



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA

Egreso temprano de pacientes con cáncer, fiebre y  
neutropenia con bajo riesgo de infección sistémica: estudio  
de equivalencia.

**T E S I S**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:  
INFECTOLOGÍA

**Presenta:**

**DRA. MARIANA GIL VELOZ**

**Tutor:**

**Dra. María Guadalupe Miranda Novales**

Colaboradores:

Dr. Roberto Bernaldéz Ríos.  
Dr. Hugo Rivera Márquez  
Dra. Yadira Betanzos Cabrera



MÉXICO, D. F.

FEBRERO



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO:**

**Dr. Fortino Solórzano Santos**

**Presidente**



---

**Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola**

**Secretario**



---

**Dr. Leoncio Peregrino Bejarano**

**Sinodal**



---

**Dr. Guillermo Vázquez Rosales**

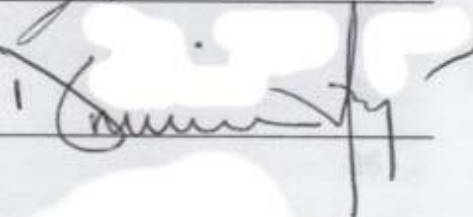
**Sinodal**



---

**Dr. Daniel Octavio Pacheco Rosas**

**Sinodal**



---

**Dra. María Guadalupe Miranda Novales**

**Tutora**



---

## INDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
ANTECEDENTES	6
JUSTIFICACIÓN	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
HIPÓTESIS	13
OBJETIVOS	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
TAMAÑO DE MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	21
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	32
AXEXO 1	33
ANEXO 2	35
ANEXO 3	36
BIBLIOGRAFIA	37

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** Comparar el porcentaje de éxito terapéutico entre los pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia que reciben tratamiento hospitalario con los que reciben tratamiento ambulatorio con egreso temprano (72h) y evaluar la seguridad del tratamiento ambulatorio en los pacientes que se egresan de forma temprana

**DISEÑO:** Quasi-experimental con control histórico.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Se incluyó a todos los pacientes que ingresaron entre enero y diciembre del 2008 con un episodio de fiebre y neutropenia que tuvieran: integridad del tubo digestivo, ausencia de respuesta inflamatoria sistémica, que no tuvieran datos de infección clínica localizada (con excepción de IVRA e IVU), con remisión de la fiebre en las primeras 48 h de estancia, y hemocultivos sin desarrollo microbiológico. Se invito a participar en el estudio a los pacientes con residencia temporal o permanente en la zona conurbana del DF. Previa firma de la carta de consentimiento informado, el paciente egresó y continuó su tratamiento con antibióticos orales: ciprofloxacina si no había foco infeccioso y amoxicilina con ácido clavulánico para pacientes con infección respiratoria aguda. Todos los pacientes fueron evaluados cada 48h en la consulta externa, con seguimiento telefónico diario hasta completar 7 días de tratamiento. Se compararon los resultados de este grupo con un control histórico de las mismas características que recibió el tratamiento piperacilina/tazobactam en el hospital. Éxito del tratamiento se considero si el tratamiento ambulatorio termino sin complicaciones (sobreinfección, comorbilidad, efectos adversos severos o muerte). Recaída se definió como reingreso por fiebre en los siguientes 30 días después del alta.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 78 episodios de fiebre y neutropenia en 64 pacientes, 36 en el grupo de egreso temprano y 42 en el grupo control. Las características generales de los dos grupos fueron similares. Hubo fiebre sin infección clínicamente documentada en 31/36 del grupo de egreso temprano y en 32/42 en el control. Las infecciones documentadas incluyeron: infección de vías respiratorias superiores, infección urinaria, y candidosis oral. La razón de productos cruzados calculada no mostró diferencia significativa en el desenlace de los pacientes egresados de forma temprana al compararlos con aquellos que permanecen hospitalizados (OR 2.31 IC95% 0.16-69.2 p=0.44). El éxito del tratamiento ambulatorio fue del 97%, (35/36), el paciente que presentó falla fue del grupo de egreso temprano pero se determinó que la fiebre fue secundaria a enfermedad subyacente. El porcentaje de efectos adversos fue: 22%, todos fueron leves, los más frecuentes fueron diarrea, náusea, vomito y cefalea, sin diferencia en la distribución entre los que recibieron ciprofloxacina o amoxicilina con ácido clavulánico.

**CONCLUSIONES:** el tratamiento ambulatorio de los pacientes pediátricos con cáncer fiebre y neutropenia de bajo riesgo fue exitoso, los efectos adversos que se presentaron fueron leves por lo que este tratamiento podría ser útil.

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVES:** to compare the frequency of therapeutic success between patients with cancer, fever and neutropenia that receive inpatient treatment and those that receive ambulatory treatment with early discharge (72h), and to evaluate the safety of ambulatory treatment in early discharge patients.

**DESIGN:** Quasi-experimental with historical control.

**PATIENTS AND METHODS:** patients admitted from January to December 2008 with an episode of fever and neutropenia were included if: were able to take oral medication, lack of inflammatory systemic response, absence of localized infection (with exception of upper respiratory acute infection, UTI and cellulitis), with remission of fever in the first 48h of admittance and negative blood cultures. The invitation to participate extended only to patients with permanent or temporary residence in Mexico City and conurbation zone. Previous signing of informed consent form by both parents, patient was discharged and continued the treatment with oral antibiotics: ciprofloxacin for patients with fever of unknown origin and amoxicillin/clavulanate for patients with acute respiratory infections. All patients were evaluated every 48 h in the outpatient clinic, and by telephone call every day until the 7<sup>th</sup> day of treatment. Results of this group were compared with those of the historical control, patients with same characteristics that received parenteral piperacillin/tazobactam. Therapeutic success was achieved if patient completed ambulatory treatment without complications (superinfections, co morbidity, severe adverse effects or death). Relapse was considered if the patient was readmitted to the hospital due to fever in the following 30 days.

**RESULTS:** 78 episodes of fever and neutropenia in 64 patients were included: 36 in the early discharge group and 42 in the control group. Main characteristics of both groups were similar. Fever of unknown origin occurred in 31/36 of patients in the early discharge group and 32/42 of control group. Documented clinical infections were: upper respiratory acute infection, urinary tract infection and oral candidosis. Odds ratio showed no statistical difference between patients with early discharge and those who remained in the hospital to receive treatment (OR 2.31 CI 95% 0.16-69.2 p=0.44). Only one patient in the early discharge group had relapse fever due to progression of cancer. Frequency of adverse effects was 22%, all of them mild: diarrhea, nausea, vomit, cefalea, with no difference between medications, ciprofloxacin and amoxicillin with clavulanate.

**CONCLUSIONS:** ambulatory treatment in pediatric patients with cancer fever and neutropenia whit low risk was effective, adverse effects were mild. This modality of treatment could be useful in selected patients.

## ANTECEDENTES

La neutropenia febril, un síndrome consecuencia de la administración de medicamentos citotóxicos a pacientes con cáncer, fue descrita por primera vez en 1966 por Bodey. El tratamiento estándar para niños con neutropenia febril es la hospitalización para administración de antibióticos de amplio espectro hasta el control del proceso infeccioso<sup>1</sup>. Este tratamiento ha demostrado ser efectivo para prevenir morbilidad grave o la muerte la cual se presenta sólo en el 1% de los casos<sup>2</sup>.

En años recientes se ha intentado identificar a un grupo de pacientes de bajo riesgo que no requieran hospitalización, ya que en más de la mitad de los casos, los pacientes presentan fiebre sin identificación microbiológica y sin foco clínico evidente. Santolaya y cols. realizaron un modelo de predicción para riesgo de enfermedad bacteriana invasiva, en el cual se validaron cinco criterios que identifican al grupo de pacientes de alto riesgo: hipotensión, PCR  $\geq 90$  mg/L, plaquetopenia  $\leq 50,000$  mm<sup>3</sup>, tratamiento con quimioterapia en los 10 días previos o recaída de la enfermedad, este modelo tuvo una sensibilidad de 92%, especificidad de 76%, valor predictivo negativo de 82% y valor predictivo positivo de 90%<sup>3,4</sup>. Porto y cols. identificaron que los factores asociados a complicaciones infecciosas severas son: edad menor a 5 años, uso de catéter venoso central, temperatura corporal mayor de 38.5°C, un intervalo  $< 7$  días después de la aplicación de la quimioterapia, hemoglobina  $< 7$ g/dL, cualquier foco clínico de infección en la primera revisión<sup>5</sup>. Los pacientes que no cumplen con estos criterios se consideran de bajo riesgo para enfermedad bacteriana invasiva o bajo riesgo de infección severa. El objetivo de identificar a este grupo entre los pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia es poder ofrecer la alternativa de tratamiento domiciliario, con una tasa de morbilidad y mortalidad similar al tratamiento convencional. El beneficio de esta modalidad es, desde

luego, económico para la institución, pero también, con relación al paciente y su familia implica mejorar la calidad de vida y mayor bienestar. Algunos autores evaluaron la preferencia entre los padres de pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia, quienes optan por el tratamiento domiciliario <sup>6,7</sup>.

Las definiciones pediátricas de bajo riesgo no se han estandarizado y las publicadas se consideran útiles solo para uso local. La mayoría de los estudios realizados han usado un criterio clínico para clasificar a sus pacientes y definir el grupo elegible para tratamiento ambulatorio. Se descarta desde luego al paciente con enfermedad grave con algún dato de sepsis o choque séptico, deshidratación, sangrado, neumonía o cualquier co-morbilidad importante, los pacientes en inducción a la remisión y mucositis que les impide la ingesta de medicamentos vía enteral. El grupo que no tiene cualquiera de estas condiciones es el considerado de bajo riesgo. Al establecer el manejo ambulatorio la vigilancia del paciente y la administración de los antibióticos queda a cargo de la familia, por lo que solo las familias que demuestren tener compromiso y adherencia para la atención de los niños pueden ser candidatos para recibir esta modalidad de tratamiento, este criterio puede limitar hasta un 8% los pacientes que se benefician de esta medida.<sup>8</sup> En el estudio realizado por Mullen y cols. 66 pacientes fueron elegibles para ingresar al estudio, en el 38% la familia o el oncólogo tratante prefirieron el tratamiento hospitalario, lo que significó que solo el 62% de los pacientes elegibles se pudo recibir el tratamiento ambulatorio.<sup>9</sup>

Los tratamientos ambulatorios que hasta ahora se han evaluado incluyen varias modalidades: Mullen y Aquino realizaron estudios similares, Mullen realizó un ensayo clínico controlado y Aquino una cohorte, el primero con 41 pacientes en 73 episodios de fiebre y neutropenia y el segundo con 45 episodios en 32 pacientes. A todos los pacientes elegibles que ingresaron al estudio se les administró una dosis de ceftazidima intravenosa y fueron observados entre 3 y 16h



y 2 y 23h respectivamente, se aleatorizaron para recibir ciprofloxacina oral o ceftazidima en el primero y en el segundo solo recibieron ciprofloxacina. Fueron evaluados diariamente hasta que estuvieron afebriles por 48h y 24h, la variable de desenlace fue la resolución del episodio en su domicilio, en el estudio de Mullen no hubo diferencia en la incidencia de infección documentada, la falla al tratamiento ambulatorio fue de 20%, el estudio de Aquino mostró 11% de fallas terapéuticas, en ambos estudios no hubo ingresos a terapia intensiva ni muertes<sup>9,10</sup>. Park realizó un estudio similar a los anteriores, pero como tratamiento ambulatorio administró ciprofloxacina y amoxicilina, incluyó 30 episodios de neutropenia y fiebre en 26 pacientes con un 13% de falla terapéutica<sup>11</sup>. Paganini realizó un ensayo clínico controlado, estudió 177 episodios de neutropenia y fiebre, los pacientes se hospitalizaron inicialmente y recibieron ceftriaxona y amikacina, se aleatorizó a los pacientes 24 h después en dos grupos para recibir ciprofloxacina o ceftriaxona, se evaluó a los pacientes cada 24h, la evolución fue favorable en el 95% y 93% de ambos grupos sin diferencia estadísticamente significativa<sup>12</sup>. Santolaya estudio un total de 107 episodios, el 95% de los pacientes ambulatorios y el 94% de los hospitalizados tuvieron evolución favorable sin diferencia significativa en ambos grupos. Este estudio es el único que reporta mortalidad, la cual se presentó en un paciente que recibió tratamiento hospitalario, con diagnóstico de neuroblastoma estadio III y recibió quimioterapia de inducción a la remisión, los hemocultivos iniciales fueron negativos, pero al tercer día se documentó bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa*<sup>6</sup>.

En los estudios en que el egreso se decidió en el servicio de Urgencias, las causas de falla terapéutica fueron: fiebre de más de 3 días y hemocultivos con identificación microbiológica, en menor frecuencia se informa dificultad respiratoria, celulitis perianal, vómito, deterioro de la condición clínica, falta de apego a las indicaciones médicas con omisión de más de dos dosis del medicamento, inestabilidad hemodinámica, reaparición de la fiebre, intolerancia a los medicamentos orales, presencia de alguna infección agregada que requiere

tratamiento hospitalario, o alguna comorbilidad agregada como sangrado de tubo digestivo, o sospecha de recaída de la enfermedad.<sup>9,13-20</sup>

Los efectos adversos se vigilaron en 4 estudios, se presentan del 2 al 30% de los casos, todos son leves y no requieren reingreso hospitalario;<sup>18,19,21,22</sup> solo en 2 estudios comparan un grupo que recibe tratamiento ambulatorio con un grupo con tratamiento hospitalario, la distribución y frecuencia son similares, se compara ceftriaxona con ciprofloxacina, los efectos adversos se reportan en el 2.2% en cada grupo y son: exantema, diarrea y vómito<sup>18</sup>; en el otro estudio se compara cefixima con ceftazidima, los efectos adversos se presentan en 14% y 8% respectivamente y son: diarrea, exantema y aumento transitorio de la creatinina<sup>21</sup>.

De 1997 a 2007 hay 16 estudios publicados en pacientes pediátricos, que incluyen un total de 1392 episodios, la modalidad de tratamiento ambulatorio es distinto en todos, los antibióticos más usados son: ceftriaxona y ciprofloxacina, la mortalidad reportada es del 0% para los pacientes con tratamiento ambulatorio, ningún paciente requirió ingreso a la terapia intensiva. 167/1392 (12%) pacientes requirieron reingreso hospitalario para continuar el tratamiento, se documentó bacteremia en el 4%, y en la mitad de los 167 hubo fiebre sin que se documentara el origen de la misma.<sup>8-23</sup> En nuestro hospital se realizó un estudio piloto donde se evaluó la eficacia de la terapia antimicrobiana empírica con ciprofloxacina vía enteral contra ceftazidima/amikacina intravenosa en pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre con bajo riesgo, ambos tratamientos se administraron de forma hospitalaria hasta la remisión de la fiebre. Los episodios de bajo riesgo se definieron como: ausencia de foco infeccioso, enfermedad hemato-oncológica en remisión, ausencia de datos de sepsis grave o choque séptico así como falla orgánica (respiratoria, renal, cardíaca o hepática). Se incluyeron 27 episodios en 22 pacientes, se aleatorizaron en dos grupos, se consideró fracaso terapéutico la persistencia de la fiebre a más de 72 h de iniciado el tratamiento. La eficacia para

el grupo que recibió ciprofloxacina fue de 80% y para el grupo que recibió amikacina/ceftazidima 71% RR 1.4 (IC95% 0.38 -5.0 p=0.47) <sup>24</sup>.

Se recomienda que cada centro hospitalario que atiende pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia establezca la norma de tratamiento de acuerdo a tipo de población y epidemiología local. La eficacia del tratamiento ambulatorio para estos pacientes es similar, y parece ser una alternativa segura para el niño, por esto decidimos evaluar esta modalidad de tratamiento adaptada a las condiciones de nuestro hospital.

## JUSTIFICACION

En el HP de CMNSXXI el tratamiento recomendado para los pacientes hemato-oncológicos que cursan con un episodio de fiebre y neutropenia, es el inicio de piperacilina/ tazobactam a 300 mg/kg/día I.V. Si el paciente no tiene Infección clínica o microbiológicamente documentada, el tratamiento se mantiene hasta completar 5 días sin fiebre. Para los pacientes con tumores sólidos que reciben factor estimulante de colonias de granulocitos (filgastrim) y recuperan neutrófilos el tratamiento continúa hasta que permanecen 48h afebriles.

Con esta modalidad de tratamiento el porcentaje de falla terapéutica (persistencia de la fiebre) registrado de 2005 a 2007 fue del 8.8%. Durante 18 meses, ingresaron 150 pacientes con un episodio de fiebre y neutropenia, de ellos 60 cumplían con los criterios para egreso temprano <sup>25</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

De acuerdo a los datos registrados en el hospital, hasta un 40% de los pacientes que ingresan con cáncer, fiebre y neutropenia son candidatos potenciales a recibir tratamiento ambulatorio. Es necesario evaluar la respuesta a esta modalidad en comparación con el tratamiento habitual, por lo que nos planteamos las siguientes preguntas:

1. ¿Es similar el éxito terapéutico en pacientes con cáncer que cursan con un episodio de neutropenia y fiebre de bajo riesgo con egreso temprano en comparación con los que reciben el tratamiento habitual?
2. ¿Es seguro el tratamiento ambulatorio de pacientes con un episodio de neutropenia y fiebre que se egresan de forma temprana?

## **HIPOTESIS**

1. El éxito terapéutico entre los pacientes pediátricos con cáncer fiebre y neutropenia que continúan su tratamiento ambulatorio será al menos de 88%, al compararlo con el tratamiento intravenoso habitual donde el éxito terapéutico es del 91%. Con ello podremos concluir equivalencia entre ambas modalidades de tratamiento.
2. Los pacientes con cáncer que cursan con un episodio de fiebre y neutropenia que se egresan de forma temprana terminan su tratamiento de forma segura (sin complicaciones).

## **OBJETIVOS**

1. Comparar el éxito terapéutico entre los pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia que reciben tratamiento habitual (control histórico) con los que reciben tratamiento ambulatorio con egreso temprano (72h).
2. Evaluar la seguridad del tratamiento ambulatorio de pacientes con un episodio de neutropenia y fiebre que se egresan de forma temprana.

## **MATERIAL Y METODOS**

DISEÑO: Quasi-experimental con control histórico.

LUGAR DONDE SE REALIZARA EN ESTUDIO: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Siglo XXI. IMSS.

UNIVERSO DEL ESTUDIO: Pacientes hemato-oncológicos atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría, de enero a diciembre de 2008.

El estudio fue autorizado por el Comité Local de Investigación con el número: R-2008-3603-5

Población de estudio: pacientes que cursaron con un episodio de fiebre y neutropenia de bajo riesgo. Definición de bajo riesgo: paciente sin evidencia clínica (excepto infección de vías aéreas superiores, infección de vías urinarias baja, celulitis), ni microbiológica de infección, que presentaron remisión de la fiebre en las primeras 48h de iniciado el tratamiento empírico, y sin comorbilidad.

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes de 1 mes a 16 años 11 meses con cáncer
  - Que ingresaron para recibir tratamiento parenteral.
  - Integridad del tubo digestivo para ingerir medicamentos por esta vía.
  - Con hemocultivos sin desarrollo microbiológico a las 48h.
  - Fiebre remitida en las primeras 48h del ingreso.
  - Cuyos padres acepten la modalidad de tratamiento domiciliaria.
  - Que residan menos de 60 km del hospital (zona conurbana).
  - Que cuenten con teléfono celular y/o local.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que presentaron comorbilidad (anemia, plaquetopenia grave, desequilibrio hidroelectrolítico e insuficiencia renal).



2. Pacientes con más de 5 días hospitalizados que desarrollaron un episodio de fiebre y neutropenia.
3. Pacientes con datos de respuesta inflamatoria sistémica.
4. Pacientes con infección localizada (a excepción de vías aéreas superiores, infección de vías urinarias baja).
5. Pacientes con diagnóstico de anemia aplásica
6. Pacientes en protocolo de trasplante de médula ósea
7. Pacientes que presentaron un episodio de neutropenia y fiebre en los 14 días previos al actual.
8. Pacientes con neutropenia de más de 10 días
9. Pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que reciben quimioterapia de inducción a la remisión o consolidación.
10. Pacientes que reciben quimioterapia paliativa.
11. Pacientes que presentan el primer episodio de neutropenia y fiebre desde el inicio del tratamiento citotóxico.
12. Pacientes con antecedente de alergia a amoxicilina con ácido clavulánico o ciprofloxacina

#### Criterios de eliminación

1. Pacientes en los que se presenten desviaciones al tratamiento establecido.
2. Pacientes con más de 1000 neutrófilos absolutos al momento de la evaluación para egreso.

#### GRUPO CONTROL

El grupo control se obtuvo de dos estudios previos, realizados de 2005 a 2007. Se emplearon los mismos criterios para la inclusión y exclusión para seleccionar al grupo de bajo riesgo, se recabaron los datos de las bases de datos correspondientes que registraron las mismas variables a excepción de los efectos adversos que no fueron registrados<sup>25</sup>.

## DEFINICION DE VARIABLES

### UNIVERSALES

1. Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el ingreso al estudio expresado en meses

Cuantitativa discontinua

2. Género: Condición biológica que define al ser humano en hombre o mujer evaluado por su aspecto externo.

Cualitativa nominal: Hombre o mujer

3. Fiebre: Medición de temperatura corporal con medición axilar  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  o un registro sostenido  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  por más de una hora<sup>26</sup>

Cuantitativa continua.

4. Neutropenia grave: Cuenta de neutrófilos  $\leq 500$  células/ $\text{mm}^3$  en sangre periférica al momento del ingreso o bien  $\leq 1000$  células/ $\text{mm}^3$  y que de manera anticipada se esperara un descenso a  $\leq 500$  neutrófilos/ $\text{mm}^3$  en los siete días siguientes<sup>26</sup>.

Cualitativa nominal dicotómica

5. Comorbilidad:

- **Plaquetopenia grave** : Cuenta plaquetaria menor a  $20,000/\text{mm}^3$
- **Anemia**: Cifra de hemoglobina sérica menor a 8 g/dl
- **Sangrado**: Evidencia de sangre en cualquier sitio de tubo digestivo, aparato respiratorio o piel que condicione alteración sistémica y que requiera tratamiento hospitalario
- **Desequilibrio electrolítico**: Alteración de sodio, potasio, magnesio, calcio fosforo o bicarbonato que requiera corrección intravenosa

- **Insuficiencia renal:** paciente que tenga una función renal con menos del 50% de lo esperado para su edad.

Cualitativa nominal dicotómica

6. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis grave, choque séptico o disfunción orgánica múltiple: definidas según el consenso Internacional de sepsis pediátrica<sup>27</sup>

Cualitativa nominal dicotómica

7. Efectos secundarios: Paciente que presentó alteraciones gastrointestinales (gastritis, pancreatitis, diarrea, náusea, vómito), lesiones dérmicas, anafilaxia, cefalea, alteraciones renales, entre otras.

Cualitativa nominal dicotómica.

## **CONFUSORAS**

1. Padres con falta de apego al tratamiento: Padres con antecedente de no dar el tratamiento a sus hijos en la forma indicada por el personal medico.

Cualitativa nominal dicotómica

2. Tipo de neoplasia: Tipo de cáncer del paciente, tumores sólidos o de estirpe linfoide.

Cualitativa nominal dicotómica

3. Sobreinfección: Infección diferente a la inicial y que se presentó durante el transcurso del tratamiento o bien dentro de los siguientes 7 días de haberse concluido

Cualitativa nominal

4. Administración de factor estimulante de colonias. Pacientes que por su tipo de neoplasia (sólida) fueron candidatos a recibir estimulante de colonias granulocíticas.

Cualitativa nominal dicotómica

## **INDEPENDIENTE**

### Tipo de tratamiento.

Cualitativa nominal.

- a. Tratamiento experimental (ambulatorio): Ciprofloxacina a dosis de 40mg/k/día o bien 750 mg VO cada 12h, de acuerdo al peso. En caso de infección en VAS (sinusitis, otitis, faringitis) amoxicilina/clavulanato 80mg/k/d, o bien 1g cada 8 h. por 7 días.
- b. Tratamiento habitual: Piperacilina/tazobactam a dosis de 300mg/k/día cada 8h hasta completar 5 días sin fiebre

## **DEPENDIENTES**

Variable Principal: Éxito del tratamiento

- a. Tratamiento experimental: Completar el tratamiento ambulatorio sin complicaciones (reinicio de la fiebre, sobreinfección, recaída, efectos adversos severos)
- b. Tratamiento habitual: Remisión de la fiebre en las primeras 72h del inicio del tratamiento.

Variables Secundarias:

- Recaída: episodio de fiebre y neutropenia en los siguientes 30 días del episodio previo o antes de administrar el siguiente ciclo de quimioterapia.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica

- Seguridad: resolución del episodio sin comorbilidad, sobreinfección, efectos secundarios severos o muerte asociados al uso de los fármacos empleados.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

De acuerdo a la fórmula para estudios de equivalencia, esperando una respuesta al tratamiento estándar de 0.91 y al tratamiento nuevo de 0.88, con una diferencia de hipótesis de 0.19, un poder de 80%, alfa de 0.05, y beta de 0.20, se estimó reunir un total de 45 pacientes para cada grupo.<sup>28,29</sup>

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se elaboró una base de datos en el programa SPSS versión 12.0 Para la comparación de variables cualitativas (sexo, grupos etarios, diagnóstico, infección localizada, uso de FECG, duración de la fiebre en rangos) se aplicó chi- cuadrada. Para la comparación de variables cuantitativas (edad, episodios de NF, días post-quimioterapia, cantidad de neutrófilos, monocitos y plaquetas al ingreso, días de uso de FECG) se usó U de Mann Whitney ya que la distribución fue no normal para todas las variables. Se calculo Razón de Momios para la variable de desenlace comparando el número de fallas en cada grupo. Para el objetivo 2 se utilizó estadística descriptiva.

## **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

### **EVALUACION INICIAL**

Los pacientes que se presentaron al servicio de admisión continua con episodio de fiebre y neutropenia fueron evaluados de forma habitual (toma de BH y hemocultivos), se inició el esquema antibiótico empírico (piperacilina/tazobactam). Los pacientes fueron evaluados por el investigador en las primeras 24h del ingreso en búsqueda de foco infeccioso y datos de descompensación hemodinámica, respiratoria o metabólica mediante una exploración física completa y toma de signos vitales.

Se revisaron los frotos de los hemocultivos periféricos a las 24 h del ingreso; a las 48 y 72 h se revisaron el crecimiento en cajas de agar chocolate.

La evaluación clínica se repitió cada 24 h; cuando la fiebre remitió en las primeras 48 h y el paciente tenía 24h afebril se solicitó la firma del consentimiento informado (anexo 1). El egreso se decidió en conjunto con su médico tratante.

### **SEGUIMIENTO**

Se capacitó a los padres en la toma de la temperatura axilar, se les entregó un diario del paciente (anexo 2) donde registraron temperatura axilar cada 8 h, ingesta del medicamento y presencia de efectos adversos. El investigador se comunicó con los padres vía telefónica cada 24 h para preguntar sobre la ingesta del medicamento, presencia de efectos adversos o reaparición de la fiebre; el teléfono del investigador fue proporcionado a los padres para comunicar cualquier eventualidad. Posterior al egreso, se evaluó a los pacientes en la consulta externa, se otorgaron 2 o 3 consultas en los siguientes 7 días, en esta evaluación se realizó exploración física completa, y se interrogó a los padres sobre la aparición de efectos adversos o fiebre, se revisó el diario del paciente para verificar el registro. A los 7 días de tratamiento antibiótico oral fueron dados de alta del estudio.

## EVALUACION DE EFECTOS SECUNDARIOS

Se solicitó a los padres que se registra la presencia de cualquier síntoma que pudiera atribuirse al uso de los medicamentos como: cefalea, náusea, vómito, diarrea, exantema o urticaria.

## ASPECTOS ETICOS.

Se siguieron las recomendaciones de la Ley General de Salud del título quinto correspondiente a investigación en salud. El estudio se consideró categoría III (investigación con riesgo mayor al mínimo) por incluir una maniobra terapéutica que no se ha utilizado previamente en los pacientes del hospital. Previa autorización del estudio se solicitó consentimiento informado a los padres de los pacientes candidatos a entrar en la investigación. Todos los padres aceptaron el ingreso al estudio. A los pacientes mayores de 6 años se les invitó a participar en el estudio mediante una carta de asentimiento. (anexo 3)

De acuerdo a las normas internacionales, se establece que todos los menores de edad que participan en los estudios de investigación deben aprobar su participación mediante un documento informativo.

## RECURSOS HUMANOS, MATERIAL Y FINANCIERO

La evaluación de pacientes se realizó por la tesista con supervisión de la tutora. Los estudios de laboratorio y microbiológicos que se realizaron forman parte del protocolo de atención a este grupo de pacientes por lo que no implicó insumos adicionales. Los gastos de impresión, llamadas telefónicas y termómetros fueron absorbidos por los investigadores.

## RESULTADOS

El estudio incluye 78 episodios de neutropenia y fiebre en 64 pacientes. El grupo de egreso temprano se recopiló de enero a diciembre del 2008, se incluyeron 29 pacientes, que presentaron 36 episodios de fiebre y neutropenia. El grupo control, que recibió tratamiento hospitalario, se obtuvo de pacientes que ingresaron durante enero de 2005 a diciembre del 2007, incluye 35 pacientes, 42 episodios de neutropenia y fiebre. En general las características de ambos grupos fueron similares, (Cuadro I) con excepción de la edad, que mostró diferencia estadísticamente significativa; los pacientes del grupo de egreso temprano fueron mayores (mediana 8 años), en comparación con el grupo que recibió el tratamiento hospitalario (mediana 4.5 años). La distribución por género fue similar en los dos grupos, en el grupo de egreso temprano el 56% fueron mujeres y en el grupo control 51%. El número de episodios por paciente fue de 1.2. El diagnóstico más frecuente fue leucemia o linfoma para ambos grupos, seguida de tumores sólidos; de éstos, el más frecuente fue osteosarcoma, seguido de tumores del SNC. El grupo de leucemias/linfomas se encontraba en la fase de mantenimiento del tratamiento antineoplásico, solo una paciente con leucemia linfoblástica aguda recibió el refuerzo sistémico de los 6 meses, y dos pacientes con Linfoma no Hodgkin recibieron quimioterapia de inducción a la remisión en el grupo de egreso temprano. El evento de neutropenia y fiebre se presentó en una mediana de 9 días después de administrada la quimioterapia. No hubo diferencia en el número de neutrófilos, monocitos o plaquetas entre los dos grupos. Usaron Factor estimulante de colonias granulocíticas el 73% de los pacientes del grupo de egreso temprano y el 56% de los pacientes del grupo control con una diferencia significativa entre ambos grupos. Se cuantificó proteína C reactiva (PCR) de forma irregular en ambos grupos, solo 2 pacientes del grupo de egreso temprano y 1 del grupo control tienen cuantificación de PCR al ingreso, los valores oscilan entre 20 y 221mg/dl, en las primeras 24 horas se cuantificó en 5 pacientes del grupo de egreso temprano y en 7 pacientes del grupo control los valores oscilan entre 19 y 223mg/dl con una mediana de 137.5mg/dl. En general la fiebre remitió en las



primeras 24 h en ambos grupos. En la mayoría de los episodios no hubo infección clínica evidente; las infecciones clínicas que se incluyeron fueron: infección de vías respiratorias superiores, infección de vías urinarias no complicada y candidosis oral, la distribución de estas en ambos grupos fue similar. (Cuadro II)

**Cuadro I. Características generales**

Características generales		Egreso temprano n=36	Control n=42	P
<b>Pacientes</b>		30	35	
<b>Grupos etarios (n)</b>	<b>Lactantes</b>	2	4	>0.05**
	<b>Prescolares</b>	11	20	
	<b>Escolares</b>	14	14	
	<b>Adolescentes</b>	5	4	
<b>Género</b>	<b>Masculino</b>	16	21	>0.05**
	<b>Femenino</b>	21	22	
<b>Episodios por paciente</b>		1.2	1.2	>0.05**
<b>Diagnóstico</b>	<b>Leucemia/linfoma</b>	10	17	>0.05*
	<b>T. SNC</b>	9	2	
	<b>T. Sólidos</b>	9	15	
	<b>Osteosarcoma</b>	7	6	
	<b>Otros</b>	1	2	
<b>Días post-quimioterapia (mediana)</b>		10	9	>0.05*
<b>Infección localizada</b>	<b>Sí</b>	5	10	>0.05**
	<b>Sin foco clínico</b>	31	32	
<b>Biometría hemática al ingreso (mediana de células/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Neutrófilos</b>	29	43	>0.05*
	<b>Monocitos</b>	100	71	>0.05*
	<b>Plaquetas</b>	206,000	60,650	>0.05*
<b>Uso de FECG</b>		27	24	0.01**
<b>Días con FECG</b>		4	4.5	>0.05*
<b>Duración de la fiebre</b>	<b>Menos de 24h</b>	30	31	>0.05*
	<b>De 25 a 48h</b>	7	12	>0.05*

\*U-Mann Whitney \*\*Chi cuadrada

## **EGRESO TEMPRANO**

Los pacientes se evaluaron durante su ingreso cada 24 h durante los primeros 3 días de estancia hospitalaria, se decidió su entrada al protocolo al tener 24 h sin fiebre, hemocultivos negativos, ausencia de infección bacteriana invasiva y ausencia de comorbilidad, todos los pacientes tenían neutropenia al momento del alta. Los pacientes con infección clínica recibieron tratamiento dirigido desde su ingreso. El alta se programó en forma conjunta con el servicio tratante, hubo 3 pacientes candidatos a ser egresados de forma temprana que continuaron con el tratamiento hospitalario y formaron parte del grupo control, uno por preferencia de los padres y dos por recomendación del médico tratante. Dos pacientes se eliminaron por tener evidencia clínica de celulitis, uno en cada grupo. El investigador tuvo una entrevista con los padres donde se les explicó de forma detallada en que consistía el estudio; los padres con conocimiento de la técnica para tomar la temperatura fueron evaluados por la tesista para corroborar que la técnica fuera adecuada, a los padres que desconocían la técnica se les explicó detalladamente y se verificó que la aprendieran, se otorgó termómetro a los pacientes que no contaran con el, posteriormente se entregó la receta médica y se explicó la forma de administración de los medicamentos, se informó sobre los posibles efectos adversos relacionados a la administración del medicamento y la forma de anotarlos en el diario del paciente, por último se explicó a los padres los datos de alarma y la forma de proceder al notarlos, el investigador estuvo disponible las 24h del día para responder dudas y acudir a la revisión de los pacientes en el servicio de urgencias del hospital, en caso necesario. El promedio de horas sin fiebre que permanecieron los pacientes hospitalizados fue de 48h (dos días). Se otorgó una mediana de 2 consultas (mínimo 2, máximo 4) por paciente durante el tratamiento ambulatorio, en estas se realizó: exploración física completa, y revisión del diario del paciente, la primera consulta se programó en las primeras 48h del egreso y la segunda antes de 7 días del alta. El antibiótico que se administró al egreso se eligió según la sintomatología; los pacientes que presentaron síntomas

respiratorios leves recibieron amoxicilina/clavulánato (17 pacientes), los pacientes sin foco infeccioso identificado recibieron ciprofloxacino (18 pacientes), dos pacientes que presentaron además candidosis oral recibieron nistatina oral (uno con amoxicilina/clavulánato y otro con ciprofloxacino). Los efectos adversos de los antibióticos se reportan en la tabla III. Ninguno de ellos requirió discontinuar el tratamiento, a dos pacientes se les indico omeprazol por presentar gastritis.

**Cuadro II. Pacientes con infección clínica**

<b>Infección clínica</b>	<b>Egreso temprano</b>	<b>Control</b>
<b>Infección de vías respiratorias superiores</b>	2	2
<b>I. de vías urinarias</b>	1	2
<b>Candidosis oral</b>	2*	1

\*se agregó al tratamiento antibiótico nistatina oral.

**Cuadro III. Grupo de pacientes con egreso temprano. Efectos adversos.**

<b>Efectos adversos</b>	<b>Ciprofloxacino n=18</b>	<b>Amox/clav n=17</b>
<b>Sin efectos adversos</b>	14	14
<b>Diarrea</b>	2	2
<b>Naúsea</b>	1	1
<b>Vómito</b>	2	2
<b>Cefalea</b>	1	0

## **DESENLACE**

La resolución de los episodios de neutropenia y fiebre fue satisfactoria en los 80 casos, solo hubo un paciente del grupo de egreso temprano en quien reinició la fiebre 4 días posteriores al alta, tenía diagnóstico de Tumor rabdoide

abdominal. A la exploración física no mostró foco infeccioso evidente, tenía neutrófilos de 1000/mm<sup>3</sup> y los hemocultivos fueron negativos, se determinó como causa de la fiebre progresión tumoral, se demostró aumento de tamaño por TAC. La fiebre remitió con la administración de naproxeno; se indicó un nuevo ciclo de quimioterapia y al finalizar el paciente se egresó sin complicaciones. Hubo otro paciente del grupo de egreso temprano que requirió reingreso al hospital 3 días después del alta, el motivo de ingreso fue la presencia de epistaxis, requirió la colocación de taponamiento nasal y administración de concentrados plaquetarios, el paciente continuó el tratamiento oral y se egresó de este evento sin otras complicaciones.

La razón de productos cruzados calculada no mostró diferencia significativa en el desenlace de los pacientes que son egresados de forma temprana al compararlos con aquellos que permanecen hospitalizados.

El promedio de días de hospitalización de los pacientes en el grupo control fue de 6 (rango días 5-10). Los pacientes en el grupo de tratamiento ambulatorio fueron egresados en promedio a los 2.8 días.

**Cuadro IV. Desenlace**

<b>Desenlace</b>	<b>Egreso</b>		<b>OR</b>	
<b>Reingreso al hospital</b>	<b>Temprano</b>	<b>Control</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Reingreso por reaparición de la fiebre</b>	1	0	2.31 (0.16-69.2)	0.44
<b>Reingreso por sangrado</b>	1			

## DISCUSION

Las guías internacionales de tratamiento de pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia recomiendan de forma general la admisión hospitalaria y el inicio de forma empírica de antibióticos de amplio espectro,<sup>26</sup> no se incluye la evaluación de riesgo en este grupo de edad y el tratamiento ambulatorio no se menciona como de primera elección. Sin embargo, la colaboración Cochrane actualizó en 2008 una revisión sistemática que compara el tratamiento oral con el intravenoso en pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia, y en el análisis de subgrupo en la población pediátrica que evalúa la falla al tratamiento comparando el uso de antibióticos orales contra el tratamiento intravenoso reportan un RR 1.01 IC95% (0.77-1.33)  $p=0.91$ , por lo que los autores concluyen que el tratamiento oral puede usarse de forma segura en pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia que estén hemodinámicamente estables, no tengan falla orgánica, puedan tomar medicamentos vía enteral y que no tengan neumonía, infección relacionada al catéter permanente o infección grave de tejidos blandos, y no tengan leucemia. Esta recomendación será publicada en la nueva guía de manejo de pacientes con fiebre y neutropenia de Infectious Diseases Society of America (IDSA) que se publicará este año.<sup>30</sup>

A pesar de no existir la recomendación publicada basada en la evidencia, el tratamiento ambulatorio se utiliza en forma rutinaria en la población pediátrica. Se realizó una encuesta en Canadá sobre el manejo de pacientes con cáncer fiebre y neutropenia por Boragina M. y cols. que incluyó 17 centros hospitalarios de tercer nivel que atienden pacientes hemato-oncológicos. Solo en tres de ellos se siguen las guías internacionales para el tratamiento de neutropenia febril, es decir administran el tratamiento antibiótico de forma hospitalaria hasta completar 5 a 7 días de la remisión de la fiebre independientemente del riesgo de presentar enfermedad bacteriana invasiva; el resto clasifica a los pacientes según el riesgo. Cuatro centros manejan a sus pacientes de bajo riesgo de forma ambulatoria desde el inicio de la fiebre, otros ingresan a los pacientes y en los pacientes de

bajo riesgo se opta por alguna de las siguientes opciones terapéuticas: 1) alta temprana sin antibióticos (6 centros), 2) alta temprana con antibióticos (1 centro) y 3) suspender antibióticos y observación hospitalaria (4 centros), en un hospital se utilizan las dos primeras opciones.<sup>31</sup> Esta encuesta ilustra la conducta que se sigue en la práctica habitual, prefiriendo el manejo ambulatorio de pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia de bajo riesgo, a pesar de que las recomendaciones a favor de esta modalidad de tratamiento están por publicarse.

Este estudio propone el egreso temprano para los pacientes del CMN SXXI Hospital de Pediatría que ingresan por un episodio de fiebre y neutropenia cuando la fiebre remita en las primeras 48h de estancia hospitalaria, en aquellos pacientes que no tengan evidencia clínica ni microbiológica de infección invasiva, no tengan comorbilidad y la enfermedad subyacente esté en remisión (grupo de bajo riesgo).

En la actualización de la colaboración Cochrane, llama la atención que al comparar el tratamiento oral vs intravenoso en pacientes con cáncer fiebre y neutropenia, se propone excluir a los pacientes con leucemia aguda del tratamiento ambulatorio, sin embargo, el RR para el análisis de este subgrupo fue de 1.04 con un IC al 95% (0.84-1.28)  $p=0.74$  lo que indica que el riesgo es el mismo para ambas modalidades de tratamiento.<sup>30</sup>

Como es de esperarse los pacientes tienen ingresos repetidos, la media fue 1.2 ingresos y se incluyeron hasta 3 episodios por paciente, sin que esto impacte en el pronóstico del episodio ya que el desenlace fue similar en todos. Los episodios de NF se presentaron en el día 9-10 post quimioterapia lo que nos indica que en general se espera que la neutropenia sea corta, ya que el nadir de neutropenia se espera en el día 7, esto es apoyado por la evidencia de recuperación medular con una mediana de 70 y 100 monocitos/ml al ingreso en cada grupo, esto sugiere que presentar el episodio de fiebre y neutropenia después del día 8 post-quimioterapia puede ser un criterio de inclusión.

El número de infecciones clínicas fue similar en ambos grupos y se incluyeron solo aquellas que podían tratarse como externos, el porcentaje de infecciones clínicas en otros estudios oscila entre el 17% - 64% lo cual es similar a lo encontrado en nuestra población.<sup>9-23</sup> En nuestro estudio se excluyeron a los pacientes con neumonía, pero hay estudios como el de Paganini y Santolaya que las incluyen, sin evidencia de falla asociada; dado que son pocos los estudios que incluyen este tipo de pacientes deberán evaluarse por separado para poder hacer una recomendación.<sup>6,12,23</sup>

En general parece ser que la remisión de la fiebre en las primeras 48h de estancia es un buen indicador del grupo de pacientes con bajo riesgo, el único paciente en quien se documentó reaparición de la fiebre fue por una causa no infecciosa. La remisión tan pronta de la fiebre en ausencia de un foco infeccioso nos hace pensar que probablemente esta tiene una etiología no infecciosa y que es posible que algunos de los pacientes sin foco infeccioso evidente no requieran tratamiento antibiótico, sin embargo hasta ahora no hay estudios en quienes el egreso se indique sin tratamiento antibacteriano por la dificultad de diferenciar esta situación.

Aún que en varios países se usa la proteína C reactiva (PCR) como parte de la escalas para evaluar el riesgo de enfermedad bacteriana invasiva en pacientes con fiebre y neutropenia, en menos de la tercera parte se pudo contar con este resultado. En general no hubo relación entre el valor de PCR y la evidencia de infección clínica evidente, los valores oscilan en las primeras 24 h de 6 a 223mg/dl, solo dos pacientes con una PCR mayor a 90mg/dl tuvieron infección clínica evidente, estos pertenecieron al grupo control uno presentó OMA y el otro IVU.<sup>4,5</sup> La cuantificación de PCR sólo está disponible de lunes a viernes en el turno matutino, el pequeño número de pacientes que tuvieron este resultado disponible, nos impide establecer su verdadero papel como indicador de infección bacteriana invasiva en el grupo de pacientes de bajo riesgo.

En relación a los efectos adversos observados en los pacientes en general son poco frecuentes y bien tolerados, con una distribución similar y sin diferencia significativa entre los dos grupos más usados (ciprofloxacino y amoxicilina/clavulanato), en el grupo control no se registraron los efectos adversos gastrointestinales, pero en general podemos afirmar que en ninguno de los dos grupos fue necesario el cambio de tratamiento por la severidad de los síntomas.

El egreso temprano reduce la estancia hospitalaria 3.2 días, lo cual impacta en el presupuesto de la institución de salud, si consideramos que el costo de un día de estancia en el 2008 fue de aproximadamente \$4,147 pesos, en un año se hubieran ahorrado \$478,000.00. En relación a la calidad de vida aunque fue una variable no medida observamos que el estado general de los pacientes es mejor, las madres refieren mejor ingesta de alimentos y mayor bienestar.

Este estudio tiene la limitante de no ser un ensayo clínico controlado, y tener como grupo control una cohorte retrospectiva. No completamos la muestra calculada, el poder calculado con el número de pacientes incluidos es de 64%. Faltaron 3 pacientes en el grupo control y 9 en el grupo de egreso temprano. En el peor de los escenarios si consideramos fallas a todos estos pacientes, el éxito terapéutico del grupo control sería de 93% y del grupo de egreso temprano del 78%, pero dado que el máximo porcentaje de falla terapéutica reportado en la literatura es del 12% es poco probable que esto sucediera. Si tomamos en consideración el máximo porcentaje, se tendrían que comparar 3/45 pacientes con falla en el grupo control y 2/45 fallas en el grupo de egreso temprano, la razón de productos cruzados sería de 0.65 IC95% 0.07-5.14  $p=0.50$ . Al completar la muestra el poder mejoraría al 80%, el intervalo de confianza se acortaría, pero la conclusión del estudio no sería diferente dado que la equivalencia se observa con los datos obtenidos.



## **CONCLUSIONES**

El egreso temprano en pacientes pediátricos con cáncer fiebre y neutropenia es equivalente al tratamiento intravenoso estándar, se espera la misma probabilidad de falla (reingreso hospitalario por fiebre) que el tratamiento intravenoso administrado de forma hospitalaria, sin riesgo de enfermedad grave que requiera de cuidados intensivos o muerte.

El tratamiento ambulatorio con ciprofloxacina o amoxicilina con ácido clavulánico en pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia con un episodio de bajo riesgo es una medida terapéutica segura.

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA C.M.N. SIGLO XXI

Anexo 1. Carta de consentimiento informado

México, DF a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

A través de este conducto se le está invitando a que su hijo (a) participe en un estudio de investigación. El título del estudio es: **“Egreso temprano de pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia con bajo riesgo de infección sistémica, estudio de equivalencia”**

- Su hijo (a) es candidato a participar en el estudio por:
  - Tiene una disminución en las células sanguíneas (neutrófilos) que ayudan a defendernos contra las infecciones
  - Presentó fiebre
  - Es necesario que se le administre tratamiento con antibióticos.
  - En este momento sabemos que los hemocultivos de su hijo no tiene bacterias en la sangre
- En que consiste el estudio?
  - Este estudio ofrece la oportunidad de que el tratamiento que inició su hijo (a) se termine en su domicilio, con la administración del antimicrobiano por vía oral.
- Que riesgos tendrá su hijo?
  - Al igual que si se quedara hospitalizado, la fiebre puede regresar.
  - Puede ser que al tomar el antibiótico vía oral se presente náusea y/o vómito, así como diarrea. Esto se puede presentar con cualquier antibiótico, incluyendo los que se administran en la vena.
  - Tiene riesgo de vomitar el medicamento y necesitar volver al hospital para administrárselo en la vena.
  - Si la fiebre reinicia es posible que tenga que hospitalizarse nuevamente.
- Que debe hacer usted?
  - Es importante que usted de el tratamiento antibiótico a su hijo en el horario que le indiquemos y por el número de días que se indica en la receta.
  - Tomar la temperatura axilar de su hijo cada 8 h.
  - Llenar un diario de su hijo que nosotros le proporcionaremos.
  - Acudir a las consultas que le indiquemos.
  - Comunicarse inmediatamente si reaparece la fiebre.
- Que beneficios tendrá su hijo?
  - Permanecer menos tiempo en el hospital
  - Terminar el tratamiento en su casa
  - Estar cerca de sus padres y hermanos
  - Disminuye la posibilidad de tener una infección hospitalaria
- Es segura esta modalidad de tratamiento?
  - Este tratamiento ya se realiza en otros países donde han visto que los niños presentan una buena evolución tanto en casa como en el hospital.
  - Los pocos niños que llegan a tener complicaciones son reingresados y terminan su tratamiento sin otras complicaciones.
  - De aproximadamente 1000 niños que han recibido este tipo de tratamiento NINGUNO HA MUERTO Y NINGUNO HA PRESENTADO UNA ENFERMEDAD GRAVE.

La participación en el estudio es totalmente voluntaria. Si usted no desea participar en este estudio, recibirá el tratamiento habitual, esto no repercutirá en su atención actual o futura, igualmente si usted cambia de opinión en el transcurso del estudio y desea regresar al hospital tiene el derecho de hacerlo (se suspenderá su participación en el estudio).

Si acepta participar en el estudio los investigadores estaremos disponibles a atender vía telefónica las dudas que pudiera tener, así mismo a revisar a su hijo en el servicio de urgencias, en el momento que usted lo considere necesario. La información del expediente clínico será utilizada sin que se le identifique en los documentos, trabajos y publicaciones.

Nosotros, padres de \_\_\_\_\_(nombre del paciente) hemos sido informados de que la participación en el estudio es voluntaria y podemos abandonarlo sin que esto repercuta en la atención médica presente y futura. De la misma manera, se nos ha ofrecido que la información derivada del estudio será confidencial.

En cualquier momento podremos acudir a los investigadores para resolver dudas e inquietudes, Investigadores: Dra. Mariana Gil Veloz Teléfono celular 044 55 22 99 0990 y Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales tel. cel. 044 55 40 26 73 72 y durante horarios de oficina en el Departamento de Infectología, tercer piso del Hospital de Pediatría, Tel. 56 27 69 00 ext. 22507, 22462 y 22463.

A t e n t a m e n t e.

\_\_\_\_\_  
(Padre y Madre o tutores )

\_\_\_\_\_  
(Testigo)

\_\_\_\_\_  
(Testigo)

Investigador que recaba el consentimiento informado: \_\_\_\_\_

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA C.M.N. SIGLO XXI**

**Anexo 2. Diario del Paciente**

NOMBRE	
NUMERO DE AFILIACION	
FECHA	

Fecha	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5	DIA 6	DIA 7
TEMPERATURA MATUTINA							
TEMPERATURA VESPERTINA							
TEMPERATURA NOCTURNA							
ANTIBIOTICO							
ANTIBIOTICO							
ANTIBIÓTICO							
Gastrointestinales Nausea Vomito Diarrea Pancreatitis							
Piel							
Alergia							
Dolor de cabeza							
OTROS							

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA C.M.N. SIGLO XXI**

**Anexo 3. Carta de asentimiento**

México, DF a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

A través de este conducto estamos invitando a tus papas a que tu participes en un estudio de investigación. El título del estudio es: **“Egreso temprano de pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia con bajo riesgo de infección sistémica, estudio de equivalencia”**

El estudio consiste en darte de alta y que termines en tu casa el tratamiento para la infección que tienes, este tratamiento no te pone en peligro, pero debes comprometerte a tomar tus medicinas como lo indiquen tus papas y debes avisarles cualquier molestia que tengas como náusea, vómito, dolor de cabeza o dolor en alguna parte de tu cuerpo, es muy importante que mantengas informados a tus papas sobre las molestias que tengas.

Los investigadores Dra. Guadalupe Miranda y Dra. Mariana Gil estaremos disponibles vía telefónica para responder tus dudas.

Yo \_\_\_\_\_ estoy de acuerdo en la participación en este estudio

Nombre y firma

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Talcott J. Out-patient management of febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16:169–171.
2. Mullen C. Which children with fever and neutropenia can be safely treated as outpatients? *Br J Haematol*. 2001;112: 832-7.
3. Santolaya ME. Alvarez AM, Becker A. Prospective multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001;19:3415-21.
4. Santolaya ME. Alvarez AM. Aviles A. Prospective evaluation of a Model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2002;35:678-683.
5. Porto PI. Braga KC. Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Oncol*. 2006;28;665-670.
6. Santolaya ME. Alvarez AM. Aviles A. 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;22:3784-89.
7. Sung L. Feldman B. Schwamborn G. Paczeny D. Cochrane A. Greenberg M. Inpatient versus outpatient management of low risk pediatric febrile Neutropenia: Measuring Parents and healthcare professionals' preferences. *J Clin Oncol*.2004;22;3922-29.
8. Hann I. Viscoli C. Paesmans M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC trials. *Br J Haematol*.1997;99;580-588
9. Mullen CA. Petropoulos D. Roberts W.M. Rytting M. Zipf T.Chan K.W. Culbert S.C. Danielson M. Jeha S. Kutttesch J.F. Rolston K.V. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer*.1999;86:126-134.

10. Aquino VM. Herrera L. Sandler E. Feasibility of oral ciprofloxacin for the outpatient management of febrile neutropenia in selected children with cancer. *Cancer* 2000;1:88;1710-4
11. Park J. Coughlin J. Hawkins D. Ciprofloxacin and Amoxicillin as Continuation Treatment of Febrile Neutropenia in Pediatric Cancer Patients. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:93–98
12. Paganini H. Gomez S. Ruvinsky S. Outpatient, Sequential, Parenteral-Oral Antibiotic Therapy for Lower Risk Febrile Neutropenia in Children with Malignant Disease. *Cancer*. 2003;97:1775–80.
13. Lau RC. Doyle JJ. Freedman MH. King SM. Richardson E. Early discharge of pediatric febrile neutropenic cancer patients by substitution of oral for intravenous antibiotics. *Pediatr Hematol Oncol*. 1994;11:417-421.
14. Preis S. Goebel U. Jurgens H. Outpatient treatment with ceftriaxone alone or in combination with teicoplanin in febrile neutropenic children and adolescents with cancer. *J Pediatr*. 1997;130:500-501.
15. Kaplinsky C. Drucker M. Goshen J. Tamary H. Cohen I.J. Zaizov, R. Ambulatory treatment with ceftriaxone in febrile neutropenic children. *Isr J Med Sci*.1994;30:649-651.
16. Shemesh E. Yaniv I. Drucker M. Hadad S. Goshen Y. Stein J. Ash S. Fisher S. Zaizov R. Home intravenous antibiotic treatment for febrile episodes in immune-compromised pediatric patients. *Med Pediatr Oncol*. 1998;30: 95-100.
17. Mustafa M. Aquino VM. Pappo A. Tkaczewski I. Buchanan GR. A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk of bacteremia. *J Pediatr*.1996;128: 847-849.
18. Malik I.A. Out-patient management of febrile neutropenia in indigent paediatric patients. *Ann Acad Med*.1997;26:742-746.
19. Petrilli AS. Dantas LS. Campos MC. Tanaka C. Ginani VC. Seber A. Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: randomized prospective trial. *Med Pediatr Oncol*. 2000;34: 87-91.

20. Wacker P. Halperon D. Wyss M. Humert J. Early hospital discharge of children with fever and neutropenia: a prospective study. *J Pediatr Hematol Oncol.*1997;19(3):208-211.
21. Shenep J. Flynn M. Baker K. Hetherington S. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *CID.*2001;32:36-43
22. Petrilli A. Altruda F. Pires CA. Oral gatifloxacin in the outpatient treatment of children with cancer fever and neutropenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:682-686.
23. Paganini H. Sarkis C. De Martino M. Zubizarreta P. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer.*2000;88:2848-52.
24. Zaragoza-Benitez JM. Diaz-Ponce H. Penagos-Paniagua M. et.al Eficacia y seguridad de la terapia antimicrobiana empírica con ciprofloxacina por via bucal comparada con ceftazidima/amikacina intravenosa en el niño con cancer neutropenia de bajo riesgo y fiebre. Tesis de Pediatría Médica. 2004 Facultad de Medicina. UNAM.
25. Pacheco-Rosas DO. Miranda-Novales MG. Peregrino-Bejarano L. Comparación del tratamiento con piperacilina/tazobactam vs. piperacilina/tazobactam más amikacina como esquema empírico inicial en pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia. Tesis. Especialidad: Infectología Pediátrica. 2007. Facultad de Medicina UNAM.
26. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-751.
27. Goldstein B. Giroir B. Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference : Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Ped Crit Care Med.* 2005;6:2-8.
28. Jonea B. Jarvis P. Lewis JA. Ebbutt F. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ.*1996;313:36-9.



29. Piaggio G. Elbourne DR. Altman DG. Pocock SJ. Evans S. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials. *JAMA*.2006;295(10):1152-60.
30. Vidal L. Bendor I. Paul M. Pokroy E. Soares-Weiser K. Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004, Issue 4. Art.No.: CD003992. DOI:10.1002/14651858.CD003992.pub2.
31. Boragina M. patel H. Reiter S. Dougherty G. Management of febrile neutropenia in pediatric oncology patients: a Canadian survey. *Pediatr Blood Cancer*.2007;48:521-52