



Journal Homepage: - [www.journalijar.com](http://www.journalijar.com)

## INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI: 10.21474/IJAR01/13164

DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/13164>



### RESEARCH ARTICLE

#### FACTORES DE RIESGO Y MICROBIOLOGÍA DE NIÑOS CON FIEBRE Y NEUTROPENIA EN UN HOSPITAL NAVAL DE TERCER NIVEL

Espinosa Castro Laura Gabriela, Velazquez Duran Perla Xochitl, Guadarrama Diaz Omar and Fernandez Luna Claudia Paola

Departamento de Infectología Pediátrica De Centro Médico Naval.

#### Manuscript Info

##### Manuscript History

Received: 19 May 2021

Final Accepted: 20 June 2021

Published: July 2021

#### Abstract

**Resumen:** La neutropenia es una consecuencia directa de los fármacos antineoplásicos o citotóxicos que reciben las personas con cáncer. Conocer los factores de riesgo de los pacientes, con respecto a la microbiología, para poder dirigir el abordaje y tratamiento, corregir de manera oportuna las condiciones del paciente y con esto reducir el porcentaje de morbi-mortalidad.

**Objetivos:** Definir epidemiología de nuestro hospital y los factores de riesgos asociados a los pacientes pediátricos hematológicos con fiebre y neutropenia.

**Métodos:** Investigación clínica y científica, cuantitativo y cualitativo, descriptivo, observacional, retrospectivo, se tomaron datos de los expedientes electrónicos y físicos, así como resultados de laboratorios de pacientes pediátricos oncológicos de Centro Médico Naval, pacientes que a su llegada se inició el protocolo de fiebre y neutropenia, con toma de cultivos y tratamiento empírico antimicrobiano.

**Resultado:** Se describió la epidemiología del Centro Médico Naval, se encontraron que de estos datos el tiempo de evolución entre el diagnóstico de cáncer y la aparición de fiebre y neutropenia por Gram negativos en 2 meses tuvo una asociación ( $p=0.017$ ), no así para los microorganismos multiresistente y betalactamasas de espectro extendido en un periodo de 6 meses ( $p=0.62$ ), el estado nutricional no se asoció con la aparición de microorganismos oportunistas en los cultivos ( $p=0.94$ ).

**Conclusión:** Determinar la epidemiología de manera individual de cada institución es de vital importancia, ya que cada uno difiere de manera importante y es importante para la toma de decisiones en el manejo médico de estos pacientes. Existen tipos de huéspedes inmunocomprometidos y una gran variedad de microorganismos que se relacionan específicamente con cada uno de los defectos inmunitarios, no se demuestra una relación entre la infección por microorganismos oportunistas y la presencia de neutropenia severa, ni tampoco entre el tiempo de enfermedad mayor a dos meses y la aparición de bacterias Gram negativas, BLEE positivas y MDR.

**Corresponding Author:- Espinosa Castro Laura Gabriela**

Address:- Departamento de Infectología Pediátrica De Centro Médico Naval.

---

**Introduction:-**

La neutropenia es una consecuencia directa de los fármacos antineoplásicos o citotóxicos que reciben las personas con cáncer. Aproximadamente una tercera parte de estos niños, presentan por lo menos tres episodios de fiebre y neutropenia (FN) al año. La importancia de los eventos de FN en este grupo de pacientes, radica en el elevado riesgo de presentar enfermedades infecciosas invasivas y su mortalidad. La mortalidad se relaciona con la intensidad y duración de la neutropenia, el tipo cáncer y las características de la infección.

Conocer los factores de riesgo que estos pacientes, con respecto a la microbiología aislada, de esta manera dirigir nuestro procedimiento de abordaje y tratamiento, corregir de manera oportuna las condiciones del paciente y con esto reducir el porcentaje de morbi- mortalidad.

El objetivo de establecer un plan de tratamiento estandarizado para los pacientes pediátricos con FN, es ofrecer la base para la toma de decisiones terapéuticas en esta enfermedad. Para esto, es imperativo conocer las características individuales de cada paciente y los microorganismos prevalentes en cada hospital.

**Material Y Métodos:-**

Se realizó un estudio observacional transversal retrospectivo hospitalario, de junio del 2015 a junio del 2020 ingresados a hospitalización pediátrica, el estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional, se llevó a cabo revisión de expedientes electrónico y físico de cada uno de los pacientes con el diagnóstico de cáncer en tratamiento con quimioterapia, fueron incluidos en el estudio los pacientes que tuvieran neutropenia  $<1500$  células/mm<sup>3</sup> y fiebre  $>38.3$  °C en al menos una ocasión en presencia o ausencia clínica de infección, lo cuáles tuvieron cultivos con microorganismos aislados, se realizó un muestreo consecutivo.

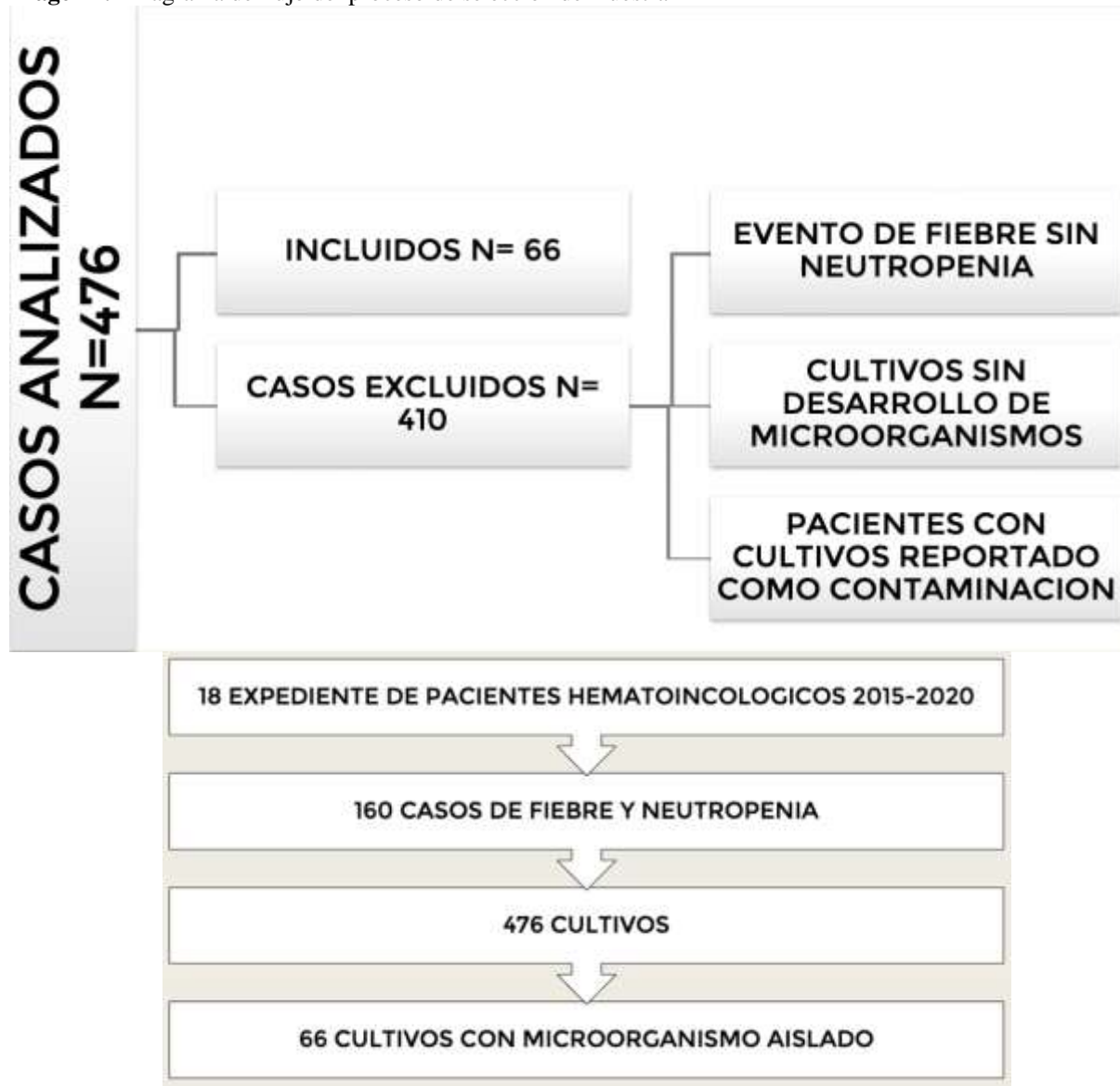
Se consideraron elegibles para su inclusión: Pacientes oncológicos pediátricos sin enfermedades importantes preexistentes con diagnóstico de ingreso de fiebre y neutropenia en el expediente clínico completo con cultivos con crecimiento bacterianos Gram positivas, negativas y hongos. Se incluyeron 66 episodios de fiebre y neutropenia en pacientes oncológicos (hematológicos y tumores sólidos) en tratamiento con quimioterapia de 2 años hasta 17 años de edad, se registraron en base de datos peso, talla, índice de masa corporal para evaluación de diagnóstico nutricional siguiendo las pautas estándar de la OMS (Organización Mundial de la Salud), se clasificaron pacientes eutróficos, con desnutrición aguda y crónica y cada uno estadificándolo según su severidad, se tomaron características individuales como niveles de neutropenia por la OMS e infeccioso según directrices de la IDSA (Disease Society of America).

Episodios de neutropenia febril se documentaron: perfil demográfico, tipo de cultivo, sitio de obtención de muestras obtenidas con protocolos institucionales de rutina al inicio de neutropenia febril; los cuales fueron aislados microorganismos, y cada uno se clasificó con forma a su grupo perteneciente (Gram positivos, gram negativos, hongos) y de estos por su grupo de sensibilidad y resistencia antimicrobiana, se computaron los días entre desde el diagnóstico de cáncer y el evento de fiebre y neutropenia con microorganismos aislados.

**Analisis:**

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando SPSS Statistic versión 22.0,

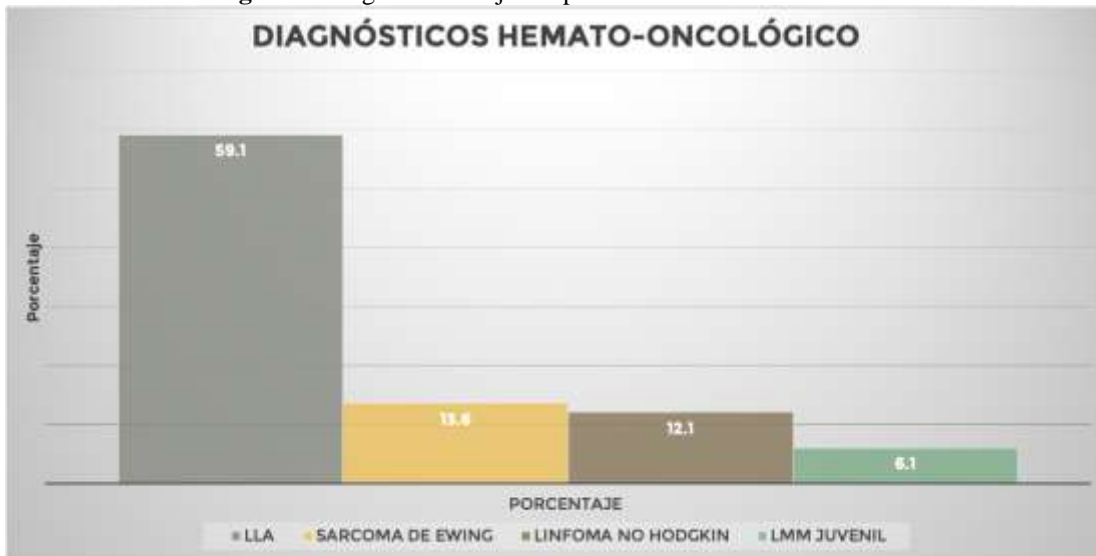
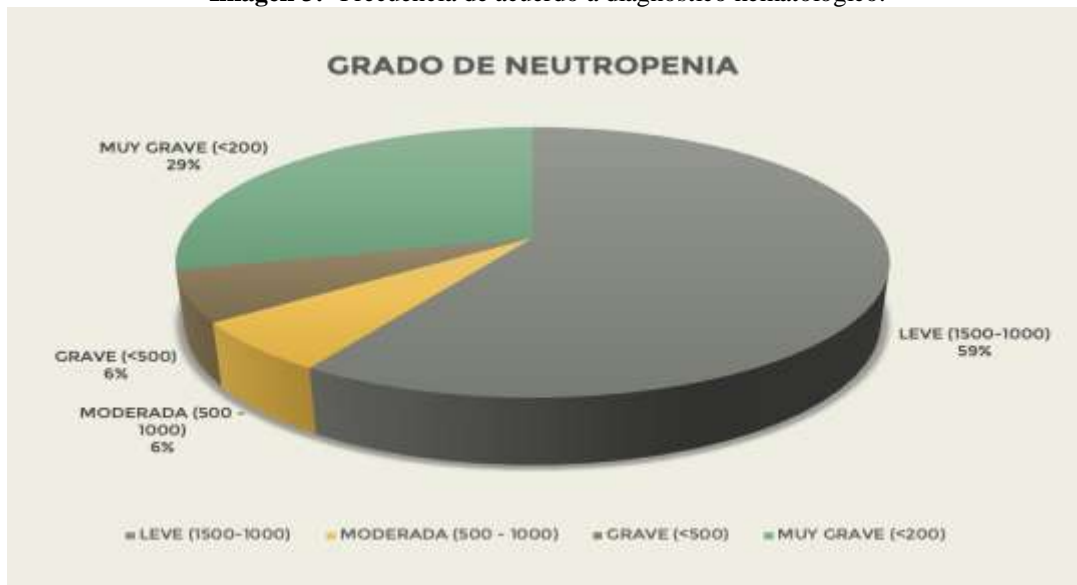
Se utilizaron estadísticas descriptivas para resumir y caracterizar las variables importantes en estudio. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para analizar tablas y probar las asociaciones entre variables categóricas. Para cada variable continua siguiendo una aproximación normal distribución, la diferencia en la media poblacional entre dos grupos se probó utilizando la prueba chi cuadrada de muestras independientes.

**Resultados:-****Imagen 1:-** Diagrama de flujo del proceso de selección de muestra

Se examinaron para ser elegidos 18 expedientes de pacientes hemato-oncológicos con el diagnóstico de fiebre, captados desde urgencias pediatría del Centro Médico Naval, de los cuales 160 casos eran de fiebre con neutropenia, donde se registraron 476 cultivos realizados durante el periodo de fiebre y neutropenia, al final, se excluyeron 410 casos, y se incluyeron 66 casos de fiebre y neutropenia con microorganismos aislados.

Del total de la muestra incluida el 51.5% (n= 34) corresponde hombres y el 48% (n= 32) a las mujeres, una mediana de edad en general de 7 años (p25=2-p75=10).

Los resultados observados para Leucemia Linfoblástica Aguda más frecuente con fiebre y neutropenia con microorganismos aislado (n=39), con una mediana de edad de 7 años (p25=4- p75=9), continuando con Sarcoma de Ewing (n= 9) 16 años (p25= 11-p75=16.5), linfoma de Hodgkin (n=8) 2 años (p25= 1- p75=2) , y por ultimo LMM juvenil (n=6) 4 años (p25=3.25- p75= 4) y Retinoblastoma (n=6) 2 años (p25/75=2).

**Imagen 2:-** Diagrama de flujo del proceso de selección de muestra.**Imagen 3:-** Frecuencia de acuerdo a diagnóstico hematológico.

La Leucemia Linfoblástica Aguda representó el 59.1%, seguido de sarcoma de Ewing con 13.6%, el linfoma de no Hodgkin con el 12.1% y finalmente el LMM juvenil con el 6.1%. como los más representativos.

Imagen 4. Frecuencias del grado de neutropenia.

El grado de neutropenia mas frecuente fue leve (1500 - 1000) con el 59% de los casos observados, el 29% de estos fue muy grave (<200) y tanto una neutropenia grave (<500) y moderada (500 - 1000) con el 6%.

Dentro de las características antropométricas de los pacientes el peso en kilogramos promedio fue de 18.8 kg con un mínimo de 11 kg y máximo de 34.5 kg, en cuanto a la talla de los mismos fue de 110 cm, mínimo de 91 cm y máximo de 139 cm. (Tabla 4).

**Tabla 4:-** Características antropométricas en los pacientes con fiebre y neutropenia.

<b>CARACTERÍSTICAS ANTROPOMETRICAS DE LOS NIÑOS HEMATO-ONCOLÓGICOS CON FIEBRE Y NEUTROPENIA</b>		
<b>PESO EN KILOGRAMOS</b>	<b>18.8</b>	<b>11-34.5</b>
<b>TALLA EN CENTIMETROS</b>	<b>110</b>	<b>91-139</b>

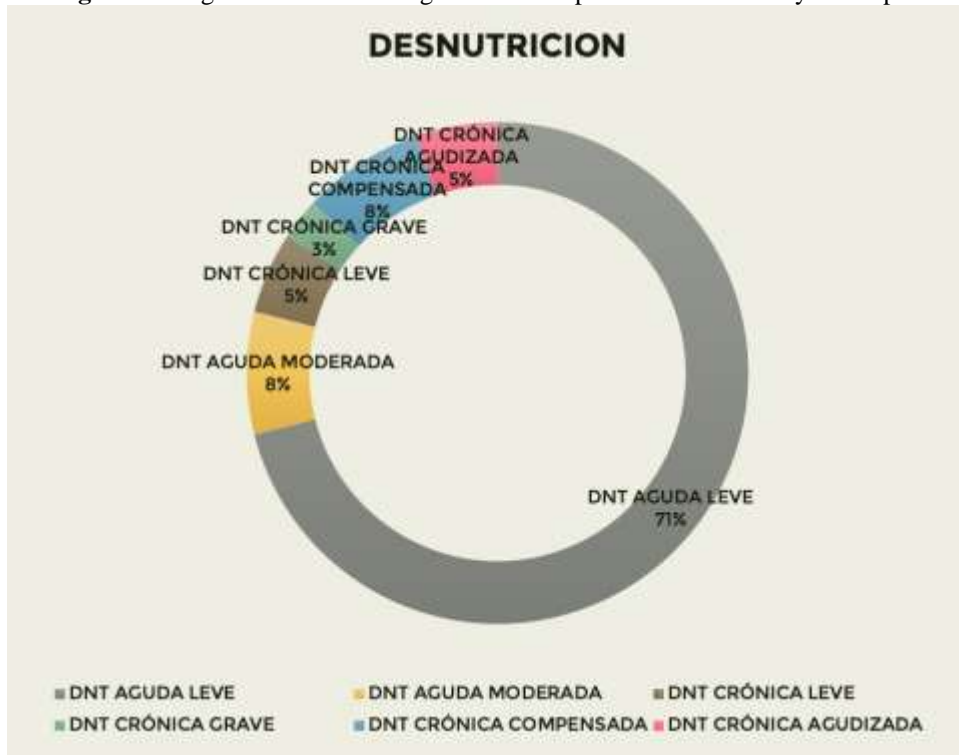
En cuanto a su diagnóstico de nutrición en función de la edad, se observa que la Obesidad es mas representativa 11 años, desnutrición 7 años y eutróficos 3 años. (Tabla 5. Imagen 4).

**Tabla 5:-** Edad de acuerdo al diagnóstico nutricional durante el evento de fiebre y neutropenia.

<b>EDAD DE ACUERDO AL DIAGNOSTICO NUTRICIONAL</b>	
<b>EUTROFICO</b>	<b>3.00</b>
<b>DESNUTRICION</b>	<b>7.00</b>
<b>OBESIDAD</b>	<b>11.00</b>

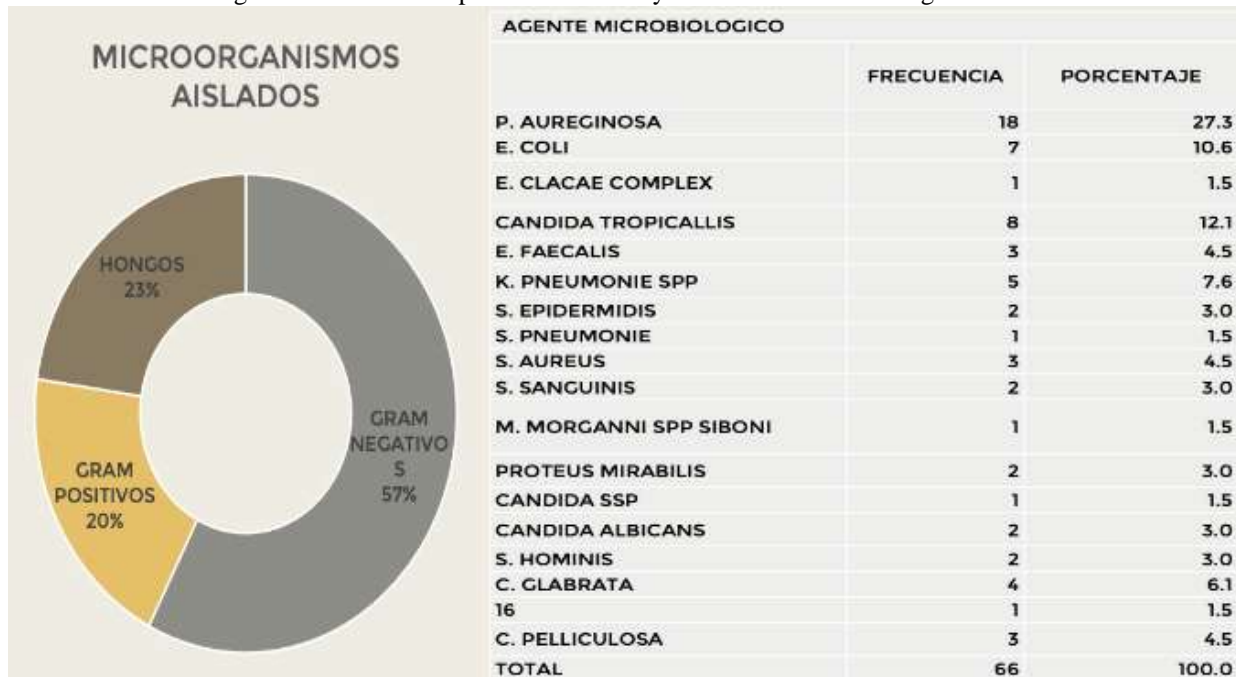


**Imagen 4:-** Diagnóstico nutricional general en los pacientes con fiebre y neutropenia



**Imagen 5:-** Clasificación de la desnutrición en los pacientes con Fiebre y Neutropenia.

Los datos de desnutrición de estos pacientes más común fue aguda leve 71% de los casos; la desnutrición aguda moderada y la desnutrición compensada representa el 8% respectivamente; desnutrición crónica leve y la desnutrición crónica agudizada fue del 5% para ambos casos y la desnutrición crónica grave 3%.

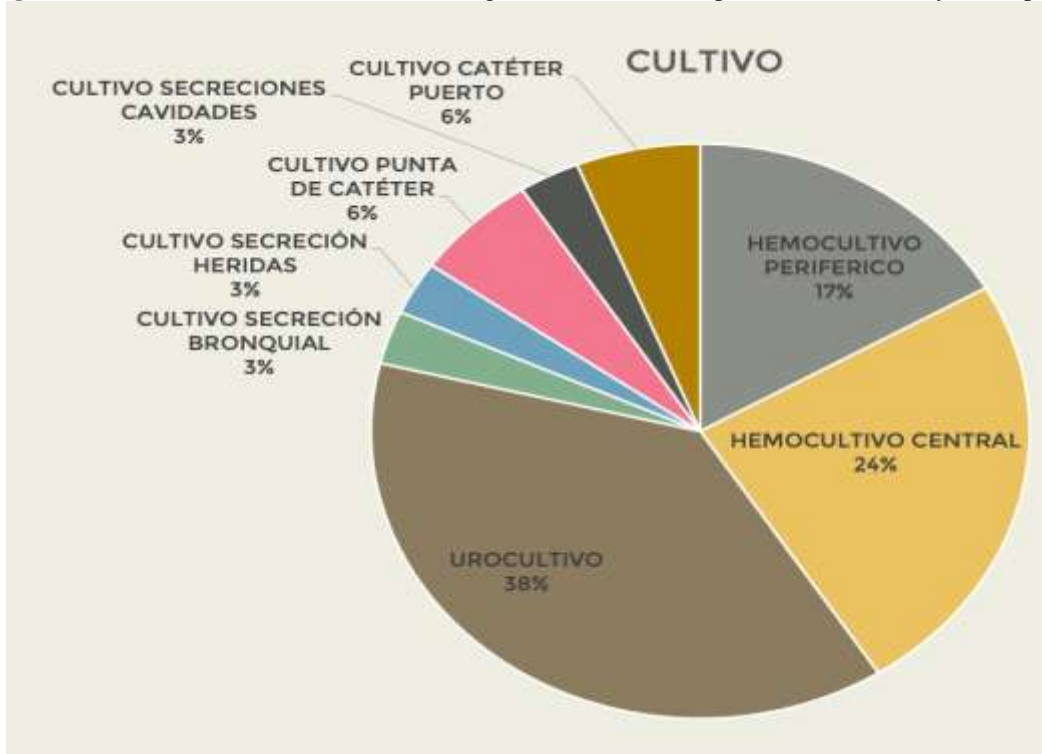


**Imagen 6:-** Frecuencias de los microorganismos aislados en pacientes hematooncológicos con fiebre y neutropenia.

Los microorganismos aislados encontrados con una incidencia mayor fueron la *Pseudomonas aeruginosa* 27.3%, *Escherichia coli* 10.6% y *Candida tropicalis* 12.1%. Con valores menores encontramos *Klebsiella pneumoniae* 7.6%, *Staphylococcus aureus*, *Candida pelliculosa*, *Enterococcus fecalis* con el 4.5% respectivamente. *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus sanguinis*, *Candida spp*, *Candida albican* 3.0%. (Imagen 6)

El urocultivo representó el 38% seguido de hemocultivo central de 24% y el hemocultivo periférico del 17% como los valores más altos. El cultivo de secreciones de cavidades, de secreción de heridas y secreción bronquial es de 3% como las menores. Finalmente el cultivo de catéter puertofue de 6%.

**Imagen 7:-** Frecuencias de cultivos con microorganismos aislados en pacientes con fiebre y neutropenia.



El tiempo de intervalo entre el diagnóstico hematológico y cultivo con microorganismos aislados con una media de BLEE positivos 176 días (MDR con una media de 662.5 días, valores para tratamiento amplio resistente con una media de 124 días (la vancomicina – resistente de 195 días al final la clindamicina con 868 días como valor medio. (tabla 6)

TIEMPO INTERVALO ENTRE EL DIAGNOSTICO HEMATO-ONCOLÓGICO Y CULTIVOS POSITIVOS PARA MICROORGANISMOS MDR (DIAS)		
BLEE POSITIVO	176	84-493
MDR	662.50	445.5-830
AMPILINO- RESISTENTE	124	8-168
VANCOMICINA-RESISTENTE	195	108-1351
CLINDAMICINA - RESISTENTE	868	

**Tabla 6:-** Tiempo en días entre el diagnóstico de cáncer y cultivo con microorganismos aislados.

TIEMPO INTERVALO ENTRE EL DIAGNÓSTICO HEMATO-ONCOLÓGICO Y CULTIVO CON DESARROLLO DE MICROORGANISMOS(DIAS)		
GRAM NEGATIVOS	274	154-509
GRAM POSITIVOS	138	20-255.5
HONGOS	89	4-304

**Tabla 7:-** Tiempo en días entre el diagnóstico de cáncer y cultivo con microorganismos aislados.

El desarrollo de microorganismos con la media las alta fue para Gram negativas con 274 días seguido de Gram negativos con 138 días y crecimiento fúngico con 89 días, cada una con su precentil 25 y percentil 50 (tabla 7)

### Discusion:-

La neutropenia febril se asocia principalmente con el tratamiento y tipo de cáncer. A pesar de los avance para prevención y tratamiento en paciente oncológico, sigue siendo una de las principales complicaciones. En este estudio la edad de presentación mas común 4 a 9 años de edad, siendo Leucemia Linfoblástica Aguda la neoplasia mas frecuente , de los cuales se presenta en mayor porcentaje en el sexo masculino. (1,6,7,9).

Si bien existen múltiples estudios donde se demuestra que la desnutrición tiene un impacto en la supervivencia y las infecciones de la población pediátrica con cáncer (2),nuestro estudio reportó un poco más de la mitad pacientes con desnutrición, sin embargo no se encontró una asociación entre desnutrición y los eventos de FN.

Las infecciones fúngicas se desarrollan en pacientes inmunocomprometidos, incluso siendo un marcador de neutropenia profunda, encontramos estudios donde se asocian infecciones por hongos en pacientes con desnutrición y VIH no así en pacientes con fiebre y neutropenia, nuestro estudio no asoció la desnutrición con la aparición de infecciones fúngicas.

Las infecciones bacterianas incluyen una amplia gama de microbios potenciales, tanto gramnegativas, grampositivas y hongos, Un problema recurrente es la resistencia a los agente antimicrobianos y en particular, esto aplica a la resistencia a las bectalatamasas de espectro extendido (BLEE), Pseudomonas aeruginosa y Staphylococcus aureus resistente a meticilina (MRSA), Enterococcus resistente a vancomicina e incluso a productoras de carbapenemasas (38), en este estudio contamos con aislamientos a bacterias BLEE positivas y MDR, siendo negativas para AMPC, XDR, PDR, Residentes a amplicina, vancomicina, oxaciclina, trimetropim y referente a hongos las cuales fueron multisensible.

No encontramos estudios que nos reporten días entre el diagnostico hematológico hasta la aparición de fiebre y neutropenia con microorganismos aislados BLEE, MDR, AMPC, XDR, PDR, Residentes a amplicina, vancomicina, oxaciclina, trimetropim.

### Conclusiones:-

En este estudio se describen los factores de riesgo asociados a los microorganismos y sus susceptibilidades antimicrobianas en los pacientes pediátricos hematooncológicos con fiebre y neutropenia, como neutropenia grave , desnutrición y característica microorganismos aislados, así como su tiempo de aparición no fueron suficientemente para determinar una asociación.

Se determinaron los agentes infecciosos más frecuentes y la sensibilidad de los microorganismos a antimicrobianos y antimicóticos en pacientes hematooncológicos con FN, a través de cultivos y antibiogramas, así como el sitio de infección mas frecuente que se presenta en esta población, sin embargo resaltar que no se reportaron coprocultivos

positivos en los pacientes, esto se puede atribuir a que en este Centro Médico solo contamos con medios de cultivo para *Salmonella* spp. y *Shigella* spp., por lo cual es importante considerar implementar de medios de cultivo que permitan la detección de otros microorganismos como agar EMB (eosina y azul de metileno), TCBS (tiosulfato citrato bilis sacarosa) para el aislamiento y cultivo de bacterias del género *Vibrio*.

Existe tipos de huéspedes inmunocomprometidos y una gran variedad de microorganismos que se relacionan específicamente con cada uno de los defectos inmunitario, no se demuestra una relación entre la infección por microorganismos oportunistas y la presencia de neutropenia severa, ni tampoco entre el tiempo de enfermedad mayor a seis meses y la aparición de BLEE positivas y MDR, sin embargo si hubo una relación con respecto a la aparición en 2 meses del diagnóstico de cáncer y el evento de fiebre y neutropenia con microorganismo gram negativo

### **Bibliografía:-**

1. Mohammed et al. Febrile neutropenia management in pediatric cancer patients at Ethiopian Tertiary Care Teaching Hospital. 2019 BMC Res Notes 12:528 <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4569-5>.
2. Lehrnbecher T, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. VOLUME 35 NUMBER 18.
3. Hospital infantil de México. Federico Gómez. Guía para el manejo de neutropenia asociada a fiebre en pacientes con cáncer posterior a quimioterapia. 2011.
4. Gokcebay D G, Tekgunduz S A. Granulocyte transfusions in the management of neutropenic fever: A Pediatric perspective. 2018. Transfus Apheresis Sci <https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.02.009>
5. Sarah B. Whittle, Kaitlin C. Williamson & Heidi V. Russell. Incidence and risk factor of bacterial and fungal infection during induction chemotherapy for high-risk neuroblastoma, Pediatric Hematology and Oncology. (2017), DOI: 10.1080/08880018.2017.1396386.
6. Veronica Dussel et al. Unmeasured Costs of a Child's Death: Perceived Financial Burden, Work Disruptions, and Economic Coping Strategies Used by American and Australian Families Who Lost Children to Cancer. 2011. Clin Oncol 29:1007-1013. by American Society of Clinical Oncology.
7. Lehrnbecher T et al. Recommendations for Diagnostics and Therapy of Children with Cancer Presenting with Fever and Neutropenia – Comparison of Two Current Guidelines DOI <https://doi.org/10.1055/s-0044-101953> Online-Publikation: 2018.
8. Wolf J et al. Levofloxacin Prophylaxis During Induction Therapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. 2017 Prophylaxis in Pediatric ALL CID: XX (XX XXXX) 9.
9. Loeffen E A H et al. Treatment-related mortality in children with cancer: Prevalence and risk factors. 2019. European Journal of Cancer 121 (2019) 113e122.
10. Haeusler G M, Sung L, Ammann R A y Phillips B. Management of fever and neutropenia in paediatric cancer patients: room for improvement? 2015 Volume 28 Number 6 December.
11. Maxwell R R et al. Management of chemotherapy-induced febrile neutropenia in pediatric oncology patients: A North American survey of pediatric hematology/oncology and pediatric infectious disease physicians. 2017. Pediatr Blood Cancer. e26700. <https://doi.org/10.1002/pbc.26700>.
12. Dale D C et al. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte - stimulating factor. 2019. Curr Opin Hematol, 26:16–21.
13. Triaco S, Rinninella E, Cintoni M, Capozza MA, Mastrangelo S, Mele MC, Ruggiero A. Impact of malnutrition on survival and infection among pediatric patients with cancer: a retrospective study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 Jan ; 23 (3) : 1165- 1175. doi: 10.26355/eurrev\_201901\_17009. PMID:30779086
14. Hansen BA, Wendelbo, Bruserud, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2020, Jan 1; 12(1) e 2020009, doi: 10.4084/MJHID.2020.009.