



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD.
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

FACTORES DE RIESGO PARA COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN NIÑOS CON
EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA.

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
DANIEL ORTIZ MORALES

TUTOR
DRA. MARTA ZAPATA TARRÉS
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, UNAM

CDMX, JUNIO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
División de estudios de posgrado
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias
Médicas, Odontológicas y de la Salud
Instituto Nacional de Pediatría

FACTORES DE RIESGO PARA COMPLICACIONES INFECCIOSAS
EN NIÑOS CON EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL INDUCIDA
POR QUIMIOTERAPIA.

Daniel Ortiz Morales
Alumno Programa de Maestría en Ciencias Médicas. UNAM-INP

Dra. Marta Zapata Tarrés
Tutora
Médico adscrito al servicio de oncología, INP

FACTORES DE RIESGO PARA COMPLICACIONES INFECCIOSAS
EN NIÑOS CON EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL INDUCIDA
POR QUIMIOTERAPIA.

DANIEL ORTIZ MORALES

Alumno Programa de Maestría en Ciencias Médicas. UNAM-INP

DRA. MARTA ZAPATA TARRÉS

Tutora

Médico adscrito al servicio de oncología, INP

DR. JOSE LUIS ARREDONDO GARCÍA

Responsable de la entidad académica

Instituto Nacional de Pediatría

Índice

Resumen.....	4
Pregunta de investigación.....	5
Antecedente.....	5
Planteamiento del problema.....	14
Justificación.....	15
Objetivos.....	16
Hipótesis.....	17
Material y métodos.....	18
Criterios de selección.....	18
Tamaño de muestra.....	19
Metodología.....	20
Variables.....	22
Definiciones operacionales.....	26
Consideraciones éticas.....	27
Resultados.....	39
Conclusiones.....	34
Discusión.....	35
Referencias bibliográficas.....	40
Anexo	
1. Formato de hoja de recolección de datos.....	46
2. Consentimiento informado.....	50
3. Asentimiento informado.....	51

Resumen

El cáncer en niños es la segunda causa de mortalidad entre los 5 y 18 años de edad; en la mayor parte de estas defunciones se debe a complicaciones infecciosas provocadas por la inmunosupresión relacionada al tratamiento con quimioterapia.

La neutropenia febril es una de las complicaciones más comunes en los pacientes oncológicos y se considera una urgencia. La identificación temprana de aquellos pacientes con neutropenia y fiebre, en riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas graves por medio de factores de riesgo es el objetivo de este estudio.

En un estudio de cohorte prospectivo, se estimó el riesgo que confieren algunos factores clínicos y paraclínicos para el desarrollo de complicaciones infecciosas en niños con fiebre y neutropenia inducida por quimioterapia a su ingreso en un servicio de urgencias. Los factores clínicos que se estudiaron son: edad, el tipo de neoplasia, la intensidad de la quimioterapia, tiempo desde la aplicación de la quimioterapia y valoración de urgencias, uso de factor estimulante de colonias, presencia de catéter venoso central, temperatura máxima, taquicardia, polipnea, desaturación e hipotensión. Los factores paraclínicos incluyeron la cuenta de leucocitos, cuenta absoluta de neutrófilos, cuenta absoluta de monocitos y los niveles séricos de proteína C reactiva.

De 186 eventos de neutropenia y fiebre se reportaron 101 complicaciones infecciosas (54%). La complicación más frecuente fue la infección clínica (38%). De los factores analizados se encontró que las dos variables asociadas de manera independiente con complicación infecciosa son: taquicardia (OR 3.45, IC95% 1.70 – 6.99) y temperatura máxima reportada en urgencias (OR1.07, IC95% 1.00 – 1.13).

Pregunta de investigación

¿Cuál es el riesgo que confieren los factores clínicos y paraclínicos para desarrollar complicaciones infecciosas en niños con episodios de neutropenia febril inducida por quimioterapia que son atendidos en un servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel de atención?

Antecedentes

Definición de cáncer

Se denomina cáncer a un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento incontrolado y la propagación de células anormales. Sus principales características son la capacidad de perpetuar la señal de proliferación celular, evasión de los supresores de crecimiento, resistencia a la muerte celular, inducción de angiogénesis, capacidad de replicación e inmortalidad, activación de invasión y metástasis¹.

Epidemiología del cáncer infantil

Los cánceres pediátricos representan el 1% de todos los diagnósticos de cáncer. En niños menores de 15 años, se registraron 175,300 nuevos casos en 2008, con tasas de incidencia mayores en países desarrollados². El 80% de los casos de cáncer infantil reportado se encuentran en países desarrollados. En este mismo año, se estimaron 96,400 muertes debidas a cáncer en este grupo de edad. Las tasas de mortalidad son menores en países desarrollados, a pesar de tener mayor incidencia, lo que refleja diagnósticos eficaces y mayor calidad en el tratamiento³. En Estados Unidos se diagnostican 1 de cada 285 habitantes menores de 20 años

El cáncer infantil se está posicionando como una de las principales causas de mortalidad en Asia, Centro y Sudamérica, África y Medio Oriente, donde han disminuido las muertes relacionadas con enfermedades infecciosas prevenibles. En Estados Unidos es la segunda causa de muerte en menores de 14 años de edad⁴.

En México, el cáncer infantil representa la segunda causa de muerte en niños entre 4 y 15 años⁵. Entre 2007 y 2010, se registraron en el Seguro Popular 8,936 niños con diagnóstico de cáncer. La incidencia nacional en base a este registro es de 150.3/millón/año, con una incidencia de 75.3/millón/año solo para leucemia. En este registro se reporta una tasa de mortalidad de 5.4/100,000/año. Los años de vida potencialmente perdidos en niños mexicanos con cáncer menores de 18 años es de 10.8 años en promedio⁶.

Los niños en tratamiento oncológico tienen una tasa de curación del 75% en países desarrollados, donde la mayoría de las muertes se deben a progresión de la enfermedad, sin embargo a pesar del manejo de soporte, aproximadamente el 16% de las defunciones se deben a complicaciones del tratamiento⁷. En países en desarrollo no hay estadísticas sobre la mortalidad relacionada a complicaciones por el tratamiento.

Neutropenia y fiebre

La infección es la principal complicación grave en los niños inmunocomprometidos por quimioterapia, y frecuentemente se manifiesta como neutropenia febril⁸. Comúnmente el primer y único síntoma de infección es la fiebre. Las infecciones representan las complicaciones más frecuentes en estos pacientes y producen una significativa morbi-mortalidad asociada⁹. El grado y la duración de la neutropenia determinan el riesgo de infección.

En el contexto de la neutropenia febril del paciente oncológico, se han utilizado diferentes definiciones de "fiebre", todas estas son clínicamente similares, y varían

esencialmente en la duración de temperaturas menores para considerarla como “prolongada”¹⁰.

La definición más utilizada en la mayoría de los estudios es la propuesta por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, por sus siglas en inglés), definiendo la fiebre como: una determinación única de temperatura oral o axilar mayor a 38.3°C o una determinación de 38°C que persiste por lo menos una hora, o dos determinaciones de 38°C en 24 horas¹¹.

En cuanto a la neutropenia, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, de acuerdo con sus Criterios de Toxicidad Común, define los grados de neutropenia como: grado 0 cuando la cuenta absoluta de neutrófilos está en límites normales; grado 1 cuando se encuentra entre 1500 y 2000/mL; grado 2, cuando es igual o mayor a 1000 y menor a 1500/mL; grado 3, mayor o igual a 500 y menor a 1000/mL; y grado 4 menor a 500/mL¹¹.

Según la IDSA, se define la neutropenia como un recuento de neutrófilos total menor de 500 células/mL o menor de 1000 células/ml con una disminución prevista a menos de 500 células/mL. Esta definición es la más utilizada en los estudios. La severidad de la neutropenia en términos de riesgo de infección se relaciona con el número total de neutrófilos, siendo los de mayor riesgo aquellos que tienen un recuento total menor a 100 neutrófilos/mL¹¹.

Dentro del abordaje del paciente con neutropenia y fiebre se requiere de una exploración física completa para determinar la presencia de datos clínicos de infección localizada; además de obtención de estudios de laboratorio y gabinete orientada a tres propósitos: evaluar su estado general, detectar el foco infeccioso y su probable etiología, y medir parámetros útiles en la predicción de riesgo¹². Se recomienda solicitar al momento de hospitalizar a todos los pacientes biometría hemática con recuento de plaquetas, proteína C reactiva (PCR) cuantitativa, cultivos de sangre y orina¹³.

En casi el 60% de los episodios por neutropenia y fiebre, se desconoce el origen de la fiebre, es decir que no hay identificación del agente microbiológico en la presencia de una infección clínicamente documentada. Durante la década de los 80's se reportaba un predominio de infecciones causadas por bacilos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*). Posteriormente se observó un descenso en la frecuencia de estos patógenos y un aumento relativo de los cocos gram-positivos, las que en la actualidad tienen una frecuencia entre 45 y 70% de acuerdo a la serie considerada (*Staphylococcus coagulasa negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* grupo viridans). Asimismo, se pudo observar un incremento de las infecciones polimicrobianas, especialmente bacteriemias⁹. No obstante los avances en la detección microbiológica, no ha aumentado en proporción el aislamiento de gérmenes¹⁴.

El tratamiento estándar para los pacientes con neutropenia y fiebre usualmente se basa en hospitalización con administración de antibióticos intravenosos de amplio espectro y observación estricta. Adoptando una política de antibióticos intravenosos de amplio espectro en los episodios de neutropenia febril se ha disminuido la mortalidad relacionada de 30% en los años 70's al 1% en los 90's en países desarrollados⁸. Así mismo, solamente se manejan en terapia intensiva menos del 5% de los pacientes. Aunque muchos de estos pacientes requieren cuidados especiales, aproximadamente dos tercios de los pacientes donde no se identifica infección grave, este tratamiento intenso parece ser excesivo¹⁵.

Modelos de riesgo para neutropenia y fiebre

Durante la última década, hay un interés creciente en la utilización de modelos de predicción de riesgo y algoritmos de decisión clínica, para identificar de manera temprana las complicaciones infecciosas y mejorar el tratamiento de los niños con cáncer y neutropenia febril^{16,17}. Un modelo de predicción robusto puede identificar a los pacientes con muy bajo riesgo para complicaciones infecciosas graves, con el

fin de disminuir la intensidad y/o duración del tratamiento antibiótico intrahospitalario.

Actualmente hay diferentes políticas para el manejo del niño neutropénico febril en la práctica, sin embargo no hay consenso en cuales factores de riesgo deben utilizarse ^{18,19}.

Los factores estudiados se han clasificado en factores clínicos, que son aquellos que dependen del paciente, como la edad, el diagnóstico oncológico, la etapa del cáncer, tiempo de presentación del evento de neutropenia y fiebre, presión arterial, foco infeccioso, comorbilidad, temperatura y la presencia de catéter; así como de factores paraclínicos, como alteración en la radiografía de tórax, cuenta absoluta de neutrófilos y monocitos al ingreso, cuenta plaquetaria, niveles séricos de proteína C reactiva y procalcitonina, así como otros marcadores séricos como adenosindeaminasa sérica, niveles de IL-2R séricos, IL-6 e IL-8¹².

Se han realizado varios estudios definiendo estos factores, Lüthi reportó como principales factores de riesgo el diagnóstico de leucemia aguda mieloide (OR 3.9, IC95% 1.2-11.9), el intervalo de inicio de la quimioterapia menor a 7 días (OR 4.6, IC95% 1.4-13.9), ataque al estado general grave (OR 4.9, IC95% 1.6--14.1) y hemoglobina menor de 9.0g/dL (OR 3.5, IC95% 1.2-10.9)²¹.

Hakim estudio las complicaciones clínicas de los pacientes con neutropenia y fiebre, tales como alteración del estado neurológico, cambios electrocardiográficos recientes, hemorragia que requiere transfusión, insuficiencia cardiaca, coagulación intravascular diseminada, entre otras; encontrando como principales factores de riesgo la duración de la neutropenia menor de 7 días (OR 2.35 IC95%1.11---4.99), apariencia clínica tóxica (OR 6.39 IC95% 3.18---12.85), enfermedad en recaída (OR 2.87 IC95% 1.39---5.92), diagnóstico de leucemia aguda mieloblástica (OR 2.14 IC95% 0.87---5.23) y comorbilidad al ingreso (OR 2.14 IC95% 0.87---5.23)¹².

Santaolaya, estudió 447 episodios de neutropenia y fiebre en pacientes chilenos, encontrando 5 variables independientes asociados con alto riesgo de infección bacteriana invasiva, que son: proteína C reactiva mayor o igual a 90mg/L (RR 4.2, IC95% 3.6-4.8), presencia de hipotensión (RR 2.7, IC95% 2.3-3.2), leucemia en recaída (RR 1.8, IC95% 1.7-2.3), cuenta de plaquetas menor o igual a 50,000 (RR 1.7, IC95% 1.4-2.2), fecha de última quimioterapia menor a 7 días (RR 1.3, IC95% 1.1-1.6)²².

En base a estos factores, y otros propuestos por diferentes autores, se ha buscado una clasificación de riesgo, siendo las variables de desenlace más estudiadas la presencia de bacteriemia, infecciones bacterianas invasivas y mortalidad, entre otras¹⁸ (Tabla 1)¹⁰.

Los estudios que buscan identificar estos factores de riesgo usan diferentes diseños metodológicos y definiciones, lo que ha hecho difícil el desarrollo de perfiles de riesgo estándar. Además, se ha visto que los resultados de estos estudios son heterogéneos, y poco reproducibles, ya que muchas de las escalas utilizadas en estos estudios no son tan efectivas cuando se aplican en diferentes poblaciones. Tal es el caso del estudio PINDA, que demostró tener buena utilidad en Chile, mientras que en Europa y Norte América no fue reproducible¹⁸.

La estratificación de riesgo para complicaciones infecciosas y mortalidad permitirá la selección de tratamientos iniciales específicos encaminados a mejorar la supervivencia del paciente oncológico.

La ausencia de consenso provocan variaciones en el manejo de los episodios de neutropenia y fiebre, así mismo la seguridad, la utilización de recursos y la calidad de vida de los pacientes se ve afectada^{18,19}.

Autor	Factores relacionados con el paciente y la enfermedad	Factores relacionados con el episodio	Variable de desenlace
Klassen ²³	Ninguno	Cuenta absoluta de neutrófilos	Infección bacteriana grave
Alexander ²⁴	LMA, Burkitt, LLA en inducción, enfermedad en progresión, involucro de médula ósea	Hipotensión, taquipnea, cambios en radiografía de tórax, alteración del estado mental, mucositis grave, dolor abdominal, vómito, infección localizada	Desenlace significativa mente adverso
Rondinelli ²⁵	Menores de 5 años, presencia de catéter venoso central	Infección localizada, fiebre, hemoglobina menor a 7g/dl	Complicación infecciosa grave
PINDA ²²	Leucemia en recaída, quimioterapia en los últimos 7 días	PCR mayor de 90ml/dl, hipotensión, plaquetas menores a 50, 000	Infección bacteriana invasiva
Amman ²⁶	Afección de médula ósea, catéter venoso central, leucemia de células pre-B	PCR mayor de 50mg/dl, menos de 500 cel/ml, hemoglobina menor de 10 g/dl	Infección significativa
SPOG ²⁷	Quimioterapia más intensa que mantenimiento de LLA	Hemoglobina menor de 9mg/dl, leucocitos menores de 300cel/cc, plaquetas menor a 50, 000/cc	Desenlace adverso
Hakim ¹²	LMA, enfermedad en recaída, paciente no-blanco	Ataque al estado general, fiebre mayor de 39oC, cuenta total de neutrófilos menor de 100cel/cc	Sepsis o infección grave
Delebarre ²⁸	Enfermedad hematológica maligna, quimioterapia de alto riesgo para neutropenia prolongada	Infección localizada, fiebre mayor de 39°C, leucopenia menor de 500cel/cc, procalcitonina mayor a 0.3ng/ml	
Badeiei ²⁹		Plaquetas mayor de 20,00/cc, tempratura mayor de 39°C, cuenta total de neutrofilos menor de 100/cc, mucositis, alteraciones en tele de tórax	Infección que amenaza la vida

Tabla 1. Algunos estudios que muestran factores de riesgo en pacientes con neutropenia y fiebre y las variables de desenlace estudiadas. LMA = leucemia mieloide aguda; LLA = Leucemia aguda linfoblástica; PCR= Proteína C reactiva

Además, estas variaciones hacen difícil el análisis al haber diferentes variables de desenlace. A parecer de algunos investigadores, éstos se pueden agrupar como complicaciones infecciosas, incluyendo principalmente las infecciones clínicamente documentadas, infecciones microbiológicamente documentadas, manejo en terapia intensiva, la necesidad de soporte orgánico como aminérgico, oxigenoterapia y cargas rápidas, y la muerte³⁰.

Se estima que uno de cada tres o cuatro niños ingresara a terapia intensiva por lo menos en una ocasión durante su tratamiento oncológico; del 8 al 36% de los ingresos a terapia intensiva se debe a choque séptico en pacientes pediátricos³¹. Los estudios epidemiológicos demuestran que hay gran prevalencia de sepsis en los pacientes pediátricos oncológicos, hasta del 12.8% de los niños con cáncer entre 1 y 9 años y de 17.4% entre aquellos con 10 y 19 años; y mortalidad que alcanza el 16% vs 10% en los pacientes sin cáncer³². Actualmente la tasa de mortalidad del choque séptico en pacientes oncológicos en países desarrollados es del 43%. Además se ha reportado que aquellos pacientes que superan el choque séptico tienen una supervivencia a 6 meses del 80%³³. Aledo reportó una incidencia del 19% en niños oncológicos con cultivos positivos³⁴.

Neutropenia y fiebre en el Instituto Nacional de pediatría

En el Instituto Nacional de Pediatría, los padecimientos neoplásicos son la segunda causa de consulta de primera vez con 1,029 /año (7.6%); En el 2012, la segunda causa de ingreso hospitalario es neutropenia y fiebre que corresponde al 9% de los ingresos hospitalarios; además, el 7% del total de los ingresos se debe a causas infecciosas incluyendo sepsis; y el 1% de los ingresos corresponde a choque séptico.

De cada 100 egresos, el 22.6% corresponde a pacientes oncológicos. Mientras que el 25.4% de la mortalidad en el hospital se debe a pacientes oncológicos, la mayoría

debida a causas infecciosas, especialmente choque séptico. Por lo que representa un problema importante para este hospital de tercer nivel de atención, y uno de los principales centros de referencia en el centro del país³⁵.

Planteamiento del problema

El cáncer en la edad pediátrica es la segunda causa de muerte en niños menores de 15 años de edad, por lo que representa un problema de salud a nivel mundial, incluyendo México. Durante los últimos años, los avances en el tratamiento han logrado la supervivencia de los niños con cáncer hasta el 70%, especialmente en países en vías de desarrollo.

Muchas de las defunciones en niños con cáncer se deben a neutropenia febril inducida por quimioterapia, que en algunos pacientes progresa a complicaciones infecciosas graves.

A pesar de que están descritos algunos factores de riesgo, en niños la estadificación por riesgo no ha tenido un impacto en la morbi-mortalidad asociada con el paciente neutropénico febril, especialmente en los países en vías de desarrollo. En general la asignación de riesgo es subjetiva, haciendo que el tratamiento no sea uniforme.

En nuestro medio, no hay estudios actuales que estimen el riesgo de complicaciones infecciosas dependiendo de factores clínicos y paraclínicos en niños con neutropenia y fiebre. Además, se ha demostrado que los resultados de los diferentes estudios no son equiparables en diferentes poblaciones.

Justificación

La estimación del riesgo para complicaciones infecciosas en pacientes con neutropenia y fiebre inducida por quimioterapia es útil para poder detectar de forma temprana a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar estas complicaciones, de esta forma poder proveer una terapéutica adecuada y objetiva.

El conocimiento de estos factores de riesgo y su relación con las complicaciones infecciosas darán pie a nuevos proyectos a mediano y largo plazo, que incluyen la elaboración de un algoritmo para valorar objetivamente el riesgo de complicaciones infecciosas en estos pacientes, o la implementación de utilización de antibióticos vía oral de uso ambulatorio para pacientes con neutropenia y fiebre sin factores de riesgo para complicaciones infecciosas, para disminuir el número de hospitalizaciones y los costos del tratamiento en estos pacientes.

Objetivo General

Estimar el riesgo que confieren los factores clínicos y paraclínicos para desarrollar complicaciones infecciosas en niños con episodios de neutropenia y fiebre inducidos por quimioterapia atendidos en un servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel de atención.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Estimar el riesgo que confiere la edad, el tipo de neoplasia, la intensidad de la quimioterapia, el tiempo desde el inicio de la quimioterapia al inicio de la fiebre, la presencia de catéter venoso central, temperatura máxima y frecuencia cardiaca para desarrollar complicaciones infecciosas en pacientes con neutropenia febril.
- Estimar el riesgo que confiere la cuenta de neutrófilos absolutos, cuenta absoluta de monocitos y los niveles séricos de proteína C reactiva sérica para complicaciones infecciosas en los niños con neutropenia y fiebre.
- Describir la frecuencia de agentes aislados en los cultivos de los niños con neutropenia y fiebre.

Hipótesis

La presencia de factores clínicos, como edad menor de 1 año, neoplasia hematológica, mayor intensidad de quimioterapia, menor tiempo de inicio de la fiebre, mayor temperatura registrada, la presencia de catéter venoso central, la presencia de taquicardia, polipnea, hipotensión y desaturación, y paraclínicos incluyendo cuenta de neutrófilos absolutos menor de 1000/mL, la cuenta de monocitos absoluta menor a 100/mL y aumento en los niveles de la proteína C reactiva sérica, aumentan la probabilidad de desarrollar complicaciones infecciosas en pacientes con neutropenia y fiebre inducida por quimioterapia valorados en un servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel.

Material y Métodos

Tipo de estudio: Estudio de Cohorte

Diseño de estudio: estudio observacional, analítico, longitudinal, prospectivo

Población objetivo:

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de cáncer que recibieron tratamiento con quimioterapia en el Instituto Nacional de Pediatría.

Población elegible:

Pacientes con diagnóstico de neutropenia y fiebre inducida por quimioterapia que acudieron al Servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría desde julio de 2015 a diciembre de 2016.

Criterios de selección

- Criterios de inclusión:
 1. Niños menores de 18 años con diagnóstico de neutropenia y fiebre inducida por quimioterapia que fueron valorados en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría.
 2. Pacientes que firmaron el consentimiento y asentimiento informado.

- Criterios de exclusión:
 1. Pacientes con antecedente de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Tamaño de la muestra

El cálculo de la muestra se realizó en base a la estimación de un riesgo relativo, estimando un riesgo relativo de 2, con nivel de confianza que se busca del 95%; y se estimó precisión relativa (ϵ) de 0.5. Se calculó el tamaño de muestra con la siguiente fórmula:

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{(1-P_1)/P_1 + (1-P_2)/P_2}{(\ln(1-\epsilon))^2}$$

Se realizó el cálculo de la muestra tomando en cuenta cada uno de los factores a estudiar, en base a resultados en estudios previos se obtuvieron los siguientes tamaños de muestra (tabla 2):

Factores de riesgo	Parámetros	Eventos/n	p	Número de eventos
Edad ³⁶	Menor de 3 años	8/94	0.08	217.24
	Mayor de 3 años	21/365	0.06	
Tipo de neoplasia ³⁶	Hematológica	14/280	0.05	243.69
	No hematológica	15/174	0.08	
Intensidad de la quimioterapia ³⁷	Toxicidad esperada leve-moderada	4/20	0.2	44.49
	Toxicidad esperada grave	11/28	0.3	
Tiempo de evolución ²¹	menor de 7 días	7/23	0.03	99.51
	Mayor de 7 días	40/420	0.09	
Catéter venoso central ³⁶	Si	17/385	0.04	233.9
	No	12/74	0.16	
Temperatura máxima ³⁶	Mayor de 39°C	11/146	0.05	277.21
	Menor de 39°C	18/313	0.06	
CAN ³⁶	Menor de 1000	2/48	0.04	317.2
	Mayor de 1000	27/411	0.06	
PCR ³⁷	Normal	1/9	0.11	79.55
	Anormal	14/39	0.35	
Complicación médica grave ²²	Alto riesgo	129/158	0.81	73.84
	Bajo riesgo	11/105	0.1	

Tabla 2. Cálculo del tamaño de muestra en base a cada factor de riesgo

De acuerdo al cálculo previo se estimó el análisis de 318 episodios de neutropenia y fiebre. Se tomaron en cuenta solamente los episodios, por lo que un participante puede presentar varios eventos, y éstos fueron incluidos individualmente.

Metodología

Se invitó a participar a los niños menores de 18 años, con diagnóstico de cáncer y que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de neutropenia y fiebre.

Siguiendo las prácticas institucionales se abordó a los participantes a su ingreso a urgencias, se les realizó una exploración física con la finalidad de identificar la presencia de un foco infeccioso clínico, se solicitaron estudios de laboratorio e imagen y se les inició tratamiento antibiótico. Este abordaje incluyó la realización de biometría hemática, la determinación de proteína C reactiva, así como hemocultivos, tanto central y periférico en caso de que el participante tuviera catéter venoso central. En caso de que el paciente tuviera datos clínicos de infección localizada, se solicitaron estudios específicos dependiendo de la sintomatología referida.

Una vez firmado el consentimiento informado se recabaron los datos sociodemográficos, y los resultados de la valoración clínica, bioquímica y bacteriológica.

Los datos sociodemográficos incluyeron género, edad al momento del episodio de neutropenia y fiebre, tipo de neoplasia ya sea hematológica o tumor sólido, tiempo desde el diagnóstico hasta la presencia del episodio, intensidad de quimioterapia utilizado, fecha de inicio del último ciclo de quimioterapia y presencia de catéter venoso central.

La valoración clínica incluyó los signos vitales con frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, temperatura máxima y saturación de oxígeno al aire ambiente, así como la exploración física completa por aparatos y sistemas.

La valoración bioquímica incluyó la biometría hemática completa para obtención de la cuenta absoluta de neutrófilos y de monocitos; así como niveles séricos de proteína C reactiva. La valoración bacteriológica incluye hemocultivo, en caso de tener catéter a permanencia, el hemocultivo a través de éste. También las pruebas bacteriológicas dependiendo de la presencia de signos clínicos de infección.

De acuerdo a los datos obtenidos al ingreso se determinará si el paciente cuenta con criterios para complicación infecciosa.

Se recabaron los resultados de las evaluaciones clínicas del expediente clínico. Se recabaron los resultados de estudios de laboratorio que se realizaron durante el internamiento dependiendo de las prácticas institucionales de atención de pacientes con neutropenia y fiebre. Una vez evaluados los resultados se determinó si el paciente cumple criterios para complicación infecciosa.

El seguimiento del participante finalizó al ser egresado del hospital.

Los datos epidemiológicos, así como el resultado de las valoraciones clínicas y microbiológicas, tanto del ingreso como de su evolución fueron consignadas en una hoja de recolección de datos. (Anexo 1).

Variables

Variable	Definición	Categoría	Unidad de medición
Fiebre	Temperatura oral o axilar de 38.3°C en una determinación, 38°C por una hora o 38°C en dos determinaciones en 24h	Cualitativa dicotómica	Presente /ausente
Neutropenia	Cuenta de neutrófilos absoluta menor de 1000/mm	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
Género	Sexo	Cualitativa nominal	Masculino / femenino
Tipo de neoplasia	Diagnóstico por patología	Cualitativo nominal	Hematológica / no hematológica
Días de evolución	Tiempo transcurrido desde el primer día de la aplicación de quimioterapia y la valoración en urgencias	Cuantitativa discreta	Días
Intensidad de quimioterapia	Severidad de neutropenia esperada por agente quimioterapéutico (Tabla 4)	Cualitativa ordinal	Grado 0,1,2,3 o 4
Uso de factor estimulante de colonias de granulocitos	Uso de factor estimulante de colonias de granulocitos para prevención de neutropenia	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Catéter venoso central	Presencia de catéter venosos central para administración de quimioterapia	Cualitativa nominal dicotómica	Presente / ausente
Taquicardia	Frecuencia cardiaca aumentada según lo esperado para la edad del paciente (Tabla 5)	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Polipnea	Frecuencia respiratoria aumentada para la esperada por la edad (Tabla 6)	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Hipotensión sistólica	Presión arterial sistólica por debajo para lo esperado para la edad y género del paciente (Tabla 7)	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Hipotensión diastólica	Presión arteria diastólica por debajo de lo esperado para la edad y género del paciente (Tabla 7)	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Temperatura máxima	Temperatura corporal máxima registrada a su ingreso en urgencias	Cuantitativa continua	°C

Desaturación	Saturación por oximetría de pulso por debajo de 90%	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Leucocitos	Nivel de leucocitos totales séricos reportados en la biometría hemática	Cuantitativa continua	células/mm ³
Cuenta de neutrófilos totales	Cuenta de neutrófilos absoluta reportados en la biometría hemática	Cuantitativa continua	células/mm ⁴
Cuenta de monocitos totales	Cuenta de monocitos absoluta reportados en la biometría hemática	Cuantitativa continua	células/mm ⁵
Niveles séricos de proteína C reactiva	Reactante de fase aguda producido por el hígado	Cuantitativa continua	mg/dL
Complicación infecciosa	Cualquiera de las siguientes situaciones: Infección clínicamente documentada, infección microbiológicamente documentada, necesidad de tratamiento en terapia intensiva, necesidad de soporte orgánico, o muerte	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Infección clínicamente documentada	Fiebre asociada con datos clínicos locales de inflamación	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Infección microbiológicamente documentada	Aislamiento de un patógeno de un sitio corporal estéril o aislamiento de un patógeno de la piel o tracto gastrointestinal consistente con cuadro clínico de infección en ese sitio	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Necesidad de tratamiento en terapia intensiva	Hospitalización en la unidad de terapia intensiva para manejo	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Necesidad de soporte orgánico	Incluye el aporte de oxígeno suplementario y/o administración de cargas rápidas de líquidos, y/o administración de aminas vasoactivas	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Muerte	Cese de la vida	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente

Tabla 3. Descripción de variables

Para evaluar la intensidad de quimioterapia se utilizará la escala propuesta por Lalami, et.al. en base a la severidad esperada de neutropenia inducida por cada agente citotóxico²⁵ .:

Grado	Agentes citotóxicos
0	Bleomicina, asparaginasa, leucovorin
1	5---Fluorouracilo, cisplatino, fludarabina
2	Melfalán, mitomicina C, metotrexate, carmustina, busulfan, vinblastina, gemcitabina, vinorelbina, mitoxantrona, vindesina, dacarbacina
3	Doxorrubicna, carboplatino, ciclofosfamida, epirubicina, ifosfamida citarabina, idarrubicna, oxaliplatino.
4	Paclitaxel, docetaxel, etopósido, irinotecan, topotecan. Altas dosis de: doxorrubicna, ciclofosfamida, cisplatino, ifosfamida etop{osido, citarabina.

Tabla 4. Escala para valorar la intensidad de quimioterapia.

Se consideran altas dosis de agentes citotóxicos según Blay et.al³⁷: doxorrubicina >90 mg/m², cisplatino >100 mg/m², ciclofosfamida >1000 mg/m², ifosfamida >9000 mg/m², etopósido >500 mg/m² y citarabina >1000 mg/m².

Para la determinación de los valores normales para los signos vitales se consideran los parámetros consignados en las tablas 5, 6 y 7.

Edad	Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)
Menor de 1 mes	91-166
1-2 meses	121-179
3-12 meses	106-169
1-2 años	89-151
3-4 años	73-137
5-7 años	65-133
8-11 años	62-130
12-15 años	60-119
15-18 años	60-110

Tabla 5. Frecuencias cardiacas normales según edad³⁸

Edad	Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)
Lactante <1 año	30-60
Niño 1-3 años	24-40
Preescolar 4-5 años	22-34
Escolar 6-12 años	18-30
Adolescente 13-18 años	12-16

Tabla 6. Frecuencias respiratorias normales según la edad³⁸

Edad	Presión arterial sistólica		Presión arterial diastólica	
	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
Neonato 1 día	60-75	60-74	31-50	30-44
Neonato 4 día	76-83	68-84	37-53	35-55
Lactante 1 mes	73-91	74-94	36-56	37-55
Lactante 3 meses	78-100	81-103	44-64	45-65
Lactante 6 meses	82-102	87-105	46-66	48-68
Lactante 1 año	68-104	67-103	22-60	20-58
Niño 2 años	71-105	70-106	27-65	25-63
Niño 7 años	79-113	79-115	39-77	38-78
Adolescente 15 años	93-127	95-131	47-85	45-85

Tabla 7. Presión arterial sistólica y diastólica en mmHg según edad y género³⁸

Definiciones operacionales

Para fines diagnósticos en este estudio se denominó:

1. Neutropenia y fiebre: el paciente debe cumplir con dos condiciones:
 - a. Neutropenia: recuento de neutrófilos total menor de 1000/ml.
 - b. Fiebre: una determinación única de temperatura oral o axilar mayor a 38.3oC o una determinación de 38oC que persiste por lo menos una hora, o dos determinaciones de 38oC en 24 horas.

Los factores de riesgo utilizados en este estudio se definen como sigue:

1. Neoplasia hematológica: incluye a las leucemias y linfomas en todas sus variedades e histiocitos de células de Langerhans
2. Neoplasia no hematológica: incluye todos los diagnósticos de cáncer excluyendo a las neoplasias hematológicas.
3. Intensidad de quimioterapia: se clasificara de acuerdo con la escala de Lalami (tabla 4).
4. Tiempo de evolución: se considerará el tiempo en días transcurrido desde el día que se aplicó la primer medicamento de quimioterapia del ciclo, y el día de ingreso a urgencias
5. Temperatura máxima: se considerará la mayor temperatura oral o axilar registrada durante su valoración en el servicio de urgencias.

La variable de desenlace se define como:

1. Complicación infecciosa: se considera como complicación infecciosa a cualquiera de los siguientes eventos:

- Necesidad de soporte orgánico: incluye el aporte de oxígeno suplementario y/o administración de cargas rápidas de líquidos cristaloides y/o administración de aminas vasoactivas.
- Infecciones documentadas clínicamente: fiebre asociada con datos clínicos locales de inflamación (p.e. neumonía, celulitis, mucositis).
- Infecciones documentadas microbiológicamente: aislamiento de un patógeno de un sitio corporal estéril (sangre, orina, líquido cefalorraquídeo o líquido pleural) o aislamiento de un patógeno de la piel o tracto gastrointestinal consistente con cuadro clínico de infección en ese sitio.
- Hospitalización en unidad de terapia intensiva para manejo.
- Muerte.

Consideraciones éticas

Se considera una investigación de bajo riesgo para el paciente, ya que no hay intervención para la realización del estudio. Este protocolo toma en cuenta la Ley General de Salud en materia de prestación de servicios de atención médica y referente a la investigación para la salud, así como las normas éticas nacionales.

Este estudio se llevó a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto, manejando de forma confidencial los datos obtenidos. Los mecanismos de seguridad para mantener los aspectos éticos de este estudio son:

1. Revisión de este protocolo por los comités de investigación y ética del Instituto Nacional de Pediatría.

2. Se pondrá a disposición del Comité de Ética y de investigación toda la información obtenida en este estudio.
3. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como de la identidad de los pacientes. Los datos de identificación de los participantes se codificarán, asignando un número de participación consecutivo. La información de identificación y la relación de los números de identificación y los datos obtenidos son solo conocida por lo investigadores participantes y serán preservados confidencialmente en medios electrónicos.
4. No se cobró por el estudio, ni hubo coerción para la participación en este estudio. La negación a participar en el estudio no influyó en el tratamiento ni la atención clínica del paciente.
5. Se solicitó consentimiento y asentimiento informado para la participación en este estudio, respetando la autonomía de los participantes. (Anexo 2 y 3).
6. Se respetaron los principios de justicia ya que los participantes se seleccionaron de forma consecutiva de acuerdo a su ingreso a urgencias.

Los investigadores responsables no tuvieron conflictos de intereses para la realización de este estudio.

El presente protocolo no contó con financiamiento externo al hospital, los gastos relacionados con el abordaje, tratamiento y complicaciones de los pacientes que acuden al servicio de urgencias con episodios de neutropenia y fiebre, fueron absorbidos por el Seguro Popular de gastos catastróficos, ya que todos los pacientes con diagnóstico de cáncer tratados en el Instituto Nacional de Pediatría están asegurados por dicho programa gubernamental.

Resultados

Durante el periodo establecido, se incluyeron 186 episodios de neutropenia y fiebre inducidos por quimioterapia, de los cuales 91 fueron hombres (48.9%) y 95 mujeres (51.0%). De estos, 129 (69.3%) ocurrieron en pacientes con neoplasias hematológicas y 57 (30.6%) en pacientes con tumores sólidos.

Según la prueba de Kolmogorov-Smirnov (< 0.01), la distribución de las variables continuas no fue normal en todas excepto hemoglobina, por lo que se describen como mediana (percentil 25 – percentil 75) y se comparan entre grupos por complicación mediante prueba U de Mann-Withney. Las variables nominales se describen como valor absoluto y porcentaje y se comparan entre grupos mediante prueba de χ -cuadrada o exacta de Fisher.

En las variables con diferencia significativa entre grupos ($p < 0.05$) en el análisis bivariado, se calculó la razón de momios para complicaciones mediante análisis de regresión logística para cada variable. Posteriormente se realizó un análisis de regresión logística múltiple con un modelo que incluyó todas las variables que tuvieron valor de p significativo en el análisis univariado. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 21, y se consideró significativo el valor de $p < 0.05$.

En una muestra total de 186 eventos de neutropenia y fiebre inducida por quimioterapia ocurrieron 101 complicaciones infecciosas, que corresponde a una prevalencia 54% (Tabla 8). La complicación más prevalente fue infección clínica (35%, IC95% 31-45) y la menos frecuente fue la mortalidad (5% IC95% 0-5).

	N	Prevalencia (I.C.95%)
Cualquier complicación	101	54% (47% – 61%)
Infección clínica	71	38% (31% – 45%)
Infección microbiológica	31	17% (11% – 22%)
Terapia intensiva	14	8% (4% – 11%)
Requerimiento de O ₂	32	17% (12% – 23%)
Cargas rápidas	31	17% (11% – 22%)
Aminas	12	6% (3% – 10%)
Muerte	5	3% (0% – 5%)

Tabla 8. Prevalencia estimada complicaciones infecciosas en 186 eventos de neutropenia y fiebre inducida por quimioterapia.

Se obtuvieron los siguientes datos sociodemográficos, la mediana de edad de los pacientes con complicación infecciosa es de 7 años, y de los que no tuvieron 9 años. De los pacientes con complicaciones infecciosas el 52% son mujeres y 49% de los que no presentaron complicación. El 70% de los pacientes que presentaron complicación infecciosa tenían diagnóstico de neoplasia hematológica y 68% de los que no presentaron complicación. (Tabla 9).

En el análisis univariado las variables presencia de cateter venosos central, taquicardia, hipotensión diastólica, temperatura máxima, desaturación, leucocitos totales y cuenta de monocitos totales, fueron estadísticamente significativos entre los grupos.

En el análisis de regresión logística multivariada se incluyeron con todas las variables con valor de p significativo en el análisis univariado (taquicardia, polipnea, hipotensión diastólica, temperatura máxima, saturación de O₂ y monocitos totales) y se utilizó el método por pasos hacia adelante. Se encontró las dos variables asociadas de manera independiente con complicación infecciosa son: taquicardia ($p=0.001$) y temperatura máxima ($p=0.048$). (Tabla 10)

Variables	Complicación infecciosa		p
	Sí (N = 101)	No (N = 85)	
Edad (años)	7.0 (3.0 – 13.0)	9.0 (4.0 – 13.0)	0.164
Sexo			0.677
Femenino	53 (52%)	42 (49%)	
Masculino	48 (48%)	43 (51%)	
Tipo de neoplasia			0.761
Hematológica	71 (70%)	58 (68%)	
Tumor sólido	30 (30%)	27 (32%)	
Días de evolución	7 (5 – 10)	8 (6 – 11)	0.175
Intensidad de quimioterapia			0.726
Grado 2	15 (13%)	8 (12%)	
Grado 3	72 (63%)	42 (58%)	
Grado 4	27 (24%)	22 (30%)	
Uso de factor estimulante			0.611
Sí	32 (32%)	24 (28%)	
No	69 (68%)	61 (72%)	
Presencia de catéter venoso central			0.048
Sí	41 (60%)	13 (39%)	
No	27 (40%)	20 (61%)	
Taquicardia			<0.001
Sí	49 (49%)	17 (20%)	
No	52 (51%)	66 (80%)	
Polipnea			0.011
Sí	45 (45%)	22 (27%)	
No	56 (55%)	61 (73%)	
Hipotensión sistólica			0.125
Sí	9 (9%)	3 (4%)	
No	92 (91%)	80 (96%)	

Hipotensión diastólica			
Sí	14 (14%)	2 (2%)	0.005
No	85 (86%)	81 (98%)	
Temperatura máxima (°C)	38.6 (38.3 – 39.0)	38.4 (38.1 – 38.6)	0.001
Desaturación			
Sí	13 (13%)	1 (1%)	0.008
No	88 (87%)	82 (99%)	
Leucocitos (células/ml)	500 (200 – 1100)	850 (400 – 1600)	0.004
Neutrófilos totales (células/ml)	100 (0 – 300)	100 (25 – 250)	0.932
Monocitos totales (células/ml)	50 (0 – 100)	100 (33 – 200)	0.002
PCR (mg/dL)	7 (3 – 11)	5 (3 – 15)	0.998

Tabla 9. Características de los pacientes y complicaciones infecciosas

De los cultivos obtenidos durante el seguimiento de los pacientes, se reporto crecimiento en 29 casos, 2 ccasos en los que se detecto infección microbiológica correspondió a pruebas positivas para influenza B.

De los 29 aislamientos, 18 (62.2%) casos fueron en hemocultivo, 7 (24.1%) en urocultivo y 4 (13.7%) en otros. Los agentes aislados corresponden a Ecoli 15 casos (51.72%), S. Aureus 7 casos (24.1%), Pseudomonas 5 casos (17.2%), Klebisella spp. 1 caso (3.44%), Cándida albicans (3.44%).

En hemocultivo, se asiló S. Aureus en 7 (38.8%) casos, E.coli 6 (33.33%) casos, Pseudomonas en 4 (22.2%) casos, y 1 (5.55%) Klebsiella SPP. En los urocultivos el 100% tuvo desarroll de E.coli. Y en el resto de los cultivos se asilo: 2 casos (50%) E coli, 1 caso (25%) Pseudomonas aureuginoa, y 1 caso (25%) Candida albicans. Cabe mencionar que de los pacientes que fallecieron en 2 de ellos se aislo Pseudomonas aureuginosa.

	Univariado		Multivariado	
	Razón de momios (I.C. _{.95%})	<i>p</i>	Razón de momios (I.C. _{.95%})	<i>p</i>
Presencia de catéter venoso central	2.34 (0.99 – 5.46)	0.051	–	–
Taquicardia	3.65 (1.89 – 7.08)	<0.001	3.45 (1.70 – 6.99)	0.001
Polipnea	2.22 (1.19 – 4.16)	0.012	–	–
Hipotensión diastólica	6.51 (1.43 – 29.6)	0.015	–	–
Temperatura máxima (°C*10)	1.10 (1.04 – 1.17)	0.002	1.07 (1.00 – 1.13)	0.048
Saturación	12.25 (1.56 – 95.77)	0.017	–	–
Leucocitos (células/ml)/100	0.98 (0.95 – 1.00)	0.071	–	–
Monocitos totales (células/ml)/100	0.84 (0.71 – 0.99)	0.034	–	–

Tabla 10. Análisis de regresión logística para complicación infecciosa.

Conclusión

La fiebre y neutropenia es una complicación común de los niños con diagnóstico de cáncer que están recibiendo quimioterapia, y frecuentemente se reportan complicaciones infecciosas graves que pueden poner en riesgo la vida. En diversos estudios se han estudiado diferentes factores de riesgo que pueden predecir estas complicaciones,

En el presente estudio, se aplicó un modelo multivariado para identificar cuales factores de riesgo pueden predecir las complicaciones infecciosas en estos pacientes. Se encontró las dos variables asociadas de manera independiente con complicación infecciosa son: taquicardia ($p=0.001$) y temperatura máxima ($p=0.048$).

De esta forma, la presencia de taquicardia aumenta 3.45 veces la posibilidad de tener una complicación infecciosa. En cuanto a la temperatura, se reportó que, por cada décimo de grado centígrado aumenta un 10% el riesgo de complicación infecciosa.

El agente infeccioso más comunmente aislado fue la E.coli en el 51.72%.

Discusión

La neutropenia febril, es la complicación más común en niños con cáncer, y esta asociada con una alta frecuencia de complicaciones graves y mortalidad, debido a una combinación derivada de la enfermedad neoplásica maligna y una deficiencia en el sistema inmune durante el tratamiento.

La predicción de riesgo es un factor importante con implicaciónn terapéutica. Cuando se identifican los pacientes de bajo o alto riesgo, estos se pueden beneficiar de terapias encaminadas a disminuir las complicaciones y la estancia hospitalaria prolongada.³⁹

La finalidad de conocer estos factores es identificar a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones infecciosas desde la valoración inicial en un servicio de urgencias, y poder asignar medidas para diagnóstico y tratamiento temprano para dichas complicaciones.

Se han considerado dos principales abordajes para predecir el riesgo de estos pacientes: uno, es aquel en el que se utilizan criterios clínicos aislados sin estudiar las posibles interacciones entre ellos; y el segundo busca la integración de los factores independientes para crear un modelo de predicción de riesgo³⁹. Estos últimos, tienen la ventaja de no utilizar información redundante, y produce modelos de predicción objetiva y reproducible; sin embargo requiere de su validación, actualización y ser aplicables en diferentes escenarios. Sin embargo es el modelo preferido.

Se ha observado que, de los pacientes con tumores sólidos, sólo 10-50% desarrollan fiebre y neutropenia en al menos un ciclo de quimioterapia, mientras que más de 80% de los pacientes con malignidades hematológicas desarrollan fiebre y neutropenia en al menos un ciclo de

quimioterapia. Tal como se reporta en este estudio, donde la presencia de eventos de neutropenia y fiebre son mucho mas frecuentes en neoplasias hematológicas (69.3%), que en tumores sólidos (30.6%).

En estudios internacionales, como los de Luthi²¹, et.al, identificó algunos factores de riesgo como diagnostico de leucemia aguda, intervalo del inicio de la quimioterapia menor a 7 días, y ataque al estado general; además Hakim, et.al.¹², también señala como factor de riesgo periodo de inicio menor de 7 días, entre otras; en nuestro estudio el tiempo de evolución entre la administración de la quimioterapia y el inicio de la neutropenia y fiebre no resulto significativo entre los grupos (p=0.175).

En un estudio prospectivo latinoamericano, Santaolaya, evaluó distintos factores de riesgo asociados con infecciones bacterianas graves, en pacientes con neutropenia y fiebre; en el análisis univariado, la PCR mayor de 90mg/L, la hipotensión, cuenta plaquetaria de $50,000 \times 10^9/L$, ser recaída de leucemia y la administración de quimioterapia en los 7 días previos se relacionaron significativamente con este desenlace^{40,42}. En este mismo estudio la elevación de la PCR, fue el factor único más fuertemente asociado, presente en el 38% de las infecciones bacterianas graves^{22,40}.

Por otro lado, Buchanan y Preis, no encontraron la elevación de la PCR suficientemente sensible para su uso clínico en Neutropenia febril^{22,40}. Gurlinka, relacióno la elevación de PCR por arriba de 90mg/L en necesidad de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos pediátricos⁴⁰. La proteína C reactiva, se ha estudiado en eventos de neutropenia febril, Fleischhack, et.al, reporta niveles altamente elevados en aquellos individuos con bacteremias por Gram negativos, comparados con aquellas que no tuvieron foco infeccioso detectado⁴¹. Chaudhary, encontró que los valores de PCR al primer día del evento no mostraron diferencia

significativa entre los grupos, pero en los pacientes con infección microbiológicamente detectada eran mayores al tercer día⁴¹. Dünzel, reporto que los niveles de PCR eran significativamente mayores en pacientes con infecciones microbiológicamente detectadas, por lo que concluyó que la elevación de este parámetro predecía infección bacteriana⁴¹. Sin embargo en nuestro estudio la PCR no resultó una diferencia significativa entre los grupos ($p=0.998$).

Es de mencionar, que los dos factores que resultaron con diferencia significativa entre los grupos fueron la taquicardia y la temperatura máxima registrada en urgencias, ambos parámetros clínicos y que resultaron con diferencias significativas en el análisis multivariado, ($p=0.001$ y $p=0.048$, respectivamente).

En cuanto, a la temperatura máxima, en algunos estudios como Bedel²⁹, Hakim¹² y Delabare²⁸, ya se había identificado como factor de riesgo cuando se reportaba una temperatura mayor a 39°C. Sin embargo no se había reportado en otros estudios como factor la presencia de taquicardia.

En un estudio por Rackoff et.al., la cuenta absoluta de monocitos menor a $100 \times 10^9/L$, resultó ser un buen predictor de infecciones bacterianas graves⁴⁰; sin embargo Santaolaya, no encontró la cuenta total de monocitos como buen predictor²². En nuestro análisis, los niveles de monocitos menores a $100 \times 10^9/L$, si demostraron una diferencia significativa protectora entre los grupos ($p=0.034$).

Bothra, et al., no encontró ninguna relación entre parámetros como hemoglobina, cuenta plaquetaria o cuenta total de neutrófilos como buen predictor de gravedad, a diferencia del estudio de Gurlinka, donde la cuenta plaquetaria baja se asoció significativamente a mortalidad y a necesidad de hospitalización en UTIP⁴³.

Infecciones clínicamente documentadas en 40.5% de los eventos de neutropenia febril, y aislamiento microbiológico en el 36.5%. En el 23% de los casos no se encontró foco infeccioso⁴¹.

En cuanto al origen microbiológico de la fiebre fue demostrado en 17% de los casos, en nuestro análisis. Düzenli reporta, por su parte, que no fue demostrado en 15-79% de los episodios de fiebre y neutropenia, a pesar de técnicas de laboratorio avanzadas⁴¹.

Dünzeli, en un estudio turco, reportó en hemocultivo positivos, que los microorganismos Gram negativos se aislaron en el 47.2%, de 55 eventos de neutropenia febril, siendo el germen más común *Klebsiella* species. Del mismo modo, reportó 38.2% de crecimiento por agentes Gram positivos, siendo el más frecuente *Staphylococcus*, y hongos en 9%, siendo *Cándida* el más frecuente⁴¹.

En cuanto al urocultivo, el 23%, tuvo crecimiento bacteriano, siendo *E. coli*, el germen más frecuente⁴¹. Semejante a nuestra serie donde *E. coli* estuvo presente en el 100% de los aislamientos en urocultivo.

En estudios internacionales se ha reportado un incremento en el aislamiento de agentes gram negativos, siendo los más frecuentes *E. coli* y *Klebsiella* species⁴¹; tal como se reportó en este análisis, donde el 51.7% de los aislamientos correspondían a *E. coli*. Tezcan reporta un aislamiento de agentes fúngicos del 5.2%, según Kebudi del 6.4%, y Aslan de 24.7%⁴¹. En nuestro medio, no hay estudios actuales para comparar los resultados encontrados en población pediátrica.

A nivel internacional, la mortalidad descrita es del 2-6% en niños⁴⁴. El ingreso a terapia intensiva del 4.7%, y necesidad de cargas rápida para rehidratación del 10%^{44,45}. Alam, et.al., reporta que el 2.9% de los pacientes requiere hospitalización en terapia intensiva, así como una

mortalidad del 1.4%⁴³. Y Dünzel, reportó una mortalidad en su serie del 13.2%⁴¹. En nuestro estudio, se reporta una mortalidad del 3% y 8% de los pacientes con necesidad de ingreso a terapia intensiva pediátrica.

Referencias Bibliográficas

1. Hahahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646---74.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers CD, Parkin D. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer--- Base No.10. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer. 2010
3. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 2a Ed. Atlanta: American Cancer Society; 2011
4. Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. *Deaths: Final data for 2010. National vital statistics reports; vol 61 no 4*. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2013.
5. Rivera---LunaR, Cardenas---Cardos R, Martínez--- Avalos A, Leal---Leal C, Olaya--- Vargas A, Castellanos---Toledo A,et al. Childhood cancer in a developing nation. *J Clin Oncol* 2007;25:1300–1.
6. Dirección General de Epidemiología. Registro Histopatológico de Cáncer en niños y Adolescentes. Perfil Epidemiológico del Cáncer en Niños y Adolescentes en México. Secretaria de Salud. México: Junio, 2011.
7. Freycon F, Trombert---Paviot B, Casagrande L, Bertrand Y, Plantaz D, Marec---Bérard P: Trends in treatment---related deaths (TRDs) in childhood cancer and leukemia over time: a follow---up of patients included in the Childhood Cancer Registry of the Rhône---Alpes region in France (ARCERRA). *Pediatr Blood Cancer* 2008, 50:1213---1220.

8. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M: A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Br J Haematol* 1997, 99:580---588.
9. Paganini H, Santolaya ME, Álvarez M, Araña MJ, Arteaga R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev. chil. infectol.* 2011 ; 28(Suppl 1): 10---38.
10. Phillips RS, Lehrnbecher T, Alexander S, Sung L. Updates systemic review and meta---analysis of the performance of risk prediction rules in children and Young people with febrile neutropenia. *PLoS ONE* 7(5): e38300. *Dol:* 10,13701.
11. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, calandra T, et.al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34 (6):730–51.
12. Hakim, H., Flynn P, Kumar D. Risk prediction in Pediatric Cancer Patients With Fever and Neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29: 53–59
13. Petrilli A, Altruda CF, Pires PC. Oral gatifloxacin in the outpatient treatment of children with cancer fever and neutropenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:682–686.
14. Santaolaya ME, Rabagliati R. Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005; 22 (Supl 2): S79.

15. Duncan C, Chisholm JC, Freeman S, Riley U, Sharland M, Pritchard---Jones K: A prospective study of admissions for febrile neutropenia in secondary paediatric units in South East England. *Pediatr Blood Cancer* 2007, 49:678--- 681.
16. Royston P, Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y: Prognosis and prognostic research: developing a prognostic model. *BMJ* 2009, 338:b604.
17. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KGM: Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ* 2009, 338:b605.
18. Phillips B, Selwood K, Lane SM, Skinner R, Gibson F, Chisholm JC: Variation in policies for the management of febrile neutropenia in United Kingdom Children's Cancer Study Group centres. *Arch Dis Child* 2007, 92:495---498.
19. Boragina M, Patel H: Management of febrile neutropenia in pediatric oncology patients: a Canadian survey. *Pediatr Blood Cancer* 2007, 48:521--- 526.
20. Poele EM, Tissing JE. Risk assessment in fever and neutropenia in children with cancer: What did we learn?. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009; 72: 45--55.
21. Lüthi F, Leibundgut K, Niggli FK, Nadal D, Aebi C, Bodmer N, Amman R. Serious medical complications in children with cancer and fever in chemotherapy---induced neutropenia: Results of the prospective multicenter SPOG 2003 FN Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59:90---95.
22. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker, A, Cofré J, Enríquez N, Zubieta M. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. *Clinical infectious diseases*. 2002. 35(6), 678---683.

23. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000. 18: 1012–1019.
24. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002. 24: 38–42
25. Rondinelli PIP, Ribeiro KCB, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy--- induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006, 28: 665–670.
26. Ammann RA, Hirt A, Luthy AR, Aebi C. Identification of children presenting with fever in chemotherapy---induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Medical & Pediatric Oncology*. 2003, 41: 436–443.
27. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy---induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol* 2010, 28: 2008– 2014.
28. Delebarre M, Dubos F, Macher E, Garnier N, Mazingue F. Identifying high--- risk patients for severe infection in children with chemotherapy--- induced febrile neutropenia: A new decision rule. *Pediatr Blood Cancer*. 2010, 55: 823.
29. Badiei Z, Khalesi M, Alami MH, Kianifar HR, Banihashem A. Risk factors associated with life---threatening infections in children with febrile neutropenia: a data mining approach. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011, 33: e9– e12.

30. Phillips RS, Sutton AJ, Riley RD, Chisholm JC, Picton SV, Stewart LA.: Predicting infectious complications in neutropenic children and young people with cancer (IPD protocol). *Systematic Reviews* 2012 1:8.
31. Demaret P, Pettersen G, Hubert P, Teira P, Emeriaud G. The critically-ill pediatric hemato-oncology patient: epidemiology, management, and strategy of transfer to the pediatric intensive unit. *Annals of Intensive Care*. 2012. 2:14,
32. Fiser TG, West NK, Bush AJ, Sillos EM, Schmidt JE, Tamburro RF. Outcome of severe sepsis in oncology patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:5316.
33. Verena A, Mendes A, Sapolnik R, Mendoca N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(2Suppl):S54-63
34. Aledo A, Heller G, Leigh R, Gardner S, Dunkel I, McKay S., et.al. Septocemia and septic shock in pediatric patients: 140 consecutive cases on a pediatric Hematology-Oncology service. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998. 20 (3). 215-21
35. Instituto Nacional de Pediatría. Dirección de planeación. Agenda estadística 2012. México, D.F. Secretaría de Salud. 2012.
36. Lalami Y, Paesmans M, Muanza F, Barette M, Plehiers B, Dubreucq L, et.al. Can we predict the duration of chemotherapy-induced neutropenia in febril neutropenic patients, focusing on regimen-specific risk factors? A retrospective analysis. *Annals of oncology*. 2006; 17: 507-514.
37. Blay JY, Chauvin F, Le Cesne B . Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as risk factor for febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996;14: 636-643.

38. Cobo D, Daza P. Signos vitales en pediatría. *Revista Gastrohup* 2011, 13 (1): S58-S70
39. Klastersky J, Paesmans M, Aoun M, et al. Clinical research in febrile neutropenia in cancer patients: past achievements and perspectives for the future. *World J Clin Infect Dis* 2016, August 25; 6(3): 37-60.
40. Gurlinka S, B Nalini, Kini P, Aroor Sh, Mundkur S. Factors Associated with Adverse Outcome in Pediatric Febrile Neutropenia: Results from a Tertiary Care Hospital. *Int J Pediatr* 2017; 5(12): 6447-55
41. Orudjev E, Lange B. Evolving concepts of febrile neutropenia in children with cancer. *Med Pediatr oncol* 2002;39:77-85.
42. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000; 18(16):3038–51
43. Alam MM, Fadoo Z. Febrile neutropenia in pediatric cancer patients: Experience from a tertiary health care facility of Pakistan, *Pediatric Infectious Disease*. 2014.
44. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz k, Ávila-Agüero I. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. *Rev Chilena infectol* 2018;35 (1): 62-71.
45. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann R, Beauchemin M, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2082-94.

Anexo 1: Formato de hoja de recolección de datos

Número de evento : _____

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FACTORES DE RIESGO PARA COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN NIÑOS CON EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

Datos socio-demográficos

Edad: _____ años _____ meses Género: Masculino () Femenino ()

Diagnóstico oncológico: _____

Neoplasia hematológica () Tumor sólido ()

Estadio: _____

Fecha de diagnóstico oncológico: _____

Fase del tratamiento: _____

Fecha de inicio del último esquema de quimioterapia: _____

Fecha de valoración en urgencias: _____

Cumple criterios para diagnóstico de neutropenia y fiebre: Si () No ()

Días desde el inicio de la quimioterapia y la valoración de urgencias: _____

Ultimo esquema de quimioterapia utilizado:

	Medicamento	Dosis total	Fecha de aplicación
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			

Grado de intensidad de quimioterapia: 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ()

Número de evento _____

Uso de factor estimulante de colonias de granulocitos profiláctico: Si () No ()

Presencia de catéter venoso central: Si () No ()

Valoración clínica inicial

Signos vitales	Valor obtenido	Rangos para la edad	..
Frecuencia cardiaca	.		..
Frecuencia respiratoria
Presión arterial sistólica			
Presión arterial diastólica	.		..
Temperatura máxima
Saturación de oxígeno	.		..

Datos patológicos positivos a la exploración física:

Presencia de infección clínicamente demostrable: Si () No ()

Sitio: _____

Valoración bioquímica y microbiológica al ingreso

Biometría hemática al ingreso:

Hb	Hto	Leucocitos totales	Neutrófilos totales	Monocitos totales	Plaquetas	PCR

Número de evento _____

Cultivos al ingreso

Sitio de cultivo	Fecha y hora de toma	Asilamiento	Germen aislado
Hemocultivo periférico			
Hemocultivo central			
Urocultivo			
Otro: _____			
Otro: _____			

Tratamiento antibiótico utilizado:

Antibiótico	Dosis	Fecha y hora de inicio

Se inicio factor estimulante de colonias de granulocitos: Si () No ()

Seguimiento

Día	Nuevos hallazgos clínicos	Hb/hto	Leucocitos	NT	LT	Ptl	PCR
1							
2							
3							
4							
5							

6							
7							
8							
9							
10							
Otros							

Fecha de egreso: _____

Días de estancia hospitalaria: _____

Causa del egreso: Mejoría () Defunción ()

Complicaciones infecciosas

Complicación infecciosa	Si	No	Día de estancia hospitalaria
Infección clínicamente documentada			
Infección microbiológicamente documentada			
Manejo en terapia intensiva			
Aporte de oxígeno suplementario			
Administración de cargas rápidas			
Administración de aminas vasoactivas			
Muerte			

Nombre de quien recaba los datos: _____

Numero de evento : _____

Anexo 2: Consentimiento informado



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
División de estudios de posgrado
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias
Médicas, Odontológicas y de la Salud
Instituto Nacional de Pediatría



CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO: FACTORES DE RIESGO CLÍNICOS Y PARACLÍNICOS PARA COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN NIÑOS CON EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA .

Se invita a su hijo(a) a participar en un estudio de investigación. Es necesario que su hijo(a) decida si participará o no en el estudio. Lea cuidadosamente este formato y pregunte al médico del estudio cualquier duda al respecto.

¿Para qué se efectúa este estudio?

En este estudio se busca conocer las características de los pacientes, tanto de la revisión como resultados de laboratorio que se relacionan con complicaciones infecciosas que presentan los niños que reciben quimioterapia.

¿En que consiste el estudio?

En utilizar los datos que se consignan en el expediente clínico, sobre la revisión que hacen los médicos y enfermeras de su hijo, así como los resultados de los estudios de laboratorio que se le toman a su ingreso y durante su hospitalización

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

Todos los niños(as) menores de 18 años, que tengan diagnóstico de cáncer y son tratados con quimioterapia en el Instituto Nacional de Pediatría, que acudan a urgencias por un evento de neutropenia y fiebre.

¿Qué se le pedirá a mi hijo(a) que haga?

Su hijo(a) solo aceptara que utilicemos los resultados de la revisión que hacen sus médicos y de los estudios de laboratorio.

Insurgentes Sur No. 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 04530, México, D.F.

1/3

Tel. (55) 1084-0900 Ext. 1883 | Fax (55) 1084-3887 www.pediatría.gob.mx



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
División de estudios de posgrado
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias
Médicas, Odontológicas y de la Salud
Instituto Nacional de Pediatría



¿Quién sufragará los gastos del estudio?

Los niños con cáncer menores de 18 años atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría están afiliados al Seguro Popular, que contempla los gastos de complicaciones relacionadas con la quimioterapia.

¿Qué efectos indeseables pueden pasarle a mi hijo(a) al participar en el estudio?

No hay ningún efecto indeseable, ya que la finalidad del estudio es solo obtener los datos del paciente y esto no interferirá con la evolución de la enfermedad, ni con la atención.

¿A quien debo de llamar en caso de tener preguntas?

Dr. Daniel Ortiz Morales al teléfono 044-55-32-24-01—10; Dra. Martha Zapata Tarrés, al teléfono 10840912 (investigadores) y Dra. Matilde Ruiz García Presidente del Comité de Ética Teléfono 10840900 ext. 1581 en caso de que tenga dudas sobre los derechos del participante.

¿Puede mi hijo(a) negarse a participar en este estudio?

La participación en este estudio es voluntaria, y puede negarse a participar en él desde un inicio o en el momento que lo desee, y no perderá ninguno de los derechos que actualmente tiene como paciente del Instituto y de la atención de sus médicos.

¿Quiénes van a tener información de los datos de mi hijo(a)?

Los datos sólo los conocerán los investigadores del estudio y el personal de salud relacionado con el tratamiento del paciente. Los datos son confidenciales y que la publicación que se genere de éstos, no van incluir el nombre del paciente.

¿Qué se va a hacer con las muestras de sangre que se obtendrán de mi hijo(a)?

Las muestras de sangre serán procesadas por el laboratorio clínico del Instituto Nacional de Pediatría, y serán desechadas conforme a las prácticas de desechos biológicos estandarizadas.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
División de estudios de posgrado
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias
Médicas, Odontológicas y de la Salud
Instituto Nacional de Pediatría



He leído y entendido el presente consentimiento. Mis preguntas han sido contestadas y acepto que mi hijo participe en este estudio.

Nombre del niño (o del participante) Fecha

Nombre y firma del Padre, o Tutor Fecha

Nombre y firma de la madre o tutor Fecha

Nombre y firma de la persona que conduce
la revisión del Consentimiento Fecha

Nombre y firma de Testigo Relación con el participante Fecha

Nombre y firma de Testigo Relación con el participante Fecha

Insurgentes Sur No. 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 04530, México, D.F.

3/3

Tel. (55) 1084-0900 Ext. 1883 | Fax (55) 1084-3887 www.pediatria.gob.mx

Anexo 3: Asentimiento informado



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
División de estudios de posgrado
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias
Médicas, Odontológicas y de la Salud
Instituto Nacional de Pediatría



ASENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO: FACTORES DE RIESGO CLÍNICOS Y PARACLÍNICOS PARA COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN NIÑOS CON EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA .

Te invitamos a participar en un estudio de investigación. Aunque tus papas no han dado permiso de que participes, es importante que tú también aceptes participar.

En este estudio queremos reconocer las características de los pacientes y los resultados de los estudios de sangre que se asocian con infecciones graves que presentan los niños que reciben quimioterapia como tú.

¿En que consiste el estudio?

Vamos a revisar tu expediente para conocer los resultados de la revisión que te hacen tus doctores y los resultados de estudios de sangre para analizarlos.

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

Todos los niños y niñas que estén en tratamiento con quimioterapia, y tengan fiebre y disminuidas sus defensas (neutropenia).

¿Qué se te pedirá hacer?

Solo que aceptes que utilicemos los resultados de la revisión que hacen tus médicos y de los estudios de sangre.

¿Qué efectos indeseables puedo tener al participar en el estudio?

No hay ningún efecto indeseable y este estudio no interferirá con la evolución de tu enfermedad, ni con los procedimientos que tengan que hacer tus doctores.

¿A quien debo de llamar en caso de tener preguntas?

Dr. Daniel Ortiz Morales al teléfono 044-55-32-24-01-10; Dra. Martha Zapata Tarrés, al teléfono 10840912 (investigadores) y Dra. Matilde Ruiz García Presidente del Comité de

Insurgentes Sur No. 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 04530, México, D.F.

1/2

Tel. (55) 1084-0900 Ext. 1883 | Fax (55) 1084-3887 www.pediatria.gob.mx



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
División de estudios de posgrado
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias
Médicas, Odontológicas y de la Salud
Instituto Nacional de Pediatría



Ética Teléfono 10840900 ext. 1581 en caso de que tenga dudas sobre tus derechos como participante.

¿Puedo negarme a participar en este estudio?

Si. La participación en este estudio es voluntaria, y puedes negarte a participar en él desde un inicio o en el momento que quieras, y no perderás ninguno de los derechos que actualmente tienes como paciente del Instituto y de la atención de sus médicos.

¿Quiénes van a tener información de mis datos?

Los datos sólo los conocerán los investigadores del estudio y los doctores que te estén atendiendo.

Acepto participar en el estudio de investigación.

Nombre del niño (o del participante)

Fecha

Insurgentes Sur No. 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 04530, México, D.F.

2/2

Tel. (55) 1084-0900 Ext. 1883 | Fax (55) 1084-3887 www.pediatría.gob.mx

