

Comportamiento de un modelo de predicción de infección bacteriana invasiva en niños con cáncer, neutropenia y fiebre

Maira Lizeth Hinestroza-Palomino^{1,*}, María Juliana Peralta-Vera¹, Javier Orlando Contreras-Ortiz¹, Carlos Garcés-Samudio¹, Claudia Beltrán-Arroyave¹

Resumen

Objetivo: Describir el comportamiento de un modelo de predicción de infección bacteriana invasiva en niños con cáncer que cursan con neutropenia y fiebre, atendidos en el Hospital Infantil San Vicente Fundación (HISVF), en el año 2017. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo, de corte transversal y de período, que incluyó pacientes menores de 14 años con diagnóstico de algún tipo de cáncer que ingresaron al HISVF entre enero y diciembre de 2017, con diagnóstico de neutropenia y cuadro febril.

Resultados: Se encontraron 99 episodios en 44 pacientes con NF. Al analizar la muestra según el grupo de riesgo estratificado y el desenlace aislamiento microbiológico o muerte, se encontraron diferencias entre los dos grupos. Estas diferencias muestran una mayor mortalidad y frecuencia de infección bacteriana invasiva en los pacientes clasificados como de alto riesgo.

Discusión: La aplicación de estos criterios puede ser usada para un mejor direccionamiento del enfoque terapéutico incluyendo: el uso racional de antibióticos y un alta temprana o un seguimiento ambulatorio.

Palabras clave: Fiebre, neutropenia, cáncer, niño, comportamiento, escala.

Performance of a predictive model for invasive bacterial infection, in children with cancer, neutropenia and fever

Abstract

Objective: To describe the behavior of a predictor model of invasive bacterial infection in children with neutropenia and fever in Hospital Infantil San Vicente Fundación (HISVF by its name in Spanish), throughout the year of 2017.

Material and method: Descriptive, cross-sectional study, which included patients under 14 years of age with a diagnosis of some type of cancer that attended HISVF in the period of time from January to December in 2017, with a diagnosis of neutropenia and fever.

Results: 99 episodes were found in 44 patients diagnosed with neutropenia and fever. According to the stratified risk group and the outcome of microbiological isolation or death, differences were found between the two groups.

Discussion: The application of these criteria can be used to improve therapeutic approach and impact in rational use of antibiotics and early discharge.

Key words: Fever, neutropenia, cancer, child, behavior, scale.

Introducción

La neutropenia y fiebre (NF) o neutropenia febril es una complicación común en el tratamiento de los niños con cáncer; ocurre en el 10 al 50% de los pacientes con tumores sólidos y en más del 80% de los que tienen tumores hematológicos, secundario a la inmunosupresión por la enfermedad de base o por los medicamentos quimioterapéuticos^{1,2}. Constituye la segunda causa de ingreso hospitalario en pacientes de on-

cología pediátrica después de las admisiones para quimioterapia, con impacto en la morbi-mortalidad y aumento del tiempo de hospitalización y el uso de antibióticos¹⁻⁶.

La Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE), en consenso, definió neutropenia como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 células/mm³, o < 1.000 células/mm³ cuando se predice una caída a una cifra < 500 células/mm³ en las 24-48 horas siguientes. Un RAN < 100 células/mm³ es considerado como neutropenia profunda¹.

1. Universidad de Antioquia. Antioquia, Medellín, Colombia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mahipediatria@gmail.com

Departamento de Pediatría Universidad de Antioquia, Hospital Infantil San Vicente Fundación, Calle 64 #51D-154. Medellín, 050010. Teléfono: 3147722740

Recibido: 14/07/2019; Actualizado: 06/11/2019; Aceptado: 06/11/2019

Cómo citar este artículo: M.L. Hinestroza-Palomino, *et al.* Comportamiento de un modelo de predicción de infección bacteriana invasiva en niños con cáncer, neutropenia y fiebre. *Infectio* 2020; 24(2):71-75

En los niños con cáncer que cursan con neutropenia y fiebre la infección bacteriana es la complicación más frecuente (20-30%)^{1,6}, seguida de las infecciones virales. Las infecciones fúngicas ocurren más tardíamente, y se sospechan cuando el paciente permanece con neutropenia profunda y fiebre después de 72 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado^{1,5,7}.

El abordaje del paciente con NF incluye hospitalización inmediata, antibióticos empíricos intravenosos de amplio espectro y estrecha supervisión clínica, con la consecuente aparición de resistencia antimicrobiana, complicaciones intrahospitalarias (disfunción de catéter, infección asociada al cuidado de la salud), deterioro de la calidad de la vida familiar y mayores costos médicos^{1,4,5,8}.

La evaluación clínica al ingreso es crítica para categorizar el riesgo de infección bacteriana invasiva (IBI), sepsis y/o mortalidad (alto o bajo), detectar posibles focos de infección, y etiología probable^{1,4,5,9}. Santolaya y cols¹⁰, proponen una escala que diferencia los pacientes con alto riesgo de infección bacteriana invasiva de los pacientes con riesgo bajo, usando 5 variables (Tabla 1). El rendimiento de este modelo fue: una sensibilidad de 92%, especificidad 76%, y valores predictivos positivo de 82% y negativo de 90%, respectivamente. Basándose en estos criterios, la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica propuso un enfoque terapéutico más preciso, al cual se agregaban otros 8 criterios que permitirían incluso definir el alta temprana y la atención ambulatoria en algunos pacientes (tabla 2)¹.

En nuestra población no se ha descrito el comportamiento de los criterios propuestos por Santolaya¹⁰, por lo que a todos los pacientes con cáncer que cursan con NF, independientemente de la clasificación de riesgo, se les inicia un abordaje agresivo que incluye hospitalización e inicio de antibioticoterapia de amplio espectro.

Tabla 1. Factores de alto riesgo de infección bacteriana invasora, sepsis y/o mortalidad en niños con cáncer, neutropenia y fiebre - Santolaya

Orden de importancia	Variable	Riesgo de IBI
1	Nivel de proteína C reactiva (PCR) > 90 mg/L	RR= 4.2; IC 95%, 3.6–4.8)
2	Presencia de hipotensión	RR, 2.7; IC 95%, 2.3–3.2
3	Recaída de leucemia (Cáncer de base)	RR, 1.8; IC del 95%, 1.7–2.3
4	Plaquetas < 50,000 plaquetas/mm ³	RR, 1.7; IC del 95%, 1.4–2.2
5	Quimioterapia < 7 días del ingreso	RR, 1.3; IC 95%, 1.1–1.6

IBI: infección bacteriana invasiva

Tomado de: Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Enríquez N, et al. Prospective Evaluation of a Model of Prediction of Invasive Bacterial Infection Risk among Children with Cancer, Fever, and Neutropenia. Clin Infect Dis. 2002;35(6):678–83.

Tabla 2. Otros factores de alto riesgo descritos en la literatura

Edad > 12 años
Predicción de duración de la neutropenia > 7 días
Fiebre > 39°C
Compromiso respiratorio y/o intestinal
Comorbilidad asociada
RAN ≤ 100 cels/mm ³
RAM ≤ 100 cel/mm ³
Interleuquina 8 > 300 pg/ml

Tomado de: Paganini H, Santolaya de P ME, Álvarez M, Araña Rosainz M de J, Arteaga Bonilla R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev Chil infectología [Internet]. marzo de 2011;28(Supl 1):10–38.

El objetivo de este estudio fue aplicar de forma retrospectiva la escala de clasificación de riesgo validada por Santolaya y cols (tabla 1) y describir el comportamiento de esta en cuanto a la estratificación del riesgo de los pacientes con cáncer que cursan con NF.

Materiales y método

Diseño del estudio, población y recolección de datos

Estudio descriptivo, de corte transversal y de período. Se incluyeron los pacientes menores de 14 años con diagnóstico de cáncer, que ingresaron con diagnóstico CIE-10 de agranulocitosis (D70X) y cuadro clínico febril, al HISVF, entre el 1° de enero y el 31 de diciembre del 2017. Se definió neutropenia como un conteo de neutrófilos menor a 500 células/mm³, o menor a 1000 células/mm³ con tendencia a disminuir en las próximas 48 horas, y fiebre como una medición de temperatura axilar ≥ 38.5°C o dos mediciones ≥ 38°C con una separación entre ambas mediciones, de al menos una hora. Se excluyeron pacientes con datos incompletos y pacientes con neutropenia febril secundaria a otras entidades (neutropenias congénitas, freno medular, síndrome hemofagocítico, anemias aplásicas, etc).

Previa aprobación por el Comité de Ética del Hospital Universitario San Vicente Fundación (acta N° 17-2017 del 15 de septiembre del 2017), se revisaron los registros de historia clínica, y se utilizó un instrumento para recolección de los datos utilizado en una tesis de grado previa realizada por Roperó y cols¹¹.

Se recolectó información sobre datos demográficos (edad, sexo y procedencia), y datos del diagnóstico oncológico (tipo de cáncer, si recibía terapia inmunosupresora, factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos [GM-CSF] profiláctico, tiempo entre última quimioterapia y episodio de NF). Sobre el episodio de neutropenia y fiebre se recolectó información de la condición clínica al ingreso o inicio del episodio, los resultados de laboratorio al ingreso o inicio del

episodio (neutrófilos, monocitos, proteína C reactiva, hemocultivos aerobios, urocultivo, coprocultivo, aislamiento viral, radiografía de tórax o TAC de tórax de alta resolución [TACAR]), el tratamiento administrado (tiempo entre el ingreso y el inicio de antibióticos, uso de antibióticos de primera y/o segunda línea, cambio de tratamiento antimicrobiano y motivo del cambio, utilización de antifúngicos o antivirales, necesidad de GM-CSF terapéutico), y hallazgos clínicos (foco de infección, duración de la neutropenia, duración de la fiebre, duración de la neutropenia y fiebre, duración de la hospitalización, y datos del fallecimiento en los casos que se presentó). El criterio de hipotensión se asumió con la clasificación clínica que la historia reportó de estas tres condiciones: estable, SIRS y choque séptico; asumiendo que la hipotensión está incluida en la definición de SIRS y choque séptico.

Análisis de los datos

Se realizó el análisis de los datos en el software estadístico SPSS versión 25. Se identificaron las variables con pérdida de los datos y su proporción, aquellas variables cualitativas con pérdidas superiores al 20% se excluyeron del reporte y en las variables cuantitativas se reportaron las pérdidas, excluyéndolas de los cálculos.

Se creó la variable de cumplimiento de los criterios Santolaya (tabla 1) para cumplir el objetivo de discriminar por nivel de riesgo, alto riesgo: un solo criterio si este es hipotensión, PCR >90 mg/L o recaída de leucemia o tener más de 2 criterios. Y bajo riesgo: ningún criterio o uno cuando este era recuento de plaquetas <50.000 o quimioterapia < 7 días del ingreso¹⁰.

Las variables cuantitativas se reportaron como frecuencias y proporciones y en las variables cuantitativas se evaluó si su comportamiento de distribución era normal con criterios gráficos y la prueba de Kolmogorov - Smirnov, si era normal, se usó la media y la desviación estándar, si no tenían distribución normal se usó la mediana y su intervalo intercuartílico.

Finalmente se comparó el comportamiento del desenlace microbiológico y muerte en los dos grupos (alto y bajo riesgo).

Resultados

En el 2017 se encontraron 99 episodios con diagnóstico de NF, correspondientes a 44 pacientes. La demografía y las características clínicas de la muestra se exponen en las Tablas 3 y 4.

En todos los episodios se ordenaron 2 hemocultivos aerobios al ingreso o identificación del episodio, en 60/99 se ordenó urocultivo, en 16/99 se solicitó panel viral respiratorio, y en 28/99 se solicitó coprocultivo. En todos los episodios se iniciaron antibióticos empíricos, el antibiótico más usado fue piperacilina/tazobactam (85% de los episodios), y se adicionó vancomicina, como parte del tratamiento inicial, en 3 de los episodios.

En el 45.5% de los casos no se encontró foco de la infección, el 10% de los episodios correspondieron a infección del tracto respiratorio superior, 9.1% a colitis neutropénica, 8.1% a neumonía, 7.1% a infección de piel y tejidos blandos, 7.1% a mucositis, 5.1% a gastroenteritis aguda, 2% a bacteriemia, 2% a infección asociada al catéter venoso central, 2% a infección del tracto urinario, 1% a tuberculosis pleural y 1% a bronquiolitis por metapneumovirus.

Al aplicar los criterios según Santolaya fue posible diferenciar dos grupos de riesgo, 74 episodios eran de alto riesgo y 25 de bajo riesgo. En la tabla 5 se describe la frecuencia de aparición de criterios individuales, encontrándose que los reportados con mayor frecuencia fueron quimioterapia <7 días del ingreso y un recuento plaquetario <50.000/mm³.

Al analizar la muestra según el grupo de riesgo estratificado y el desenlace aislamiento microbiológico o muerte, se encontraron diferencias entre los dos grupos. Estas diferencias muestran una mayor mortalidad y frecuencia de infección bacteriana invasiva en los pacientes clasificados como de alto riesgo (tabla 6).

Discusión

El objetivo de este estudio era aplicar de forma retrospectiva la escala de riesgo validada por Santolaya, en una población de niños con cáncer que ingresaron con diagnóstico de neutropenia y fiebre a una institución de cuarto nivel en Medellín, Colombia, y así describir si estos permitían estratificar de manera confiable los pacientes en bajo y alto riesgo.

En el estudio realizado por Suárez Ayala en 2016¹², donde caracterizaron a los pacientes oncológicos con NF en un hospital de la ciudad de Pasto-Colombia, encontraron datos similares a lo encontrado en nuestra población. La clasificación de riesgo de los pacientes fue de alto riesgo en el 100% de los episodios, obtuvieron aislamiento microbiológico en hemocultivos en 23% de los casos, y aislamiento en urocultivo en 1 episodio.

En la investigación realizada por Hurtado, Sánchez, Espinal y Garcés en 2012¹³, realizado en otro centro hospitalario de cuarto nivel de la ciudad de Medellín, encontraron hemocultivos positivos en 22.9% de los episodios, de estos, la mayoría fueron cocos gram positivos, similar a lo encontrado en nuestros episodios. Además, describieron una mortalidad de 6.7%, que está en relación con lo encontrado en nuestro estudio (6%), pero siendo el doble comparado con lo reportado en la literatura, donde es alrededor de 2 a 3%^{1,14,15}.

En nuestra población, fue posible realizar este análisis, diferenciando hasta un 74.7% de pacientes de alto riesgo con una mayor mortalidad y bacteriemia, por lo tanto la aplicación de estos criterios puede ser usada para un mejor direccionamiento del enfoque terapéutico incluyendo: el uso racional de antibióticos y un alta temprana o un seguimiento ambulatorio.

Tabla 3. Datos demográficos y clínicos

Total 99		Frecuencia	Porcentaje %	Perdidos %
Sexo masculino		66	66,7	
Procedencia	Medellín	32	32,3	
	Bajo Cauca Antioqueño	9	9,1	
	Urabá Antioqueño	9	9,1	
	Suroeste Antioqueño	8	8,1	
	Norte Antioqueño	6	6,0	
	Occidente Antioqueño	5	5,1	
	Otros municipios Valle de Aburrá	5	5,1	
	Nordeste Antioqueño	3	3,0	
	Oriente Antioqueño	2	2,0	
	Otros departamentos Colombia	20	20,2	
Tipo de cáncer	Leucemia linfoide aguda	49	49,5	
	Linfoma Burkitt	9	9,1	
	Linfoma Linfoblástico T	9	9,1	
	Retinoblastoma	9	9,1	
	Leucemia mieloide aguda	8	8,1	
	Otros tipos de cáncer	15	15,1	
Recaída	SI	6	6,1	
Condición clínica al ingreso	Estable	64	64,6	
	SIRS*	32	32,3	
	Choque séptico	3	3,0	
Hemocultivo	Negativo	82	82,8	1
	<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	7	7,1	
	Otros [§]	6	6,1	
	<i>Streptococcus viridans</i>	3	3,0	
	<i>S. aureus metilino-sensible</i>	1	1,0	
Urocultivo	Negativo	52	52,5	39,4
	Otros [¶]	6	6,0	
	<i>Escherichia coli</i>	2	2,0	
Aislamiento viral	Negativo	14	14,1	83,8
	<i>Metapneumovirus</i>	1	1,0	
	<i>Influenza tipo I</i>	1	1,0	
Coprocultivo	Negativo	25	25,3	71,7
	<i>Pseudomonas aeruginosa (colonización), Salmonella spp, otros[‡]</i>	3,0	3,0	
Neumonía (Radiografía tórax +)	No	44	44,4	47,5
Neumonía (TACAR tórax +)	No	6	6,1	89,9
Muerte	Si	6	6,0	
Causa de muerte	Bacteriemia, pancitopenia, nefropatía secundaria	1	1,0	
	Choque séptico	3	3,0	
	Falla respiratoria, SDRA ^Δ , edema pulmonar	1	1,0	
	Lisis tumoral, falla renal	1	1,0	

*: SIRS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica).

§: 1 *Enterobacter cloacae*, 1 *Escherichia coli multisensible*, 1 *Klebsiella pneumoniae BLEE+*, 1 *Pseudomonas stutzeri*, 1 *Moraxella nonliquefaciens sensible*.

¶: 1 *Enterococcus faecalis*, 1 *Candida tropicalis*, 2 polimicrobiano, 1 SAMS, 1 *Klebsiella pneumoniae*.

‡: *Balantidium coli*, *Blastocystis hominis*

Δ: SDRA (Síndrome de dificultad respiratoria aguda)

Tabla 4. Datos clínicos

N= 99	Mediana	Percentiles	
		25	75
Edad (meses)	49	34	133
Neutrófilos (cel/mm3)	100	32	355
Monocitos (cel/mm3)	31	0	153
Duración neutropenia febril (días)	2	1	5
Duración neutropenia (días)	7	5	14
Duración de la fiebre (días)	3	1	6
Duración de la hospitalización (días)	10	6	20

Tabla 5. Frecuencia de criterios según Santolaya para la escala de estratificación de riesgo

Criterio Santolaya			
	#	%	Perdidos (%)
Nivel de proteína C reactiva (PCR) > 90 mg/L	42	42.4	
Presencia de hipotensión*	35	35.3	1
Recaída de leucemia (Cáncer de base)	5	5.0	
Plaquetas < 50,000 plaquetas/mm3	52	52.5	
Quimioterapia < 7 días del ingreso	71	71.7	1
Criterios Santolaya alto riesgo**	74	74.7	

*SIRS, choque séptico

**Santolaya alto riesgo: un solo criterio si este es hipotensión, PCR >90 mg/L o recaída de leucemia o tener más de 2 criterios.

Tabla 6. Frecuencia de desenlaces según estratificación de riesgo Santolaya

Criterios Santolaya		
	Bajo riesgo	Alto riesgo
ITEM	n (%)	n (%)
Muerte	0 (0)	6 (8,1)
Bacteriemia	2 (8)	14 (18,9)
Total	25	74

Responsabilidades éticas

Agradecimientos. Agradecemos al Hospital Universitario San Vicente Fundación y a la unidad de investigaciones por permitir el desarrollo esta investigación.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses. La fuente principal de recursos fue la Universidad de Antioquia (investigadores son estudiantes y empleados de la Universidad).

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este artículo no se hicieron experimentos con personas ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran los datos tuvieron un manejo ético y confidencial de la información según las normas constitucionales y legales sobre protección de datos personales (Ley habeas data).

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiación. Ninguna

Bibliografía

- Paganini H, Santolaya de P ME, Álvarez M, Araña Rosaínz M de J, Artega Bonilla R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil infectología* [Internet]. marzo de 2011;28(Supl 1):10–38.
- Klasterky J. Management of Fever in Neutropenic Patients with Different Risks of Complications. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 de julio de 2004;39(5):S32–7.
- Rueda E, Trujillo ML, Díaz LA. La neutropenia severa febril en niños con cáncer: Estudio descriptivo en el Hospital Universitario de Santander. *Rev la Univ Ind Santander Salud* [Internet]. 2010;42:103–11.
- Delebarre M, Garnier N, Macher E, Thebaud E, Mazingue F, Leblond P, et al. Which Variables Are Useful for Predicting Severe Infection in Children With Febrile Neutropenia? *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2015;37(8):e468–74.
- Carolina Jaramillo Arango, Isabel Cristina Valencia Montoya MAAG. Neutropenia febril en pacientes pediátricos: Un enfoque diagnóstico y terapéutico. *Iatreia* [Internet]. 2009;22(3):235–45.
- Miedema KGE, Tissing WJE, Abbink FCH, Ball LM, Michiels EMC, van Vliet MJ, et al. Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients – A national multicentre study. *Eur J Cancer* [Internet]. enero de 2016;53:16–24.
- Neyro S. Estratificación del riesgo y manejo del niño neutropénico febril de bajo riesgo. *Rev Argent Microbiol*. 2014;46(1):41–4.
- Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, Knapp KM, Li C, Okuma J, et al. Risk Prediction in Pediatric Cancer Patients With Fever and Neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. enero de 2010;29(1):53–9.
- Asturias EJ, Corral JE, Quezada J. Evaluation of six risk factors for the development of bacteremia in children with cancer and febrile neutropenia. *Curr Oncol* [Internet]. 2010;17(2):59–63.
- Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Enríquez N, et al. Prospective Evaluation of a Model of Prediction of Invasive Bacterial Infection Risk among Children with Cancer, Fever, and Neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2002;35(6):678–83.
- Ropero Gutiérrez J, Garcés Samudio C, Arango Ferreira C, Sierra Abaunza J. Caracterización clínica y de laboratorio de los pacientes pediátricos con cáncer y neutropenia febril en el Hospital Universitario San Vicente Fundación entre el año 2011 y 2013 [Tesis de grado], Medellín, Universidad de Antioquia, 2013.
- Suárez Ayala DV, Álvarez Venegas M del R, Gómez Urrego JF, Carrasco De Los Rios MM, Burbano Guerrero DC. Caracterización clínica y de laboratorio de pacientes con neutropenia febril en un hospital pediátrico en Pasto-Colombia. *Pediatría (Santiago)* [Internet]. 2016;49(2):48–53.
- Hurtado IC, Sánchez DP, Espinal DA, Garcés C. Evolución clínica y de laboratorio de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer, en un hospital de Colombia, período 2007-2009. *Rev Chil infectología* [Internet]. diciembre de 2012;29(6):672–6.
- Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur A. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;31(February 2008):623–9.
- Mueller EL, Croop J, Carroll AE. Fever and neutropenia hospital discharges in children with cancer: A 2012 update. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2016;33(1):39–48.