



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

**“EVALUACIÓN DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADA A LA SALUD CON
DOS ESTRATEGIAS DE TERAPIA ANTIBIÓTICA: AMBULATORIA
INTRAVENOSA CONTINUA Y HOSPITALARIA INTRAVENOSA
INTERMITENTE, EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS CON
EVENTO DE NEUTROPENIA FEBRIL”**

**TITULACIÓN POR PRODUCCIÓN CIENTÍFICA
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA:

MARTHA JOSEFINA AVILÉS ROBLES

TUTOR:

DR. ERNESTO CALDERÓN JAIMES

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

MÉXICO D.F. FEBRERO DE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

“EVALUACIÓN DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADA A LA SALUD CON DOS
ESTRATEGIAS DE TERAPIA ANTIBIÓTICA: AMBULATORIA INTRAVENOSA
CONTINUA Y HOSPITALARIA INTRAVENOSA INTERMITENTE, EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS CON EVENTO DE NEUTROPENIA FEBRIL”

TITULACIÓN POR PRODUCCIÓN CIENTÍFICA
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS
PRESENTA:

MARTHA JOSEFINA AVILÉS ROBLES

DR. ERNESTO CALDERÓN JAIMES
JEFE DEL LABORATORIO DE INMUNOQUÍMICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DR. ONOFRE MUÑOZ HERNÁNDEZ
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN
RESPONSABLE DE LA ENTIDAD ACADÉMICA

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	3
II.	PROYECTO DE TESIS.....	5
	1. Resumen.....	5
	2. Introducción al protocolo.....	6
	3. Antecedentes.....	6
	4. Planteamiento del problema.....	19
	5. Justificación.....	20
	6. Pregunta de investigación	20
	7. Objetivos.....	20
	8. Hipótesis.....	21
	9. Material y métodos.....	21
	10. Definición operativa de variables	24
	11. Análisis estadístico.....	26
	12. Desarrollo del estudio	28
	13. Consideraciones éticas.....	29
	14. Consideraciones de bioseguridad	30
	15. Fuentes de financiamiento	30
	16. Bibliografía.....	31
	17. Cronograma.....	33
	18. Anexos del protocolo.....	34
	19. Avances	48
III.	ANEXOS (ARTÍCULOS).....	49
	1. Bloodstream infections and inpatient length of stay among pediatric cancer patients with febrile neutropenia in Mexico City	49
	2. Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.....	52
IV.	CONCLUSIONES.....	58

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer infantil es la principal causa de muerte por enfermedad en mexicanos entre 5 y 14 años de edad, conforme a las cifras preliminares del 2013 reportadas en el Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones (SEED) en México. Se tiene un promedio anual de 2,150 muertes por cáncer infantil en la última década.

En México se estima que existen anualmente entre 5,000 y 6,000 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años. Entre los que destacan principalmente las leucemias, que representan el 52% del total de los casos; los linfomas el 10% y los tumores del sistema nervioso central el 10%. La sobrevida estimada en México es del 56% del diagnóstico.

Actualmente los niños con cáncer tiene mayores posibilidades de curación, esto debido a las nuevas opciones terapéuticas y de soporte. La intensificación de los esquemas de quimioterapia ha significado una mayor remisión de la enfermedad, pero ha incrementado el número de complicaciones asociadas a este tratamiento. Los eventos infecciosos asociados a la baja inmunológica secundaria a la quimioterapia, son las complicaciones más frecuentes y la primera causa de hospitalización de estos pacientes.

La neutropenia secundaria a la quimioterapia se ha relacionado con un alto riesgo de presentar infección bacteriana grave y sepsis. El manejo oportuno de los eventos infecciosos con antibióticos ha significado en las últimas 3 décadas una disminución importante en la morbi-mortalidad.

De manera clásica, la administración de antibióticos se ha realizado de forma intravenosa en el hospital hasta la resolución de la neutropenia. Si bien, el manejo hospitalario ha sido la forma habitual de tratar los eventos de neutropenia febril; ésta estrategia no está libre de complicaciones. Las hospitalizaciones prolongadas implican el riesgo de adquirir nuevas infecciones por microorganismos resistentes a los esquemas antibióticos

habituales y prolongar los días de hospitalización. Además del detrimento inherente del estado de salud de estos pacientes; esto conlleva un incremento en el consumo de recursos humanos y materiales.

En adultos y en algunos centros pediátricos en países desarrollados se ha visto que el manejo antibiótico ambulatorio de los eventos de neutropenia febril es eficaz y seguro y existen recomendaciones para el manejo fuera del hospital de los pacientes que cumplen criterios para ser considerados de bajo riesgo de infección bacteria.

Con todo esto ha surgido la inquietud de conocer por un lado, cómo es el comportamiento de estos procesos infecciosos en la población pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, así como su impacto en los días de hospitalización y; por otro lado, plantear la posibilidad de identificar pacientes de bajo riesgo que puedan completar su tratamiento antibiótico de manera ambulatoria y con esto disminuir las complicaciones inherentes a las hospitalizaciones.

II. PROYECTO DE TESIS

Seguridad y costo-efectividad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral versus el manejo hospitalario intravenoso, en niños con evento de neutropenia febril secundario a quimioterapia: Un ensayo clínico-económico

1. Resumen

Antecedentes

La neutropenia febril (NF) es la complicación infecciosa más frecuente en los pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia. Su manejo temprano con antibióticos intravenosos ha disminuido dramáticamente la mortalidad asociada a esta complicación. En las últimas dos décadas se han propuesto diferentes estrategias para manejar a estos pacientes. En adultos se ha visto que cuando el riesgo de infección es bajo, el manejo antibiótico ambulatorio es una opción terapéutica adecuada.

Planteamiento del problema

Los niños con NF son heterogéneos; algunos tienen bajo riesgo de mortalidad e infección bacteriana invasora, pudiendo ser manejados menos intensamente. Existen algoritmos de predicción para identificar al niño de bajo riesgo. En México el manejo de la NF continúa siendo hospitalario con antibióticos intravenosos hasta la resolución de la neutropenia, lo que en ocasiones conlleva largos periodos de hospitalización y complicaciones durante su manejo. Existe evidencia en población adulta de que la terapia oral es igualmente segura que el tratamiento intravenoso. Sin embargo, en niños con NF, la evidencia de que el manejo ambulatorio por vía oral puede ser seguro y eficaz es insuficiente.

Justificación

Desde la perspectiva de las instituciones que atienden los episodios de NF en niños, el manejo intrahospitalario impacta fuertemente en las complicaciones, el tiempo de estancia hospitalaria, el uso de recursos y el costo total de la NF. Los estudios en población pediátrica no aportan evidencia precisa para concluir que la seguridad de la terapia antibiótica es similar entre el manejo ambulatorio y hospitalario. Se requiere generar información que facilite a los clínicos evaluar la factibilidad de implementar el manejo ambulatorio en los pacientes que reúnan los criterios para tal propósito.

Objetivos

Evaluar la seguridad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral comparado con el manejo hospitalario intravenoso, en niños oncológicos con neutropenia febril. Evaluar la eficacia de ambas estrategias de manejo. Comparar los costos directos e indirectos con ambas estrategias. Evaluar el perfil de costo-efectividad de ambas estrategias mediante el cálculo de eventos de neutropenia ajustados por calidad.

Diseño

Ensayo clínico-económico con asignación aleatoria, prospectivo, simple ciego.

Plan de análisis

Se realizará un análisis univariado, bivariado y multivariado (limitado a la necesidad de ajuste de covariables y análisis de subgrupos). Se ejecutará un análisis de microcosteo. Se realizará una evaluación económica mediante el cálculo de las razones de costo-utilidad incremental, utilizando como regla de decisión un umbral de costo-utilidad determinado estocásticamente, con el enfoque del máximo beneficio neto en salud.

2. Introducción

El cáncer es la segunda causa de mortalidad infantil en México. Las infecciones durante los episodios de neutropenia secundaria a la quimioterapia, son la complicación más frecuente.

La neutropenia febril (NF) se define como la presencia de fiebre más un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a 500 células/mm³. El manejo convencional de estos episodios consiste en la administración de antibióticos hasta que el paciente permanezca sin fiebre y el RAN se encuentre por arriba de 500.^{1,2} Esta medida ha disminuido de manera significativa la morbilidad y mortalidad en este tipo de pacientes.

Existen diferentes guías tanto en adultos como en niños, para el manejo de los eventos de NF. Pero pese a la gran cantidad de información que existe en la literatura, no se dispone de una guía universal; ya que las diferencias entre poblaciones, áreas geográficas y temporalidad impiden la generalización de su aplicabilidad.

Por otro lado, la evaluación económica en salud es un instrumento indispensable para apoyar la toma de decisiones en los sistemas de salud. Su realización es una condición necesaria (pero no suficiente), para obtener mayores ganancias en salud, ya que ayuda en la toma de decisiones con respecto a alternativas en: 1) estrategias clínicas para una condición dada, 2) temporalidad de los programas y/o tratamientos, 3) programas vinculados a diferentes condiciones de salud, 4) escalas o tamaños de programas y, 5) programas de salud en comparación con otros programas públicos. Se ha preparado en la segunda parte del marco teórico un subcapítulo para explicar la importancia de este tipo de evaluaciones en los ensayos clínicos.

3. Antecedentes y Marco Teórico

3.1 Neutropenia Febril

La fiebre durante la neutropenia inducida por quimioterapia, puede ser el único indicador de la presencia de una infección grave, ya que los típicos signos y síntomas de inflamación se encuentran atenuados. 10% a 50% de

los pacientes con tumores sólidos y más del 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas, desarrollarán fiebre asociada a neutropenia en alguno de sus ciclos de quimioterapia.¹

Cerca de la mitad de los pacientes con neutropenia febril tienen una infección establecida u oculta y alrededor del 10% al 30% tienen bacteriemia. Distintos factores predisponen al desarrollo de una infección; la neutropenia es, por sí misma, el principal factor de riesgo.

En estos pacientes, las definiciones de fiebre y neutropenia son criterios generales que deben utilizarse para identificar a los pacientes en los que se requiera iniciar una terapia antibiótica. Sin embargo, estas definiciones no son una regla y pueden existir variaciones clínicas en los pacientes que el médico debe interpretar según su juicio clínico.

Para un evento de NF, *fiebre* se define como una medición de temperatura oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ espaciadas por al menos una hora. *Neutropenia* se define como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≤ 500 células/ mm^3 o que se espera que llegue a estar por debajo de 500 células/ mm^3 en las siguientes 48 horas.^{1,2} *Neutropenia profunda*, se refiere a un RAN < 100 células/ mm^3 .

3.1.1 Guías de manejo clínico

Durante las últimas 4 décadas, la sobrevida a los eventos de NF ha mejorado dramáticamente con relación a la hospitalización y al inicio temprano de la terapia antibiótica empírica. Sin embargo, los niños con NF son heterogéneos. En algunos de ellos se puede prever un bajo riesgo de mortalidad y eventos adversos con base en las características iniciales al momento de su presentación en los servicios de atención médica. Estos niños pueden ser manejados menos intensivamente.

La decisión de la terapia antibacteriana empírica inicial en el paciente con NF se basa en la categorización de riesgo de IBI del episodio, las manifestaciones clínicas que puedan orientar hacia una determinada localización de la infección y las estadísticas microbiológicas de cada institución.

En diciembre del 2012 se publicaron las primeras guías de práctica clínica pediátrica para el manejo de la NF en niños con cáncer o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.³ Estas guías reunieron el trabajo de expertos en el tema de 10 diferentes países, los cuales siguieron procedimientos previamente validados para la generación de guías basadas en la evidencia.

En estas guías se sugiere el inicio de la terapia antibiótica empírica intravenosa en los pacientes de alto riesgo de infección bacteriana invasora (IBI), con una cefalosporina con acción anti-*Pseudomonas* o un carbapenémico.^{1,3} La adición de un segundo agente contra bacilos Gram negativos o de glucopéptido se reserva para los pacientes que se encuentren hemodinámicamente inestables, cuando se sospecha la infección por un

microorganismo resistente o en aquellos centros hospitalarios con una alta tasa de patógenos resistentes.

3.1.2 Escalas para evaluar el riesgo

El panel de expertos de las guías pediátricas de fiebre y neutropenia recomienda adoptar una escala validada para la estratificación del riesgo de IBI e incorporarla en el manejo rutinario de los pacientes con NF.³

La evaluación del riesgo de complicaciones secundarias a una infección bacteriana debe realizarse al momento en que se presente la fiebre. Desde hace más de 20 años, se ha buscado definir mediante parámetros objetivos, qué factores predicen que un episodio de neutropenia febril sea de alto o bajo riesgo para cursar con una infección bacteriana.^{4,5} Los factores que hasta el momento se han explorado incluyen: factores relacionados con la patología oncológica, la presencia de co-morbilidades, el grado de depresión medular y aspectos relacionados con el propio episodio infeccioso.

No todos los pacientes tienen el mismo riesgo de presentar una infección bacteriana grave. Estudios previos en paciente pediátricos han propuesto criterios para la identificación de pacientes con NF con bajo riesgo para adquirir una IBI.⁴⁻⁸

Existen seis escalas de estratificación de bajo riesgo de infección bacteriana invasora realizadas en población pediátrica, las cuales han sido validadas en localidades independientes. Los factores de riesgo que cada grupo de trabajo encontró asociados a un mayor riesgo de IBI se encuentran resumidos en la tabla 1.³

Tabla 1. Escalas pediátricas para la evaluación del riesgo de infección bacteriana invasora.

Autores	País/año validación	Factores evaluados durante el evento de NF
Rackoff et al	E.U.A. 2002	Recuento absoluto de monocitos (>100)
Alexander et al	Reino unido 2009	Hipotensión, taquicardia, SO ₂ <94%, cambios radiográficos, alteraciones del estado de alerta, mucositis, dolor abdominal, infección focal, vómito.
Rondinelli et al	Brasil 2006	Sitio de infección, fiebre >38.5°C, hemoglobina <7, infección respiratoria alta
Santolaya et al	Chile 2002	Hipotensión, PCR >9, plaquetas <50,000, <7 días de haber recibido quimioterapia, recaída.
Ammann et al	Europa 2010	Ausencia datos clínicos de infección viral, PCR>5, leucocitos <500 y hemoglobina <10
Ammann et al	Europa 2011	Hemoglobina ≤9, leucocitos ≤300, plaquetas <50,000

En Chile, Santolaya y colaboradores validaron su modelo de predicción de riesgo obteniendo una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 92, 76, 82 y 90% respectivamente.⁵ Esta escala demostró ser altamente efectiva cuando se utilizaba en la misma población.

De manera similar el grupo de trabajo de Alexander y colaboradores, demostró en Boston que su escala es altamente efectiva cuando se utilizó en Inglaterra y cuando se implementó en Canadá.³

La evaluación de estos estudios no permite hacer la recomendación de una sola escala de predicción de bajo riesgo, porque ninguna de estas escalas es claramente más eficaz o confiable que las otras para predecir resultados específicos. También es importante considerar las diferencias geográficas y las particularidades de la microbiota de los diferentes hospitales, ya que en la práctica diaria pueden llegar a alterar la forma en como se desarrollan e interpretan las escalas. Por otro lado, solo una de estas seis escalas ha sido desarrollada y validada en población latinoamericana.

Sobre la base de estas clasificaciones se puede realizar una terapia empírica en forma racional y plantear, en los pacientes de bajo riesgo de IBI, alternativas terapéuticas menos agresivas como el manejo ambulatorio, el tratamiento oral, la suspensión de antibióticos de manera temprana y el alta del paciente en forma temprana.

3.1.3 Evaluación de la respuesta terapéutica

Para poder catalogar la respuesta terapéutica como favorable o desfavorable, es necesario considerar que la duración habitual de la fiebre en niños con episodios de NF de alto y bajo riesgo es diferente.² Todos los pacientes con NF deben ser evaluados diariamente hasta que el RAN sea $>500\text{mm}^3$.

El Comité de Infectología del PINDA cataloga la evolución clínica de los pacientes con NF como favorable o desfavorable, de acuerdo a los siguientes parámetros:² Evaluación clínica (control del estado hemodinámico, curva térmica, hallazgos en la exploración física) y exámenes de laboratorio (RAN, plaquetas, proteína C reactiva).

Un episodio de NF de alto riesgo con evolución favorable se define por presentar estabilidad hemodinámica, caída paulatina y significativa de la fiebre, resolución progresiva de los focos infecciosos presentes al ingreso, ausencia de nuevos focos de infección y descenso significativo de la PCR sérica a partir del tercer día, considerándose significativa una disminución de al menos 30% del valor observado el día anterior (criterio validado en Pediatría).² La eficacia del tratamiento antimicrobiano se evalúa luego de 72 horas de instaurado.

En niños con NF y bajo riesgo de IBI con evolución favorable los expertos sugieren que se puede evaluar el cambio a terapia ambulatoria si se cuenta con la infraestructura suficiente para asegurar un cuidadoso monitoreo y seguimiento del paciente.^{2,3}

3.1.4 Estrategias de manejo de la neutropenia febril

3.1.4.1 Terapia hospitalaria

De manera tradicional los eventos de NF se han manejado de forma hospitalaria con administración intravenosa de antibióticos hasta la desaparición de la fiebre y la resolución de la neutropenia.

Los esquemas antibióticos que han sido propuestos en diferentes guías incluyen la administración de una cefalosporina de tercera generación con cobertura para *Pseudomonas* o una cefalosporina de cuarta generación. La adición de un aminoglucósido se ha sugerido en los pacientes de alto riesgo o en los casos en que la resistencia de los bacilos Gram negativos sea un problema en la institución. Otra opción de manejo inicial de la NF es el inicio de un carbapenémico, generalmente meropenem por su mayor cobertura contra *Pseudomonas*.^{1,3}

3.1.4.2 Terapia ambulatoria

El tratamiento ambulatorio de los niños con NF es atractivo dado el aumento en la calidad de vida del niño y de su cuidador primario, así como por la reducción significativa en los costos asociados con un manejo ambulatorio. Esta forma de manejo no se puede considerar una estrategia universal, sino que deberá limitarse a pacientes con bajo riesgo de desarrollar una infección bacteriana. Además se debe asegurar que los pacientes puedan acceder al hospital en cualquier momento, a modo de garantizar su atención oportuna las veces que sea necesario.

En los niños con NF de bajo riesgo se puede considerar el manejo ambulatorio inicial o secuencial si se cuenta con la infraestructura necesaria para asegurar un adecuado seguimiento y monitorización. Esta recomendación es propuesta en las guías pediátricas del manejo de la NF, con moderada calidad de la evidencia.³

Se han encontrado en la literatura solo 2 ensayos clínicos con asignación aleatoria cuyo objetivo primario fue comparar el manejo ambulatorio contra el hospitalario en niños con NF de bajo riesgo.

El primer ensayo clínico fue realizado por Santolaya y colaboradores en 2004.⁹ Se comparó el manejo ambulatorio contra el hospitalario. Se analizaron 149 eventos de NF. Todos los pacientes fueron monitorizados de manera intrahospitalaria 24 a 36 horas y posteriormente se asignaron a 2 grupos: ambulatorio y hospitalario. Todos los sujetos recibieron antibiótico intravenoso por 72 horas y posteriormente, si continuaban con evolución favorable, el antibiótico fue administrado vía oral. Ambos grupos presentaron un desenlace favorable: El 95% del grupo de manejo ambulatorio y 94% del grupo de tratamiento hospitalario tuvieron éxito terapéutico ($P=NS$). Solo falleció un paciente del grupo de manejo hospitalario.

En el segundo ensayo Ahmed y colaboradores compararon en 2007 el manejo ambulatorio intravenoso contra el manejo hospitalario intravenoso.¹⁰ Todos los sujetos recibieron 72 horas de manejo hospitalario intravenoso y posteriormente se asignaron de manera aleatoria en 2 grupos: El primer grupo continuó el mismo esquema de forma ambulatoria e intravenosa (ceftriaxona) y el segundo grupo continuó el tratamiento intravenoso

hospitalario (imipenem). El 95% del grupo ambulatorio y el 97% del grupo hospitalizado tuvieron un desenlace favorable ($p=0.9$). En cada grupo se reportaron 2 pacientes fallecidos.

3.1.4.3 Terapia vía oral

Los antibióticos por vía oral pueden tener ventajas ya que facilitan el manejo ambulatorio y son, de manera general, menos costosos comparados con los antibióticos parenterales. Sin embargo, la administración oral del antibiótico puede tener mayores retos en los niños. Estas cuestiones pueden incluir la disponibilidad del medicamento en una presentación oral líquida, sabor agradable, cooperación de niños pequeños, mucositis y absorción gastrointestinal deficiente.

En las guías pediátricas del manejo de la NF, se menciona que en niños con bajo riesgo se puede considerar la administración de terapia antibiótica por vía oral si el paciente es capaz de tolerar de manera confiable esta vía de administración.³

Vidal y colaboradores realizaron en 2004 un meta-análisis para comparar la eficacia del tratamiento oral contra el intravenoso en pacientes con evento de NF.¹¹ Se incluyeron 15 ensayos clínicos (2224 pacientes) en adultos y niños, donde la mortalidad fue similar comparando el manejo antibiótico oral e intravenoso (RR 0.83, IC 95% 0.49-1.41) y la proporción de falla al tratamiento entre las 2 intervenciones fue similar (RR: 0.94, IC 95% 0.84-1.05). Las quinolonas solas o en combinación con otros antibióticos fueron las más utilizadas mostrando resultados similares.

Posteriormente en 2013, Vidal y el mismo grupo de investigadores realizaron un segundo meta-análisis a través de la colaboración Cochrane.¹² En esta ocasión incluyeron 22 ensayos clínicos (3142 episodios en 2372 pacientes) en adultos y niños para comparar el manejo oral e intravenoso. En 16 ensayos clínicos el manejo empírico se administró de manera oral desde el principio del estudio y en 6 ensayos clínicos el manejo oral fue administrado "secuencial" después de recibir previamente antibiótico por vía intravenosa. La tasa de mortalidad fue similar comparando el manejo oral e intravenoso (RR 0.95 IC 95% 0.54-1.68) así como la falla al tratamiento (RR 0.96, IC 95% 0.86-1.06). La comparación del escenario (ambulatorio u hospitalario) no tuvo efecto en los resultados del estudio.

En este estudio se realizó un análisis por sub-grupos de edad en donde se comparó la falla al tratamiento en niños. Entre los 8 ensayos clínicos realizados en niños (1013 eventos). No se encontró diferencia en la proporción de falla al tratamiento entre los grupos (RR 1.02, IC 95% 0.82-1.28) (Figura 1).

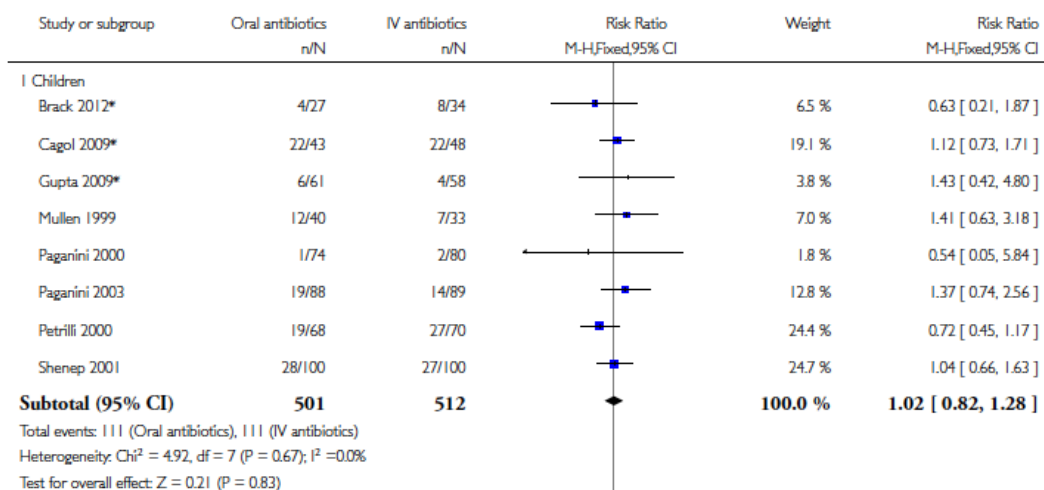
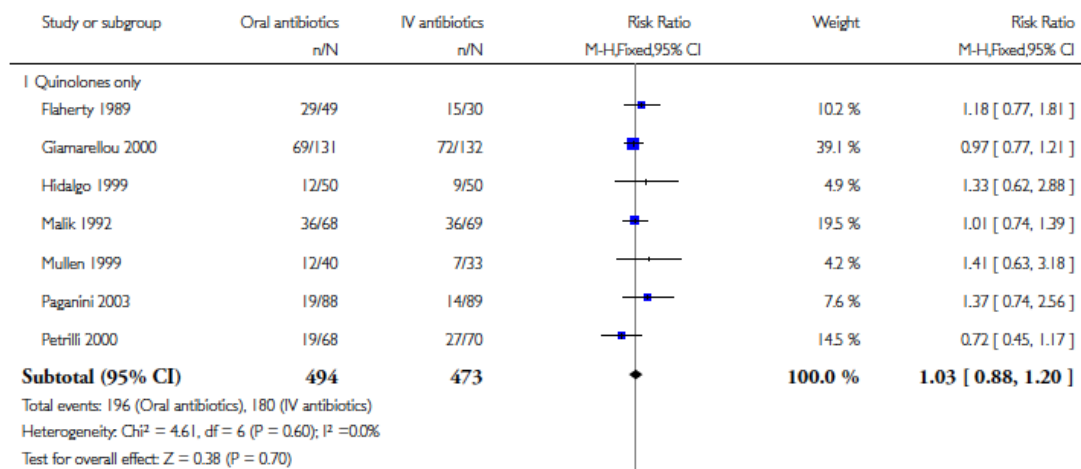


Figura 1. Diagrama de árbol. Análisis por sub-grupos de edad para evaluar falla entre el tratamiento oral e intravenoso. Tomado de Vidal 2013 (ref 12).

Los antibióticos utilizados en los ensayos fueron: 1) quinolonas, 2) quinolonas en combinación con amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam, penicilina V o clindamicina y 3) cefixima. Los investigadores realizaron un análisis post hoc en un sub-grupo de estudios, para evaluar el tipo de régimen de antibiótico oral que recibieron. No se observó un impacto significativo del tratamiento con quinolonas como monoterapia versus quinolonas en combinación con otros antibióticos (Figura 2).



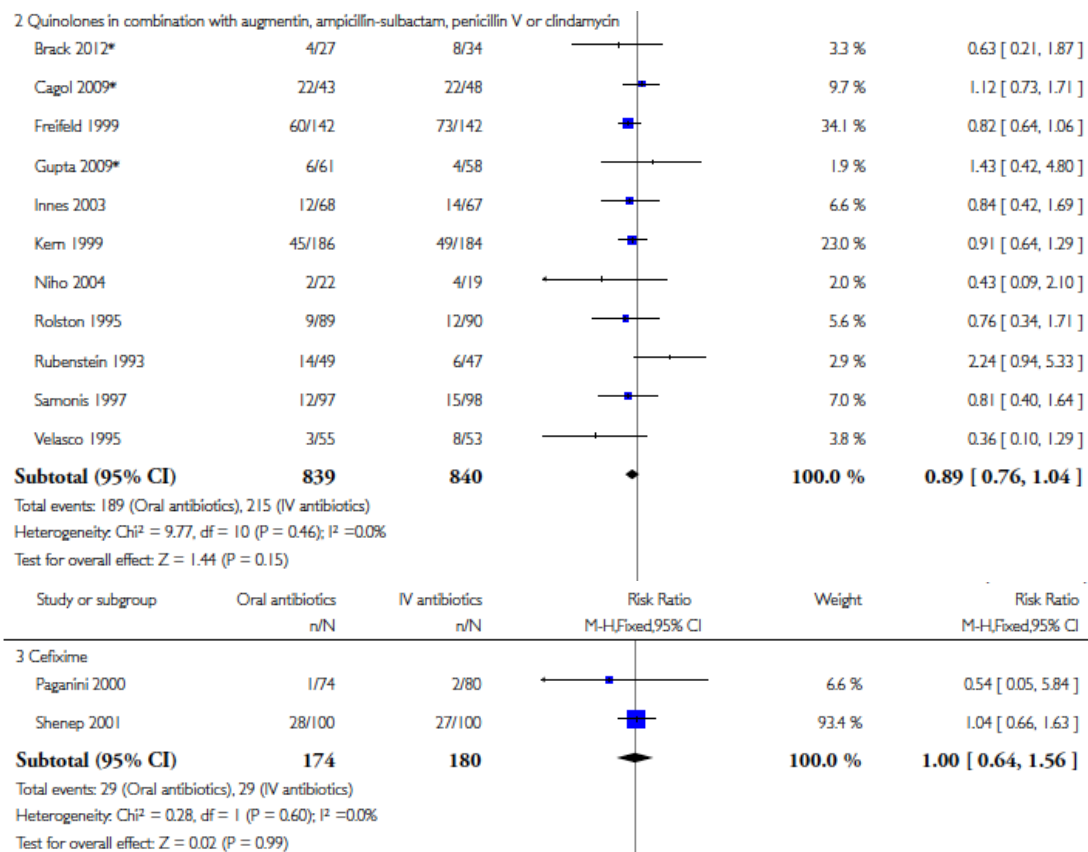


Figura 2. Diagramas de árbol. Comparación post hoc del tipo de antibiótico oral. Tomado de Vidal 2013.

3.1.4.1 Cefixima

La cefixima es una cefalosporina de tercera generación que inhibe la síntesis de la pared bacteriana al unirse a una o más de las proteínas fijadoras de penicilina; inhibiendo así la etapa de transpeptidación final de la síntesis de peptidoglucanos, con lo que destruye la pared de los microorganismos sensibles.¹³

El espectro de actividad de la cefixima tanto en pruebas *in vitro* y estudios clínicos muestran que la mayoría de las cepas son sensibles: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* (productor y no productor de betalactamasa), *E. coli*, *Proteus mirabilis* y *Neisseria gonorrhoeae* (productor y no productor de betalactamasa). *In vitro* ha mostrado actividad contra los siguientes microorganismos: *S. agalactiae*, *H. parainfluenzae*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Providencia sp.*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter*, *Serratia marcescens*.¹³

Este medicamento dispone de una presentación en suspensión y otra en tabletas. Una vez reconstituida la suspensión puede almacenarse por 8 días a temperatura ambiente (máximo 30°C) o por 14 días en refrigeración (2-8°C). Puede administrarse con alimentos o sin ellos; su administración con alimentos disminuye las molestias gastrointestinales. La dosis usual en niños es de 8mg/kg/día cada 12 a 24 horas. Los adolescentes mayores de 12 años

o con peso superior a 50kg debe ser tratados con las dosis de adultos (400mg/día).¹⁴

La penetración del antibiótico en los diferentes tejidos es satisfactoria, ya que se encuentran concentraciones superiores a las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) del producto para los microorganismos incluidos en su espectro de actividad (a excepción de hueso y cerebro). No sufre modificación en el organismo y se elimina directamente el principio activo en la orina. La vida media de eliminación es particularmente larga, entre 3 a 4 horas después de la absorción intestinal. La cefixima se elimina en forma activa por vía renal (50%) y biliar. La excreción urinaria máxima ocurre entre 2 a 4 y 4 a 8 horas después de la toma. Las concentraciones urinarias se mantienen de forma prolongada y en niveles elevados.¹⁴

Las presentaciones de cefixima incluyen: Cápsulas de 200 mg y 400 mg. Suspensión: frasco con polvo para reconstituir 50 o 100 ml (5ml contienen 100mg de cefixima) y Granulado: sobres con 100 mg de cefixima cada uno. El nombre comercial de la cefixima que se encuentra en esta presentación es Denvar®.¹³

La mayoría de los efectos secundarios descritos han sido leves y de naturaleza transitoria: Gastrointestinales como diarrea y náuseas. Como con otros antibióticos de amplio espectro existe la posibilidad de aparición de colitis pseudomembranosa. Las reacciones alérgicas incluyen fiebre, prurito y urticaria. Otros: cefalea ocasional, eosinofilia, aumento transitorios de las enzimas hepáticas, alteraciones en la función renal, prurito vaginal, vaginitis y candidiasis.^{13,14}

Dada la escasa toxicidad de la cefixima, no es previsible que la ingestión masiva accidental de lugar a un cuadro de intoxicación, recomendándose en estos casos lavado gástrico y tratamiento sintomático. En caso de manifestaciones alérgicas importantes el tratamiento debe ser sintomático.¹⁴

La eficacia de la cefixima en el manejo de la NF de bajo grado ha sido estudiada por diversos grupos de trabajo. En el año 2000 Paganini y colaboradores realizaron un ensayo clínico con distribución aleatoria en donde se comparó el manejo secuencial ambulatorio con cefixima versus el manejo parenteral con ceftriaxona más amikacina.¹⁵ Se obtuvo un desenlace favorable del 98.6% en el grupo manejado con cefixima y del 97.5% en el grupo con ceftriaxona más amikacina ($p=NS$). Tres pacientes requirieron rehospitalización debido a falla en el tratamiento inicial: uno del grupo con cefixima y dos en el grupo de ceftriaxona más amikacina. Se concluyó que la eficacia del manejo ambulatorio oral con cefixima fue similar al manejo ambulatorio parenteral.

En el año 2001, el grupo de trabajo de Shenep realizó otro ensayo clínico con distribución aleatoria en el que se comparó el manejo secuencial con cefixima contra el manejo intravenoso con vancomicina, ticarcilina y tobramicina (o ceftazidima en caso de falla renal).¹⁶ La falla al tratamiento se documentó en el 72% en el primero grupo versus 73% en el segundo grupo. Estos

resultados apoyan que la seguridad del manejo ambulatorio con cefixima es similar al manejo intravenoso en los pacientes con NF de bajo riesgo.

3.1.5 Duración de la terapia antibiótica

En las guías pediátricas para el manejo de la NF que se publicaron en el 2012, se recomienda suspender el manejo antibiótico en los pacientes que ha permanecido afebriles por al menos 24 horas, cuyos cultivos de sangre no hayan desarrollado el crecimiento de microorganismos en 48 horas y que tengan evidencia de recuperación medular (RAN mayor a 500).³

Santolaya y cols. refieren que la duración de la terapia antimicrobiana se establecerá de acuerdo a la evaluación del riesgo.² En los pacientes con episodios de NF de alto riesgo la terapia antimicrobiana se extenderá hasta que el paciente esté al menos 48 horas afebril y con RAN $>500/\text{mm}^3$ por dos días consecutivos, completando un mínimo de 7 días. En los pacientes con NF de bajo riesgo, la terapia antimicrobiana se extenderá hasta que el paciente esté, al menos, 48 horas afebril y con RAN en ascenso, sin recomendarse una duración mínima.

En pacientes que han recibido antimicrobianos por más de 7 días, han permanecido afebriles por más de 48 horas pero que continúan con RAN $<500/\text{mm}^3$, la duración de la terapia antimicrobiana está menos definida. En opinión de los expertos, una recomendación razonable es suspender la terapia antimicrobiana luego de 5 a 7 días de curso afebril, con RAN en recuperación, si el paciente tiene una evolución clínica favorable. En los pacientes con alto riesgo y evolución favorable que hayan completado 10 días de tratamiento antimicrobiano y no tengan una recuperación medular, se considera que podrá continuar recibiendo antibiótico vía oral hasta la resolución de la neutropenia, con un máximo de 14 días de antibiótico.

3.1.6 Complicaciones

Las complicaciones más graves de los eventos de NF son el choque séptico y la muerte. Zapata-Tarrés y colaboradores publicaron en el 2012 un estudio de casos y controles realizado en 9 hospitales de México sobre las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda.¹⁷ Las complicaciones infecciosas fueron las más frecuentes. En los pacientes con choque séptico, la confirmación de fiebre a la llegada del paciente al hospital, la neutropenia profunda y el retraso en la administración de la primera dosis de antibióticos, se relacionaron con mayor riesgo de mortalidad ($p = 0.055$, $p = 0.004$ y $p = 0.006$ respectivamente).

3.1.7 Mortalidad

Más de un tercio de las causas de muerte en pacientes con LLA se deben a complicaciones infecciosas. Ribeiro y colaboradores han reportado una mortalidad de 10% secundaria a complicaciones infecciosas.¹⁸ En Honduras, se ha reportado que 64.6% de los niños con LLA presentan complicaciones durante la inducción a la remisión, con una mortalidad del 8%.¹⁹

En 2005 Basu y colaboradores estudiaron factores asociados a mortalidad en 12,446 pacientes con NF. La mortalidad global fue del 3%, encontrando a través de un análisis multivariado que el grupo etario, raza, tipo de cáncer (LMA), y las complicaciones infecciosas se asociaron significativamente con un incremento en el riesgo de muerte y de mayor estancia hospitalaria.²⁰

3.2 Evaluación Económica en Salud

La evaluación económica en salud puede definirse como un conjunto de métodos y teorías de las ciencias de la salud y de la economía, desarrolladas para evaluar los aspectos económicos de la atención médica, es decir, los costos y los beneficios o consecuencias de diferentes intervenciones, proporcionando datos útiles para la toma de decisiones en salud.²¹

3.2.1 Evaluación económica en ensayos clínicos

Los ensayos clínicos pueden diseñarse para recolectar prospectivamente información clínica y económica, mediante la inclusión de un apartado de utilización de recursos médicos. Estos ensayos clínicos que incorporan una evaluación económica se denominan en inglés *piggy-back clinical trials*. La principal ventaja de las evaluaciones económicas incorporadas a los ensayos clínicos deriva del rigor científico del propio método, que permite obtener resultados con una alta validez interna. Además, la información puede ser muy útil para los países en los que se utiliza el criterio de eficiencia para decidir sobre el reembolso y el precio de los nuevos medicamentos.

Aunque el ensayo clínico aleatorizado (ECA) sea el mejor método de investigación para evaluar la eficacia, no lo es para evaluar la efectividad. Precisamente, la principal limitación de las evaluaciones económicas realizadas en los ensayos clínicos es la escasa validez externa de sus resultados.

El tamaño muestral en los ECA se calcula basándose en los objetivos principales (normalmente eficacia y toxicidad). Sin embargo, las variables económicas pueden tener una variabilidad mayor que las clínicas, motivo por el cual la potencia estadística del ECA es, con frecuencia, insuficiente para establecer diferencias económicas estadísticamente significativas. A esto debe añadirse otro inconveniente: no está claro cuándo una diferencia es “económicamente relevante”.

De lo dicho se deduce que el típico ECA de eficacia que se hace para obtener la autorización de comercialización de un nuevo medicamento no es el más adecuado para dilucidar lo que ocurre en el “mundo real” (efectividad) ni el costo o la “carga” de la enfermedad. No obstante, esto no significa que no sean útiles para obtener datos de costo-eficacia que pueden ser de interés, por ejemplo, para la toma de decisiones sobre el financiamiento o la fijación del precio de los nuevos medicamento. Entonces ¿cómo deberían ser los ECA con objetivos económicos?.

Idealmente deberían ser ECA “pragmáticos” o “naturalistas” (por oposición a los ECA explicativos), es decir, estudios que intentan simular lo que ocurre en la práctica clínica, que buscan datos de efectividad y deben tener principalmente las siguientes características: a) deben realizarse en un ámbito hospitalario estándar, similar al medio en el que se utilizará el medicamento o la intervención en salud una vez que se comercialice; b) los criterios de inclusión y exclusión de pacientes deben ser acordes con la práctica clínica real; c) las opciones comparadas deberían ser las más eficientes o las más utilizadas en la práctica clínica; d) por tratarse de ECA, los tratamientos deben asignarse de forma aleatoria; e) no siempre es necesario que el estudio sea cegado; f) a menudo, se permite modificar las dosis o cambiar el tratamiento, según el criterio médico, y g) finalmente, en las enfermedades con consecuencias a largo plazo debería hacerse un seguimiento prolongado de los pacientes.

Aunque idealmente los ECA con objetivos económicos deberían ser de diseño pragmático, lo cierto es que los estudios de ese tipo son muy escasos. La mayoría de las evaluaciones económicas en ECA se hace en ensayos explicativos.

Desde el punto de vista práctico, las evaluaciones económicas de medicamentos realizadas en los ECA, ya sean explicativos o pragmáticos, son relativamente sencillas. Se trata de recoger la información sobre la utilización de recursos en un hoja de recolección de datos específica, donde se vaya contabilizando el número de recursos en salud (dosis, número de visitas, días de hospitalización y pruebas diagnósticas, entre otras) empleados a lo largo del tratamiento.

Algunas recomendaciones que se deben tener en cuenta a la hora de hacer evaluaciones económicas dentro de ensayos clínicos se resumen a continuación:²¹

1. Deben identificarse y recogerse los recursos en salud más importantes utilizados en los diferentes grupos de tratamiento. Normalmente son unos pocos recursos los que determinan el costo del tratamiento, por lo que en general no está justificado el esfuerzo de recoger los que originan costos irrelevantes. Por tanto, debe determinarse *a priori* cuáles serán los recursos más utilizados o más caros, de forma que sean representativos de los costos incurridos en el ECA.

2. Deben seleccionarse los recursos que no están condicionados por el protocolo del ECA. Por ejemplo, si las visitas médicas marcadas por el protocolo deben realizarse semanalmente y, sin embargo, la práctica clínica es que se realicen mensualmente, en el análisis económico deberían considerarse las variaciones con respecto a las visitas mensuales. Estas estimaciones suelen hacerse recurriendo a paneles de expertos, revisando historias clínicas o protocolos representativos de la práctica clínica.

3. El tamaño muestral del ECA debe calcularse en función de las variables principales de interés, no en función de las posibles diferencias en los costos.

Se han propuesto varios métodos para calcular el tamaño muestral de estos estudios, pero, independientemente de los aspectos metodológicos, debe tenerse en cuenta que los resultados económicos obtenidos en los ECA son meramente orientativos, por lo que parece más prudente mantener el tamaño muestral necesario para demostrar diferencias de eficacia o efectividad y hacer estudios observacionales o modelizaciones *ad hoc* del consumo de recursos.

4. Se aconseja presentar los resultados sobre costos como medias aritméticas e intervalos de confianza. Los intervalos de confianza informan mejor sobre la magnitud de las diferencias reales.

5. Como en cualquier evaluación económica, en la ejecución de los ECA también deben hacerse análisis de sensibilidad modificando el valor de las variables que, por su magnitud o por existir una mayor incertidumbre, pudieran determinar los resultados. En la medida de lo posible, las variables que serán objeto del análisis de sensibilidad deberían identificarse en el protocolo del ECA.

3.2.2. Estudios de costo-efectividad y costo-utilidad en neutropenia febril

La literatura en pacientes adultos consistentemente ha demostrado que el manejo ambulatorio es substancialmente menos costoso que el manejo hospitalario de la NF, primordialmente relacionado esto con los costos de la hospitalización.²² Un estudio realizado en 10 centros oncológicos de Estados Unidos estimó el costo total del tratamiento ambulatorio de la NF en US\$6,905 mientras que el costo total del tratamiento hospitalario ascendió a US\$21,601; siendo los costos directos el 83% del costo total.²³ En Toronto, Canadá un estudio prospectivo cuyo objetivo fue cuantificar los costos médicos directos del manejo hospitalario de la NF en pacientes adultos con cáncer, estimó un costo promedio por episodio de CAN\$6,324 con una desviación estándar de CAN\$4,783; desafortunadamente los autores no buscaron estimar los costos de la NF en el ámbito ambulatorio y no fue posible la comparación entre ambos tipo de manejo.²⁴

Un ensayo aleatorizado multicéntrico realizado con pacientes adultos del sistema de salud para veteranos de guerra de los Estados Unidos, comparó el manejo hospitalario continuo con el egreso temprano para manejo ambulatorio de la NF, con antibióticos por vía intravenosa, reportando un costo directo promedio de US\$7,830 (DE: US\$3,786) para el manejo ambulatorio y de US\$10,143 (DE: US\$4,678) para el tratamiento hospitalario.²⁵ Una revisión retrospectiva de los registros médicos del MD Anderson Cancer Center, permitió cuantificar el costo del manejo hospitalario en US\$15,231 mientras que el manejo ambulatorio fue estimado en US\$7,799.²⁶

Aunque los datos sobre costos en pacientes pediátricos son limitados, los hallazgos coinciden en señalar un ahorro en costos asociado con el manejo ambulatorio. Los resultados de un estudio de cohorte retrospectiva realizado

con datos de pacientes pediátricos en Estados Unidos, reveló un costo promedio de US\$11,236 (DE: US\$6,372) para el manejo hospitalario de la FN y un costo de US\$6,081 (DE: US\$2,653) para el tratamiento ambulatorio.²⁷ En Chile se realizó un ensayo aleatorizado para comparar costos y efectos del manejo ambulatorio frente al hospitalario en niños con NF de bajo riesgo; los autores estimaron un costo promedio de US\$638 para el tratamiento ambulatorio y de US\$903 para la alternativa hospitalaria.²⁸

Un estudio aplicado en población pediátrica basado en un modelo de costo-utilidad de 4 estrategias de manejo de la NF con bajo riesgo (hospitalaria intravenosa, hospitalaria vía oral, ambulatoria intravenosa y ambulatoria vía oral),²⁹ encontró que el manejo ambulatorio fue la estrategia más costo-efectiva, siendo la administración intravenosa de antibióticos de forma ambulatoria la opción más costo-efectiva en comparación con la administración ambulatoria de antibióticos orales, debido a una percepción de mayor tasa de readmisiones entre los que reciben antibióticos orales y una mejor CVRS observada con la terapia intravenosa. El tratamiento completo con terapia intravenosa de forma intrahospitalaria fue la opción menos costo-efectiva. Los hallazgos de este modelo de 4 estrategias de manejo sugieren que los costos significativamente mayores del manejo intrahospitalario intravenoso de la NF podrían no verse justificados por consideraciones de seguridad y eficacia así como por las preferencias de los familiares. Dado que los resultados de este estudio fueron basados en un modelo, se requiere su aplicación en la práctica clínica para ver si los resultados continúan presentándose de la misma manera.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neutropenia febril es una complicación común y potencialmente fatal de la quimioterapia intensiva en niños con cáncer. Los niños con NF son heterogéneos; algunos tienen bajo riesgo de mortalidad y eventos adversos, pudiendo ser manejados menos intensamente. Actualmente existen algoritmos de predicción para identificar al niño de bajo riesgo, pero estos algoritmos no pueden aplicarse de manera universal.³⁰ La capacidad de identificar a estos pacientes ha llevado a la consideración y el diseño de ensayos clínicos para evaluar estrategias de manejo menos intensivas de la NF de bajo riesgo y, en última instancia, para su aplicación en la práctica clínica.

Los hospitales pediátricos de tercer nivel en México, continúan manejando los eventos de NF con antibióticos intravenosos de forma intrahospitalaria hasta la resolución de la neutropenia, lo que en ocasiones conlleva largos periodos de hospitalización y complicaciones durante su manejo. Por ejemplo, en nuestro hospital se registró un 32.74% de pacientes inmunocomprometidos con infección nosocomial en el periodo enero-diciembre de 2012,³¹ esto implica que los pacientes con NF están expuestos a un riesgo considerable de desarrollar una infección nosocomial durante su hospitalización.

En pacientes adultos con bajo riesgo, la terapia oral ha demostrado resultados similares al tratamiento por vía intravenosa y existe suficiente evidencia de que el manejo ambulatorio es seguro.³² Sin embargo, en niños con NF, la evidencia de que el manejo ambulatorio por vía oral puede ser seguro y eficaz es insuficiente.³

5. JUSTIFICACIÓN

Desde la perspectiva de las instituciones que atienden los episodios de NF en niños, el manejo intrahospitalario impacta fuertemente en las complicaciones, el tiempo de estancia hospitalaria, el uso de recursos y el costo total de la NF. Los estudios en población pediátrica con evento de NF que existen en la literatura, no aportan evidencia precisa para concluir que la eficacia y seguridad de la terapia antibiótica es similar con el manejo ambulatorio y hospitalario.

En nuestro país, no se tiene información sobre comparaciones del manejo hospitalario versus ambulatorio de la NF en niños. Se requiere generar información que facilite a los clínicos evaluar la factibilidad de implementar de manera rutinaria el manejo ambulatorio en los pacientes que reúnan los criterios para tal propósito.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la seguridad y costo-efectividad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral comparado con el manejo hospitalario intravenoso, en niños oncológicos con neutropenia febril?

7. OBJETIVOS

Evaluar la seguridad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral comparado con el manejo hospitalario intravenoso en niños oncológicos con neutropenia febril

Evaluar la eficacia de ambas estrategias de manejo, mediante el cálculo de la tasa de éxito terapéutico

Comparar los costos directos e indirectos con ambas estrategias de manejo.

Evaluar el perfil de costo-efectividad de ambas estrategias de manejo, mediante el cálculo de eventos de neutropenia ajustados por calidad (QAFNE, por sus siglas en inglés).

8. HIPÓTESIS

El manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral, en niños con evento de neutropenia febril secundario a quimioterapia será tan seguro como el manejo hospitalario intravenoso.

El manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral, en niños con evento de neutropenia febril secundario a quimioterapia es más costo-efectivo que el manejo hospitalario intravenoso.

9. MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio:

Ensayo clínico-económico con asignación aleatoria, prospectivo, simple ciego.

Perspectiva a utilizar en la evaluación económica:

La evaluación económica se realizará desde la perspectiva de la sociedad, lo que implica que se incluirán tanto los costos directos como indirectos asociados a cada estrategia de manejo de la NF.

Lugar de estudio:

Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

Población susceptible:

Paciente pediátricos que tengan el diagnóstico de una enfermedad oncológica y evento de neutropenia febril secundario a quimioterapia.

Población blanco:

Paciente pediátricos que tengan el diagnóstico de una enfermedad oncológica y evento de neutropenia febril secundario a quimioterapia de bajo riesgo (anexo 2) que hayan recibido manejo inicial con cefepima y amikacina. La unidad de observación será los eventos de neutropenia febril.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes de ambos sexos entre 1 y 18 años de edad
- Pacientes con diagnóstico oncológico y evento de neutropenia febril clasificado como de bajo riesgo con evolución favorable a las 72 horas de manejo antibiótico intravenoso.
- Pacientes cuyo cuidador primario acepte participar en el estudio

Criterios de no inclusión:

- Pacientes con foco infeccioso identificado al momento del ingreso
- Pacientes con aislamiento de algún microorganismo patógeno en cultivos
- Pacientes que a las 72 horas del ingreso presenten neutropenia profunda (recuento absoluto de neutrófilos <100 células/mm³)
- Pacientes que no puedan tolerar adecuadamente la vía oral

- Pacientes que requieran soporte con oxígeno, alimentación parenteral o administración de líquidos intravenosos
- Pacientes con alteración en la función renal
- Paciente alérgicos a cefixima
- Pacientes cuyos cuidadores primarios no sepan leer y escribir español
- Pacientes en las que a través de la determinación de una prueba rápida de embarazo en orina se documente embarazo

Criterios de eliminación:

- Pacientes que deseen abandonar el estudio (por solicitud propia o de los cuidadores primarios).

Periodo de estudio:

De noviembre de 2014 a noviembre de 2015.

Descripción de la Intervención:

1. Grupo de manejo ambulatorio por vía oral:

1.1 Administración de antibiótico:

Se platicará ampliamente con los padres de los pacientes que sean asignados aleatoriamente para recibir tratamiento ambulatorio por vía oral, sobre los cuidados que deben de tener con su hijo mientras se encuentra en casa o albergue. Se confirmará que cuenten con termómetro y que sepan leerlo y utilizarlo. En caso de que el familiar no cuente con un termómetro, los investigadores le proporcionarán uno y le explicarán cómo utilizarlo; posteriormente se le pedirá que haga una medición de la temperatura así como la lectura del resultado para confirmar que el familiar ha entendido el procedimiento. Se corroborará por medio de una retroalimentación oral, que los cuidadores primarios son capaces de entender los cuidados que requiere su hijo durante el manejo ambulatorio y sobre la continuación del tratamiento antibiótico.

Los sujetos serán citados diariamente en la sala de quimioterapia ambulatoria a las 9:00 am, para ser interrogados y explorados por un médico pediatra. Si el sujeto ha permanecido afebril, sin evidenciar un foco infeccioso y con evolución favorable, se continuará el manejo antibiótico ambulatorio por vía oral a base de cefixima (4mg/kg/dosis c/12 horas, dosis máxima 400mg/día). La presentación de cefixima que se utilizará será Denvar® frasco con polvo para reconstituir de 50ml y 100ml, con pipeta dosificadora de 5ml (concentración de 100mg/5ml).

Se le pedirá al cuidador primario que diariamente llene en su casa el “diario del paciente” (anexo 1) y que lo presente al momento de la revisión, junto con el frasco del medicamento.,

En el día en que los pacientes ingresen al protocolo (día 0 post-aleatorización), se tomarán muestra de sangre para biometría hemática y PCR. En el día 2 y 4 post-aleatorización se tomará muestra para biometría

hemática y se continuará tomando cada 72 horas hasta documentar un RAN >500.

1.2 Recolección de datos sobre uso de recursos y gastos:

Diariamente se aplicará al cuidador primario un cuestionario para documentar los gastos directos e indirectos que realizó en las últimas 24 horas, durante el tratamiento ambulatorio de su hijo (anexo 7).

Un médico del grupo de investigadores recolectará la información relativa a la cantidad y tipo de recursos médicos utilizados para el manejo de la NF y los desenlaces asociados a esta. (anexo 8). Si el sujeto presenta algún evento adverso que amerite su reingreso al hospital, se recolectará la información diaria de los recursos consumidos para su manejo, así como del familiar durante la re-hospitalización del paciente (anexo 9).

No se excluirá de la recolección de datos sobre uso de recursos, ningún aspecto vinculado a la atención que requieran los pacientes dentro del ensayo, sin embargo, durante el análisis se hará una clasificación de los costos para diferenciar lo que ocurriría en un programa de este tipo sin propósitos de investigación.

1.3 Medición de utilidades en salud

Para obtener utilidades que servirán para el cálculo de los eventos de neutropenia febril ajustados por calidad (QAFNEs) se utilizará una escala visual análoga (EVA) (anexo 10), que permitirá determinar las preferencias de los pacientes y/o sus cuidadores primarios, por los diferentes estados de salud que presenten en las 2 estrategias de manejo (ambulatorio y hospitalario).

Las puntuaciones de una EVA no pueden interpretarse directamente como utilidades en salud, pero al estar relacionadas con las utilidades de una apuesta estándar de forma no lineal es posible realizar la conversión a utilidades usando el siguiente algoritmo matemático: $1-(1-EVA)$.

1.4 Medidas para garantizar el cumplimiento del estudio:

Se corroborará que los cuidadores primarios puedan contar con un automóvil (propio, de algún familiar o taxi) para acudir a la revisión diaria o, en caso necesario, cuando se presente fiebre o cualquier dato de alarma (anexo 6).

Cuando el paciente viva a más de 1 hora de distancia del hospital se le brindará hospedaje en el albergue "San Judas Tadeo I.A.P" el cual se encuentra ubicado en la calle de Medellín #31 Col. Roma (a 7 cuadras del HIMFG). En dicho albergue los pacientes serán asignados a cuartos individuales. Todos los días se contará con transporte, el cual será proporcionado por una ambulancia del hospital. En caso de presentar fiebre u otro evento adverso, el transporte del albergue estará disponible las 24 horas del día para trasladar al paciente al HIMFG de manera inmediata.

2. Grupo de manejo hospitalario por vía intravenosa (grupo control):

2.1 Administración de antibiótico:

Los pacientes que sean asignados aleatoriamente para continuar recibiendo manejo hospitalario intravenoso continuarán recibiendo el antibiótico inicial por una vena periférica. Diariamente una enfermera administrará los bolos de antibiótico (cefepima 150mg/kg/día cada 8 horas, dosis máxima 6gr/día), hasta la resolución de la neutropenia.

El día en que los pacientes ingresen al protocolo (día 0 post-aleatorización), se tomarán muestra de sangre para biometría hemática y PCR. En el día 2 y 4 post-aleatorización se tomará muestra para biometría hemática y se continuará tomando cada 72 horas hasta documentar un RAN >500.

2.2 Recolección de datos sobre uso de recursos y gastos:

Diariamente se aplicará al cuidador primario un cuestionario para documentar los gastos directos e indirectos (anexo 7). Así mismo un médico del grupo de investigadores recolectará la información necesaria para cuantificar los recursos médicos empleados en las últimas 24 horas por parte del hospital (anexo 8). Si el sujeto presente algún evento adverso se recolectará la información diaria de los recursos asociados a su manejo (anexo 9) y los del familiar.

2.3 Medición de utilidades en salud

Para este grupo de tratamiento se utilizará el mismo procedimiento descrito anteriormente para obtener las utilidades en salud.

10. DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE VARIABLES DE RESULTADO

1. Ocurrencia de cualquier desenlace clínico desfavorable (tabla 1).
2. Tasa de éxito terapéutico del manejo antibiótico ambulatorio por vía oral
3. Costo total de ambos tipos de manejo (ambulatorio y hospitalario).
4. Evento de neutropenia febril ajustado por calidad (QAFNE por sus siglas en inglés; esta será la medida de efectividad para la evaluación económica)

Tabla 1. Definición operativa de variables de resultado

Nombre	Definición operativa	Escala de medición	Instrumento de medición	Temporalidad de las mediciones
Desenlace clínico desfavorable	La presencia de cualquiera de los siguientes eventos: 1) recurrencia de la fiebre, después de 48 horas afebril, 2) inestabilidad hemodinámica no atribuible a pérdida de líquidos, 3) la presencia	Categorica	Hoja de registro de evolución clínica en el expediente del protocolo del paciente	Única

	de un nuevo foco de infección, 4) muerte atribuible a infección durante el evento de NF, 5) evento adverso asociado a la administración de la antibioticoterapia			
Éxito terapéutico	Número de eventos resueltos dividido entre el número total de eventos por unidad de tiempo.	Numérica continua	Hoja de registro de evolución clínica en el expediente del protocolo del paciente	Única
Costo total del manejo del evento de neutropenia febril	El valor monetario resultado de la cantidad de recursos consumida por su precio unitario	Cuantitativa continua	Hoja de cálculo diseñada para este estudio y cuestionario para aplicarse al cuidador primario	Diario durante su tratamiento
Evento de neutropenia febril ajustado por calidad	Número de eventos multiplicados por el índice de calidad de vida.	Cuantitativa continua	Mediante una escala análoga-visual se medirá la calidad de vida en los pacientes que experimentan una neutropenia febril	Dos mediciones: basal y final

Tamaño de la muestra:

Se realizó el cálculo del tamaño de muestra para probar la siguiente hipótesis nula de no inferioridad:

$$H_0: p_A - p_B \leq -\Delta$$

$$H_1: p_A - p_B \geq -\Delta$$

Utilizando la siguiente fórmula:

$$n = (z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2 [p_A(1 - p_A) + p_B(1 - p_B)] / \Delta^2$$

Dónde:

$$z_{1-\alpha} = 1.645$$

$$z_{1-\beta} = 1.28$$

p_A y p_B son la frecuencia de un desenlace desfavorable. Se utilizó el valor reportado por Santolaya del 10%.⁹

Δ = La máxima diferencia clínicamente aceptable entre ambos grupos. Se utilizó el valor reportado por Santolaya del 15%.⁹

Con estos parámetros se obtuvo una n por grupo de 68 eventos. Se asumió un 20% de pérdidas obteniéndose una n final de 82 eventos *por grupo*.

Maniobras de aleatorización:

Aleatorización balanceada por bloques.

Se optó por este método para limitar la posibilidad de desbalances en la asignación de las maniobras (manejo ambulatorio y hospitalario), de generar secuencias repetidas largas de una misma maniobra y de balancear en la medida de lo posible algunos de los sesgos inherentes al proceso de aleatorización simple.

El responsable de la aleatorización generará series de bloques formados por 4 celdas cada uno, en las cuales se incluirán las 2 maniobras de manejo. Esta información será resguardada en un lugar cerrado hasta su aplicación.

Momento de la aleatorización:

La aleatorización se realizará cuando el sujeto haya cumplido 72 horas de hospitalización con manejo antibiótico intravenoso y que por su evolución cumpla con el criterio de bajo riesgo. En ese momento será aleatorizado para continuar su tratamiento de manera ambulatoria por vía oral o continuar con el tratamiento intravenoso hospitalizado.

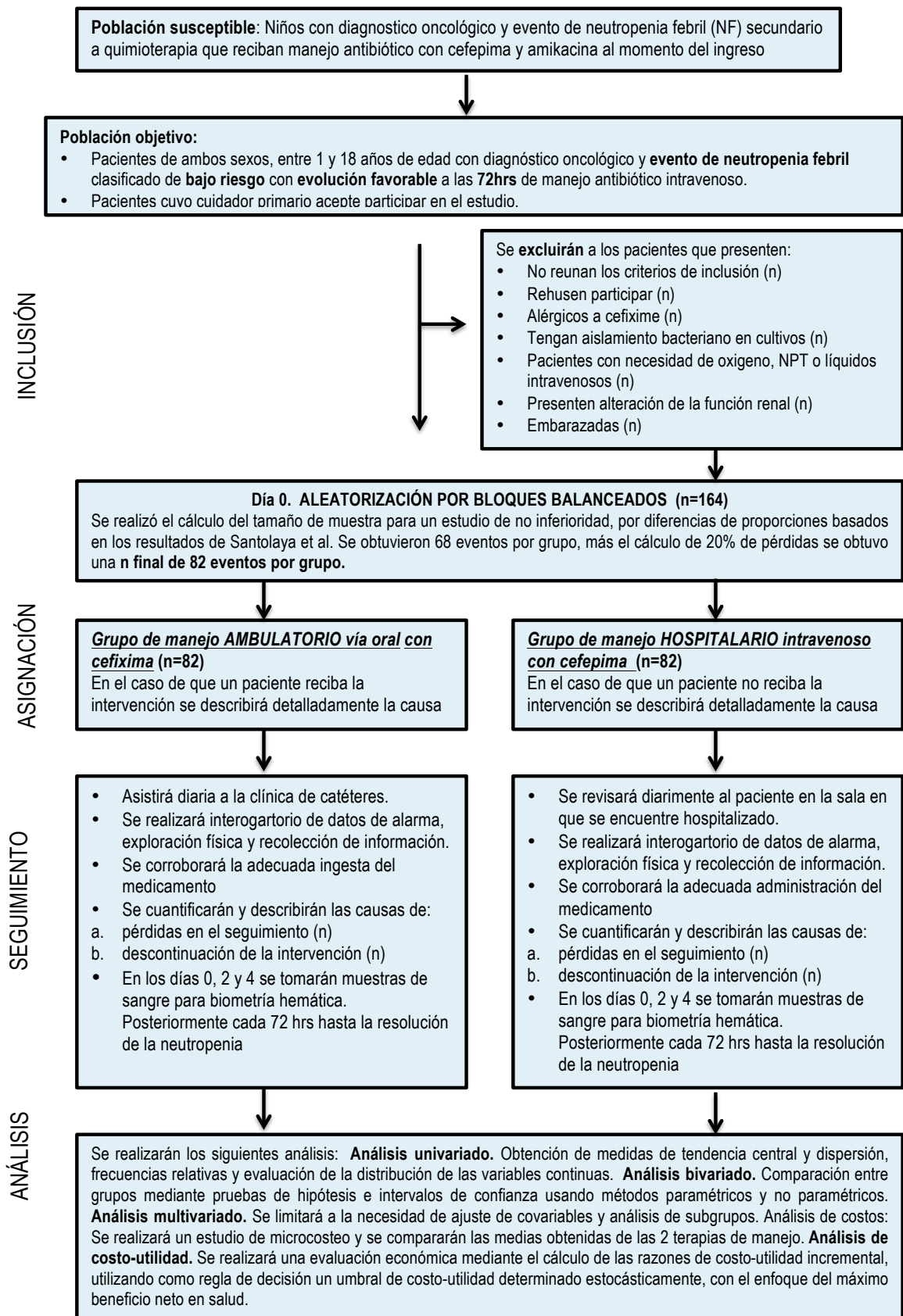
Cegamiento:

El estudio será cegado solo para el analista (simple ciego).

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- **Análisis univariado.** Obtención de medidas de tendencia central y dispersión, frecuencias relativas y evaluación de la distribución de las variables continuas.
- **Análisis bivariado.** Comparación entre grupos mediante pruebas de hipótesis e intervalos de confianza usando métodos paramétricos y no paramétricos.
- **Análisis multivariado.** Se limitará a la necesidad de ajuste de covariables y análisis de subgrupos (edad, tipo de neoplasia).
- **Análisis de costos.** Se realizará un microcosteo que consiste en tomar en cuenta cada uno de los recursos que se consumen para la atención de los pacientes y se multiplican por sus precios unitarios. Los resultados se analizarán por comparación de medias utilizando pruebas paramétrica o no paramétricas dependiendo de su distribución
- **Análisis de costo-utilidad.** Se realizará una evaluación económica mediante el cálculo de las razones de costo-utilidad incremental, utilizando como regla de decisión un umbral de costo-utilidad determinado estocásticamente, con el enfoque del máximo beneficio neto en salud.

DIAGRAMA DE FLUJO DE LAS FASES DE ESTUDIOS ALEATORIZADOS PARALELOS CON DOS GRUPOS



12. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL PROTOCOLO

11.1 Fase piloto

Se incluirán 4 pacientes por grupo con el fin de evaluar los siguientes puntos:

- Logística del lugar (hospital, clínica de catéteres, casa, albergue)
- Logística de la aplicación de instrumentos
- Entrenamiento del personal para la aplicación de los mismos
- Entrenamiento del personal que dará la atención médica
- Evaluación de la EVA
- Verificar que el flujograma se lleve a cabo de manera adecuada
- Determinar los posibles problemas que enfrentarán los investigadores en el desarrollo del protocolo

11.2 Desarrollo del Estudio

La fase del estudio piloto se realizará durante el mes de noviembre de 2014 incluyendo 4 pacientes por grupo. Posterior a conocer los resultados del estudio piloto iniciaremos el reclutamiento de los paciente de diciembre de 2014 a diciembre de 2015, diariamente en un horario de 8 a 15 horas.

Los médicos encargados del reclutamiento, diariamente a los sujetos que cumplan los criterios de inclusión: Pacientes de ambos sexos, con edades entre 1 y 18 años de edad con evento de NF clasificado como de bajo riesgo con evolución favorable a las 72hrs de manejo antibiótico. Los criterios de clasificación de bajo riesgo se encuentra en el anexo 2. Se invitará al cuidador primario (y al sujeto cuando sea mayo de 8 años de edad) a participar en el protocolo y en caso de aceptar se solicitará la firma de las cartas de consentimiento informado (anexo 3) y asentimiento del menor (anexo 4) según sea el caso. Éste es el día 0 del estudio.

Una vez que el cuidador primario firme el consentimiento informado, el sujeto ingresará al protocolo y se asignará de manera aleatoria a uno de los 2 grupos de manejo, Se asignará un número consecutivo a cada sujeto, para ser identificado exclusivamente por el número. Se registrarán variables demográficas y características clínicas de cada sujeto (anexo 5). Se realizará la toma de una muestra de sangre para biometría hemática y PCR.

Los sujetos que sean asignados al grupo ambulatorio serán dados de alta a su domicilio, o en caso de vivir a más de 1 hora de distancia del hospital serán egresados al albergue "San Judas Tadeo". Se les proporcionará el medicamento y de manera oral y escrita de les darán indicaciones a los cuidadores primarios respecto a cómo, cuánto y cuando debe administrar el antibiótico a los sujetos. Así mismo se explicará y se proporcionará por escrito el formato donde se llevará la monitorización de los pacientes (anexo 1 "diario del paciente") así como los datos de alarma (anexo 6).

Los sujetos del grupo ambulatorio serán citados diariamente por la mañana para ser revisados por un médico pediatra y decidir si puede continuar con el manejo ambulatorio. En el seguimiento diario se interrogará al cuidador primario sobre datos de alarma y se realizará toma de signos vitales,

exploración física completa y anotación de observaciones en el expediente de protocolo.

Los familiares del grupo ambulatorio diariamente llenarán un cuestionario de costos.

El sujeto continuará recibiendo el tratamiento de forma ambulatoria a menos que se presente: fiebre, evidencia de foco infeccioso, datos de respuesta inflamatoria sistémica (RIS) o cualquier evento adverso. En cuyo caso el paciente reingresará al hospital para recibir manejo intravenoso.

En los días 2 y 4, se realizará por un médico pediatra toma de productos hemáticos (biometría hemática), para valorar datos de recuperación medular.. En caso de no documentarse recuperación medular se tomará nuevamente biometría hemática cada 72hrs hasta documentar recuperación medular.

Todos los días se recabará el diario del paciente (anexo 1) y se verificará su adecuado llenado. Se vigilará el cumplimiento de las asistencias diarias. En caso de que un sujeto no acuda a alguna consulta de seguimiento, se contactará al cuidador primario por vía telefónica y, en caso necesario, se acudirá a buscar a su casa.

En el grupo de sujetos hospitalizados, la enfermera de la sala correspondiente administrará los bolos del antibiótico preparado previamente en el centro de mezclas y lo administrará por una vena periférica cada 8 horas.

Diariamente se realizarán entrevistas a los cuidadores primarios de ambos grupos, de acuerdo a lo detallado en el anexo 7 y se mantendrán anónimos los nombres de los entrevistados. Los cuestionarios se aplicarán a los pacientes y cuidadores primarios que se encuentran en las áreas de hospitalización o al acudir a su revisión diaria en el área de quimioterapia ambulatoria. Los resultados de los cuestionarios serán trasladados a la base de datos de forma anónima. Diariamente uno de los investigadores capturará la información para obtener los recursos en salud utilizados en ambos grupos de pacientes (anexo 8).

Se realizará un análisis interino a los 4 meses del inicio del estudio.

13. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Con base en las disposiciones del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (DOF 02-04-2014), esta investigación se clasifica como una categoría III con riesgo mayor que el mínimo. El volumen total de sangre a extraer durante todo el estudio no será mayor al 10% del volumen circulante.

Este estudio se apega a los principios de buena práctica clínica basados en la declaración de Helsinki. Dado que este estudio involucra población vulnerable, se toman las siguientes medidas:

Se solicitará la firma de la carta de consentimiento informado por escrito al cuidador primario (anexo 3) y carta de asentimiento del menor en aquellos pacientes mayores de 8 años de edad (anexo 4). Se brindará información acerca de los objetivos, métodos, beneficios e incomodidades del proyecto, respetando la decisión de salir del protocolo en el momento que lo decidiera, y fomentando en todo momento la seguridad del sujeto y su familia.

Este proyecto será sometido a revisión por el Comité de Ética local para su estudio y aprobación, en forma escrita y previo al inicio del estudio.

La información de los sujetos es confidencial y será resguardada en un lugar seguro. Los expedientes del protocolo no contendrán el nombre del sujeto, sino un número consecutivo, cuyo correspondencia al nombre del paciente solo la sabrán los investigadores. Cuando se publiquen los resultados no se hará referencia particular a los sujetos o a sus nombres.

Los eventos adversos serán reportados por el cuidador primario a través de una hoja de datos de alarma (anexo 5) y evaluados y corroborados por el médico pediatra del estudio. La resolución de cualquier evento adverso se llevará a cabo en el HIMFG con los fondos del protocolo de investigación. Los gastos asociados al evento adverso serán cuantificados diariamente en un hoja especial para ello (anexo 9)

14. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Ver formato de bioseguridad del HIMFG

15. FUENTES DE FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Financiamiento

Este estudio fue seleccionado para obtener apoyo del Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social SS/IMSS/ISSSTE-CONACYT en la convocatoria 2014. Así mismo fue aceptado para contar con fondos federales con número de registro HIM-2014-026.

Factibilidad

En el año 2011 se atendieron 653 episodios de NF en el servicio de Urgencias Pediátricas del HIMFG, por lo que se considera que se tiene un marco muestral suficiente para obtener la n en el tiempo estipulado para el reclutamiento de pacientes (1 año).

16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, 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):e56–e93.
2. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán AM, et al. Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005; 22 (Supl 2): S79-s113
3. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, Hakim H, Santolaya M, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gibson F, Groll AH, Gaur Z, Gupta A, Kebudi R, Petrilli S, Steinbach WJ, Villarroel M, Zaoutis T, Sung L. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30:1-12.
4. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PP. Predicting the Risk of Bacteremia in Children With Fever and Neutropenia *Journal of Clinical Oncology*. 1996; 4(3):919-924
5. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, et al. Prospective Evaluation of a Model of Prediction of Invasive Bacterial Infection Risk among Children with Cancer, Fever, and Neutropenia. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;35:678–83.
6. Hakim H, Flynn PM, Srivastava, DK, Knapp KM, Li C, et al. Risk Prediction in Pediatric Cancer Patients With Fever and Neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29: 53–59.
7. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofré J, Enríquez N, 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(16):3415-3421.
8. Santolaya MA, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, King A, et al. Predictors of Severe Sepsis Not Clinically Apparent During the First Twenty-Four Hours of Hospitalization in Children With Cancer, Neutropenia, and Fever. A Prospective, Multicenter Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27: 538–543.
9. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, 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; 22:3784-3789.
10. Ahmed N, El-Mahallawy HA, Ahmed IA, Nassif S, El-Beshlawy A, et al. Early Hospital Discharge Versus Continued Hospitalization in Febrile Pediatric Cancer Patients With Prolonged Neutropenia: A Randomized, Prospective Study. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:786–792.
11. Vidal L, Paul M, Ben dor I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;54:29–37.
12. Vidal L, Ben dor I, Paul M, Eliakim-Raz N, Pokroy E, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. No.: CD003992. DOI: 10.1002/14651858.CD003992.pub3.

13. Ficha técnica de Denvar®, Lab MERCK Farma y Química, S.A. Texto actualizado mayo 2001.
14. Manual de prescripción pediátrica y neonatal. . Taketomo C, Hodding JH, Kraus D. Lexicomp. 18ª edición. Intersistemas, 2012-2013. pp279-280.
15. Paganini HR, Sarkis CM, De Martino MG, Zubizarreta PA, Casimir L, et al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer*. 2000 Jun 15;88(12):2848-52.
16. Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, Hetherington SV, Hudson MM, et al. Oral Cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 32:36–43
17. Zapata-Tarrés M, Klünder-Klünder M, Cicero-Oneto C, Rivera-Luna R, Ortega-Ríos Velasco F, et al. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(3):218-225.
18. Ribeiro R, Hon-Pui CH. Acute complications. En: Hon Pui C, ed. *Childhood Leukemias. Part IV*. Memphis: Cambridge University Press; 1999. pp. 443-461.
19. Alvarado M, Peña A, Beckerat R. Complicaciones en la terapia de inducción a remisión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hemato-oncología pediátrica. *Honduras Pediátrica* 2004;2:1-6.
20. Base SK, Fernández ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH, Lenght od stay and Mortality Associated with Febrile Neutropenia Among Children with Cancer. *J Clin Oncol* 2005: 23:7958-7966.
21. Rubio-Torres C, Sacristán J, Badia X, Cobo E, García-Alonso F. Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)* 2004;122(15):578-83.
22. De Lalla F. Outpatient Therapy for Febrile Neutropenia. *Clinical and Economic Implications. Pharmacoeconomics* 2003; 21(6): 397-413.
23. Speyer E, Herbinet A, Vuillemin A, et al. Agreement between children with cancer and their parents in reporting the child's health-related quality of life during a stay at the hospital and at home. *Child Care Health Dev* 2009;35:489-495.
24. Sung L, Feldman BM, Schwamborn G, et al. Inpatient versus outpatient management of low-risk pediatric febrile neutropenia: measuring parents' and healthcare professionals' preferences. *J Clin Oncol* 2004;22:3922-3929.
25. Cheng S, Teuffel O, Ethier MC, et al. Health-related quality of life anticipated with different management strategies for paediatric febrile neutropaenia. *Br J Cancer* 2011; 105:606-611.
26. Elting LS, Lu C, Escalante CP, Giordano SH, Trent JC, Cooksley C, Avritscher EBC, Shih YT, Ensor J, Bekele BN, Gralla RJ, Talcott JA, Rolston K. Outcomes and Cost of Outpatient or Inpatient Management of 712 Patients With Febrile Neutropenia. *J Clin Oncol* 2008; 26:606-611.
27. Raisch DW, Holdsworth MT, Winter SS, Hutter JJ, Graham ML. Economic Comparison of Home-Care-Based versus Hospital-Based Treatment of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Children. *Value in Health* 2003; 6(2):158-166.
28. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, 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; 22:3784-3789.
29. Teuffel O, Amir E, Alibhai SM, et al. Cost-effectiveness of outpatient management for febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatrics* 2011; 127:e279-286.
 30. Phillips B, Wade R, Stewart LA, et al. Systematic review and meta-analysis of the discriminatory performance of risk prediction rules in febrile neutropaenic episodes in children and young people. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2950-2964.
 31. Reporte de la 9ª sesión ordinaria del Comité para la Detección y Control de Infecciones Nosocomiales CODECIN Hospital Infantil de México Federico Gómez 2012.
 32. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, 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:e56-93.
 33. Hulley S, Cummings S, Browner W, Grady D, Newman T. *Designing Clinical Research*. 2nd edition, Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2001, chapter 11, pp157-174.
 34. Snapinn SM. Noninferiority trials. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000;1:19–21.
 35. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd edition, Oxford University Press Inc., New York, 2005. Chapter 2, Pp 7-26.
 36. Muenning P. *Designing and Conducting Cost-Effectiveness Analyses in Medicine and Health Care*. 1st. Edition. Jossey-Bass, San Francisco, CA, 2002. Chapter 1, pp 1-7.

17. CRONOGRAMA

Semestre 1 (noviembre 2014 – abril 2015).

Realización de estudio piloto y obtención de resultados.

Inicio del reclutamiento y asignación aleatoria de los sujetos del estudio.

Aplicación de los instrumentos para determinar costos.

Semestre 2 (junio 2015 – octubre 2015).

Continuación del reclutamiento y asignación aleatoria de los sujetos del estudio.

Aplicación de los instrumentos para determinar costos.

Ingreso de la información a la base de datos.

Semestre 3 (noviembre 2015 – abril 2016).

Continuación y finalización del reclutamiento y asignación aleatoria de los sujetos del estudio.

Ingreso de la información a la base de datos.

Análisis de los datos.

Presentación de resultados

Preparación del manuscrito

18. ANEXOS DEL PROTOCOLO



Estudio: “Seguridad y costo-efectividad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral versus el manejo hospitalario intravenoso, en niños oncológicos con neutropenia febril: Ensayo clínico-económico”

Anexo 1. Hoja del “Diario del paciente”

(Para llenarse por el médico):

Iniciales del paciente _____ Sexo _____ Edad _____ Fecha ingreso HIM ____/____/____ Fecha ingreso al protocolo ____/____/____
 Número de expediente HIM: _____ Número de expediente del protocolo: _____

(Para llenarse por el familiar):

1. **Registro diario de temperatura.** Debe medirse la temperatura en la axila 3 veces al día, en el mismo horario cada día.

Día del estudio	Fecha (dd/mm/aa)	Hora de toma 1 (hh:mm, am/pm)	Temperatura axilar 1 (____.____ °C)	Hora de toma 2 (hh:mm) (am/pm)	Temperatura axilar 2 (____.____ °C)	Hora de toma 3 (hh:mm) (am/pm)	Temperatura axilar 3 (____.____ °C)
0							
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							

2. **Registro diario de síntomas.** Anotar las molestias que se presentaron cada día.

Día del estudio	Fecha (dd/mm/aa)	NO TUVO molestias (Tachar en este espacio)	SI TUVO molestias (Describirlas)	Observaciones
0				
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				

3. **Registro diario de la administración del antibiótico.** Debe anotarse la cantidad de medicamento (cefixima) y la hora en la que se dio

Día del estudio	Fecha (dd/mm/aa)	Hora de primera dosis de cefixima (hh:mm, am/pm)	Dosis (____.____ ml)	Hora de segunda dosis de cefixima (hh:mm, am/pm)	Dosis (____.____ ml)	¿vomitó el medicamento? (SI/NO)	Comentario
0							
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							



Estudio: “Seguridad y costo-efectividad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral versus el manejo hospitalario intravenoso, en niños oncológicos con neutropenia febril: Ensayo clínico-económico”

Anexo 2. Clasificación de los pacientes oncológicos con evento de neutropenia febril de bajo riesgo

Paciente oncológico con evento de neutropenia febril:

RAN < 500/mm³ y temperatura $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o 38°C en 2 ocasiones con 1 hora de diferencia.



Clasificación de Bajo Riesgo

Ausencia de los siguientes factores:

- Plaquetas < 50,000/mm³
- < 7 días desde el final de la quimioterapia al inicio de la fiebre
- Hipotensión arterial que no responde al manejo con cristaloides
- Recaída de leucemia
- Neumonía
- Colitis neutropénica
- Infección de tejidos blandos
- Infección de tejidos blandos asociada a sitio de venopunción o entrada de CVC
- Infección asociada a CVC
- Mucositis grado 3 o 4
- Cultivos positivos a las 72 horas
- Fiebre por más de 72 horas
- Presencia de alguna comorbilidad grave (alteración del estado de alerta, falla respiratoria, sangrado incoercible)



Estudio: “Seguridad y costo-efectividad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral versus el manejo hospitalario intravenoso, en niños con evento de neutropenia febril secundario a quimioterapia: Un ensayo clínico-económico”

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Propósito del estudio

Se invita a su hijo(a) _____ para que participe en el estudio de investigación titulado “**Seguridad y costo-efectividad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral versus el manejo hospitalario intravenoso, en niños con evento de neutropenia febril secundario a quimioterapia: Un ensayo clínico-económico**”, que se lleva a cabo en la unidad de oncología de este hospital. El **propósito** del estudio es evaluar la efectividad de la toma de antibiótico por vía oral fuera del hospital (en casa o en el albergue), en niños como su hijo(a) que tiene una complicación de la quimioterapia conocida como neutropenia febril (es decir baja de las defensas y presencia de fiebre por una probable infección). También se quiere conocer cuáles son los gastos que los familiares y el hospital tienen cuando se da el tratamiento para la neutropenia febril, comparando cuando el antibiótico se da en el hospital a través de una vena o cuando se da manera ambulatoria (en casa o en el albergue) por vía oral en forma de jarabe.

Su hijo(a) ha sido invitado a participar en este estudio porque en estos momentos tiene un evento de neutropenia febril con una buena evolución y respuesta al tratamiento, por lo que pensamos que puede ser un buen candidato para este estudio.

Al igual que a su hijo(a), otros 163 niños con las mismas características serán invitados a participar en este estudio.

Procedimientos

Si usted acepta que su hijo(a) participe en este estudio, los procedimientos que ocurrirán consisten en:

1. De manera “al Azar”, es decir, como lanzar una moneda al aire, su hijo(a) será asignado a continuar recibiendo el tratamiento antibiótico en su casa o albergue (dependiendo de si vive a más de una hora de distancia de este hospital), o a continuar recibiendo el tratamiento por la vena en el hospital.
2. Si a su hijo(a) le tocó recibir el antibiótico en casa, debe venir al hospital todos los días por la mañana, para que se revise a su hijo(a) y se decida si puede continuar tomando el antibiótico en casa. Durante esta visita se observará cómo su hijo se toma una de las dosis del antibiótico que le recetamos. En total, esta visita diaria durará aproximadamente una hora. Cuando su hijo tenga sus partículas de defensa (llamadas neutrófilos) por arriba de 500 células y continúe sin fiebre, ese sería el último día en que tendrá que asistir al hospital.

Todos los días que su hijo(a) esté recibiendo el antibiótico en casa usted tendrá que tomarle la temperatura en la axila 3 veces al día y escribirla en una hoja que le daremos. También tendrá que escribir en esa hoja si su hijo presentó molestias y la hora y cantidad de antibiótico que tomó. Esta hoja deberá traerla todos los días cuando acuda con su hijo(a) a revisión. Los investigadores del estudio, le explicarán detalladamente cómo debe llenar esa hoja.

3. Si a su hijo(a) le tocó continuar recibiendo el antibiótico por la vena dentro del hospital; será revisado todos los días por un médico pediatra.

4. Al momento del ingreso al protocolo y cada 48 horas, se tomará de su hijo(a) una pequeña muestra de sangre de 3ml, es decir, menos de una cucharadita, para ver cuándo sus partículas de defensas (neutrófilos), se encuentren por arriba de 500. Cuando su hijo tenga este número o más de partículas y



Estudio: “Seguridad y costo-efectividad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral versus el manejo hospitalario intravenoso, en niños oncológicos con neutropenia febril: Ensayo clínico-económico”

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Propósito del estudio

Se invita a su hijo(a) _____ para que participe en el estudio de investigación titulado **“Seguridad y costo-efectividad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral versus el manejo hospitalario intravenoso, en niños oncológicos con neutropenia febril: Ensayo clínico-económico”** que se lleva a cabo en la unidad de oncología de este hospital. El propósito del estudio es evaluar la efectividad de la toma de antibiótico por vía oral fuera del hospital (en casa o en el albergue), en niños como su hijo(a) que tiene una complicación de la quimioterapia conocida como neutropenia febril (es decir baja de las defensas y presencia de fiebre por una probable infección). También se quiere conocer cuáles son los gastos que los familiares y el hospital tienen cuando se da el tratamiento para la neutropenia febril, comparando cuando el antibiótico se da en el hospital a través de una vena o cuando se da manera ambulatoria (en casa o en el albergue) por vía oral en forma de jarabe.

Su hijo(a) ha sido invitado a participar en este estudio porque en estos momentos tiene un evento de neutropenia febril con una buena evolución y respuesta al tratamiento, por lo que pensamos que puede ser un buen candidato para este estudio.

Al igual que a su hijo(a), otros 163 niños con las mismas características serán invitados a participar en este estudio.

Procedimientos

Si usted acepta que su hijo(a) participe en este estudio, los procedimientos que ocurrirán consisten en:

1. De manera “al Azar”, es decir, como lanzar una moneda al aire, su hijo(a) será asignado a continuar recibiendo el tratamiento antibiótico en su casa o albergue (dependiendo de si vive a más de una hora de distancia de este hospital), o a continuar recibiendo el tratamiento por la vena en el hospital.
2. Si a su hijo(a) le tocó recibir el antibiótico en casa, debe venir al hospital todos los días por la mañana, para que se revise a su hijo(a) y se decida si puede continuar tomando el antibiótico en casa. Durante esta visita se observará cómo su hijo se toma una de las dosis del antibiótico que le recetamos. En total, esta visita diaria durará aproximadamente una hora. Cuando su hijo tenga sus partículas de defensa (llamadas neutrófilos) por arriba de 500 células y continúe sin fiebre, ese sería el último día en que tendrá que asistir al hospital. Todos los días que su hijo(a) esté recibiendo el antibiótico en casa usted tendrá que tomarle la temperatura en la axila 3 veces al día y escribirla en una hoja que le daremos. También tendrá que escribir en esa hoja si su hijo presentó molestias y la hora y cantidad de antibiótico que tomó. Esta hoja deberá traerla todos los días cuando acuda con su hijo(a) a revisión. Los investigadores del estudio, le explicarán detalladamente cómo debe llenar esa hoja.
3. Si a su hijo(a) le tocó continuar recibiendo el antibiótico por la vena dentro del hospital; será revisado todos los días por un médico pediatra.
4. Al momento del ingreso al protocolo y cada 48 horas, se tomará de su hijo(a) una pequeña muestra de sangre de 3ml, es decir, menos de una cucharadita, para ver cuándo sus partículas de defensas (neutrófilos), se encuentren por arriba de 500. Cuando su hijo tenga este número o más



Estudio: “Seguridad y costo-efectividad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral versus el manejo hospitalario intravenoso, en niños oncológicos con neutropenia febril: Ensayo clínico-económico”

de partículas y continúe sin fiebre suspenderemos el antibiótico y se terminará su participación en el protocolo. También buscaremos en la primera muestra de sangre que le tomemos a su hijo(a) una partícula llamada PCR, que nos ayuda a sospechar si su hijo tiene la infección controlada. Este procedimiento es el que siempre se realiza cuando su hijo acude a este hospital por presentar neutropenia febril y se hará tanto en los niños que toman el medicamento en casa, como los que reciben el medicamento en el hospital.

5. Todos los días mientras su hijo(a) este participando en el estudio se le pedirá a usted que llene un cuestionario sobre el dinero que gasta cada día que su hijo es atendido en este hospital o que está recibiendo el antibiótico en casa. Este hoja, solo la llenan los familiares de niños que participan en este estudio. Toda esta información será confidencial y solo los investigadores tendrán acceso a ella. No se identificará el nombre de la persona que da la información ni el de su hijo. Esta hoja sólo se identificará con el mismo número de registro que su hijo tiene en el estudio, pero nunca con su nombre.

Posibles riesgos y molestias

Los riesgos para su hijo(a) en este estudio consisten en un pequeño dolor al momento de sacar la muestra de sangre, sin embargo esto se hará con equipo especial para minimizar el posible malestar. También es posible que le quede un pequeño moretón. Si su hijo(a) llega a tener alguna complicación por su participación en este estudio, recibirá el tratamiento y el seguimiento en este hospital y no tendrá que pagar por ello.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio

Los beneficios de este estudio no serán directamente para su niño(a) y no recibirá un pago por la participación de su hijo(a) en este estudio.

Si bien los beneficios directos para su hijo(a) pudieran no existir, los resultados del presente estudio ayudarán a ampliar el conocimiento sobre si algunos niños con neutropenia febril pueden completar su tratamiento antibiótico en casa y si el hacer esto es menos caro para los familiares y para el hospital.

Participación en el estudio

La participación de su hijo(a) en este estudio es completamente voluntaria. Usted está en completa libertad de retirar a su hijo(a) de esta investigación en el momento que lo desee. Si usted decide que su hijo(a) no participe en este estudio o si cambia de opinión y desea retirarlo estando ya dentro del estudio, esto no afectará o no se le negará la atención necesaria para su tratamiento en este hospital.

Privacidad y confidencialidad

La información de su hijo(a) que pueda ser utilizada para identificarlo(a) (por ejemplo: nombre, dirección y teléfono) será guardada de manera confidencial y por separado del expediente del hospital de su hijo(a). La información de su hijo(a) y de los cuestionarios que usted nos conteste solamente será identificada a través de un número único que asignaremos a su hijo(a) al inicio del estudio. Los códigos que identifiquen el número del estudio con el nombre de su hijo(a) serán resguardados confidencialmente y solo los investigadores tendrán acceso a ellos.

Personal de contacto para dudas

Los participantes de este estudio le explicarán de forma detallada toda la participación de su hijo(a) en este estudio. Si usted tiene dudas puede preguntarlas con confianza y los investigadores se la explicarán las veces que sean necesarias.

Si durante la participación de su hijo(a) en el estudio le surge alguna duda, puede contactar a las siguientes personas:



Estudio: “Seguridad y costo-efectividad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral versus el manejo hospitalario intravenoso, en niños con evento de neutropenia febril secundario a quimioterapia: Un ensayo clínico-económico”

Si durante la participación de su hijo(a) en el estudio le surge alguna duda, puede contactar a las siguientes personas:

Dra. Martha Avilés Robles (Pediatra Infectóloga). Celular: 04455 3939-1946

Dra. Elisa Dorantes Acosta (Pediatra Oncóloga). Celular: 04455 1340-0344

Declaración de consentimiento informado

Yo _____ declaro que se me ha explicado en qué consiste este estudio, además he leído y comprendido la información anterior. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis dudas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y he entiendo que los resultados obtenidos en este estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en que mi hijo(a) participe en este estudio de investigación. Se me dará una copia fechada y firmada de esta carta de consentimiento informado.

Nombre de la madre o tutor: _____ Firma _____
Fecha: _____

Nombre del padre o tutor: _____ Firma _____
Fecha: _____

Nombre del niño(a): _____

1. Testigo: _____ Firma _____
Fecha: _____ Dirección _____

Relación con el paciente _____

2. Testigo: _____ Firma _____
Fecha: _____ Dirección _____

Relación con el paciente _____

He explicado al Sr(a) _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Considero que comprendió la información descrita en este documento y que libremente da su consentimiento para que su hijo(a) participe en este estudio. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación en seres humanos y me apego a ella.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado: _____

Firma _____ Fecha _____ Teléfono: _____

Dirección: _____



“Seguridad y costo-efectividad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral versus el manejo hospitalario intravenoso, en niños oncológicos con neutropenia febril: Ensayo clínico-económico”

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
CARTA DE ASENTIMIENTO DEL MENOR**

Si tú deseas platicar con el doctor del estudio en privado, por favor pídeselo. Este formato puede contener palabras o información que tú no entiendas. Por favor pídele al doctor del estudio o al personal del estudio que te explique cualquier cosa que no entiendas.

Te estamos pidiendo que participes en un estudio de investigación que se llama: **“Seguridad y costo-efectividad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral versus el manejo hospitalario intravenoso, en niños oncológicos con neutropenia febril: Ensayo clínico-económico”**.

Te hemos invitado porque tienes una condición llamada neutropenia febril, que significa que tus defensas están bajas después de la quimioterapia y que necesitas recibir antibióticos, y queremos conocer si es posible que continúes recibiendo los antibióticos tomados por la boca ya sea en el hospital o en tu casa o albergue.

El objetivo de tu participación en el estudio es para obtener información para saber si es efectivo que en un futuro se pueda completar la administración de los antibióticos en casa, tomados por la boca, para que niños como tú se sientan cómodos y tus familiares. Si decides que deseas participar en este estudio, tu participación tendrá una duración de hasta 7 días.

Si decides participar en este estudio, es posible que puedas tener molestias o dolor en el sitio de donde te tomarán la sangre.

Si tú decides que no quieres participar en el estudio, no hay problema, puedes decírselo al doctor. Tú puedes terminar tu participación en el estudio en cualquier momento. Tú recibirás el mismo tratamiento y atención médica del doctor que recibías antes, y no se te tratará de manera diferente.

Cualquier duda que tengas por favor preguntale a tu doctor o a tus papás.

Si tú firmas abajo con tu nombre, significa que entiendes la información que se te presentó acerca del estudio, que se te contestaron las dudas que tuviste y que aceptas ser voluntario para participar en este estudio. Puedes hacer preguntas en cualquier momento. Te van a dar una copia de esta forma para que la conserves. Si tuvieras cualquier pregunta, puedes comunicarte con:

Dra. Martha Avilés Robles (Pediatra Infectóloga). Celular: 04455 3939-1946

Dra. Elisa Dorantes Acosta (Pediatra Oncóloga). Celular: 04455 1340-0344

Nombre del niño o niña: _____ Fecha: _____

Nombre del investigador: _____ Firma: _____

Fecha: _____



Estudio: "Seguridad y costo-efectividad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral versus el manejo hospitalario intravenoso, en niños oncológicos con neutropenia febril: Ensayo clínico-económico"

Anexo 5. Hoja de recolección de datos

(para uso confidencial de los investigadores)

1. Datos generales

Iniciales del paciente _____ Sexo _____ Edad _____ Fecha nacimiento ____/____/____ Número de expediente HIM: _____
 Fecha ingreso HIM ____/____/____ Fecha egreso HIM ____/____/____ Peso _____
Fecha ingreso al protocolo ____/____/____ **Número de expediente del protocolo:** _____ **GRUPO ASIGNADO** _____
 Dirección _____
 Teléfono _____ Celular _____ Tiempo aproximado entre la casa y el HIMFG _____
 Fecha término protocolo ____/____/____

2. Datos del proceso oncológico

Diagnóstico oncológico _____ Fecha del diagnóstico ____/____/____ Fase de tratamiento _____
 Diagnóstico de ingreso _____ Fecha de la quimioterapia más reciente ____/____/____
 Nombre de la quimioterapia administrada antes del evento de NF _____
 Temp al ingreso HIM _____°C, RAN al ingreso HIM _____ plq al ingreso HIM _____ Fecha inicio antibiótico ____/____/____
 Fecha del último día con fiebre ____/____/____ Días de duración de la fiebre _____ Temperatura máxima _____°C
Temp al ingreso al protocolo _____°C

3. Parámetros hematológicos y bioquímicos.

Día del estudio	Fecha (dd/mm/aa)	Hgb	LT	RAN	Plq	PCR	Cr
0							
2							
4							
6							
8							
10							

Hb: hemoglobina, LT: leucocitos totales, RAN: recuento absoluto de neutrófilos, Plq: plaquetas, PCR: proteína C reactiva, Cr: creatinina

4. Antibiótico utilizado al ingreso al protocolo

Antibiótico utilizado _____ dosis ponderal _____ (mg/kg/día) intervalo _____ (hrs) dosis total diaria _____ (mg)
 Fecha inicio ____/____/____ Fecha de término ____/____/____

5. Cultivos

Microorganismo	Sitio	AMK	GEN	CTX	CRO	CAZ	CEF	CIP	CLI	IPM	MER	OXA	FLU	STX	PIP	
1																
2																
3																
4																

Usar - S- Sensible; I - Intermedio; R - Resistente; NR - No Realizado

AMK= amikacina, GEN=genamicina, CTX=cefotaxima, CRO= ceftriaxona, CAZ=ceftazidima, CEF=cefepime, CIP=ciprofloxacino, CLI= clindamicina, IPM=imipenem, MER=meropenem, OXA=oxacilina, STX=trimetoprim-sulfametoxazol, PIP=piperacilina/tazobactam

5. Eventos adversos

Fecha evento ____/____/____ Tipo evento _____ Manejo del evento adverso _____
 _____ Fecha de resolución ____/____/____

6. El paciente tuvo que abandonar el estudio _____ (Si/No) En caso afirmativo anotar detalladamente la causa: _____



Estudio: “Seguridad y costo-efectividad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral versus el manejo hospitalario intravenoso, en niños con evento de neutropenia febril secundario a quimioterapia: Un ensayo clínico-económico”

Anexo 6. Datos de alarma

Si su niño presenta cualquiera de los siguiente problemas es indispensable que acuda al Hospital Infantil de México Federico Gómez lo antes posible y que además localice al investigador responsable.

- 1.- **Fiebre** que es la temperatura tomada en la axila, cuando el termómetro marque mas de 38 grados centígrados
- 2.- **Dificultad respiratoria**, es decir, que se observe que le cuesta trabajo respirar, que tenga aleteo de la nariz, que se le hundan las costillas y/o el abdomen, que se ponga azul o morado.
- 3.- **Sangrado** por cualquier parte del cuerpo
- 4.- **Dolor** en cualquier sitio del cuerpo
- 5.- **Diarrea**, es decir evacuaciones aguadas, o con moco o con sangre.
- 6.- **Vómito**, que le haga sacar el antibiótico administrado

Teléfonos de contacto:

Hospital Infantil de México Federico Gómez (operadora): 5228 -9917

Urgencias: marcar las extensiones 2065, 2066

Infectología: marcar extensión 2331

Oncología: marcar extensión

Dra. Martha Avilés Robles (celular): 044 55 3939-1946



Estudio: “Seguridad y costo-efectividad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral versus el manejo hospitalario intravenoso, en niños oncológicos con neutropenia febril: Ensayo clínico-económico”

Anexo 7. Cuestionario de Costos

CUESTIONARIO PARA LOS CUIDADORES PRIMARIOS O TUTORES DE LOS PACIENTES, PARA ESTIMAR EL GASTO DE BOLSILLO Y LOS COSTOS INDIRECTOS.

Nombre del encuestado

Cuidador primario Tutor Ambos

Nombre del paciente Folio

Fecha de la encuesta Hora de la encuesta

Grupo de tratamiento: Hospitalario Ambulatorio

¿Cuánto gastó en transportación el día de ayer?

¿Quién dio el dinero para la transportación?

¿Cuánto gastó en alimentos el día de ayer?

¿Quién dio el dinero para los alimentos?

¿Cuánto gastó en telefonía celular el día de ayer?

¿Quién dio el dinero para telefonía celular?

¿Cuántos gastó en artículos de aseo personal el día de ayer?

¿Quién dio el dinero para los artículos de aseo personal?

¿Cuánto gastó en medicamentos el día de ayer?

¿Quién dio el dinero para los medicamentos?

¿Cuánto gastó en material de curación el día de ayer?

¿Quién dio el dinero para el material de curación?

¿Cuánto gastó en equipos médicos el día de ayer?

¿Quién dio el dinero para equipos médicos?

¿Otros gastos que realizó el día de ayer?

Especifique:



Estudio: “Seguridad y costo-efectividad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral versus el manejo hospitalario intravenoso, en niños oncológicos con neutropenia febril: Ensayo clínico-económico”

¿Quién dio el dinero para los gastos?

PREGUNTAS EXCLUSIVAS PARA EL CUIDADOR PRIMARIO, A INTERROGARSE AL FINAL DEL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

Edad

Sexo

¿Estudia?

¿Realiza alguna actividad remunerada?

¿Se dedica al hogar?

¿Ha tenido que abandonar sus actividades por cuidar al paciente?

Si

No

Parcialmente

¿Ha dejado de obtener ingresos por cuidar al paciente?

Si

No

Parcialmente

¿Cuánto es el ingreso diario que ha dejado de obtener?

¿Por cuántos días?



Estudio: “Seguridad y costo-efectividad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral versus el manejo hospitalario intravenoso, en niños oncológicos con neutropenia febril: Ensayo clínico-económico”

Anexo 8. Instrumento Para Recoleccion Diaria de Datos Economicos de los Pacientes Hospitalizados

Iniciales del paciente: _____ edad: _____ expediente: _____ expediente protocolo: _____ Fecha de ingreso protocolo ____/____/____
 Grupo manejo: _____ Fecha de la encuesta: ____/____/____ HORA de la encuesta: ____:____
 Fin de seguimiento de protocolo ____/____/____ Fecha de egreso hospitalario ____/____/____ Peso: _____ Talla: _____

1. Manejo en Sala hospitalización ____ Fecha ingreso ____/____/____ Fecha egreso ____/____/____

3. Accesos vasculares:

Vía periférica ____ Fecha colocación ____/____/____ Fecha retiro ____/____/____

4. Medicamentos administrados en las últimas 24 horas

Medicamento	Dosis ponderal	Dosis total	Solución en que se diluye	Volumen total infusión	Uso de Bomba de infusión	Observaciones

5. Estudios de laboratorios y gabinete realizados en las últimas 24 horas:

BH	#	PCR	#	Otro	#

BH=biometría hemática, PCR= proteína C reactiva

6. Horas-profesionista en las últimas 24 horas.

Existe en el expediente nota de: Servicio tratante ____ Oncología: ____ Infectología ____ Otro: _____

Procedimientos de enfermería realizados en las últimas 24 horas.

Adminstracion medicamentos	#	Cambio soluciones	#	Toma SV	#	Curación Vena periférica	#	Baño/ Higiene	#	Cambio ropa	#	Otro	#



Estudio: "Seguridad y costo-efectividad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral versus el manejo hospitalario intravenoso, en niños oncológicos con neutropenia febril: Ensayo clínico-económico"

Anexo 9. Instrumento Para Recoleccion de Datos Economicos de los Pacientes con Desenlace Desfavorable

Iniciales del paciente: _____ edad: _____ expediente: _____ expediente protocolo: _____ Fecha de ingreso protocolo ____/____/____
 Grupo manejo: _____ **Fecha desenlace desfavorable** ____/____/____ Fecha de la encuesta: ____/____/____ HORA de la encuesta: _____
 Fin de seguimiento de protocolo ____/____/____ Fecha de egreso hospitalario ____/____/____ Peso: _____ Talla: _____
 Desenlace desfavorable: _____

1. Manejo en: Urgencias _____ UTIP _____ Sala hospitalización _____ Fecha ingreso ____/____/____ Fecha egreso ____/____/____
2. Ventilación mecánica _____ Fecha intubación ____/____/____ Fecha extubación ____/____/____ Días intubación _____ CPAP _____
 Ventilación mecánica convencional _____ VAFO _____
3. Accesos vasculares:
 CVC _____ Fecha colocación ____/____/____ Fecha retiro ____/____/____ CVC #2 _____ Fecha colocación ____/____/____ Fecha retiro ____/____/____ Línea arterial _____ Fecha colocación ____/____/____ Fecha retiro ____/____/____ Vena periférica _____
4. Dispositivos Invasivos: Sonda urinaria _____ Fecha colocación ____/____/____ Fecha retiro ____/____/____ #días _____
 Sello pleural _____ Fecha colocación ____/____/____ Fecha retiro ____/____/____ #días _____
 Otro _____ Fecha colocación ____/____/____ Fecha retiro ____/____/____ #días _____
5. Medicamentos administrados en las últimas 24 horas

Medicamento	Dosis ponderal	Dosis total	Solución en que se diluye	Volumen total infusión	Uso de Bomba de infusión	Observaciones

6. Estudios de laboratorios y gabinete realizados en las últimas 24 horas:

BH	#	PFH	#	PFR	#	T.Coag	#	GA	#	Rx	#	TC	#	GM	#	Otro	#	Otro	#	

BH=biometría hemática, PFH= pruebas función hepática, PFR=pruebas función renal, T. Coag=tiempos de coagulación, #=número de estudios realizados, Rx=radiografías, TC=Tomografía computada, GM=galactomananos

7. Horas-profesionista en las últimas 24 horas.

Existe en el expediente nota de: Servicio tratante _____ Oncología: _____ Infectología _____ Psicología: _____ Nutrición: _____ Otro 1: _____ Otro 2: _____

Procedimientos de enfermería realizados en las últimas 24 horas.

Adminstracion medicamentos	#	Cambio soluciones	#	Toma SV	#	Curación catéteres	#	Colocación sondas	#	Baño/Higiene	#	Cambio ropa	#	Otro	#



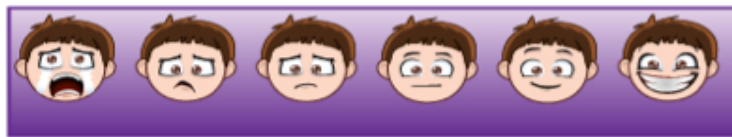
“Seguridad y costo-efectividad del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral versus el manejo hospitalario intravenoso, en niños oncológicos con neutropenia febril: Ensayo clínico-económico”

ANEXO 10

Escala Visual Análoga (EVA)

Para el paciente:

¿Cómo catalogas tu estado de salud HOY?



Peor
Estado de Salud

Mejor
Estado de Salud

Para el familiar:

¿Cómo cataloga el estado de salud de su hijo HOY?



Peor
Estado de Salud

Mejor
Estado de Salud

19. AVANCES

Durante el primer semestre de la maestría se decidió cambiar el protocolo de investigación. A partir del segundo semestre de la maestría se ha trabajado con el protocolo actual.

La evolución del protocolo nos ha encamido a plantearnos actualmente como objetivo primario evaluar la seguridad y efectividad del tratamiento ambulatorio, dejando para estudios posteriores la evaluación de la calidad e vida relacionada con la salud. Con esto, se modificó la estructura del protocolo para hacerlo coincidir con nuestro nuevo objetivo. La versión que se presentó es la nueva versión con todos los cambios requeridos.

Dada la vital importancia de contar con el personal de trabajo necesario para dar un seguimiento y vigilancia adecuados de estos pacientes, se sometió el protocolo a diversas fuentes de financiamiento para obtener los recursos necesarios para el adecuado desarrollo del estudio.

Se obtuvo apoyo de Fondos Federales por parte del Hospital Infantil de México Federico Gómez (número de registro HIM-2014-026). Y en noviembre de 2014 se obtuvo apoyo por la convocatoria del Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social SS/IMSS/ISSSTE-CONACYT (número de protocolo 233555). La firma de dicho convenio se realizó en la última semana de enero de 2015. A partir de este momento se están realizando los trámites necesarios para la liberación del recurso económico y poder contratar personal médico y comprar los recursos materiales necesario para iniciar el reclutamiento de pacientes.

Se plantea la posibilidad de Ingreso al Doctorado en Ciencias Médicas con este protocolo de investigación.

III. ANEXOS (ARTÍCULOS)

American Journal of Infection Control 42 (2014) 1235-7



Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Infection Control

journal homepage: www.ajicjournal.org



Brief report

Bloodstream infections and inpatient length of stay among pediatric cancer patients with febrile neutropenia in Mexico City



Martha Avilés-Robles MD^a, Rohit P. Ojha DrPH^{b,*}, Miriam González MD^c,
Karla Ojeda-Diezbarroso MD^a, Elisa Dorantes-Acosta MD^d, Bradford E. Jackson PhD^e,
Kyle M. Johnson PhD^f, Miguela A. Caniza MD^{c,f}

^a Department of Infectious Diseases, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Mexico City, Mexico

^b Department of Epidemiology and Cancer Control, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN

^c International Outreach Program, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN

^d Department of Oncology, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Mexico City, Mexico

^e Department of Preventive Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL

^f Department of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN

Key Words:

Pediatric cancer
Febrile neutropenia
Bacteremia
Length of stay
Low and middle income

We assessed the association between bloodstream infections (BSIs) and inpatient length of stay among pediatric cancer patients with febrile neutropenia in Mexico City. The estimated length of stay for BSIs was 19 days, which corresponded with a 100% (95% confidence limits, 60%–160%) relative increase in the length of stay compared with patients for whom no pathogen was identified. Feasible options for reducing the length of stay should be considered to alleviate patient and resource burden.

Copyright © 2014 by the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Infections are a major cause of morbidity and mortality for pediatric cancer patients.¹ Prior studies of pediatric cancer patients in high-income countries^{2–5} suggest that bloodstream infections (BSIs) increase the inpatient length of stay, a marker of patient burden (eg, risk of nosocomial infection and antibiotic resistance)⁶ and resource use. Nevertheless, the impact of BSIs on length of stay among pediatric cancer patients in low- and middle-income countries is unclear. Given the challenges of diagnosis and management in these areas because of limited resources,⁶ BSIs may have a greater impact on length of stay than in high-income countries. Evidence of prolonged length of stay may warrant intervention to reduce patient and resource burden. Therefore, we aimed to assess the association between BSIs present at admission and inpatient length of stay among pediatric cancer patients with febrile neutropenia in Mexico City.

METHODS

Study population

Hospital Infantil de México Federico Gómez is a public multi-disciplinary referral center in Mexico City for children aged <18 years. This 248-bed hospital includes a pediatric hematology and oncology unit with 32 beds. In 2013, the hematology and oncology unit documented 1,304 admissions attributable to 265 newly diagnosed pediatric cancer patients and 700 patients on active therapy. All episodes of febrile neutropenia (ie, temperature >38.3°C or 2 consecutive episodes of temperature >38.0°C, absolute neutrophil count <500 cells/mm³)¹ among pediatric cancer patients admitted for inpatient care between November 2009 and September 2010 were eligible for our analysis. Consistent with institutional policy, only patients with leukemia received antimicrobial prophylaxis with trimethoprim/sulfamethoxazole and nystatin. Catheters are inserted on admission for patients with febrile neutropenia with hemodynamic instability, but they are removed at discharge. Implanted catheters are rarely used in our setting. This study was approved by the local institutional review board.

Variables

We used a standardized data collection form to prospectively document age at admission, sex, cancer type, prophylaxis, and

* Address correspondence to Rohit P. Ojha, DrPH, Department of Epidemiology and Cancer Control, St. Jude Children's Research Hospital, 262 Danny Thomas Place, MS 735, Memphis, TN 38105.

E-mail address: rohit.ojha@stjude.org (R.P. Ojha).

Funding: Ojha, Johnson, and Caniza were supported by the American Lebanese Syrian Associated Charities. The funding source was not involved in the study design, data collection, analysis, interpretation, writing, or decision to submit this report.

Conflict of interest: None to report.

Table 1

Characteristics of 142 pediatric cancer patients with febrile neutropenia who were admitted to Hospital Infantil de México Federico Gómez (Mexico City) between November 2009 and September 2010

Characteristic	n (%)
Age	
<10 years	103 (73)
≥10 years	39 (27)
Sex	
Girls	72 (51)
Boys	70 (49)
Cancer type	
Leukemia	77 (54)
Lymphoma	11 (7.8)
Solid tumor	54 (38)
Relapse	
Yes	25 (18)
No	117 (82)
Prophylaxis	
Yes	89 (37)
No	53 (63)
Infection-related mortality*	
Deceased	5 (3.5)
Alive	137 (96)

*Mortality during inpatient follow-up.

treatment phase, diagnosed infections, and length of stay for each episode of febrile neutropenia. Inpatient length of stay, our outcome of interest, was defined as the duration of hospitalization (ie, admission to discharge or death). Laboratory-confirmed BSIs, our exposure of interest, were defined according to the United States Centers for Disease Control and Prevention's National Health Surveillance Network criteria.⁷ Blood culture samples for aerobic and anaerobic cultures were drawn 15–30 minutes apart at admission and cultured in BacT/ALERT PF (bioMérieux Inc, Durham, NC) bottles according to the manufacturer's guidelines. Among the 3 patients with implanted catheters (none of whom had incident BSI), blood samples were obtained through the port and a peripheral vein, whereas blood samples were obtained from peripheral veins or from a central vein during placement of a central venous catheter for all other patients.

Data analysis

We used Kaplan-Meier methods to estimate the overall and subgroup-specific median inpatient length of stay. In addition, we specified accelerated failure time shared frailty models⁸ with log-logistic distributions to compare length of stay between febrile neutropenic pediatric cancer patients diagnosed with BSIs at admission and patients for whom no pathogen was identified (ie, fever of unknown origin). Log-logistic distributions were selected based on empirical evidence that the discharge rate rapidly increases within the first week then decreases over time. The shared frailty component (random effect) of the model addresses within-person dependence for individuals with multiple episodes of febrile neutropenia during the study period.⁸ Our models were also adjusted for age, sex, cancer type (leukemia, lymphomas, solid tumors), and prophylaxis (yes or no) to reduce confounding bias. Persistent fever, an intermediate on the causal pathway, was not adjusted in the model to avoid potential overadjustment bias.⁹ The time ratios (TRs) and corresponding 95% confidence limits (CLs) estimated from our models reflect the length of stay (eg, TR = 1.2 indicates a 20% longer length of stay for patients with BSIs compared with patients for whom no pathogen was identified).

RESULTS

Our study population was composed of 142 pediatric cancer patients admitted with 217 episodes of febrile neutropenia

Table 2

Pathogens associated with 24 episodes of bloodstream infections among pediatric cancer patients with febrile neutropenia in Mexico City

Pathogen	n (%)
<i>Escherichia coli</i>	7 (29)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (21)
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	5 (21)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (13)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (8.3)
<i>Enterococcus</i> sp	1 (4.2)
<i>Streptococcus viridans</i>	1 (4.2)

Table 3

Overall and subgroup-specific time ratios and corresponding 95% confidence limits comparing length of stay between febrile neutropenic pediatric cancer patients with bloodstream infections and patients for whom no pathogen was identified

Group	Median length of stay (days)*		Time ratio [†]	95% confidence limit
	Bloodstream infection	No pathogen identified		
Overall	19	10	2.0	1.6-2.6
Age				
≥10 years	17	10	1.8	1.4-2.5
<10 years	20	8.0	3.1	1.7-5.7
Sex				
Girls	19	10	2.2	1.6-3.2
Boys	18	10	1.8	1.2-2.8
Cancer type [‡]				
Leukemia	20	10	2.4	1.7-3.2
Solid tumor	17	10	1.9	1.2-3.0
Prophylaxis				
Yes	18	10	2.0	1.5-2.6
No	20	10	2.7	1.4-5.0

*Estimated using Kaplan-Meier method.

[†]Adjusted for age at admission, sex, cancer type, and antimicrobial prophylaxis.

[‡]Insufficient sample size for subgroup analysis of other cancer types (lymphoma: n = 14).

between November 2009 and September 2010. **Table 1** summarizes the characteristics of the study population. Briefly, most patients were aged <10 years (70%), and the sex distribution of patients was similar (girls = 51%, boys = 49%). Patients with leukemia comprised most (54%) of the study population. Antimicrobial prophylaxis was administered to 63% of patients. BSIs were diagnosed in 11% of febrile neutropenia episodes, of which 54% (13/24) were gram-negative organisms. **Table 2** summarizes the specific pathogens associated with BSIs. The most commonly isolated pathogen was *Escherichia coli* (29%). The total inpatient length of stay from all episodes of febrile neutropenia during our study period was 3,058 days (median = 11 days, interquartile range = 7-17).

Table 3 summarizes the overall and subgroup-specific associations between BSIs and length of stay. Overall, patients with BSIs had a 100% longer relative length of stay compared with patients for whom no pathogen was identified (TR = 2.0; 95% CL, 1.6-2.6). BSIs consistently increased the relative length of stay within subgroups of patients, ranging from an 80% (TR = 1.8; 95% CL, 1.4-2.5) increase among boys to a 210% increase among patients aged <10 years (TR = 3.1; 95% CL, 1.7-5.7).

DISCUSSION

Our analysis suggests that the median inpatient length of stay of patients diagnosed with a BSI at admission is 19 days, whereas the median inpatient length of stay for patients for whom no pathogen was identified is 10 days. After adjustment for covariates to reduce confounding bias, our results suggest

that BSIs increase the relative length of stay by 100% (95% CL, 60%-160%).

The median length of stay observed for pediatric patients with BSIs in our population is markedly higher than reported in previous studies from high-income countries.²⁻⁴ For example, a recent single-institution study in the United States reported a median length of stay of 6 days for BSIs.² This disparity may be attributable to differences in timeliness of diagnostic procedures, setting of antibiotic administration (ie, outpatient, inpatient), or prophylaxis regimens between high-income and low- and middle-income countries.¹⁰

The limitations of our study should be considered when interpreting our results. Although our clinical protocol requires blood cultures for all febrile neutropenia episodes, BSIs may be undetected because of suboptimal processing or a poor sample that fails to reach a detection threshold.¹¹ Such undetected cases would be misclassified as an unidentified pathogen. If these undetected BSI cases were associated with a short length of stay (ie, differential misclassification), then the magnitude of association between BSIs and length of stay observed in our study could be overestimated. Unfortunately, the magnitude of potential BSI misclassification is unknown and would require a validation study for further insight.

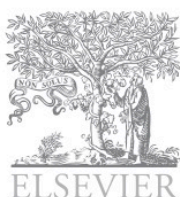
In summary, our results may be useful for raising awareness and stimulating research about length of stay in other low- and middle-income countries. In particular, future studies should explore reasons for prolonged length of stay following BSI diagnosis. Once the reasons are identified, feasible options for reducing the length of stay can be considered to alleviate the burden on patients and a health care system with already limited resources. For example, if antibiotic resistance is identified as a factor for increased length of stay, as in a previous study among pediatric cancer patients,¹² antimicrobial stewardship may aid in both reducing the potential for antibiotic resistance and reducing length of stay.¹³ Nevertheless, the reasons for prolonged length of stay may vary between settings; therefore, local assessments are encouraged in other low- and middle-income countries.

Acknowledgments

We thank the anonymous reviewers for their insightful comments and suggestions.

References

1. Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27:525-44.
2. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:623-9.
3. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7958-66.
4. Jones PD, Henry RL, Stuart J, Francis L. Suspected infection in children with cancer. *J Qual Clin Pract* 1998;18:275-84.
5. Biwersi C, Hepping N, Bode U, Fleischhack G, von Renesse A, Exner M, et al. Bloodstream infections in a German paediatric oncology unit: prolongation of inpatient treatment and additional costs. *Int J Hyg Environ Health* 2009;212:541-6.
6. Magrath I, Steliarova-Foucher E, Epelman S, Ribeiro RC, Harif M, Li CK, et al. Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol* 2013;14:e104-16.
7. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-32.
8. Gutierrez RG. Parametric frailty and shared frailty survival models. *Stata J* 2002;2:22-44.
9. Schisterman EF, Cole SR, Platt RW. Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies. *Epidemiology* 2009;20:488-95.
10. Israels T, Renner L, Hendricks M, Hesseling P, Howard S, Molyneux E. SIOP PODC: recommendations for supportive care of children with cancer in a low-income setting. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:899-904.
11. Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:513-20.
12. Haeusler GM, Mechinaud F, Daley AJ, Starr M, Shann F, Connell TG, et al. Antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia in pediatric oncology patients—risk factors and outcomes. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:723-6.
13. Pogue JM, Mynatt RP, Marchaim D, Zhao JJ, Barr VO, Moshos J, et al. Automated alerts coupled with antimicrobial stewardship intervention lead to decreases in length of stay in patients with gram-negative bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:132-8.



ARTÍCULO ORIGINAL

Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Yazmín Rodríguez-Peña^a, Elisa Dorantes-Acosta^b, Sarbelio Moreno-Espinosa^c y Martha J. Avilés-Robles^{d,*}

^aResidencia en Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^bDepartamento de Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^cJefatura del Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^dDepartamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Fiebre; Neutropenia; Complicaciones infecciosas; Niños con cáncer; México.

Resumen

Introducción: Los eventos infecciosos que se presentan durante la neutropenia asociada al uso de quimioterapia, son las complicaciones más frecuentes en los niños con cáncer. El uso temprano de antibióticos disminuye la morbimortalidad en esta población.

Material y método: Se condujo un estudio descriptivo para determinar las características de los eventos infecciosos de pacientes pediátricos con cáncer, en nuestra Institución. Para tal fin se incluyeron todos los pacientes que se encontraban cursando con un proceso infeccioso, ingresados en la Sala de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), del 1º de enero al 30 de abril de 2012. La información fue analizada con estadística descriptiva. Para comparar las diferencias estadísticas entre medias, se utilizó el análisis de varianza (ANOVA).

Resultados: Se analizaron 104 eventos infecciosos en 56 pacientes. La distribución por tipo de neoplasia fue: 50.9% neoplasias hematológicas y 49.1% tumores sólidos. En 70 eventos se documentó neutropenia, 55 se catalogaron como fiebre sin foco infeccioso evidente. Treinta y tres eventos infecciosos fueron clasificados como nosocomiales. Se documentaron 7 bacteriemias. Las bacterias más frecuentemente aisladas fueron cocos Gram positivos en 54.5%.

Discusión: Similar a lo que se reporta en la literatura médica universal, en la mayoría de los episodios la etiología permanece desconocida a pesar de la disponibilidad de herramientas diagnósticas.

Conclusiones: Los ingresos por episodios infecciosos en pacientes oncológicos del HIMFG son frecuentes. El porcentaje de infecciones nosocomiales debe generar una intensificación de medidas de prevención de infecciones.

* Autor de correspondencia: Dr. Márquez N° 162, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720, México D.F., México. Teléfono: 01(55) 5228 9917, ext. 2331. Fax: 5588 6149. Celular: 01 (55) 3939 1946. Correo electrónico: martha.aviles15@gmail.com (Martha J. Avilés-Robles).

KEYWORDS

Febrile neutropenia; Infectious complication; Childhood cancer; Mexico.

Clinical and microbiological characteristics of infectious episodes in pediatric patients with cancer treated at *Hospital Infantil de México Federico Gómez*

Abstract

Introduction: Infectious episodes during chemotherapy-induced neutropenia are the most common complications in children with cancer. The early use of antibiotics reduces morbidity and mortality in this population.

Material and methods: A descriptive study was conducted to determine the characteristics of infectious events in pediatric cancer patients at our institution. To this end we included all patients who had an infectious process admitted to the oncology unit of the *Hospital Infantil de México Federico Gómez* (HIMFG) from January 1st to April 30th 2012. Data were analyzed with descriptive statistics. Analysis of variance (ANOVA) was used to test the differences between means.

Results: One hundred and four infectious episodes were analyzed in 56 patients. The distribution of cancer types was: 50.9% hematological malignancies and 49.1% solid tumors. Neutropenia was documented in 70 events. Fifty-five episodes were classified as fever of unknown origin. Nosocomial infections corresponded to 31.1% of all infectious episodes. Seven episodes of bacteremia were documented. Gram-positive cocci were the most common pathogens, isolated in 54.5%.

Discussion: Similar to what is reported in the literature; in most episodes the etiology remains unknown despite the availability of diagnostic tools.

Conclusions: Infectious episodes are frequent in the oncology population at HIMFG. The percentage of nosocomial infections must generate an intensification of infection prevention and control measures.

Introducción

En la actualidad, los niños con cáncer tienen mayores posibilidades de curación, pero la intensificación de los esquemas antineoplásicos se ha visto acompañada de un incremento en las complicaciones asociadas al tratamiento. Los eventos infecciosos durante la neutropenia asociada a quimioterapia, son las complicaciones más frecuentes^{1,2}.

La neutropenia febril (NF) asociada a quimioterapia se define como una temperatura > 38.3°C de más de una hora de duración, o 2 mediciones de 38°C espaciadas por al menos una hora, con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a 500 células/mm³ o cuando se espere que la cifra descienda a este valor en las próximas 48 horas^{3,4}. La presencia de NF se relaciona con alto riesgo de infección bacteriana grave y sepsis. El riesgo de infección aumenta a medida que el número de neutrófilos disminuye.

El uso temprano de antibióticos de amplio espectro, disminuye la morbilidad y mortalidad en esta población^{5,6}. Asociados a su administración se pueden presentar efectos adversos, colonización por flora distinta a la habitual, inducción de resistencia antibiótica, predisposición a infecciones fúngicas y efectos psicológicos. A pesar de esto, el tratamiento antibiótico empírico es mandatorio.

La microbiología de los pacientes pediátricos con cáncer ha cambiado. Entre 1950 y 1960 predominaban los microorganismos Gram positivos; posteriormente, entre 1960 y 1980 la mayoría correspondía a Gram negativos. Actualmente, los cocos Gram positivos son de nuevo el grupo de microorganismos más frecuentemente aislados: *Staphylococcus coagulans* negativos (SCoN) con porcentajes que van de 57% a 80%^{7,9}, seguidos de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*

pyogenes, *Streptococcus viridans* y otras bacterias como *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* y *Corinebacterium*.

El patrón epidemiológico de las infecciones bacterianas en pacientes con neutropenia sufre cambios periódicos influenciado por diversos factores que incluyen: 1) gravedad y duración de la neutropenia, 2) naturaleza e intensidad de la terapia antineoplásica, 3) factores relacionados al hospedero, 4) presión selectiva por el uso de quimioprofilaxis y la terapia antibiótica empírica, 5) uso de catéteres venosos centrales y otros dispositivos médicos externos, 6) factores ambientales y geográficos y, 7) duración de la estancia en el hospital¹⁰. La detección de estos cambios epidemiológicos en el momento oportuno es fundamental para el éxito de la terapia antibiótica empírica, la cual es un factor determinante de la supervivencia de los pacientes con neutropenia.

Las infecciones nosocomiales representan una causa mayor de morbilidad y mortalidad, así como aumento en el gasto asociado a estancia hospitalaria, estudios paraclínicos, medicamentos y recurso humano. Identificarlas tempranamente puede llevar al diseño de estrategias encaminadas a la mejora de la práctica clínica y prevención de las mismas.

Rotstein et al. estudiaron en 1988 a 5,031 pacientes oncológicos, en un periodo de 20 meses; 12% (802) desarrollaron infección nosocomial. La incidencia fue de 6.27 por 1,000 días paciente, siendo mayor en las leucemias mieloides (30.49 por 1,000 días pacientes) y en cáncer hepático (26.58 por 1,000 días paciente)¹¹. El tracto respiratorio fue el sitio más frecuente de infección, seguido de bacteriemia, infección de herida quirúrgica e infección de vías urinarias. *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*

aeruginosa, *Klebsiella pneumoniae* y SCoN fueron los microorganismos más frecuentemente implicados.

En 2002, Engelhart describió las causas de infección nosocomial en una población oncológica de 116 pacientes¹², en un periodo de 4,002 días de estancia hospitalaria (incidencia de 11 por 1,000 días paciente). Se documentaron 44 infecciones nosocomiales en 32 pacientes: 19 bacteriemias, 15 neumonías, 7 infecciones urinarias y 3 otros. En este estudio se dividieron los eventos infecciosos en 3 grupos: 1) infección específica clínica, 2) infección con microorganismo específico y 3) fiebre de origen aparentemente no infeccioso. La mayoría se encontraron en el segundo grupo.

Simon et al. realizaron un estudio multicéntrico en 7 centros de oncología pediátrica, desde abril 2001 hasta agosto 2005. Durante 54,824 días de vigilancia hospitalaria se identificaron 727 infecciones. De ellos, 263 (36%) fueron infecciones hospitalarias en 181 pacientes, para una densidad de incidencia (DI) (número de eventos por cada 1,000 días de hospitalización) de 4.8 (IC 95% 4.2 a 5.4, rango 2.4 a 11.7, $p < 0.001$)¹³. Se identificaron 464 (64%) eventos de fiebre sin foco infeccioso evidente en 230 pacientes. La neutropenia al momento del diagnóstico se correlacionó significativamente con la gravedad clínica de infección de adquisición hospitalaria. De las 263 infecciones hospitalarias, 153 (58%) fueron infecciones del torrente sanguíneo. Se confirmaron por laboratorio 138 bacteriemias, 89% asociadas al uso de catéter venoso central. El 65% de los aislamientos correspondieron a cocos Gram positivos, 26% fueron *Staphylococcus aureus*. Se reportó un incremento en la tasa de meticilino resistentes de 10% en 1993 a 29% en 2001. La muerte de 8 niños se relacionó con infección nosocomial, incluyendo 6 casos de aspergilosis. La mortalidad atribuible fue de 3.0%, sin una asociación significativa con la neutropenia en el momento del diagnóstico de la infección nosocomial.

Fajardo et al.², encontraron en el Instituto Mexicano del Seguro Social una tasa de mortalidad de 66×10^6 en población oncológica entre 1990 y 1994, y de 71.7×10^6 entre 1995 y 2000. La incidencia fue mayor en pacientes con leucemia, tumores de sistema nervioso central, retinoblastoma, tumores hepáticos y tumores germinales¹⁴.

Los niños con cáncer son uno de los principales grupos de pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, representan un grupo de riesgo para el desarrollo de infecciones nosocomiales. Debido a que existen diferencias epidemiológicas entre cada centro hospitalario, es necesario conocer el comportamiento local de los episodios infecciosos en el paciente oncológico, su susceptibilidad y su respuesta a los protocolos locales de manejo.

Material y método

Diseño y población de estudio

Se condujo un estudio descriptivo que incluyó a todos los pacientes pediátricos hospitalizados en la Sala de Oncología del HIMFG, que se encontraban cursando con un proceso infeccioso, en el periodo comprendido entre el 1 de enero al 30 de abril de 2012. Se eliminaron del estudio los pacientes cuya información no se encontrara completa en el expediente clínico. Se utilizó una hoja de recolección de datos para obtener las variables demográficas, tipo de cáncer, tipo de quimioterapia y características del episodio infeccioso.

Durante todo el estudio se mantuvo la confidencialidad de los datos obtenidos.

Definiciones

“Fiebre” fue definida como una temperatura axilar mayor a 38°C, que persiste por más de una hora o una medición mayor de 38.3°C. “Neutropenia” se definió como un RAN menor a 500 cel/mm³. “Neutropenia profunda” se definió como un RAN menor a 100 cel/mm³. “Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica” se definió como la presencia de 2 o más de los siguientes datos: taquicardia (frecuencia cardíaca 2 percentilas por arriba de la percentila 50 para la edad y sexo) o bradicardia (frecuencia cardíaca 2 percentilas por abajo de la percentila 50 para la edad y sexo), taquipnea (frecuencia respiratoria 2 percentilas por arriba de la percentila 50 para la edad y sexo) o bradipnea (frecuencia respiratoria 2 percentilas por abajo de la percentila 50 para la edad y sexo), fiebre y leucocitosis (conteo de leucocitos por mayor al límite superior para la edad), leucopenia (conteo de leucocitos menor al límite inferior para la edad) o bandemia (más del 10% de bandas). “Sepsis grave” se definió como la presencia de SRIS más hipotensión, que corrige con la administración de soluciones cristaloides. “Choque séptico” se definió como la presencia de hipotensión que no revierte con el uso de soluciones cristaloides, y que requiere la administración de aminas. “Infección nosocomial” se definió según la Norma Oficial Mexicana (NOM-045-SSA2-2005, *Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales*), como la multiplicación de un patógeno en el paciente o en el trabajador de la salud que puede o no dar sintomatología, y que fue adquirido dentro del hospital o unidad médica.

Análisis estadístico

La información fue analizada a través de estadística descriptiva. Se realizó estadística inferencial para comparar las diferencias entre las medias de 2 grupos con distribución normal, se utilizó la prueba *T* de Student. Para comparar las diferencias estadísticas entre medias de 3 o más grupos con distribución normal, se utilizó el análisis de varianzas (ANOVA). La significancia estadística se consideró cuando el valor de *p* resultó ser menor de 0.05. Se utilizó el programa SPSS versión 15.

Resultados

Características poblacionales

Se analizaron 106 eventos infecciosos en 56 pacientes. El 59.4% (63) de los eventos infecciosos se presentaron en pacientes de sexo femenino y 40.6% (43) en el sexo masculino. El promedio de edad fue de 7.36 años (rango 1-16 años). La distribución de los eventos infecciosos se presentaron de manera similar en las neoplasias hematológicas con 50.9% (54) y en los tumores sólidos 49.1% (52) (tabla 1).

Las principales neoplasias que se asociaron a infección fueron: Leucemia linfoblástica aguda (LLA) L2 en 31 (29.2%) eventos, neuroblastoma en 13 (12.3%) eventos, rhabdomyosarcoma en 11 (10.4%) eventos, osteosarcoma en 7 (6.6%) y linfoma Hodgkin, LMA M4 y sarcoma hepático con 5 (4.7%) eventos cada uno (tabla 2).

En 70 (68.3%) eventos se documentó neutropenia, siendo profunda en 44 (41.5%) casos; 74 (69.8%) presentaron

Tabla 1 Características de los pacientes oncológicos con evento infeccioso (n=106)

Características	n
Género:	
Masculino	43
Femenino	63
Edad en años (media)	7.3
Neoplasia:	
Hematológica	54
Tumor sólido	52
Neutropenia:	
Sí	70
No	36
Neutropenia profunda (RAN < 100)	44
Trombocitopenia	74

trombocitopenia (plaquetas < 150,000/mm³) durante la evaluación inicial y 33 (31.7%) eventos cursaron sin neutropenia.

En 37 (34.9%) eventos se documentaron datos de respuesta inflamatoria sistémica. Un porcentaje igual presentó sepsis grave y 24 (22.6%) choque séptico. Treinta y tres eventos (31.1%) se clasificaron como adquiridos intrahospitalariamente. Dos de los eventos que se habían clasificado inicialmente como choque séptico, fueron posteriormente rectificadas como sepsis grave.

En el 58.5% (56) de los eventos infecciosos, el esquema antibiótico inicial fue cefalosporina de cuarta generación (cefepima) más aminoglucósido (amikacina). En el 21.7% (20) de los casos se usó carbapenémico (meropenem) más glucopéptido (vancomicina). En 3 casos que iniciaron con el esquema de meropenem + vancomicina, se agregó anfotericina B ante la evidencia de foco infeccioso fúngico y datos de choque séptico. En 30 eventos (28.3%) se realizaron cambios en el manejo antimicrobiano, que incluyeron progresión del esquema, desescalamiento o asociación de otro antibiótico.

Cincuenta y cinco eventos (53.8%) se catalogaron como fiebre sin foco infeccioso evidente. Se documentaron 7 (12.7%) episodios de neumonía, 6 (10.9%) colitis neutropénicas, 5 (9%) infecciones relacionadas a catéter (4 clasificadas como probadas y una como probable), 4 (7.2%) episodios de varicela, 4 (7.2%) de celulitis y 3 (5.4%) mucositis. Otras patologías como absceso perianal, sinusitis, esofagitis, infección de herida quirúrgica, fueron descritas en una ocasión (fig. 1).

Las infecciones nosocomiales correspondieron a 33 (31.1%) eventos, dentro de los cuales encontramos 5 (15.1%) infecciones relacionadas a catéter venoso central sospechada o confirmada, 4 (12.1%) neumonías, 3 (9%) casos de varicela, 2 (6%) de mucositis. Se presentó un caso de cada una de las siguientes infecciones: celulitis, esofagitis, infección de herida quirúrgica y sinusitis. En cuanto al número de eventos infecciosos por paciente: un paciente presentó 6 eventos infecciosos, un paciente 3 eventos infecciosos y 3 pacientes 2 eventos infecciosos cada uno.

Tabla 2 Distribución de los eventos infecciosos por tipo de neoplasia

Diagnóstico	n	%
Leucemia aguda linfoblástica	35	33
Neuroblastoma	13	12.3
Rabdomiosarcoma	11	10.4
Leucemia mieloide aguda	10	9.4
Osteosarcoma	7	6.6
Linfoma Hodgkin	5	4.7
Sarcoma hepático	5	4.7
Linfoma no Hodgkin	4	3.8
Sarcoma de Ewing/TNEPP	4	3.8
Ependimoma anaplásico	3	2.8
Meduloblastoma	2	1.9
Hepatoblastoma	2	1.9
Histiocitosis de células de Langerhans	2	1.9
Blastoma pleuropulmonar	2	1.9
Retinoblastoma	1	0.9
Total	106	100

Se obtuvieron 11 (9.8%) aislamientos microbiológicos. La mayoría (10, 90.9%) de los episodios con patógeno aislado se catalogaron como infecciones bacterianas, de las cuales 7 se documentaron como bacteriemias. Las bacterias más frecuentemente aisladas fueron los cocos Gram positivos en el 54.55% (6). Los bacilos Gram negativos correspondieron al 36.3% (4). Se obtuvo un aislamiento de *Candida albicans* (tabla 3).

El número de días entre la quimioterapia más reciente y el inicio del evento infeccioso (con relación al cuadro clínico), fue en promedio de 9.4 días ($p=0.001$) para el grupo de respuesta inflamatoria sistémica, 12.9 días para el grupo con sepsis ($p=0.016$) y 12.6 días ($p=0.863$) para el grupo con choque séptico.

El análisis de varianza (ANOVA) para conocer si existían diferencias estadísticamente significativas entre los días a partir de la quimioterapia más reciente y el evento infeccioso, estratificando a los pacientes de acuerdo a su número de neutrófilos (con neutropenia, neutropenia profunda y sin neutropenia), no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados ($p=0.619$).

En el 91.4% (95) de los eventos infecciosos, el tratamiento fue administrado de forma hospitalaria. En 9 eventos (8.6%) se completó el esquema antibiótico de forma ambulatoria. En 5 casos el esquema utilizado fue amoxicilina con ácido clavulánico más ciprofloxacina, en 2 casos amoxicilina con ácido clavulánico más cefuroxima, un caso amoxicilina con ácido clavulánico y en uno caso aciclovir.

Cincuenta y tres pacientes (50%) presentaron algún tipo de complicación. La más frecuente fue la necesidad de transfusiones sanguíneas en 28 (26.4%) eventos. La segunda complicación fue la inestabilidad hemodinámica que ameritó ingreso a

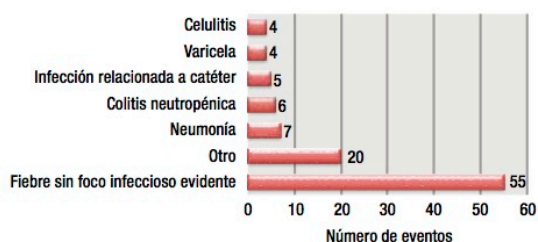


Figura 1 Diagnósticos infecciosos más frecuentes durante el periodo de estudio.

Unidad de Cuidados Intensivos en 13 (12.3%) eventos. Otras complicaciones menos frecuentes fueron: coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal, derrame pleural y disfunción orgánica múltiple.

Durante el estudio sólo se presentó una defunción secundaria a choque séptico y disfunción orgánica múltiple.

Discusión

Las complicaciones infecciosas representan la causa más importante de morbilidad en los niños con cáncer. El objetivo de este estudio fue describir la etiología y el desenlace clínico de los niños con cáncer y eventos infecciosos. Similar a lo que se reporta en la literatura universal, en la mayoría de los episodios la etiología permanece desconocida a pesar de la disponibilidad y el uso de herramientas diagnósticas. En la mayoría de los casos los procesos infecciosos carecen de sitio primario de infección, y corresponden a bacteriemias primarias en un huésped susceptible.

En la población estudiada no se encontraron diferencias significativas en cuanto a sexo, edad, tipo de tumor, recuento absoluto de neutrófilos, ni tiempo transcurrido entre la quimioterapia más reciente y el inicio del evento infeccioso.

En este estudio la bacteriemia fue el tipo de infección más frecuentemente documentada microbiológicamente, siendo las bacterias Gram positivas los microorganismos predominantes. Este cambio de bacterias Gram negativas a Gram positivas ha sido bien documentado en la última década, y es similar a lo descrito en población pediátrica en países desarrollados^{12,13}. Las diferencias entre la flora microbiológica en diferentes centros hospitalarios, son influidas por la presión antibiótica y la consiguiente selección de cepas.

Con respecto a la incidencia de infecciones nosocomiales se encuentran descritas en la literatura médica, cifras dispares que van de tasas anuales entre 5.4% a 14.1% en China, en una serie de 21,456 pacientes^{15,16}; hasta 37.9% en una serie más pequeña de 116 pacientes. En este estudio no se incluyó el 100% de la población de pacientes oncológicos hospitalizados, es decir con y sin infección, por lo que no es posible obtener una cifra de incidencia.

Tabla 3 Microorganismos aislados

Microorganismo	Número
Cocos Gram positivos:	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3
<i>Enterococcus faecium</i>	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
Bacilos Gram negativos:	
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Candida albicans</i>	1

Se documentaron 5 infecciones relacionadas a catéter venoso central (probables o confirmadas), representando un 15.1% del total de eventos nosocomiales. Este porcentaje lo consideramos elevado para una patología prevenible. De los 4 casos de varicela, 3 fueron de adquisición nosocomial, patología que con adecuadas medidas de aislamiento (habitaciones únicas, lavado de manos frecuente, mínimo flujo de personas), se puede minimizar el riesgo de diseminar la enfermedad.

Los eventos que cursaron con datos de respuesta inflamatoria y sepsis grave presentaron una *p* significativa (0.001 y 0.016, respectivamente), con respecto a los días de la más reciente quimioterapia y el inicio del evento infeccioso. Sin embargo, en el caso de los pacientes con choque séptico, la media fue de 12.66 días, con una desviación estándar amplia de 9.22 (*p*=0.863). Algunos de los pacientes con choque séptico tenían una larga estancia intrahospitalaria, y no habían recibido quimioterapia recientemente. Esto puede ser una causa que justifique una mayor media respecto a los días, en que se presentó el evento infeccioso.

A pesar que existen múltiples reportes^{2,9} que analizan la asociación inversa entre el recuento absoluto de neutrófilos y el riesgo de infección y mala evolución, en este estudio no se documentó estadísticamente este hecho. Esto pudo deberse a que se incluyeron todos los eventos infecciosos en los pacientes oncológicos, y no exclusivamente los correspondientes a fiebre y neutropenia.

Del total de eventos infecciosos (29, 28.3%) que requirieron cambio del esquema antimicrobiano, 11 (37.8%) fueron por ruta crítica, 4 (13.7%) tenían esquema antibiótico para choque séptico y requirieron adición de antimicótico, 5 (20.6%) requirieron cambio a un tratamiento dirigido según el foco infeccioso documentado, en 2 casos (6.8%) se adicionó antiviral y en 2 casos (6.8%) se realizó desescalamiento antibiótico. Dos eventos se clasificaron al ingreso como choque séptico, pero no se cumplió el criterio de requerir apoyo con aminos, por lo que recibieron manejo antibiótico para sepsis. Los 4 episodios restantes preocupan, ya que corresponden a pacientes que evolucionaron a choque séptico. No se pudo encontrar una correlación respecto al tiempo de la más reciente quimioterapia con el cambio del antimicrobiano, ya que esta variable fue tan diferente como de 1 a 9 días y el escalamiento del antibiótico fue en promedio a

los 3.5 días. Tres de estos 4 eventos fueron de adquisición nosocomial, sin que sus cifras de neutrófilos y plaquetas fueran orientadoras de la gravedad del cuadro. Por lo tanto, encontramos interrogantes importantes hacia futuro, tales como si hubo o no error de apreciación en la evaluación inicial, algún factor de alto riesgo no identificado, o simplemente correspondieron a la evolución natural del episodio.

En cuanto a los episodios infecciosos clasificados como nosocomiales, reportamos exclusivamente frecuencias y dado que no se calcularon tasas no podemos hablar de la incidencia de infecciones nosocomiales en nuestra Institución. Aún así, cualquier infección clasificada como nosocomial debe generar una reflexión e intensificación de medidas de prevención de infecciones, tales como el apego al lavado de manos, cumplimiento de medidas de aislamiento, protocolos de manipulación y curación de dispositivos invasivos, evaluación de las indicaciones para una larga estancia intrahospitalaria y mejorar la identificación de pacientes, en periodo de incubación al momento de administrar quimioterapia.

Conclusiones

Los episodios infecciosos son frecuentes en la población de pacientes oncológicos del HIMFG. El diagnóstico infectológico más frecuente es fiebre sin foco infeccioso evidente. Actualmente, predominan los microorganismos Gram positivos como los agentes causales de dichas infecciones. El porcentaje de infecciones nosocomiales observadas en este estudio es similar a las cifras reportadas por otros centros hospitalarios, pero debe generar una reflexión sobre las medidas para la prevención de infecciones, con el fin de disminuir la incidencia de estas infecciones especialmente en los niños con cáncer.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, et al. Predictors of Severe Sepsis Not Clinically Apparent During the First Twenty-Four Hours of Hospitalization in Children With Cancer, Neutropenia, and Fever. A Prospective, Multicenter Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:538-543.
2. Solís Y, Álvarez AM, Fuentes D, et al. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004- 2009. *Rev Chil Infect* 2012;29(2):156-162.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, 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. *e56 CID* 2011;52 (15 February).
4. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Inf Dis* 2007;45:1296-1304.
5. Hamidah A, Lim YS, Zulkifli SZ, et al. Cefepime plus amikacin as an initial empirical therapy of febrile neutropenia in paediatric cancer patients. *Singapore Med J* 2007;48(7):615.
6. Johnson P. Fever and Neutropenia in the Pediatric Oncology Patient. *J Pediatr Health Care* 2012;04:1-5.
7. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, et al. Etiology and Clinical Course of Febrile Neutropenia in Children with Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(9):623-629.
8. Cordonnier C, Herbrecht R, Buzy A, et al. Risk factors for Gram-negative bacterial infections in febrile neutropenia. *Haematologica/the hematology journal* 2005;90:1102-1109.
9. Asturias EJ, Corral JE, Quezada J. Evaluation of six risk factors for the development of bacteremia in children with cancer and febrile neutropenia. *Current oncology* 2010;17:59-63.
10. Kenneth VI. Challenges in the Treatment of Infections Caused by Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria in Patients with Cancer and Neutropenia. *Clinical Infectious Diseases* 2005;40:S246-252.
11. Rotstein C, Cummings KM, Nicolaou AL, et al. Nosocomial infection rates at an oncology center. *Infect Control Hos Epidemiol* 1988;9:13-19.
12. Steffen Engelhart, Glasmacher A, Exner M, et al. Surveillance for nosocomial infections and fever of unknown origin among adult hematology-oncology patients. *Infect control hos epidemiol*. 2002;23(5):244-248.
13. Simon A, Ammann RA, Bode U, et al. Healthcare - associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland . *BMC infectious diseases* 2008;8:70.
14. Fajardo-Gutiérrez A. Mortalidad por cáncer en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005;62:1-3.
15. Wang A, Fan S, Yang Y, et al. Nosocomial Infections Among Aihua Pediatric Hematology Patients Results of a Retrospective Incidence Study at a Pediatric Hospital in China. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:674-678.
16. NORMA Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales.

IV. CONCLUSIONES

La neutropenia febril es la causa más frecuente de hospitalización de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. Esta complicación infecciosa conlleva periodos de hospitalización que pueden incrementar el riesgo de adquirir nuevas infecciones u otro tipo de complicaciones.

En el estudio publicado en *The American Journal of Infection Control*, pudimos documentar que el tiempo de hospitalización de los pacientes con evento de neutropenia febril e infección del torrente sanguíneo, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), se duplicó en comparación con aquellos pacientes en quienes no se documentó infección del torrente sanguíneo. También observamos que en los menores de 10 años de edad, el incremento del tiempo de hospitalización fue todavía mayor que el doble en aquellos en quienes se documentó infección del torrente sanguíneo.

Comparando el tiempo promedio de hospitalización de los pacientes con infección del torrente sanguíneo analizados en nuestro estudio (19 días), con reportes de otros países en población con características similares (por ejemplo: un promedio de 6 días en un estudio realizado en Estados Unidos de América); en nuestra Institución los pacientes permanecen hospitalizados por tiempos más prolongados; lo que lleva implícito el riesgo de otras complicaciones asociadas a los cuidados de la salud.

Por otro lado, en el trabajo publicado en la *Gaceta Mexicana de Oncología* en donde estudiamos los eventos infecciosos presentados en los pacientes hospitalizados en la sala de Oncología del HIMFG clasificamos un 33% de dichas infecciones como de origen nosocomial. Si bien, no reportamos incidencia de infección nosocomial en pacientes oncológicos (pues solo se estudiaron a los pacientes oncológicos con algún tipo de infección es decir, pacientes oncológicos hospitalizados que no tenían sospecha de infección no entraron al estudio), esta cifra nos indica que los eventos infecciosos nosocomiales son frecuentes en nuestra población.

Dentro de las infecciones nosocomiales documentadas en el estudio, el 15% correspondió a infección del torrente sanguíneo relacionada a catéter venoso central y 9% a casos de varicela. Estas infecciones se asocian a la multi invasión que tienen estos pacientes para la administración de la terapia endovenosa y a la hospitalización en cuartos compartidos, respectivamente. Ambos factores podrían disminuirse o evitarse en pacientes que pudieran completar su tratamiento de forma ambulatoria con antibióticos por vía oral.

Con los estudios realizados previamente pudimos evidenciar que el tiempo de hospitalización es mayor en los pacientes en quienes se documenta una infección del torrente sanguíneo y, por otro lado, que 3 de cada 10 eventos infecciosos en estos pacientes son de origen nosocomial. Esto apoya la necesidad de seguir estudiando a esta población, para poder identificar a los pacientes con neutropenia febril que puedan completar su tratamiento antibiótico de manera ambulatoria y con esto, disminuir la posibilidad de las complicación infecciosas y no infecciosas que se asocian a una estancia hospitalaria prolongada.