a ciertos factores de riesgo como duración y profundidad de la neutropenia, tipo de enfermedad oncológica, estadio de la enfermedad, presencia de comorbilidades, importante ya que esto define el tipo de tratamiento a instaurarse, beneficiándose de tratamiento antibiótico domiciliario o en caso que requiere en la mayor parte de los pacientes de manejo intrahospitalario. ⁷

El propósito de esta investigación es conocer los microorganismos más frecuentes aislados en paciente oncológicos con neutropenia febril que se encuentren en tratamiento, como también su caracterización clínica. Estudio que es importante realizarlo en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, referente a nivel nacional en el manejo de pacientes de alta complejidad; de esta manera se identificará la etiología de estos episodios,

siendo fundamental para los pediatras en la práctica clínica, ampliar el conocimiento con las estrategias diagnósticas y terapéuticas a instaurarse de manera inicial, para estudios periódicos de vigilancia epidemiológica que permitan el uso de una terapia empírica adecuada.

3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

3.1 IDENTIFICACIÓN, VALORACIÓN Y PLANTEAMIENTO

Es importante identificar los microorganismos aislados en cultivos de pacientes oncológicos hospitalizados con neutropenia febril, para conocer los gérmenes relacionados durante estos episodios; de esta manera, es posible realizar estudios periódicos de vigilancia epidemiológica que permitan el uso de una terapia empírica adecuada, con el fin de prevenir resistencias bacterianas, y evitar agotar los recursos de tratamientos antimicrobianos para pacientes con infecciones severas, multirresistentes de difícil manejo, con la finalidad de mejorar el pronóstico y sobrevida de estos pacientes

3.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas y microbiológicas de pacientes oncológicos pediátricos con neutropenia febril en el hospital del niño “Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo enero de 2021 a diciembre de 2023?

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

- Describir las características clínicas y microbiológicas de pacientes oncológicos con neutropenia febril, en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, en el período comprendido entre enero de 2021 a diciembre de 2023.

4.2 Objetivos Específicos

- Identificar las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes incluidos en el presente estudio.
- Describir los microorganismos más frecuentes aislados en hemocultivos de pacientes oncológicos con neutropenia febril posterior a tratamiento antineoplásico.
- Ubicar el foco infeccioso de los pacientes oncológicos con neutropenia febril.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 Neutropenia febril

La neutropenia febril, según el Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica de SLIPE 2019, se la define como un pico febril de más de 38.3 C, o una temperatura de 38,0 °C sostenida por más de una hora, con conteo absoluto de neutrófilos (RAN) $\leq 500/\text{mm}^3$ o ≤ 1.000 , con tendencia a disminuir en las 24 o 48 horas siguientes. ¹³

La neutropenia febril, es una emergencia hemato-oncológica grave, por la alta morbimortalidad ocasionada por las infecciones bacterianas, siendo uno de los principales efectos adversos del tratamiento oncológico en pacientes pediátricos, que compromete su respuesta inmunológica. Por ello el diagnóstico temprano, e inicio de terapia antimicrobiana empírica de amplio espectro en la primera hora de iniciado el cuadro, es crucial para el manejo vital de estos pacientes vulnerables. ¹⁵

Los episodios de neutropenia febril en pacientes oncológicos, varía en diferentes regiones del mundo, e incluso en diversos hospitales; por ello, la importancia de conocer el perfil microbiológico y sus posibles complicaciones. En los últimos años llama la atención el ascenso relativo de las infecciones por Gram positivos, asociadas al uso prolongado de catéteres vasculares y antibióticos profilácticos contra gram negativos, lo que ha causado resistencia bacteriana en estos pacientes; y con ello, genera la falta de recursos antimicrobianos, al momento de combatir las infecciones. ¹¹

Los niños con neutropenia febril (NF), puede presentar infecciones virales, bacterianas y la posibilidad de una infección fúngica invasora (IFI) sobre todo en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo (NFAR) persistente y/o con una evolución clínica desfavorable. Cabe recalcar que, en muchas ocasiones, la fiebre puede estar ausente, pero otros signos clínicos como la hipotermia, taquicardia, hipotensión, apatía, nos puede indicar que se está frente a un paciente infectado; por lo tanto, se debe considerar tratar empíricamente la infección. ⁷

Las principales fuentes primarias de infección incluyen el tracto gastrointestinal, siendo el daño de la mucosa provocado por la quimioterapia propicia para la invasión de organismos oportunistas; de la misma manera, piel y tegumentos por accesos vasculares, colocación de dispositivos, así como las infecciones del tracto respiratorio superior, son focos muy frecuentes en pediatría. ¹⁵

5.2 Clasificación de la Neutropenia

De acuerdo a la gravedad de la neutropenia, esta se relaciona con el riesgo relativo de infección. En el artículo de investigación de manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia febril por Pilamunga-Toala y col, 2021, lo clasifica de esta manera:

- Leve: 1.000-1.500 neutrófilos absolutos/ μ L
- Moderada: 500-1.000 neutrófilos absolutos/ μ L
- Grave: < 500 neutrófilos absolutos/ μ L

Sin embargo, cuando el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) desciende < 500 células, la flora microbiana endógena del tracto gastrointestinal puede provocar infecciones, y si el RAN es < 200, la respuesta inflamatoria puede ser silenciada sin manifestarse sintomatología o datos paraclínicos inflamatorios de bacteremia, con alto riesgo de desarrollar infecciones graves. ¹⁶

Existen criterios y escalas de gravedad para la estratificación de pacientes con alto y bajo riesgo, esto de acuerdo al tipo de enfermedad hemato-oncológica, fase de la enfermedad, factores de riesgo, los mismos que permite identificar el tipo y duración de tratamiento. ¹⁷

5.3 Estratificación de Riesgo

Según la guía clínica 2022, del hospital general universitario de Madrid, Gregorio Marañón, se los clasifica según los siguientes factores de riesgo:

- **Alto Riesgo:**
 1. Paciente ingresado en el momento de inicio de la fiebre.
 2. Neutropenia grave y prolongada (<100-500 NT/mm³ y >7-10días).
 3. Comorbilidades asociadas. (Figura 1)

- **Bajo riesgo:** pacientes con quimioterapia no mieloablativa que no presenten ningún factor de alto riesgo, ni 2 de las siguientes condiciones:
 1. Edad < 1 año
 2. Menor de 7-10 días de última quimioterapia
 3. Plaquetas < 50.000 mm³ al ingreso
 4. Hemoglobina < 7 g/dl al ingreso.
 5. Neutrófilos < 100/mm³ al alta.
 6. Monocitos < 100/mm³ al alta.
 7. Mucositis moderada (II-III; dificultad de ingesta o sólo ingesta de líquidos).
 8. Temperatura al diagnóstico $\geq 39,7^{\circ}\text{C}$.

Tabla 1 Estratificación de Riesgo

PACIENTE	ENFERMEDAD	LABORATORIO
<p>Paciente ingresado al inicio de la fiebre</p> <p>Comorbilidad¹</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inestabilidad hemodinámica - Mucositis grave (III-IV) - Alteración nivel conciencia - Hipoxemia o dificultad respiratoria, nuevo infiltrado pulmonar o EPC - Sospecha infección CVC o pericatéter <p>Motivo social:</p> <ul style="list-style-type: none"> - > 1 hora del centro hospitalario - Dificultad para cumplir el tratamiento y observación en domicilio. 	<ul style="list-style-type: none"> - Neoplasias de alto riesgo: LMA, LLA de alto riesgo, linfoma Burkitt, SMD, neuroblastoma estadio IV - TPH alogénico (primer año o mientras IS) - TPH auto (especialmente primeros 30 días o inmunidad no recuperada) - Enfermedad de base no controlada o en recaída - Quimioterapia: alemtzumab, ARA-c altas dosis, análogos de purinas (mercaptopurina, fludarabina) - EICR agudo o crónico - Antibioterapia últimos 7 días (excepto TMP-SMX) - IFI últimos 6 meses 	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia grave y prolongada (< 500/mm³; > 7-10 días) - Monocitos totales < 100/mm³ - Insuficiencia renal (ClCr < 30) o afectación/insuficiencia hepática (transaminasas X 5) - Parámetros inflamatorios elevados: <ul style="list-style-type: none"> - PCR ≥ 9 mg/dl - PCT ≥ 2 ng/ml

Factores de alto riesgo de infección grave

Fuente: hospital general universitario Gregorio Marañón –Secciones de E. Infecciosas y hemo-oncología pediátricas -2022 – Fiebre y neutropenia en el paciente oncológico.

Los modelos de estratificación de riesgo para aplicar en pacientes con NF en pediatría según la literatura médica, se ha validado seis modelos en América Latina desde 1996 hasta 2010, orientados a predecir que pacientes tienen bajo y alto riesgo de infección bacteriana invasiva (IBI). El Consenso del 2011 resume estos factores de alto riesgo de IBI en niños con NF, y derivan de los mismos seis modelos.

Tabla 2. Factores de alto riesgo de infección bacteriana invasora, sepsis y/o mortalidad en niños con cáncer, neutropenia y fiebre.

<p><i>Variables demográficas</i></p> <p>Edad > 12 años, tipo de cáncer: leucemia, enfermedad de base en inducción, recaída o segundo tumor; intervalo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre < a 7 días; predicción de duración de la neutropenia > a 7 días.</p>
<p><i>Variables clínicas</i></p> <p>Fiebre > 39oC; signos clínicos de sepsis; compromiso respiratorio o digestivo; comorbilidad asociada.</p>
<p><i>Variables hematológicas</i></p> <p>RAN < 100/mm³; RAM <100/mm³; recuento de plaquetas < 50.000/mm³</p>

Fuente: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021

5.4 Etiología y patógenos más frecuentes

El espectro de organismos causantes de infección en pacientes con neutropenia febril es variado y se relaciona con la epidemiología local y la complejidad de cada institución. Es por ello que en las últimas décadas, han surgido modificaciones en la epidemiología de la infección, relacionada a ciertos factores como: protocolos de quimioterapia más agresivos, sistemas de acceso venoso permanente, hospitalizaciones prolongadas, uso de profilaxis antibiótica con fármacos activos frente a bacterias gram negativas.^{7,18}

En los últimos años se ha constatado el aumento de infecciones por Gram positivos, siendo los más frecuentes en orden de frecuencia: estafilococos áureos, estafilococos coagulasa-negativo, estreptococos grupo viridans, corynebacterium jeikeium y bacilos spp. De igual manera, se observa un incremento de microorganismos multirresistentes, destacando bacterias Gram negativas productores de B-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y las resistentes a carbapenémicos (pseudomonas auriginosas y klebsiella pneumoniae), que se correlaciona con mayor gravedad y mortalidad.¹⁹

Las infecciones por anaerobios representan menos del 5% de las infecciones, contribuyen usualmente a desarrollar infecciones como gingivitis, celulitis perianal, absceso, siendo los más frecuentes, bacteroides fragilis y clostridio spp.⁷

Las infecciones fúngicas invasoras, son infecciones secundarias en muchas ocasiones en las últimas etapas de la neutropenia profunda y prolongada, al presentarse en las primeras etapas de la neutropenia, se debe en la mayoría de los casos a la colonización del CVC o infección de los senos paranasales. Las más frecuentes es la Candida spp (C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis), seguida de aspergillus spp (fumigatus, flavus, niger).⁹

Otras posibles causas de fiebre en estos pacientes, incluye la transfusión de hemocomponentes sanguíneos, fármacos citostáticos, enfermedad neoplásica como tal y mucositis, entre otras. Sin embargo, estas causas no requieren de tratamiento antimicrobiano, se podría inferir que, en ciertos casos, existe un sobre tratamiento antimicrobiano en niños con neutropenia febril.¹⁰

5.5 Fuentes de infección

La búsqueda de la fuente de infección, o puerta de entrada de agentes infecciosos al torrente sanguíneo, es uno de los aspectos más importantes ante una neutropenia febril. Entre los posibles focos de entrada se debe investigar: vía respiratoria, tracto genitourinario, gastrointestinal, y catéteres venosos, por lo que es imprescindible, realizar una historia clínica y examen físico minucioso para identificación del probable foco infeccioso. (ver anexo 1)

Muchos niños con patología oncohematológica tienen catéteres intravasculares permanentes, cuyo uso repetido, aumenta el riesgo de bacteriemia y colonización, este tipo de infecciones puede manifestarse como fiebre de bajo grado, por tanto debe examinarse el sitio de inserción del dispositivo y obtener hemocultivos a través del catéter.

Tabla 3 Probables etiologías según la condición de fondo del paciente

Condición de fondo	Sospechar
Paciente oncológico con septicemia	Cocáceas grampositivas: Estafilococos áureos, estafilococos epidermidis, bacilos gramnegativos: Escherichia coli klebsiella pneumoniae pseudomona aeruginosa
Catéter venoso central	Estafilococos coagulasa-negativa Estreptococos grupo viridans Estafilococos áureos
Lesiones en la piel	Estafilococos áureos
Antecedente de tratamiento prolongado con antimicrobianos de amplio espectro	Candida albicans Candida tropicalis
Dolor pleurítico, hemoptisis, efusión pleural o infiltrado pulmonar localizado	Aspergillus sp
Pacientes con inmunosupresión celular, linfomas y leucemias	Considerar virus respiratorios: Adenovirus Virus respiratorio sincitial parainfluenza Metapneumovirus influenza Herpes virus Herpes simplex varicela-zóster Citomegalovirus Epstein-Barr

Fuente: Navarrete Idrovo Cristina, 2018. Microorganismos presentes en hemocultivos de pacientes oncológicos pediátricos con fiebre y neutropenia sin foco, en hospital Solca-Quito.

5.6 Factores predisponentes a las infecciones

El riesgo de infecciones depende de varios factores asociados citados en la tabla 2, Además, de acuerdo al tipo de patología o malignidad suelen aparecer ciertas infecciones, en el

linfoma de Hodgkin, presenta una mayor prevalencia de infecciones virales como el Herpes zoster, mientras que, en las leucemias, infecciones bacterianas y fúngicas son más frecuentes.¹⁹

Tabla 4 Factores de riesgo para infecciones en pacientes con neutropenia febril

Régimen de quimioterapia
Duración del régimen de quimioterapia
Patógenos más frecuentemente encontrados en el lugar de hospitalización
Estancia prolongada de hospitalización
Uso de catéter venoso central

Fuente: Thowinson-Hernández- 2019. Neutropenia febril inducida por quimioterapia en infecciones asociadas.

5.7 Evaluación del paciente con neutropenia febril

La evaluación de un niño oncológico con neutropenia febril debe incluir tres aspectos fundamentales: categorizar el riesgo, detección de posibles focos infecciosos, y orientar la etiología del episodio. La anamnesis detallada, el tipo de enfermedad de base, quimioterapia recibida, hospitalizaciones previas, profilaxis y tratamiento antimicrobianos recibidos, antecedentes o exposición a mascotas, esquema vacunal, historia de viajes, antecedentes epidemiológicos de enfermedades transmisibles, son puntos clave al momento del abordaje del paciente.¹⁵

El examen físico debe ser exhaustivo, en conjunto con la evaluación de signos vitales, por ello se debe prestar especial atención a la piel, mucosas y tejidos blandos, áreas como zonas perioral, faringe, aparato respiratorio, en busca de mucositis; examinar zonas de inserción de catéter, evaluando el estado general del niño, su estabilidad hemodinámica y los signos de gravedad que acompañan a la fiebre, en muchas ocasiones una respuesta inflamatoria escasa se presenta con clínica atípica.¹³

La valoración clínica de este grupo de pacientes, requiere de un equipo de salud, preparados para llevar a cabo una adecuada categorización del riesgo del paciente; así también la capacitación y vigilancia por parte de los padres; es así como muchos países latinoamericanos han adoptado un plan de mejoras en el servicio de pediatría, tal como lo plantea el hospital St Jude de Memphis, Tennessee y el Institute for Health Imporvent (IHI),

que tiene como objetivo la administración del inicio de antibiótico dentro de la primera hora, posterior a la llegada del paciente con fiebre y neutropenia; es la llamada Hora Dorada, que tiene como finalidad disminuir su morbimortalidad.^{5,20}

5.8 Exámenes complementarios

Al inicio del abordaje se debe solicitar hemograma, pruebas de función renal, función hepática, coagulograma, al momento de captarlos, cada 24 a 48 horas como control de la evolución del paciente.

Al mismo tiempo se deberá solicitar pruebas predictoras de riesgo de infección bacteriana invasiva (IBI), incluyendo los biomarcadores, PCR, procalcitonina, IL8.^{13,8}

5.8.1.- Cultivos

La recomendación actual es tomar un hemocultivo central de cada lumen de vía venosa central y un hemocultivo periférico, la misma que debe obtenerse con un intervalo de 20 minutos y un volumen entre 2-5 mililitros cada una, en preescolares y escolares, y 10 mililitros en adolescentes.

Sin embargo, tener en cuenta el porcentaje del rescate del germen etiológico tan solo es de un 10-30% de pacientes de quien se obtiene hemocultivos.¹² El inicio del antimicrobiano dentro de la primera hora, desde el ingreso del paciente, es una recomendación fuerte, moderada del Consenso Latinoamericano del año 2011.

Al mismo tiempo, la toma de muestras de orina para físico químico sedimento y cultivo, coprocultivo en niños que cursen con diarrea o enteritis, en búsqueda de toxina A y B de clostridium difficile, cristosporidium y microsporidium.³

5.8.2 Detección de infección por hongos

La infección fúngica invasora (IFI), suelen presentarse en las últimas etapas de la neutropenia profunda y prolongada, cuando ésta persiste más de 7 días, y se han detectado infecciones por bacterias resistentes o menos comunes. En las primeras etapas de la neutropenia, frecuentemente se las ha relacionado con colonización de CVC o infección de senos paranasales.⁹

Los principales IFI oportunistas se incluyen: candidiasis invasiva, aspergilosis, zygomycosis o mucormycosis, fusariosis, infección por scedosporium sp. Se pondrá énfasis

en los hallazgos clínicos, radiológicos y paraclínicos para la pronta identificación de estos agentes patógenos. ¹²

5.9 Biomarcadores

La PCR, muestra una gran utilidad como reactante de fase aguda, con frecuencia no se eleva significativamente sino hasta 36-72 horas, luego de iniciada la infección, es específico, pero poco sensible, ya que no discrimina la existencia de infección con respecto a otros procesos, ni diferencia entre infección vírica o bacteriana, pero puede apoyar al diagnóstico junto con la PCT. ²¹

La PCT, es un marcador sensible y específico de infección sistémica bacteriana, utilizada en el manejo de sepsis, y como indicativo del tipo de patógeno involucrado. En un estudio realizado en Quito, con 117 pacientes, los hemocultivos con aislamientos de gram negativos, la PCT mostró valores mayores, en comparación con los pacientes de hemocultivos para gram positivos, esto se relaciona al estímulo de los lipopolisacáridos de la pared bacteriana a los receptores Toll-like del sistema inmunitario, activa la cascada de la inflamación con producción de esta proteína e interleucinas 1,6,8,10. ²² Por ello, se la puede emplear para evidenciar la respuesta al tratamiento y su evolución.

5.10 Biología molecular

En el abordaje de pacientes neutropénicos, es recomendable realizar el estudio de agentes etiológicos con paneles en reacción de polimerasa (PCR) múltiple, en muestras de LCR, tejidos y líquidos estériles, así también en heces, en caso de diarreas y en hisopado nasofaríngeo para virus respiratorio, ante la presencia o no de síntomas respiratorios, (Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia según el consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021), existe evidencia que se ha detectado virus respiratorio hasta en 57% de los episodios de NF, tanto en pacientes con o sin síntomas respiratorios, como virus sincitial respiratorio 31% y rinovirus 23%. ¹³

5.11 Estudios de Imagen

5.11.1 Ecografía abdominal

Es el método diagnóstico de elección, ante un paciente con NF y sospecha de enterocolitis neutropénica, llamada también tiflitis, patología que se presenta en pacientes

inmunocomprometidos secundario a quimioterapia, puede evidenciarse engrosamiento de la pared intestinal mayor a 3mm, neumatosis intestinal, y edema difuso mesentérico; el compromiso se suele centrar en el ciego, pero se puede extender al intestino delgado. Así también se puede utilizar el Doppler y se podrá valorar el flujo vascular intestinal. ²³

De la misma manera, ante una infección fúngica invasora (IFI), es útil el ultrasonido abdominal, en el que se puede hallar a nivel hepático y esplénico: rueda sobre rueda, lesión redondeada dentro de tres capas, ojo de buey, lesión con un nido central ecogénico rodeado por un anillo hipocogénico. Sin embargo, la ausencia de hallazgos ecográficos no excluye infección sistémica. ⁹

5.11.2 Tomografía axial computada (TAC)

La TAC pulmonar, se recomienda realizar de manera precoz ante la sospecha de aspergilosis pulmonar, tiene mayor sensibilidad y especificidad que la radiografía de tórax, especial al inicio del cuadro clínico, y ante la sospecha de IFI, se deberá solicitar tomografía pulmonar con contraste y cortes finos, como recomendación fuerte.

Ante pacientes con sospecha de foco rinosinusal, la TAC de senos paranasales es una indicación justificable, dentro de los hallazgos el más frecuente (80-100%) es el engrosamiento de la mucosa sinusal, la infiltración de la grasa periantral del seno maxilar, es un hallazgo común y específico. ¹²

5.12 Tratamiento

La conducta para llevarse a cabo ante un paciente con NF, consiste en iniciar de manera precoz terapia antimicrobiana empírico de amplio espectro, tomando en cuenta las características epidemiológicas locales, la estratificación de riesgo de cada paciente, el posible foco infeccioso, y el compromiso hemodinámico del paciente.

La terapia antimicrobiana inicial, según SEIP (Sociedad Española de pediatría de enfermedades infecciosas) y SEHOP (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica) 2023, debe tener actividad antipseudomona, anaerobicida y contra cepas de bacilos gram negativos productoras de BLEE, los betalactámicos como: piperacilina/tazobactam, ticarcilina/ácido clavulánico, y cefalosporinas como cefepima

que atraviesa adecuadamente la barrera hematoencefálica, o ceftazidima, han demostrado tener buena respuesta al tratamiento.⁶

La terapia combinada de ceftazidima más amikacina ha demostrado ser eficaz y se utiliza ampliamente en pacientes oncológicos con FN, queda reservado para situaciones específicas.²⁴ (ver anexo 1)

En un estudio controlado, aleatorizado realizado en el Hospital Universitario de Chiang Mai, en 2019, se evaluó la eficacia de la monoterapia intravenosa empírica de primera línea piperacilina/tazobactam en comparación con ceftazidima más amikacina, donde concluyeron que la duración de la fiebre, duración de la neutropenia y duración del tratamiento con antibióticos no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos. Ambas terapias fueron efectivas.²⁵

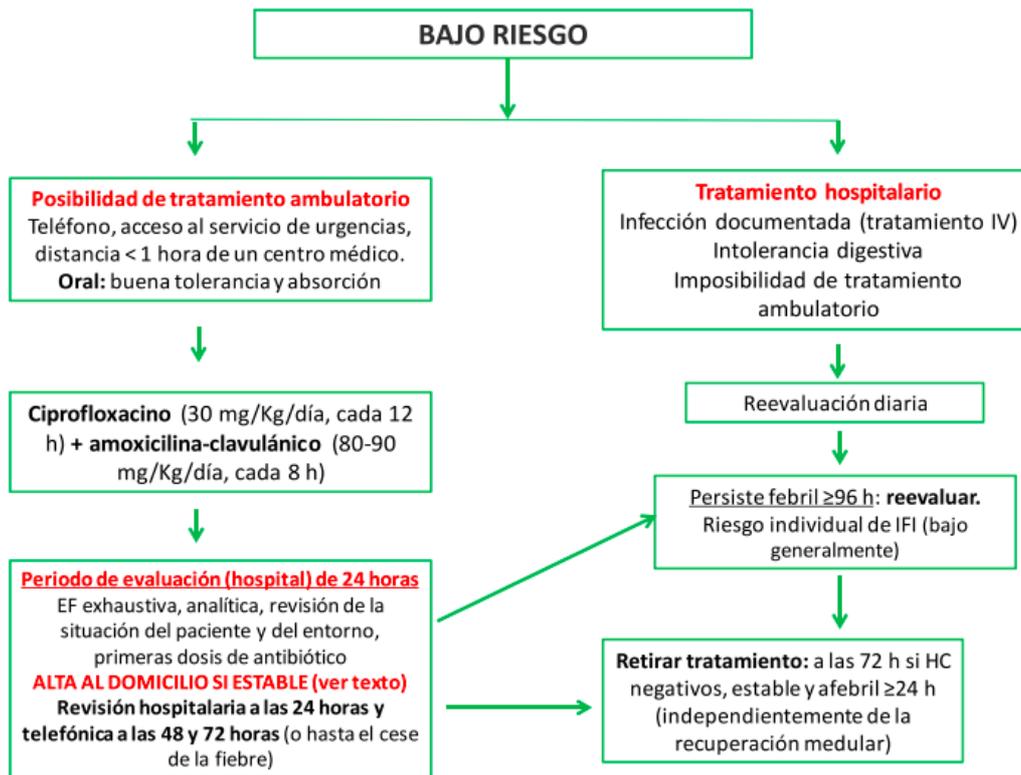
5.12.1 Tratamiento empírico de pacientes con bajo riesgo

Los pacientes de bajo riesgo pueden beneficiarse de un tratamiento antibiótico ambulatorio, tomando en cuenta los antecedentes personales, sociales o infecciones previas, es importante evaluar una adecuada tolerancia y respuesta del antibiótico oral, se deberá observar por 24 horas, en ausencia de deterioro hemodinámico, signos de sepsis (hipotensión, hipoperfusión, disfunción orgánica), se dará alta hospitalaria.

El tratamiento antibiótico por pautarse, según las guías IDSA (Sociedad Americana de enfermedades infecciosas) en su última modificación 2012, recomiendan varias opciones: levofloxacino, amoxicilina + clavulánico junto a ciprofloxacino.

El tratamiento debe mantenerse, al menos, hasta > 72horas de hemocultivo negativo y > 24horas sin fiebre.¹⁸

Figura 1. Algoritmo de abordaje de niños con bajo riesgo de infección grave Fuente:



hospital general universitario Gregorio Marañón – Secciones de E. Infecciosas y hemoncología pediátricas -2022 – Fiebre y neutropenia en el paciente oncológico

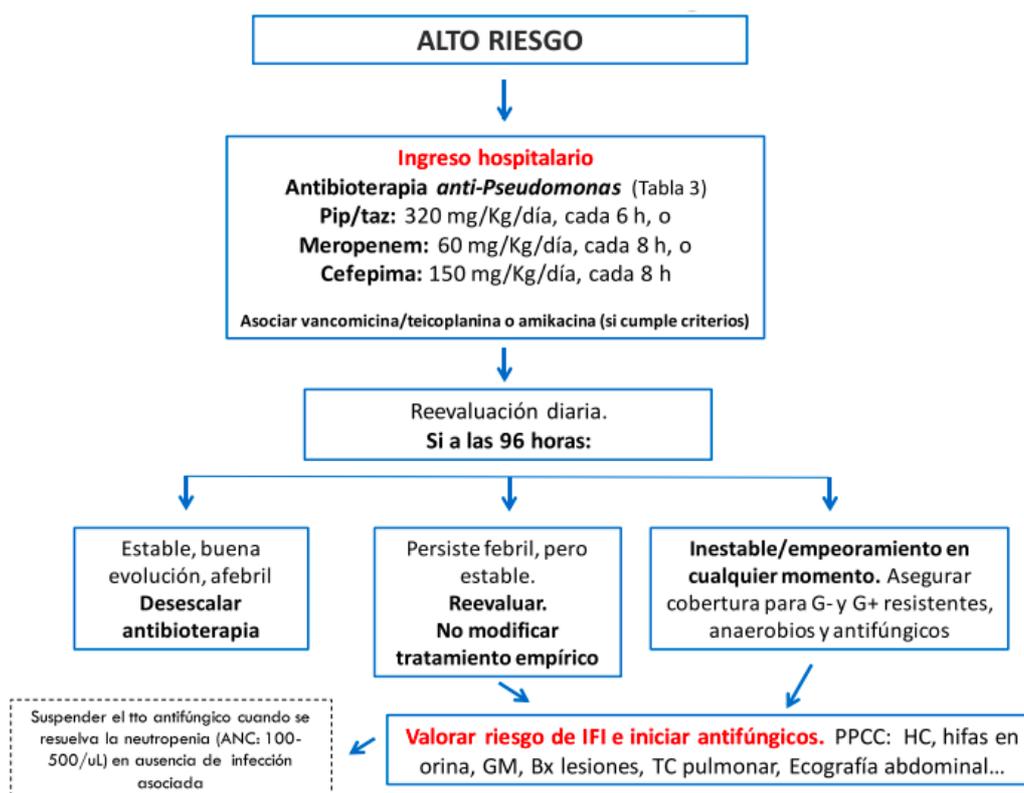
5.12.2 Tratamiento empírico de pacientes con alto riesgo

Estos pacientes requieren ingreso hospitalario, antibioterapia endovenosa, monitorización, al momento de elegir el antibiótico inicial tomar en cuenta el riesgo de infección fúngica invasora y la historia de infección o colonización previa del paciente.

El abordaje terapéutico debería iniciarse de la siguiente manera:

- Monoterapia, betalactámico antipseudomonas, siendo piperacilina-tazobactam la primera elección; en cuanto al uso de carbapenémicos hay que considerar en casos seleccionados, ya que el uso excesivo de estos, puede aumentar las bacterias resistentes, como las entero bacterias productoras de carbapenemasas.
- Aminoglucósidos o gluco péptido en situaciones como: clínicamente inestable, historia de colonización por microorganismo resistente (BLEE, carbapenemasa, P. aeruginosa, acinetobacter, etc.).

Figura 2. Abordaje de los niños con alto riesgo de infección grave



Fuente: hospital general universitario Gregorio Marañón. Secciones de E. infecciosas y hemo-oncología pediátricas, 2022. Fiebre y neutropenia en el paciente oncológico.

5.13 Indicaciones de vancomicina o agentes activos frente a gérmenes gram positivos

La vancomicina se asociará inicialmente de forma empírica en los siguientes casos:

- Paciente hemodinámicamente inestable con sospecha de shock séptico o sepsis grave.
- Alta incidencia de SARM.
- Colonización o infección previa de estreptococo resistente o SARM.
- Hemocultivo: gram positivo, hasta identificación.
- Mucositis grave.
- Signos de infección de catéter o fiebre tras manipulación
- Signos de infección localizada en piel y tejidos blandos. ⁴

5.14 Terapia antifúngica

Los pacientes con alto riesgo de infección fúngica diseminada (IFD), son aquellos con patología de base con leucemia mieloide aguda, leucemia aguda recurrente, receptores de células madre hematopoyéticas alogénicos con cuadro febril persistente después de 4 - 7

días de antibioterapia de amplio espectro y en aquellos con neutropenia > 10 días. En todos los demás casos son considerados de bajo riesgo. ¹⁵

Sin embargo, las IFD, han aumentado en los últimos años debido al avance en los métodos de diagnóstico, el uso de quimioterapia intensiva, neutropenia prolongada y el mayor uso de catéteres centrales. Pese a nuevos antimicóticos disponibles, la mortalidad relacionada a las IFD continúa siendo elevada. ²⁶ El voriconazol y las anfotericinas liposomales B, se deben utilizar para tratar infecciones fúngicas en pacientes con leucemia y hematopoyéticos, según las directrices de la Conferencia Europea sobre Infecciones en Leucemia (ECIL-6) para el tratamiento de candidiasis invasiva, aspergilosis y mucormicosis. (27)

5.13 Diversidad intestinal y resistoma

La resistencia a los antimicrobianos es un problema cada vez mayor en este grupo vulnerable de pacientes, en especial aquellos con trasplante de células madre hematopoyéticas. Actualmente, se considera que la microbiota intestinal de pacientes oncológicos pediátricos sometidos a un régimen de acondicionamiento antes del trasplante de células madre hematopoyéticas, desempeña un papel crucial en la neutropenia febril. ²⁸

La disbiosis de la microbiota comensal y el predominio de genes bacterianos se han asociado con complicaciones inmunológicas e infecciosas. Recientemente se ha demostrado que la diversidad de la microbiota intestinal es un biomarcador de EICH (enfermedad de injerto contra el huésped) después de la terapia inmunosupresora, también relacionada en cuanto a la duración de la fiebre durante la neutropenia febril. ²⁹

6. MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, durante el período 2021 a 2023, con el objetivo de investigar las características clínicas y microbiológicas de pacientes oncológicos que presentaron neutropenia febril. Para ello, se adoptó un diseño de investigación no experimental, en el cual se observaron y describieron los eventos tal como ocurrieron, sin manipular variables. Este enfoque cuantitativo permitió analizar de manera precisa el perfil clínico y microbiológico de los pacientes en estudio.

La recolección de datos se llevó a cabo principalmente mediante la recopilación exhaustiva de historias clínicas, donde se registraron datos clínicos y sociodemográficos relevantes de los pacientes durante el período especificado. Además, se emplearon técnicas de observación para recabar información detallada sobre las características clínicas y microbiológicas de los pacientes, proporcionando una visión integral de cada caso.

El tipo de estudio realizado fue transversal, lo que implicó la recolección de información en un momento específico durante el período de estudio. Esta metodología permitió capturar una instantánea de las características clínicas y microbiológicas de los pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital.

En cuanto al análisis de datos, se procedió a tabular la información recolectada para desarrollar tablas que reflejan las diversas características clínicas, microbiológicas y sociodemográficas de los pacientes. Este análisis descriptivo fue fundamental para caracterizar al grupo de estudio y describir de manera detallada las variables medidas.

Las variables identificadas incluyeron aspectos clínicos y sociodemográficos, así como también variables microbiológicas, tales como los microorganismos aislados en hemocultivos de pacientes con neutropenia febril posterior a tratamiento antineoplásico. Además, se determinó el foco infeccioso de los pacientes oncológicos, proporcionando información valiosa para comprender la naturaleza y la gravedad de las infecciones en este grupo de pacientes.

El **universo** del estudio lo constituye los pacientes oncológicos con neutropenia febril de la edad comprendida entre 0 a 15 años, que se realizaron hemocultivos periféricos o

centrales, y fueron hospitalizados en el área de Oncología Pediátrica, periodo del 2021 a 2023.

La **muestra** fue de tipo no probabilística, intencional; está constituida por 135 pacientes con diagnóstico de enfermedad oncológica más neutropenia febril, que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

a. Criterios de inclusión:

- Pacientes menores de 15 años con diagnóstico de enfermedad oncológica en tratamiento antineoplásico, más neutropenia febril (temperatura mayor a 38.5 grados centígrados en una ocasión ó dos tomas de 38-38.4 grados en un lapso de 12 horas)
- Pacientes con hemocultivos realizados.

b. Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 15 años con diagnóstico de enfermedad oncológica en tratamiento antineoplásico, sin neutropenia febril.
- Pacientes sin hemocultivos realizados.
- Paciente con evidencia de neutropenia y fiebre por causas no asociadas a patologías malignas

El uso de una matriz de recolección de datos en Excel y el análisis posterior que utiliza el programa estadístico SPSS es una elección metodológica sólida para este estudio, proporcionando una manera estructurada y organizada de registrar la información recopilada de las historias clínicas. Esto facilitó la entrada de datos al programa estadístico y minimizó la posibilidad de errores durante este proceso.

Al emplear estadísticos descriptivos en el SPSS, como medidas de tendencia central, dispersión y frecuencia, se puede proporcionar una descripción precisa y detallada de las características clínicas y microbiológicas de los pacientes. Además, se incluyeron intervalos de confianza con una precisión aceptada del 95%, se aumenta la confiabilidad de los resultados al proporcionar una estimación de la variabilidad de los datos y la certeza de las conclusiones.

El presente estudio se rige por los principios éticos fundamentales en la investigación médica, asegurando la confidencialidad, justicia, beneficencia y no maleficencia en todas sus etapas. Se han seguido estrictamente los protocolos de la institución para garantizar la privacidad de los pacientes y se han obtenido los permisos necesarios para la recolección de datos.

Variable independiente: neutropenia febril en pacientes oncológicos del hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante durante el período de 2021 a 2023.

Variable dependiente: perfil microbiológico observado en los pacientes oncológicos con neutropenia febril.

Tabla 5. Operacionalización de las variables

Variable	Indicador	Unidades, Categorías o Valor Final	Tipo/Escala
Variable dependiente, de respuesta o de supervisión*			
Características socio demográficas de la población en estudio			
Edad	Media, frecuencias absolutas y relativas	<ol style="list-style-type: none"> < 1 año 1 a 4 años 5 a 9 años 10 -14 años 15 años o mas 	Cuantitativa
Sexo	Frecuencias absolutas y relativas	<ol style="list-style-type: none"> Hombre Mujer 	cualitativa
Procedencia	Frecuencias absolutas y relativas	<ol style="list-style-type: none"> Daule El Oro Guayaquil Guayas Los Ríos Manabí Pedro Carbo Santa Elena Santo Domingo Zamora Chinchipe 	cualitativa
Características clínicas			
Sintomatología asociada	Frecuencias absolutas y relativas	<ol style="list-style-type: none"> Dolor abdominal Fiebre Fiebre, dolor de extremidades. Fiebre, escalofríos Fiebre, palidez Fiebre, vómitos Hematomas Palidez. Taquicardia - Ningún síntoma 	Cualitativa
Foco infeccioso	Frecuencias absolutas y relativas	<ol style="list-style-type: none"> Respiratorio Gastrointestinal Bacteremia 	Cualitativa/nominal
Enfermedad oncológica	Frecuencias absolutas y relativas	<ol style="list-style-type: none"> Leucemia Linfoblástica aguda Linfoma de Hodking Linfoma No Hodking Sarcomas 	Cualitativa/nominal

		5. Hepatoblastoma	
Fase de tratamiento de neoplasia hematológica	Frecuencias absolutas y relativas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inducción 2. Consolidación 3. Mantenimiento 4. Protocolos y Ciclos Específicos 5. No refiere 	Cualitativa
Complicaciones asociadas	Frecuencias absolutas y relativas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fallecimiento 2. Infiltración SNC 3. Lisis tumoral 4. Recaída 5. Recaída testicular 6. Sepsis 7. Septicemia 	Cualitativa/nominal
DIAGNÓSTICO Y MICROBIOLOGIA			
Medios de aislamientos del germen	Frecuencias absolutas y relativas %	<ol style="list-style-type: none"> 1. hemocultivo central 2. hemocultivo periférico 3. otros 	Cualitativa/nominal
Microorganismo aislado	Frecuencias absolutas y relativas (%)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bacterias Gram Positivos 2. Bacterias Gram negativos 3. Hongos 4. Virus 	cualitativa /nominal
Tratamiento de inicio	Frecuencias absolutas y relativas	<ol style="list-style-type: none"> 1. antibiótico 2. antifúngico 3. ambos 	cualitativa /nominal
Neutropenia		<ol style="list-style-type: none"> 1. Leve (1500 – 1000) 2. Moderada (1000 - 500) 3. Severa (<500) 	cualitativa /nominal
Variables independientes, predictivas o asociadas*			
No aplica			
Variables intervinientes (sólo especificar si el nivel de investigación es explicativo) *			
No aplica			

7. RESULTADOS

7.1 Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes

Tabla 6 Datos epidemiológicos

		Frecuencia (n=135)	Porcentaje
Edad	1 a 4 años	54	40,0
	5 a 9 años	46	34,1
	10 -14 años	30	22,2
	15 años o mas	5	3,7
Sexo	Hombre	79	58,5
	Mujer	56	41,5
Procedencia	Daule	3	2,2
	El Oro	10	7,4
	Guayaquil	54	40,0
	Guayas	43	31,9
	Los Ríos	12	8,9
	Manabí	4	3,0
	Pedro Carbo	1	,7
	Santa Elena	3	2,2
	Sto. Domingo	3	2,2
	Zamora	2	1,5
	Chinchipe		

El análisis de los datos proporcionados revela la distribución de una muestra de 135 personas, desglosada por edad, sexo y procedencia geográfica.

Distribución por edad

La mayoría de los pacientes, se encuentran en el grupo etario entre 1 a 4 años, con 54 pacientes, representando el 40,0% del total. El grupo de 5 a 9 años incluye a 46 pacientes, constituyendo el 34,1%. El de 10 a 14 años corresponde 22,2% con 30 pacientes.

Finalmente, 5 pacientes pertenecen al grupo de 15 años o más, representando el 3,7% de la muestra.

Distribución por sexo

El sexo predominante fue el masculino; representa el 58,5% (79 hombres). Las mujeres constituyen el 41,5%.

Distribución por procedencia geográfica

El HFIB, es el único hospital pediátrico del Ministerio de Salud Pública, ubicado en la ciudad de Guayaquil, es por ello que el mayor porcentaje de pacientes proceden de la misma ciudad, constituyendo el 40,0%; sin embargo, acoge a pacientes de todas las provincias del Ecuador.

De tal manera que la provincia del Guayas representa el 31,9% del total de la muestra, (43 niños), otras provincias como El Oro 7,4% (10 pacientes), Santa Elena 2,2% (3 pacientes), Los Ríos 8,9%, Manabí 3,0%. Para finalizar se encuentra Santo Domingo de los Tsáchilas (Pichincha) con el 2,2% y Zamora Chinchipe, 1,5% de la muestra.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El análisis de la sintomatología asociada revela que el síntoma más comúnmente reportado es la fiebre afectando al 65,9% de la muestra. Entre los síntomas combinados, fiebre y palidez es el más frecuente, presente en el 11,1%; le sigue el grupo que reporta dolor abdominal, equivalente al 5,9%; un número igual reportan fiebre y escalofríos.

Menos comunes son los casos de fiebre acompañada de dolor en las extremidades, que afecta a 4 individuos (3%). Otros síntomas combinados, como fiebre y vómitos, taquicardia en segunda instancia, y palidez sin especificar, afectan a 2 individuos cada uno, representando el 1,5% de la muestra. Los síntomas reportados por un solo individuo incluyen hematomas y la ausencia de síntomas; solo palidez representa el 3,7% de la muestra.

Tabla 7. Sintomatología asociada

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Síntomas	Dolor Abdominal	8	5,9	5,9	5,9
	Fiebre	89	65,9	65,9	71,9
	Fiebre, Dolor de Extremidades.	4	3,0	3,0	74,8
	Fiebre, Escalofríos	8	5,9	5,9	80,7
	Fiebre, Palidez	15	11,1	11,1	91,9
	Fiebre, Vómitos	2	1,5	1,5	93,3
	Hematomas	1	,7	,7	94,1
	Palidez	5	3,7	3,7	98,5
	Ningún síntoma	1	,7	,7	94,8
	Taquicardia	2	1,5	1,5	100,0
	Total	135	100,0	100,0	

ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS

Tabla 8 Diagnóstico clínico de los pacientes oncológicos

Enfermedades	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Leucemia linfoblástica aguda	96	71.11%	71.11%	71.11%
Hepatoblastoma	10	7.40%	7.40%	78.51%
Linfoma no Hodking	7	5.20%	5.20%	83.71%
Tumor maligno del cerebro	7	5.19%	5.19%	88.90%
Linfoma de Hodking	6	4.40%	4.40%	93.30%
Retinoblastoma	3	2.22%	2.22%	95.52%
Leucemia linfoblástica aguda en recaída medular	2	1.50%	1.50%	97.02%
Sarcoma de partes blandas	2	1.50%	1.50%	98.52%
Neuroblastoma	1	0.70%	0.70%	99.22%
Osteosarcoma	1	0.70%	0.70%	99.92%

El análisis de los datos sobre enfermedades oncológicas en una muestra de 135 individuos revela una variedad de diagnósticos con diferentes frecuencias, siendo la leucemia linfoblástica aguda, la patología oncológica más frecuente.

Diagnósticos oncológicos predominantes

- Leucemia linfoblástica aguda (LLA): es el diagnóstico más frecuente, con 96 casos, representando el 71,11% de la muestra. La prevalencia de LLA en este estudio es significativamente alta, destacándose como el tipo más común de cáncer infantil en este grupo.

Otros diagnósticos oncológicos

- Los tumores sólidos se ubican en el segundo lugar representados por el hepatoblastoma con 10 casos (7,4%), tumor maligno de cerebro 7 casos, linfoma no Hodgkin en 7 individuos, representando el 5,2%.
- Leucemia linfoblástica aguda en recaída medular, y sarcoma de partes blandas: Cada uno reportado en 2 individuos (1,5% cada uno) al igual que el neuroblastoma, retinoblastoma reporta 3 casos, osteosarcoma representando en este estudio el 0,7%

FASES DE TRATAMIENTO

Los datos de la tabla 9 sobre las fases de tratamiento de neoplasias hematológicas en una muestra de 135 individuos revela la distribución de los pacientes en diferentes etapas y protocolos de tratamiento.

Fase de tratamiento:

- **Inducción:** es la fase reportada con más episodios de NF al iniciar el tratamiento de quimioterapia, esta para reducir la carga tumoral y alcanzar la remisión, presentaron neutropenia febril, 61 pacientes, representando el 45,2%.
- **Consolidación:** la segunda fase más común con 23 pacientes (17,0%). Esta fase se centra en eliminar las células cancerosas restantes después de la remisión inicial.
- **Mantenimiento:** en esta fase 4 pacientes (3,0%) continúan el tratamiento para prevenir la recaída.
- **Intensificación:** 7 pacientes (5,2%) están en esta fase, que se utiliza para reforzar el tratamiento después de la consolidación.

Protocolos y ciclos específicos

- COPADM: este protocolo es utilizado por 4 pacientes (3,0%).
- Protocolo SIOP: utilizado por 3 pacientes (2,2%).
- Protocolo PETHEMA y recaída: cada uno es seguido por 2 pacientes (1,5%).
- 4TO CICLO, CICLO II, COPDAC III, COPDAC IV, IVADO, protocolo HEAD START 2 INDUCCIÓN, protocolo HR- NBL -1/ESIOP: cada uno de estos fue practicado en 1 paciente (0,7% cada uno).

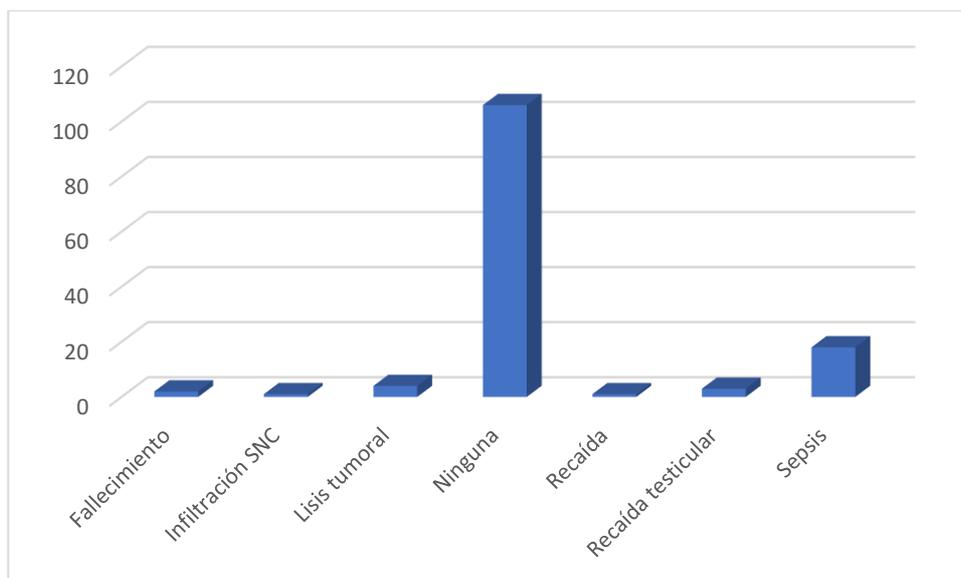
Fases y protocolos menos comunes

- 22 pacientes (16,3%) que no especificaron la fase de tratamiento en la que se encontraron.
- Recurrencia o recaída: indicada en 2 pacientes (1,5%).

Tabla 9 Fase de tratamiento de neoplasia hematológica

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Fases	Inducción	61	45.2	45.2	45.2
	Consolidación	23	17.0	17.0	62.2
	Mantenimiento	4	3.0	3.0	65.2
	No refiere	22	16.3	16.3	81.5
	4TO CICLO	1	0.7	0.7	82.2
	COPADM	4	3.0	3.0	85.2
	COPADM II	1	0.7	0.7	85.9
	COPDAC III	1	0.7	0.7	86.7
	COPDAC IV	1	0.7	0.7	87.4
	Intensificación	7	5.2	5.2	92.6
	IVADO	1	0.7	0.7	93.3
	Protocolo Head Start 2 Inducción	1	0.7	0.7	94.1
	Protocolo HR-NBL-1/ESIOP	3	2.2	2.2	96.3
	Protocolo PETHEMA	2	1.5	1.5	97.8
	Protocolo SIOP	1	0.7	0.7	98.5
	Recaída	2	1.5	1.5	100.0
	Total	135	100.0	100.0	

Gráfico 1. Complicaciones



La complicación asociada revela la distribución de diferentes eventos adversos durante el tratamiento de neoplasias hematológicas.

Dentro del estudio reportaron ausencia de complicaciones en 106 pacientes representa el 78,5%. Esto sugiere que la mayoría de los pacientes en la muestra han tenido un curso evolutivo favorable como respuesta al tratamiento pautado.

En cuanto a los que presentaron complicaciones, en orden de frecuencia fueron:

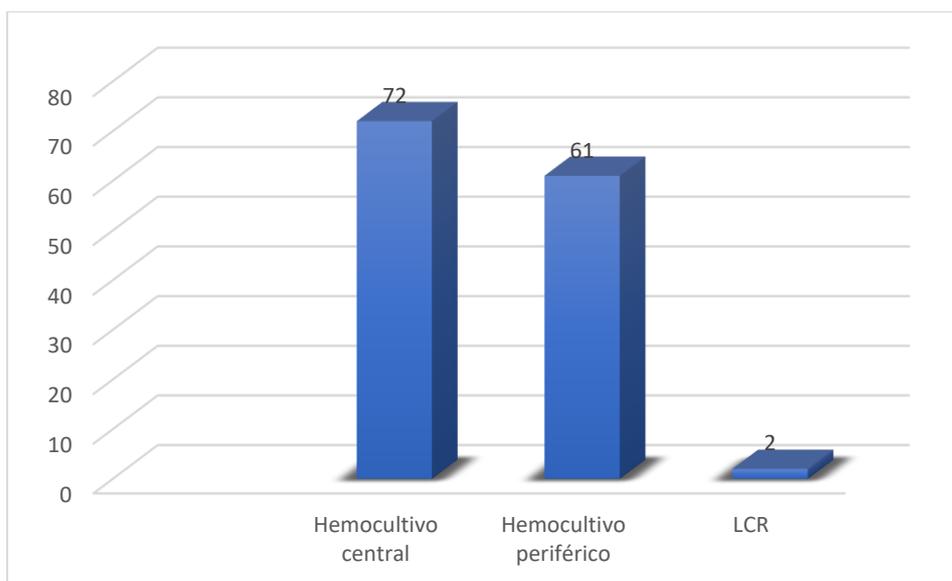
- Sepsis: con 18 casos 13,33%.
- Lisis tumoral: se observó en 4 pacientes, constituyendo el 3,0%
- Recaída testicular: afectó a 3 pacientes, representando el 2,2%.
- Fallecimiento: se reportaron 2 casos, lo que representa el 1,5%
- Infiltración del SNC y recaída: cada una de estas complicaciones se observó en 1 paciente, representando 0,7%.

7.2 Microorganismos más frecuentes aislados en hemocultivos de pacientes oncológicos.

La neutropenia febril es una complicación común y potencialmente grave en pacientes oncológicos que han recibido tratamiento antineoplásico. En este contexto, la identificación rápida y precisa de los microorganismos responsables de las bacteriemias es crucial para guiar el tratamiento antibiótico adecuado y mejorar los resultados clínicos.

Los hemocultivos se consideran el estándar de oro para la detección de patógenos en el torrente sanguíneo, proporcionando información esencial sobre los agentes etiológicos predominantes para optimizar las estrategias terapéuticas y reducir la morbimortalidad asociada.

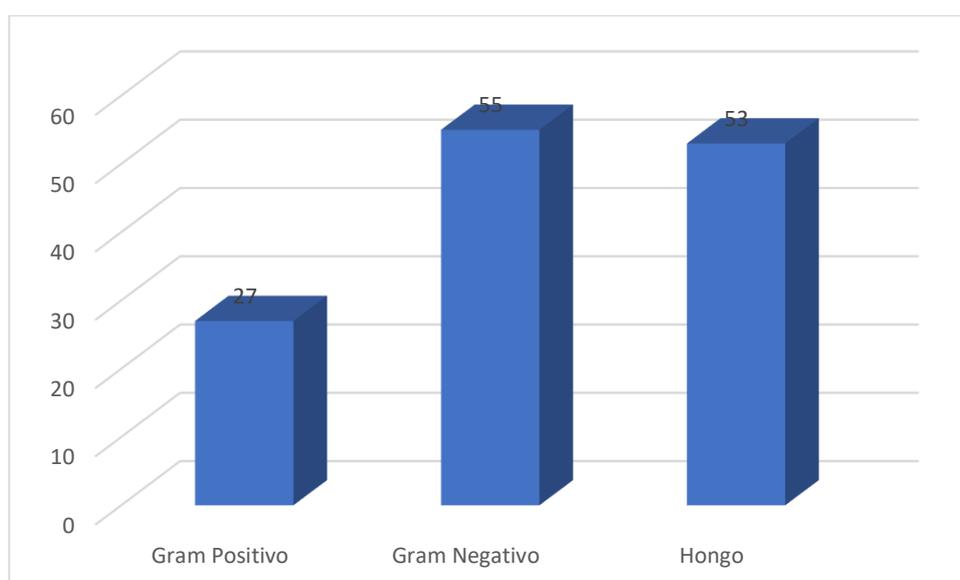
Gráfico 2 . Medios de aislamiento de gérmenes



En el presente estudio, se analizaron un total de 135 muestras diferentes, los medios de aislamientos de gérmenes fueron en su mayor parte hemocultivos, y solo dos muestras de cultivo de líquido cefalorraquídeo.

Los hemocultivos centrales, constituyeron el 53,33% del total. Este hallazgo es relevante, dado que los catéteres centrales son una fuente común de infecciones nosocomiales en pacientes inmunocomprometidos. Por otro lado, los hemocultivos periféricos, representaron el 45,19%. Finalmente, las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) representaron solo el 1,48% reflejando la menor incidencia de infecciones del sistema nervioso central.

Gráfico 3 Microorganismos aislados



Se realizó un análisis microbiológico en este estudio, revelando de manera global, que las bacterias continúan siendo la principal causa de infección documentada durante los episodios de NF, representando el 60.7%, mientras que las infecciones fúngicas alerta con un porcentaje de 39.2% del total de la muestra.

Las infecciones bacterianas esta representada por bacterias gram positivas (BGP) en un 20%, (27 pacientes) y bacterias gram negativas (BGN) 40.7% (55 pacientes), lo que se traduce con el incremento de infecciones por BGN, como en muchos estudios realizados en Latinoamérica.

De manera mas específica, se detalla en la tabla 10, la distribución variada de microorganismos aislados en los episodios de NF. Entre las bacterias gram positivos identificadas, *estafilococos áureos*, fue el más prevalente, con un 8.9%, seguido por estafilococos coagulasa negativa (5.2%), y otras cepas menos frecuentes como *estafilococos epidermidis*, *estafilococos capitis*, *enterococos faecalis* y *estreptococos pneumoniae*, cada una con una prevalencia menor al 2%.

En cuanto a las bacterias gram negativas, se encontró una diversidad similar, siendo la *klebsiella pneumoniae* como el germen más común (12.6%), seguida de *escherichia coli* (4.4%) y *acinetobacter baumannii* (4.4%). Otras cepas en proporciones menores, incluye *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* y *Pseudomonas aeruginosa*, entre otros.

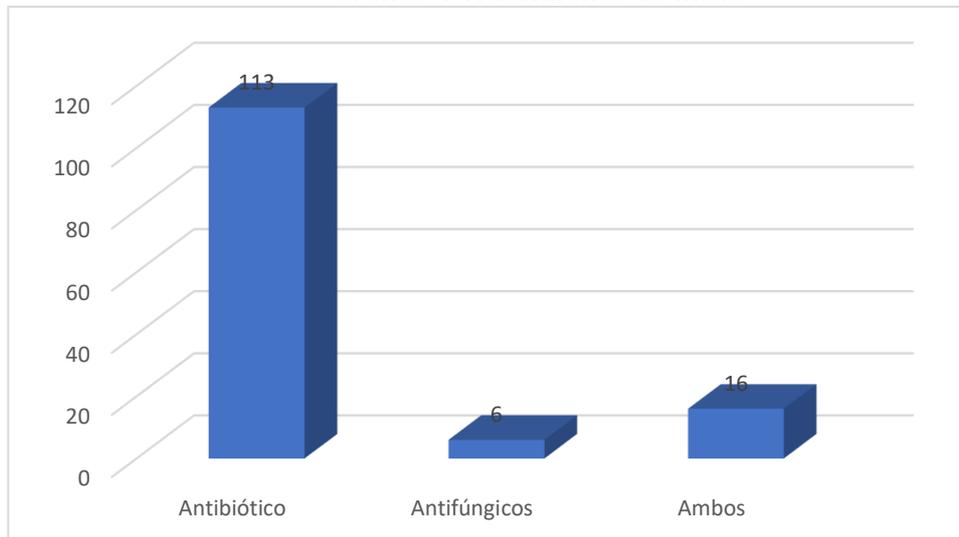
El análisis también reveló la presencia de hongos; en orden de frecuencia: *cándida spp.* (14.1%), *cándida parapsilosis* (10.4%). *cándida albicans* y *cándida tropicalis*; se identificaron en una proporción más baja, junto con un número significativo de muestras sin crecimiento bacteriano en un (12.6%).

Tabla 10 Microorganismos aislados

Gram positivos	Total	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	8,9
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	7	5,2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0,7
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	0,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1,5
<i>Enterococcus spp.</i>	2	1,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	1,5
Gram negativos		

<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	4,4
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	0,7
<i>Enterobacter cloacae</i> (incluyendo <i>Enterobacter cloacae</i> complex)	5	3,7
<i>Serratia marcescens</i>	3	2,2
<i>Escherichia coli</i> (incluyendo <i>escherichia coli BLEE</i>)	6	4,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (incluyendo <i>klebsiella pneumoniae BLEE</i> y productora de BLEE)	17	12,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	3,7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,7
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0,7
<i>Aeromonas hydrophila</i>	3	2,2
<i>Klebsiella oxytoca B.L.E.E.</i>	1	0,7
<i>Bacilos gram negativos no fermentadores</i>	6	4,4
Hongos	Total	%
<i>Candida spp.</i>	19	14,1
<i>Candida albicans</i>	2	1,5
<i>Candida parapsilosis</i>	14	10,4
<i>Candida tropicalis</i>	1	0,7
Sin crecimiento bacteriano	17	12,6

Gráfico 4 Tratamiento de inicio



Respecto al tratamiento de inicio, el gráfico 4 revela que la mayoría de los pacientes, 83.7%, recibieron antibióticos como terapia inicial. Por otro lado, un 4.4% recibieron antifúngicos como tratamiento inicial, lo que sugiere la presencia de infecciones fúngicas en una proporción menor; pero aún significativa, dentro de la población estudiada. Un

11.9% de los pacientes recibieron terapia combinada, tanto antibióticos como antifúngicos como parte de su tratamiento inicial.

El grafico 5, nos muestra los antimicrobianos utilizados durante los episodios de NF, en lo que se puede discernir el uso frecuente de terapias combinadas en comparación con las monoterapias. Cefepima, amikacina, fluconazol destacan como los más utilizados, seguido de la combinación con meropenem y amikacina. El uso significativo de piperacilina y anfotericina resalta su importancia en el tratamiento de infecciones complejas. Por último, la combinación de clindamicina y amikacina también tiene un uso considerable.

Gráfico 5 Antibióticos usados como tratamiento inicial

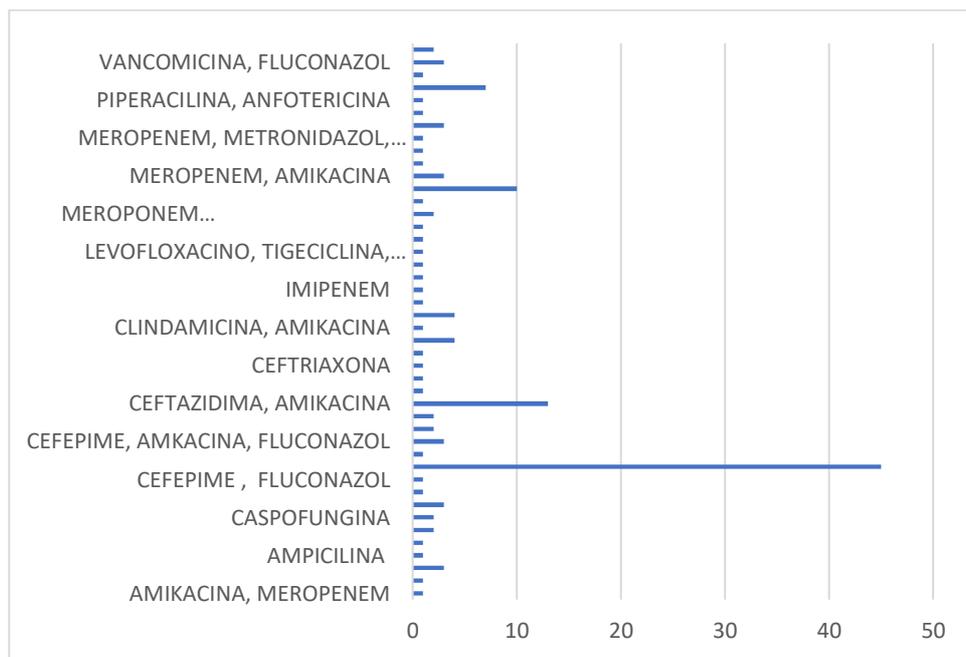
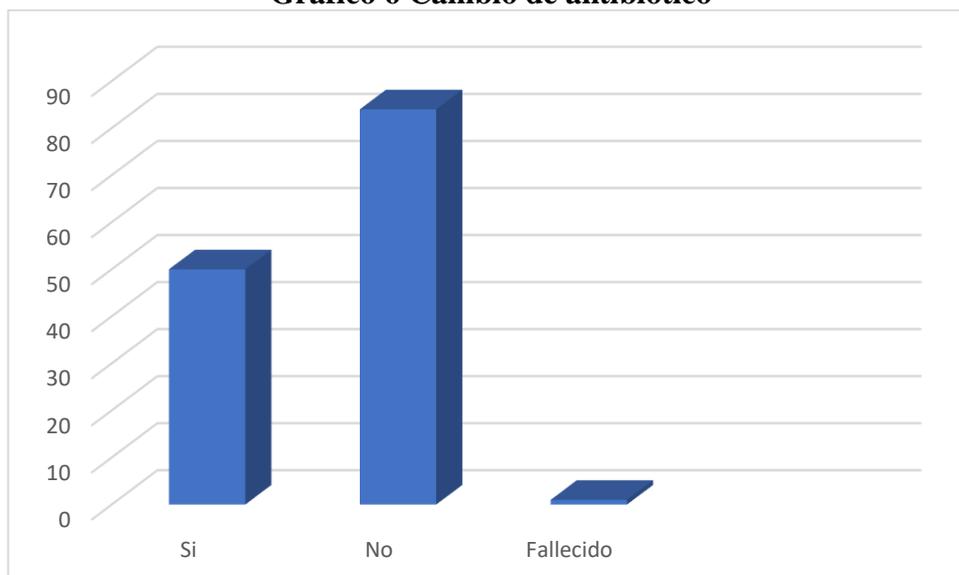


Gráfico 6 Cambio de antibiótico



El cambio de antibiótico indica que un 37,04% de los pacientes experimentaron rotación de tratamiento. Este hallazgo sugiere la necesidad de ajustes terapéuticos durante el curso de la enfermedad, ya sea debido a una falta de respuesta inicial, desarrollo de resistencia bacteriana o cambios en el estado clínico del paciente que requieren una modificación en la estrategia terapéutica.

El 62,22% de los pacientes no necesitaron rotar esquema de antibiótico, esto podría indicar una efectividad satisfactoria del tratamiento inicial en la mayoría de los casos, lo que es alentador desde el punto de vista clínico y terapéutico. Además, se observa que un pequeño porcentaje de pacientes, aproximadamente el 0,74%, falleció durante el curso del tratamiento. Es importante considerar si estos casos estuvieron relacionados con la efectividad del tratamiento antibiótico y si hubo oportunidades para mejorar la gestión clínica en estas situaciones.

7.3 Foco infeccioso de los pacientes oncológicos con neutropenia febril.

Tabla 11 Tabla cruzada, Foco infeccioso-Neutropenia

		Neutropenia			Total
		Leve (1500 – 1000)	Moderada (1000 - 500)	Severa (<500)	
Focos infecciosos					
Foco infeccioso	Respiratorio	5	3	5	13
	Mucositis	4	3	5	12
	Bacteriemia	34	19	45	98
	Digestivo	3	0	3	6
	Piel y tejidos blandos	3	2	1	6

Total	49	27	59	135
-------	----	----	----	-----

La tabla 11 proporciona datos sobre la incidencia de neutropenia en pacientes con diferentes focos infecciosos, categorizados según la gravedad de la neutropenia (leve, moderada, severa). En términos generales, se puede observar que la neutropenia severa es más frecuente en pacientes con bacteriemia, con un total de 45 casos, de igual forma en neutropenia leve hay una gran incidencia presentándose 34 casos, mientras que en neutropenia moderada, 19 casos. Esto indica el riesgo alto de complicaciones y gravedad del cuadro infeccioso, llegando a necesitar incluso manejo en cuidados críticos.

En orden de frecuencia, el foco infeccioso respiratorio, muestra una alta incidencia, con un total de 13 casos, presentándose equitativamente en los diferentes tipos de neutropenias; esto permite inferir que las infecciones respiratorias pueden ser especialmente desafiantes en pacientes con una función inmune comprometida.

La mucositis, como tercer foco infeccioso se evidencia con un total de 12 casos, más que una puerta de entrada también debería considerarse como una complicación aguda frecuente, al iniciar el tratamiento de quimioterapia/radioterapia, que en muchos casos de acuerdo el grado de severidad es necesario interrumpir el tratamiento hasta mejorar las condiciones del paciente.

Entre otros focos infecciosos se encontró en este estudio, el digestivo, piel y tejidos blandos, con un total de 6 casos cada uno.

Tabla 12 Tabla cruzada, Enfermedad oncológica -Neutropenia

		Neutropenia			Total
		Leve (1500 – 1000)	Moderada (1000 - 500)	Severa (<500)	
Enfermedad oncológica	Linfoma de Hodking	1	3	2	6
	Linfoma no Hodking	4	1	2	7
	Leucemia linfoblástica aguda en recaída medular	0	0	2	2
	Leucemia linfoblástica aguda	31	19	46	96
	Hepatoblastoma	7	2	1	10
	Neuroblastoma	1	0	0	1
	Osteosarcoma	0	0	1	1
	Retinoblastoma	1	2	0	3
	Sarcoma de partes blandas	0	0	2	2
	Tumor maligno del cerebro	4	0	3	7
Total	49	27	59	135	

En los pacientes con linfoma de Hodgkin, la mayoría experimenta neutropenia moderada (50%), seguida por neutropenia severa (33.3%) y leve (16.7%). Esto indica una alta incidencia de neutropenia significativa en esta población. Los pacientes con linfoma no Hodgkin presentan mayormente neutropenia leve (57.1%), con una menor proporción que sufre de neutropenia severa (28.6%) y moderada (14.3%).

Todos los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída medular presentan neutropenia severa (100%). Este grupo muestra una vulnerabilidad extrema a la disminución crítica de neutrófilos. En la leucemia linfoblástica aguda, la mayoría de los pacientes experimentan neutropenia severa (47.9%), seguida por leve (42.8%) y moderada (20%). Esto subraya la prevalencia de formas graves de neutropenia en esta enfermedad.

La mayoría de los pacientes con hepatoblastoma presentan neutropenia leve (70%), neutropenia moderada (20%) y severa (10%). Este patrón sugiere que la neutropenia leve es la forma predominante en esta enfermedad.

El único paciente con neuroblastoma presenta neutropenia leve (100%), lo que indica una incidencia exclusiva de neutropenia leve en este caso, mientras que el paciente con osteosarcoma experimenta neutropenia severa (100%), subrayando una condición crítica en esta enfermedad. Los pacientes con retinoblastoma muestran una distribución igual de neutropenia leve y moderada. No se observan casos de neutropenia severa en este grupo.

Todos los pacientes con sarcoma de partes blandas presentan neutropenia severa (100%), indicando una alta severidad de neutropenia en esta enfermedad. Los pacientes con tumores malignos del cerebro presentan neutropenia leve (57.1%) y severa (50%) en igual proporción, mostrando una distribución equilibrada entre las formas menos y más graves de neutropenia.

DISCUSIÓN

El presente estudio de investigación reveló una serie de hallazgos significativos en relación con las características clínicas, microorganismos aislados en hemocultivos, tratamiento inicial, cambios terapéuticos y focos infecciosos posterior al tratamiento antineoplásico.

Las características sociodemográficas del estudio fue la media de la edad de los pacientes de entre 1 a 4 años, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) siendo la patología más frecuente, edad por debajo de los hallazgos de Navarrete Idrovo, en su trabajo de investigación (2018) realizado en el hospital Solón Espinosa Ayala, Solca,

Núcleo Quito, donde se estimó una edad media de 8 años, pero concordando con el diagnóstico de LLA como la más frecuente. Entre los participantes del estudio el 58,5% correspondía al sexo masculino, cifra similar encontrada con los hallazgos de Navarrete Idrovo en la que registró el 60%.

En el aspecto clínico de este estudio, la fiebre fue el síntoma más común reportado, y la distribución de los diagnósticos oncológicos en orden de frecuencia fue LLA, seguida de tumores sólidos en orden de frecuencia tumor maligno del cerebro, hepatoblastoma y linfoma no Hodking, similar a los hallazgos encontrados por Gavidia (Guatemala 2023) en UCI de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, con un total de 211 pacientes entre 2017-2021, donde el diagnóstico oncológico más común fue LLA 81%, seguido de tumores sólidos 26% predominando en este grupo de pacientes los tumores óseos, retinoblastomas y sarcomas.

En cuanto al aislamiento microbiológico, a todos los pacientes se les realizó hemocultivos centrales y periféricos, aislándose diversos patógenos, incluyendo bacterias tanto gram positivas como gram negativas y hongos; sin embargo las bacterias continúan siendo la principal causa de infección documentada durante los episodios de NF, representando el 60.7%, predominando las BGN en un 40.7% con aislamiento más prevalente de *klebsiella pneumoniae*, seguida de *acinetobacter baumani*, *E.coli*. Estudio que concuerda con Bello-Suarez AK et al (2021) con los hallazgos en un estudio de cohorte de 130 pacientes del periodo 2013- 2017 en un centro de tercer nivel de atención en Colombia donde las infecciones por BGN fueron del 75% encabezadas por *enterobacterias* y *K. pneumoniae*

Al mismo tiempo tiene similitud con Maldonado (2018) en el que afirma en su estudio que las bacteremias en los episodios de NF representan el 80% por BGN, esto enfatiza realizar la estrecha vigilancia epidemiológica sistemática de los microorganismos prevalentes en cada unidad, considerando definir la terapia empírica con acción antipseudomona por el alto nivel de mortalidad.

En relación a bacterias gram positivas, en este estudio prevalece el *estafilococo áureo* con (14.6%), seguida de *estafilococo coagulasa negativo*, hallazgo que contrasta con Maldonado (2018) y García - Correa et al (2018), estudio en el que predomina estreptococos viridans como causa común de bacteriemia por gram positivos.

La infección fúngica de los pacientes de este estudio, correspondieron a *cándida spp* en su totalidad, prevaleciendo la cepa parapsilosis, lo que se asemeja a Bello-Suarez (2022) con *cándida* como la causa de infecciones fúngicas en pacientes con neutropenia febril en el 25% de su estudio. En contraste con los resultados del estudio Melike-Evim et al (2022) siendo la causa más común de episodios de infección fúngica en pacientes con leucemia aguda con una cohorte de 307 niños fue *aspergillus*, seguida de *cándida spp*.

En la literatura, la frecuencia de etiología viral se informa en un amplio rango en pacientes con cáncer y neutropenia, aunque en algunos estudios muestran que los virus respiratorios no aumentaron las tasas de mortalidad. Sin embargo, en el presente estudio no se aisló agentes virales; cabe recalcar que en el centro hospitalario Icaza Bustamante, no se dispone de ciertas pruebas diagnósticas para PCR virales.

El foco de fiebre en la NF en pacientes con neoplasias hematológicas, el más frecuente de este estudio fue la bacteremia (72.5%), presentándose en mayor porcentaje en pacientes con neutropenia severa, lo que se podría relacionar el manejo inadecuado de catéteres venosos al momento de la limpieza previo a su uso, seguido de infecciones respiratorias (9.6%) y mucositis (8,8%), presentándose en los diferentes tipos de neutropenias.

Estos hallazgos contrastan con los de Galván (2023), investigación realizada en hospital central Dr. Ignacio Morones, en México, donde se evidenció el predominio de las infecciones digestivas como la gastroenteritis/colitis neutropénica (14.9%), bacteremia e infección de piel/tejidos blandos (9.5%) y neumonía 6.8%.

Respecto al tratamiento inicial, todos los pacientes ingresados con cuadro de neutropenia febril sin focalización etiológica recibieron tratamiento antimicrobiano empírico de acuerdo a las recomendaciones de guías y protocolos, tomando en consideración factores de riesgo y el historial de microorganismos aislados en hospitalizaciones previas, en concordancia con Martínez Campos et al (2021) según el consenso de SEIP y SEHOP sobre el manejo de pacientes con NF oncológicos.

En su mayoría recibieron terapias combinadas, representando el 81%, manteniendo antibióticos de primera línea, pero el 19% recibieron monoterapia, los más utilizados

fueron cefepime, amikacina, fluconazol, meropenem, amikacina, piperacilina, anfotericina, clindamicina, amikacina, conducta terapéutica que coincide con Erbaş, İrem et al., (2023) en su trabajo de investigación realizado en un hospital de Turquía. Además, un considerable número de pacientes requirió un cambio en el tratamiento inicial, lo que subraya la importancia de una vigilancia continua y ajustes terapéuticos según la evolución clínica.

En los pacientes incluidos en este estudio, presentan una tasa de mortalidad de 1.5%, resultado que contrasta con García (2018) en el que encontró una mortalidad del 6%, la misma que se encuentra dentro del rango de las tasas informadas previamente en su distrito que varían del 4 hasta el 30% en estudios pediátricos. De igual manera Gavidia (2023) encontró en su estudio una mortalidad del 9,4% a consecuencia de complicaciones relacionada a la NF.

Si bien esto podría atribuirse a variaciones en la calidad de la atención médica o las características específicas de la población estudiada, también podría reflejar mejoras en las estrategias de diagnóstico y tratamiento gracias a las aplicaciones de guías y protocolos actualizados a lo largo del tiempo.

Este estudio presenta varias limitaciones, entre ellas cabe mencionar la falta de certeza sobre la realización de estudios etiológicos en todos los pacientes para identificar de mejor manera los agentes infecciosos causales; se debe tomar en cuenta que el estudio fue realizado en concurrencia con la pandemia de COVID-19, por lo que no se tomó en cuenta este agente asociado, por la falta de pruebas diagnósticas; así también el déficit con ciertas pruebas para la detección de infecciones fúngicas asociadas, se utilizaron solo los estudios de hemocultivos como procedimientos para el aislamiento de gérmenes.

- **CONCLUSIONES**

Durante el período de estudio, se logró obtener una visión detallada de las características clínicas y microbiológicas de pacientes oncológicos con neutropenia febril en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante. Los hallazgos proporcionan información valiosa sobre la epidemiología, los tratamientos utilizados y los desafíos asociados con esta población específica de pacientes.

- La distribución de la muestra por edad, sexo y procedencia geográfica reveló que la mayoría de los pacientes pertenecen al grupo de edad de 1 a 4 años. Además, se observó una ligera predominancia de pacientes masculinos. La procedencia geográfica mostró una diversidad en la muestra, siendo Guayaquil como la ubicación más común.
- La neoplasia hematológica más frecuente es LLA con un 81%, por lo tanto, como preocupación primordial en la oncología pediátrica, es la necesidad de enfoques efectivos para su diagnóstico y tratamiento oportuno.
- El 43.7% de casos de NF, se desarrolla secundaria a una neutropenia severa, lo que indica una complicación significativa en estos pacientes; sin embargo, el 36% corresponde a neutropenia leve, la misma que no está exenta de otras complicaciones graves
- Las combinaciones de cefalosporinas, carbapenems, penicilinas de amplio espectro, aminoglucósidos y antifúngicos, se utilizaron con mayor frecuencia; estas combinaciones acentúan la necesidad de tratamientos robustos para infecciones complejas y resistentes en el entorno clínico.
- Las bacterias fueron los microorganismos más frecuentes en un 60,7%, predominando las de tipo gram-negativo con un 40.7% con el agente causal más frecuente la *klebsiella pneumoniae*, *acinetobacter baumani*, *E. coli*; esto subraya la importancia de una vigilancia estrecha y una intervención rápida, especialmente dado su potencial impacto en la morbimortalidad de los pacientes pediátricos con neoplasias.
- Sin embargo, el estudio actual amplía la perspectiva al evidenciar una variedad de microorganismos, incluidos los hongos, como la *cándida spp*, en un 39,2% hallazgo que resaltan la importancia de la selección precisa de antibióticos en conjunto con terapia antifúngica empírica para optimizar el tratamiento en pacientes con alta sospecha de IFI.
- La complicación más frecuente asociada a NF fue la sepsis en un 13,3% de los casos, seguida por el SLT en un 3%, con una tasa de mortalidad de 1.5%. Se destaca

la importancia de una evaluación cuidadosa de los focos infecciosos, especialmente en pacientes con neutropenia grave, es fundamental para una gestión clínica efectiva y la prevención de complicaciones graves.

- Las complicaciones que se hallaron en el presente estudio fueron sepsis 13.3%, síndrome de lisis tumoral (SLT) 3%, recaída testicular 2.2% e infiltración del SNC 0.7%, similar a las complicaciones evidenciadas por Gavidia (2023), donde la sepsis, neumonía y SLT fueron las de mayor prevalencia. La leucemia linfoblástica aguda y la leucemia linfoblástica aguda en recaída medular presentan las tasas más altas de neutropenia severa. El hepatoblastoma y el linfoma no Hodgkin tienen las tasas más altas de neutropenia leve. Algunas enfermedades como el linfoma de Hodgkin, el retinoblastoma y los tumores malignos del cerebro muestran una distribución más equilibrada entre los diferentes grados de neutropenia.
- Este estudio proporciona una comprensión integral de las características importantes de pacientes oncológicos con neutropenia febril, y destaca un perfil microbiológico considerable para orientar al personal de salud en el diagnóstico, tratamiento oportuno y pronóstico de complicaciones relacionadas a la NF, brindando una base sólida para mejorar la atención y el manejo de esta población vulnerable.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda la adopción de protocolos estandarizados de vigilancia para la detección temprana de neutropenia febril. Esto incluye monitorear regularmente los recuentos de neutrófilos y realizar evaluaciones clínicas frecuentes para identificar signos tempranos de infección. La utilización de tecnologías avanzadas y la capacitación continua del personal médico pueden mejorar la precisión y rapidez del diagnóstico.
- Dados los hallazgos sobre la prevalencia de bacterias gram-negativas y hongos como *Candida* spp., es crucial ajustar las terapias antimicrobianas y antifúngicas de manera empírica y basada en la evidencia. Se recomienda la actualización periódica de las guías de tratamiento para reflejar las tendencias actuales de resistencia microbiana y la implementación de terapias combinadas cuando sea necesario.

- La formación y educación continua del personal médico y de enfermería sobre la gestión de neutropenia febril son fundamentales. Esto incluye talleres y cursos sobre la identificación de síntomas, la administración de tratamientos adecuados y el manejo de complicaciones potenciales. Además, fomentar la colaboración multidisciplinaria entre oncólogos, infectólogos y otros especialistas para tratar de mejorar la atención integral del paciente.
- Se debe establecer un programa de prevención y manejo de complicaciones como la sepsis y el síndrome de lisis tumoral (SLT). Este programa debería incluir directrices claras sobre la administración de fluidos, el monitoreo de electrolitos y el uso de agentes protectores cardíacos y renales. La pronta intervención y el tratamiento agresivo en casos de sepsis pueden reducir significativamente la morbimortalidad.
- Es esencial proporcionar apoyo psicológico y educativo a los pacientes y sus familias. Esto puede incluir sesiones de asesoramiento, grupos de apoyo y materiales educativos sobre la gestión de la enfermedad y los efectos secundarios del tratamiento. Un enfoque holístico que considere el bienestar emocional y psicológico, puede mejorar la calidad de vida de los pacientes pediátricos con cáncer y sus familias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OPS. Implementación de la Iniciativa Mundial de la OMS contra el Cáncer Infantil en América Latina y el Caribe. 2021.
2. Ángel Lendínez Ramírez M, Gallego C. Neutropenia febril en pacientes con enfermedad onco-hematológica [Internet]. Málaga; 2023 May. Available from: <http://www.guia-abe.es>
3. Boeriu E, Borda A, Vulcanescu DD, Sarbu V, Arghirescu ST, Ciorica O, et al. Diagnosis and Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Oncology Patients—A Systematic Review. *Diagnostics*. 2022 Aug 1;12(8).
4. Cobo Vázquez Elvira SLJesus. Fiebre y neutropenia en el paciente oncológico (incluido TPH). Madrid; 2022 Feb.
5. Galván Alvarado Fátima. Tiempo para el inicio de tratamiento antibiótico en pacientes hematoológicos con neutropenia febril posterior a la implementación del plan de mejora “Hora Dorada”. [tesis]. [México]: Universidad Autonoma De San Luis Potosí; 2023
6. Martínez Campos L, Pérez-Albert P, Ferres Ramis L, Rincón-López EM, Mendoza-Palomar N, Soler-Palacin P, et al. Consensus document on the management of febrile neutropenia in paediatric haematology and oncology patients of the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP) and the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP). *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023 Jun 1;98(6):446–59.
7. Garcia AC, Rivera Eloy Perez, Martinez Toledo Jose Luis. “ETIOLOGIA Y CURSO CLINICO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES PEDIATRICOS TRATADOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA” [Tesis]. [Morelia]: Universidad Michoacana de san Nicolás de Hidalgo; 2018.
8. Aurenty L, Moya M, Pereira A, Gómez MC, Olavarrieta A, Morillo L, et al. HORA DORADA DE NEUTROPENIA FEBRIL EN CÁNCER PEDIÁTRICO HOSPITAL DE NIÑOS “J. M. DE LOS RÍOS.” *Boletín Venezolano de Infectología*. 2022 Dec 1;33(02).
9. Mio Cortez Heidy Elizabeth, Medina Gutierrez J. INFECCION FÚNGICA INVASIVA Y NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2018-2020. [Lima, Perú]: Universidad San Martín De Porres; 2021.
10. Rivera-Salgado Daniel, Valverde-Muñoz Kathia, Ávila-Agüero María L. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. *Infectología Práctica* [Internet]. 2018 [cited 2023 Oct 12];35(1):62–71. Available from: www.sochinf.cl
11. Gavidia Mayora Gabriela Marina, Armendariz Ortiz Amanda Lucia, Mack Rivas Ricardo Alfredo. Vista de Descripción Clínica de los Pacientes Pediátricos Oncológicos con Neutropenia Febril Ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica. *Revista Facultad de medicina de Guatemala*. 2023 Aug 1;1(34):14–33.

12. Navarrete Idrovo Cristina Margarita. Microorganismos presentes en sangre de pacientes oncológicos pediátricos con fiebre y neutropenia sin foco, en el Hospital Solon Espinosa Ayala, Solca, Nucleo Quito. Quito; 2018.
13. María E. Santolaya, Verónica Contardo, Juan P. Torres, Eduardo López-Medina, María T. Rosanova, Ana M. Álvarez VG, et al. Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021. *Revista Chilena de Infectología* . 2021 Oct 9;38(6):857–909.
14. OPS. Perfil de cancer en niños y adolescentes en Ecuador. Quito; 2022 Feb.
15. Kebudi R, Kizilocak H. Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment. *Curr Pediatr Rev*. 2018 Jun 22;14(3):204–9.
16. María José Pilamunga-Toala, Canelos-Moreno Joselyn Andrea, Hidalgo-Bermúdez Carlos Andrés, Moyano-Vega Diana Paola. Manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia febril. *Ciencias de la Salud Artículo de investigación* . 2021 Aug;7(4):1567–86. Available from: <http://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/index>
17. Cobo Vázquez Elvira, Saavedra Lozano Jesús. Abordaje de la fiebre en paciente neutropénico o con trasplante de progenitores hematopoyéticos en pediatría. Madrid; 2022 Feb.
18. Aguado J, Almirante B, Fortún J. Protocolos clínicos SEIMC - Infecciones en el paciente neutropénico. SEIMC.
19. Thowinson-Hernández MC, Hernández-Martínez A. Chemotherapy induced febrile neutropenia and associated infections: A review. Vol. 18, *Gaceta Mexicana de Oncología*. Publicaciones Permanyer; 2019. p. 333–8.
20. María S, Rodríguez T, Felipe A, Ángel G. CARACTERIZACION DE LOS EVENTOS DE NEUTROPENIA FEBRIL EN NIÑOS CON CANCER [Tesis]. [Bogotá]: Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario; 2015.
21. Sánchez-Yepes M, Aznar-Oroval E, Lorente-Alegre P, García-Lozano T, Picón-Roig I, Pérez-Ballesteros P, et al. Utilización de procalcitonina y proteína C reactiva como marcadores de infección en la neutropenia febril de pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014 Feb;32(7):418–23.
22. Marín K, Unigarro L, Basantes E, Caballero H, Gangotena A, Figueroa V, et al. Procalcitonin as early predictor of bacteremia in critically ill neutropenic patients. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2020 Jan 1;19(1).
23. Kassis J, Delpiano L, López F, Espinoza A, Limongi JK. Neutropenic enterocolitis in the pediatric cancer patient [Internet]. Vol. 39, *Rev Chilena Infectol*. 2022.
24. Erbaş İC, Güzin AÇ, Alataş ŞÖ, Asrak HK, Akansu İ, Akyol Ş, et al. Etiology and Factors Affecting Severe Complications and Mortality of Febrile Neutropenia in Children with Acute Leukemia. *Turkish Journal of Hematology*. 2023;40(3):143–53.

25. Kamonrattana R, Sathitsamitphong L, Choeprasert W, Charoenkwan P, Natesirinilkul R, Fanhchaksai K. A randomized, open-labeled, prospective controlled study to assess the efficacy of frontline empirical intravenous piperacillin/tazobactam monotherapy in comparison with ceftazidime plus amikacin for febrile neutropenia in pediatric oncology patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019;20(9):2733–7.
26. Sezgin Evim M, Tüfekçi Ö, Baytan B, Ören H, Çelebi S, Ener B, et al. Invasive Fungal Infections in Children with Leukemia: Clinical Features and Prognosis. *Turkish Journal of Hematology*. 2022;39(2):94–102.
27. Hajri H Al, Al-Salmi W, Hinai K Al, Al-Housni S, Al-Harrasi A, Hashami H Al, et al. Invasive fungal infections in children with leukemia in a tertiary hospital in Oman: An eight-year review. Vol. 9, *Current Medical Mycology*. Mazandaran University of Medical Sciences; 2023. p. 16–22.
28. Norgaard JC, Jorgensen M, Moestrup KS, Ilett EE, Zucco AG, Marandi RZ, et al. Impact of Antibiotic Treatment on the Gut Microbiome and its Resistome in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Journal of Infectious Diseases*. 2023 Jul 1;228(1):28–36.
29. Sardzikova S, Andrijkova K, Svec P, Beke G, Klucar L, Minarik G, et al. Gut diversity and the resistome as biomarkers of febrile neutropenia outcome in paediatric oncology patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Rep*. 2024 Dec 1;14(1).
30. Ibáñez C, Barraza M, Flores D, Arce C, Santolaya M, Santolaya M. Importancia de la monitorización de concentraciones plasmáticas de voriconazol y dificultad en ajuste de dosis en un paciente pediátrico. *Revista Chilena de Infectología*. 2022 39 (2): 203-207.
31. Yeh T, Hou J, Huang T, et al. Effectiveness and antimicrobial susceptibility profiles during primary antimicrobial prophylaxis for pediatric acute myeloid leukemia. *Scientific Reports*. 2021. Dec 11 (1)
32. Weischendorff S, Rathe M, Petersen M et al. Markers of intestinal mucositis to predict blood stream infections at the onset of fever during treatment for childhood acute leukemia. *Leukemia* 2023.Oct 16. 38: 14-20
33. Antari V, Skoura L, Hatzipantelis E et al. Kinetics and Role of Pancreatic Stone Protein and Midregional Proadrenomedullin as Predictors of Sepsis and Bacteremia in Children with Hematological Malignancies. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2023 Nov 1. 15(1).
34. Rehman P, Shaukat Z, Saeed H et al. Prophylactic use of Levofloxacin during induction of acute lymphoblastic leukaemia in children—experience from Pakistan. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2023 Oct. 73 (10) 2065- 2068
35. El Kebbi O, Prather C, Elmuti L et al. High frequency of viridians group streptococci bacteremia in pediatric neuroblastoma high-risk patients during induction chemotherapy. *Scientific Reports*. 2023 Dic 13 (1)

36. Dufrayer M, Monteiro Y, Carlesse F et al. Antibiotic prophylaxis in acute childhood leukemia: What is known so far?. *Journal Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2023 Nov. 45 (4) 473-482.
37. Maldonado Elina, Acuña Mirta, Alvarez Ana M, et al. Microorganismos aislado de hemocultivos con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en cinco hospitales de Santiago, Chile, período 2012-2015. *Articulo Original*. 2018 Marzo. 140-146

ANEXOS

Anexo 1 Abordaje y pruebas complementarias en el paciente oncológico con neutropenia febril

Anamnesis general	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas actuales. • Antecedentes personales y comorbilidades. • Intervenciones recientes. • Contacto con mascotas. • Viajes recientes. • Ambiente epidémico familiar.
Anamnesis oncológica	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de base. • Dispositivos (CVC, VDVP, gastrostomía, etc.) y manipulaciones recientes de los mismos. • Tratamientos recibidos (quimioterapia) y fechas. • Toma actual o reciente de corticoides. • Infecciones y/o colonizaciones previas con resistencias antibióticas (multirresistentes). • Resultados última analítica. • Transfusiones recientes. • Tratamientos actuales (incluida profilaxis antimicrobiana).
Examen físico	<ul style="list-style-type: none"> • Constantes: Temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial y saturación de O₂. • Triángulo de evaluación pediátrica (<i>identificación precoz sepsis</i>). • Exploración completa por aparatos incluyendo: exploración neurológica, perfusión, piel, mucosas (oral y perianal, evitar tacto rectal), cualquier área dolorosa, cicatrices, dispositivos, etc.
Análítica sanguínea	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma. • Bioquímica con iones, función renal y hepática (<i>marcadores de sepsis, estado de hidratación y toxicidades de las quimioterapias que puedan requerir ajuste de los tratamientos</i>). • Biomarcadores inflamatorios: PCR ± PCT, IL-8, IL-6...
Pruebas microbiológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Hemocultivo de vía central (de todas las luces) ± periférico (diferenciales). • Urocultivo (y sedimento) de manera no invasiva (baja rentabilidad). • Aspirado/exudado nasofaríngeo (estacional epidémico o PCR multiplex). • Muestra de lesiones cutáneas o mucosas (herpes simple, varicela-zóster, enterovirus, hongos). • Muestra de posibles focos identificados (heces, exudados, líquido cefalorraquídeo...).
Otras pruebas complementarias	<ul style="list-style-type: none"> • Radiografía de tórax: si síntomas respiratorios. • Ecografía de abdomen: si dolor abdominal, peritonismo, etc. • TC/RM craneal ± punción lumbar: si focalidad neurológica.

CVC: catéter vascular central; IL: interleucina; O₂: oxígeno; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VDVP: válvula de derivación ventrículo peritoneal.

Fuente: Anales de Pediatría 2023, SEIP, SEHOP

Anexo 2 Situaciones específicas de considerar tratamiento empírico combinado

<p><i>Antibiótico con actividad ampliada frente a bacilos gramnegativos resistentes a β-lactámicos (p. ej., aminoglucósidos, fluoroquinolonas, colistina):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Paciente hemodinámicamente inestable. • Antecedente de infección o colonización reciente por bacilos gramnegativos resistentes a la antibioterapia de elección (individualizar). • Aislamiento en hemocultivo de un bacilo gramnegativo, a la espera de su identificación y antibiograma, especialmente si no ha respondido al tratamiento empírico y/o inestabilidad clínica. • Antibioterapia de amplio espectro reciente. <p><i>Antibiótico con actividad ampliada frente a cocos grampositivos resistentes a meticilina (p. ej., vancomicina, teicoplanina, daptomicina):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Paciente hemodinámicamente inestable. • Historia previa de infección o colonización por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina o <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente a cefalosporinas. • Aislamiento en hemocultivo de un coco grampositivo, a la espera de su identificación y antibiograma, especialmente si no ha respondido al tratamiento empírico y/o inestabilidad clínica. • Mucositis grave (grados III-IV) o quimioterapia que pueda inducirla (altas dosis de citarabina o fludarabina) en unidades con una elevada de prevalencia de resistencia a β-lactámicos en <i>Streptococcus</i> del grupo <i>viridans</i>. • Signos de infección del catéter vascular o fiebre tras manipulación del mismo. • Signos de infección localizada en piel o tejidos blandos. • Centros con alta prevalencia de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina.
--

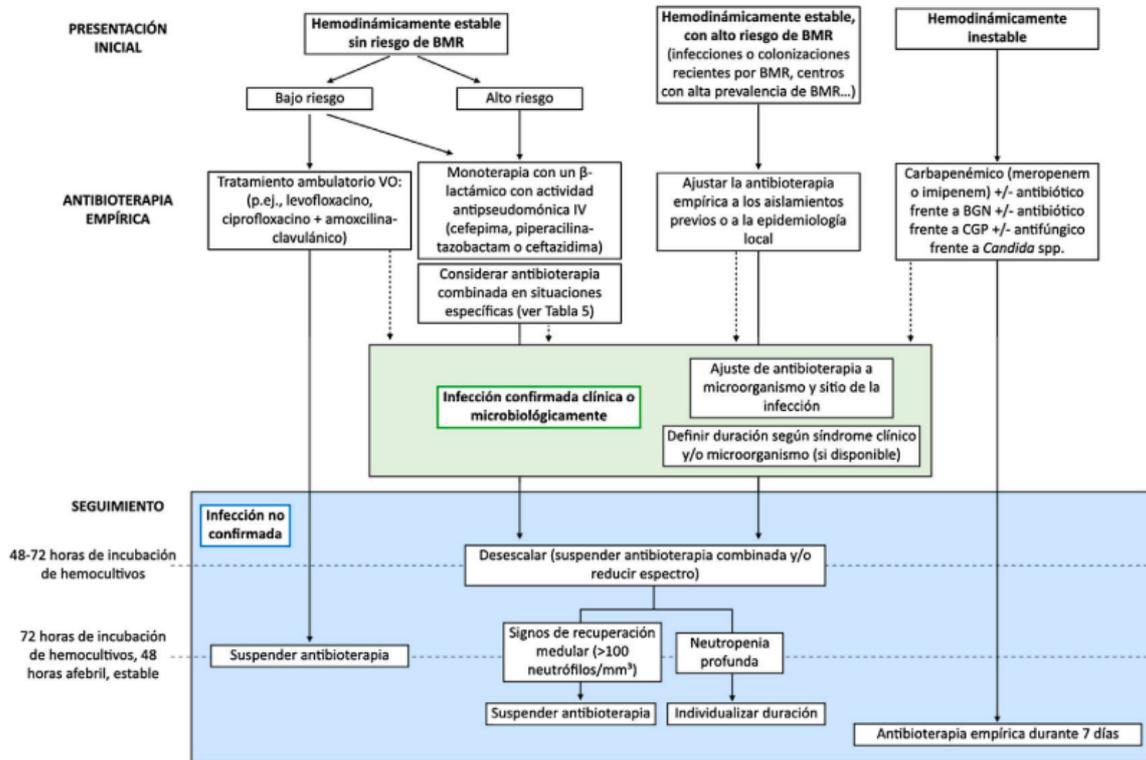
Fuente: Anales de Pediatría 2023, SEIP, SEHOP

Anexo 3 Clasificación del riesgo de infección Fúngica Invasiva

Tabla 6 Clasificación del riesgo de infección fúngica invasiva y factores de riesgo		
	Clasificación riesgo IFI	Enfermedad de base
Alto riesgo	≥ 10%	LMA LLA de alto riesgo y/o recaída TPH alogénico
Bajo riesgo	2-9% (generalmente < 5%)	LLA riesgo estándar/intermedio Linfoma no Hodgkin TPH autólogo
Esporádico	≤ 1%	Tumores órgano sólido Linfoma de Hodgkin
Otros factores que aumentan el riesgo de IFI		
<i>Factores clínicos:</i>		
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia grave y prolongada (≤ 500 neutrófilos/mm³ durante ≥ 7-10 días). • Mucositis grave. • Catéter venoso central. • Colonización fúngica previa. • Linfopenia grave y prolongada. • Enfermedad de injerto contra receptor en los receptores de TPH. • Infección por citomegalovirus en receptores de TPH. 		
<i>Factores farmacológicos:</i>		
<ul style="list-style-type: none"> • Corticoides a dosis altas (≥ 0,3 mg/kg/día de prednisona o equivalente) durante ≥ 3 semanas. • Fármacos anti-TNF y otros anticuerpos monoclonales (p. ej., alemtuzumab). • Análogos de nucleósidos (p. ej., citarabina). • Terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T). • Inhibidores de la tirosin quinasa (p. ej., ibrutinib). 		
<small>IFI: infección fúngica invasiva; LMA: leucemia mieloblástica aguda; LLA: leucemia linfoblástica aguda; TNF: factor de necrosis tumoral; TPH: trasplante de precursores hematopoyéticos.</small>		

Fuente: Anales de Pediatría 2023, SEIP, SEHOP

Anexo 4 Algoritmo terapéutico de los episodios de neutropenia febril en pacientes oncológicos pediátricos. BGN: bacilos gramnegativos; BMR: bacterias multirresistentes; CGP: cocos grampositivos



Fuente: Anales de Pediatría 98 (2023) 446-447

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Idrovo Alvarado Tatiana Elizabeth**, con C.C: # 0925817058 autor/a del trabajo de titulación: **Caracterización clínica y microbiológica de pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, 2021-2023**, previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 22 de **julio** de **2024**

Nombre: **Idrovo Alvarado Tatiana Elizabeth**
C.C: **0925817058**



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Caracterización clínica y microbiológica de pacientes oncológicos con neutropenia febril en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, 2021- 2023		
AUTOR(ES)	Idrovo Alvarado Tatiana Elizabeth		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Dr. Caballero Pineda Boris Xavier		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Escuela de Graduados en Ciencia de la Salud/Sistema de Posgrado		
CARRERA:	Especialidad de Pediatría		
TÍTULO OBTENIDO:	Especialista en Pediatría		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	22 de julio del 2024	No. DE PÁGINAS:	
ÁREAS TEMÁTICAS:	Caracterización clínica- microbiológica, pacientes oncológicos, neutropenia febril		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Neutropenia febril, hemocultivos, microorganismos.		

RESUMEN/ABSTRACT

Antecedentes: la neutropenia febril en pacientes oncológicos, definida como el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) por debajo de 500 células/mm³, acompañada de fiebre superior a 38,3 °C, constituye una complicación frecuente de etiología infecciosa, que exige intervención inmediata para minimizar su alta morbimortalidad. **Objetivo:** describir las características clínicas y microbiológicas de pacientes oncológicos con neutropenia febril, en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, en el período de 2021 a 2023. **Materiales y métodos:** se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, período 2021-2023, acerca de las características clínicas y microbiológicas de pacientes oncológicos con neutropenia febril; este estudio se realizó a través de un diseño no experimental y transversal con una muestra de 135 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión. **Resultados:** el grupo etario de la mayoría de los pacientes (40.0%) se encuentran entre 1 a 4 años. El sexo masculino constituye el 58.5% mientras que el femenino el 41.5%. La mayoría de los pacientes provienen de la ciudad de Guayaquil (40.0%), seguido de diferentes sectores de la provincia de Guayas (31.9%). La sintomatología, más común reportada, fue la fiebre (65.9%). La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el diagnóstico más frecuente, representando el 67.4% de los casos; en cuanto a las complicaciones el gran porcentaje de los pacientes (78.5%) no presentaron complicaciones reportadas; sin embargo, la sepsis fue más común, afectando al 7.4%. El microorganismo frecuentemente aislado fue la *Candida* spp. con un 14.1% de los casos, seguido de *Klebsiella pneumoniae* y estafilococos áureos en un 12.6% y 8.9% respectivamente. Al 83.7% de los pacientes se les administró antibióticos como tratamiento inicial; 4.4% recibieron antifúngicos, mientras que al 11.9% recibió una combinación de ambos. La neutropenia severa es más frecuente en pacientes con bacteriemia, representando el 72.6%,



y las infecciones respiratorias constituyen el 8.9%. La neutropenia moderada se presentó en 33.3% de los pacientes con bacteriemia, mientras que la neutropenia leve en 36.3% de los casos con diversos focos infecciosos. Los hallazgos proporcionaron una comprensión integral de las características clínicas y microbiológicas de pacientes oncológicos con neutropenia febril en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, brindando una base sólida para mejorar la atención y el manejo de esta población vulnerable.

ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593984123421	E-mail: tatianaidrovo179@gmail.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	Nombre: Chimbo Jiménez Mercedes Margarita	
	Teléfono: +593985817497	
	E-mail: mercedes.chimbo@cu.ucsg.edu.ec	
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA		
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):		
Nº. DE CLASIFICACIÓN:		
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):		