



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD.

Desempeño y modificación de una escala para clasificar a los pacientes  
pediátricos con cáncer, neutropenia y fiebre en bajo riesgo de infección bacteriana  
invasiva en niños mexicanos

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:  
DRA. IRAÍS ROMERO ALVARADO

TUTOR:  
DR. MIGUEL ÁNGEL VILLASÍS KEEVER. UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA,  
CMN SIGLO XXI, IMSS  
COLABORADORES:  
DRA. MARIA GUADALUPE MIRANDA NOVALES. UMAE HOSPITAL DE  
PEDIATRÍA, CMN SIGLO XXI, IMSS  
DR. VÍCTOR B. OLIVAR LÓPEZ SERVICIO DE URGENCIAS PEDIÁTRICAS,  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## **Desempeño y modificación de una escala para clasificar a los pacientes pediátricos con cáncer, neutropenia y fiebre en bajo riesgo de infección bacteriana invasiva en niños mexicanos.**

**Introducción:** La fiebre y neutropenia es el segundo motivo de consulta más frecuente entre los pacientes pediátricos con cáncer que acuden a urgencias. La identificación y el inicio de tratamiento en las primeras ocho horas de infección bacteriana grave es un reto. La mejora en la estratificación disminuye la falla a tratamiento. Se han propuesto diversos modelos predictivos para estratificar FyN en niños, sin embargo, podrían ofrecer una subestimación o sobreestimación en la predicción del desenlace.

**Objetivo:** Determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de probabilidad de la escala de Santolaya (eS) original y modificada con interleucina 6, interleucina 8 y procalcitonina, para identificar Infección Bacteriana Invasiva en niños con cáncer, fiebre y neutropenia.

**Materiales y métodos:** Se incluyeron menores de 17 años con cáncer, atendidos en UP HIMFG, con fiebre  $\geq 38.3^{\circ}$  o  $\geq 38^{\circ}$  al menos durante una hora; neutropenia  $< 500$  células/mm<sup>3</sup>, con tratamiento antimicrobiano empírico intravenoso e intrahospitalario, consentimiento y asentimiento firmado. Seguimiento diario para cada participante. Con las condiciones clínicas, cultivos y paraclínicos se integró la variable Infección Bacteriana Invasiva (IBI) a los 7 días de ingreso. Se resguardaron PCR, IL-6 e IL-8 y PCT hasta su procesamiento por nefelometría y ELISA respectivamente. La variable ES se consideró positiva ante uno solo de los siguientes factores: proteína C reactiva  $> 90$  mg/L, hipotensión, leucemia en recaída, plaquetas  $< 50,000$ /mL, ausencia de quimioterapia en los últimos siete días previos al inicio de fiebre.

Se utilizó STATA 13; se construyó una tabla de 2x2 entre las variables IBI y ES; para estimar el desempeño con seis niveles de corte. Para cada biomarcador, se estimó su desempeño diagnóstico para IBI, eligiendo el nivel de corte óptimo en forma independiente. Luego se agregaron en la Escala de Santolaya modificada. A partir de los niveles de corte, se construyeron curvas ROC para el diagnóstico de IBI.

**Resultados:** Reclutamiento 20/09/2013 a 20/06/2014. 116 episodios elegibles, se incluyeron 80 episodios en 66 niños. Presentaron IBI 43 episodios. El 56% de los episodios presentó al menos dos factores positivos. El mejor desempeño de la escala para diagnosticar IBI, se obtuvo con dos factores positivos (Sens 60.47%, Esp 45.95%, VPP 56.52%, VPN 50% RV+ 1.1186, RV- 0.8605). Entre los biomarcadores el que obtuvo mejor discriminación fue IL-8 (*AUC* 0.7103) con un nivel de 454.4pg/mL obtuvo Sens 65.52%, Esp 64%, VPP 67.86%, VPN 61.54%, RV+ 1.81, RV- 0.5388. Al incorporar IL-8<sup>a</sup> la escala, la especificidad aumentó (83.78%). La adición de los tres biomarcadores mejoró el desempeño de la ES (*AUC* 0.6857, IC 95% 0.574-0.786) para diagnosticar IBI con tres factores positivos, con sensibilidad 69.77% (IC95% 53.87-82.82), especificidad 70.27% (IC95% 53.02-84.13), VPP 73.17% (IC 95% 57.06-85.78), VPN 66.67% (IC 95% 49.78-80.91), RV+ 2.3467 (IC95% 1.377-3.998), RV- 0.4302 (IC95% 0.260-0.709).

**Conclusiones:** El desempeño de la Escala de Santolaya para Infección Bacteriana Invasiva mejoró cuando se agregaron los tres biomarcadores. Siendo la especificidad la propiedad destacable de la escala, la adición de IL-8 mejoró la habilidad para descartar IBI. Los modelos requieren evaluarse antes de implementarse, con el objetivo de evaluar su desempeño y/o plantear modificaciones para la población blanco. Son necesarios más estudios que incorporen criterios clínicos a la escala de Santolaya para evaluarlos en nuestro medio.

## Tabla de contenido

1. ANTECEDENTES.....	3
2. JUSTIFICACIÓN.....	20
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	22
4. OBJETIVOS GENERALES .....	23
5. HIPÓTESIS GENERALES .....	24
6. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS.....	25
Criterios de selección:.....	25
Metodología.....	25
Medición de Interleucina 8 y 6. ....	26
Medición de Proteína C Reactiva.....	27
Variables:.....	27
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	28
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	29
9. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	30
10. RESULTADOS.....	31
Descripción general de participantes y episodios.....	31
Características de los episodios con Infección Bacteriana Invasiva .....	33
Análisis basado en la escala de Santolaya .....	33
Análisis de biomarcadores .....	35
Interleucina 6 (pg/ml) para diagnóstico de Infección Bacteriana Invasiva.....	35
Interleucina 8 pg/ml para diagnóstico de Infección Bacteriana Invasiva. ....	36
Procalcitonina (ng/ml) para diagnóstico de Infección Bacteriana Invasiva.....	36
Escala de Santolaya al incorporar biomarcadores .....	37
11. DISCUSIÓN .....	40
12. CONCLUSIONES .....	45
13. REFERENCIAS.....	46
14. ANEXOS .....	51
Tabla 1. Escalas en población pediátrica .....	51
Tabla 2. Definición Operacional de Variables.....	52
Carta de Consentimiento Informado.....	56
Hoja de Recolección de Datos .....	58

## 1. ANTECEDENTES.

En el paciente con cáncer, uno de los estados más reconocidos de inmunocompromiso, es la neutropenia secundaria al tratamiento antineoplásico (Viscoli Claudio, 2005). Más aún cuando existe una infección asociada que puede mermar las condiciones del paciente pediátrico y su familia. La fiebre y neutropenia, es el segundo motivo de consulta más frecuente entre los pacientes pediátricos con cáncer que acuden a los servicios de urgencias (Mueller EL, 2015).

En la última década (2005-2015) es evidente una disminución en la tasa de mortalidad ajustada para la edad por diferentes tipos de cáncer, pero continúa siendo una de las principales causas a nivel mundial por pérdida de años de vida productivos (GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators, 2016). La tasa de mortalidad por fiebre y neutropenia ha disminuido del 21% al 7%. Y es que la mejora en la atención médica especializada explica una fracción de la disminución en la mortalidad por neutropenia febril en el paciente oncológico (Viscoli Claudio, 2005); con la adecuada selección y ministración de antibióticos, el monitoreo de la mielosupresión, el uso de factores estimulantes de colonias, los antibióticos profilácticos, el acceso a cuidados críticos, por mencionar algunos (Viscoli Claudio, 2005) (Dubos F, 2012) (Smith TJ, 2015). Desafortunadamente al acceso a la salud no es equiparable para los países con mediano y bajo ingreso; ya que las infecciones aumentan hasta diez veces la tasa de mortalidad en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda comparadas con las tasas de países con altos ingresos (Caniza M, 2015).

La morbilidad y el costo provocado por la fiebre y neutropenia siguen generando impacto. Entre los estudios que han tratado de dilucidar la magnitud del costo de la enfermedad generado, está la revisión sistemática de Wang, en ésta se incluyeron adultos con linfoma y neutropenia febril. Consideraron tres componentes del costo de la enfermedad, directos, indirectos e intangibles. Observaron que, a mayor número de comorbilidades presentes en el paciente con cáncer, era mayor el costo del episodio de neutropenia febril. Otros factores que elevaron los costos fueron el manejo intrahospitalario, el egreso por fallecimiento, el sexo masculino, la mayor duración de la neutropenia, la aplicación de factor estimulante de colonias, estancia hospitalaria prolongada,

conteo reducido de neutrófilos, nadir bajo de neutrófilos y uso prolongado de antibióticos. Destaca la hospitalización, ya que generó en promedio un 70% de los gastos económicos durante los episodios de fiebre y neutropenia (Wang XJ, 2015). Los autores comentan que el costo total puede diferir entre países por sus esquemas de sistemas de salud; el costo promedio del episodio de fiebre y neutropenia en esta revisión estuvo entre \$5819 y \$34,756 dólares. En Canadá el costo promedio de una hospitalización por neutropenia febril en pacientes pediátricos con tratamiento antibiótico intravenoso es de \$14,493 dólares (Teuffel O, 2011). En los pacientes pediátricos existen pocos estudios que aborden la carga de enfermedad por neutropenia febril. Sin embargo, tanto la resistencia antibiótica y el riesgo de adquirir infecciones nosocomiales reflejan parcialmente la carga de la enfermedad provocada por fiebre y neutropenia. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, la estancia hospitalaria promedio de un niño con fiebre y neutropenia es de 10 días, la cual se incrementa hasta en un 100% (IC 95% 60-160%) cuando hay bacteremia (Avilés-Robles M, 2014).

La bacteremia es responsable del 35% de las infecciones en los pacientes con neoplasias hematológicas y del 20% en el paciente con tumores sólidos (Viscoli Claudio, 2005). El riesgo de complicaciones infecciosas en el paciente pediátrico con cáncer, fiebre y neutropenia varía de acuerdo con la fase de tratamiento de la leucemia (Caniza M, 2015).

Entre los patógenos gram positivos más prevalentes identificados en las unidades de hematología pediátrica a nivel internacional están el *Staphylococcus* coagulasa negativo (23%, 9-49%) y *Streptococcus viridans* (13%, 0-35%) (Mikulska M, 2013). Otros menos frecuentes son: *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, *Streptococcus*  $\alpha$ -hemolítico, enterococos, *Bacillus* spp y *Corynebacterium* spp (Caniza M, 2015). En países como Chile, Italia, Estados Unidos, Alemania, Suiza y Egipto se observa el predominio de gram positivos; tales como *Streptococcus* grupo *viridans*, *Staphylococcus* coagulasa negativo y *Staphylococcus aureus*, sobre los gram negativos (Ducasse K, 2014), que se ve reflejado en la mayor proporción de bacteremias de gram positivos contra la proporción de bacteremias por gram negativos 58%: 42% (86%:14%, 32:68%) (Mikulska M, 2013). Entre los múltiples factores que explican esta transición están el uso de catéteres intravasculares, la profilaxis con quinolonas, quimioterapias con altas dosis de

citaraquina en pacientes con leucemia y el uso de inhibidores de la bomba de protones (Sipsas VN, 2005). Mientras que en los países de medianos y bajos ingresos, los patógenos más prevalentes en las bacteremias son gram negativos (Caniza M, 2015) (Siddaiahgari S, 2014) (Gupta S, 2011) (Martínez-Medina L, 2008) (Correa-Vega M, 2005) (Avilés-Robles M, 2014). En nuestro medio los más frecuentemente aislados son *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*; que también lo son en India, Grecia, Israel y El Salvador. (Gupta S, 2011) (Siddaiahgari S, 2014) (Mikulska M, 2013) (Avilés-Robles M, 2014).

Además de la bacteremia, existen otras complicaciones infecciosas que afectan al paciente pediátrico con fiebre y neutropenia. En orden de frecuencia le siguen las infecciones de tracto respiratorio y las gastrointestinales, infección fúngica y de piel, que pueden documentarse por clínica o microbiología. (Caniza M, 2015) (Ducasse K, 2014). Entre las complicaciones más graves está la sepsis. En Colombia se reporta una frecuencia del 21% (Suárez-Ayala DV, 2016). En el estudio FONDECYT, se compararon los episodios de neutropenia febril en pacientes menores de 18 años con leucemia mieloide aguda y linfoblástica aguda. La sepsis se presentó con mayor frecuencia en el grupo de leucemia mieloide aguda (27.7% vs 12.9%,  $p < 0.001$ ). Además de que en este grupo, se observó mayor inestabilidad hemodinámica (25.4% vs 12%,  $p < 0.001$ ), ingreso a UCI (25.4% vs 10.2%,  $p < 0.001$ ) y estancia prolongada (12 días vs 8 días,  $p < 0.001$ ) comparado con el grupo de leucemia linfoblástica aguda; no encontraron diferencias en la mortalidad (Ducasse K, 2014).

La neumonía tanto diagnosticada por clínica (OR 6.64, IC 95% 1.77-24.95,  $p = 0.005$ ) o por radiografía (OR 5.49, IC 95% 1.66-18.1,  $p = 0.005$ ), es un factor que incrementa la mortalidad por fiebre y neutropenia en el paciente pediátrico, en países con bajos ingresos. (Gupta S, 2011). Los patógenos causantes de neumonía más prevalentes en niños con leucemia linfoblástica aguda son *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *Klebsiella* spp, *P. aeruginosa*, *M. pneumoniae*, *Bordetella*, *C. pneumoniae* y virus respiratorios. Es importante recalcar que las infecciones de tracto respiratorio superior, tales como sinusitis, mastoiditis y otitis, pueden tener

pobres manifestaciones clínicas, pero con rápida extensión local en corto tiempo, sobre todo cuando se presenta *P. aeruginosa* u hongos. (Caniza M, 2015).

Para las infecciones de tracto gastrointestinal, la mucositis por quimiotoxicidad, se convierte en el sitio de entrada de patógenos, con invasión hacia la submucosa. De ahí la importancia en reconocer los factores que favorecen la colonización por patógenos orales, como profilaxis antibiótica, hospitalización prolongada o aseo de manos inadecuado. (Caniza M, 2015)

Entre otras infecciones del tracto gastrointestinales de relevancia, está la colitis neutropénica, cuyas manifestaciones incluyen diarrea sanguinolenta, dolor abdominal, y/o afección sistémica. Uno de los patógenos más agresivos, es *C. difficile*, originando colitis pseudomembranosa. Las infecciones perirrectales, pueden generar infección local hasta infecciones sistémicas con sepsis; los patógenos causantes son gram negativos y anaerobios (Caniza M, 2015).

Las infecciones de tracto urinario también ocurren en el paciente pediátrico con fiebre y neutropenia. Los patógenos más frecuentes son *E. coli*, *Pseudomonas* y *Klebsiella*, en países de bajos ingresos (Siddaiahgari S, 2014).

A pesar de las múltiples herramientas diagnósticas y clínica, hasta en el 79% de los episodios con fiebre y neutropenia no se identificará alguna etiología (Barton CD, 2015), y cuya evolución será favorable. En la literatura se le reconoce como fiebre de origen desconocido a este grupo de pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia, que presentan fiebre sin algún foco o etiología identificada por historia clínica, examen físico, estudios diagnósticos radiológicos o microbiológicos (Hakim H, 2009). La proporción de éste grupo de pacientes difiere entre países, en Reino Unido es el 79%, en Estados Unidos 53%, en Chile es del 23.5-30%, en Colombia 31%, en México 18%, en India 28% (Barton CD, 2015) (Hakim H, 2009) (Ducasse K, 2014) (Suárez-Ayala DV, 2016) (Correa-Vega M, 2005) (Rajeswari B, 2016) . Se han hecho evidentes algunas características que nos permiten apreciar la mejor evolución del grupo de pacientes con fiebre de origen desconocido, como la fiebre, que es de menor duración (mediana 0.5 vs 2.0 días,  $p < 0.0001$ ), tienen hospitalizaciones más cortas (mediana 3.0 vs 6.0,  $p < 0.0001$ ) y menos



complicaciones clínicas (5% vs 24%,  $p < 0.0001$ ) que los pacientes con alguna etiología infecciosa identificada por clínica o microbiología (Hakim H, 2009).

Este grupo de pacientes y aquellos con una infección localizada que evolucionan favorablemente, han sido ampliamente estudiados con el objeto de identificar las condiciones o factores que permiten predecir su buena o mala evolución. En población adulta, los pacientes calificados con alto riesgo tienen complicaciones serias entre un 31 a 55%, comparado con un 2% en el grupo de bajo riesgo; y mayor mortalidad 14-23% vs 0% (Talcott, 1992).

Para la estratificación, se han descrito múltiples modelos de predicción diagnóstica en América y Europa, algunos con validación internacional (Lehrnbecher T, 2012) (Lehrnbecher T R. P., 2017). Los beneficios posibles de aplicar éstos modelos es, que al identificar el riesgo de una condición permiten establecer criterios de decisión clínica, luego entonces las estrategias de tratamiento serían selectivas para este grupo, de tal forma que en el paciente pediátrico con cáncer, fiebre y neutropenia potencialmente se permitirían esquemas de tratamiento antibiótico empírico menos invasivos, reducir hospitalizaciones y disminuir costo para los sistemas de salud; como sucede en los adultos con cáncer, fiebre y neutropenia (Freifeld AG, 2011) (Barton CD, 2015). Emplear criterios de estratificación más rigurosos en niños disminuyó la tasa de falla al tratamiento, particularmente en el grupo donde realizaron la transición de terapia antimicrobiana parenteral a oral posterior a las 48 horas de ingreso (Morgan JE, 2016).

A diferencia de los modelos predictivos, la evaluación de las pruebas diagnósticas es más rigurosa y con menor sobreestimación de los desenlaces, dado que se limita a concretar la presencia o no de la enfermedad en estudio, comparándose con un estándar de referencia.

El International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel recomienda solo algunos modelos predictivos, para ser utilizados en población pediátrica; éstos son los publicados por Rackoff, Alexander, Rondinelli, Santolaya y Ammann (Tabla 1); lo emite como una recomendación fuerte, con calidad baja de la evidencia (Lehrnbecher T, 2012). Mientras tanto

en Reino Unido, se recomienda utilizar los criterios de Alexander para la estratificación de fiebre y neutropenia (Bate J, 2013), sin graduar la recomendación. En 2010, Phillips realizó una revisión sistemática y metaanálisis, con el propósito de evaluar la precisión predictiva y habilidad discriminatoria de los criterios de decisión clínica para los episodios de bajo riesgo en niños con cáncer, fiebre y neutropenia. Uno de los principales obstáculos, fue la presencia de diferentes desenlaces clínicos; en 20 estudios distintos, se evaluaban 11 desenlaces, agrupados en muerte, necesidad de cuidado crítico, complicaciones médicas severas, infección bacteriana significativa y bacteremia (Phillips B W. R., 2012). Similar a este hallazgo es lo que señala el Panel de la Guía Internacional de Fiebre y Neutropenia en pediatría; los criterios de decisión clínica son diversos en cuanto a desenlaces y sobreestiman la predicción del desenlace, por lo que inherentemente requieren validación. (Freifeld AG, 2011)

Los modelos de predicción clínica son de utilidad para el clínico y al usuario, porque les informan los riesgos de desarrollar un desenlace a partir de predictores, facilitando al clínico la toma de decisiones basadas de forma más objetiva, de forma que al aplicar estos modelos se mejoran y actualizan los criterios de decisión para evitar imprecisión predictiva (Toll DB, 2008). Se hace referencia a un modelo, como la función matemática donde se relacionan la ocurrencia de un desenlace con un grupo de predictores (Moons KGM K. A., 2012). Son múltiples las fases a las que se someten los modelos de predicción clínica tanto para su diseño, validación interna y externa (Toll DB, 2008) (Moons KGM, 2012). En su desarrollo requiere la identificación de predictores importantes seleccionados dentro de un grupo candidato, la ponderación de cada predictor en una escala combinada, la estimación del desempeño predictivo (calibración, discriminación y propiedades de reclasificación) y evaluar el sobreajuste. (Moons KGM K. A., 2012) (Streiner DL, 2008) Pese al complejo análisis estadístico que recurren, no están exentos de sobreestimación, infraestimación o sobreajuste al aplicarlos fuera de la muestra de derivación (Moons KGM K. A., 2012), esto favorece a que el clínico desestime los predictores y el modelo, con la consiguiente producción de un modelo nuevo; que posiblemente no mejore, sea costoso y provoque pérdida de información científica de los participantes en las muestras de derivación.

El análisis de prueba diagnóstica facilita la comprensión de la información para el clínico y usuario, informando la presencia o no de la condición de interés; la mayoría de las escalas que se han propuesto en niños con cáncer fiebre y neutropenia se desarrollaron como modelos predictivos, escasos son los propuestos como prueba diagnóstica.

Exploremos más a detalle estos criterios de decisión (tabla 1).

Rackoff y col. en 1996 después de analizar diversos factores en una serie prospectiva de 115 episodios de neutropenia y fiebre, identificaron mediante un modelo de regresión de partición recursiva, que la cuenta de monocitos  $< 100/\text{mm}^3$  y la temperatura al ingreso  $> 39^\circ\text{C}$  eran predictores de alta probabilidad para bacteremia (OR 4.4, IC 95% 1.6-12.9) (Rackoff, 1996). En esta serie, 24 (21%) episodios desarrollaron bacteremia. Entre los factores que se estudiaron estuvieron: estado de enfermedad (remisión, recurrencia, progresión), grado de mucositis, presencia de síntomas gastrointestinales, celulitis, uso de G-CSF. Se eligieron los predictores con significancia estadística de 0.25 y se integraron al modelo de regresión logística. Tanto en el grupo de derivación como en el de validación, en los episodios que se clasificaron como bajo riesgo no se presentó ningún evento de bacteremia (Rackoff, 1996). En la revisión sistemática de Phillips, el criterio de decisión de Rackoff mostró pobres valores predictivos, para la categoría de bajo riesgo 6% (IC 1-34%), para riesgo intermedio 18% (IC 3-37%) y para el alto riesgo 49% (IC 6-84%) considerando una prevalencia de bacteremia del 22% (Phillips B W. R., 2012).

En Massachusetts, EUA, la Dra. Sarah W. Alexander y su equipo, trabajaron en una cohorte retrospectiva para identificar predictores de bajo riesgo en niños, utilizando los expedientes de ingresos durante 1995. Consideraron diversos criterios de estratificación basados en la literatura, para predecir eventos adversos por fiebre y neutropenia (bacteremia, infección microbiológicamente demostrada, complicaciones graves, muerte y cualquier evento adverso). Se incluyeron 188 episodios en 104 pacientes. Los predictores a priori de alto riesgo fueron: hipotensión, síntomas o signos respiratorios, cambio en estado mental, mucositis que requiriera narcóticos intravenosos, vómito o dolor abdominal, absceso o celulitis perirrectal, u otros con

más de un factor comórbido. El grupo de alto riesgo presentó con mayor frecuencia cualquier evento adverso que el grupo de bajo riesgo (41% vs 4%,  $P < 0.001$ ). Entre el grupo de bajo riesgo (55 pacientes) hubo 2 que presentaron bacteremia y otros 2 con más de un desenlace adverso (Rackoff, 1996). El criterio de Alexander mostró una modesta exactitud predictiva para el grupo de bajo riesgo (58%). (Phillips B W. R., 2012).

En Brasil, durante 2000 a 2003, la Dra. Rondinelli y su equipo, revisaron los expedientes de 283 pacientes con el primer episodio de fiebre y neutropenia retrospectivamente. Con el propósito de identificar predictores de complicaciones infecciosas graves (bacteremia o fungemia, sepsis, choque séptico y/o muerte por infección). Se construyó un modelo de regresión logística, con variables que demostraron significancia estadística  $P < 0.20$  en el análisis univariado, éstos fueron edad menor a 5 años (1 punto), hemoglobina menor a 7 gr/dL (1 punto), temperatura corporal  $> 38.5^\circ$  (1 punto), presencia de catéter venoso central (2 puntos), infección de tracto respiratorio (2.5 puntos) e infección clínica focalizada al ingreso (4.5 puntos). Se estratificó el riesgo en tres categorías, posterior a la asignación de puntaje de cada variable; el grupo 1 (2.5-5 puntos) fue de bajo riesgo, el grupo 2 ( $\geq 5.5$ -9 puntos) de riesgo intermedio con 13 (IC 95% 4.4 -38.3) veces más de presentar complicaciones infecciosas graves y el grupo 3 ( $\geq 9$  puntos) de alto riesgo, con 50 veces más de presentar el desenlace (IC 95% 16.4-149.2) (Rondinelli PIP, 2006). No se han realizado otros estudios para validar este criterio de decisión clínica.

En Chile entre los años 2001 y 2002, Santolaya y su equipo, desarrollaron dos estudios prospectivos y multicéntricos con 447 y 263 pacientes menores de 18 años que presentaron episodios de neutropenia y fiebre; el primero fue el grupo de derivación, con el objetivo de identificar características clínicas y de laboratorio presentes al inicio del evento, que predijeran alta probabilidad de presentar infección bacteriana sistémica o invasiva (IBI, por su siglas en inglés); definida por un hemocultivo bacteriano positivo o algún cultivo bacteriano positivo de un sitio estéril. Se consideraron otros desenlaces como: IBI probable, en ausencia de cultivos bacterianos positivos, pero con datos clínicos de sepsis, o afección orgánica focal con inestabilidad hemodinámica. En el segundo estudio se validó el modelo derivado con las

variables estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) del primer estudio (Santolaya ME, 2001) (Santolaya ME. A. A., 2002). Se identificaron cinco características que al identificarse dentro de las primeras 24 horas de ingresados los pacientes, se relacionaron con una alta probabilidad de infección bacteriana invasiva: concentración sérica de proteína C reactiva (PCR)  $> 90$  mg/L (OR 4.2; IC95% 3.6 – 4.8), hipotensión arterial (OR 2.7; IC95% 2.3 – 3.2), leucemia en recaída (OR 1.8; IC95% 1.7 – 2.3), recuento de plaquetas  $\leq 50,000/\text{mm}^3$  (OR 1.7; IC95% 1.4 – 2.2), y tener un intervalo menor a siete días entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre (OR 1.3; IC95% 1.1 – 1.6). De acuerdo con este modelo, solamente un 2% presentó IBI cuando ninguno de los factores estaba presente; con la presencia de un factor, el 22% presentó IBI; con dos factores, 48%; con tres factores, 75% y; con cuatro o cinco factores el 100% presentó IBI. Sin embargo, cuando se analizó en forma independiente IBI demostrada (cultivos positivos en sitios estériles) e IBI probable (cultivos negativos con datos clínicos sugestivos de infección), dos variables perdieron la significancia estadística: la cuenta de plaquetas y el intervalo de la última dosis de quimioterapia con el inicio de la fiebre. Con los resultados obtenidos, los autores sugieren que los pacientes podrían ser considerados con alta probabilidad de IBI ante la presencia de dos o más de los factores identificados (hipotensión, elevación de PCR o recaída de leucemia), lo cual tendría una sensibilidad de 90%, especificidad de 65%, VPP de 75% y VPN de 87%.

En el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI, en el año 2008, se aplicó la escala de la Dra. Santolaya para medir su desempeño en población mexicana, analizándose como prueba diagnóstica en lugar de modelo predictivo. Se evaluaron 134 episodios en niños con cáncer, fiebre y neutropenia, con recolección ambilectiva de los datos, y se documentó infección mediante aislamiento microbiológico en el 21.6% de los episodios y en 54.4% se identificó un foco clínicamente, siendo la neumonía y las infecciones de vías aéreas superiores los diagnósticos más frecuentes. De los factores analizados, la PCR  $\geq 90\text{mg/dL}$ , sola o en combinación, se identificó con mayor frecuencia (63.4%), le siguen plaquetas  $\leq 50,000$  (44.7%), leucemia en recaída (29.8%), intervalo de tiempo menor a 7 días de última quimioterapia (17.1%)

y por último la TA  $\leq$  percentil 5 (11.9%). Se presentó IBI en el 21.6% de los casos y el 10.4% se consideró como probable IBI. Al incrementar los factores positivos, la sensibilidad se reducía de 97.7% ( $\geq 1$  factor) hasta 4.7% ( $\geq 4$  factores), mientras se incrementaba su especificidad del 86.8% (con ninguna variable) hasta 97.8% (con 4 o más variables). Con la presencia de dos o más factores la sensibilidad fue del 65.1% y una especificidad del 45.1% con VPP 35.9% y VPN del 73.2% para diagnosticar infección bacteriana invasiva. El mejor desempeño de la escala fue en los episodios con baja probabilidad de infección bacteriana invasiva (Torres, 2008). En la revisión sistemática de Phillips, la Escala de Santolaya mostró una habilidad moderada para discriminar grupos de baja y alta probabilidad de infección bacteriana invasiva (LR alta probabilidad LR 2.87, IC 95% 2.34-3.38 vs baja probabilidad LR =0.17 IC 5% 0.12-0.23) (Phillips B W. R., 2010).

En Suiza y Alemania durante 2004 al 2007, se realizó el estudio prospectivo de fiebre y neutropenia, formando el Grupo Oncológico Pediátrico Suizo (SPOG) dirigido por el Dr. Ammann, que desarrolló un sistema de predicción para Eventos Adversos, que consistieron en complicaciones médicas serias secundarias a la infección (muerte, complicaciones que ameritaran ingreso a terapia intensiva y complicaciones potencialmente mortales), infección microbiológicamente documentada y neumonía radiológicamente confirmada. Analizaron su desempeño aplicándolo en diferentes momentos de la evaluación. Se incluyeron 423 episodios de pacientes con edades entre 1 a 18 años. Los predictores asociados con eventos adversos de las revaloraciones en el análisis univariado fueron introducidos a tres modelos multivariados. Los eventos adversos se presentaron en 122 (29%) de 423 episodios. Hubo complicaciones médicas en 21 episodios, infecciones documentadas microbiológicamente en 94, incluyendo 67 bacteremias (42 por gram positivos) y neumonía radiológicamente documentadas en 36. Solamente 66 (16%) episodios se clasificaron como bajo riesgo. Al momento del ingreso al menos 30 episodios ya contaban con un evento adverso, principalmente neumonía confirmada radiológicamente (24% de todos los episodios con EA). El modelo que mejor funcionó fue durante la revaloración (sensibilidad  $>0.9$ , especificidad 0.51), siendo cuatro variables que mostraron asociación y significancia estadística en por lo menos uno de los tres modelos multivariados:

quimioterapia previa más intensa que el mantenimiento de LLA (OR 8.8, IC 95% 0.67-3.68 P= 0.005), hemoglobina  $\geq 90$ g/L (OR 10, IC 1.57-3.04, P<0.001), conteo de leucocitos menor a 0.3G/L (OR 5.2, IC 95% 0.99-2.32, P<0.001), conteo de plaquetas menor a 50 G/L (OR 4.7, IC 95% 0.83-2.26, P<0.001). Aplicaron puntuaciones para cada una de las variables. Al sumar una puntuación de 9 obtuvieron la mejor predicción de los eventos adversos, con una sensibilidad de 92%, especificidad 51%, valores predictivos positivo y negativo de 94% y 43% respectivamente; el 35% de los casos se clasificaron de bajo riesgo (Ammann RA, 2010). La mejoría del desempeño en la revaloración (8-24hrs del ingreso), aminora el sesgo de medición insensible; ya que se hace más evidente el desenlace buscado (positividad de cultivos, reconocimiento de complicaciones o ingresos a terapia intensiva, etcétera); dado que, para el análisis se consideraron únicamente las complicaciones presentes en ese punto del tiempo. Este sistema de puntuación fue validado por Miedema en 2011, en una serie holandesa retrospectiva de 210 episodios de Fiebre y neutropenia. Hubo al menos un evento adverso en el 24% de los episodios, entre éstos 32 bacteremias con predominio de gram positivos (22 episodios). Encontraron una pobre sensibilidad 82%, con una predicción pobre de las bacteremias (71% vs 93%) comparado con la cohorte de derivación (Miedema KGE, 2011).

Como hemos visto con los diferentes sistemas de estratificación sus componentes clínicos y bioquímicos han fortalecido y/o desmentido el diagnóstico de las complicaciones infecciosas de fiebre y neutropenia. Analizaremos con detalle algunos de los biomarcadores que han sido consistentes y han modificado los sistemas de estratificación. Entre estos biomarcadores de inflamación que se han estudiado como indicadores de infección encontramos a citosinas proinflamatorias, quimiocinas, receptores de citosinas, componentes del complemento y otras proteínas funcionales en respuesta a la infección (Standage, 2011).

La proteína C reactiva (PCR) fue nombrada así, debido a su habilidad por precipitarse en el suero, en presencia del polisacárido C de la pared celular del neumococo. Es un reactante de fase aguda, producido por lo hepatocitos en respuesta a infección o lesión tisular. Su producción

es estimulada por citosinas (IL-1, IL-6 y TNF-alfa), incrementándose los niveles 4 a 6 horas posteriores de un estímulo inflamatorio, sus concentraciones se doblan cada 8 horas y alcanza concentraciones pico hacia las 36-50 horas. Posee vida media corta de 4 a 7 horas. Los niveles muestran pobre especificidad para discriminar entre condiciones bacterianas, virales e inflamatorias no infecciosas (Standage, 2011). El comportamiento de proteína C reactiva, en pacientes pediátricos con infección bacteriana, con y sin neutropenia, fueron mayores que en el grupo sin infección bacteriana, pero no alcanzaron significancia estadística en el estudio de la Dra. Hatzistilianou (Hatzistilianou M, 2010). En los pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia los niveles mayores de 90mg/dl fueron indicadores de infección bacteriana severa (Santolaya ME, 2001). En un estudio prospectivo de pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia en México, se documentó que valores de 60 mg/L ofrecen una sensibilidad de 94%, especificidad de 94%, VPP 96% y VPN 92% para diagnosticar infección microbiológicamente y clínicamente documentadas (Penagos-Paniagua MJ., 2003). En dos revisiones sistemáticas con limitaciones de heterogeneidad, proteína C reactiva muestra un desempeño que varía sustancialmente con el nivel de corte, la población y desenlace de estudio (Phillips B W. R., 2012) (Chun-Wei Wu, 2015). Proteína C reactiva le sigue a procalcitonina e interleucina 6, en su habilidad discriminatoria para infección bacteriana, de acuerdo con los datos de la revisión y metaanálisis de Wu. Los autores estimaron la razón de verosimilitud positiva 1.82 (IC 95% 1.42-2.33), razón de verosimilitud negativa 0.4, con área bajo la curva 0.73 (IC 95% 0.60-0.77). Cuando restringieron en el análisis la definición de neutropenia (<500cel/ $\mu$ l), disminuyó el área bajo la curva (AUROC 0.69, IC 95% 0.65-0.73) (Chun-Wei Wu, 2015).

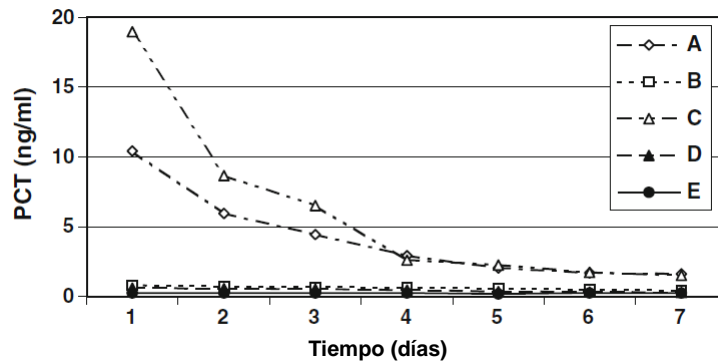
La procalcitonina (PCT), es un precursor de la hormona calcitonina, la cual es producida en la tiroides para regular las concentraciones de calcio; a pesar de que todos los tejidos son capaces de producir PCT, sólo las células C de la tiroides expresan las enzimas apropiadas para su escisión. Existe evidencia que las señales inflamatorias de TNF alfa, IL-1 $\beta$  e IL-6 podrían ser importantes para su producción, Los incrementos en PCT se observan generalmente antes del incremento en PCR (Standage, 2011). Estos cambios en la cinética de procalcitonina, han sido



estudiados en diferentes poblaciones. En el estudio observacional de Sariego, incluyeron 115 niños postoperados y cuantificaron consecutivamente diferentes biomarcadores; tanto procalcitonina como IL-6 comparados contra proteína C reactiva, se incrementaron tempranamente en los pacientes con complicaciones infecciosas, siendo especialmente útiles en cirugías limpias y limpias contaminadas ( $p < 0.05$ ) (Sariego-Jamardo A., 2017). Retornando al escenario de estudio, las concentraciones de procalcitonina son mayores en niños griegos con leucemia neutropénicos y no neutropénicos con infección bacteriana que en niños sin infección bacteriana; con procalcitonina  $> 2 \text{ ng/ml}$ , se predecía bacteremia con una sensibilidad y especificidad de 94% y 96.5% en niños con neutropenia, y de 96.5% y 97% respectivamente en niños sin neutropenia ( $p < 0.001$ ) (Hatzistilianou M, 2010). Muestra también un buen desempeño, en una revisión sistemática de 3 estudios, con 216 pacientes pediátricos con diferentes tipos de cáncer, fiebre y neutropenia, ya que mostró sensibilidad del 96% con especificidad del 85% para infección documentada; una desventaja de encontraron los autores fue la heterogeneidad en los desenlaces de estudio (Phillips B W. R., 2012). Procalcitonina mostró mayor poder de discriminación que Interleucina 6 y Proteína C reactiva para infección bacteriana en el metaanálisis de Wu, donde se incluyeron a 27 estudios (1960 episodios de fiebre y neutropenia); ya que mostró mejores estimadores de razón de verosimilitud positivo (LR 5.49, IC 95% 4.04-7.45) área bajo la curva (AUROC 0.84, IC 95% 0.81-0.87) y odds ratio (11.5, IC 95% 7.6-17.3). Considerando la heterogeneidad de estudios los autores analizaron por grupos de edad, mejoró el área bajo la curva (AUROC 0.92, IC 95% 0.89-0.94) en aquellos con neoplasia hematológica (Chun-Wei Wu, 2015). El metaanálisis de Lin, en población pediátrica muestran un desempeño más modesto de procalcitonina, en función de las razones de verosimilitud (2.5, IC 95% 1.64-3.81) pero mejores que proteína C reactiva (1.97, IC 95% 1.46-2.66) (Shu-Guang Li, 2012). Además de su utilidad como biomarcador diagnóstico, en pacientes con sepsis, los niveles de procalcitonina se reducen rápidamente con la terapia antibiótica adecuada, por lo que los niveles al momento del ingreso y seriados correlacionan con la severidad de la enfermedad, la falla multiorgánica y mortalidad. En niños con leucemia neutropénicos y no neutropénicos con

bacteremia, el descenso de procalcitonina es mayor del 30% al segundo día que en niños sin bacteremia ( $p < 0.05$ ) (Hatzistilianou M, 2010).

**Figura 1.1** Niveles de procalcitonina seriados en pacientes pediátricos con leucemia: A) Neutropénicos con bacteremia, B) Neutropénicos con infección viral o de origen desconocido, C) Sin neutropenia con bacteremia, D) Sin neutropenia con infección viral o de origen desconocido E) Sin neutropenia y sin fiebre. (Hatzistilianou M, 2010)



La interleucina 6, es un miembro de la familia de citosinas tipo IL-6, que incluyen al factor inhibidor de leucemia, factor neurotrópico ciliar y oncostatina-M. Actúa como una citosina multifuncional y pleiotrópica involucrada en la regulación de respuestas inmunes, respuestas de fase aguda, hematopoyesis e inflamación. Se produce en células endoteliales, fibroblastos, monocitos y macrófagos en respuesta a diferentes estímulos como IL-1, IL-17 y TNF- $\alpha$ , durante la inflamación sistémica. En la inmunidad innata, IL-6 dirige el tráfico de leucocitos y su activación, además induce la producción de proteínas de fase aguda por los hepatocitos. Promueve la proliferación de células T, la diferenciación de células B, así como su supervivencia y la producción de IgG, IgA e IgM por células plasmáticas (Akdis M, 2011). Buyukberber et al, describen Interleucina 6 en adultos con diferentes neoplasias en cuatro periodos clínicos: previos a quimioterapia, después de quimioterapia en ausencia de fiebre con neutropenia, después de quimioterapia con fiebre y neutropenia y en recuperación; encontraron niveles elevados antes a la administración de quimioterapia y debido al cáncer subyacente, incluso a un nivel más alto que durante los episodios de fiebre y neutropenia (Buyukberber N., 2009). La habilidad de discriminación de Interleucina 6 en función del odds ratio diagnóstico (10, IC 95% 5.5–18.0), para diferenciar infección bacteriana es mayor que procalcitonina en población pediátrica (9.7, IC95% 4.0–23.6), aunque estos datos tienen la limitante de heterogeneidad entre los estudios incluidos

con procalcitonina (I<sup>2</sup> 67.5%) y la poca representación de población pediátrica (73 episodios) (Chun-Wei Wu, 2015).

La interleucina 8, es también conocida como CXCL8, es una quimiocina proinflamatoria CXC. Las quimiocinas son una gran subfamilia de citosinas quimioatrayentes, que se clasifican en 4 grupos altamente conservados: CXC, CC, C y CX3C, basados en la posición de las primeras dos cisteínas adyacentes al extremo amino terminal. Las quimiocinas CXC actúan predominantemente en neutrófilos y linfocitos T, mientras que las quimiocinas CC son activas en diferentes tipos celulares, como monocitos y linfocitos. Las quimiocinas regulan el reclutamiento y tráfico de leucocitos a sitios inflamatorios a través de quimioatracción y al activar integrinas leucocitarias que se unen a sus receptores en las células endoteliales. Hay seis receptores para las quimiocinas CXC identificados en el humano. Sus ligandos se unen al extremo amino terminal, condicionando la fosforilación de residuos de serina y treonina en el extremo carboxilo terminal citoplasmático, de esta forma realizan la señalización y desensibilización del receptor. Existe redundancia en este sistema de quimiocinas, ya que cada receptor puede responder a más de una quimiocina, y la mayoría de las quimiocinas pueden usar más de un receptor, además de que cada subgrupo de leucocitos pueden expresar varios receptores (Kulbe H, 2004). La expresión de IL-8 es regulada por una proteína activadora y la actividad transcripcional mediada por el factor nuclear  $\kappa$ B, Existen otros estímulos para su expresión como FNT- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , estrés químico y ambiental (exposición a quimioterapia e hipoxia) y hormonas esteroides (andrógenos, estrógenos, dexametasona) (Waugh DJJ, 2008).

La IL-8 es producida por monocitos y macrófagos, neutrófilos, linfocitos, células endoteliales y epiteliales después de la estimulación con IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-17, TNF - $\alpha$  o los TLRs. Los receptores para IL-8 son CXCR1 (IL-8RA) y CXCR2 (IL-8RB). Las principales funciones de IL-8 son la activación y reclutamiento de neutrófilos en el sitio de infección o lesión. Es quimioatrayente también para las células NK, células T, basófilos. Existen concentraciones elevadas de esta

interleucina en los sitios inflamatorios en pacientes con psoriasis, artritis reumatoide, infección por virus sincitial respiratorio y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Akdis M, 2011).

La expresión de los receptores CXCR1 y CXCR2 en células de biopsias de tejido tumoral, son sometidas a los efectos de señalización autocrina y paracrina de IL-8, los cuales se asocian con proliferación celular, migración e invasión. La exposición a agentes por quimioterapia (5-fluorouracilo, adriamicina, dacarbazina, paclitaxel) inducen la expresión y secreción de IL-8 en células tumorales, además cierta quimioterapia también induce la regulación transcripcional de IL-8 y los genes de sus receptores, incrementando la señalización autocrina y paracrina por las células (Waugh DJJ, 2008).

En adultos con cáncer, las determinaciones en suero de IL-8 estuvieron persistentemente elevadas tanto previo a la quimioterapia como en el episodio de fiebre y neutropenia. Esto puede deberse a la producción de IL-8 por células tumorales (Buyukberber N., 2009). En población pediátrica, Stryjewski y col, evaluaron en 56 niños con cáncer, neutropenia y fiebre, en forma prospectiva los niveles plasmáticos de IL-8 mediante ELISA en dos grupos: niños con sepsis y sin sepsis. IL-8, se mantuvo elevada en todos los momentos en los pacientes con sepsis bacteriana comparada contra el grupo sin sepsis bacteriana. En pacientes pediátricos con leucemia afebriles y sin neutropenia, los niveles de IL-8 se mantuvieron no detectables ( $p < 0.001$ ). (Hatzistilianou M, 2010).

Junto con las mediciones de procalcitonina, los niveles de corte de 500pg/ml a las 24hrs e IL-8 con valores de 20pg/ml a las 48hrs, se diagnosticaba sepsis bacteriana con una sensibilidad de 94% y especificidad del 90% en ese estudio. Comparando las áreas bajo la curva, se observó que IL-8 mejora su poder discriminatorio hasta las 48hrs (AUC 0.89) (Stryjewski, 2005). En pacientes pediátricos son choque séptico y sin cáncer, los niveles de IL-8, mayores a 200pg/ml, también denotan utilidad para predecir mortalidad a los 28 días, con sensibilidad y especificidad de 75% (Standage, 2011).

Con el propósito de mejorar la capacidad predictiva del modelo, años posteriores a su publicación; Santolaya et al, propusieron modificaciones en la escala, con dos elementos distintos, uno fue el tiempo de aplicación de la escala y otro fue añadir distintos parámetros bioquímicos relacionados al episodio de fiebre y neutropenia; con distintos desenlaces: sepsis e infección microbiológicamente definida (Santolaya ME. A. A., 2008). En este estudio, se incluyeron únicamente episodios de alto riesgo, 601 episodios identificados por la escala original. Se hicieron mediciones de biomarcadores al ingreso y a las 24hrs de la hospitalización. Se evaluaron 6 biomarcadores, que fueron nitrógeno ureico sanguíneo, glucosa, deshidrogenasa láctica, proteína C reactiva, interleucina 8 y procalcitonina. Se identificó al menos un microorganismo en el 35% (199) de los episodios, de los cuales el 56% y 30% con y sin sepsis severa respectivamente. Los biomarcadores que mejor discriminaron a los episodios, fueron las mediciones al ingreso de glucosa >120mg/dl (OR 2.07, IC 95% 1.23-3.45), proteína C reactiva >90mg/L (OR 2.03, IC 95% 1.32-3.14) e interleucina 8 > 200pg/mL (OR 2.39, IC 95% 1.51-3.78) (Santolaya ME. A. A., 2008), aunque en general con pobre discriminación. En la revisión sistemática de Lin, interleucina 8 mostró una habilidad discriminatoria moderada para infección bacteriana, con razones de verosimilitud positiva 4.45 (IC 95% 2.52-7.88) y odds ratio diagnóstico de 16.7 (5.12-54.43) considerando sólo 2 estudios pediátricos (Shu-Guang Li, 2012). Mientras tanto en un estudio pediátrico en India, con 52 episodios de fiebre y neutropenia, interleucina 6 y 8 no mostraron habilidad para discriminar infección microbiológicamente documentada con tres niveles de corte diferentes 15, 50 y 300 pg/mL (Aggarwal R, 2013). Para infección microbiológicamente definida, interleucina 8 mostró asociación significativa (OR 1.81, IC 95% 1.48-2.228, I<sup>2</sup> =0%) (Phillips RS, 2016).

## 2. JUSTIFICACIÓN

En la mayoría de los pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia, son escasos los datos clínicos de certeza para diagnosticar una etiología infecciosa, además de que debido al estado de inmunocompromiso atribuido a la quimioterapia, el estado clínico puede deteriorarse de forma rápida y grave. El diagnóstico temprano de infección bacteriana invasiva permitiría seleccionar tratamientos antibióticos con enfoque selectivo a las necesidades de cada paciente; confirmando la necesidad en aquellos niños que realmente lo necesitan y disminuyendo la exposición a antibióticos de amplio espectro a niños con cáncer neutropenia y fiebre que no lo requieren. Dentro de las escalas dirigidas para clasificar a los pacientes pediátricos con cáncer, neutropenia y fiebre se encuentra la elaborada por el grupo de la Dra. María Elena Santolaya y col. en Chile, la cual clasifica a los pacientes en alta y baja probabilidad de una infección bacteriana invasiva de acuerdo a las siguientes características presentes en la evaluación inicial (dentro de las primeras 24 h) al ingresar al centro hospitalario: proteína C reactiva > 90 mg/L, cuenta plaquetaria menor de 50 mil; uso de QT siete días previos al inicio de fiebre, presencia de hipotensión y leucemia en recaída. Se observó que la escala identifica a los pacientes con alta probabilidad de desarrollar una infección bacteriana invasiva con una sensibilidad del 92%, una especificidad del 76%, un valor predictivo positivo del 82% y un valor predictivo negativo del 90% (Santolaya ME, 2001) (Santolaya ME. A. A., 2002). La escala ha demostrado una adecuada discriminación para el grupo de alta probabilidad, y al tener la ausencia de las variables mejora su discriminación para el grupo de baja probabilidad. La escala ha sido evaluada como prueba diagnóstica de infección bacteriana invasiva en una muestra de niños mexicanos con cáncer, fiebre y neutropenia con resultados alentadores. Con los resultados que se obtengan del presente estudio se podrá analizar si la escala propuesta por la Dra. Santolaya, posee un desempeño diagnóstico adecuado para ser utilizada en los niños con cáncer, fiebre y neutropenia de este hospital, o si mejora su desempeño al añadir otro biomarcador a la escala. Establecido el diagnóstico de infección bacteriana invasiva, permitiría plantear una conducta

terapéutica según la estratificación de cada paciente. De esta manera se podría elegir si el tratamiento antimicrobiano necesario fuese ambulatorio o intrahospitalario.

Al estudiar una escala previamente descrita, se evita la pérdida de información científica en los estudios de derivación; proponiendo modificaciones a la escala, podría combinar la información captada en el modelo original y la producida por los nuevos participantes, potencialmente también se podría mejorar la capacidad discriminadora de la escala. Analizando a la escala como prueba diagnóstica, se podría disminuir la sobreestimación del desempeño resultado del modelo predictivo.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los episodios de neutropenia y fiebre en los pacientes con cáncer suelen resolverse sin complicaciones en la mayoría de los pacientes; sin embargo, existe la posibilidad que la infección progrese a sepsis grave, choque séptico, falla orgánica múltiple e incluso la muerte (Freifeld AG, 2011) (Pizzo, 1993). En vista que la infección bacteriana sistémica constituye uno de los eventos más relevantes en los episodios de neutropenia para un buen o mal desenlace; actualmente con los recursos diagnósticos habituales, requieren esperar entre 12 a 18 horas para corroborarlo, en el mejor de los escenarios. Considerando que, en los servicios de urgencias, la toma de decisiones al momento del ingreso requiere ser precisa y expedita, se convierte en un reto para el clínico que atiende a este grupo de pacientes identificar a los pacientes con un estado de salud que no denota su gravedad. Por lo que se han construido modelos para clasificar a los pacientes en alto y bajo riesgo de desarrollar una infección sistémica, para facilitar su identificación (Ammann RA, 2010) (Alexander SW, 2002) (Rackoff, 1996) (Santolaya ME, 2001) (Rondinelli PIP, 2006); esto obvia el proceso de desarrollo de una escala nueva en nuestra población. Actualmente se proponen 5 sistemas de estratificación (criterios de decisión) para población pediátrica, por el International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel, como una como una recomendación fuerte, pero con calidad baja de la evidencia (Lehrnbecher T, 2012).

Buscamos aportar mayor fortaleza para la aplicación de la Escala de Santolaya, evaluándola como prueba diagnóstica, considerando que se ha explorado con suficiencia sus propiedades predictivas; proponemos someterla al rigor metodológico de una prueba diagnóstica para infección bacteriana invasiva; con la consideración que el estándar de referencia es imperfecto.

La escala construida y validada por el grupo de Santolaya y col. en Chile (Santolaya ME, 2001) (Santolaya ME. A. A., 2002) para predecir Infección Bacteriana Invasiva, ha sido ya aplicada para decidir el tratamiento ambulatorio a los niños con bajo riesgo, pero algunos de sus resultados ponen en duda su habilidad en la discriminación para el grupo de baja probabilidad.



Hemos de considerar también que la epidemiología de los agentes infecciosos muestra cambios geográficos relevantes, por lo que evaluaríamos si el desempeño es equiparable al descrito en el grupo de derivación. Así mismo los cambios en las tecnologías y procesos de atención en los diferentes países podrían no ser tan evidentes y resultar drásticamente influyentes al aplicar los criterios al aplicarse en una población diferente a la población de derivación.

Es conocido que las recomendaciones de las guías de práctica clínica, recalcan la necesidad de utilizar criterios de predicción con validación suficiente y adecuada antes de llevarlos a la implementación, para garantizar seguridad y eficacia. (Lehrnbecher T, 2012); pero en caso de poseer un buen desempeño como prueba diagnóstica, la escala de Santolaya podría implementarse en los servicios de urgencias donde la toma de decisiones basadas en un diagnóstico delimita una marcada calidad de atención.

Este estudio, permite evaluar el sobreajuste y plantear mejoras en su construcción, conduciendo a una actualización de la escala (Toll DB, 2008).

Es en este rubro donde se abre una ventana de oportunidad para evaluar otros biomarcadores para evaluar si aportan mejoría del desempeño diagnóstico en infección bacteriana invasiva.

Por lo anterior, surgieron las siguientes preguntas de investigación:

**¿Cuál es el desempeño como prueba diagnóstica de la escala de Santolaya para Infección Bacteriana Invasiva en niños mexicanos con cáncer, fiebre y neutropenia?**

**¿Se mejora el desempeño de la escala de Santolaya para Infección Bacteriana Invasiva al agregar la cuantificación de interleucina-8, interleucina 6 y procalcitonina?**

## 4. OBJETIVOS GENERALES

- 4.1 Determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y las razones de probabilidad de la escala de la Dra. Santolaya para identificar Infección Bacteriana Invasiva en un hospital pediátrico de la ciudad de México.

4.2 Determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y las razones de probabilidad de la escala de la Dra. Santolaya, con la determinación de Interleucina-8, interleucina-6 y procalcitonina en un hospital pediátrico de la ciudad de México.

## 5. HIPÓTESIS GENERALES

5.1 La escala de la Dra. Santolaya, se desempeña con iguales valores de sensibilidad (92%) y especificidad (76%) en niños mexicanos con cáncer, neutropenia y fiebre.

5.2 Es posible que la escala de la Dra. Santolaya, mejore en su capacidad diagnóstica con la determinación de Interleucina-8, mejorando la sensibilidad al 95% y la especificidad al 99%.

## 6. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS.

6.1 Lugar donde se desarrolló el estudio: Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de selección:

### 6.1.1 Criterios de Inclusión:

6.1.1.1 Participantes menores de 17 años.

6.1.1.2 Con diagnóstico de cáncer.

6.1.1.3 Fiebre  $\geq$  de 38. 3° o  $\geq$  38° al menos durante una hora.

6.1.1.4 Que presenten neutropenia menor de 500 células/mm<sup>3</sup>, o se anticipe un descenso de más de 7 días de duración y conteo absoluto de neutrófilos menor de 100 células/mm<sup>3</sup> después de tratamiento con quimioterapia.

6.1.1.5 Que reciban tratamiento antimicrobiano empírico intravenoso e intrahospitalario, bajo los esquemas habituales de predilección en cada hospital.

### 6.2 Criterios de Exclusión:

6.2.1 Pacientes con información incompleta sobre su evolución durante el episodio de fiebre y neutropenia.

## Metodología

Se presentó el proyecto al Comité de Investigación y Ética del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Posterior a su aprobación se inició el reclutamiento de participantes.

Se integró una cohorte de pacientes pediátricos con los criterios de selección ingresados al Servicio de Urgencias del HIMFG, entre 20 septiembre 2013 al 20 de junio 2014. Se realizó una evaluación clínica por el personal médico a cargo para documentar la existencia de foco infeccioso y se integró la evaluación, las notas médicas del servicio tratante y del servicio de infectología por la Dra. Iraís Romero.

Se tomaron muestras para medición de PCR, interleucinas y procalcitonina durante la toma de laboratorios de rutina, que incluyeron biometría hemática, examen general de orina, electrolitos séricos en caso de prescripción previa de electrolitos, hemocultivo periférico y central en caso

de ser portador de catéter puerto, urocultivo y coprocultivo en caso de evacuaciones disminuidas de consistencia. La toma de cultivos de sitio estéril fue decisión del médico pediatra a cargo. Con estos datos se integró el resultado de la variable Escala de Santolaya.

El seguimiento fue diario para cada participante hasta el momento de su egreso y con las condiciones clínicas, cultivos y paraclínicos se integró el resultado de la variable Infección Bacteriana Invasiva a los 7 días de ingreso. Finalizó el reclutamiento y evaluación de cada episodio según evolución y cultivos durante dicho periodo.

#### Medición de Interleucina 8 y 6.

Se utilizó el kit de inmunoanálisis ligada a enzimas IL-8 (human) EIA kit Enzo® e IL-6 (human) EIA kit Enzo®. En tanto las muestras no fueron procesadas inmediatamente después de la toma, fueron almacenadas a -20°C. Los reactivos del kit fueron estables a 4°C hasta la fecha de expiración.

Los principios básicos del ensayo inmunoenzimático ligado a enzimas son:

Las muestras y los reactivos se añadieron a un pozo cubierto con el anticuerpo monoclonal específico para IL-8 humana e IL-6 humana. Posteriormente se incubó la placa.

Se lavó la placa, dejando solamente la IL-8 humana y la IL-6 humana unida. Se añadió una solución amarilla de anticuerpos monoclonales. Ésta se unió a los IL-8 e IL-6 humanos capturados en la placa respectivamente. Se incubó la placa.

La placa fue lavada para remover el exceso de anticuerpos. Una solución azul con conjugado HRP se añadió a cada placa, se unió a IL-8 e IL-6 humana policlonal respectivamente. Se incubó nuevamente la placa.

La placa fue lavada para remover el exceso de conjugado HRP. Se añadió solución con sustrato TMB. El sustrato generó un color azul al catalizarse por HRP.

Una solución de paro se añadió para detener la reacción de sustrato. El color amarillo resultante se leyó a 450nm. La cantidad de señal es directamente proporcional al nivel de IL-8 e IL-6 en la muestra.

Los resultados se reportaron en pg/ml. La medición de interleucina 8 e Interleucina 6 se realizaron en el Laboratorio Central del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Medición de Proteína C Reactiva.

Se realizó la medición en plasma. La formación del complejo formado por anticuerpos específicos y PCR se detectó por refracción de luz por nefelometría. La cantidad del complejo fue medida en mg/L.

Variables:

**6.2.1.1 Variable Escala de Santolaya:**

6.2.1.1.1 **Positiva:** presencia cualquiera de los siguientes: proteína C reactiva > 90 mg/L, hipotensión, leucemia en recaída, cuenta plaquetaria menor de 50 000/ml, uso de quimioterapia siete días previos al inicio de fiebre.

6.2.1.1.2 **Negativa:** debieron documentarse proteína C reactiva <90mg/L, cuenta plaquetaria mayor a 50 000/mL, ausencia de quimioterapia en los últimos siete días previos al inicio de fiebre, ausencia de hipotensión y ausencia de recaída.

6.2.1.2 **Interleucina 6:** cuantificación en suero al ingreso en pg/mL.

6.2.1.3 **Interleucina 8:** cuantificación en suero al ingreso en pg/mL.

6.2.1.4 **Procalcitonina:** cuantificación en suero al ingreso en ng/mL.

**6.2.1.5 Criterios diagnósticos para Infección Bacteriana Invasiva: definición.**

6.2.1.5.1 **Positiva.** Documentada dentro de los siete primeros días del ingreso y definida como cualquiera de las siguientes:

- Bacteremia: un hemocultivo bacteriano positivo
- Dos hemocultivos positivos en caso de Staphylococcus coagulasa negativo
- Cultivo bacteriano positivo de sitio estéril
- Sepsis y/o afección orgánica focal con inestabilidad hemodinámica
- Afección focal de órgano clínicamente con posible etiología bacteriana (colitis neutropénica, neumonía, celulitis, infección asociada a catéter, meningitis, diarrea,

infección de vías urinarias, artritis, etc.) con inestabilidad hemodinámica y malestar severo.

- Persistencia de fiebre sin recuperación medular al tercer día de iniciado el esquema empírico antimicrobiano de amplio espectro con necesidad de progresión de antibiótico

6.2.1.5.2 **Negativa:** cultivos bacterianos y/o sitios estériles negativos, recuperación medular al tercer día de hospitalización y defervescencia.

## 7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Definido de acuerdo con La Ley General de Salud (Diario Oficial de la Federación 18-01-2007), en su Art. 96, este proyecto está comprendido en la investigación para la salud, de igual manera considerando la LGS y siguiendo los principios de La Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial octubre 2008), involucró población vulnerable, por lo que se explican las siguientes medidas.

Considerando a la LGS Art. 100 Fracción V y el Principio 16 de la Declaración de Helsinki, este proyecto se planeó y realizó en dos instituciones nacionales pediátricas de tercer nivel, por un equipo integrado por un alumno de maestría en ciencias médicas, con grado académico de médico pediatra con subespecialidad en urgencias, un tutor científico avalado por CONACYT con actividad clínica y científica actual, colaboradores especializados en área de Infectología pediátrica, urgencias pediátricas y oncología pediátrica, todos funcionalmente activos en dichas instituciones.

Apegado a la LGS Artículo 100 Fracción I los datos aportados por esta investigación, ayudaran a elegir terapias antibióticas selectivas en pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia con la identificación correcta de infección bacteriana invasiva.

Con respecto a la LGS Art. 100 Fracción II, III y el Principio 14 Declaración de Helsinki consideramos el diseño fue el más viable, puesto que no eximió al paciente del tratamiento actual dispuesto por las guías internacionales y locales, evitando de esta forma fuera afectada su

integridad, garantizando su tratamiento habitual. Apegado a la LGS Art. 103 y 100 Fracción IV y VI y el Principio 9, 24, 25, 26, 28 de la Declaración de Helsinki, se solicitó en forma verbal y escrita el consentimiento informado al padre y/o tutor del sujeto de investigación para su ingreso al proyecto, brindando 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 participante y su familia. En este proyecto se consideró con mayores intervenciones que las necesarias utilizadas en el tratamiento habitual, con riesgo mínimo por la toma de productos sanguíneos. En apego a la LGS Art. 97 y 98 y el principio 15 de la Declaración de Helsinki, este proyecto fue sometido a revisión por el Comité de Ética local para su estudio y aprobación, en forma escrita y previo al inicio del estudio.

## 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleó el software STATA 13 para el análisis estadístico.

Estadística descriptiva: para las variables en escala cuantitativa continua se evaluó el tipo de distribución que seguían, todas reflejaron una distribución no paramétrica, por lo que se emplearon mediana y rango intercuartílico como medidas de resumen y dispersión; se comparó la mediana de los grupos con pruebas no paramétricas. Para las variables cualitativas se resumieron en proporciones.

Estadística inferencial: se construyó una tabla de 2x2 entre el resultado de las variables Infección Bacteriana Invasiva y Escala de Santolaya; para estimar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de probabilidad. Con los cinco factores de la Escala de Santolaya, se estimó el desempeño para seis diferentes niveles de corte y se construyó una curva *ROC* para diagnóstico de infección bacteriana invasiva.

Para cada uno de los biomarcadores Interleucina 6, Interleucina 8 y procalcitonina, se estimó su desempeño diagnóstico para infección bacteriana invasiva, y se eligió el nivel de corte óptimo en forma independiente. Posteriormente se agregaron uno a uno en la Escala de Santolaya modificada, estimando su desempeño para diagnosticar infección bacteriana invasiva. La Escala

de Santolaya modificada con cada uno de los biomarcadores contó con 6 factores, por lo que se estimó el desempeño para 6 o 7 niveles de corte diferentes y se construyó una curva *ROC* con cada una de las modificaciones de la Escala de Santolaya. Se compararon las curvas *ROC* a partir de la Escala de Santolaya original y sus modificaciones.

## 9. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Mediante el programa EPIDAT (Análisis Epidemiológico de datos tabulados) se realizó el cálculo de tamaño de muestra tomando en cuenta la estimación la comparación de proporciones.

Se fijó un  $\alpha$  0.05, con sensibilidad del 95% y especificidad del 99% ( $\pm 10$ ) y con prevalencia de infección bacteriana del 20%, calculándose un total de 96 sujetos.

La prevalencia se tomó de acuerdo con un estudio piloto retrospectivo realizado en diciembre 2007 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se evaluaron 30 episodios determinándose la presencia de 5 factores de la escala en el 25% de los sujetos.



## 10. RESULTADOS

Descripción general de participantes y episodios.

Durante el periodo comprendido entre el 20 septiembre 2013 al 20 junio 2014 se realizó el reclutamiento. Durante este periodo hubo una población elegible de 116 episodios, excluyendo 36 por los siguientes motivos: 18 episodios no cumplieron el criterio de fiebre y neutropenia, y 18 episodios por información incompleta; de tal forma que los resultados presentados los constituyeron 80 episodios de fiebre y neutropenia, los cuales ocurrieron en 66 niños.

En la tabla 10.1 están descritas las características de los 66 niños incluidos; 36 (54.5%) fueron de sexo masculino; con edades entre seis meses y 16 años, la mediana fue de cinco años. Las neoplasias sólidas fueron las de mayor frecuencia (n=34, 51.5%), destacando el rabdomiosarcoma y retinoblastoma; mientras que la neoplasia hematológica más frecuente fue la leucemia linfoblástica aguda en 22 niños (33%).

<b>Tabla 10.1. Descripción general de participantes con Fiebre y Neutropenia</b>	
<b>Participantes/episodios</b>	66/80
<b>Sexo masculino n (%)</b>	36 (54.5%)
<b>Edad años mediana (RIQ)</b>	5 (3-8)
<b>Neoplasias Sólidas n (%)</b>	34 (51.5%)
Rabdomiosarcoma	5 (7.5)
Retinoblastoma	5 (7.5%)
Meduloblastoma	3 (4.5%)
Osteosarcoma	3 (4.5%)
Linfoma	3 (4.5%)
Histiocitosis de células de Langerhans	2 (3%)
Neuroblastoma	2 (3%)
Sarcoma de Ewing	2 (3%)
Tumor germinal	2 (3%)
Tumor de Wilms	2 (3%)
Astrocitoma	1 (1.5%)
Glioma de Tallo	1 (1.5%)
Hepatoblastoma	1 (1.5%)
Tumor de senos endodérmicos	1 (1.5%)
Otros sarcomas	1 (1.5%)
<b>Hematológicas</b>	32 (48%)
Leucemia linfoblástica aguda	22 (33%)
Leucemia mieloide aguda	9 (13%)
Leucemia/Linfoma	1 (1.5%)

En la tabla 10.2 se presenta la descripción de los 80 episodios analizados. Se observó que en 30 (37.5%) no se identificó sitio de infección por clínica; la mediana de temperatura inicial registrada fue 38.4°C, mientras que la de neutrófilos absolutos fue de 79/ $\mu$ L y plaquetas de 28,000/mL.

El número de agentes antineoplásicos que fueron administrados previo al episodio de fiebre y neutropenia varió entre 1 y 5 (mediana = 3); siendo 34 agentes antineoplásicos diferentes. El tratamiento antibiótico empírico al ingreso en 79 episodios fue con cefepime y amikacina, y en un episodio fue piperacilina/tazobactam. Se modificó el esquema antibiótico con meropenem en 30 episodios, vancomicina en 26 episodios, piperacilina-tazobactam un episodio, metronidazol en 8 episodios, anfotericina B en 3 episodios, fluconazol en 6 episodios y ceftriaxona en un episodio; la decisión de los cambios la realizó el servicio de Infectología de acuerdo a cultivos y/o evolución.

<b>Tabla 10.2. Evaluación clínica al ingreso (n = 80 episodios)</b>	
<b>Temperatura °C mediana, (RIQ)</b>	38.4 (38-38.8)
<b>Horas de fiebre referidas previas, med (RIQ)</b>	5.5 (2-24)
<b>Sitio infeccioso por clínica n (%)</b>	
- Ninguno	30 (37.5%)
- Faringitis/rinofaringitis	11 (13.7%)
- Mucositis	9 (11.2%)
- Colitis neutropénica	7 (8.7%)
- Neumonía	6 (7.5%)
- Diarrea aguda	5 (6.25%)
- Celulitis	2 (2.5%)
- Otitis media aguda	2 (2.5%)
- Oral/ absceso periodontal	2 (2.5%)
- Estomas infectadas/traqueítis	1 (1.25%)
- Infección de vías urinarias	1 (1.25%)
- Otros (vulvovaginitis, flebitis, úlcera por presión, chalazión)	4 (5%)
<b>Neutrófilos/<math>\mu</math>L mediana (RIQ)</b>	79 (32.5-236)
<b>Filgastrim medicado % (n)</b>	30 (37.5%)
<b>Plaquetas x10<sup>3</sup> mediana (RIQ)</b>	28 (13-108.5)

En los 80 episodios, se realizó seguimiento durante siete días de hospitalización, excepto uno que fue egresado al cuarto día de hospitalización por decisión del médico tratante y el

seguimiento se completó en consulta externa. Al finalizar el seguimiento, se documentaron 43 (53%) episodios de infección bacteriana invasiva.

#### Características de los episodios con Infección Bacteriana Invasiva

De los 43 episodios catalogados como positivos para IBI: seis (7.5%) correspondieron a bacteremia, 19 (23.7%) sepsis y/o inestabilidad hemodinámica; mientras que en 18 (22%) episodios hubo persistencia de fiebre sin recuperación medular al tercer día de iniciado el esquema empírico antimicrobiano, en éstos se requirió la progresión de antibiótico. El resto, 37 (46.2%) de los episodios no reunieron ningún desenlace de interés por lo que se catalogaron como negativos para IBI.

Se documentaron microbiológicamente seis aislamientos en sangre: *P. aeruginosa* (2), *K. pneumoniae* (2), *E. coli* (1), *S. pneumoniae* (1); 2 aislamientos en orina *E. coli* (1) y *P. aeruginosa* (1); un aislamiento de sitio estéril obtenido por punción-aspiración con *P. aeruginosa*.

#### Análisis basado en la escala de Santolaya

De los 80 episodios, la mayoría presentó al menos dos factores positivos de la escala de Santolaya (57.5%). Sólo ocho episodios fueron negativos a todos los factores de la escala.

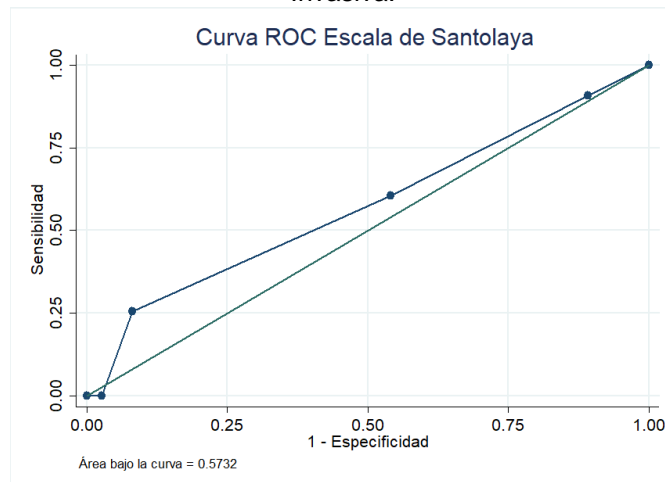
Para el análisis inferencial, se construyó una tabla de 2x2 con el resultado de la escala de Santolaya y el criterio diagnóstico de IBI; en la tabla 10.3 se presentan los resultados de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de probabilidad, considerando el número de factores positivos.

Tabla 10.3. Niveles de Corte de la Escala de Santolaya para diagnóstico de Infección Bacteriana Invasiva.							
Factores	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)	Clasificación correcta %	LR + (IC 95%)	LR- (IC 95%)
0	100 (91.78-100)	0 (0-9.49)	53.75 (42.24-64.97)	0	53.75	1.00 (1-1)	
1	90.7 (77.86-97.41)	10.8 (3.03-25.42)	54.17 (42-65.98)	50 (15.7-84.3)	53.75	1.0169 (0.877-1.178)	0.8605 (0.231-3.203)
2	60.47 (44.41- 75.02)	45.95 (29.49-63.08)	56.52 (41.11-71.07)	50 (32.43-67.57)	53.75	1.1186 (0.762-1.64)	0.8605 (0.517-1.431)
3	25.58 (13.52-41.17)	91.89 (78.09-98.3)	78.57 (49.20-95.34)	51.52 (38.88-64.01)	56.25	3.1550 (0.951-10.46)	0.8098 (0.663-.988)
4	0 (0-8.22)	97.3 (85.84-99.93)	0 (0-97.5)	45.57 (34.31-57.17)	45	0	1.0278 (0.974-1.084)
5	0 (0-8.22)	100 (90.51-100)	0	46.25 (35.03-57.76)	46.25		1.0000

La tabla 10.3 muestra que, en general, a mayor número de factores aumentó la especificidad y disminuyó la sensibilidad, pero con dos factores es donde se encontró el mejor desempeño, ya que la sensibilidad fue del 60.47% (IC 95% 44.41- 75.02) y la especificidad de 45.95% (IC 95% 29.49-63.08), con lo cual se clasificó correctamente el 53.75% de los episodios. Cabe señalar que, aunque con tres criterios se clasifica un poco más de casos (56.25%), la sensibilidad disminuyó de manera considerable (25.58%).

En la Fig. 10.1 se presenta la curva ROC con los datos de la escala de Santolaya original; el área bajo la curva (AUC) fue de 0.5732 (IC 5% 0.45939-0.68489).

**Figura 10.1** Curva ROC de la escala de Santolaya para diagnóstico de Infección Bacteriana Invasiva.



## Análisis de biomarcadores

Los datos obtenidos sobre los tres biomarcadores estudiados se resumieron en la Tabla 10.4.

La mediana de los biomarcadores fue diferente entre los episodios con y sin infección bacteriana invasiva, con significancia estadística.

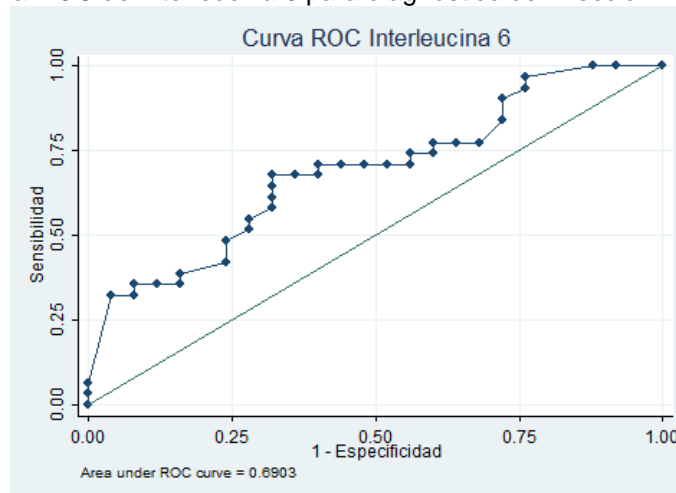
Tabla 10.4 Comparativo de Biomarcadores.				
Biomarcador	General	Infección Bacteriana Invasiva	No infección Bacteriana Invasiva	p*
(Unidades, n)	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)	
Interleucina 6 (pg/mL, n=56)	70.1 (22.5-139.7)	90.6 (29.8-164.5)	39.5 (13.95-99.15)	0.0148*
Interleucina 8 (pg/mL, n=54)	455 (191.42-1453.8)	1014.4 (277.2-3246.7)	333.4 (143.5-522.2)	0.0081*
Procalcitonina (ng/mL, n=78)	0.135 (0.1-.775)	0.51 (0.1-5.46)	0.1 (0.1-0.395)	0.0018*

\*Prueba U de Mann Whitney, estadísticamente significativa.

Interleucina 6 (pg/ml) para diagnóstico de Infección Bacteriana Invasiva.

De acuerdo con el resultado de la curva ROC (AUC 0.6903; IC95% 0.559-0.8122), el nivel de corte óptimo de interleucina 6 para diagnosticar Infección Bacteriana Invasiva fue 68pg/mL (Fig. 10.2). A este nivel, la sensibilidad fue de 67.74% (IC 95% 48.63-83.32), especificidad 68% (IC 95% 46.5-85.05); VPP 72.41% (IC 95% 52.76- 87.27); VPN 62.96% (IC 95% 42.37-80.60). LR + 2.1169 (IC 95% 1.1377-3.9388) LR- 0.4744 (IC 95% 0.266-0.844).

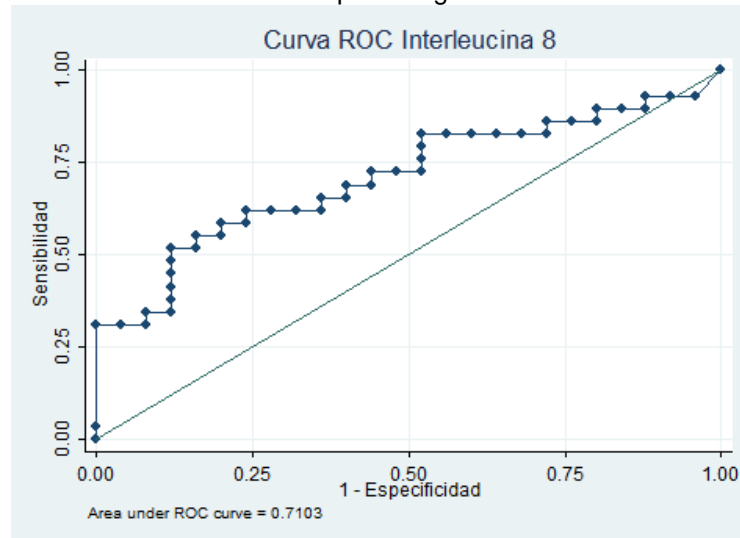
**Figura 10.2** Curva ROC de Interleucina 6 para diagnóstico de Infección Bacteriana Invasiva



Interleucina 8 pg/ml para diagnóstico de Infección Bacteriana Invasiva.

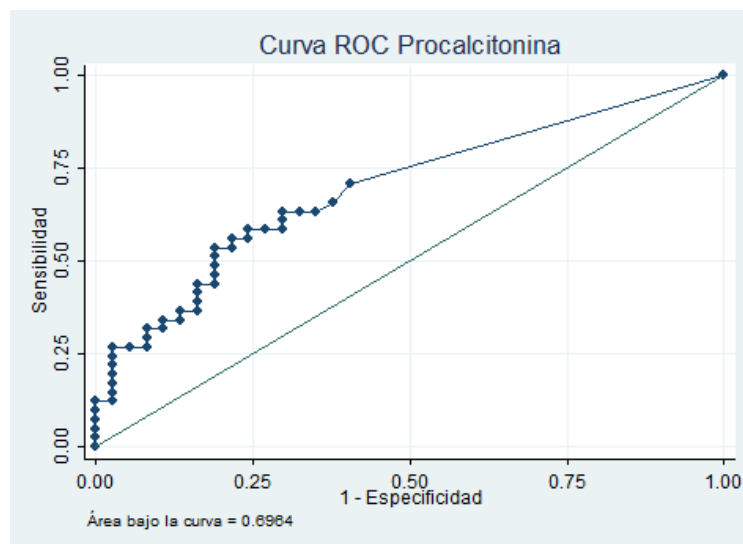
De acuerdo con el resultado de la curva ROC (AUC 0.7103, IC95% 0.5703 - 0.8503), el nivel de corte óptimo de interleucina 8 para diagnosticar Infección Bacteriana Invasiva fue 454.4pg/mL (Fig. 10.3). A este nivel, la sensibilidad fue de 65.52% (IC 95% 45.67-82.06), especificidad de 64% (42.52-82.03), VPP 67.86% (IC95% 47.65-84.12) y VPN 61.54% (IC95% 40.57-79.77), LR+ 1.8199 (IC95% 1.0133-3.2685) y LR- 0.5388 (IC 95% 0.3012-0.9637) LR- 0.4744 (IC95% 0.266-0.844).

**Figura 10.3** Curva ROC de Interleucina 8 para diagnóstico de Infección Bacteriana Invasiva



Procalcitonina (ng/ml) para diagnóstico de Infección Bacteriana Invasiva.

En el caso de Procalcitonina, con el resultado de la curva ROC (AUC 0.6964, IC95% 0.5848-0.8080), el nivel de corte para diagnosticar Infección Bacteriana Invasiva fue 0.22 ng/mL (Fig. 10.4). A este nivel, la sensibilidad fue de 63.41% (IC95% 46.94- 77.88), especificidad 70.27% (IC95% 53.02-84.13), VPP 70.27% (IC95% 53.02-84.13), VPN 63.41% (IC95% 46.94-77.88), LR+ 2.1330 (IC95% 1.2340-3.6868) y LR- 0.5206 (IC95% 0.3305-0.8199).



**Figura 10.4.** Curva ROC de procalcitonina para diagnóstico de Infección Bacteriana Invasiva

#### Escala de Santolaya al incorporar biomarcadores

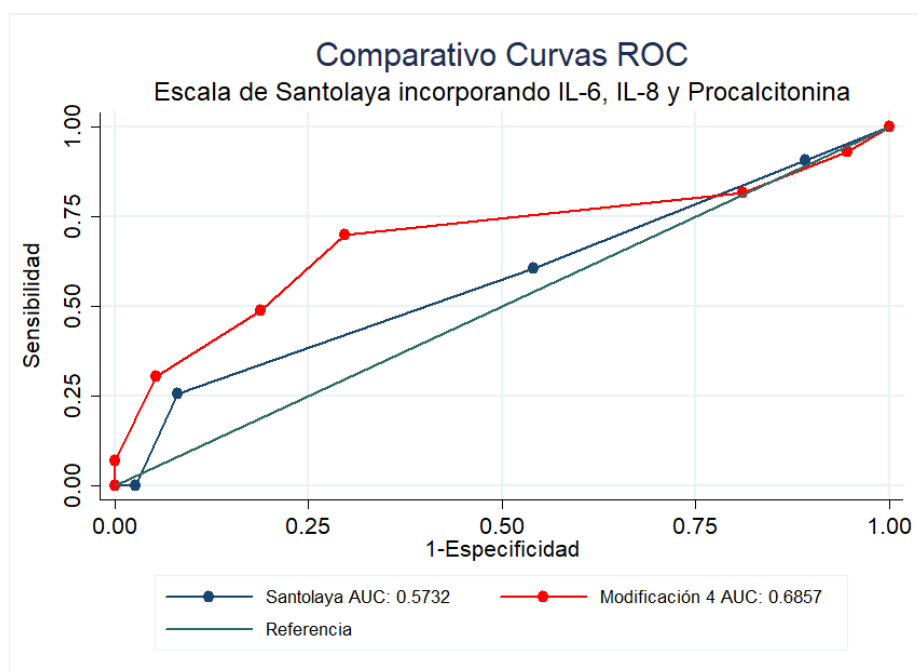
En la Tabla 10.5 se describe el desempeño de la Escala de Santolaya al agregar de manera independiente cada uno de los biomarcadores estudiados, de acuerdo con su nivel de corte. Se incluyeron los valores óptimos de cada combinación, con su respectivo punto de corte. Así, con la escala original el mejor desempeño fue con dos factores, pero al incorporar cualquiera de los tres biomarcadores, el punto de corte de los factores fue de tres, para cada uno.

Se observó que al obtener las curvas ROC ( $AUC$  0.6370, IC 95% 0.5223-0.7421) al agregar procalcitonina el nivel corte óptimo para diagnosticar Infección Bacteriana invasiva fue de tres factores. A este nivel la sensibilidad fue de 51.16% (IC 95% 35.46-66.69), especificidad de 81.08% (IC 95% 64.84-92.04), VPP 75.86% (IC 95% 56.46-89.70), VPN 58.82% (IC 95% 44.17-72.42), LR+ 2.7043 (IC 95% 1.305-5.601) y LR- 0.6023 (0.427-0.848).

**Tabla 10.5. Comparación del desempeño de la Escala de Santolaya incorporando biomarcadores de manera individual, de acuerdo con su nivel de corte.**

Escola (nivel de corte)	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)	Clasificación Correcta %	LR + (IC 95%)	LR- (IC 95%)
Escola Santolaya original (2)	60.47 (44.41- 75.02)	45.95 (29.49-63.08)	56.52 (41.11-71.07)	50 (32.43-67.57)	53.75	1.1186 (0.762-1.64)	0.8605 (0.517-1.431)
Escola Santolaya con IL-6 (3)	69.77 (53.87-82.82)	40.54 (24.75-57.90)	57.69% (43.2-71.27)	53.57% (33.87-72.49)	56.25	1.1734 (0.842-1.633)	0.7457 (0.409-1.357)
Escola Santolaya con IL-8 (3)	41.86 (27.01-57.87)	83.78 (67.99-93.81)	75 (53.29-90.23)	55.36 (41.47-68.66)	61.25	2.5814 (1.145-5.818)	0.6939 (0.519-0.927)
Escola Santolaya con procalcitonina (3)	51.16 (35.46-66.69)	81.08 (64.84-92.04)	75.86 (56.46-89.70)	58.82 (44.17-72.42)	65.0	2.7043 (1.305-5.601)	0.6023 (0.427-0.848)

Al incorporar los tres biomarcadores en la escala (Tabla 10.6) se observó que el nivel de corte óptimo para diagnosticar infección bacteriana invasiva fue tres factores; de acuerdo con la curva ROC (Fig. 10.5) (AUC 0.6857, IC 95% 0.57411-0.78653). A este nivel la sensibilidad fue de 69.77% (IC95% 53.87-82.82), especificidad 70.27% (IC95% 53.02-84.13), VPP 73.17% (IC 95% 57.06-85.78), VPN 66.67% (IC 95% 49.78-80.91), LR+ 2.3467 (IC 95% 1.377-3.998), LR- 0.4302 (IC 95% 0.260-0.709).



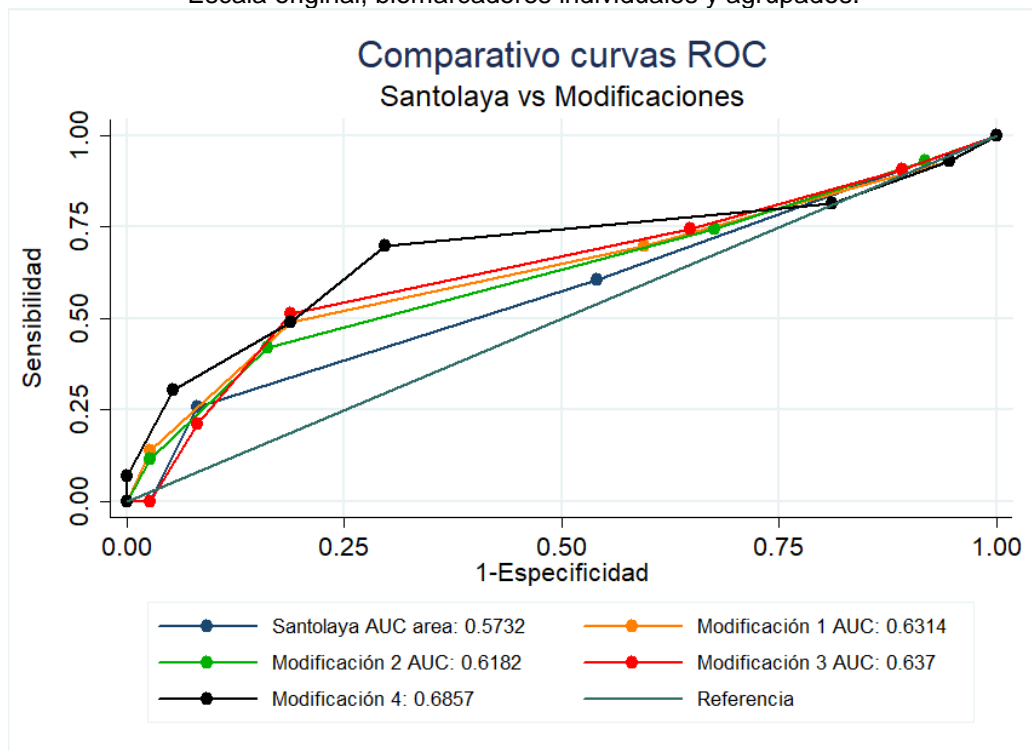
**Figura 10.5.** Comparativo de Curvas ROC para diagnóstico de Infección Bacteriana Invasiva. Escala con la incorporación de tres biomarcadores.



Tabla 10.6 Niveles de corte de la Escala de Santolaya incorporando a los tres biomarcadores							
Factores	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)	Clasificación Correcta %	LR + (IC 95%)	LR- (IC 95%)
0	100 (91.78-100)	0 (0-9.49)	53.75 (42.24-64.97)		53.75	1.000 (1-1)	
1	93.02 (80.94-98.54)	5.41 (0.66-18.19)	53.33 (41.45-64.95)	40 (5.27-85.34)	52.5	0.9834 (0.878-1.100)	1.2907 (0.227-7.312)
2	81.40 (66.60-91.61)	18.92 (7.96-35.16)	53.85 (41.03-66.30)	46.67 (21.27-73.41)	52.5	1.0039 (0.812-1.240)	0.9834 (0.394-2.453)
3	69.77 (53.87-82.82)	70.27 (53.02-84.13)	73.17 (57.06-85.78)	66.67 (49.78-80.91)	70	2.3467 (1.377-3.998)	0.4302 (0.260-0.709)
4	48.84 (33.31-64.54)	81.08 (64.84-92.04)	75 (55.13-89.31)	57.69 (43.20-71.27)	63.75	2.5814 (1.239-5.377)	0.6310 (0.453-0.878)
5	30.23 (17.18-46.13)	94.49 (81.81-99.34)	86.67 (59.54-98.34)	53.85 (41.03-66.30)	60	5.5930 (1.348-23.193)	0.7375 (0.597-0.911)
6	6.98 (1.46-19.06)	100 (90.51-100)	100 (29.24-100)	48.05 (36.52-59.74)	50		0.9302 (0.857-1.009)
>7	0 (0-8.22)	100 (90.51-100)		46.25 (35.03-57.76)	46.25		1.000 (1-1)

Finalmente, en la Figura 10.6 se presentan las curvas ROC para diagnóstico de infección bacteriana invasiva, observando que el mejor nivel de corte óptimo es de tres factores con la incorporación de los tres biomarcadores a la escala de Santolaya (AUC 0.6857, IC 95% 0.57411-0.78653) siendo la curva con desempeño superior entre las comparaciones.

**Fig. 10.6** Comparativo de curvas ROC para diagnóstico de Infección Bacteriana Invasiva. Escala original, biomarcadores individuales y agrupados.



## 11. DISCUSIÓN

### 11.1 Desempeño de escala Santolaya (eS)

En términos generales en el presente estudio se observó que el desempeño de la escala de Santolaya fue menor que lo reportado originalmente en el año 2002. En ese estudio, se informó que con dos de los cinco factores evaluados la sensibilidad fue de 92%, la especificidad de 76%, el valor predictivo positivo de 82% y el valor predictivo negativo de 90%; en contraste, en la población que estudiamos la sensibilidad fue del 60.47%, la especificidad de 45.95%, el valor predictivo positivo de 56.52% y el valor predictivo negativo en 50% pero, al igual que el estudio original, estos resultados se obtuvieron con dos factores tomando en cuenta las curvas ROC elaboradas.

Observamos el mismo nivel de corte de 2 factores para considerarse como positiva de IBI que lo reportado en el 2002. En ese estudio se informó que se presentaba IBI en el 2%, 22%, 78%, 83% y 100% de los episodios con 0, 1, 2, 3, 4 o más factores respectivamente, por lo que a partir de 2 factores se consideró positiva. En nuestro estudio considerando las curvas ROC elaboradas, el nivel óptimo fue de 2 factores con el desempeño ya señalado.

No observamos el comportamiento de la escala de Santolaya en la relación ascendente factores y tasa de IBI. En nuestra población ocurrió IBI en el 50%, 50%, 46%, 84% y 0% de los episodios con 0, 1, 2, 3, 4 o más factores respectivamente, una sensibilidad de 100%, 90.7%, 60.47%, 25.50%, 0% y 0% correspondiente para cada nivel.

En el 2002 identificaron a dos grupos con las diferencias en las tasas de IBI, uno de baja y otro de alta posibilidad de IBI, con 2 factores positivos se predecía IBI con el desempeño ya descrito; en nuestro estudio observamos que la ocurrencia de IBI cambió considerablemente a partir de 3 factores. Observamos también, un comportamiento opuesto entre sensibilidad y especificidad que se observa en la Tabla 10.3, donde al incrementar el número de factores la sensibilidad disminuyó de 100% a 0%, mientras que la especificidad aumentó de 0% a 100%. Esto refleja pérdida de exactitud, puesto que se requiere altos valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para una mayor exactitud.

Por el menor desempeño en sensibilidad, especificidad y valores predictivos con el mismo nivel de corte en nuestro medio, podría significar que en nuestra población la escala de Santolaya sobreestima infección bacteriana invasiva.

### 11.2 Resultados de biomarcadores

De los tres biomarcadores que se evaluaron en el presente estudio, el que mostró mejor habilidad de discriminación en las primeras 8 horas de ingreso fue Interleucina 8, seguido por procalcitonina e interleucina 6 de acuerdo con el área bajo la curva.

En relación con interleucina 8, muestra poca reproducibilidad en cuanto al nivel de corte de acuerdo con la revisión sistemática de Phillips, en donde los niveles de interleucina 8 transcurren desde 30 hasta 500pg/ml, logrando especificidad hasta el 89% (Phillips B W. R., 2012) en estudios donde el desenlace fue bacteremia.

La Dra. Santolaya y col. documentaron que el desempeño de interleucina 8 para identificar sepsis clínicamente no aparente al ingreso, mejoró en especificidad pero con mayor nivel de corte y tiempo de cuantificación; al ingreso con niveles  $\geq 200$ pg/mL obtuvieron especificidad de 71% mientras que a las 24 horas con nivel  $\geq 300$ pg/mL fue de 81% con sensibilidad de 49% y 42% respectivamente (Santolaya ME. A. A., 2008); en nuestro estudio con nivel de corte  $\geq 454.4$ pg/mL obtuvimos especificidad de 64% en las primeras 24 horas.

En el caso de procalcitonina no observamos reproducibilidad del nivel de corte ni en el desempeño comparado con la literatura. Miedema et al, reportaron con niveles de procalcitonina  $\geq 0.25$ ng/mL una sensibilidad de 100% y especificidad de 53% (Miedema KGE E. S., 2011), mientras que Santolaya con valores 0.5ng/mL reportó sensibilidad de 60% y especificidad de 42% (Santolaya ME. A. A., 2008) ; en el Hospital Civil de Guadalajara, reportaron con un nivel de corte de 0.67ng/mL una sensibilidad de 72.2% y especificidad de 80.5% (Martinez-Albarran M, 2009). En nuestro estudio obtuvimos con nivel de corte 0.22ng/mL sensibilidad de 63.41% y especificidad 70.27%. Observamos semejanza en las razones de verosimilitud reportadas en el metaanálisis de Shu-Guang Lin donde el LR + 2.50 (1.64–3.81) y el LR- 0.54 (0.37-0.78) (Shu-Guang Li, 2012) incluyen a los valores que encontramos en nuestro estudio con LR+ 2.1330 y LR- 0.5206.

No observamos que Interleucina 6 mantenga un nivel consistente y reproducible entre las diferentes publicaciones. Diepold obtuvo un mejor desempeño (sensibilidad 90%, especificidad 85% VPP 94%) con niveles bajos de IL-6 (42 pg/ml) para sepsis y bacteremia (Diepold M, 2008); Bayer et al, con un nivel de 50 pg/mL obtuvieron sensibilidad 75% y especificidad 67%, Kitanovski et al con nivel de IL-6 >235.1pg/mL reportaron sensibilidad de 87.5% y especificidad de 86% (Chun-Wei Wu, 2015); Aggarwal et al reportaron la falla en la utilidad de IL-6 para predecir alto riesgo, con tres niveles de corte a 10, 50 y 100pg/mL, la sensibilidad varió desde 70%, 58% y 36% con especificidad entre 33%, 23% y 24% respectivamente (Aggarwal R, 2013). En nuestro estudio obtuvimos con un nivel de corte de IL-6 68pg/mL una sensibilidad de 67% y especificidad de 68%, por lo que no fue útil en nuestro estudio para mejorar el diagnóstico de IBI.

### 11.3 Desempeño de la escala Santolaya con la inclusión de biomarcadores

La comparación individual entre biomarcadores mostró que la mejor discriminación fue con la modificación de procalcitonina (AUC 0.637), superior que la eS original (AUC 0.5732). Al agregar los tres biomarcadores a la escala de Santolaya mejoró aún más la discriminación (AUC 0.6857 figura 10.6) y también incremento en RV+ (2.3467 vs 1.1186) y reducción de RV- (0.4302-0.8605).

Observamos que cuando se introdujeron los biomarcadores, el nivel de corte óptimo fue de tres factores (tabla 10.5 y 10.6) mientras que la escala de Santolaya su nivel de corte óptimo son dos factores tabla 10.3)

La mejoría observada en desempeño de la eS modificada se reflejó en la mayor capacidad de descartar infección bacteriana invasiva, no así en función de la sensibilidad.

Por lo que, al agregar los tres biomarcadores a la escala modificada, empleando su mejor nivel de corte observamos que incrementó la especificidad de 45% (tabla 10.3) hasta 70.27% (tabla 10.6).

Con 6 factores observamos que es mayor la especificidad (100%) con respecto al criterio de 2 factores reportado por Santolaya (76%) (Santolaya ME. A. A., 2002), a costa de reducir la sensibilidad (6.98% vs 92%) respectivamente.

#### 11.4 Fortalezas

Entre las fortalezas de este estudio, fue el diseño metodológico que empleamos (cohorte) ya que favorece una evaluación sistemática del desenlace buscado, permitiendo una evaluación cegada a todos los participantes.

El desenlace clínico empleado ofrece un significado amplio en sentido microbiológico y clínico significativos, dado que son cuantificables, objetivos y reproducibles que permiten su aplicación dentro y fuera del estudio.

El análisis metodológico de prueba diagnóstica facilita la comprensión del desenlace, que explica si tiene o no tiene infección bacteriana invasiva, evitando la sobrestimación, subestimación y sobreajuste de los modelos predictivos.

#### 11.5 Limitaciones

Entre las limitantes del estudio, están la pérdida de datos con el subsecuente tamaño de muestra reducido e intervalos de confianza amplios; se realizó únicamente en una institución de tercer nivel en donde los esquemas de tratamiento con quimioterapia podrían ser más intensivos que en otros institutos.

#### 11.6 Perspectivas

La especificidad es una propiedad preponderante de la eS, debido a que descarta infección bacteriana invasiva. En los protocolos de manejo aún ante bajas probabilidades de IBI, la acción inicial es la administrar inmediatamente terapia antimicrobiana de amplio espectro, por lo que la eS en el grupo de alto riesgo no ofrece ventajas como en el grupo de bajo riesgo; donde con una especificidad alta permitiría identificar aquellos sin infección bacteriana invasiva y por ende ajustar sus esquemas de tratamiento.

Considerando este punto, observamos que la especificidad más alta de la eS fue cuando se agregó Interleucina 8 83.78% vs la escala original 45.95% (tabla 10.5). Sin embargo, la cuantificación de interleucinas no es accesible las 24 horas en los servicios de urgencias, por lo que su replicación podría verse afectada en otros centros.

Dado que no está exhaustivamente clara la clasificación del grupo de bajo riesgo en fiebre y neutropenia en niños, son necesarios más estudios en los cuales se evalúe la reproducibilidad y consistencia de estos datos.

Existen dos grupos de expertos que realizan recomendaciones para estratificar riesgo en niños con cáncer, fiebre y neutropenia. El *International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel*, establece como una recomendación fuerte con baja calidad de evidencia emplear una estrategia validada para la estratificación, haciendo hincapié en los modelos de Rackoff, Alexander, Rondinelli, Santolaya y Ammann para población pediátrica; señala que la elección debería determinarse por la validación en un contexto similar, y de acuerdo a la disponibilidad de biomarcadores (Lehrnbecher T R. P., 2017), por otro lado la guía *NICE* en Reino Unido también recomienda emplear un sistema validado para la estratificación, en particular la regla modificada de Alexander en niños y *MASCC* en adultos (The Guideline Development Group, National Collaborating Centre and NICE project team, 2012). En el contexto similar *IDSA* y *ASCO* mantienen una recomendación moderada con calidad de evidencia intermedia para identificar bajo riesgo en adultos empleando el índice de *MASCC* o la regla de Talcott; alertan que *MASCC* podría clasificar erróneamente a  $\leq 11\%$  de los pacientes adultos con bajo riesgo y no emiten recomendación para los pacientes pediátricos. Además de estos dos instrumentos, recomiendan la herramienta *CISNE* en pacientes con tumores sólidos de bajo riesgo para decidir el manejo ambulatorio. Estos instrumentos (*MASCC* y *CISNE*) contienen criterios clínicos que facilitan su aplicación, incluso la evaluación con la herramienta de calidad en estudios pronósticos reportó bajo riesgo de sesgo de todos los dominios de *CISNE* (Taplitz RA, 2018).

Considerando entonces los modelos en población pediátrica, Santolaya es el único que cuenta con 17/17 criterios de calidad metodológica (Delebrarre M, 2014), por lo que estudios posteriores

podrían afinar la adecuada clasificación del grupo de bajo riesgo, posiblemente agregar criterios clínicos de afección cardiovascular, hematológica, gastrointestinal, hepática, infecciosa, neurológica, pulmonar, renal y/o comorbilidades que agraven o incrementen complicaciones infecciosas y que no dependan prioritariamente de biomarcadores.

## 12. CONCLUSIONES

En nuestro estudio observamos un menor desempeño de la escala que lo reportado por Santolaya (S 60.4% vs 90%, E 45.95% vs 65%, VPP 56.52% vs 75% y VPN 50% vs 87% respectivamente) para infección bacteriana invasiva.

La mejoría en el desempeño de la escala se tradujo en el incremento de la especificidad para identificar al grupo de bajo riesgo. Al agregar Interleucina 8 se incrementó la especificidad (83.70% vs 45.95%), pero con un nivel de corte de 3 factores.

La incorporación de los tres biomarcadores a la escala incrementó su desempeño (nivel de corte 3 factores, S 69.77% E 70.27% VPP 73.17% VPN 66.67%) comparado con la eS original (nivel de corte 2 factores S 60.47% E 45.95% VPP 56.52% VPN 50%); si bien mejoraron las razones de verosimilitud tienen una aportación limitada para el clínico, puesto que no cambian drásticamente la probabilidad del diagnóstico incluso con la introducción de los biomarcadores a la escala.

Los modelos sugeridos por los diferentes grupos de expertos requieren evaluarse antes de implementarse, con el objetivo de evaluar su desempeño y/o plantear modificaciones de acuerdo con las características de la población blanco.

Son necesarios más estudios que incorporen criterios clínicos a la escala de Santolaya para evaluarlos en nuestro medio.

### 13. REFERENCIAS.

- Aggarwal R, B. D. (2013). Interleukin -5, interleukin-6, inteleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha levels obtained within 24-h of admission do not predict high risk infection in children with febrile neutropenia. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 31(3): 226-229.
- Akdis M, B. S. (2011). Interleukins, from 1 to 37, and interferon- $\gamma$ : Receptors, functions and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 127:701-21.
- Alexander SW, W. K. (2002). Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 24(1): 38-42.
- Ammann RA, B. N. (2010). Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the Prospective Multicenter SPOG 2003 FN Study. *J Clin Oncol*, 28:2008-2014.
- Avilés-Robles M, O. R. (2014). Bloodstream infections and inpatient length of stay among pediatric cancer patients with febrile neutropenia in Mexico City. *Nov*;42(11):1235-7.
- Barton CD, W. L. (2015). Febrile neutropenia in children trated for malignancy. *J Infect*, 1-9.
- Bate J, G. F. (2013). Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients. NICE Clinical Guideline. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 98:73-75.
- Buyukberber N., B. S. (2009). Cytokine concentrations are not predictive of bacteremia in febrile neutropenic patients. *Med Oncol*, 26:55-61.
- Caniza M, O. C. (2015). Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated in low-middle-income countries. *Expert Rev. Hematol.*, 8(5):627-45.
- Chun-Wei Wu, J. Y.-K.-L.-C.-t.-S.-C. (2015). Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*, 23:2863-2872.
- Correa-Vega M, C.-L. J.-B.-L. (2005). Factores de riesgo de mortalidad en un vento de neutropenia y fiebre en niños con leucemia. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, 73; 23-29.
- Delebrarre M, M. E. (2014). Which decision rules meet methodological standards in children with febrile neutropenia? Results of a systematic review and analysis. *Pediatr Blood Cancer*, 61:1786-1791.
- Diepold M, N. P. (2008). Performance of interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in pediatric oncology patients with neutropenia and fever for the assessment of low-risk. *BMC Infectious Disease*, 8:28.
- Dubos F, D. M. (2012). Predicting the risk of severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Curr Opin Hematol*, 19:39-43.



- Ducasse K, F. J. (2014). Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. *Rev Chilena Infectol*, 31 (3): 333-338.
- Fleischhack G, K. I. (2000). Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumor necrosis factor receptor II. *British Journal of Haematology*, 111: 1093-1102.
- Freifeld AG, B. E. (2011). Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Disease Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 52(4):e56–e93.
- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. (2016). Global, regional, and national life expectancy, all cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388: 1459–544.
- Gupta S, B. M. (2011). Microbiology and mortality of pediatric febrile neutropenia in El Salvador. *J Pediatr Hematol Oncol*, 33:276–280.
- Hakim H, F. P. (2009). Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*, 31(9): 623–629.
- Hatzistilianou M, R. A. (2010). Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in neutropenic febrile children with acute lymphoblastic leukemia. *Inflamm Res*, 59:339-347.
- Kulbe H, .. L. (2004). The chemokine network in cancer- much more than directing cell movement. *Int J Dev Biol*, 48: 489-496.
- Laupacis A, S. N. (1997). Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA*, 277:488-494.
- Lehrnbecher T, F. G. (2004). Circulating levels and promoter polymorphisms of interleukins-6 and 8 in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Haematologica*, 89:234-236.
- Lehrnbecher T, P. R. (2012). Guideline for the management of fever and neutropenia children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 30: 1-12.
- Lehrnbecher T, R. P. (2017). Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol*, 35:2082-2094.
- Martinez-Albarran M, P.-M. J.-C.-Z.-A.-S.-R. (2009). Procalcitonin and C-reactive protein serum levels as markers of infection in a pediatric population with febrile neutropenia and cancer. *Pediatric Hematology and Oncology*, 26:414-425.
- Martínez-Medina L, D.-O. J.-A. (2008). Niños con cáncer, neutropenia y fiebre. Estudio de tres años en el Hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, 84;104-113.

- Miedema KGE, d. B. (2011). Validation of a new risk assessment model for predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *J Clin Oncol*, 1;29(7):e182-e184.
- Miedema KGE, E. S. (2011). The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT and sTREM-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer*, 19:1593-1600.
- Mikulska M, V. C. (2013). Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and pediatric haematology and cancer patients. *Journal of Infection*, 1-11.
- Moons KGM, K. A. (2012). Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart*, doi:10.1136/heartjnl-2011-301247.
- Moons KGM, K. A. (2012). Risk prediction models: II: External validation, model updating, and impact assessment. *Heart*, doi:10.1136/heartjnl-2011-301247.
- Morgan JE, C. J. (2016). Systematic review of reduced therapy regimens for children with low risk febrile neutropenia. *Support Care Cancer*, 24(6):2651-60.
- Mueller EL, S. A. (2015). Why pediatric patients with cancer visit the emergency department: United States, 2006-2010. *Pediatr Blood Cancer*, 62:490–495.
- Penagos-Paniagua MJ., V.-K. M.-N. (2003). Utilidad de la Proteína C Reactiva para el diagnóstico de infección bacteriana en el paciente pediátrico, con cáncer febre y neutropenia. Trabajo libre. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 11-35.
- Phillips B, W. R. (2010). Systematic review and meta-analysis of the discriminatory performance of risk prediction rules in febrile neutropaenic episodes in children and young people. *European Journal of Cancer*, 46: 2950-2964.
- Phillips B, W. R. (2012). Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC*, 10:6.
- Phillips RS, S. L. (2016). Predicting microbiologically defined infection in febrile neutropenic episodes in children: global individual participant data multivariable meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 114: 623-660.
- Pizzo, P. (1993). Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med*, 1323-32.
- Rackoff, W. (1996). Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*, 919-924.
- Rajeswari B, K. R. (2016). Profile of infections during induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology Oncology Journal*, 1:S1eS33.
- Reitman AJ, R. M. (2012). Serial procalcitonin levels to detect bacteremia in febrile neutropenia. *Clinical Pediatrics*, 51(12): 1175-1183.

- Rondinelli PIP, B. R. (2006). A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* , 28:665–670.
- Santolaya ME, A. A. (2001). Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and, fever. *J Clin Oncol* , 19:3415-3421.
- Santolaya ME, A. A. (2013). Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high risk febrile neutropenia. *Pediatr Infect Dis*, 32: 1318-1323.
- Santolaya ME., A. A. (2002). Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis*, 35; 678-683.
- Santolaya ME., A. A. (2008). Prediction of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia and fever. *Pediatr Infect Dis J*, 27: 538–543.
- Sariego-Jamardo A., R. C.-C.-T.-A. (2017). C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-6 kinetics in pediatric postoperative patients. *Journal of Critical Care*, 41: 119-123.
- Shu-Guang Li, T.-Y. H.-H.-Y.-Y.-S. (2012). Role of procalcitonin in the diagnosis of severe infection in pediatric patients with fever and neutropenia. A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*, 31: e182–e188.
- Siddaiahgari S, M. A. (2014). Spectrum of systemic bacterial infections during febrile neutropenia in pediatric oncology patients in tertiary care pediatric center. *Indian J Cancer* , 51:403-5.
- Sipsas VN, B. G. (2005). Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer*, 103:1103-13.
- Smith TJ, B. K. (2015). Recommendations for the use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology practice guideline update. *J Clin Oncol*, 33:1-16.
- Standage, S. (2011). Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 495-498.
- Streiner DL, N. G. (2008). *Health Measurements Scales*. New York: Oxford University Press.
- Stryjewski, G. (2005). Interleukin-6, interleukin-8 and a rapid and sensitive assay for calcitonin precursors for the determination of bacterial sepsis in febrile neutropenic children. *Pediatr Crit Care Med*, 129-135.
- Suárez-Ayala DV, Á. V.-U.-G. (2016). Caracterización clínica y de laboratorio de pacientes con neutropenia febril en un hospital pediátrico en Pasto-Colombia. *Pediatr*, 49(2):48-53.
- Talcott, J. (1992). Risk assesment in cancer with fever and neutropenia a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol*, 316-22.

- Taplitz RA, K. E. (2018). Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 36:1443-1453.
- Teuffel O, A. E. (2011). Cost-effectiveness of outpatient management for febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatrics* , 127:e279–e286.
- The Guideline Development Group, National Collaborating Centre and NICE project team. (2012). Neutropenic sepsis: prevention and management in people with cancer. *National Institute for Health and Care Excellence*, CG151.
- Toll DB, J. K. (2008). Validation, updating and impact of clinical prediction rules: a review. *Journal of Clinical Epidemiology* , 61: 1085-1094.
- Torres, G. V.-K. (2008). Tesis para obtener el Diploma de Especialista en Pediatría Médica. Aplicación de la escala infección bacteriana invasiva para clasificar a los episodios de neutropenia y fiebre en pacientes pediátricos con cáncer en bajo y alto riesgo.
- Viscoli Claudio, V. O. (2005). Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clinical Infectious Disease*, 40:S240–5.
- Wang XJ, L. S. (2015). Economic burden of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with lymphoma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* , 94(2):201-12.
- Wasson JH, S. H. (1985). Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *N Engl J Med*, 313:793-9.
- Waugh DJJ, W. C. (2008). The interleukin-8 pathway in cancer. *Clin Cancer Res*, 14: 6735:6741.

## 14. ANEXOS

Tabla 1. Escalas en población pediátrica

Estrategia de factores	Rackoff (1996) <sup>1</sup>	Alexander (2002) <sup>2</sup>	Rondinelli (2006) <sup>3</sup>	Santolaya (2001) <sup>4</sup>	Ammann (2010) <sup>5</sup>	Ammann (2003) <sup>6</sup>
Relacionados al paciente y enfermedad	Ninguno	LMA, Linfoma de Burkitt, LLA en inducción, enfermedad progresiva, recaída con afección a MO	2 puntos para catéter venoso central; 1 punto para ≤5 años	Recaída de leucemia; quimioterapia a los 7 días del episodio	4 puntos para quimioterapia más intensiva que el mantenimiento para LLA.	Afección de médula ósea, catéter venoso central, leucemia células pre-B
Específicos al episodio	Conteo absoluto de monocitos	Hipotensión, taquipnea/hipoxia <94%, nuevos cambios Rx tórax, estado mental alterado, mucositis severa, vómito o dolor abdominal, infección focal, otro motivo clínico para hospitalización	4.5 puntos por sitio clínico de infección; 2.5 puntos por no ITRS; 1 punto por cada fiebre >38.5°C, hemoglobina ≤70g/L	PCR ≥90mg/L, hipotensión, plaquetas ≤50g/L	5 puntos por hemoglobina ≥90g/L; 3 puntos por Leucocitos <300/uL, plaquetas <50g/L	Ausencia de signos clínicos de infección viral, PCR >50mg/L, Leucocitos ≤500/uL, hemoglobina >100g/L
Formulación del criterio y desenlace	Conteo absoluto de monocitos ≥100/uL, <i>Bajo riesgo de Bacteremia; HSCT, alto riesgo</i>	Ausencia de cualquier factor, <i>Bajo riesgo de complicaciones médicas serias; HSCT alto riesgo</i>	Puntaje total <6, <i>Bajo riesgo de complicación infecciosa seria; HSCT alto riesgo</i>	Cero factores de riesgo, solamente trombocitopenia o solamente quimioterapia reciente menor 7 días, <i>Bajo Riesgo de infección bacteriana invasiva</i>	Puntaje total <9, <i>Bajo Riesgo de desenlaces adversos por FN; HSCT alto riesgo.</i>	Tres o menos factores, <i>Bajo riesgo de infección significativa; HSCT alto riesgo</i>
Validación	Estados Unidos; Madsen (2002)	Reino Unido; Dommett (2009)	Brasil; Rondinelli (2006)	América del Sur; Santolaya (2002)	Europa; Miedema (2011)	Europa; Ammann (2010), Marcher (2010)

1. (Rackoff, 1996) 2. (Alexander SW, 2002) 3. (Rondinelli PIP, 2006) 4. (Santolaya ME, 2001) 5. (Ammann RA, 2010) 6. MO: médula ósea. HSCT: Trasplante de células hematopoyéticas. Rx: radiografía. PCR: proteína C reactiva. ITRS: infección de tracto respiratorio superior. Tomado de: Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in children with cancer and/or undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. (Lehrnbecher T, 2012)

Tabla 2. Definición Operacional de Variables.

Variable	Nivel Metodológico	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de dato	Escala de medición	Unidad de medición / Codificación
Edad	Descriptor	Tiempo que ha vivido una persona	Tiempo comprendido entre la fecha de nacimiento hasta la fecha en la que se incluye al estudio.	Cuantitativa continua	Razón	Años o meses en menores 1 año
Género	Descriptor	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico.	Referido por interrogatorio o expediente clínico	Cualitativa	Nominal	0= Masculino 1= Femenino
Tipo de cáncer	Descriptor	Variedad de enfermedad que se caracteriza por la transformación de las células, que proliferan de manera anormal e incontrolada	Referido por oncólogo pediatra tratante, obtenidas del expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	0= Sólido 1= Hematológico
Número de fármacos última quimioterapia	Descriptor	Tratamiento del cáncer con productos químicos	Fármacos utilizados como quimioterapia antes del inicio del episodio de neutropenia y fiebre.	Cualitativa	Nominal	Cisplatino, metotrexate, Ara C, etc.
Filgastrim	Descriptor	Es un tipo de factor estimulante de colonias. También se llama factor estimulante de colonias de granulocitos, G-CSF, Neupogen, y Zarxio.	Prescripción del fármaco posterior a la última quimioterapia.	Cualitativa	Dicotómica	0= No 1= Sí
Fiebre al ingreso	Descriptor	Fenómeno patológico que se manifiesta por elevación de la temperatura normal del cuerpo y mayor frecuencia del pulso y la respiración	Cuantificación máxima de la temperatura al momento de ingreso, de acuerdo a lo referido por los padres y anotado en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	Intervalo	Grados centígrados de temperatura

Desenlace	Independiente	Condición blanco, enfermedad, síndrome o cualquier otra condición identificable que pueda estimular acciones clínicas tales como pruebas diagnósticas, inicio, modificación o suspensión de tratamiento.	<p>Estándar de Referencia utilizado en el estudio. Constructo integrado por la evolución clínica durante el seguimiento. Cuenta con los siguientes elementos:</p> <p>1. <u>Infección Bacteriana Invasiva</u>: uno o más hemocultivos bacterianos positivos, o bien, dos hemocultivos cuando el microorganismo fue <i>Staphylococcus</i> coagulasa negativo, o un cultivo positivo obtenido de un sitio estéril. Ante cultivos negativos, la presencia de datos clínicos y de laboratorio sugestivos de sepsis, o bien, foco infeccioso localizado en un paciente con inestabilidad hemodinámica, persistencia de fiebre sin recuperación medular al tercer día de iniciado el esquema empírico antimicrobiano de amplio espectro.</p> <p>3. <u>Sin IBI</u>: resolución de la fiebre sin complicaciones dentro de los primeros 5 días de haber sido hospitalizado.</p>	Cualitativa	Nominal	1 = IBI 0 = Sin IBI
-----------	---------------	--	---	-------------	---------	------------------------

Escala de Santolaya	Independiente	Escala clínica para infección bacteriana invasiva, en pacientes pediátricos con cáncer neutropenia y fiebre, desarrollado por Dra. ME Santolaya 2001.	Será aplicado como prueba índice. Identificando los siguientes factores dentro de las 24 h de iniciado el seguimiento: 1. Tensión arterial < percentila 5 para edad y sexo 2. Proteína C reactiva > 90mg/L. 3. Recaída de leucemia 4. Plaquetas totales: < 50,000 cel/mL. 5. Quimioterapia 7 días previos al inicio de la fiebre.	Cualitativa	Ordinal	Positiva: presencia de cualquiera de los siguientes: proteína C reactiva > 90 mg/L, hipotensión, leucemia en recaída, cuenta plaquetaria menor de 50 000/ml, uso de quimioterapia siete días previos al inicio de fiebre. Negativa: proteína C reactiva < 90mg/L, TA en percentiles para edad, plaquetas >50x10 <sup>3</sup> /mL, quimioterapia reciente > 7 días ministración, leucemia no en recaída.
Procalcitonina	Independiente	Proteína de 116 aminoácidos con una secuencia idéntica a la prohormona de calcitonina producida por las células C de la tiroides, en casos de infecciones bacterianas sistémicas su producción depende de fuentes extratiroides	Será aplicada como prueba índice. Cuantificación en suero al ingreso o en las primeras 8 horas en el servicio de urgencias por internamiento debido a fiebre y neutropenia.	Cuantitativa continua	Razón	ng/mL



Interleucina - 6	Independiente	Son proteínas solubles de bajo peso molecular mediadoras de crecimiento celular, inflamación, inmunidad, diferenciación y reparación, entre otras actividades. Además de las células del sistema inmune, las citocinas son producidas por diferentes tipos celulares durante la activación de la inmunidad innata y adquirida. Son el principal medio de comunicación intracelular ante una invasión microbiana. Las citocinas sirven para iniciar la respuesta inflamatoria, y para definir la magnitud y naturaleza de la respuesta inmune específica. Factor con actividad antiviral secretado por fibroblastos.	Será aplicada como prueba índice. Cuantificación en plasma de niveles de interleucina-6 en el momento del ingreso del episodio de neutropenia y fiebre evaluado.	Cuantitativa continua	Razón	pg/ml
Interleucina - 8	Independiente	Son proteínas solubles de bajo peso molecular mediadoras de crecimiento celular, inflamación, inmunidad, diferenciación y reparación, entre otras actividades. Además de las células del sistema inmune, las citocinas son producidas por diferentes tipos celulares durante la activación de la inmunidad innata y adquirida. Son el principal medio de comunicación intracelular ante una invasión microbiana. Las citocinas sirven para iniciar la respuesta inflamatoria, y para definir la magnitud y naturaleza de la respuesta inmune específica. Factor quimiotáctico de neutrófilos.	Será aplicada como prueba índice. Cuantificación en plasma de niveles de interleucina-8 en el momento del ingreso del episodio de neutropenia y fiebre evaluado.	Cuantitativa continua	Razón	pg/ml

## Carta de Consentimiento Informado

Título del Proyecto: “Desempeño y modificación de una escala para clasificar a los pacientes pediátricos con cáncer, neutropenia y fiebre en bajo riesgo de infección bacteriana invasiva en niños mexicanos”

Investigador Principal: Dra. Iraís Romero Alvarado

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez, UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Nombre del participante: \_\_\_\_\_

A usted (es) y a su hijo(a), se les invita a participar en este estudio. Es necesario que antes de tomar una decisión, conozca y comprenda los siguientes puntos. Si tiene alguna duda o comentario, tenga la libertad de preguntar lo necesario con la Dra. Iraís Romero Alvarado para solucionar sus dudas.

Al comprender la información y si es de su agrado participar, le solicitaremos que firme el consentimiento para participar en este estudio.

Este estudio tiene como objetivo, generar nueva información para el diagnóstico de infecciones en los niños con cáncer que presentan fiebre y disminución en sus células de defensa. Está organizado de manera que, mediante la revisión clínica y la toma de muestras se identifique si existe una infección grave en su hijo (a). Se realizarán estudios especiales en la sangre para poder evaluar la presencia de infección grave por bacterias. La toma de éstas muestras será realizada durante los exámenes de rutina al momento de llegada de su hijo (a), y el tratamiento será el mismo que se ofrece habitualmente de acuerdo con su oncólogo. Las molestias ocasionadas por este estudio, son las producidas por la punción para obtención de muestra de sangre y el cuestionario a los padres o persona que sea cuidador del niño. Los riesgos secundarios a la punción son dolor, sangrado, punción no exitosa e infección.

La información que se obtenga de este estudio permitirá identificar si los niños con cáncer, que acuden con fiebre y neutropenia pueden ser tratados con tratamientos menos agresivos o plantear la opción de ser tratados en casa, por lo que usted y su hijo (a) podrían beneficiarse en el futuro con esta información, así como otros niños que padezcan cáncer y complicaciones por fiebre y neutropenia.

Toda la información que se maneje, será bajo absoluta confidencialidad y únicamente se utilizará el registro hospitalario para el control de la información. En caso de contar con nueva información que sea de beneficio para usted o su hijo, durante la realización del estudio se les dará a conocer con oportunidad, estando en libertad de continuar o no en el estudio.

La decisión para participar en el estudio, es totalmente voluntaria; siéntase libre de elegir. No habrá ninguna consecuencia desfavorable en caso de negar la invitación. Incluso si desea participar y después cambia de opinión, puede retirarse en el momento que lo solicite. No se cobrará ningún cargo extra por los estudios que se soliciten en este estudio. Este estudio no ocasionará retraso en la atención y tratamiento habitual de ésta complicación en caso de no aceptar la invitación.

Yo \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información, mis preguntas han sido respondidas satisfactoriamente. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos.

Se firma la presente para los fines que haya lugar en México D. F a los \_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ de 2013 en dos tantos (uno para el responsable del paciente y otro para los responsables de la investigación), y en la presencia del responsable legal del menor, responsable de la investigación y dos testigos.

En caso de ACEPTAR el CONSENTIMIENTO INFORMADO,

mi nombre es: \_\_\_\_\_ firma: \_\_\_\_\_

relación con el menor de edad: \_\_\_\_\_

En caso de RECHAZAR el CONSENTIMIENTO INFORMADO,

mi nombre es: \_\_\_\_\_ firma: \_\_\_\_\_

con fecha \_\_\_\_\_.

Testigo: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Testigo: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Responsable de la investigación:

Dra. Iraís Romero Alvarado

Urgencias Pediátricas Hospital Infantil de México Federico Gómez 52289917 Ext 2062

Hoja de Recolección de Datos

Proyecto HIM/2013/067 SSA.1080

Recolectó datos: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

**Datos generales**

Nombre:		Registro:
Edad:		Sexo: Femenino <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/>
Diagnóstico oncológico:		Tipo: Sólido <input type="checkbox"/> Hematológico <input type="checkbox"/>
Etapa de tratamiento: Inducción <input type="checkbox"/> Mantenimiento <input type="checkbox"/> Remisión <input type="checkbox"/> Recaída <input type="checkbox"/> Ciclo # : _____		
Quimioterapia previa al episodio		
Fármaco	Dosis	Fecha de administración

**Datos clínicos al Ingreso (primeras 24 horas)**

Fiebre: _____ °C Axilar <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/>		Duración:	
TA: _____	<input type="checkbox"/> Menor a P5 para la edad	<input type="checkbox"/> Mayor o igual a P5 para la edad	
EF: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	Foco infeccioso por clínica <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	Cuál: _____	
Neutrófilos totales: _____ cel/mL	Descenso en los próximos 7 días: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> no Recibe Filgastrim: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		
Plaquetas: _____ cel/mL	Proteína C reactiva: _____ mg/L	IL-8: _____ pg/mL	
Esquema antibiótico empírico:	<input type="checkbox"/> Cefepime <input type="checkbox"/> Amikacina	<input type="checkbox"/> Piperacilina /Tazobactam	<input type="checkbox"/> Otros
Número de Episodios previos de Fiebre y neutropenia:			
Último año:		A partir del diagnóstico oncológico:	

\_\_\_\_\_

**Seguimiento**

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
T max: (°C /tiempo hr)							
FC	≥ P90 <input type="checkbox"/>	≥ P90 <input type="checkbox"/>	≥ P90 <input type="checkbox"/>	≥ P90 <input type="checkbox"/>	≥ P90 <input type="checkbox"/>	≥ P90 <input type="checkbox"/>	≥ P90 <input type="checkbox"/>
FR	≥ P90 <input type="checkbox"/>	≥ P90 <input type="checkbox"/>	≥ P90 <input type="checkbox"/>	≥ P90 <input type="checkbox"/>	≥ P90 <input type="checkbox"/>	≥ P90 <input type="checkbox"/>	≥ P90 <input type="checkbox"/>
TA	<input type="checkbox"/> < P5	<input type="checkbox"/> < P5	<input type="checkbox"/> < P5	<input type="checkbox"/> < P5	<input type="checkbox"/> < P5	<input type="checkbox"/> < P5	<input type="checkbox"/> < P5
Edo. mental alterado: S/N							
Edema significativo							
BHP >20ml/kg 24hr							
Glucosa mg/dL							
Kirby <300 (PaO2/FiO2)							
Diuresis							
Incremento Cr >0.5mg/dl							
INR/TTPa							
Íleo							
Neutrófilos totales							
Plaquetas							
Bilirrubina total							
Lactato							
Llenado capilar (seg)							
Foco de infección							
Criterio:	<input type="checkbox"/> Clínico		<input type="checkbox"/> Estudios de gabinete				
Antibiótico							
Hemocultivo 1							
Hemocultivo 2							
Urocultivo							
Cultivos de sitios estériles							
Identificación de microorganismo por otros métodos							
Progresión de antibiótico							
Criterio de progresión	<input type="checkbox"/> Aislamiento de agente		<input type="checkbox"/> Persistencia de fiebre		<input type="checkbox"/> Inestabilidad hemodinámica		
Filgastrim							

