



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“Experiencia de 3 años en el tratamiento y desenlaces clínicos de pacientes con
cáncer y neutropenia febril en el Instituto Nacional de Pediatría”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA:
DRA. TANIA MARÍA VARGAS VAZQUEZ**

**TUTOR:
DRA. L. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL**

**ASESORES METODOLÓGICOS:
DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**



CIUDAD DE MEXICO.

2022



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.

**“Experiencia de 3 años en el tratamiento y desenlaces clínicos de pacientes con
cáncer y neutropenia febril en el Instituto Nacional de Pediatría”**
TITULO DE LA TESIS



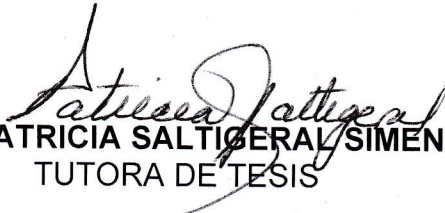
DRA. L. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN INFECTOLOGIA



DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



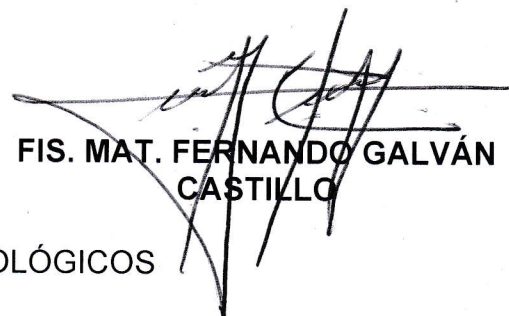
DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. L. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL
TUTORA DE TESIS



**DRA. PATRICIA CRAVIOTO
QUINTANA**



**FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN
CASTILLO**

ASESORES METODOLÓGICOS

INDICE

GLOSARIO DE TÉRMINOS

1. Agradecimientos.....	1
2. Marco teórico y antecedentes.....	2
3. Planteamiento del problema.....	11
4. Justificación.....	12
5. Preguntas de investigación.....	12
6. Hipótesis.....	12
7. Objetivos.....	12
8. Material y métodos.....	13
9. Recursos materiales y humanos.....	14
10. Cálculo del tamaño de la muestra.....	14
11. Análisis estadístico.....	14
12. Aspectos éticos.....	14
13. Resultados.....	14
14. Discusión.....	19
15. Conclusiones.....	20
16. Bibliografía.....	21
17. Anexos.....	23

GLOSARIO DE TÉRMINOS

BHC	Biometría hemática completa
CENSIA	Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia
CI	Complicaciones infecciosas
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
IFI	Infección fúngica invasiva
IMD	Infección microbiológicamente definida
IL-6	Interleucina seis
IL-8	Interleucina ocho
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LMA	Leucemia mieloide aguda
MSG	Mycoses Study Group
NF	Neutropenia febril
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PCR <i>Aspergillus</i>	Reacción en cadena de polimerasa para <i>Aspergillus</i>
PCR	Proteína C-Reactiva
RAM	Recuento absoluto de monocitos
RAN	Recuento absoluto de neutrófilos
RDC	Reglas de decisión clínica
TAC	Tomografía axial computarizada
TMP-SMX	Trimetoprim-Sulfametoxazol
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

1. Agradecimientos

A mi madre, por ser el más grande ejemplo de trabajo, resiliencia, dignidad y superación constante. A mi hermana, por invitarme a abrazar mis emociones y sacarme de mi zona de confort cuando mis pensamientos amenazan con agobiarme. A mis “abys”, cuyo cariño y confianza inquebrantables me mantienen en este camino a veces lleno de obstáculos. A Cyntia, Mary, Rafa, Vane y Yolotl que me han dado uno de los regalos más bonitos, su amistad. A mis maestros, por empujarme a siempre buscar ser mejor en todos los aspectos. A mis pacientes, cuyas sonrisas hacen que todo este caminar valga la pena.

2. Marco teórico y antecedentes

2.1 Epidemiología del cáncer infantil

La incidencia del cáncer continúa en aumento tanto en países industrializados como en aquellos en vías del desarrollo. Actualmente, las predicciones en cuanto al aumento en el diagnóstico de casos para todas las edades llegan aproximadamente a los 21.6 millones/año para 2030.¹ Es por esto por lo que los distintos organismos internacionales han establecido programas de control. En nuestro país, desde 2005 se forma el Consejo Nacional para la Prevención y el Tratamiento del Cáncer en la Infancia y Adolescencia como órgano consultivo asociado al Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CENSIA).^{1,2}

En el momento actual, la incidencia de cáncer en la población pediátrica (0-18 años) se ha convertido en un problema de salud pública siendo la segunda causa de muerte en el grupo de 4 a 15 años precedido únicamente por accidentes a pesar de representar únicamente el 5% de todas las neoplasias. Se ha encontrado un incremento exponencial probablemente secundario a que otros padecimientos como las enfermedades infectocontagiosas en este grupo de edad han ido en descenso, permitiendo que la población infantil alcance la edad de mayor prevalencia de cáncer que se reconoce a partir del segundo año de vida.² De manera particular, se estima que alrededor del mundo se diagnostican 175,000 casos nuevos de cáncer cada año en menores de 15 años y de ellos, se considera que menos del 40% son diagnosticados o tratados oportunamente.³

Los tipos de cáncer más comunes en la edad pediátrica a nivel mundial son: leucemia linfoblástica aguda (26%), tumores de sistema nervioso central (21%), neuroblastoma (7%) y linfoma no-Hodgkin (6%).³ Un estudio realizado por Rivera-Luna y colaboradores en el cual analizaron un registro total de 14,178 pacientes tratados por el antes llamado Seguro Popular de 2007 a 2012 encontró una similitud a lo reportado en la literatura internacional con 49.8% de los casos correspondiendo a leucemia (la más común la aguda linfoblástica). En el segundo lugar a nivel nacional se encontraron los linfomas con el 9.9% de los casos y en tercer lugar los tumores de sistema nervioso central con 9.4% de los casos. Se estimó una incidencia de cáncer infantil de 173.4 casos/1,000,000/año sin embargo podría tratarse de una cifra a la baja dado que el estudio no incorporó a aquellos pacientes acreedores a algún régimen de seguridad social.^{4,5} A su vez, encontraron que la tasa de mortalidad para el año 2012 a nivel nacional fue de 5.3/100,000 habitantes con un pico característico para los pacientes de 5 a 9 años (4.7/100,000 habitantes).² La supervivencia global para todos los tipos de cáncer a nivel nacional se encontró en 68% para 26 de los estados incluyendo la Ciudad de México.^{2,5}

En el último boletín de CENSIA en 2015 se reportó una incidencia de 12.9 casos por 100,000 habitantes en población no derechohabiente con un 5% de mortalidad general. En el mismo reporte se detallan las causas de muerte para todos los grupos de edad encontrando en segundo lugar con 13% a las causas infecciosas tras la progresión de la enfermedad que representa al 34% de los casos.⁵ Finalmente, en 2020, en el

Reporte Global de Cáncer en México por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se detallan 4,870 casos de los cuales, 1,363 correspondieron a leucemia aguda linfoblástica (LLA) en población pediátrica.⁴

La supervivencia en niños con cáncer ha ido en aumento a pesar de que aún se mantiene por debajo del promedio internacional en nuestro país. A nivel mundial se reporta un aumento progresivo en la última década para las tres neoplasias más comunes en pediatría en el rango de más del 90%.³ En 2018, se publicaron en la revista Lancet los resultados del estudio CONCORD-3 que recopilaba las tendencias globales de supervivencia en cáncer durante el periodo 2000-2014 en el que México participó por primera vez. En dicho estudio se notificó una supervivencia a 5 años para tumores de SNC <40% y para LLA <60%.^{1,5} Este aumento en desenlaces favorables ha sido gradual y se ha mantenido a través de los años debido a distintas causas. Se plantean mejorías en el acceso a los servicios de salud, mejores programas de detección, métodos diagnósticos y nuevos tratamientos.³

2.2 Complicaciones agudas del tratamiento antineoplásico

Con las nuevas modalidades de terapia que incrementan la intensidad de inmunosupresión incrementa la proporción de complicaciones infecciosas (CI) de estos pacientes a pesar de la equivalente mejora en las terapias de soporte. Un estudio retrospectivo realizado por Inaba y colaboradores en 2017 en la Universidad de Memphis que analizó 409 casos de pacientes con LLA que presentaron 2, 420 episodios de CI reportó que la más frecuente fue la neutropenia febril con un 45% del total.⁶ En los niños con diagnóstico de LLA, las infecciones ocurren en aproximadamente 25% de los ciclos de quimioterapia y en más del 80% de aquellos pacientes que reciben tratamiento para leucemia mieloide aguda (LMA).^{6,7} Para los tumores sólidos, los episodios infecciosos particularmente asociados a neutropenia ocurren en 10-50% de los casos.⁸ La mortalidad atribuible a infecciones durante el tratamiento antineoplásico oscila entre el 1 y 6% dependiendo de las distintas series. Además de la morbilidad y mortalidad asociadas a complicaciones infecciosas, los ciclos de quimioterapia y radioterapia con frecuencia deben suspenderse lo que redundará en la limitación de posibilidades de supervivencia de los pacientes.⁶⁻⁸

En estos pacientes, tanto la enfermedad de base como los fármacos antineoplásicos causan un trastorno complejo del sistema inmune al interrumpir de manera intrínseca todos los procesos de su funcionamiento normal. Sin embargo, se sabe hasta ahora que el mayor factor de riesgo para las infecciones bacterianas graves es la presencia de un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) por debajo de 500 células/ml. Por otro lado, cuando la neutropenia se vuelve persistente (generalmente más allá de los 7-10 días) se introduce el riesgo de la presencia de infecciones fúngicas invasivas. Se ha tratado de dilucidar si el grado de neutropenia o el tiempo tienen algún impacto en los desenlaces de dichos pacientes sin encontrar asociaciones estadísticamente significativas ya que se encontró que el uso rutinario de factores estimulantes de colonias de granulocitos no tuvo impacto en la mortalidad de los pacientes. Lo que parece claro es que si el RAN presenta mejoría en el transcurso de una CI establecida los pacientes tienen mejores desenlaces.^{7,9}

Además de la neutropenia como factor de riesgo principal, estos pacientes frecuentemente reciben tratamiento con corticosteroides los cuales pueden causar defectos funcionales en los fagocitos. Tras la administración de ciclofosfamida o análogos de purinas se puede afectar a la células T causando déficit en la inmunidad celular y humoral. Además, tanto los corticosteroides como el metotrexate pueden interferir con la síntesis de inmunoglobulinas. Finalmente, las lesiones de la piel o de las mucosas aumentan el riesgo de presentar complicaciones infecciosas de grado variable.^{6,7,9}

Al tomar en cuenta dichas alteraciones en conjunto, parece sencillo tratar de orientar hacia qué patógenos se encuentran mayormente susceptibles los pacientes afectos de cáncer. En la Tabla 1 se muestran los patógenos más frecuentes de acuerdo con el tipo de alteración inmunológica.

Tabla 1. Susceptibilidad a patógenos según la alteración inmunitaria. (Modificado de [7])

Defecto en	Fagocitos	Células B	Células T	Células NK	Piel/Mucosas
Bacterias					
<i>Staphylococcus</i> spp.	+				+
<i>Streptococcus</i> spp.	+	+			+
<i>E. coli</i>	+				
<i>Klebsiella</i> spp.	+				
<i>Enterobacter</i> spp.	+				
<i>Serratia</i> spp,	+				
<i>P. aeruginosa</i>	+				
<i>Salmonella</i> spp.		+			
Virus					
VHS			+	+	
VVZ			+		
CMV			+	+	
VEB			+		
Adenovirus			+		
Influenza virus			+		
Hongos					
<i>Candida</i> spp.	+		+	+	
<i>Aspergillus</i> spp.	+		+	+	

Por otro lado, las características inherentes a estos pacientes redundan en una mayor y más prolongada exposición a tratamientos antimicrobianos de amplio espectro además de fármacos antineoplásicos que afectan las barreras mucosas de los pacientes. Sin duda, esta condición se ha estudiado en función de su capacidad de afectar la composición de la microbiota gastrointestinal de manera importante. Es por ello por lo que se ha estudiado dicha composición durante el tratamiento de múltiples tipos de cáncer y sus complicaciones infecciosas. Se ha encontrado que las muestras de pacientes que no cursan con CI durante el curso del tratamiento por la patología

oncológica tienen una mayor densidad relativa de *Bacteroidetes* mientras que las muestras de los pacientes que sí cursaron con CI tienen una mayor densidad de *Proteobacteria*. Este último aumento en la densidad de *Proteobacteria* ha sido relacionado en algunos estudios como factor predictivo de neutropenia febril.^{6,7,10}

2.3 Neutropenia febril

Desde 1966, Bodey y colaboradores publicaron un estudio en el cual se determinó por primera vez que la presencia de fiebre en un paciente con RAN <500 cel/ml puede ser la primera y única manifestación de una infección potencialmente letal. Esta premisa continúa vigente, toda vez que la quimioterapia citotóxica aún se considera la base de la mayoría de los protocolos de tratamiento.¹¹ Como la complicación infecciosa más frecuente, la neutropenia febril (NF) constituye una emergencia infectológica.^{11,12} Así mismo, es la causa de consulta más común entre niños con cáncer y está altamente relacionada con la hospitalización de estos.¹³

De acuerdo con las estimaciones, un paciente con LLA recibe aproximadamente dos años de quimioterapia durante los cuales presentará alrededor de seis episodios de neutropenia febril y en general >80% de estos pacientes presentará al menos un episodio en más de un ciclo de quimioterapia. Por otro lado, para los tumores sólidos se estima un 10-50%.^{8,12,14}

Típicamente, el manejo de estos pacientes requiere hospitalización para vigilancia del estado clínico, sin embargo, se sabe que la adopción de dichas medidas sin la racionalización de riesgos somete a los sistemas de salud a incremento en los costos además de que proporciona riesgo al paciente de adquirir una infección asociada a los cuidados de la salud o de la emergencia de resistencias antimicrobianas que para el 2030 se estima sea una de las principales causas de muerte en el mundo.^{11,13} Un estudio retrospectivo realizado en 2012 en Estados Unidos por Tai y colaboradores encontró que anualmente se hospitalizaban >60,000 personas y que >4,000 fallecían por fiebre y neutropenia en aquel país. Se calculó una tasa de mortalidad que oscila entre el 2-21% lo cual concuerda con la literatura internacional y más específicamente para América Latina.¹¹⁻¹³ En particular, para el año 2012, se reportaron 16,589 hospitalizaciones por neutropenia asociada a quimioterapia en pacientes pediátricos las cuales correspondieron al 22.7% de todas las hospitalizaciones por cáncer y representaron el 27.2% de los costos totales de hospitalización relacionados a cáncer. En dichos pacientes, la estancia hospitalaria fue 0.7 días más prolongada que en aquellos hospitalizados por otro motivo distinto de neutropenia.¹³

Para propósitos del presente trabajo, se plantean las siguientes definiciones utilizadas en las guías internacionales de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de dichos pacientes:

Neutropenia: RAN <500 céls/mm³ o <1,000 céls/mm³ cuando se espera un descenso a <500 céls/mm³ en las siguientes 24-48 h. ^{8,12}

Fiebre: Determinación única de temperatura axilar $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ o dos determinaciones $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sostenidas por al menos una hora.^{8,12}

2.4 Microbiología de la neutropenia febril

En esta población de pacientes, las infecciones bacterianas son la complicación infecciosa más frecuente y usualmente se presentan al inicio del cuadro. Aproximadamente 15-25% de los pacientes con NF presenta bacteriemia y en un porcentaje similar se documentarán infecciones bacterianas localizadas. Las infecciones fúngicas son un evento tardío en el curso de la NF y suelen ocurrir en el contexto de neutropenia profunda y prolongada durante al menos 10 días y con persistencia de fiebre >72 horas.^{8,11,12,14}

Durante la década de los 70's y 80's se reconocía que la mayoría de las infecciones (~80%) eran atribuibles a la microbiota del paciente por lo que predominaban los aislamientos de bacilos Gram negativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. De manera subsecuente, se observó un descenso en la frecuencia de Gram negativos y un viraje hacia el predominio de Gram positivos que presentan una frecuencia de 45-70% dependiendo de la serie reportada en particular refiriéndose a especies como *Staphylococcus coagulasa* negativos, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* del grupo viridans probablemente explicados por la mayor utilización de dispositivos vasculares.^{12,15,16}

Por otro lado, uno de los nuevos retos identificados para los especialistas en enfermedades infecciosas ha sido la emergencia de patógenos habituales, pero con un perfil de sensibilidad antimicrobiana distinto. En este rubro se encuentran los *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, *Enterococcus* resistentes a vancomicina, así como bacilos Gram negativos multidrogosresistentes. La mayoría de las guías recomiendan establecer un sistema de vigilancia epidemiológica para la aparición de dichos microorganismos en los centros que atienden a pacientes con cáncer y NF.¹²

2.5 Estratificación del riesgo

Históricamente, el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de NF implica la hospitalización del paciente para administración de antibioticoterapia de amplio espectro dado el riesgo de infecciones graves rápidamente progresivas que pueden no presentar todos los datos clínicos característicos de una infección de esta índole.^{12,14} Sin embargo, tomando en cuenta que en dos tercios o más de los pacientes no se identifica una infección significativa, esta estrategia probablemente es excesiva.¹⁷

La decisión de tratamiento recae en la correcta estratificación del riesgo de que estos pacientes presenten una complicación infecciosa grave partiendo de lo que se conoce acerca de la prevalencia de estas y los factores de riesgo inherentes por tipo de patología y tratamiento específicos. Para ello, se han desarrollado diversas escalas y modelos matemáticos predictivos de CI. La desventaja que tiene la población pediátrica es su heterogeneidad puesto que no todos los pacientes con NF tienen la misma probabilidad de presentar CI aún en presencia de los mismos factores de riesgo. De

ahí, que los esfuerzos para diseñar una regla de decisión clínica (RDC) que sea aplicable para una población general pueden resultar en disminución de costos, mejor utilización de recursos y mejor calidad en la atención médica.¹⁷⁻²⁰

En 2012, Philips y colaboradores (grupo PICNICC) realizaron un metaanálisis con base en el modelo de Datos Individuales de Pacientes que buscaba incorporar estudios de pacientes cuyos datos individuales podrían usarse para predecir dichas CI en pacientes de 12 países europeos. Como base, utilizaron la RDC propuesta por Santolaya y colaboradores en 2001 para población latinoamericana (Chile) la cual mostró una buena aplicabilidad específicamente cuando la definición de CI grave era un poco menos estricta con un poder predictivo del 13% para los episodios de bajo riesgo y 72% de alto riesgo. Sin embargo, muestra poca aplicabilidad para Europa y Norteamérica.¹⁷

De manera inicial, el modelo incorporó las siguientes variables:¹⁷

- Diagnóstico de base
- Edad
- Tiempo desde la última quimioterapia
- Temperatura máxima
- Estado clínico
- Hospitalización vs manejo externo
- Conteo de leucocitos
- Proteína C-reactiva (PCR)
- Niveles de interleucina 6 (IL-6)

Posterior a su creación, se desarrollaron diversos estudios que buscaron validar este modelo en diversas poblaciones encontrando que el modelo PICNICC tuvo un mal rendimiento para la predicción de infecciones definidas microbiológicamente (IDM) como desenlace primario. La razón principal para este bajo rendimiento del modelo se hipotetiza puede ser la heterogeneidad de poblaciones, la presencia de otros factores relacionados con las decisiones terapéuticas y finalmente la subjetividad que existe para evaluar el estado clínico de cada paciente.¹⁸⁻²¹

Otra población que frecuentemente enfrenta problemas diagnósticos y terapéuticos en cáncer son los adolescentes. Estos pacientes tienen características fisiológicas, psicológicas y sociales que difieren tanto de la población adulta como de la población pediátrica. Sin embargo, a pesar de que se conoce esta particularidad, al respecto de su tratamiento, con frecuencia se exponen a quimioterapia intensiva con mayores efectos adversos. Además, se ha reconocido como un grupo de edad con mayor riesgo de fallecimiento.²²

En 2016, Phillips y colaboradores se dieron a la tarea de evaluar la validez de distintas RDC previamente propuestas que habían tenido intentos de validación en niños y adultos, pero no en adolescentes. Todas mostraron resultados heterogéneos siendo ya sea muy sensibles, pero poco específicas (RDC Alexander) o poco sensibles y moderadamente específicas (RDC Amman). De este estudio se concluyó que esta

población puede experimentar mejores desenlaces cuando se consideran bajo las RDC pensadas para población pediátricas.²²

En la actualidad, para población latinoamericana, se utilizan los criterios de estratificación propuestos por Santolaya y colaboradores en el Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Estos criterios obedecen al análisis hecho en 2001 que encontró cinco variables que de manera independiente se asociaron a un riesgo mayor de presentar una Infección Bacteriana Invasiva los cuales son: PCR >90 mg/L, hipotensión arterial, recaída de leucemia, plaquetas <50,000 céls/mm³ y <7 días tras haber terminado un ciclo de quimioterapia con sensibilidad del 92%, especificidad 76%, VPP 82%, VPN 90%. En ese grupo, se identificó un subgrupo de pacientes que se encontraban en mayor riesgo de desarrollar sepsis siendo la edad mayor de 12 años, PCR >90 mg/L e interleucina 8 (IL-8) los principales factores. Así, se recopilan los factores de alto riesgo en la tabla 2.¹²

Tabla 2. Factores de alto riesgo de infección bacteriana invasora, sepsis y/o mortalidad en niños con cáncer, neutropenia y fiebre

Edad mayor de 12 años
Diagnóstico: leucemia, enfermedad en inducción/recaída/segunda neoplasia
Tiempo entre el inicio y la última quimioterapia < 7 días
Neutropenia esperada >7 días
Temperatura ≥39°C
Datos clínicos de sepsis
Involucro respiratorio/intestinal
Comorbilidad asociada
RAN ≤ 100 céls/mm ³
RAM ≤ 100 céls/mm ³
Plaquetas ≤ 50,000 céls/mm ³
PCR ≥ 90 mg/L
IL-8 >300 pg/ml
Bacteriemia

Al tratarse de un padecimiento agudo, los pacientes con NF presentan mayor proporción de ingresos a través del servicio de urgencias de cada centro que atiende pacientes con cáncer. Esto hace patente la necesidad de que los médicos de primer contacto tengan un elevado índice de sospecha de las potenciales complicaciones, pero también de las guías y modelos de estratificación de riesgo.²³ Un estudio publicado en 2016 por Baugh y colaboradores analizó los expedientes clínicos de todos los pacientes con NF que ingresaron por el departamento de urgencias de su institución entre enero 2010 a diciembre 2014 encontrando 173 pacientes de los cuales se clasificaron 44 (25%) como de bajo riesgo mientras que 129 (75%) de alto riesgo. En cuanto a la concordancia entre el manejo administrado y el propuesto por las guías internacionales se encontró que fue discordante en 43 (98%) de los pacientes que se clasificaron como NF de bajo riesgo y en 9 (7%) de aquellos de alto riesgo. Del total de casos 'discordantes', el 83% de ellos se trataron de casos de bajo riesgo que recibieron tratamiento más agresivo del recomendado.^{24,25}

Todo lo anterior se encuentra encaminado a racionalizar el abordaje, diagnóstico y sobre todo el tratamiento de los pacientes con dichas patologías ya que los estudios demuestran que, a pesar de contar con recomendaciones claras para el manejo de los episodios de bajo riesgo, rara vez se aplican en la práctica clínica diaria por diversos motivos a pesar de que los eventos adversos e infecciones microbiológicamente definidas (IMD) se diagnostican en una minoría de pacientes.²⁶

2.6 Abordaje

El abordaje diagnóstico de los pacientes con NF debe ser escalonado y anclado en la toma de una historia clínica completa que incluya datos acerca de la neoplasia de base, la fase de tratamiento quimioterapéutico, el último ciclo recibido y medicamentos.²⁵ Todo esto debe acompañarse de un examen físico completo que en aproximadamente 50% de los casos es suficiente para realizar el diagnóstico de un foco infeccioso.^{8,12,25}

Posteriormente y de acuerdo con los hallazgos en la exploración física se solicitará el estudio por laboratorio iniciando con una biometría hemática completa (BHC) con la cual se pueden evaluar parámetros predictores de infección como el RAN, RAM y conteo de plaquetas. Es importante tomar en cuenta que los controles deben solicitarse al inicio y posteriormente cada 24-48 horas salvo en los casos en los que se catalogue como un episodio de NF de bajo riesgo, momento en el cual se deberán solicitar cada 24 horas para evaluación continua del paciente. Además de eso, como estudio de aproximación al diagnóstico microbiológico se encuentra indicada la toma de un set de hemocultivos de dos punciones periféricas con el volumen adecuado de acuerdo con el peso del paciente y de todos los lúmenes de los dispositivos que se encuentren presentes.^{8,12}

Otro estudio que sirve para la estratificación de riesgo y el seguimiento de la respuesta a tratamiento es la PCR. Esta aumenta normalmente tras la octava hora desde el inicio del insulto infeccioso alcanzando su pico máximo a las 24-48 horas. Por otro lado, la procalcitonina y determinación de citocinas son marcadores sensibles en la predicción de sepsis en pediatría y permiten la rápida detección de una infección precoz. Sin embargo, su uso puede estar limitado por disponibilidad y costos.¹²

Finalmente, el resto de los estudios de aproximación al diagnóstico microbiológico (examen general de orina, urocultivo, cultivos de sitios estériles, radiografía de tórax) deberán realizarse de acuerdo con la presentación clínica de cada paciente.^{12,25,26}

2.7 Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con NF recae en una correcta estratificación de riesgo puesto que, hasta ahora, tanto en pacientes adultos como pediátricos, el estándar de oro en el manejo implica la administración de antibioticoterapia de amplio espectro.²⁵

Pacientes de alto riesgo

Se recomienda el inicio de un antibiótico beta-lactámico con acción antipseudomónica en monoterapia como una cefalosporina de cuarta generación (cefepime) o un carbapenémico (meropenem). Actualmente, la mayoría de las guías reconocen que el añadir ceftazidima (cefalosporina de tercera generación antipseudomónica) se ha asociado frecuentemente con desenlaces desfavorables o aumento en la mortalidad. La combinación con otros agentes con actividad contra Gram negativos, en particular aminoglucósidos, no suele recomendarse de manera rutinaria ya que no ha demostrado superioridad en estudios controlados y su uso está reservado para casos en los que se sospecha una infección por patógenos resistentes.¹²

Si bien es cierto que ya se discutió el cambio epidemiológico hacia el predominio de infecciones por estafilococos coagulasa negativos, el tratamiento empírico de los pacientes con NF tiene como objetivo primordial la cobertura de todos los patógenos que, por su mayor virulencia, pueden causar sepsis y con ello la muerte. Típicamente los coagulasa negativos están poco relacionados con estos desenlaces al tratarse primordialmente de patógenos de baja virulencia. Por ello, la adición de un glucopéptido a la antibioticoterapia empírica tiene indicaciones precisas que se recopilan en la tabla 3.^{8,12,25}

Tabla 3. Indicaciones de vancomicina en NF

Sospecha de infección asociada a catéter venoso central
Infección de piel y tejidos blandos en lugares en donde la prevalencia de MRSA sea >15%
Infección osteoarticular
Infección en los últimos 3 meses por <i>S. pneumoniae</i> resistente a cefalosporinas
Sepsis o bacteriemia por cocáceas Gram positivas comprobada
Inestabilidad hemodinámica

Pacientes de bajo riesgo

Para el manejo particular de estos pacientes, la mayoría de las guías de manejo y estudios en cuanto a su seguridad indican que el uso de terapia vía oral y en un contexto de paciente ambulatorio es segura y eficaz en el tratamiento toda vez que se cuente con la infraestructura necesaria para dar un seguimiento estrecho en caso de mala evolución clínica. El esquema más ampliamente recomendado involucra el uso de una penicilina semisintética en combinación con un inhibidor de beta-lactamasas (amoxicilina-ácido clavulánico) además de una fluoroquinolona (ciprofloxacino).^{12,24-26}

Sin embargo, es de suma importancia recalcar que la mayoría de los estudios apoya la utilización de este régimen tras la observación por lo menos durante 24 horas en un entorno hospitalario durante el cual se realizarán controles de biometría hemática puesto que las complicaciones graves se han encontrado en el grupo de pacientes que cuentan con RAN <1,000 cél/mm³ pero que durante la hospitalización desciende a <500 cél/mm³.⁹ En caso de que el paciente no presente una evolución adecuada y persista febril, la indicación es hospitalización subsecuente par recibir antibioticoterapia

intravenosa de amplio espectro y un estudio adecuado acerca de las posibles causas de la fiebre.¹²

Por otro lado, no existen estudios en población pediátrica que hablen acerca de la duración óptima de la antibioticoterapia empírica en dichos pacientes. Se sabe que en el 30% de aquellos en quienes sí se documenta una infección microbiológicamente definida se pueden indicar los días de tratamiento estándar para cada una de las infecciones focales que presenten.^{12,25,26} Sin embargo, en la mayoría de los pacientes se lleva a cabo la práctica de continuar los antibióticos de amplio espectro hasta que el RAN se recupere a >500 cél/mm³. Kroll y colaboradores publicaron en 2015 un estudio retrospectivo en población adulta en donde se comprobó que la práctica de desescalar el tratamiento a profilaxis con levofloxacino era segura en pacientes quienes hubieran recibido el tiempo adecuado de tratamiento de acuerdo a la infección que se hubiera documentado o en aquellos en quienes no se encontraban signos y síntomas de infección y que contaran con marcadores de inflamación en descenso a pesar de que la cifra de neutrófilos permaneciera por debajo de 500 cél/mm³.²⁷ Esta se considera un área de oportunidad para el estudio de la población pediátrica.

3. Planteamiento del problema

En la actualidad, la incidencia y prevalencia del cáncer a nivel mundial se han convertido en un problema de salud pública ya que las tendencias globales estiman un aumento en la detección de casos al año de hasta 21.6 millones para 2030. Particularmente, para el cáncer infantil, en el que se estiman aproximadamente 175,000 casos nuevos al año, ha habido cambios en la epidemiología por el surgimiento de terapias dirigidas que han permitido observar un aumento en la sobrevida a cinco años de la mayoría de las neoplasias, sobre todo en leucemia linfoblástica aguda que es la más común en este grupo de edad.

Con la mejor sobrevida y terapias antineoplásicas intensivas hay un aumento en el riesgo de complicaciones infecciosas que, de acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), son la principal causa de muerte después de la progresión de la enfermedad en la edad pediátrica. El factor de riesgo más importante para dichas complicaciones es un RAN menor a 500 células/ml el cual es el efecto adverso más comúnmente asociado a los nuevos regímenes de quimioterapia. De ahí que la neutropenia febril se considere una complicación importante en estos pacientes considerando que únicamente en el 30% de todos los episodios se logra un aislamiento microbiológico que confirme dicha infección.

Hasta ahora, se han desarrollado algoritmos basados en modelos de riesgo que indican que en la mayoría de estos pacientes se debe implementar una terapéutica antimicrobiana de amplio espectro e intravenosa. En el momento actual, las actualizaciones de dichos consensos se realizaron en 2010 para Norteamérica y en 2011 para Latinoamérica. A nivel mundial, existen estudios que analizan los desenlaces clínicos de las guías de práctica clínica que han desarrollado dichos modelos sin embargo no existen estudios en nuestra población. Es importante realizar un análisis

de la aplicabilidad de dichos criterios en niños mexicanos dada la gran carga de enfermedad que representa la neutropenia febril en nuestro medio.

4. Justificación

La incidencia y prevalencia del cáncer infantil en nuestro país en las últimas décadas ha presentado un aumento gradual y progresivo que lo han colocado como un reto para la salud pública. Con terapias más intensas y dirigidas disponibles que cada vez mejoran la sobrevida a largo plazo de los pacientes con el aumento concomitante de las complicaciones infecciosas que pueden ocurrir a lo largo del tratamiento. La mortalidad de dichas complicaciones oscila entre el 1 y 6% y son motivo de estudio que ameritan un equipo multidisciplinario para su diagnóstico y tratamiento.

Hasta el momento, no existen estudios que analicen el efecto de la aplicación de algoritmos de diagnóstico y tratamiento en nuestra población. Es importante contar con esos datos para poder proponer cambios en las conductas de prescripción de antimicrobianos en esas poblaciones y optimizar los recursos que hasta ahora se han utilizado.

5. Preguntas de investigación

En pacientes con cáncer y neutropenia febril en el Instituto Nacional de Pediatría,

1. ¿El tratamiento antimicrobiano instaurado a nivel institucional los conduce a mejoría clínica?
2. ¿El tratamiento antimicrobiano instaurado a nivel institucional concuerda con el tratamiento antimicrobiano sugerido por las guías internacionales?
3. ¿El tratamiento antimicrobiano instaurado a nivel institucional les condiciona retraso en el tratamiento antineoplásico?
4. ¿El tratamiento antimicrobiano instaurado a nivel institucional se ajusta de acuerdo con los resultados de laboratorio?

6. Hipótesis

1. El 90% de los pacientes con cáncer y neutropenia febril mejoran clínicamente con el tratamiento antimicrobiano instaurado a nivel institucional.
2. El manejo antimicrobiano en los pacientes con cáncer y neutropenia febril condiciona retraso en el tratamiento oncológico en el 30% de los casos.
3. El tratamiento antimicrobiano en los pacientes con cáncer y neutropenia febril que se instaura concuerda con las guías internacionales en un 70%

7. Objetivos

General

Realizar y analizar el seguimiento del manejo antimicrobiano de los pacientes con cáncer que presentan neutropenia febril en el Instituto Nacional de Pediatría con la finalidad de contar con información acerca de los desenlaces infecciosos, neoplásicos y las estrategias de control de antimicrobianos.

Específicos

1. Describir las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con cáncer y neutropenia febril.
2. Describir la comorbilidad de los pacientes con cáncer y neutropenia febril.
3. Caracterizar los esquemas terapéuticos antimicrobianos en los pacientes con cáncer y neutropenia febril.
4. Describir los agentes infecciosos (virales, bacterianos, fúngicos) asociados a los episodios de neutropenia febril en pacientes con cáncer.
5. Describir los resultados de la vigilancia epidemiológica de los microorganismos aislados y sus patrones de sensibilidad.
6. Cuantificar la proporción de pacientes que reciben estratificación de riesgo y tratamiento acorde al recomendado por el estándar de manejo para Latinoamérica.
7. Realizar un análisis de sobrevida para cuantificar los tiempos en la aplicación de quimioterapia después de los eventos de neutropenia febril en pacientes con cáncer.

8. Material y métodos

a) **Diseño de estudio:** se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico

b) Universo de estudio

a. **Población objetivo:** Expedientes de los pacientes menores a 18 años, de cualquier sexo, con diagnóstico de cualquier tipo de cáncer y neutropenia febril.

b. Población elegible

i. **Criterio de inclusión:** Expedientes de los pacientes menores a 18 años, de cualquier sexo, con diagnóstico de cualquier tipo de cáncer y neutropenia febril que incluyan información acerca de:

1. Tipo de cáncer, estadio, protocolo de quimioterapia
2. Esquema antimicrobiano, dosis y tiempo
3. Biometría hemática, reactantes de fase aguda, aislamientos microbiológicos

ii. **Criterios de exclusión:** Expedientes de los pacientes menores a 18 años, de cualquier sexo, con diagnóstico de cualquier tipo de cáncer que no incluyan la información acerca del 80% de las variables determinadas.

c. **Criterios de eliminación:** Expedientes de los pacientes menores a 18 años, de cualquier sexo, con diagnóstico de cualquier tipo de cáncer que hayan perdido seguimiento durante el tratamiento de su enfermedad de base.

c) Variables para investigar

Ver Anexo 1

9. Recursos materiales y humanos

Para la realización de este estudio se utilizó un equipo de cómputo para revisar y consignar los datos de los expedientes clínicos de pacientes que cumplan con los criterios de selección previamente descritos. Además, se utilizó el programa SPSS versión 25 para el análisis de dichos datos. Por otro lado, los recursos humanos necesarios para la realización del mismo incluyeron únicamente al médico residente que propuso el presente trabajo.

10. Cálculo del tamaño de la muestra

El universo incluyó un total de 400 pacientes diagnosticados con neutropenia inducida por quimioterapia de enero 2015 a diciembre 2018, cumpliendo los criterios de inclusión propuestos para el estudio 49 pacientes con diagnóstico de cáncer y neutropenia febril.

11. Análisis estadístico

Se recopilaron los datos a través de una base de datos en Excel acerca de las características clínicas de los pacientes con neutropenia febril atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría y sus desenlaces infecciosos y neoplásicos en el periodo comprendido en el estudio.

Posteriormente dicha base se exportó al paquete estadístico SPSS versión 25 a través del cual se realizó el análisis descriptivo mediante frecuencias para las variables categóricas (sexo, tipo de cáncer, estratificación del riesgo) para caracterizar a esta población y las variables cuantitativas se reportaron usando media como medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión.

El análisis de sobrevida se realizó utilizando el método de Kaplan-Meier tomando como evento clave el retraso en la aplicación de quimioterapias de manera retardada secundario a un evento de neutropenia febril según el tipo de cáncer y régimen de quimioterapia.

12. Aspectos éticos

Debido a que se trató de un estudio retrospectivo que involucró la revisión de expedientes y no se dieron a conocer datos personales de los participante, es por ello, que cumplió con las consideraciones éticas propuestas por el comité de ética de nuestra institución.

13. Resultados

Se revisaron un total de 173 expedientes de pacientes con diagnóstico de neutropenia inducida por quimioterapia, de los cuales 67 cumplieron con el criterio de neutropenia febril, 18 de ellos tenían un diagnóstico distinto de cáncer y sólo 49 reunieron los criterios de inclusión de este estudio. Se presentaron en total 120 eventos de neutropenia febril; 1 paciente presentó 9 eventos (2.04%), 1 presentó 6 (2.04%), 4 presentaron 5 (8.16%), 3 presentaron 4 (6.12%), 10 presentaron 3 (20.41%), 13 presentaron 2 (26.53%) y 17 presentaron 1 (34.69%).

Del total de la muestra incluida, 20 (40.8%) pacientes son del sexo masculino y 29 (59.2%) del sexo femenino. La edad promedio de la madre al diagnóstico de cáncer fue de 32.2 ± 8.16 años y 9 (18.4%) de ellas tenían nivel de escolaridad de primaria incompleta, 6 (12.2%) primaria completa, 16 (32.7%), nivel de secundaria, 10 (20.4%) habían cursado nivel de bachillerato y 8 (16.3%) completaron estudios de licenciatura. La edad paterna al diagnóstico del cáncer fue de 35.8 ± 9.1 años y 7 (14.3%) de ellos tenían nivel de escolaridad de primaria incompleta, 6 (12.2%) primaria completa, 15 (30.6%), nivel de secundaria, 9 (18.4%) habían cursado nivel de bachillerato y 4 (8.2%) completaron estudios de licenciatura y de 8 (16.3%) se desconoce. En cuanto al lugar de procedencia de los pacientes, 14 (28.6%) pacientes eran originarios de la Ciudad de México, 16 (32.7%) del Estado de México, 6 (12.2%) del Estado de Puebla, 4 (8.2%) del Estado de Guerrero, 1 (6.1%) paciente del Estado de Guanajuato y Veracruz respectivamente, 2 (4.1%) del Estado de Hidalgo y 1 (2%) del Estado de Oaxaca.

Para describir las características clínicas se agrupó a la población de estudio por tipo de cáncer, encontrando que 23 (46.9%) pacientes presentaron Leucemia. De ellos, 19 (38.8%) presentaron LLA con una media de edad al diagnóstico de 6.1 ± 3.9 años; 9 (47.3%) fueron del sexo masculino y 10 (52.6%) del femenino. Además, 4 (21%) casos tenían LLA de riesgo habitual y 15 (78%) de alto riesgo. Por otro lado, 4 pacientes (8.2%) presentaron LMA, todos de alto riesgo y donde el promedio de edad fue de 4.2 años que variaron desde menores de 1 hasta 12 años; 3 pacientes (75%) fueron del sexo masculino y 1 (25%) del femenino. Dos pacientes (4.1%) presentaron linfoma linfoblástico en estadio IV, ambos del sexo masculino, que tenían 2 y 8 años respectivamente. Para linfoma difuso de células grandes B (DLCLB por sus siglas en inglés) se encontraron 2 (4.1%) pacientes, 1 del sexo femenino menor de 1 año con estadio IV y 1 masculino de 2 años de edad con enfermedad en estadio II. El linfoma de Burkitt se presentó en 1 (2%) paciente del sexo femenino con 12 años y enfermedad en estadio III. Una (2%) paciente del sexo femenino menor de 1 año presentó tumor de Wilms en estadio I. Con neuroblastoma se presentaron 3 (6.1%) pacientes, 2 del sexo femenino y 1 masculino con una edad promedio de 6.3 ± 4.04 años, todos en estadio IV. Un solo (2%) paciente del sexo femenino de 2 años presentó ganglioneuroblastoma en estadio IV. Rabdomiosarcoma presentaron 3 (6.1%) pacientes, 2 del sexo femenino y 1 masculino con un promedio de edad de 8.3 ± 8.08 años, todos en estadio IV. Sarcoma sinovial en estadio III presentó 1 (2%) paciente del sexo femenino con 10. Para osteosarcoma se presentaron 3 (6.1%) pacientes, todas del sexo femenino con edad promedio de 12.6 ± 2.89 años, dos de los casos con tumor no metastásico y uno metastásico. Hablando de los tumores de SNC, encontramos meningioma papilar de grupo clínico 3 en 1 (2%) paciente del sexo masculino menor de 1 año y Glioma grado IV, 1 (2%) paciente femenino de 5 años. Con retinoblastoma se presentaron 4 (8.2%) pacientes, todos con E4 de los cuales 3 fueron del sexo femenino y 1 masculino con promedio de edad de 1 ± 0.82 años. Un paciente (2%) masculino menor de un año presentó meduloblastoma de alto riesgo y 2 (4.1%) pacientes se diagnosticaron con ependimoma grado III, ambos del sexo femenino de 2 y 4 años de edad respectivamente.

Se analizaron todas las determinaciones repetidas que permitieron conocer las características paraclínicas de los pacientes con cáncer y neutropenia febril (RAN, RAM y PCR) de las cuales, las de mayor frecuencia correspondieron a los eventos en pacientes con LLA que se recopilan en las tablas de resultados del anexo 2. Para los eventos en los que se utilizó un régimen de quimioterapia altamente aplasante, el promedio de RAN inicial fue de 381 células/mm³ con un mínimo de 100 células/mm³ y máximo de 1000 células/mm³; en este grupo de pacientes destacó que sólo uno de ellos ameritó la toma de 12 biometrías hemáticas y que en promedio la neutropenia se resolvió en la séptima determinación. Para los pacientes que recibieron quimioterapia moderadamente aplasante el promedio de RAN inicial fue de 386 células/mm³ y se encontró que al momento de finalizar el tratamiento aún no se había normalizado (1300 células/mm³). Finalmente, aquellos pacientes que recibieron quimioterapia poco aplasante presentaron un promedio de 100 células/mm³ al inicio del evento y la cuenta celular se recuperó alrededor de la undécima determinación. Además, por el tipo de neoplasia analizada se analizó a un paciente que no había recibido tratamiento antineoplásico, sin embargo, al tratarse de una patología de base con origen en la médula ósea que le confiere un defecto intrínseco en la maduración de las distintas líneas celulares; presentó un RAN de 500 células/mm³ desde el inicio de la enfermedad. **(Ver Anexo 2. Tablas de resultados. Tabla 4)**

Como indicador de recuperación medular, se analizó el RAM, el cual tuvo una media de 108 células/mm³ al diagnóstico con un mínimo de 0 células/mm³ y máximo de 600 células/mm³ en los pacientes con quimioterapia altamente aplasante. No fue posible establecer relaciones causales entre el comportamiento que exhibió la recuperación de dicha línea celular. Por otro lado, para los casos que recibieron quimioterapia moderadamente aplasante se reportó un promedio de 186 células/mm³ al momento del diagnóstico y tampoco fue posible establecer que asociaciones, por ejemplo, con la administración de FEC-G el cual no siempre se reportó para cada evento en los expedientes clínicos. Finalmente, para los eventos posteriores a un curso de quimioterapia poco aplasante se encontró una media de 167 células/mm³ con un mínimo de 100 células/mm³ y un máximo de 300 células/mm³ exhibiendo recuperación en torno a la tercera determinación. **(Ver anexo 2. Tablas de resultados. Tabla 2)**

Para el RAP se encontró que los pacientes con quimioterapia altamente aplasante tuvieron un promedio de 100,000 plaquetas al inicio del cuadro con un mínimo de 5000 plaquetas y un máximo de 450,000 plaquetas. En ellos, la cifra normal se recuperó en torno a la cuarta determinación. En contraste, los pacientes que recibieron quimioterapia moderadamente aplasante presentaron un promedio de 161,286 plaquetas al diagnóstico y 49,000 plaquetas para aquellos que recibieron quimioterapia poco aplasante. **(Ver Anexo 2. Tablas de resultados. Tabla 3)**

Como marcador de respuesta inflamatoria se determinó el nivel de proteína C reactiva (PCR) en sangre. Para los eventos tratados con quimioterapia altamente aplasante se reportó una media de 7.5 mg/dL al inicio del episodio con descenso paulatino sin llegar a la normalización en el total de determinaciones que se realizaron. Para aquellos con quimioterapia moderadamente aplasante se encontró un comportamiento distinto con

una media al diagnóstico de 5.7 mg/dL que incrementó hasta 12.6 mg/dL para normalizarse en torno a la sexta determinación. Finalmente, para los pacientes con quimioterapia poco aplasante se encontró una media al diagnóstico de 8.8 mg/dL normalizándose en torno a la tercera determinación y un posterior incremento de hasta 13.8 mg/dL. **(Ver Anexo 2. Tablas de resultados. Tabla 4)**

En los 120 episodios de neutropenia febril que presentaron los pacientes se tomaron en total 113 hemocultivos al ingreso. En 103 (85%) de ellos no hubo aislamiento microbiológico y en los que se tuvo aislamiento se describen a continuación los microorganismos aislados, así como sus patrones de sensibilidad. Se encontraron 5 aislamientos de bacilos Gram negativos. En particular, 2 (1.7%) aislamientos de *E. coli*; ambas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE); 2 (1.7%) aislamientos de *K. pneumoniae* pansensibles; y 1 (0.8%) aislamiento de *P. aeruginosa* pansensible. Para los Gram positivos se encontró en 2 (1.7%) hemocultivos el crecimiento de *S. epidemidis* sensibles a vancomicina, un (1.7%) *S. mitis* pansensible y en 1 (1.7%) aislamiento de *S. pneumoniae* sensible a penicilin. Se reportó 1 (1.7%) aislamiento polimicrobiano reportando coinfección con *E.coli* y *K. pneumoniae* ambas resistentes a trimetoprim/sulfametoxazol. Con esto, se obtuvo un porcentaje de aislamiento general en hemocultivos del 15%. **(Ver Anexo 3. Gráficos de resultados, Gráfico 1)**

El resto de los estudios de aproximación al diagnóstico microbiológico se realizó de acuerdo con la clínica del paciente. Se tomaron un total de 21 urocultivos y se aisló *K. pneumoniae* resistente a fluoroquinolonas y trimetoprim/sulfametoxazol sólo en uno de ellos. Además, se tomó un examen directo para búsqueda de estructuras micóticas en mucosa oral que reportó pseudohifas y posterior crecimiento de *C. albicans*. Por otro lado, se realizó panel de PCR multiplex para virus respiratorios en 4 pacientes los que se reportó Bocavirus, Parainfluenza 3, Rhinovirus y SARS-CoV-2 sin reportar coinfecciones en este rubro. Finalmente, se tomó panel de PCR multiplex gastrointestinal en dos instancias en las que se reportó la presencia de *Clostridioides difficile*.

Del total de eventos de neutropenia febril se reportó que 60 (51%) no presentó comorbilidad asociada al tratamiento oncológico, en 29 (25%) se reportaron comorbilidades neurológicas, en 3 (11%) endocrinológicas, en 7 (6%) nefrológicas, 4 en (3%) psiquiátricas, en 2 (2%) cardiológicas, en 2 (2%) dermatológicas y sólo en 3 eventos se presentó una segunda comorbilidad en 1 de tipo ginecológica y en 3 neurológicas. **(Ver Anexo 3. Gráficos de resultados. Gráfico 2)**

En relación con los esquemas antimicrobianos indicados por categorización de riesgo de IBI de acuerdo a la guía de Santolaya y tipo de cáncer, en el caso de las LLA se presentaron un total de 47 (39.2%) eventos de neutropenia febril de los cuales 14 (29.8%) fueron de bajo riesgo y recibieron como antibiótico inicial amoxicilina con ácido clavulánico 1, ceftriaxona 10 y cefepime 3; de los 33 (70.2%) clasificados como de alto riesgo recibieron ceftriaxona 5 y cefepime 28. De los pacientes con LMA, se reportaron

11 (9.2%) eventos, de los cuales 1 (9.1%) fue de bajo riesgo y recibió ceftriaxona y 10 (90.9%) de alto riesgo que recibieron cefepime 8 y ceftriaxona 2

En los casos de linfoma linfoblástico se presentaron 9 (7.5%) eventos, de los cuales 3 fueron de bajo riesgo (33.3%) y todos recibieron cefepime mientras que 6 (66.7%) fueron de alto riesgo y a todos se les indicó cefepime. Para los casos de tumor abdominal (tumor de Wilms y neuroblastoma) se presentaron en total 6 (5%) eventos, clasificados como de bajo riesgo 2 (33.3%) que recibieron ceftriaxona 1 y cefepime 1; se clasificaron como de alto riesgo 4 (66.7%) a los que se les administró cefepime a 2, ceftriaxona a 1 y vancomicina a 1. Para los pacientes con sarcoma de partes blandas (rabdiosarcoma y sarcoma sinovial) se reportaron un total de 8 (6.7%) eventos de los cuales se clasificó como de bajo riesgo 1 (12.5%) evento al que se le indicó cefepime y 7 (87.5%) de alto riesgo de los cuales recibieron cefepime 5 y ceftriaxona 2. Para los casos de tumores óseos (osteosarcoma) se presentaron 14 (11.7%) eventos, de los cuales 1 (7.1%) fue de bajo riesgo y recibió ceftriaxona y 13 (92.9%) de alto riesgo, de éstos se les indicó cefepime a 9 y ceftriaxona a 4. Al analizar los casos de tumores de sistema nervioso central (meningioma, glioma de tallo, retinoblastoma, ganglioneuroblastoma, ependimoma y meduloblastoma) se encontraron en total 18 (15%) eventos, uno de los cuales se clasificó como de bajo riesgo (5.6%) y recibió cefepime mientras que diecisiete se clasificaron como de alto riesgo (94.4%) quienes recibieron cefepime en doce ocasiones y ceftriaxona en dos. En los pacientes con linfoma no Hodgkin (DLBCL, linfoma de Burkitt) se reportaron un total de 7 (5.8%) eventos de los cuales se clasificaron como de bajo riesgo 4 (57.1%) de los cuales se les indicó ceftriaxona a 2 y cefepime a 2 mientras que se clasificaron a 3 (42.9%) como de alto riesgo y todos ellos recibieron cefepime.

(Ver Anexo 2. Tablas de resultados. Tabla 5)

Se analizaron las intervenciones terapéuticas anti-infecciosas realizadas de acuerdo a la evolución clínica del paciente por evento, consistentes en: desescalamiento, suspensión, continuación, escalamiento y dirigido a aislamiento, en la Tabla 6 del Anexo 2 se observan las distintas combinaciones de intervención terapéutica y esquemas antimicrobianos utilizados para cada evento de neutropenia febril en los pacientes con LLA que es la enfermedad oncológica más frecuente en pediatría. En ella destaca que solamente en un evento se pudo dirigir la terapia de acuerdo con aislamiento microbiológico. Por otro lado, en un evento se realizaron hasta 6 intervenciones que resultaron en la administración de seis antimicrobianos ampliando el espectro paulatinamente sin obtener aislamiento microbiológico.

En cuatro eventos fue posible el desescalamiento antimicrobiano puesto que en 3 de ellos se realizó modificación de la vía intravenosa a la vía oral y en uno se suspendió la terapéutica con carbapenémico para continuar con una cefalosporina de cuarta generación, teniendo que realizar escalamiento terapéutico en los 43 restantes. **(Ver Anexo 2. Tablas de resultados. Tabla 6)**

De un total de 120 indicaciones de antimicrobiano inicial, 82 (68.3%) estuvieron a cargo del especialista en enfermedades infecciosas mientras que 38 (31.7%) las indicó otro especialista de la rama pediátrica. Se evaluó el apego a los criterios del consenso de la

SLIPE, reportándose un 75.8% de apego contra 24.2% de no apego. Para el tratamiento antimicrobiano inicial se encontró una duración máxima fue de 22 días en el caso de vancomicina y 19 días para cefepime. **(Ver Anexo 3. Gráficos de resultados. Gráfico 3)**

Con la finalidad de cuantificar el retardo en la aplicación de quimioterapia tras un evento de neutropenia febril en pacientes con cáncer se llevó a cabo un análisis de sobrevivencia con el método de Kaplan-Meier, para el cual se definió el evento de retraso cuando sobrepasó los 6 días. Al realizarlo se encontró que a partir del séptimo día se podía esperar un retraso en el 43% de los eventos de neutropenia febril mientras que, entre el séptimo y el octavo día, como se puede observar en el gráfico, se puede esperar un retraso hasta en el 48% de los eventos. Para el noveno día el porcentaje aumentó hasta un 50% y para el décimo día a 61%. Para el día catorce el porcentaje es de 72% hasta finalmente del 93% para el día veintiuno. **(Ver Anexo 3. Gráficos de resultados. Gráfico 4)**

En relación con la primera hipótesis planteada se propuso que el 90% de los pacientes durante los eventos de neutropenia febril mejorarían clínicamente con el tratamiento antimicrobiano instaurado. Sin embargo, los hallazgos del análisis mostraron que 78.3% mejoraron clínicamente, 20% presentó deterioro clínico y 2 (1.7%) de los eventos resultaron en defunción. Por lo tanto, se rechaza esta hipótesis. En cuanto a la segunda hipótesis planteada, se postuló que el manejo antimicrobiano en los pacientes con neutropenia febril condiciona retraso en el tratamiento oncológico en el 30% de los eventos. Los resultados de este estudio mostraron que hubo un retraso en el tratamiento oncológico en el 31.7% de los eventos, por lo tanto, la evidencia experimental permite aceptar la hipótesis planteada.

14. Discusión

Los resultados del presente estudio muestran por primera vez la caracterización de los eventos y el seguimiento longitudinal del comportamiento del manejo antimicrobiano de los pacientes con cáncer y neutropenia febril en México. En cuanto a los desenlaces del tratamiento antimicrobiano, mientras en el consenso de SLIPE se determina únicamente la presencia de sepsis grave o muerte, en este estudio se analizó mejoría, deterioro clínico y muerte, presentándose para un desenlace fatal el 1.7% similar al reportado por Tai en Estados Unidos, en contraste con el reportado por Santolaya en Chile de 4%.^{12,13}

A nivel mundial, la LLA se reporta como el cáncer más frecuente en la edad pediátrica lo cual también ocurrió en este estudio encontrando una frecuencia de 38.8%. Por otro lado, los tumores de sistema nervioso central son la segunda causa de neoplasia en niños; y el estudio realizado encontró con 10.8% de frecuencia este tipo de neoplasias también en segundo lugar. Estos dos datos se encuentran acordes a los reportes de Rivera Luna y cols. en México y el Estudio CONCORD-3 en donde también participa México.^{1,2}

Entre los resultados de las estrategias de control de antimicrobianos resalta que el 68.3% de éstos es indicado por el experto en enfermedades infecciosas, ya sea un médico adscrito al servicio de infectología o un médico residente de esta especialidad versus el 31.7% que fue indicado por otro especialista de la rama pediátrica sin entrenamiento en enfermedades infecciosas. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado en los estudios de Jansma y Baugh que encuentran que el manejo que se instaure por los especialistas no entrenados en enfermedades infecciosas es discordante con las guías internacionales ya que se sobreestima el riesgo de presentar IBI y utilizan antimicrobianos que deberían estar reservados para los eventos de alto riesgo, favoreciendo así la emergencia de resistencias a los antimicrobianos.^{23,24}

Por otro lado, resulta de especial importancia resaltar que el presente estudio reportó que el 100% de las estrategias de escalamiento de los antimicrobianos fue llevado a cabo por el especialista en enfermedades infecciosas y al revisar la literatura únicamente se encontró un estudio por Kroll de desescalamiento en población adulta.²⁷ En este estudio, a pesar de que no todas las prescripciones de los antimicrobianos están a cargo del experto, se presentó un apego a la guía de SLIPE del 75.8%.

En relación con las infecciones microbiológicamente definidas, la literatura reporta un índice de aislamiento del 30% mientras que en este estudio hubo recuperación microbiológica en 15% de las muestras de hemocultivos tomadas. Por otro lado, como lo indica el consenso internacional el resto de los estudios de aproximación al diagnóstico microbiológico se tomaron en función de los síntomas de paciente y es por eso que se encontraron infecciones virales respiratorias y fúngicas mucocutáneas como lo sugiere Santolaya, Lehrnbecher y Ammann.^{12,16,25,26}

Si bien es cierto que la neutropenia es el evento adverso más común de la utilización de quimioterápicos debe tomarse en cuenta que no es el único y no existen estudios que describan las otras comorbilidades y su potencial efecto en el comportamiento de la neutropenia febril.

Finalmente, para poder cuantificar el retraso en el tiempo de aplicación de quimioterapia después de los eventos de neutropenia febril en los pacientes con cáncer, el análisis de supervivencia mostró que después del séptimo día hubo un incremento progresivo en el porcentaje esperado de retraso en la aplicación del siguiente ciclo de quimioterapia para cada evento. Este análisis permite contar con información trascendente para el pronóstico vital del paciente pediátrico con cáncer.

15. Conclusiones

Por primera vez se realizó un este estudio de seguimiento longitudinal que permitió evaluar la evolución y desenlace de los eventos de los pacientes estratificados en función de una guía de decisión clínica propuesta para población Latinoamericana.

Este estudio resalta la importancia de establecer un programa de optimización de antimicrobianos dirigido por el especialista en enfermedades infecciosas en población pediátrica mismo que impactará de manera directa en la utilización de recursos en

salud y sobre todo en la disminución en las resistencias bacterianas que ha sido declarada por la OMS como una de las primeras diez amenazas para la salud pública global.

Los resultados de este estudio realzan la necesidad de la colaboración que debe existir entre los especialistas involucrados en la atención del cáncer infantil puesto que las causas infecciosas también incurrir en el retraso del tratamiento antineoplásico que hasta ahora se infiere, impacta en la evolución del paciente por lo que es importante contar con este tipo de estudios.

Se propone la realización de diseños de tipo prospectivo y longitudinal para el seguimiento de la evolución clínica de los pacientes pediátricos con cáncer en el país ya que se trata de una de las principales causas de demanda de atención hospitalaria en población pediátrica.

16. Bibliografía

1. Allemani C, Matsuda T, di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1023–75.
2. Rivera-Luna R, Cárdenas Cardós R, Olaya-Vargas A, Shalkow-Klincovstein J, Pérez-García M, Pérez-González OA, et al. El niño de población abierta con cáncer en México. Consideraciones epidemiológicas. *Anales Médicos*. 2015;60(2):91–7.
3. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2014 Mar;64(2):83–103.
4. WHO. Mexico. Cancer Country Profile 2020. 2020.
5. SSA, CENSIA. Epidemiología del cáncer en menores de 18 años. México 2015. 2016;10–1.
6. Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard SC, Hayden RT, Go M, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Annals of Oncology*. 2017 Feb 1;28(2):386–92.
7. Lehrnbecher T, Laws HJ. Infektionen in der pädiatrischen hämatologie und onkologie. Vol. 217, *Klinische Padiatrie*. 2005.
8. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Vol. 52, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2011.
9. Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA, Bartlett AH, Petty LA, Schwartz T, et al. Association between depth of neutropenia and clinical outcomes in febrile pediatric cancer and/or patients undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *Pediatric Infectious Disease Journal*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 628–33.

10. Nearing JT, Connors J, Whitehouse S, van Limbergen J, Macdonald T, Kulkarni K, et al. Infectious Complications Are Associated With Alterations in the Gut Microbiome in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2019;9:28.
11. Pizzo PA. Management of patients with fever and neutropenia through the arc of time. Vol. 170, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2019. p. 389–97.
12. Santolaya ME, Paganini H, Alvarez M, Araña-Rosáinz M de J, Arteaga-Bonilla R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con Cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Revista Chilena de Infectología* . 2011;28(1):10–38.
13. Tai E, Guy GP, Dunbar A, Richardson L. Cost of Cancer-Related Neutropenia or Fever Hospitalizations, United States, 2012. *Journal of Oncology Practice*. 2017 Jun;13(6):e552–61.
14. Virizuela JA, Carratalà J, Aguado JM, Vicente D, Salavert M, Ruiz M, et al. Management of infection and febrile neutropenia in patients with solid cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 2016 Jun 1;18(6):557–70.
15. Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA, Elmuti L, Bhagat PH, Bartlett AH. Pediatric Febrile Neutropenia: Change in Etiology of Bacteremia, Empiric Choice of Therapy and Clinical Outcomes [Internet]. 2020. Available from: www.jpho-online.com
16. Agyeman P, Kontny U, Nadal D, Leibundgut K, Niggli F, Simon A, et al. A prospective multicenter study of microbiologically defined infections in pediatric cancer patients with fever and neutropenia: Swiss pediatric oncology group 2003 fever and neutropenia study. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(9):E219–25.
17. Phillips RS, Sutton AJ, Riley RD, Chisholm JC, Picton S v., Stewart LA. Predicting infectious complications in neutropenic children and young people with cancer (IPD protocol). *Systematic Reviews*. 2012 Feb 9;1(1).
18. Ojha RP, Asdahl PH, Steyerberg EW, Schroeder H. Predicting bacterial infections among pediatric cancer patients with febrile neutropenia: External validation of the PICNICC model. *Pediatric Blood and Cancer*. 2018 Apr 1;65(4).
19. Haeusler GM, Thursky KA, Mechinaud F, Babl FE, de Abreu Lourenco R, Slavin MA, et al. Predicting Infectious Complications in Children with Cancer: An external validation study. *British Journal of Cancer*. 2017 Jul 11;117(2):171–8.
20. Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, Knapp KM, Li C, Okuma J, et al. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2010;29(1):53–9.
21. Phillips B, Morgan JE, Haeusler GM, Riley RD. Individual participant data validation of the PICNICC prediction model for febrile neutropenia. *Archives of Disease in Childhood*. 2020 May 1;105(5):439–45.
22. Phillips RS, Stewart LA, Bhuller K, Sung L, Ammann RA, Tissing WJE, et al. Risk stratification in febrile neutropenic episodes in adolescent/young adult patients with cancer. *European Journal of Cancer*. 2016 Sep 1;64:101–6.
23. Jansma B, Vakkalanka P, Talan DA, Negaard B, Faine BA. Guideline adherence for the management of emergency department patients with febrile neutropenia

- and no infection source: Is there room for improvement? *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2020 Sep 1;26(6):1382–9.
24. Baugh CW, Wang TJ, Caterino JM, Baker ON, Brooks GA, Reust AC, et al. Emergency Department Management of Patients With Febrile Neutropenia: Guideline Concordant or Overly Aggressive? *Academic Emergency Medicine*. 2017 Jan 1;24(1):83–91.
 25. Lehrnbecher T. Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. Vol. 31, *Current Opinion in Pediatrics*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 35–40.
 26. Ammann RA, Tissing WJE, Phillips B. Rationalizing the approach to children with fever in neutropenia. Vol. 25, *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2012. p. 258–65.
 27. Kroll AL, Corrigan PA, Patel S, Hawks KG. Evaluation of empiric antibiotic de-escalation in febrile neutropenia. Vol. 22, *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. SAGE Publications Ltd; 2016. p. 696–701.

17. Anexos

Anexo 1. Definición operacional de las variables

Variable Dependiente

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
Neutropenia febril	Episodio de fiebre (determinación única de temperatura axilar $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ o dos determinaciones $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sostenidas por al menos una hora) que ocurre en el paciente con un RAN < 500 células/ μl cuyo descenso se debe al uso de fármacos antineoplásicos o en aquel paciente con RAN $< 1,000$ células/ μl que se espera caiga por debajo de 500 en las siguientes 48 horas.	Cualitativa Dicotomica Nominal	1=Si 2= No

Variables independientes

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
Fecha de nacimiento	Indicación escrita del día, mes y año de nacimiento del individuo	Cuantitativa Discreta	día/mes/año
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, animales y plantas	Cualitativa Nominal Dicotómica	1= masculino 2= femenino
Procedencia	Localidad de origen del individuo	Categoría Nominal	Entidad federativa

Edad de la madre	Tiempo transcurrido en años a partir de la fecha de nacimiento de la madre	Cuantitativa Discreta	Años
Nivel educativo de la madre	Nivel máximo de escolaridad alcanzado por la madre	Cualitativa Nominal	1= primaria 2= secundaria 3= medio-superior 4= licenciatura 5= incompleta
Edad del padre	Tiempo transcurrido en años a partir de la fecha de nacimiento del padre	Cuantitativa Discreta	Años
Nivel educativo del padre	Nivel máximo de escolaridad alcanzado por el padre	Cualitativa Nominal	1=primaria 2=secundaria 3=medio-superior 4=licenciatura 5=incompleta
Fecha de diagnóstico de cáncer	Indicación escrita del día, mes y año en el que se realizó el diagnóstico de cáncer	Cualitativa Discreta	día/mes/año
Tipo de cáncer	Clasificación de las neoplasias infantiles de acuerdo con la célula que las origina y al sitio de afección	Cualitativa Nominal	1=Hematológico 2=Sólido 3=SNC 4=Tejidos blandos 5=Óseo
Comorbilidades	Patologías agregadas secundarias al tratamiento antineoplásico	Cualitativa Nominal	1=Endócrinas 2=Neurológicas 3=Nefrológicas 4=Cardiológicas 5=Dermatológicas
Tipo de quimioterapia	Grado de mielosupresión esperado de acuerdo con cada esquema de quimioterapia administrada	Cualitativa Nominal	1= Altamente aplasante 2=Moderadamente aplasianta 3=Poco aplasante
Fecha de última quimioterapia	Indicación escrita del día, mes y año en que se administró el último ciclo de quimioterapia previo al diagnóstico de fiebre y neutropenia	Cuantitativa Discreta	día/mes/año
Profilaxis vs. <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Pacientes que reciben régimen de profilaxis con TMP-SMX	Cualitativa Nominal	1=sí 2=no
Profilaxis antifúngica	Pacientes que reciben régimen de profilaxis con fluconazol	Cualitativa Nominal	1=sí 2=no
Servicio de ingreso	Departamento hospitalario que detecta y realiza las primeras intervenciones en el manejo en el	Cualitativa Nominal	1= Urgencias 2=Consulta externa 3=Hospitalización

	paciente		
Fecha de inicio de la fiebre	Indicación escrita del día, mes y año en el que se detecta la elevación térmica	Cualitativa Discreta	día/mes/año
Temperatura máxima	Determinación máxima de temperatura axilar	Cuantitativa Continua	°C
Fecha de inicio de la neutropenia	Indicación escrita del día, mes y año en el que se detecta neutropenia	Cuantitativa Discreta	día/mes/año
Recuento absoluto de neutrófilos*	Número de neutrófilos totales por medio de método automatizado	Cuantitativa Discreta	células/mm ³
Grado de neutropenia	Clasificación de gravedad de la neutropenia en función de la siguiente clasificación: Leve: 1,000-1,500 células/mm ³ Moderada: 500-1,000 células/mm ³ Grave: <500 células/mm ³ Profunda: <100 células/mm ³	Cualitativa Ordinal	1=Leve 2=Moderada 3=Grave 4=Profunda
Síntomas pivote	Afección por aparatos y sistemas al momento de la presentación	Cualitativa Nominal	1=Respiratorio 2=Gastrointestinal 3=Piel y tejidos blandos 4=Ninguno
Examen físico	Afección por aparatos y sistemas después de un examen físico minucioso	Cualitativa Nominal	1=Respiratorio 2=Gastrointestinal 3=Piel y tejidos blandos 4=Ninguno
Fecha de recuperación de la neutropenia	Indicación escrita del día, mes y año en que se obtuvo una determinación del RAN mayor a 500 células/mm ³	Cuantitativa Discreta	día/mes/año
Recuento absoluto de linfocitos*	Número de linfocitos totales por medio de método automatizado	Cuantitativa Discreta	células/mm ³
Recuento absoluto de monocitos*	Número de monocitos totales por medio de método automatizado	Cuantitativa Discreta	células/mm ³
Recuento absoluto de plaquetas*	Número de plaquetas totales por medio de método automatizado	Cuantitativa Discreta	células/mm ³
Proteína C reactiva*	Reactante de fase aguda medida por método estándar	Cuantitativa Continua	mg/dL
Estratificación de riesgo	Categorización de acuerdo con criterios propuestos por Santolaya	Cualitativa Nominal	1=Alto riesgo 2=Bajo riesgo

	y cols. ¹² para presencia de enfermedad bacteriana invasiva	Dicotómica	
Hemocultivo*	Extracción de muestra sanguínea para búsqueda de microorganismos	Cualitativa Nominal	1=Sí 2=No
Aislamiento en hemocultivos*	Microorganismo recuperado tras 7 días de incubación	Cualitativa Nominal	Microorganismo
Urocultivo*	Análisis de muestra urinaria para búsqueda de microorganismos	Cualitativa Nominal	1=Sí 2=No
Aislamiento en urocultivo*	Microorganismo recuperado tras 24-48 h de incubación	Cualitativa Nominal	Microorganismo
Radiografía de tórax alterada	Alteración radiográfica indicativa de foco infeccioso a nivel pulmonar	Cualitativa Nominal	1=Sí 2=No
Antibiótico*	Sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético que impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles	Cualitativa Nominal	1= C3 2= C4 3= Carbapenémico 4= Glucopéptido 5= Nitroimidazol
Dosis*	Miligramos por kilogramo de peso que se administra en un intervalo de tiempo	Cuantitativa Continua	mg/kg/día
Servicio que indica el antibiótico*	Departamento que indica el inicio, cambio o suspensión de un antibiótico	Cualitativa Nominal	1=Infectología 2=Servicio tratante 3=Urgencias
Fecha de inicio de antibiótico*	Indicación escrita del día, mes y año en el que se inicia un tratamiento antimicrobiano	Cualitativa Discreta	día/mes/año
Concordancia del tratamiento con guías internacionales	Concordancia d tratamiento antimicrobiano propuesto por la guía de Santolaya y cols. ¹² y el que se instaura por parte del personal médico.	Cualitativa Nominal	1=Concordante 2=Discordante
Duración de antibiótico*	Tiempo transcurrido en días entre la indicación de un antibiótico y su suspensión	Cuantitativa Discreta	días
Ajuste de tratamiento antimicrobiano*	Conducta realizada por el servicio de infectología de acuerdo con los resultados de laboratorio y microbiológicos	Cualitativa Nominal	1=Escalamiento 2=Desescalamiento 3=Suspensión 4=Continuación
Infección fúngica invasora (IFI)	Complicación infecciosa que aparece en el contexto de neutropenia prolongada definida por los criterios EORTC/MSG.	Cualitativa Nominal	1=posible 2=probable 3=demostrada
Antígeno galactomanano	Componentes de la pared celular de <i>Aspergillus</i> spp. que se libera durante la angioinvasión. Criterio	Cuantitativa Continua	ng/ml

	diagnóstico de IFI por este microorganismo.		
PCR para <i>Aspergillus</i> spp.	Reacción en cadena de polimerasa para detección de material genético de <i>Aspergillus</i> spp.	Cuantitativa Discreta	copias/ml
TAC compatible con aspergilosis	Estudio tomográfico pulmonar con distintas alteraciones compatibles con aspergilosis.	Cualitativa Nominal	1=nódulos 2=consolidaciones 3=cavitaciones 4=derrame 5=no se realizó
Desenlace infeccioso	Evolución del paciente en la esfera infectológica	Cualitativa Nominal	1=Mejoría clínica** 2=Deterioro clínico** 3=Defunción
Desenlace oncológico	Evolución del paciente en la esfera oncológica	Cualitativa Nominal	1=Continuación de esquema 2=Retraso de esquema

*Las determinaciones de cada intervención repetida se registrarán para cada episodio de NF registrado en los expedientes electrónicos

**Definida por el investigador como aquel paciente que tiene buena evolución y se suspende la cobertura antimicrobiana

***Definida por el investigador como aquel paciente que no presenta mejoría, amerita escalamiento terapéutico y prolongación de la terapia antimicrobiana

Anexo 2. Tablas de resultados

Tabla 1. Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en pacientes con LLA por tipo de quimioterapia

		RAN_1	RAN_2	RAN_3	RAN_4	RAN_5	RAN_6	RAN_7	RAN_8	RAN_9	RAN_10	RAN_11	RAN_12
AA	Pruebas	36	36	29	24	19	13	9	4	3	3	1	1
	Media	381	2703	579	617	889	1200	2733	1225	133	2533	100	2700
	Mínimo	0	0	0	0	0	0	100	100	100	200	100	2700
	Máximo	2200	51500	5400	4100	3800	5400	15900	3200	200	6100	100	2700
MA	Pruebas	7	7	7	6	4	2	2	1	1	0	0	0
	Media	386	171	486	1050	1100	800	1150	600	3300			
	Mínimo	100	0	100	200	400	700	600	600	3300			
	Máximo	1000	400	1900	2200	2400	900	1700	600	3300			
NQ	Pruebas	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Media	500	100	700	400	300	600	1300					
	Mínimo	500	100	700	400	300	600	1300					
	Máximo	500	100	700	400	300	600	1300					
PA	Pruebas	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	0
	Media	367	400	333	1000	400	100	100	300	700	200	6900	
	Mínimo	100	100	100	200	400	0	100	300	700	200	6900	
	Máximo	800	600	600	2300	400	200	100	300	700	200	6900	

AA: altamente aplasiente, MA: moderadamente aplasiente, NQ: no quimioterapia, PA: poco aplasiente

Tabla 2. Recuento absoluto de monocitos (RAM) en pacientes con LLA por tipo de quimioterapia

		RAM_1	RAM_2	RAM_3	RAM_4	RAM_5	RAM_6	RAM_7	RAM_8	RAM_9	RAM_10	RAM_11	RAM_12
AA	Pruebas	36	36	29	24	19	13	9	4	3	3	1	1
	Media	108	597	186	342	447	608	678	150	33	333	800	500
	Mínimo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	300	800	500
	Máximo	600	7500	700	1100	1600	4000	4000	300	100	400	800	500
MA	Pruebas	7	7	7	6	4	2	2	1	1	0	0	0
	Media aritmética	186	129	257	200	300	400	450	300	100			
	Mínimo	0	0	0	0	100	200	300	300	100			
	Máximo	600	400	600	400	500	600	600	300	100			
NQ	Pruebas	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Media aritmética	0	100	100	400	200	300	0					
	Mínimo	0	100	100	400	200	300	0					
	Máximo	0	100	100	400	200	300	0					
PA	Pruebas	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	0
	Media aritmética	167	200	500	833	0	0	0	0	100	0	300	
	Mínimo	100	100	0	0	0	0	0	0	100	0	300	
	Máximo	300	400	1500	2300	0	0	0	0	100	0	300	

AA: altamente aplasante, MA: moderadamente aplasante, NQ: no quimioterapia, PA: poco aplasante

Tabla 3. Recuento absoluto de plaquetas (RAP) en pacientes con LLA por tipo de quimioterapia

		RAP_1	RAP_2	RAP_3	RAP_4	RAP_5	RAP_6	RAP_7	RAP_8	RAP_9	RAP_10	RAP_11	RAP_12
AA	Pruebas	36	36	29	24	19	13	9	4	3	3	1	1
	Media	99917	109044	136138	156500	198737	144308	119333	135500	107333	157000	355000	395000
	Mínimo	5000	6600	2000	6000	7000	19000	15000	28000	42000	147000	355000	395000
	Máximo	455000	666000	798000	905000	644000	370000	294000	191000	238000	162000	355000	395000
MA	Pruebas	7	7	7	6	4	2	2	1	1	0	0	0
	Media	161286	138857	200571	213333	163000	108000	208500	47000	90000			
	Mínimo	34000	15000	15000	29000	35000	43000	38000	47000	90000			
	Máximo	475000	404000	512000	542000	357000	173000	379000	47000	90000			
NQ	Pruebas	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Media	424000	287000	356000	324000	441000	484000	166000					
	Mínimo	424000	287000	356000	324000	441000	484000	166000					
	Máximo	424000	287000	356000	324000	441000	484000	166000					
PA	Pruebas	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	0
	Media	74667	40667	68000	53667	17500	13500	11000	21000	26000	52000	86000	
	Mínimo	24000	26000	8000	6000	6000	5000	11000	21000	26000	52000	86000	
	Máximo	151000	54000	177000	131000	29000	22000	11000	21000	26000	52000	86000	

AA: altamente aplasiente, MA: moderadamente aplasiente, NQ: no quimioterapia, PA: poco aplasiente

Tabla 4. PCR en pacientes con LAL por tipo de quimioterapia

		PCR_1	PCR_2	PCR_3	PCR_4	PCR_5	PCR_6
AA	Pruebas	33	25	11	3	0	0
	Media	7.5	3.9	4.5	2.9		
	Mínimo	0.0	0.0	0.0	0.3		
	Máximo	44	13	14	6		
MA	Pruebas	6	4	2	2	1	1
	Media	5.7	12.6	12.6	6.7	9.2	1.8
	Mínimo	1.1	1.2	8.4	2.4	9.2	1.8
	Máximo	17.4	27.6	16.9	11.0	9.2	1.8
NQ	Pruebas	1	1	0	0	0	0
	Media	2.7	0.0				
	Mínimo	2.7	0.0				
	Máximo	2.7	0.0				
PA	Pruebas	2	2	1	1	1	0
	Media	8.8	4.6	1.2	4.3	13.8	
	Mínimo	8.2	4.3	1.2	4.3	13.8	
	Máximo	9.4	5.0	1.2	4.3	13.8	

AA: altamente aplasiente, MA: moderadamente aplasiente, NQ: no quimioterapia, PA: poco aplasiente

Tabla 5. Distribución de eventos por tipo de cáncer, estratificación de riesgo, y antibiótico inicial

Tipo de cáncer	No. Eventos (N=120) n (%)	Riesgo (n/%)		Antibiótico inicial			
				AMC	CRO	CFPM	VAN
LLA	47 (39.1)	AR	33 (70)	0	5	28	0
		BR	14 (29)	1	10	3	0
LMA	11 (9.2)	AR	10 (90)	0	2	8	0
		BR	1 (10)	0	1	0	0
Linfoma linfoblástico	9 (7.5)	AR	6 (66)	0	0	6	0
		BR	3 (33)	0	0	3	0
Tumoración abdominal	6 (5)	AR	4 (66)	0	1	2	1
		BR	2 (33)	0	1	1	0
Sarcomas de partes blandas	8 (7)	AR	7 (87.5)	0	2	5	0
		BR	1 (12.5)	0	0	1	0
Tumores óseos	14 (12)	AR	13 (92)	0	1	9	0
		BR	1 (8)	0	1	0	0
Tumores de SNC	15 (12.5)	AR	14 (93)		2	12	
		BR	1 (7)			1	
Linfomas No Hodgkin	7 (6)	AR	3 (42)			3	
		BR	4 (57)		2	2	

AR: Alto riesgo, BR: Bajo riesgo, AMC: amoxicilina-clavulanato, CRO: ceftriaxona, CFPM: cefepime,
VAN: vancomicina

Tabla 6. Intervenciones terapéuticas antiinfecciosas

Esquemas terapéuticos	Cont	Cont-Des-Des	Cont-Esc-Esc	Des	Des-Des	Des-Esc	Dir-Dir	Dir-Esc	Dir-Esc-Esc	Esc	Esc-Des	Esc-Esc	Esc-Esc-Des	Esc-Esc-Esc	Esc-Esc-Esc-Esc	Esc-Esc-Esc-Esc-Esc	Susp-Esc	Total
AMC+CPFX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
CRO	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
CRO-AMC	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
CRO-AMC+CPFX	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
CRO-CRO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
CRO-CFPM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3
CRO-CFPM+CLL+TMP/SMX-ETP-MEM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
CRO-CFPM+MTZ+VAN-MEM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
CRO-MEM+VAN-CFPM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
CRO+CLL-CFPM+VAN-VAN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
CFPM	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
CFPM-AMC+CPFX	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
CFPM-CRO	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
CFPM-CRO-PCN	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
CFPM-MEM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1

CFPM-MEM-CRO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
CFPM-MEM+FCZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
CFPM-MEM+VAN-LZD	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
CFPM-CPFX+CLL	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
CFPM+VAN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
CFPM+VAN-MEM	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
CFPM+VAN+TMP/SMX	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
CFPM+VAN+MTZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
CFPM+VAN+MTZ+FCZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
CFPM+CLL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
CFPM+CLL-CPFX	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
CFPM+MTZ-MEM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
CFPM+MTZ-MEM+FCZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
CFPM+MTZ-MEM+VAN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
CFPM+MTZ-CPFX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Total	11	1	1	2	5	2	1	1	1	8	2	4	1	3	2	1	1	47

AMC: amoxicilina-clavulanato, CPFX: ciprofloxacino, CRO: ceftriaxona, CFPM: cefepime, MTZ: metronidazol, CLL: clindamicina, VAN: vancomicina, LZD: linezolid, FCZ: fluconazol, ETP: ertapanem, MEM: meropenem

Des: desescalamiento, Susp: suspensión, Cont: continuación, Esc: escalamiento, Dir: dirigido a aislamiento

Anexo 3. Gráficos de resultados

Gráfico 1. Aislamientos reportados en hemocultivos

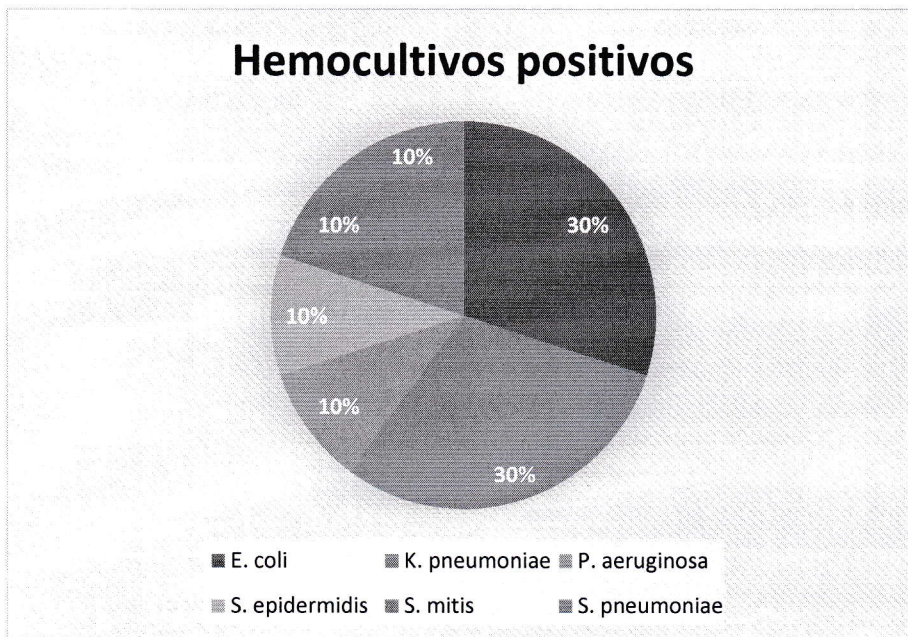


Gráfico 2. Comorbilidades secundarias a quimioterapia

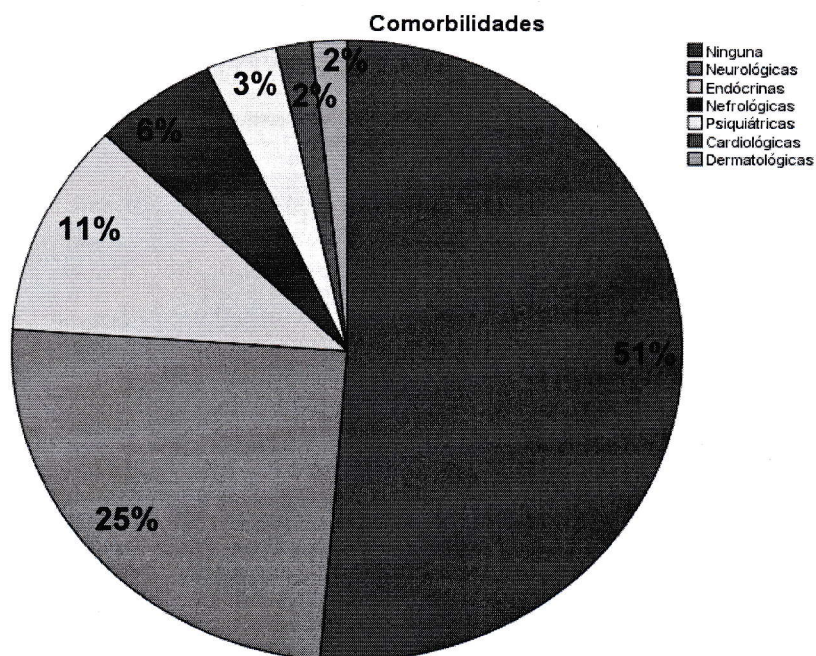


Gráfico 3. Apego al consenso SLIPE para indicación de antimicrobiano inicial

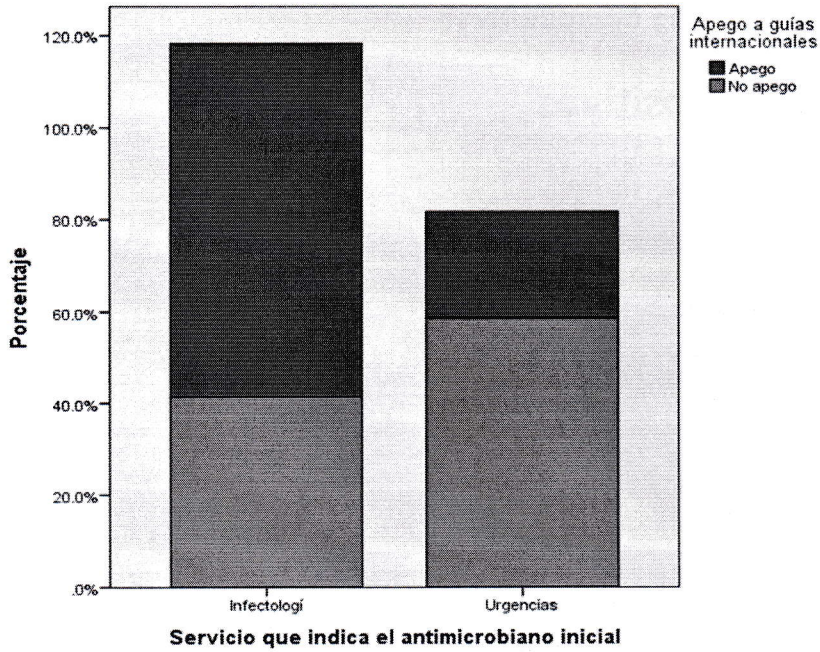


Gráfico 4. Análisis de sobrevida para el retraso en la administración de quimioterapia

