

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**ALTA TEMPRANA EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
DESPUÉS DE EPISODIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA**

Por

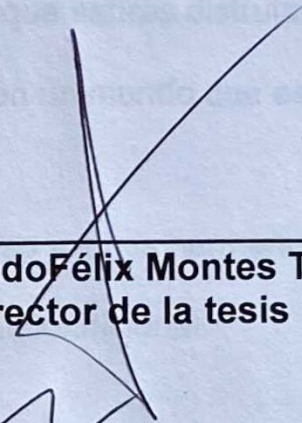
DRA. YAJAIRA VALENTINE JIMENEZ ANTOLINEZ

**Como requisito para obtener el Grado de
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

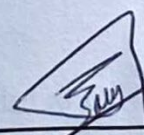
Febrero 2018

**CORRELACIÓN ENTRE LA ESCALA PEDIÁTRICA DE APENDICITIS Y EL
REPORTE HISTOPATOLÓGICO**

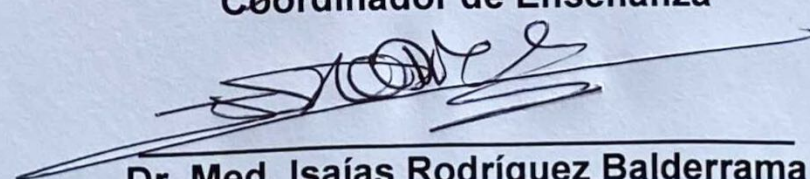
Aprobación de la tesis:



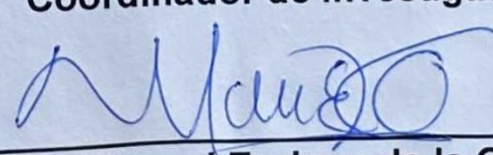
**Dr. Fernando Félix Montes Tapia
Director de la tesis**



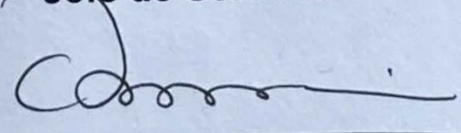
**Dr. Med. Consuelo Treviño Garza
Coordinador de Enseñanza**



**Dr. Med. Isaías Rodríguez Balderrama
Coordinador de Investigación**



**Dr. Med. Manuel Enrique de la O Cavazos
Jefe de Servicio**



**Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Dedico esta tesis a mi hija Sofía que sabrás disfrutar una vida de sensibilidad, bondad, logros y amor en un mundo que espero sea de paz.

Agradezco a mi madre, esposo y a mis hermanos por su amor y apoyo incondicional.

A mis profesores, en especial al Dr. Oscar Gonzalez Llano

TABLA DE CONTENIDO

Tabla	Página
Capítulo I	
1. RESÚMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	4
Capítulo III	
3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	12
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	14
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	15
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	19

Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	30
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	35
Capítulo IX	
10.BIBLIOGRAFÍA	36
Capítulo X	
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	42

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Valores de la biometría hemática al ingreso y egreso de los evento.....	23

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Reingreso de pacientes en los primeros 30 días a partir de su fecha de egreso del hospital	24
2. Mortalidad dentro de los primeros 30 días después del egreso.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

BH: Biometría Hemática

EGO: Examen general de orina

FN: Fiebre y Neutropenia

IBI: Infección bacteriana invasiva

LH: Linfoma Hodgkin

LNH: Linfoma no Hodgkin

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda.

LMA: Leucemia Mieloide Aguda.

PB: Perfil bioquímico

CAPITULO I

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con neoplasias hematológicas son sometidos a diferentes esquemas de tratamiento que condicionan un estado de inmunosupresión, lo cual los expone a un mayor riesgo de desarrollar infecciones que puede inclusive poner en riesgo la vida de no ser diagnosticadas y tratadas de manera precoz.

Los episodios de fiebre y neutropenia son una de las complicaciones más frecuentemente relacionada al uso de quimioterapia en pacientes con cáncer, siendo una de las principales causas de morbilidad.

Dentro del abordaje de este tipo de pacientes es necesario el realizar desde su diagnóstico una clasificación de riesgo, teniendo como base un sistema o escala validada, dividiendo de esta manera a los pacientes en riesgo alto o bajo de complicaciones séptica, debido a que su manejo será determinado en base a su clasificación.

En la actualidad existen diferentes guías de estudio y manejo en pacientes con fiebre y neutropenia, sin embargo existe poca evidencia que

apoye, la necesidad de mantener a un paciente con neutropenia internado hasta la recuperación hematológica, después de un episodio febril.

Por lo cual al considerar las características de estos pacientes el hecho de ser sometidos a internamientos con estancias prolongadas se ve reflejado en un incremento del número de complicaciones infecciosas al ser expuestos a diferentes patógenos intrahospitalarios. Sin tomar en cuenta los recursos económicos utilizados durante dichos internamientos prolongados, siendo de importancia el poder establecer diferentes criterios de egreso temprano en pacientes con dicho diagnóstico para disminuir complicaciones asociada a estancias prolongadas, sin afectar el éxito al tratamiento al efectuar un alta temprana.

Material, métodos y objetivo: Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, longitudinal, en paciente pediátricos con diagnóstico de LLA en internamiento por fiebre y neutropenia, decidiéndose su egreso al cumplir con criterios de alta temprana. Realizándose en todos los pacientes una clasificación de riesgo de complicaciones infecciosas de acuerdo a la quimioterapia administrada tomando como base la escala MASCC. En cada paciente se realizó a su ingreso toma de biometría hemática, perfil bioquímico para valoración de la función hepática y renal, hemocultivo, EGO y urocultivo, radiografía de tórax si presentaba datos respiratorios, así como toma de cultivos de otras localizaciones en base a la sintomatología.

Todos los pacientes incluidos recibieron monoterapia antibiótico con cefepime o imipenem. Se agregaba vancomicina de acuerdo a las guías de Infections Disease Society of America.

Como intervención del protocolo se decidió el egreso de los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios: 72 horas afebril, hemocultivo preliminar negativo, así como evidencia de recuperación hematológica, sin requerimientos transfusionales en las últimas 48 horas y vía enteral preservada para manejo con antibióticos orales.

A su egreso los pacientes continuaron con antibióticos vía oral con ciprofloxacino + amoxicilina con ácido clavulánico. Con consulta de revaloración a las 24 horas de su egreso, en el servicio de hematología, así como seguimiento con consultas cada 72 horas. Para valorar la morbilidad y mortalidad a 30 días en estos pacientes, así como tasa de reingreso a 30 días.

Resultados: Se registraron un total de 36 eventos con diagnóstico de fiebre y neutropenia de mayo 2016 a noviembre 2017, que cumplieran con los criterios de un alta temprana, mediana de días de internamiento de 5 días, el 94% de los eventos fueron en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, el 25% se internó durante la etapa de consolidación, se pudo determinar el origen de la fiebre en un 58%, terapia combinada vancomicina e imipenem en un 42%. Se documentaron 3 reingresos (8.3%) y una mortalidad de 2.8%, valores similares a lo descrito previamente.

Conclusión: En nuestro centro, los pacientes con fiebre y neutropenia pueden ser dados de alta temprana con seguridad antes de la recuperación completa de neutrófilos ($\text{Neutrófilos} < 500/\text{mm}^3$) sin aumentar la morbimortalidad con respecto a la literatura.

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

Epidemiología del cáncer en la infancia

La incidencia anual de cáncer en niños y adolescentes es de 186.6 casos por 1 millón de niños desde recién nacidos hasta los 19 años. Aproximadamente 1 en 285 niños se diagnóstica de cáncer antes de los 20 años (1).

La tasa de incidencia de cáncer pediátrico en los Estados Unidos ha aumentado ligeramente a una tasa anual del 0,6% desde 1975.

Se ha observado entre 1975 y 2010, un aumento en la incidencia de LLA, LMA, LNH y tumores de células germinales testicular, con un porcentaje anual de cambios que van desde 0.7% a 1.2% por año; patrones de incidencia similares se observaron en Europa (2).

Las razones por las que se ha generado un aumento en las tasas de incidencia son en gran parte desconocidas, puede deberse a cambios en el

medio ambiente, mejor diagnóstico y acceso a servicios médicos, además de la atención oportuna de las complicaciones asociadas al cáncer(3).

La leucemia aguda es la forma más común de cáncer en niños esta patología comprende aproximadamente el 30 por ciento de todas las neoplasias infantiles, alrededor de un 90 – 95% de las leucemias en menores de 18 años son leucemia agudas. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es cinco veces más común que la leucemia mieloide aguda (LMA) (1).

La supervivencia de los pacientes con LLA se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, pasando de una supervivencia de menos del 10% en los años sesenta, a presentar con los tratamientos actuales una supervivencia libre de enfermedad superior al 80% en la mayoría de los casos. Las publicaciones más recientes sitúan la supervivencia global a 5 años de los pacientes con LLA en un 91%(4).

Los pacientes con neoplasias hematológicas o aquellos pacientes receptores de trasplantes de células hematopoyéticas son sometidos a diferentes esquemas de tratamiento que condicionan un estado de inmunosupresión, lo cual los expone a un mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas severas que puede inclusive poner en riesgo la vida de no ser diagnosticadas y tratadas de manera precoz (5).

Fiebre y neutropenia

Los episodios de fiebre y neutropenia son una de las complicaciones más frecuentemente relacionada al uso de quimioterapia en pacientes con cáncer, siendo una de las principales causas de morbilidad (6).

La fiebre durante la neutropenia inducida por quimioterapia es el principal dato de alarma para el médico, siendo de fundamental importancia su identificación y manejo oportuno, para disminuir la mortalidad en este tipo de pacientes.

La mortalidad secundaria a esta complicación en pacientes pediátricos con diagnósticos hemato- oncológicos es del 5% en pacientes con tumores sólidos y hasta del 11% en neoplasias hematológicas (7).

Las características de los episodios de FN en adultos con cáncer difieren de aquellos que ocurren en los niños, principalmente en la gran proporción de comorbilidades que presentan este grupo de pacientes; por lo tanto, se obtienen conclusiones que no se puede extrapolar de manera confiable a pacientes pediátricos (8).

Clasificación de riesgo en FN

Dentro del abordaje de los pacientes con fiebre y neutropenia es recomendable la identificación de una escala de estratificación de riesgo para desarrollar complicaciones por FN validada para pacientes pediátricos (6).

Existen seis escalas de estratificación de riesgo validadas en diferentes poblaciones pediátricas. Sin embargo no se ha podido demostrar que alguna de ellas sea mejor que las demás, motivo por el cual no existe una recomendación en las diferentes guías publicadas (6).

En Latinoamérica solo existe una escala validada en pacientes pediátricos la cual fue realizada por Santolaya y cols. La cual clasifica a los pacientes de alto riesgo para una infección bacteriana invasiva aquellos que presentan al ingreso dos o más factores de riesgo, dentro de los cuales se consideran trombocitopenia menor de $50,000/\text{mm}^3$, menos de 7 días desde la última quimioterapia o PCR $> 90 \text{ mg/L}$, hipotensión, recaída de una leucemia aguda como factores únicos. Se puede considerar de bajo riesgo si el paciente no presenta factores de riesgo, un conteo de plaquetas menor que o igual a $50,000 / \text{mm}^3$, o quimioterapia reciente como único factores. Este modelo tiene una sensibilidad de 90%, especificidad del 65%, valor predictivo positivo y negativo de 75% y 87% respectivamente (8).

Las guías de manejo para fiebre y neutropenia para niños con cáncer publicadas en el 2012 por Thomas Lehrnbacher Y cols. Describe la siguiente

clasificación: pacientes alto riesgo para FN son aquellos con diagnóstico de LMA o recaída de una leucemia aguda, que reciben quimioterapia mielosupresora para otras malignidades, que se encuentran en trasplante alogénico de médula ósea, fiebre con una duración mayor a 96 horas y neutropenia prolongada mayor de 10 días, bajo riesgo todos aquellos pacientes que no presentan ninguno de estos factores (6).

Abordaje del paciente pediátrico con FN

La tasa de respuesta alcanzada en pacientes que cursan con episodios de fiebre y neutropenia se base en su diagnóstico oportuno, así como en un tratamiento adecuado el cual se basa en el uso de antibioticoterapia, en la actualidad existen diferentes algoritmos diagnósticos, terapéuticos y de profilaxis, los cuales han sido modificados durante los últimos 40 años en base a la experiencia clínica (9).

Para poder llegar a un diagnóstico precoz es importante el conocer la definición de fiebre y neutropenia establecida por las diferentes guías clínicas de manejo:

Neutropenia: Cuenta total de neutrófilos < 500 cel/ mm³, neutropenia profunda: < 100 cel/ mm³ en cuanto a cifra de neutrófilos totales.

Fiebre: Una medición de temperatura axilar $> 38,3^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $>38,0^{\circ}\text{C}$ espaciadas por al menos una hora (10).

La etiología de la fiebre inicial puede ser no infecciosa, bacteriana o viral y con menos frecuencia, puede ser el resultado de otros patógenos, dentro de las recomendaciones de estudios de laboratorio e imagen en el abordaje inicial de estos pacientes se encuentran las siguientes:

- Obtener hemocultivos al inicio del episodio de FN de todos los lúmenes del catéter venoso central.
- Considerar cultivos de sangre periférica simultáneamente con la obtención del cultivo de CVC.
- Considere el análisis de orina y el cultivo de orina en pacientes que se obtenga una muestra limpia.
- Obtener radiografía de tórax solo en pacientes sintomáticos.

Tratamiento empírico en pacientes pediátricos con FN

El manejo inicial se verá influenciado por muchos factores como las características del paciente, la presentación clínica, la infraestructura local, disponibilidad de medicamentos y costo, epidemiología local, además de los

patrones de resistencia. En general la cobertura debe incluir organismos Gram negativos en todos los pacientes, así como estreptococos del grupo viridans y *Pseudomonas aeruginosa* en FN de alto riesgo.

El objetivo general de la terapia empírica es proporcionar cobertura para organismos virulentos y minimiza la exposición innecesaria, el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro puede acelerar las tasas de resistencia a los antibióticos.

Se recomienda iniciar monoterapia con betaláctamicos antipseudomonas o carbapenémicos como terapia empírica en pacientes pediátricos de alto riesgo FN. Reservar la adición de un segundo agente para Gram-negativos o glucopeptido para pacientes clínicamente inestables. En quienes se sospeche infección resistente o para centros con alta tasa de patógenos resistentes (6).

Dos metanálisis compararon la monoterapia versus un régimen que contiene aminoglucósidos en pacientes con FN y sepsis, los pacientes eran principalmente adultos. Los metaanálisis demostraron no inferioridad de los regímenes de monoterapia y mayor toxicidad con los esquemas combinados (11). Un metanálisis pediátrico encontró que la combinación que contiene en el tratamiento aminoglucósidos no mejoró los resultados clínicos en comparación con monoterapia con penicilina antipseudomonas.

Esquemas de monoterapia específicos evaluados en niños incluyen penicilinas antipseudomonas (como piperacilina-tazobactam y ácido ticarcilina-clavulánico), cefalosporinas antipseudomonas (como el cefepime) y carbapenémicos (meropenem o imipenem). No hay diferencia en falla al

tratamiento, la mortalidad o efectos adversos cuando las penicilinas antipseudomonas se compararon con cefalosporinas antipseudomonas o carbapenémicos (12).

Es aconsejable seleccionar a los pacientes hospitalizados que cumplan criterios de bajo riesgo y realizar el cambio al entorno ambulatorio para recibir antibióticos por vía IV o por vía oral y que cuenten con un seguimiento diario asegurado. Si la fiebre persiste o recurre dentro de las primeras 48 h, la readmisión hospitalaria es recomendada, con un abordaje y manejo como paciente de alto riesgo(10).

En niños con FN de bajo riesgo, considerar el tratamiento ambulatorio solo si cuenta con la infraestructura para asegurar el monitoreo y seguimiento estrecho.

El manejo ambulatorio de niños con FN es atractivo, dado la mayor calidad de vida para los niños y una gran reducción en los costos asociado con un enfoque ambulatorio. Un metanálisis comparó el tratamiento hospitalario versus el ambulatorio de FN, en 6 estudios el manejo ambulatorio no se asoció a mayor fracaso en el tratamiento y no hubo diferencia en la mortalidad (13). Dos estudios pediátricos en pacientes de bajo riesgo con FN no pudieron demostrar ninguna diferencia en la eficacia de la terapia del manejo ambulatorio con antibióticos orales en comparación con pacientes hospitalizados y terapia antibiótica parenteral, respectivamente, 0 de 953 episodios tratados de forma ambulatoria y 0 de 676 episodios tratados con antibióticos orales se asociaron con mortalidad relacionada con la infección, con lo que se concluyó la seguridad de estos regímenes en niños de bajo riesgo (12).

Ciprofloxacina en combinación con amoxicilina/acido clavulánico son recomendados para el tratamiento empírico oral. Otro régimen en oral, que incluye levofloxacina o ciprofloxacina más clindamicina, están menos estudiados pero son comúnmente utilizados (10).

La administración de antibioticos orales en este grupo de pacientes puede representar un gran desafío por el tipo de presentación de preferencia líquida, cooperacion del niño, si presentan mucositis y vía oral preservada.

Alta temprana

Tomando en cuenta lo reportado en la literatura en la actualidad existen diferentes guías de estudio y manejo en pacientes con fiebre y neutropenia, sin embargo existe poca evidencia que apoye, la necesidad de mantener a un paciente con neutropenia internado hasta la recuperación hematológica, después de un episodio febril.

Por lo cual al considerar las características de estos pacientes el hecho de ser sometidos a internamientos con estancias prolongadas se ve reflejado en un incremento del número de complicaciones infecciosas al ser expuestos a diferentes patógenos intrahospitalarios. Sin tomar en cuenta los recursos

económicos utilizados durante dichos internamientos prolongados, siendo de importancia el poder establecer diferentes criterios de egreso temprano en pacientes con dicho diagnóstico para disminuir complicaciones asociada a estancias prolongadas, sin afectar el éxito al tratamiento.

En muchas instituciones, desescalar, después de 2-4 días desde la presentación con FN, pero antes de la resolución de la neutropenia, se establece para pacientes con un curso de FN (14).

Los niños son considerados elegibles para alta del tratamiento hospitalario cuando cursaron con un episodio de fiebre inexplicable, que respondió a la terapia empírica inicial, están afebriles, completaron su días de antibióticos y su recuento absoluto de neutrófilos se ha recuperado > 500 células/mm³ y pueden tolerar antibióticos orales (15).

Numerosas escalas de estratificación de riesgo se han desarrollado en pediatría y han permitido el uso de estrategias menos intensivas en el manejo de pacientes de bajo riesgo. Dos estrategias que han sido empleadas en muchos estudios son el manejo ambulatorio y la administración de antibióticos orales. El tratamiento ambulatorio, usando antibióticos orales o parenterales, también puede incluir un breve ingreso al hospital seguido por el alta temprana con terapia domiciliaria con antibióticos orales (12).

En el estudio de Hughes y cols, se recomendó el alta temprana para pacientes pediátricos aquellos que cumplieran un mínimo de 48 horas de hospitalización con antibióticos parenterales y observación, que fueran de bajo riesgo para infecciones bacterianas y alta con antibióticos orales (16).

Definición de alta temprana internamiento menor a una mediana de 5 días.

Definición de alta muy temprana internamiento menor a una mediana de 24 horas en niños con cancer y FN (15).

CAPÍTULO III

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Justificación

Existe poca evidencia que apoye el mantener a un paciente con neutropenia internado hasta la recuperación hematológica, después de un episodio febril.

En nuestro medio el número de camas y los recursos son limitados.

Hipótesis

El alta temprana en pacientes con fiebre y neutropenia tiene una incidencia menor al 10% de mortalidad a 30 días.

Hipótesis Nula

El alta temprana en pacientes con fiebre y neutropenia tiene una incidencia mayor al 10% de mortalidad a 30 días.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la tasa de mortalidad con un programa de altas tempranas, en pacientes con fiebre y neutropenia con diagnóstico de base de LLA a 30 días.

Objetivos específicos

a) Establecer la tasa de reingreso en pacientes con altas tempranas en un periodo de 30 días.

b) Determinar el número de pacientes con complicaciones infecciosas y no infecciosas en un periodo de 30 días posterior al alta.

CAPITULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño metodológico

Prospectivo, observacional, longitudinal, descriptivo y no ciego.

Material

a) Pacientes

A conveniencia todos los pacientes que cumplieran criterios de inclusión, durante el periodo comprendido 1 de junio 2017 a 1 de diciembre 2018.

b) Criterios de inclusión

- Menores de 16 años con diagnóstico Leucemia Linfoblástica Aguda y Fiebre y Neutropenia.
- Hemocultivo preliminar negativo a 72 horas.
- Afebril por un mínimo de 72 horas.
- Con ascenso en número de neutrófilos en 2 biometrías.
- Sin requerimiento transfusional de concentrados plaquetarios o paquete globular durante 48 horas.
- Vía enteral preservada para administración de medicamentos.
- Estabilidad hemodinámica.

c) Criterios de exclusión

- Pacientes con más de 96 horas febriles.
- Pacientes cuya residencia se encuentre a más de 1 hora de distancia de su centro de atención.

d) Criterios de eliminación:

- Defunción

e) Lugar de referencia y método de reclutamiento: Área de preescolares, Hospital Universitario, "Dr. José Eleuterio González.

Descripción del diseño

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, longitudinal, el cual se llevó a cabo en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en internamiento por fiebre y neutropenia en el piso de preescolares, decidiéndose su egreso al cumplir con criterios de alta temprana definida por la literatura como un tiempo de internamiento menor a 5 días desde el ingreso.

Métodos de evaluación

Se clasificó a los pacientes en riesgo alto o bajo de complicaciones infecciosas de acuerdo a quimioterapia administrada tomando como base la escala MASCC. En cada paciente se realizó a su ingreso el protocolo de abordaje de pacientes con fiebre y neutropenia ya establecido por el departamento de pediatría y hematología que incluye: toma de biometría hemática, perfil bioquímico para valoración de la función hepática y renal, hemocultivo, EGO y urocultivo, radiografía de tórax se presentarán datos respiratorios, así como toma de cultivos de otras localizaciones en base a la

sintomatología. Todos los pacientes incluidos recibieron monoterapia con cefepime o imipenem, antibióticos ya establecidos por recomendaciones internacionales y de acuerdo a estudios epidemiológicos del hospital donde se llevo a cabo el estudio.

Como intervención del protocolo se decidió el egreso de aquellos pacientes que cumplieron con los siguientes criterios: 72 horas afebril, hemocultivo preliminar negativo, así como evidencia de recuperación hematológica, vía enteral preservada y sin requerimientos transfusionales.

A su egreso los pacientes continuarán manejo antibiótico vía oral con ciprofloxacino + amoxicilina con ácido clavulánico. Con consulta de revaloración a las 24 horas de su egreso, en el servicio de hematología, así como seguimiento con consultas cada 72 horas. Para valorar la morbilidad y mortalidad a 30 días en estos pacientes, así como tasa de reingreso a 30 días.

Tamaño de la muestra

- Muestreo no probabilístico: Consecutivo
- Todos los sujetos accesibles que cumplieran los criterios.
- Tamaño de la muestra: a conveniencia

Análisis estadístico

Se realizara un análisis estadístico utilizando el software SPSSv19, realizándose un análisis descriptivo para obtener medidas de tendencia central, mediana y rangos de las variables discretas, media y desviación estándar para variables continuas y frecuencia para variables nominales.

CAPITULO VI

RESULTADOS

Características demográficas

Se incluyeron 36 eventos de internamiento pediátricos seleccionados de forma consecutiva, de pacientes internados con diagnóstico de fiebre y neutropenia y leucemia aguda (linfoblástica y mieloblástica) durante el periodo comprendido entre mayo del 2016 y noviembre del 2017, en el servicio de pediatría del Hospital Universitario “Dr. José E. Gonzalez” en Monterrey, Nuevo León, México.

Veintitrés (64%) pacientes eran de género masculino y 13(36%) del femenino, con una edad mediana de 4.5 años, con un rango entre 2 y 15 años. Dentro de las características antropométricas se encontró que la mediana de peso fue de 18.75kg, con rango entre 10.5kg y 61kg; una mediana de talla de

106cm, con rango entre 80cm y 156cm y una mediana de superficie corporal de 0.75 metros cuadrados, con rango entre 0.48m² y 1.64m². Treinta y cuatro (94%) de los eventos fueron en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y 2(6%) de los eventos, en pacientes con leucemia mieloblástica.

La mediana de días desde la última quimioterapia hasta el internamiento fue de 9.5 días, con rango entre 1 y 32 días. Siete (19%) pacientes fueron internados al estar recibiendo un esquema de inducción, 9 (25%) en un esquema de consolidación, 2(6%) durante un mantenimiento intermedio, 7(19%) durante la fase de intensificación, 5(14%) en el periodo de mantenimiento prolongado y 6(17%) a consecuencia de una recaída de la leucemia.

Características del internamiento

La mediana de días de internamiento por evento fue de 5 días, con un rango de 3 a 8 días. Las medianas y rangos de los valores de la biometría

hemática al momento de ingreso y del egreso pueden observarse en la Tabla 1. En 5 (14%) de los eventos se requirieron transfusiones de paquete globular y en 6 (17%) se requirieron transfusiones plaquetarias. Catorce (39%) de los eventos de fiebre y neutropenia, se acompañaban de mucositis, mientras que al egreso 9 (25%) de los casos tenían mucositis, todas en un grado 1.

Dos (6%) de los eventos de fiebre y neutropenia tuvieron hemocultivos positivos y 2 (6%) un urocultivo positivo. En un caso se documentaron *Streptococcus* sp. Y *Staphylococcus* coagulasa negativo en un mismo hemocultivo y en otro se documentó este último microorganismo nuevamente. En cuanto a los urocultivos positivos se logró aislar *P. aeruginosa* y *E. coli* en cada caso.

El origen de la fiebre se localizó en 21 (58%) de los casos, siendo 5 (14%) neumonías, 3 (8%) infecciones de vías urinarias, 6 (17%), faringitis, 1 (3%) absceso dentario, 3 (8%) fisuras perianales, 2 (6%) gastroenteritis y 1 (3%) otitis. En 21 (58%) de los eventos se inició imipenem como monoterapia, mientras que en el resto se administró imipenem más vancomicina como antibioticoterapia empírica inicial. En 11 (31%) de los eventos no se inició antifúngico, en 22 (61%) se dio itraconazol como profilaxis antifúngica y en 3 (8%) fluconazol.

Causas de Reingreso y Mortalidad

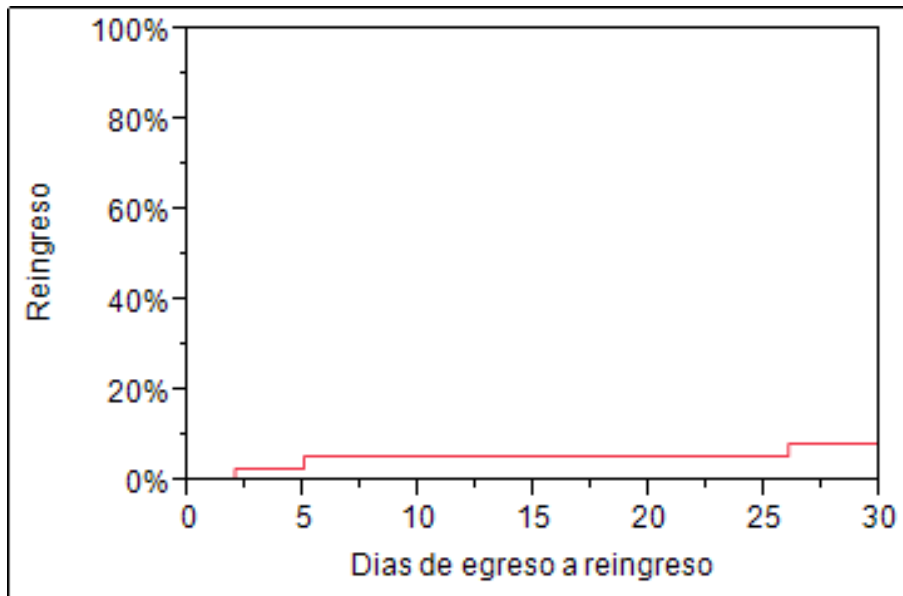
Dentro de los 36 eventos hubo solamente 3 (8.3%) de reingresos dentro de los primeros 30 días después del egreso: un paciente fue dado de alta el día 4 posterior a su ingreso y se reingresó el día 26 después de su egreso, documentándose un urocultivo positivo con *Pseudomonas spp.*; otro paciente se egresó el día el día 8 después de su ingreso y se reingresó el día 6 después de su egreso con un ectima, sin documentarse el agente causal; estos dos pacientes se egresaron posteriormente después de resolver completamente las complicaciones mencionadas.

El tercer paciente en reingresar se egresó el día 6 posterior a su admisión hospitalaria y se reingresó 48 horas después por dolor abdominal y una apendicitis perforada que llevó a su defunción debido a choque séptico refractario, seis días después de su reingreso, debido a este caso, la mortalidad en el grupo de eventos estudiados fue de 2.8%.

Treinta y tres (91.7%) pacientes una vez que fueron egresados, no presentaron complicaciones relevantes, por lo que no reingresaron a hospital en los siguientes 30 días.

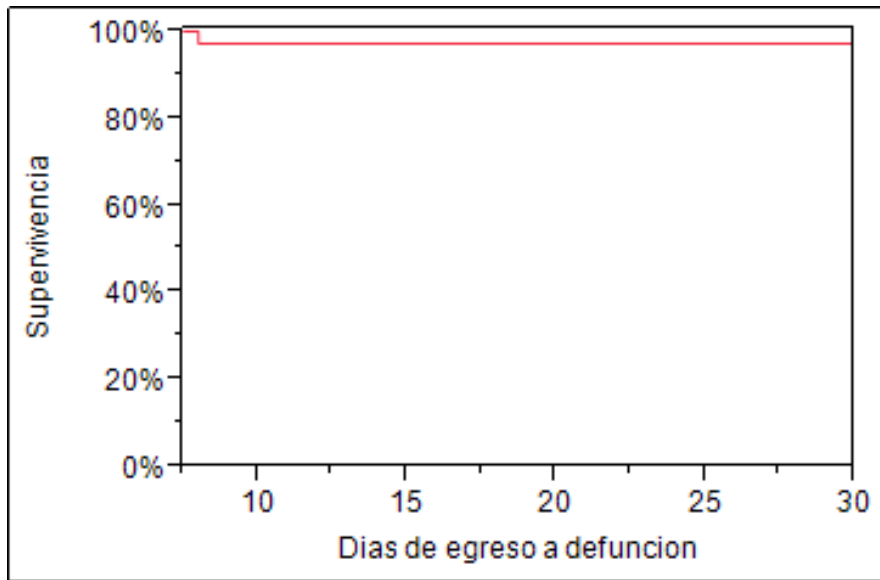
TABLA 1**Valores de la biometría hemática al ingreso y egreso de los eventos**

Parámetros de la Biometría Hemática N=36	Ingreso Mediana (rango)	Egreso Mediana (rango)
Leucocitos ($10^9/L$)	1.260 (0.128 – 3.790)	1.625 (0.138-6.560)
Neutrófilos ($10^9/L$)	0.072 (0.001 – 0.500)	0.212 (0.002-3.200)
Linfocitos ($10^9/L$)	0.602 (0.030 - 2.440)	1.002 (0.056-2.630)
Monocitos ($10^9/L$)	0.185 (0 - 1.860)	0.363 (0.003-1.270)
Hemoglobina (g/dL)	9.18 (5.27 -13.2)	9.41 (6.11-13.4)
Plaquetas ($10^9/L$)	61.5 (6.97–579)	112.5 (11.6–570)



Días	0	2	5	26	30
Reingresos	0	1	1	1	0
En riesgo	36	36	35	34	33

Figura 1. Reingreso de pacientes en los primeros 30 días a partir de su fecha de egreso del hospital



Días	0	8	30
Reingresos	0	1	0
En riesgo	36	36	35

Figura 2. Mortalidad dentro de los primeros 30 días después del egreso

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

La neutropenia secundaria a quimioterapia es un efecto adverso frecuente en pacientes con diagnóstico de cáncer, debido al alto riesgo que tienen de complicaciones infecciosas, la morbilidad y mortalidad asociada, se recomienda de forma estandar el internamiento, tratamiento con antibioticos intravenosos de amplio espectro y egreso hospitalario hasta la recuperación de la cifra de neutrofilos por arriba de 500 cel/mm³ (15)(16). Sin embargo existe un grupo de pacientes donde la causa de fiebre durante la neutropenia es menos grave y se pueden beneficiar de un internamiento menos prolongado. Se han descrito diferentes estrategias selectivas para niños con bajo riesgo de una infección bacteriana invasiva como terapia antimicrobiana oral, manejo ambulatorio y alta temprana (17).

Santolaya y col. describieron las variables clínicas (hipotensión, recaída de leucemia, menos de 7 días de la ultima quimioterapia) y de laboratorio (proteína C reactiva, recuento de plaquetas menor a 50 mil) que identifican al

paciente con bajo riesgo de presentar una infección bacteriana invasiva a través de un modelo de predicción de riesgo, con una sensibilidad de 92% y especificidad de 76% (8), que les permitio realizar un estudio prospectivo, multicentrico y aleatorizado de 149 episodios de fiebre y neutropenia, en pacientes menores de 18 años que eran asignados en dos grupos para recibir tratamiento ambulatorio (78) u hospitalizado (71) hasta la resolución del episodio, demostrando que los niños de bajo riesgo pueden ser tratados como pacientes ambulatorios y tiene un resultado comparable a los pacientes hospitalizados. Es una de las primeras publicaciones donde se describe el alta temprana definida como internamiento menor a una mediana de 5 días. Además de describir el seguimiento de este grupo de pacientes de forma ambulatoria.

Los pacientes pediatricos que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital Universitario, con el diagnóstico de fiebre y neutropenia tuvieron un abordaje inicial similar a el estudio de Santolaya: historia clínica, exploración física, laboratorios (BH, PB, hemocultivo periférico, central, EGO, radiografia de tórax, urocultivo) y la identificación de un foco que fue posible en 21 de los 36 episodios documentados que representa el 58%, similar a lo publicado en este grupo de pacientes que es alrededor del 50% (8). La mediana de días de internamiento por evento fue de 5 días, con un rango de 3 a 8 días, descrito anteriormente como alta temprana (15). La elección de los antibioticos empíricos estuvo basada en la epidemiología local y la disponibilidad rápida del antibiótico, además de estar descritos como medicamentos de primera elección en este padecimiento(16), siendo imipenem como monoterapia en 21 episodios

(58) y agregando, en aquellos pacientes con indicación, vancomicina. Al egreso los pacientes continuaban con ciprofloxacino y amoxicilina con ácido clavulánico (14), hasta obtener una recuperación de neutrófilos $> 500 \text{ cel/mm}^3$, diferente de lo publicado por Santolaya y col (17) los antibióticos empíricos utilizados eran ceftriaxona y teicoplanina durante el internamiento y dados de alta con cefuroxima. Se registró un aislamiento mucho menor 2 hemocultivos (6%) y 2 urocultivos (6%) a lo descrito en otras cohortes que es alrededor del 20% (18) (19). Un seguimiento diario por la consulta externa, con la toma de BH únicamente, hasta la recuperación de la cifra de neutrófilos. Actualmente no existen criterios uniformes para la identificación del paciente de bajo riesgo que cursa con neutropenia febril, algunos autores utilizan principalmente parámetros clínicos (infección focal y fiebre) y otros incorporan parámetros de laboratorio (PCR, plaquetas) (15). Se definieron una serie de criterios que eran indispensables para poder egresar al paciente de forma segura: 72 horas afebril, hemocultivo preliminar negativo, así como evidencia de recuperación hematológica en 2 biometrias diferentes consecutivas, vía enteral preservada, sin requerimientos transfusionales, basados en los criterios descritos por Paganini et al. and Shenep et al. que definían al paciente de bajo riesgo para una IBI ausencia de comorbilidad severa, hemocultivos negativos, control de la infección local, buen estado clínico y afebril durante 24 horas (20) (21) (22). Se documentaron 3 reingresos (8.3%) en los siguientes 30 días al alta, menor a lo reportado anteriormente, del 10% y 21% (8) (14). Con una mortalidad de 2.7% (1 paciente) que ingresó por dolor abdominal a las 48 horas del alta, por una apendicitis perforada documentada hasta el día 5 de su segundo internamiento.

Dentro de las variables que compartían estos 3 pacientes a su egreso, podemos considerar que 2 tenían menos de 100 neutrófilos y 3 menos de 50 mil plaquetas, considerado como uno de los criterios para catalogar a un paciente de alto riesgo y que conocemos que el tener 1 de los 5 criterios descritos por Santolaya representa un riesgo del 17% para tener una IBI, encontrando una debilidad de nuestro estudio ya que no fueron considerados para catalogar a los pacientes.

El 92% de nuestros pacientes se benefició de un alta temprana, con antibióticos via oral y seguimiento por la consulta externa, sin la necesidad de cumplir con una cifra de neutrófilos para su egreso seguro, sino con una serie de criterios que disminuyen la probabilidad de un reingreso, comparable a lo publicado por Paganini et al (20).

En nuestro centro surge como una necesidad el alta temprana en este grupo de pacientes, debido a que el área de internamiento es de pediatría general y contamos solo con 13 camas que se comparaten con todas las especialidades de pediatría, siendo importante evaluar si la practica era segura para nuestros pacientes y comparable con lo publicado por otros centros, creemos que son muchos los hospitales en nuestro país que se encuentran en la misma situación que nosotros y se podrian beneficiar la ocupación innecesaria de camas de hospital, aumento de la resistencia bacteriana, menor calidad de vida y mayores costos por la sistencia sanitaria.

CAPITULO VIII

CONCLUSIÓN

Durante el presente estudio puede observarse que los pacientes con malignidades hematológicas en tratamiento con quimioterapia que se ingresan a cuidado hospitalario con diagnóstico de fiebre y neutropenia y que presentan una respuesta rápida a tratamiento antibiótico empírico pueden egresarse a pesar de no haber logrado una recuperación hematológica completa, teniendo estas bajas tasas de reingreso 8% y mortalidad 2% durante el periodo de 30 días subsecuente a su egreso comparable a lo publicado internacioanlmente.

CAPITULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. Ward E, Desantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and Adolescent Cancer Statistics , 2014. *Ca Cancer J Clin.* 2014;64(2):83–103.
2. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet.* 2004;364(9451):2097–105.
3. Kroll ME, Stiller CA, Richards S, Mitchell C, Carpenter LM. Evidence for under-diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia in poorer communities within Great Britain. *Br J Cancer [Internet].* 2012;106(9):1556–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.102>
4. Gilmore JH. *NIH Public Access.* North. 2008;29(10):1883–9.
5. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Viscoli C, Gyssens IC, et al. *St or ti rra ta Fo un da tio n rra ta St or ti Fo un da tio n.*

Haematologica [Internet]. 2013;98(12). Available from:

<http://www.haematologica.org/content/98/12/1826.full.pdf+html>

6. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4427–38.
7. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21(SUPPL. 5):252–6.
8. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofre J, Enriquez N, O’Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol*. 2001;19(14):3415–21.
9. Phillips R, Hancock B, Graham J, Bromham N, Jin H, Berendse S. Prevention and management of neutropenic sepsis in patients with cancer: summary of NICE guidance. *Bmj*. 2012;345(sep19 1):e5368–e5368.
10. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4).
11. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*.

2003;326(7399):1111.

12. Manji A, Lehrnbecher T, Dupuis LL, Beyene J, Sung L. A systematic review and meta-analysis of anti-pseudomonal penicillins and carbapenems in pediatric febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2012;20(10):2295–304.
13. Teuffel O, Ethier MC, Alibhai SMH, Beyene J, Sung L. Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2011;22(11):2358–65.
14. Brack E, Bodmer N, Simon A, Leibundgut K, Kühne T, Niggli FK, et al. First-day step-down to oral outpatient treatment versus continued standard treatment in children with cancer and low-risk fever in neutropenia. A randomized controlled trial within the multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Blood Cancer [Internet]*. 2012 Sep;59(3):423–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271702>
15. Loeffen EAH, te Poele EM, Tissing WJE, Boezen HM, de Bont ESJM. Very early discharge versus early discharge versus non-early discharge in children with cancer and febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(2).
16. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2002;34(6):730–51. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/339215>
17. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Cumsille MA, et

- al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3784–9.
18. Hodgson-Viden H, Grundy PE, Robinson JL. Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *BMC Pediatr*. 2005;5:1–6.
19. Nijhuis CO, Kamps WA, Daenen SMG, Gietema JA, van der Graaf WTA, Groen HJM, et al. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7437–44.
20. Paganini H, Gómez S, Ruvinsky S, Zubizarreta P, Latella A, Fraquelli L, et al. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: A single-center, randomized, controlled trial in Argentina. *Cancer*. 2003;97(7):1775–80.
21. Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, Hetherington S V., Hudson MM, Hughes WT, et al. Oral Cefixime Is Similar to Continued Intravenous Antibiotics in the Empirical Treatment of Febrile Neutropenic Children with Cancer. *Clin Infect Dis*. 2001;32(1):36–43.
22. Ahmed N, El-Mahallawy HA, Ahmed IA, Nassif S, El-Beshlawy A, El-Haddad A. Early hospital discharge versus continued hospitalization in febrile pediatric cancer patients with prolonged neutropenia: A randomized, prospective study. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Nov;49(6):786–92.

CAPITULO X

Resumen autobiografico

YAJAIRA VALENTINE JIMÉNEZ ANTOLINEZ

CANDIDATA PARA EL GRADO DE ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGÍA
PEDIÁTRICA

Tesis: ALTA TEMPRANA EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA DESPUÉS DE EPISODIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía

Datos Personales: Nacida en Guadalajara, Jalisco el 19 de noviembre de 1985,
hija del Sr. Francisco Javier Jiménez Aguilar y la Sra. Luz Stella Antolinez
Cairazco

Educación: Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado
obtenido Médico Cirujano y Partero en el 2010.
Graduada de la especialidad de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José
Eleuterio González” en el 2015.

Experiencia Profesional: Residente de la especialidad de Hematología
Pediátrica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”