



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA
“DR. SILVESTRE FRENK FREUND”
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



**EVALUACIÓN DE UN PROGRAMA DE EGRESO TEMPRANO EN
PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS CON FIEBRE Y
NEUTROPENIA DE BAJO RIESGO**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. LIBIA DÍAZ HERNÁNDEZ
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRÍA MÉDICA

TUTOR:

DR. DANIEL OCTAVIO PACHECO ROSAS
JEFE DEL SERVICIO DE PREESCOLARES

CO-TUTORES:

DRA. MARIA GUADALUPE MIRANDA NOVALES
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN ANÁLISIS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA
DRA. YADIRA BETANZOS CABRERA
JEFA DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3603**.
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 042**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121**

FECHA **Miércoles, 08 de diciembre de 2021**

M.E. Daniel Octavio Pacheco Rosas

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EVALUACIÓN DE UN PROGRAMA DE EGRESO TEMPRANO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS CON FIEBRE Y NEUTROPENIA DE BAJO RIESGO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2021-3603-072

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dra. Rocio Cárdenas Navarrete
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| DICTAMEN DE SIRELCIS | 2 |
| ÍNDICE | 3 |
| RESUMEN | 4 |
| MARCO TEÓRICO | 5 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 12 |
| JUSTIFICACIÓN | 13 |
| OBJETIVO GENERAL | 14 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 14 |
| HIPÓTESIS | 15 |
| MATERIALES Y MÉTODOS | 16 |
| RESULTADOS | 23 |
| DISCUSIÓN | 30 |
| REFERENCIAS | 33 |
| ANEXOS | 35 |
| Anexo 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | |
| Anexo 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO | |
| Anexo 3. CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO | |
| Anexo 4. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS | |

RESUMEN

Introducción: Los episodios de neutropenia febril en paciente hemato-oncológico son una de las principales complicaciones asociadas al uso de quimioterapia, con elevada morbilidad y potencial letalidad. La recomendación actual en las guías de manejo es el egreso temprano para los pacientes de bajo riesgo. Cada unidad hospitalaria debe emplear una escala validada para clasificar a sus pacientes. **Objetivo:** Evaluar la efectividad y seguridad de un programa de egreso temprano en pacientes con tumores sólidos con neutropenia febril de bajo riesgo. **Diseño del estudio:** Estudio cuasiexperimental antes y después. **Materiales y Métodos:** A los pacientes que ingresen al servicio de admisión continua por neutropenia febril, iniciarán tratamiento antibiótico empírico en los primeros 60 minutos del ingreso y se continuará con el protocolo regular de atención, basado en la escala de Santolaya et al. modificada con lactato, se clasificará a los pacientes en bajo y alto riesgo. Los pacientes clasificados como de bajo riesgo serán candidatos para egreso temprano tras 72 horas de estancia hospitalaria. Bajo estrictos criterios de inclusión, el alta podrá ser consensada entre el médico tratante y médico infectólogo, se dará seguimiento diario registrando éxito terapéutico, reingreso, presencia de eventos adversos y muerte. **Aspectos éticos:** Protocolo con riesgo mínimo en el que se compararán dos periodos de tiempo, antes y después de la implementación del programa de egreso temprano. Se solicitará carta de consentimiento y asentimiento informado, se guardará la confidencialidad de los datos. **Resultados:** Se reporta periodo antes de la implementación del programa, se registraron 70 eventos de fiebre y neutropenia durante un periodo de 6 meses, se incluyeron 43 eventos al estudio, 20 clasificados como de bajo riesgo y 23 como de alto riesgo. Se dio seguimiento intrahospitalario a todos los eventos con evaluación tras 72 horas de estancia, 9 de los eventos de bajo riesgo fueron candidatos a egreso temprano. Cuatro pacientes egresaron a domicilio al tercer día, con una mediana de estancia en este grupo de 5 días en comparación con 7 días en el grupo de alto riesgo. No se reportaron complicaciones reingresos ni defunciones en ninguno de los grupos. **Conclusiones:** La implementación de un programa de egreso temprano, basado en una adecuada evaluación y clasificación de los pacientes parece ser una estrategia segura en pacientes con tumores sólidos.

Palabras clave: Neutropenia febril, bajo riesgo, egreso temprano.

MARCO TEÓRICO

El cáncer infantil representa sólo el 5% de todos los casos de cáncer en el mundo, sin embargo, es la principal causa de muerte por enfermedad en el grupo de 5-14 años de edad; en México, esto significa la muerte de más de 2,000 niños y adolescentes cada año ⁽¹⁾. Según los datos reportados por el Centro Nacional para la Salud de la infancia y la Adolescencia (CENSIA), la supervivencia global a 5 años es de 57%, cifra muy por debajo de los estándares de países desarrollados donde la tasa de supervivencia se estima en un 90%. La diferencia en el pronóstico se ha relacionado a un diagnóstico tardío, difícil acceso al tratamiento, abandono, alta tasa de recaída y complicaciones asociadas a toxicidad ⁽²⁾.

Los tumores sólidos y de sistema nervioso central representan cerca del 60% de todos los casos de cáncer en la infancia. Se estima que 21% corresponden a tumores de sistema nervioso central y 39% a tumores sólidos, siendo los sarcomas, neuroblastomas y tumores óseos los más representativos de este grupo, con una incidencia estrechamente relacionada con la edad de los pacientes ⁽³⁾. El tratamiento de estas neoplasias puede ser agresivo o moderadamente agresivo dependiendo del estadio de la enfermedad, características histológicas y biológicas del tumor y el riesgo de recurrencia ⁽⁴⁾.

La mielosupresión es uno de los principales efectos secundarios de la quimioterapia y radioterapia y se presenta de forma mediata en los pacientes con cáncer. La citotoxicidad de la terapia lleva a periodos intermitentes de anemia, trombocitopenia y leucopenia. Tanto la anemia como la trombocitopenia son entidades que pueden corregirse con la administración de componentes hemáticos, a diferencia de leucopenia y específicamente la neutropenia, que a pesar de que con el uso de factores de crecimiento ha mejorado su tratamiento, sigue siendo una condición que genera preocupación importante por el alto riesgo de infección ⁽⁵⁾. Otros factores asociados que incrementan el riesgo de complicaciones infecciosas en los pacientes oncológicos son alteraciones en la quimiotaxis y fagocitosis relacionadas a la propia enfermedad, mucositis y uso de dispositivos de acceso venoso central ⁽⁶⁾.

La fiebre durante un evento de neutropenia inducida por quimioterapia puede ser el único dato de infección por lo que su presencia es un signo de alarma que amerita de evaluación inmediata. En una serie grande de casos de neutropenia febril en niños, en el 69%

de los casos no pudo documentarse una infección ni clínica ni microbiológica, 24% presentó bacteriemia, 2% tuvo una infección microbiológicamente documentada sin bacteriemia y 6% una infección clínica. En 9% de los casos la causa de la fiebre fue una infección por hongos ⁽⁴⁾. Estas cifras se asemejan a las reportadas por otros estudios, con lo que en la actualidad se considera que solo en el 20-30% de los episodios de neutropenia febril se documentará bacteriemia, 60% de ellas atribuidas a cocos Gram positivos, 35% a bacilos Gram negativos y 10% Polimicrobianas ⁽⁷⁾.

Estudios epidemiológicos realizados en pacientes con tumores sólidos y de sistema nervioso central reportan un riesgo de entre 10-50% de presentar fiebre durante la neutropenia inducida por quimioterapia, sobre todo en aquellos recibiendo tratamiento intensivo ^{(4) (8)}.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés) define la neutropenia como una cuenta total de neutrófilos <500 células/mm³ o una cuenta que se espera disminuya a <500 células/mm³ en las siguientes 48 horas. Además, define la fiebre como una temperatura oral de >38.3°C en una única toma o una temperatura oral de >38°C sostenida por al menos 1 hora ⁽⁷⁾. Las recomendaciones actuales indican un abordaje inicial con toma de hemocultivos centrales (todos los lúmenes disponibles) y periféricos, examen general de orina y urocultivo, así como radiografía de tórax en aquellos pacientes con sintomatología respiratoria ⁽⁹⁾.

Los eventos adversos durante la neutropenia febril son principalmente complicaciones infecciosas que pueden derivar en la muerte del paciente, por tanto, en todos los casos deberá realizarse la toma de hemocultivos con intención de detectar y tratar una posible bacteriemia. En los pacientes con bacteriemia en quienes no se instaura un tratamiento oportuno, la mortalidad alcanza entre 2-21% siendo mayor cuando el aislamiento microbiológico es una bacteria Gram negativa. Así pues, la neutropenia febril se considera una emergencia oncológica que representa la principal complicación relacionada al tratamiento y la causa más frecuente de ingreso hospitalario no programado. Tomando esto como justificación, el manejo tradicional ha sido la hospitalización de emergencia y uso de antibióticos parenterales de amplio espectro ⁽⁹⁾. Ya que en dos tercios de los casos de neutropenia febril no se podrá documentar una infección ni clínica ni microbiológica, tratar estos casos de forma similar a aquellos en los que sí se documenta bacteriemia resulta en estancia hospitalaria prolongada

y exposición innecesaria a antibióticos de amplio espectro, uso irracional de recursos económicos y humanos, así como incomodidad para los pacientes y fatiga de los cuidadores ⁽¹⁰⁾.

Estas observaciones han propiciado que desde hace más de 2 décadas se busque una estrategia segura para implementar programas de bajo riesgo que permitan dar un manejo menos agresivo a aquellos pacientes en los que la probabilidad de complicaciones infecciosas es baja. Así, la Sociedad Americana de Oncología Clínica, desde el año 2017 en la Guía para el manejo de la neutropenia febril en niños con cáncer y receptores de trasplante de células hematopoyéticas, recomienda que cada centro adopte su propia estrategia de estratificación de riesgo y la lleve a la práctica, tomando en cuenta la complejidad de su implementación y los recursos disponibles en la Institución ⁽⁹⁾ ⁽¹¹⁾.

La 8va Conferencia Europea sobre Infecciones en Leucemia (ECIL-8 por sus siglas en inglés), en su Guía 2020 sobre el uso de antibióticos en pacientes pediátricos con cáncer o post trasplante de células hematopoyéticas, recomienda que, basado en parámetros validados de predicción, cada centro establezca su propia definición de grupo de bajo riesgo que permita discontinuar o desescalar el tratamiento antibiótico, así como establecer el tiempo necesario de vigilancia intrahospitalaria. Dicha estrategia deberá basarse no sólo en la epidemiología y parámetros de una regla de decisión clínica, sino que también debe considerar la infraestructura, capacidad de seguimiento y las posibilidades del paciente para regresar a la unidad ⁽¹²⁾.

Basado en estas recomendaciones, la búsqueda de la mejor estrategia de estratificación de riesgo en la población pediátrica es el principal motor de las investigaciones realizadas, siempre buscando predecir qué pacientes se encuentran en alto riesgo de sepsis, choque séptico y muerte, los cuales se beneficiaran del ingreso hospitalario e inicio de antibióticos de amplio espectro de forma temprana, de aquellos de bajo riesgo, en los que el tratamiento pueda ser ambulatorio o bien intrahospitalario por un corto tiempo y posteriormente desescalado tras la reevaluación clínica y microbiológica ⁽¹³⁾.

La estratificación por grupos de riesgo es una realidad para los pacientes adultos que cursan con neutropenia febril. Con la aplicación del índice MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk-Index Score), se evalúan diferentes variables para

seleccionar a aquellos pacientes de bajo riesgo (<10% de probabilidad de presentar eventos adversos), guiando una conducta menos agresiva, con tratamiento ambulatorio y antibioticoterapia vía oral. Los resultados de su implementación han reportado una efectividad del 80%, con una tasa de reingreso de 20%, sobre todo en aquellos con mucositis grado 2 o mayor, lo que aparentemente condiciona dificultad para el consumo de los medicamentos vía oral ^{(7) (14) (15)}.

El mayor obstáculo para establecer una estrategia de bajo riesgo en la edad pediátrica ha sido validar una escala de estratificación de riesgo que sea efectiva y segura. A la fecha existen al menos 27 escalas que han sido propuestas en diferentes centros de atención oncológica pediátrica. Dichas reglas han sido generadas para evaluar diferentes variables, tanto clínicas como bioquímicas, con la intención de guiar las decisiones médicas sobre la intensidad y duración del tratamiento, así como definir el sitio de atención de los pacientes.

El desempeño de las escalas depende no solo de las variables a evaluar sino del evento a predecir que puede ir desde la sola bacteriemia hasta el choque séptico, necesidad de ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP) o muerte. Al aplicarse en escenarios externos, las reglas presentan un rendimiento bajo, lo que impide su implementación global en programas de egreso temprano ⁽¹¹⁾.

Estudios encaminados a validar las escalas existentes han encontrado que aquellas con la mayor sensibilidad (>85%) seleccionan a un muy pequeño grupo de pacientes como de bajo riesgo, reduciendo su aplicabilidad ya que no tienen un adecuado costo-beneficio. Se considera que para que la aplicación de una RDC sea útil, es necesario que al menos seleccione al 20% de los pacientes como de bajo riesgo. Buscando este objetivo, al reevaluar las reglas que clasifican a una mayor proporción de pacientes como de bajo riesgo, se ha demostrado que se vuelven más seguras y efectivas al aplicarse tras 48 horas de observación intrahospitalaria, sobre todo si se asocian a otros criterios de elegibilidad para tratamiento ambulatorio como: ausencia de otra complicación médica que requiera hospitalización, capacidad de dar seguimiento y acceso a atención médica cercana ^{(11) (16)}.

Al considerar implementar una escala de estratificación de riesgo se debe tener en cuenta el acceso a los recursos para poder aplicarla en cualquier momento, la reproducibilidad

de la misma, dando preferencia al uso de variables objetivas y utilizarla dentro de un programa estructurado de bajo riesgo que se adapte a cada unidad.

En la mayoría de los centros pediátricos donde se atienden pacientes con cáncer en México el tratamiento estándar de la neutropenia febril sigue siendo la hospitalización rutinaria y administración de antibióticos de amplio espectro vía parenteral con estancia intrahospitalaria hasta la finalización del esquema antibiótico o la recuperación hematológica.

En un estudio realizado por Gil y col. En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI en 2008, se implementó una estrategia de egreso temprano utilizando diversas variables evaluadas al ingreso y a las 48 horas de hospitalización, con un control histórico de pacientes que habían recibido tratamiento intrahospitalario en la misma unidad hasta completar esquema antibiótico y que además habían tenido cultivos negativos a las 72 horas. En el grupo de bajo riesgo se incluyó a los pacientes que cumplían con los siguientes criterios: sin evidencia de infección clínica (excepto infección de vías respiratorias altas, de vías urinarias y celulitis) o microbiológica, aquellos con remisión de la fiebre en las primeras 48 horas de iniciado el tratamiento antibiótico, y que no presentaran ninguna de las siguientes comorbilidades: plaquetas $<20,000/\text{mm}^3$, hemoglobina $<8\text{gr/dl}$, sangrado que comprometiera la estabilidad hemodinámica y desequilibrio hidroelectrolítico o función renal $<50\%$ del esperado para la edad. Se obtuvo una muestra de 83 episodios de neutropenia febril, de los cuales 40 se incluyeron en el grupo de bajo riesgo, con 37 pacientes incluidos en el programa de egreso temprano previo cumplimiento de los siguientes criterios: capacidad de ingerir medicamentos vía oral, hemocultivos negativos a las 48 horas, ausencia de fiebre por 48 horas, firma de consentimiento por los padres, residencia a menos de 60 km de la unidad y contar con un teléfono de contacto disponible. El egreso se consensó entre el médico Infectólogo y tratante con desescalada del tratamiento antibiótico a vía oral.

El estudio consideró éxito terapéutico la finalización del tratamiento antibiótico como paciente ambulatorio sin requerir otras maniobras diagnósticas o terapéuticas. En el grupo experimental hubo éxito terapéutico en el 94.6% de pacientes, no se reportó ninguna muerte y hubo 2 reingresos no relacionados a complicaciones infecciosas. La duración de la fiebre fue menor en el grupo experimental comparado con el grupo control ($p=0.002$), y sin diferencia significativa al comparar la duración del tratamiento antibiótico ($p=0.6$), efectos adversos

($p=0.04$) y recaída de la fiebre ($p=0.46$)⁽¹⁷⁾, además se registró un 20% de eventos adversos al antibiótico oral lo que no requirió descontinuarlo, solo en 2 casos se indicó administración de inhibidor de bomba de protones⁽¹⁸⁾.

En el año 2019, Escandón y col. realizan un estudio con intención de predecir eventos adversos: infección bacteriana invasiva (IBI), choque séptico o muerte, en los pacientes con neutropenia febril. Se aplicó la escala de Santolaya et al. Adicionando lactato como marcador de severidad. El grupo de alto riesgo se conformó de aquellos pacientes con 2 o más de los siguientes criterios: Proteína C Reactiva $>90\text{mg/dl}$, hipotensión arterial, recaída de leucemia, lactato sérico $>2\text{mmol/L}$, o la presencia de 1 de los anteriores más 1 de los siguientes: plaquetas $<50,000/\text{mm}^3$ y quimioterapia reciente (<7 días). Setenta y cuatro episodios de neutropenia febril fueron incluidos en el estudio, 52% clasificaron en el grupo de alto riesgo, en este grupo se registraron el 86% de las infecciones invasivas, 88% de los casos de choque séptico y el 100% de las muertes (1 paciente). De los pacientes en el grupo de bajo riesgo ($n=35$) sólo 5.8% presentó infección bacteriana invasiva, 2.8% choque séptico y no se registraron muertes. La adición de lactato a la escala de Santolaya mejoró su desempeño, alcanzando una sensibilidad de 56.7% y 51.5% para IBI y choque séptico respectivamente, así como especificidad de 92.9% y 87.5%. El valor predictivo positivo fue de 33% para IBI y 20.5% para choque séptico y valor predictivo negativo de 94.3% y 97.1% respectivamente. El alto valor predictivo negativo de la prueba sugiere su gran capacidad discriminadora para seleccionar a aquellos pacientes que no ameritan de un tratamiento tan intensivo⁽¹⁹⁾.

En una revisión sistemática y meta-análisis realizado en el año 2012 para determinar la diferencia entre la eficacia del tratamiento ambulatorio comparado con el tratamiento intrahospitalario en pacientes de bajo riesgo, se incluyeron 16 estudios que comprendían 1,078 episodios de neutropenia febril de bajo riesgo con tratamiento ambulatorio y 317 episodios con tratamiento intrahospitalario. Se incluyeron estudios que consideraron tratamiento ambulatorio inicial ($n=13$) o desescalado ($n=3$); como objetivo secundario se buscó determinar la diferencia entre los regímenes de antibióticos vía oral versus parenteral.

La falla del tratamiento incluyendo la modificación de tratamiento empírico ocurrió en 15% en grupo de manejo ambulatorio comparado con 28% registrado con manejo hospitalario ($p=0.04$). Al evaluar la mortalidad general ($p=0.48$) y relacionada a infección ($p=0.49$) entre

los pacientes hospitalizados y ambulatorios, no se encontró diferencia significativa. Se presentaron 2 muertes relacionadas a infección, ambas en el grupo de tratamiento intrahospitalario. Al comparar los regímenes de antibioticoterapia vía oral versus parenteral, tanto en pacientes hospitalizados como en los ambulatorios, no se encontró diferencia significativa al evaluar la falla al tratamiento ($p=0.68$). Estos datos sugieren que las estrategias menos agresivas son seguras y efectivas en los pacientes de bajo riesgo y brindan información útil no solo para la toma de decisiones clínicas sino para proporcionar información certera para tranquilizar a los padres ⁽²⁰⁾.

Rivas y col. realizaron una revisión sistemática en 2019 con intención de evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento ambulatorio (inicial o secuencial) en pacientes de bajo riesgo con neutropenia febril. Se incluyeron 10 ensayos clínicos aleatorizados con 628 adultos y 366 niños. No se encontró diferencia al comparar falla a tratamiento y mortalidad en pacientes hospitalizado versus ambulatorio. En niños el manejo ambulatorio en pacientes de bajo riesgo no reportó una diferencia significativa en falla al tratamiento al compararlo con el grupo de hospitalizados (CR: 1,04; IC95% 0.55 – 1.99; $P=0.53$), el resultado fue similar al comparar la mortalidad (CR 0,63; IC95% 0.15 – 2.70, $P=0.53$). No se encontró diferencia significativa entre grupos para el tiempo de la resolución de la fiebre ni de la neutropenia. La duración de la estancia hospitalaria en el grupo de tratamiento ambulatorio secuencial se redujo en 3.9 días ⁽²¹⁾.

En un ensayo clínico realizado en tres centros pediátricos de la salud de México se evaluó la seguridad y eficacia del egreso a las 72 horas de los pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo. Se aleatorizaron 117 casos, 60 en el grupo de tratamiento ambulatorio y 57 en el grupo de tratamiento hospitalario. 100% de los pacientes en el grupo de tratamiento ambulatorio y 83% del grupo de tratamiento hospitalario tuvieron un desenlace favorable ($p < 0.001$). ⁽²²⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neutropenia febril es una de las complicaciones más frecuentes y que suponen mayor riesgo de morbimortalidad en pacientes oncológicos. Dado que en menos de un tercio de los pacientes se confirmará una etiología infecciosa, un abordaje menos agresivo en los pacientes clasificados como de bajo riesgo es necesario. Estudios previos realizados en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI y otros centros del país, han demostrado la seguridad de aplicar criterios clínicos y bioquímicos para establecer un programa de egreso temprano que guíe el actuar médico hacia estrategias de atención menos agresivas. La evaluación de programas de salud permite analizar su desempeño real e impacto social, contribuyendo a su mejora y fortalecimiento. Se establece así la pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la seguridad y efectividad del egreso temprano en pacientes oncológicos con tumores sólidos que cursan con neutropenia febril de bajo riesgo?

JUSTIFICACIÓN

El Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI es una unidad de referencia para tumores de sistema nervioso central, hueso y leucemias para el centro y sur de México. En la unidad se tiene registro del ingreso de al menos 14 pacientes cursando con fiebre y neutropenia cada mes, con estancia hospitalaria promedio de 7 días, lo que supone un alto costo económico y humano para la atención de estos pacientes, limitando la disponibilidad de camas de hospitalización. Estudios previos realizados en nuestra unidad han establecido un precedente sobre la seguridad del egreso temprano, sin embargo, hasta la fecha no se ha establecido un programa de egreso temprano.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la efectividad y seguridad de la implementación de un programa de egreso temprano en pacientes con tumores sólidos que cursan con neutropenia febril de bajo riesgo.

OBJETIVO ESPECÍFICO

Comparar la frecuencia de falla a tratamiento, reingresos, eventos adversos y muerte entre los pacientes de bajo riesgo candidatos y no candidatos a egreso temprano.

HIPÓTESIS

Con la implementación de un programa de egreso temprano se espera una tasa de éxito terapéutico mayor al 90%, sin diferencia en los eventos adversos ni en mortalidad al comparar contra el tratamiento habitual.

MATERIALES, PACIENTES Y MÉTODOS

Lugar donde se realizará el estudio: Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social

Intervalo de tiempo: 01 de octubre de 2021 al 31 de Marzo de 2022

Tipo de investigación: Estudio cuasiexperimental antes y después en dos periodos de tiempo.

Población de estudio: Pacientes pediátricos con tumores sólidos cursando con fiebre y neutropenia de bajo riesgo.

Autorización por el comité local de Investigación: R-2021-3603-072

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 1 a 17 años 11 meses y 29 días de edad
- Diagnóstico oncológico de tumor sólido
- Episodio de fiebre y neutropenia
- Firma de consentimiento informado por padre o tutor

Criterios de exclusión:

- Pacientes con patologías que incrementan niveles de lactato
- Pacientes con padres que no acepten ser incluidos en el estudio de investigación

Criterios de eliminación:

- Pacientes a quienes no se pueda estratificar el riesgo por falta de exámenes completos de laboratorio

Procedimiento: A los pacientes oncológicos que acudan a valoración por fiebre se realizará TRIAGE y se solicitará biometría hemática completa, una vez diagnosticada neutropenia febril con base a los criterios de la IDSA, se iniciará tratamiento antibiótico empírico dentro de los primeros 60 minutos del ingreso de acuerdo al programa hora dorada y se continuará con el protocolo regular de atención, obteniéndose muestras sanguíneas para Proteína C reactiva (PCR), gasometría venosa con lactato y al menos 2 hemocultivos (centrales y periféricos según sea el caso). Se solicitará examen general de orina y radiografía de tórax de acuerdo a la evaluación clínica. Basado en la escala de Santolaya et al. Modificada con lactato o con

la escala de Santolaya en caso de no contar con lactato, se clasificará a los pacientes en bajo y alto riesgo (tabla 1).

| Tabla1. Escala de Santolaya et al. modificada con lactato | |
|--|--|
| PACIENTES DE ALTO RIESGO | <p>Paciente con 2 o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PCR >90mg/dl • Hipotensión (Tensión arterial por debajo de percentil 5 para la talla) • Recaída de leucemia • Lactato >2mmol/L • Plaquetas < 50,000/mm³ • Última sesión de quimioterapia hace < 7 días <p>Paciente con uno de los siguientes factores: PCR >90mg/dl, hipotensión o recaída de leucemia</p> |
| PACIENTES DE BAJO RIESGO | Paciente que no cumple con los criterios de alto riesgo. |
| PCR: proteína C reactiva | |

Durante el periodo de estudio antes de la intervención se recabarán datos demográficos y se dará seguimiento al desenlace de los pacientes tanto en el grupo de bajo como de alto riesgo a fin de obtener una muestra de pacientes con el protocolo habitual de atención.

Durante la fase de estudio después del inicio de la intervención, aquellos pacientes clasificados como de bajo riesgo, serán candidatos para egreso temprano a las 72 horas de estancia hospitalaria si cumplen con todos los siguientes criterios:

- Afebril por al menos 24 horas
- Vía oral disponible y con adecuada tolerancia
- Hemocultivos negativos a 72 horas de incubación
- Sin foco de infección que amerite tratamiento hospitalario
- Sin otra complicación médica que requiera atención intrahospitalaria
- Cuidador capacitado en datos de alarma y disponible las 24 horas del día
- Vivir a menos de 1 hora de traslado del hospital
- Contar con número telefónico de contacto disponible las 24 horas del día

El alta deberá ser consensada entre el médico tratante y médico infectólogo tras una evaluación médica a las 72 horas de estancia intrahospitalaria, se cambiará el tratamiento antibiótico a vía oral en caso de ser necesario y se capacitará al cuidador respecto a signos de alarma. Se dará seguimiento diario por vía telefónica hasta completar 7 días, interrogando sobre la presencia de fiebre, estado general del paciente, tolerancia del tratamiento y nuevos signos y síntomas.

Se indicará reingreso hospitalario en los siguientes casos:

- Recurrencia de la fiebre
- Nuevos signos o síntomas de infección
- Mal estado general
- Intolerancia a la vía oral
- Hemocultivos positivos después del egreso
- Cualquier otra complicación que amerite atención hospitalaria

Se registrará el seguimiento y desenlace de todos los pacientes de bajo riesgo. Los pacientes clasificados como de alto riesgo permanecerán hospitalizados y continuarán con tratamiento estándar.

Variables

| Tabla 2. Definición de variables | | | | |
|----------------------------------|---|---|-----------------------------------|--------------------------------|
| VARIABLE | CONCEPTO | DEFINICIÓN OPERACIONAL | VALOR | ESCALA DE MEDICIÓN |
| EDAD | Lapso de tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta la fecha de referencia | Tiempo comprendido entre el nacimiento del paciente hasta su ingreso al estudio | Meses | Cuantitativa continua |
| SEXO | Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y la mujer | Características sexuales secundarias que dividen a los pacientes en hombre o mujer asentada en el expediente clínico | Femenino Masculino | Cualitativa nominal dicotómica |
| TUMORES SÓLIDOS MALIGNOS | Masa anormal de tejido formada por células neoplásicas que no contiene áreas con quistes o líquidas | Masa solida compuesta por células neoplásicas, ubicada en cualquier sitio anatómico y de diferente tipo histológico y | Sistema nervioso central Óseos | Cualitativa nominal politómica |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|--|---------------------------|-----------------------------------|
| | | asentado como diagnóstico principal por servicio tratante. | Otros | |
| FIEBRE | Fenómeno patológico que se manifiesta por elevación de la temperatura normal del cuerpo | Temperatura corporal con medición axilar mayor a 38.3°C única o dos mediciones >38°C espaciadas por al menos 1 hora registrada al momento de llegada a admisión continua. | Presencia Ausencia | Cualitativa nominal dicotómica |
| NEUTROPENIA | Cuenta absoluta de neutrófilos menor a 500 neutrófilos/mm ³ o una cuenta absoluta de neutrófilos menor a 1000 neutrófilos/mm ³ que se espera disminuyan a menos de 500 neutrófilos/mm ³ en las siguientes 48 horas | Cuenta total de neutrófilos <500 células/mm ³ o una cuenta que se espera disminuya a <500 células/mm ³ en las siguientes 48 horas, en biometría hemática solicitada en los primeros 60 minutos de la llegada del paciente al hospital. | Presente Ausente | Cualitativa nominal dicotómica |
| TIEMPO DE ÚLTIMA QUIMIOTERAPIA | Tiempo transcurrido a partir de la última quimioterapia hasta la fecha actual | Tiempo transcurrido entre la última quimioterapia del paciente hasta la fecha de ingreso al estudio, documentada en hoja de registro de quimioterapia. | Días | Cuantitativa continua |
| LACTATO | Forma ionizada del ácido láctico, producto del metabolismo anaerobio de piruvato para producir energía | Marcador de hipoperfusión tisular sistémica que refleja disfunción celular en pacientes con sepsis, obtenido de gasometría venosa/arterial solicitada al ingreso. | mmol/L | Cuantitativa continua |
| PROTEINA C REACTIVA | Proteína de fase aguda cuya síntesis es inducida como respuesta a daño tisular por infección, inflamación o neoplasia | Proteína de fase aguda obtenida por punción venosa durante los primeros 60 minutos de ingreso a la unidad. | mmol/L | Cuantitativa continua |
| HIPOTENSIÓN ARTERIAL | Condición anormal en el que la presión sanguínea que ejerce la sangre sobre las paredes de los vasos es menor a lo considerado como normal | Tensión arterial por debajo del percentil 5 para la edad y talla con medición al momento de llegada a admisión continua. | Presente o ausente | Cualitativa dicotómica nominal |
| PACIENTES DE BAJO RIESGO | Paciente con baja probabilidad de infección bacteriana invasiva y desenlace adverso | Paciente que no reúne criterios de alto riesgo según la escala de Santolaya modificada o no con lactato, se realiza con datos obtenidos por la tesista a partir | Si No | Cualitativa dicotómica |

| | | | | |
|---------------------------------|---|--|--------------|------------------------------------|
| | | de datos del expediente clínico obtenidos al ingreso a la unidad. | | |
| PACIENTES DE ALTO RIESGO | Paciente con alta probabilidad de desarrollar desenlace adverso | <p>Paciente con 2 o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PCR >90mg/dl • Hipotensión arterial • Recaída de leucemia • Lactato >2mmol/L • Plaquetas < 50,000/mm³ • Última sesión de quimioterapia hace < 7 días <p>Paciente con 1 de los siguientes factores: PCR >90mg/dl, hipotensión o recaída de leucemia</p> | Si No | Cualitativa dicotómica |
| Variables de resultado | | | | |
| ÉXITO TERAPEUTICO | Paciente que no presenta complicaciones infecciosas ni relacionadas al tratamiento antibiótico. | Paciente que no requiere de cambio de esquema antibiótico ni de reingreso por eventos adversos en los siguientes 14 días del alta. | Si No | Cualitativa dicotómica |
| FALLA A TRATAMIENTO | Necesidad de cambio de esquema antibiótico o reingreso hospitalario. | Necesidad de cambio de esquema antibiótico o reingreso hospitalario por eventos adversos en los siguientes 14 días de egreso. | Si No | Cualitativa dicotómica |
| EVENTOS ADVERSOS | Cualquier ocurrencia médica en pacientes a quien se le administra un producto farmacéutico y que puede o no tener relación causal con ese tratamiento | Se registrará cualquier manifestación clínica que se presenta durante la administración del tratamiento antibiótico y hasta 24 h después de finalizado el tratamiento. | Si No | Cualitativa dicotómica |
| REINGRESO | Necesidad de hospitalización en los siguientes 30 días del alta debido a complicaciones asociadas a neutropenia febril. | Ingreso hospitalario por eventos adversos o complicaciones relacionadas a tratamiento antibiótico en un periodo de 14 días posterior al egreso. | Si No | Cualitativa dicotómica dependiente |
| MUERTE | Cese o término de la vida | Parada irreversible de la función cardíaca y respiratoria en los siguientes 30 días del evento de neutropenia febril. | Si No | Cualitativa dicotómica dependiente |
| PCR: proteína C reactiva | | | | |

Tamaño de la muestra: Al ser un estudio de antes y después se registrarán durante 6 meses todos los pacientes que acuden al hospital y que son diagnosticados con un episodio de neutropenia febril. Posteriormente se iniciará el programa y se incluirá la información durante los siguientes 6 meses.

Resguardo de la información: Cada caso de fiebre y neutropenia será registrado en la hoja de recolección de datos siendo identificado con un código numérico consecutivo, el registro de datos se realizará al ingreso, tras 72 horas de estancia intrahospitalaria y diario durante los 7 días de seguimiento vía telefónica. Al final del seguimiento extrahospitalario o al egreso hospitalario en los pacientes no incluidos en el programa, se registrará el desenlace de cada caso. La información será resguardada por la tesista.

Análisis estadístico: se utilizará estadística descriptiva para variables cualitativas, frecuencias simples y porcentajes. Para las variables cuantitativas medidas de tendencia central y dispersión según su distribución. Se realizará la comparación para diferencia de proporciones se utilizará chi-cuadrada.

Aspectos éticos: De acuerdo al artículo 17 del Reglamento en Materia de Investigación de la Ley General de Salud el estudio se clasifica como de riesgo mínimo ya que consistirá en el seguimiento de los pacientes antes y después de la implementación de un programa de egreso temprano. Todos los procedimientos son parte de la atención rutinaria que requiere el paciente para el tratamiento del episodio de neutropenia febril. Como todo proyecto de Investigación en humanos, se requiere que el sujeto sea totalmente informado y otorgue su libre consentimiento para participar, esto se basa en el código de Nuremberg y la Declaración de Helsinki sobre investigaciones biomédicas, por este motivo, se incluye un formulario de consentimiento informado diseñado para el proyecto de investigación, en este se describen en lenguaje sencillo los procedimientos, fundamentos y objetivos del estudio así como los riesgos previsibles y posibles beneficios. Se solicitará el consentimiento de los padres para incluir a su hijo (a) en el programa de egreso temprano, dicho consentimiento se firmará con el grupo de investigadores y no por el médico tratante para evitar coacción. Dado que el proyecto de investigación requiere de enlazar los datos del paciente con los datos de investigación a fin de dar un seguimiento adecuado, a cada caso se dará un código numérico indicativo que permita realizar el enlace, el acceso a la base de datos será limitado y el

resguardo se realizará bajo llave. El estudio será sometido a evaluación por los Comités de Investigación y el Comité de Ética del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI. Se garantiza la seguridad del paciente al realizar la estratificación de riesgo inicial por los médicos de oncología e infectología y el seguimiento diario por el médico de infectología. Los familiares pueden acudir al servicio de admisión continua ante cualquier evento.

Factibilidad: El Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI es un centro de referencia para patologías oncológicas del centro y sur de México que atiende en promedio 14 eventos de fiebre y neutropenia cada mes. Además, cuenta con la infraestructura, recursos materiales y personal médico especialista capacitado para realizar este estudio.

Personal involucrado:

- Tutor del trabajo de investigación
- Asesor metodológico y estadístico
- Médico residente de Pediatría autor del trabajo de investigación
- Médicos de los servicios de oncología e infectología

Financiamiento: Recursos del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI

Recursos materiales:

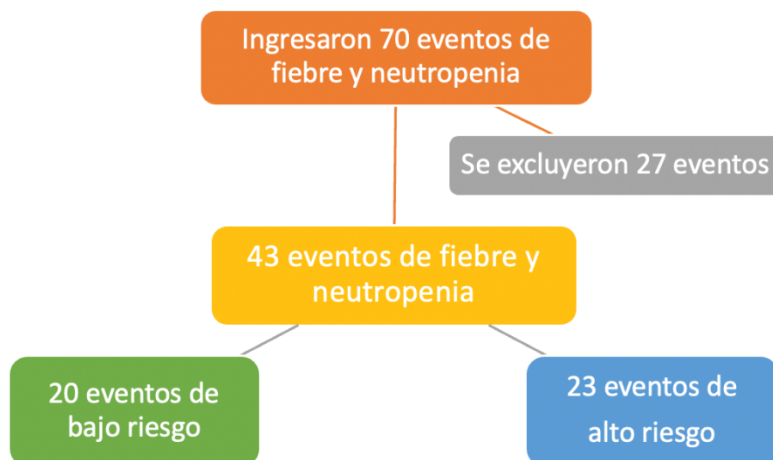
- Hojas, computadora, tableta para recolección de la información.

No se requieren recursos adicionales.

RESULTADOS

Durante el período de septiembre del 2021 a febrero del 2022 se registraron 70 eventos de fiebre y neutropenia de los cuales se incluyeron al estudio 43 eventos ocurridos en un total de 25 pacientes. En promedio cada paciente presentó 1.7 eventos: Catorce pacientes presentaron 1 evento, 5 pacientes presentaron dos y tres episodios respectivamente, y sólo en un paciente se registraron cuatro eventos. Se excluyeron 27 eventos debido a que no contaban con información completa en el expediente clínico. Del total de eventos incluidos, 20 se clasificaron como bajo riesgo y los 23 restantes como de alto riesgo (Figura 1).

Figura 1. Distribución de eventos incluidos al estudio



Respecto a las características generales de los episodios incluidos, la mediana de edad fue de 11 años, hubo predominio de sexo masculino (60%) y un 50% de los eventos se ubicaron en el grupo etario de adolescentes; los tumores óseos, sarcomas y tumores de SNC representaron los tres principales padecimientos oncológicos. Al describirlos por separado, en el grupo de alto riesgo fue mayor la mediana de edad, con un predominio de hombres escolares, y ligeramente mayor el número de tumores óseos. El tiempo de administración en días de última quimioterapia previo al ingreso fue similar en ambos grupos (Tabla 3).

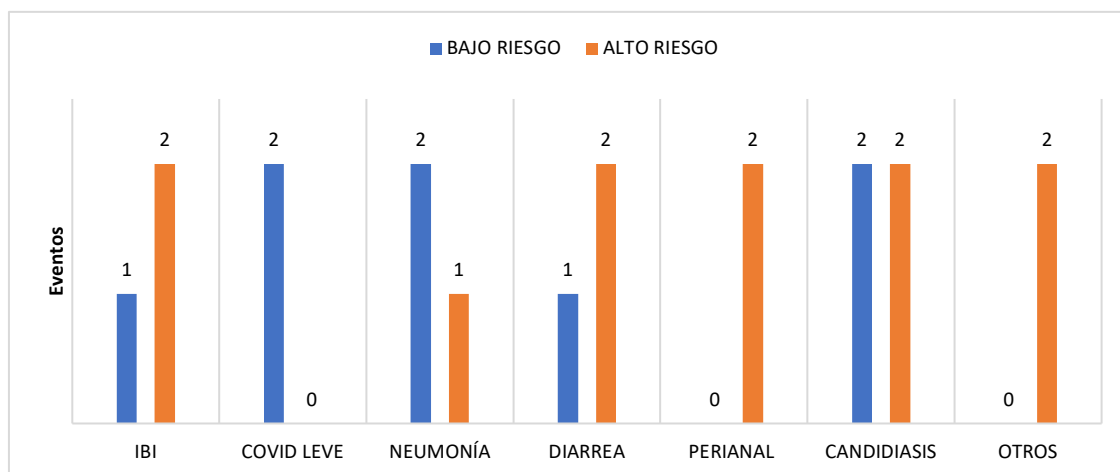
| Tabla 3. Características generales de los eventos según grupos de riesgo (N=43) | | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| | General N=43 (%) | Bajo riesgo n=20 (%) | Alto riesgo n=23 (%) | Valor de p* |
| Edad | | | | |
| Mediana | 11 años 11 meses | 9 años 10 meses | 14 años 2 meses | |
| (mínimo-máximo) | (9 meses - 17 años 8 meses) | (9 meses - 17 años 1 mes) | (3 años 7 meses - 17 años 8 meses) | |
| Lactantes/Preescolares | 14 (32.5) | 8 (40) | 6 (26) | 0.25 |
| Escolares | 5 (11.6) | 3 (15) | 2 (8.6) | 0.43 |
| Adolescentes | 24 (55.8) | 9 (45) | 15 (65.2) | 0.15 |
| Sexo | | | | |
| Masculino | 26 (60.4) | 9 (45) | 17 (74) | 0.05 |
| Femenino | 17 (39.5) | 11 (55) | 6 (26) | |
| Diagnóstico | | | | |
| Tumores óseos | 20 (46.5) | 8 (40) | 12 (52.1) | 0.22 |
| Sarcomas | 9 (20.9) | 4 (20) | 5 (21.7) | 0.59 |
| Tumores de SNC | 6 (13.9) | 3 (15) | 3 (13) | 0.59 |
| Tumores hepáticos | 4 (9.3) | 3 (15) | 1 (4.3) | 0.25 |
| Otros | 5 (9.3) | 2 (10) | 2 (8.6) | 0.57 |
| Días desde última QT | | | | |
| Mediana | 9 días | 9 días | 9 días | 0.45 |
| (mínimo-máximo) | (4 – 15) | (4 – 12) | (5 – 15) | |
| SNC: sistema nervioso central. QT: quimioterapia *Prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher **T de student /U de Mann-Whitney | | | | |

Las variables clínicas y bioquímicas al ingreso se describen en la Tabla 4. La temperatura corporal fue similar entre los grupos. Se registró hipotensión en casi la mitad de los eventos catalogados como de alto riesgo. El estado general al arribo no fue especificado en el expediente en 39.5% de los eventos; y aunque predominó el mal estado general en el grupo de alto riesgo, no hubo diferencia estadísticamente significativa. De igual manera, no hubo diferencia entre los grupos evaluados respecto a variables de la biometría hemática, en cambio, si se observaron valores séricos mayores de proteína C reactiva en el grupo de alto riesgo con una mediana de 109.5mg/dL con una diferencia estadísticamente significativa. Se obtuvo medición de lactato en 65% del total de episodios, once en los de bajo riesgo, 17/23 de los de alto y en un 100% de aquellos que presentaron hipotensión arterial. La mediana de lactato en el grupo de alto riesgo fue de 1.7mm/L versus 1.3mm/L en el grupo de bajo riesgo sin observar diferencias estadísticas entre ambos grupos.

| Tabla 4. Variables clínicas y bioquímicas al ingreso en los eventos de fiebre y neutropenia (N=43) | | | | |
|---|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|
| | General N=43 (%) | Bajo riesgo n=20 (%) | Alto riesgo n=23 (%) | Valor de p** |
| Temperatura corporal | | | | |
| Mediana | 37.4°C | 37.3°C | 37.5°C | 0.381 |
| Mínimo - máximo | 36.3 - 39.5°C | 36.6 - 39.4°C | 36.3 - 39.5°C | |
| Hipotensión arterial | 11 (25.5) | 0 | 11 (47.8) | 0.0002 |
| Estado general | | | | |
| Buen estado general | 15 (34.8) | 8 (40) | 7 (30.4) | 0.36 |
| Mal estado general | 11 (25.5) | 3 (15) | 8 (34.7) | 0.12 |
| No especificado | 17 (39.5) | 9 (45) | 8 (34.7) | 0.35 |
| Hemoglobina | | | | |
| Mediana | 9.8 g/dL | 9.3 g/dL | 10.1 g/dL | 0.976 |
| Mínimo - máximo | 4.3 - 17.2 g/dL | 6.8 - 17.2 g/dL | 4.3 - 13.6 g/dL | |
| Hematocrito | | | | |
| Mediana | 28% | 26.9% | 29.1% | 0.941 |
| Mínimo - máximo | 12.7 - 48.1% | 18.3 - 48.1% | 12.7 - 40.2% | |
| Neutrófilos | | | | |
| Mediana | 20/uL | 25/uL | 20/uL | 0.395 |
| Mínimo - máximo | 0 - 700/uL | 0 - 540/uL | 0 - 700/uL | |
| Plaquetas | | | | |
| Mediana | 22,000/uL | 21,500/uL | 24,000/uL | 0.707 |
| Mínimo - máximo | 1,000 - 399,000/uL | 3,000 - 399,000/uL | 1,000 - 321,000/uL | |
| Proteína C Reactiva° | | | | |
| Mediana | 61.2mg/dL | 38mg/dL | 109.5mg/dL | 0.0001 |
| Mínimo - máximo | 2.4 - 325.37mg/dL | 2.4-75.6mg/dL | 8.84-325.37mg/dL | |
| Lactato° | | | | |
| Mediana | 1.6mm/L | 1.3mm/L | 1.7mm/L | 0.3248 |
| Mínimo - máximo | 0.6-4.2mm/L | 0.6-2.9mm/L | 0.9-4.2mm/L | |
| * Prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher | | | | |
| **T de student /U de Mann-Whitney | | | | |
| °La medición de proteína C reactiva se realizó en 42/43 eventos y de lactato en 28/43 eventos | | | | |

Respecto a las variables clínicas, se identificó foco infeccioso durante la exploración e interrogatorio al ingreso en 23% de los eventos (10/43) con una distribución similar entre grupos, posterior a 72 horas de estancia hospitalaria se identificaron mayor número de infecciones en el grupo de alto riesgo. Al momento del ingreso se detectaron 2 infecciones leves por el virus SARS CoV2 en el grupo de bajo riesgo (Figura 2).

Figura 2. Total de infecciones identificadas dentro de las primeras 72 horas de estancia intrahospitalaria



IBI: Infección bacteriana invasiva

*Candidiasis: 1 esofágica, 1 oral, 1 infección urinaria, 1 vulvovaginitis.

Todos los episodios incluidos contaron con toma de hemocultivos periféricos a su ingreso y sólo en 6 se tomaron hemocultivos de catéter venoso central (permanente), cinco de ellos en eventos pertenecientes al grupo de bajo riesgo. Otros cultivos fueron solicitados al ingreso de acuerdo con los síntomas referidos, correspondiendo a 6 urocultivos, 2 coprocultivos y 1 cultivo por punción-aspiración. En total, se obtuvo recuperación microbiológica en 6 de los 43 eventos (14%). Ver Tabla 5.

| | Bajo riesgo n=20 (%) | Alto riesgo n=23 (%) | Valor de p* |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------|
| Foco infeccioso | | | |
| Detectadas al ingreso | 5 (25) | 4 (17) | 0.405 |
| Detectadas a las 72 horas de EIH | 3 (15) | 7 (30) | 0.203 |
| Clínico | 5 (25) | 8 (35) | 0.359 |
| Clínico + Microbiológico | 2 (10) | 1 (4) | 0.446 |
| Microbiológico | 1 (5) | 2 (9) | 0.553 |
| Sin foco | 12 (60) | 12 (52) | 0.418 |
| Recuperación microbiológica | | | |
| Hemocultivos | 1 (5) | 2 (9) | 0.553 |
| Otros cultivos | 2 (10) | 1 (4) | 0.446 |
| Microorganismo aislado | | | |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1 (0.5) | 0 | No aplica |
| <i>Escherichia coli</i> | 0 | 1 (0.4) | |

| | | | |
|--|---------|---------|----|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 0 | 1 (0.4) | |
| <i>Candida albicans</i> | 1 (0.5) | 0 | |
| <i>Aeromonas hydrophila</i> | 1 (0.5) | 0 | |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 0 | 1 (0.4) | |
| Infección por SARS COV2 | 2 (10) | 0 | -- |
| * Prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher **T de student /U de Mann-Whitney | | | |

En el grupo de bajo riesgo, los aislamientos microbiológicos identificados fueron a partir de un hemocultivo de catéter permanente para *Staphylococcus epidermidis*, un coprocultivo positivo para *Aeromonas hydrophila* y un urocultivo positivo para *Candida albicans*. Respecto al grupo de alto riesgo, en un evento con síntomas respiratorios se logró recuperación microbiológica en un cultivo de secreción bronquial para *Pseudomonas aeruginosa* y en otros 2 eventos se documentaron: hemocultivos periféricos positivos para *Staphylococcus haemolyticus* y hemocultivos periféricos positivos para *Escherichia coli*.

En la segunda evaluación realizada a las 72 horas de estancia hospitalaria 9 eventos del grupo de bajo riesgo (45%) se consideraron candidatos a egreso temprano. El tratamiento en cada grupo se resume en la Tabla 6. En todos los eventos candidatos a egreso temprano el tratamiento inicial fue con Ureidopenicilina, a diferencia del grupo de alto riesgo donde se utilizaron diversos esquemas antibióticos de forma inicial. En los episodios de bajo riesgo no candidatos a egreso temprano y en los de alto riesgo se modificó el tratamiento en 45% y 48% respectivamente, la principal causa fue dirigir al aislamiento microbiológico o foco infeccioso y la segunda fue por inestabilidad hemodinámica, por otro lado, no se modificó el tratamiento en ninguno de los pacientes de bajo riesgo candidatos a egreso temprano. La duración del tratamiento antibiótico intrahospitalario en el grupo de candidatos a egreso temprano fue de 4 días versus 7 días en el resto de los eventos.

| Tabla 6. Tratamiento por grupos de riesgo (N=43) | | | |
|---|---|---|-----------------------------|
| | Bajo riesgo candidatos a egreso temprano n=9 (%) | Bajo riesgo NO candidatos a egreso temprano n=11 (%) | Alto riesgo n=23 (%) |
| Tratamiento inicial | | | |
| Ureidopenicilina | 9 (100) | 10 (91) | 14 (60) |
| Ureido + Glicopeptido | 0 | 0 | 6 (26) |
| Ureido + Antimicótico | 0 | 0 | 2 (8.6) |
| Otro | 0 | 1 (9) | 1 (4.3) |
| Tratamiento modificado | 0 | 5 (45) | 11 (48) |

| | | | |
|--------------------------------|------------|-------------|-------------|
| Dirigido aislamiento / clínico | | 5 (45) | 7 (30) |
| Inestabilidad hemodinámica | | 0 | 4 (18) |
| Duración tratamiento AB | | | |
| Mediana | 4 días | 7 días | 7 días |
| Mínimo – máximo | 3 – 7 días | 3 – 14 días | 3 – 14 días |
| *Ureido: Ureidopenicilina | | | |
| *AB: Antibiótico | | | |

Al comparar los subgrupos de pacientes de bajo riesgo, se observó más heterogeneidad en la patología de base en los candidatos a egreso temprano, mientras que en los no candidatos prevaleció el osteosarcoma como el diagnóstico más frecuente, además de presentar mayor duración y recurrencia de la fiebre. En ambos subgrupos, candidatos y no candidatos a egreso, se administró factor estimulante de colonias de granulocitos con una mediana de 3 y 5 días respectivamente. La mediana de estancia hospitalaria en los candidatos a egreso temprano fue de 5 días comparado con 7 días en los no candidatos, en este último subgrupo 2 eventos tuvieron estancia de 17 días por recurrencia de la fiebre y falla a tratamiento (Tabla 7).

| Tabla 7. Evolución intrahospitalaria y desenlace en pacientes de bajo riesgo candidatos y no candidatos a egreso temprano (N=20) | | |
|---|---|---|
| | Bajo riesgo candidatos a egreso temprano n=9 (%) | Bajo riesgo NO candidatos a egreso temprano n=11 (%) |
| Diagnóstico | | |
| Osteosarcoma | 2 (22.3) | 6 (55) |
| Sarcoma | 3 (33) | 1 (9) |
| Tumor de SNC | 1 (11.1) | 1 (9) |
| Tumor hepático | 2 (22.3) | 1 (9) |
| Otros | 1 (11.1) | 2 (18) |
| Duración de la fiebre | | |
| Mediana | 4 horas | 12 horas |
| Mínimo – máximo | 2 – 36 horas | 2 – 48 horas |
| Recurrencia de la fiebre | 0 | 4 (36) |
| Uso de FEC-G | 9 (100) | 11 (100) |
| Mediana | 3 días | 5 días |
| Mínimo – máximo | 3 – 7 días | 3 – 11 días |
| Tratamiento ambulatorio | 1 (11) | 1 (9) |
| Aminopenicilina | 1 (11) | 0 |
| Azol tópico | 0 | 1 (9) |

| | | |
|-----------------------------------|------------|-------------|
| Estancia Intrahospitalaria | | |
| Mediana | 5 días | 7 días |
| Mínimo – Máximo | 3 – 7 días | 4 – 17 días |
| Ingreso a UTIP | 0 | 0 |
| Éxito terapéutico | 9 (100) | 11 (100) |
| Reingreso | 0 | 0 |
| Muerte | 0 | 0 |

En el grupo de candidatos, cuatro episodios fueron egresados a las 72 horas de su internamiento y en sólo uno de ellos se indicó tratamiento antimicrobiano ambulatorio. En el grupo de no candidatos un paciente fue egresado a las 72 horas con manejo ambulatorio para vulvovaginitis. No se registraron defunciones, reingresos en pacientes de bajo riesgo y en todos ellos se documentó éxito al tratamiento (Tabla 8)

| Tabla 8. Características de los pacientes de bajo riesgo candidatos a egreso temprano (N=9) | | | | | | | | | |
|--|------|------|-----------------|-----------------|-----------|------------------|------|-----------------|--------------------|
| No. | Edad | Sexo | Dx Oncológico | Foco infeccioso | HC | Tx Hospitalario | DEIH | Tx ambulatorio | Motivo de estancia |
| 1 | 2 a | F | Sarcoma Ewing | No | Negativos | Ureidopenicilina | 3 | No | No aplica |
| 2 | 9 a | M | Meduloblastoma | No | Negativos | Ureidopenicilina | 3 | No | No aplica |
| 3 | 4 a | F | Neuroblastoma | COVID leve | Negativos | Ureidopenicilina | 3 | Aminopenicilina | No aplica |
| 4 | 12 a | F | Osteosarcoma | COVID leve | Negativos | Ureidopenicilina | 3 | No | No aplica |
| 5 | 9 m | M | Hepatoblastoma | No | Negativos | Ureidopenicilina | 5 | No | Intolerancia VO |
| 6 | 14 a | M | Osteosarcoma | No | Negativos | Ureidopenicilina | 5 | No | Transfusión |
| 7 | 2 a | F | Rabdomiosarcoma | Neumonía | Negativos | Ureidopenicilina | 5 | No | Transfusión |
| 8 | 2 a | F | Sarcoma Ewing | Neumonía | Negativos | Ureidopenicilina | 6 | No | Transfusión |
| 9 | 1 a | M | Hepatoblastoma | No | Negativos | Ureidopenicilina | 7 | No | Transfusión |

No.: número, Dx: diagnóstico, Tx: tratamiento, HC: hemocultivos, DEIH: días de estancia intrahospitalaria, F: femenino, M: masculino.

Durante el estudio se registraron 2 ingresos a la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP) en pacientes de alto riesgo, ambos por diagnóstico de choque séptico con uso de dosis bajas de vasopresores con estancia de 2 y 3 días respectivamente, ningún paciente de bajo riesgo requirió de ingreso a UTIP. Finalmente, no se reportaron reingresos o defunciones posteriores a 30 días de seguimiento. Se reportó éxito terapéutico en todos los grupos y no se registraron muertes.

DISCUSIÓN

Desde hace más de dos décadas a nivel internacional se ha buscado la mejor estrategia para discriminar qué pacientes con neutropenia febril tienen mayor riesgo de complicaciones de aquellos a quienes es seguro tratar de forma menos agresiva ⁽²³⁾. Las características particulares de la población pediátrica y la falta de consenso sobre lo que significa un paciente de bajo riesgo así como cuales son los eventos a predecir, han impedido que a este momento se cuente con un modelo de actuación universalmente aceptado ⁽²⁴⁾, siendo las recomendaciones actuales el que cada centro defina la mejor estrategia que se adapte a sus recursos y tipo de población⁽¹²⁾.

En nuestra unidad el primer acercamiento hacia una estrategia de egreso temprano lo realizaron Gil y colaboradores en el año 2008, quienes basados en variables clínicas y bioquímicas demostraron la seguridad del tratamiento ambulatorio y uso de antibióticos orales en pacientes de bajo riesgo reportando éxito terapéutico cercano al 95%, sin embargo dicho estudio tuvo como limitante el no tratarse de un ensayo clínico aleatorizado y no haber utilizado una regla de predicción validada para seleccionar a los pacientes de bajo riesgo⁽¹⁸⁾.

Una década más tarde, Escandón y colaboradores intentan mejorar el desempeño de la escala de Santolaya et al., adicionando lactato como predictor de eventos adversos (infección bacteriana invasiva, choque séptico y muerte), obteniendo una mejor especificidad (92.9%) y valor predictivo negativo (94.3%) respecto a la escala original, lo que refleja que se trata de una buena herramienta para discriminar qué pacientes no ameritan de hospitalización o antibioticoterapia parenteral ⁽¹⁹⁾.

Basado en resultados previos y contando con una escala validada en nuestra unidad, se realiza este estudio en dos tiempos, en esta primera fase se clasificó cada uno de los eventos, se dio seguimiento a la evolución intrahospitalaria de ambos grupos con una nueva evaluación a las 72 horas para determinar cuáles de los eventos podían incluirse en un programa de egreso temprano dando continuidad al tratamiento habitual, registrando tras el egreso reingresos o eventos adversos por un periodo de 30 días posteriores.

Durante los seis meses del presente estudio se clasificó a los eventos de fiebre y neutropenia a su ingreso, sin embargo, a pesar de contar con una escala validada en nuestra unidad, esta fue llevada a cabo en el 65% de los casos lo que demuestra todavía una heterogeneidad en el abordaje de dichos pacientes. A pesar de ello, la adecuada implementación de la escala de Santolaya pudo distinguir claramente los grupos de alto y bajo riesgo siendo los parámetros más relevantes la medición de proteína C reactiva al ingreso y la presencia de hipotensión arterial. Se requiere reforzar la medición de lactato al ingreso y el seguimiento prospectivo de los pacientes, condición que tendrá una monitorización más estrecha en la fase prospectiva del estudio

El registro de otras variables o condiciones como el estado general del paciente al momento de solicitar atención en un servicio de urgencias, es una variable subjetiva y que resulta complejo integrarlo como parte de una escala o parámetro en la toma de decisiones, sin embargo, se ha demostrado su utilidad como un factor predictor independiente de IBI como lo describe Hakim et al.⁽²⁴⁾, en un estudio realizado en el Hospital St. Jude para niños; en el presente estudio no fue registrada esta variable por lo que podría ser motivo de estudio en futuros protocolos de investigación; en este mismo ensayo⁽²⁴⁾ se observó que tanto en los eventos de bajo y alto riesgo existe un beneficio de vigilancia hospitalaria de 24 horas ya que la mayoría de complicaciones, tanto infecciosas como no infecciosas se presentaron en este lapso de tiempo. En nuestro estudio 45% de los eventos del grupo de bajo riesgo fue candidato a egreso temprano tras 72 horas de vigilancia intrahospitalaria al no presentar complicaciones

Recientemente se publicaron los resultados de un estudio retrospectivo de cohorte observacional realizado en el Hospital Universitario de Chicago durante un periodo de 7 años donde se buscó predecir IBI e ingreso a UTIP en un total de 505 eventos de neutropenia febril en niños⁽²³⁾. Se reportó IBI en 21% de los eventos, y 23% de ingresos a UTIP esto contrasta con nuestros resultados donde se obtuvo recuperación microbiológica solo en 14% de los casos e ingreso a UTIP en 4.6%, esta diferencia de resultados puede radicar en que nuestro estudio no incluyó a pacientes con diagnósticos hemato-oncológicos, que de hecho representaron el 65% de las IBI detectadas en dicho estudio, lo que refuerza la continuidad en nuestro hospital de un programa de egreso temprano en pacientes con tumores sólidos. Respecto a las variables al ingreso del estudio referido⁽²³⁾, la temperatura corporal $>39^{\circ}\text{C}$ y la hipotensión arterial fueron predictivos tanto de IBI como de ingreso a UTIP, además ser la IBI

un factor predictivo de un nuevo evento. En nuestro estudio no encontramos diferencia respecto a la temperatura corporal al ingreso, sin embargo la hipotensión arterial sí fue un factor predictivo de IBI e ingreso a UTIP, y no se registró información de eventos previos de IBI en nuestro estudio.

Respecto a las infecciones identificadas en nuestro grupo de estudio, no encontramos diferencia estadísticamente significativa entre grupos, ni al ingreso ni tras 72 horas de observación, sin embargo, esta corta estancia hospitalaria permitió identificar siete infecciones más: dos de ellas en el grupo de bajo riesgo y cinco en el de alto. Por otra parte, dos infecciones leves por SARS CoV2 fueron detectadas al ingreso en pacientes de bajo riesgo, con buena evolución clínica, lo que se corresponde con lo reportado en otros estudios de pacientes con cáncer ⁽²⁵⁾.

Una vez instaurado el tratamiento empírico en ninguno de los pacientes de bajo riesgo candidatos a egreso temprano tuvo que ser modificado, pudiendo ser egresados tras una mediana de 4 días, sin reportarse complicaciones, reingresos ni defunciones. Esto va acorde a la estrategia establecida en muchos centros de atención oncológica a nivel mundial donde ya se egresan a domicilio a pacientes de bajo riesgo desde el servicio de urgencias o tras una corta estancia hospitalaria, lo que refleja que es factible establecer un programa de egreso temprano en nuestra unidad que asegure una adecuada evaluación del riesgo y seguimiento del paciente, ya que esta estrategia ha demostrado ser segura y con potenciales beneficios para los paciente, familiares e incluso para la institución disminuyendo los días de estancia intrahospitalaria y ahorrar costos.

Conclusiones

- Se debe aplicar de manera rutinaria la escala de riesgo modificada para determinar el riesgo de IBI en todo paciente con episodio de neutropenia febril y evaluar con ello su egreso temprano a domicilio.
- La implementación de un programa de egreso temprano parece ser una estrategia segura en pacientes con tumores sólidos en la población evaluada y adecuadamente clasificada.

REFERENCIAS

1. Secretaria de Salud (2014). Programa sectorial de Salud 2013-2018. Cáncer en la infancia y la adolescencia.
http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/transparencia/especiales/PAE_Cancer.pdf
2. Gobierno de México. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. (2019, 15 de abril). Cáncer Infantil en México. <https://www.gob.mx/salud%7Ccensia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956>
3. Allen-Rhoades, W., Whittle, S. B., & Rainusso, N. (2018). *Pediatric Solid Tumors of Infancy: An Overview. Pediatrías in Review*, 39(2), 57–67. doi:10.1542/pir.2017-0057
4. Castagnola, E., Fontana, V., Caviglia, I., Caruso, S., Faraci, M., Fioredda, F., ... Haupt, R. (2007). *A Prospective Study on the Epidemiology of Febrile Episodes during Chemotherapy-Induced Neutropenia in Children with Cancer or after Hemopoietic Stem Cell Transplantation. Clinical Infectious Diseases*, 45(10), 1296–1304. doi:10.1086/522533
5. Wang, Y., Probin, V., & Zhou, D. (2006). *Cancer Therapy-Induced Residual Bone Marrow Injury: Mechanisms of Induction and Implication for Therapy. Current Cancer Therapy Reviews*, 2(3), 271–279. doi:10.2174/157339406777934717
6. Davis, K., & Wilson, S. (2020). Febrile neutropenia in paediatric oncology. *Paediatrics and child health*, 30(3), 93–97. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2019.12.002>
7. Freifeld, A. G., Bow, E. J., Sepkowitz, K. A., Boeckh, M. J., Ito, J. I., Mullen, C. A., ... Wingard, J. R. (2011). *Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases*, 52(4), e56–e93. doi:10.1093/cid/cir073
8. Klastersky, J. (2004). *Management of Fever in Neutropenic Patients with Different Risks of Complications. Clinical Infectious Diseases*, 39(s1), S32–S37. doi:10.1086/383050
9. Lehrnbecher, T., Robinson, P., Fisher, B., Alexander, S., Ammann, R. A., Beauchemin, M., ... Sung, L. (2017). *Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. Journal of Clinical Oncology*, 35(18), 2082–2094. doi:10.1200/jco.2016.71.7017
10. Morgan JE, Phillips B, Haeusler GM, Chisholm JC. Optimising Antimicrobial Selection and Duration in the Treatment of Febrile Neutropenia in Children. *Infect Drug Resist.* 2021;14:1283-1293. doi.org/10.2147/IDR.S238567
11. Haeusler, G. M., Thursky, K. A., Slavin, M. A., Babl, F. E., De Abreu Lourenco, R., Allaway, Z., ... Phillips, R. (2020). *Risk stratification in children with cancer and febrile neutropenia: A national, prospective, multicentre validation of nine clinical decision rules. EClinicalMedicine*, 18, 100220. doi:10.1016/j.eclinm.2019.11.013
12. Lehrnbecher, T., Averbuch, D., Castagnola, E., Cesaro, S., Ammann, R A., Garcia-Vidal, C., ... Groll, A H. (2021). *8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. The Lancet Oncology*, 22(6), e270-e280. doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30725-7.
13. Suttitossatam, I., Satayasai W., Sinlapamongkolkul P., Pusongchai T., Sritipsukho P., Surapolchai P. (2020) *Predictors of severe adverse outcomes in febrile neutropenia of pediatric oncology patients at a single institute in Thailand*, *Pediatric Hematology and Oncology*, 37:7, 561-572, DOI: 10.1080/08880018.2020.1767243

14. Haeusler, G. M., Sung, L., Ammann, R. A., & Phillips, B. (2015). *Management of fever and neutropenia in paediatric cancer patients. Current Opinion in Infectious Diseases*, 28(6), 532–538. doi:10.1097/qco.000000000000208
15. De Souza Viana, L., Serufo, J. C., da Costa Rocha, M. O., Costa, R. N., & Duarte, R. C. (2007). *Performance of a modified MASCC index score for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. Supportive Care in Cancer*, 16(7), 841–846. doi:10.1007/s00520-007-0347-3
16. Haeusler, G. M., Phillips, R., Slavin, M. A., Babl, F. E., De Abreu Lourenco, R., Mechinaud, F., & Thursky, K. A. (2020). *Re-evaluating and recalibrating predictors of bacterial infection in children with cancer and febrile neutropenia. EClinicalMedicine*, 23, 100394. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100394
17. Gil-Veloz M, Pacheco-Rosas DO, Solórzano-Santos F, Villasís-Keever MA, Betanzos-Cabrera Y, Miranda-Novales G. Early discharge of pediatric patients with cancer, fever, and neutropenia with low-risk of systemic infection. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2018;75(6):352-357. English. doi: 10.24875/BMHIM.18000015. PMID: 30407457.
18. Gil, M. (2009). *Egreso temprano de pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia con bajo riesgo de infección sistémica: estudio de equivalencia*. (Tesis para obtener el diploma de especialista en Infectología). Tesis Digitales UNAM. https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/XHLFRCQB2FF46327VKM8E9MB8UM12USB6NTY6JFNKX6N4FNN1D-02599?func=full-set-set&set_number=228186&set_entry=000001&format=999
19. Escandón, D. K. (2020). *Utilidad de una escala de riesgo para predecir choque séptico, infección bacteriana invasiva y muerte en pacientes pediátricos hemato-oncológicos con episodio de fiebre y neutropenia* (Tesis para obtener el grado de especialista en Pediatría Médica). Tesis Digitales UNAM. Disponible en : https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/E9TP73RAEIUTQVCG3KJ5BKQ2E4TTJ6YBY3Q12IGUAM5VJ7MD6S-12754?func=full-set-set&set_number=122329&set_entry=000002&format=999
20. Manji, A., Beyene, J., Dupuis, L. L., Phillips, R., Lehrnbecher, T., & Sung, L. (2012). *Outpatient and oral antibiotic management of low-risk febrile neutropenia are effective in children—a systematic review of prospective trials. Supportive Care in Cancer*, 20(6), 1135–1145. doi:10.1007/s00520-012-1425-8
21. Rivas-Ruiz R, Villasís-Keever M, Miranda-Novales G, Castelán-Martínez OD, Rivas-Contreras S. Outpatient treatment for people with cancer who develop a low-risk febrile neutropenic event. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 3. Art. No.: CD009031. DOI: 10.1002/14651858.CD009031.pub2.
22. Avilés-Robles MJ, Reyes-López A, Otero-Mendoza FJ, Valencia-Garin AU, Peñaloza-González JG, Rosales-Urbe RE, et al. Safety and efficacy of step-down to oral outpatient treatment versus inpatient antimicrobial treatment in pediatric cancer patients with febrile neutropenia: A noninferiority multicenter randomized clinical trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 ;67(6):e28251. doi: 10.1002/pbc.28251
23. Alali, M., Mayampurath, A., Dai, Y. *et al*. A prediction model for bacteremia and transfer to intensive care in pediatric and adolescent cancer patients with febrile neutropenia. *Sci Rep* 12, 7429 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11576-z>
24. Hakim, H., Flynn, P. M., Srivastava, D. K., Knapp, K. M., Li, C., Okuma, J., & Gaur, A. H. (2010). *Risk Prediction in Pediatric Cancer Patients with Fever and Neutropenia. The Pediatric Infectious Disease Journal*, 29(1), 53-59. doi:10.1097/inf.0b013e3181c3f6f0
25. Aboueshia M, Hussein MH, Attia AS, Swinford A, Miller P, Omar M, Toraih EA, Saba N, Safah H, Duchesne J, Kandil E. Cancer and COVID-19: analysis of patient outcomes. *Future Oncol*. 2021 Sep;17(26):3499-3510. doi: 10.2217/fon-2021-0121. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34263660; PMCID: PMC8284249

ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| ACTIVIDADES | 2021 | | | | | | | 2022 | | | | | | | | |
|---------------------------|------|----|----|----|----|----|----|------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 06 | 07 | 08 | 09 | 10 | 11 | 12 | 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 | 07 | 08 | 09 |
| PLANIFICACIÓN | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | |
| AUTORIZACION DE SIRELCIS | | | | ■ | | | | | | | | | | | | |
| RECOLECCIÓN DE DATOS | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | |
| ANÁLISIS DE DATOS | | | | | | | | | | | ■ | ■ | | | | |
| REDACCIÓN DE CONCLUSIONES | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | | |
| PRESENTACIÓN | | | | | | | | | | | | | | | ■ | |

ANEXO 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Centro Médico Nacional Siglo XXI | Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría
Dr. Silvestre Frenk Freund



45274900-vol. 22342

TÍTULO DEL PROYECTO: IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE EGRESO TEMPRANO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS CON FIEBRE Y NEUTROPENIA DE BAJO RIESGO

Número de autorización del proyecto:

Número de codificación:

Le estamos invitando a participar en un programa llamado Egreso temprano para pacientes con fiebre y neutropenia de bajo riesgo, el cual forma parte de una investigación científica.

El **objetivo** de este programa es elegir a los pacientes que pueden ser dados de alta a su casa después de estar hospitalizados durante 3 días y continuar con su tratamiento antibiótico por vía oral.

Procedimientos: Su hijo(a) ingresó al hospital por fiebre y disminución de las células de defensa en la sangre o también llamado neutropenia, la atención incluye tomar exámenes de laboratorio y radiografías (si el médico lo considera necesario). Esta atención es la misma para todos los pacientes que ingresan con este diagnóstico. Su hijo (a) será revisado por su médico tratante de oncología y por un médico del servicio de infectología.

Se tomarán los estudios de laboratorio necesarios para clasificarlo como de bajo riesgo, esto quiere decir que la probabilidad de que tenga una infección grave es muy baja. También se tomarán muestras de sangre y/u orina para buscar bacterias que puedan estar causando una infección.

Descripción del proceso:

A los 3 días de hospitalización, con los estudios de orina y/o sangre negativos (sin bacterias) y si su paciente ya no tiene fiebre o alguna situación que requiera de tratamiento en el hospital, será invitado a ser incluido en este programa y podrá ser dado de alta con tratamiento antibiótico por vía oral. Para asegurar que su paciente no tenga ninguna complicación se hará lo siguiente:

1. Le haremos una llamada telefónica diaria para saber el estado de salud de su hijo (a). Le preguntaremos sobre como se siente, si come, si está tomando el medicamento o si tiene alguna molestia después de su alta del hospital.
2. En cualquier momento usted se podrá comunicar con nosotros para dudas y situaciones que se presenten, las 24 horas del día y los 7 días de la semana.
3. Como parte de su atención en este hospital puede acudir en caso de emergencia al servicio de admisión continua.

Posibles beneficios: al ser dado de alta a su casa, su paciente se sentirá mejor y estará acompañado de su familia. Estará menos días en el hospital y tendrá menos riesgo de tener alguna infección grave por la hospitalización. La información que se obtenga será utilizada para mejorar la atención de los pacientes con fiebre y neutropenia.

Riesgo: como se le ha explicado previamente, todos los pacientes que presentan un evento de fiebre y neutropenia pueden tener el riesgo de tener una infección grave. Al vigilar a su hijo (a) y esperar 3 días para que ya no tenga fiebre ni otros síntomas de infección, nos aseguramos de que esta posibilidad sea muy baja y que pueda continuar su tratamiento fuera del hospital. Lo llamaremos diariamente para confirmar que su hijo (a) se encuentra bien y que no tiene alguna complicación de la enfermedad.

En algunos casos los pacientes tienen que regresar al hospital, la mayoría de las veces por una razón diferente a una infección, esto puede suceder en 3 de cada 100 pacientes.

Participación o retiro: Si usted no desea que su paciente sea parte del programa de egreso temprano, será atendido normalmente y continuará hospitalizado. Si inicialmente acepta ser dado de alta pero desea regresar a hospitalizarse, lo puede hacer en cualquier momento.

Le solicitamos acceso al expediente clínico de su hijo (a) para registrar información como el tipo de antibiotico indicado, días en que su hijo presenta fiebre y algunos resultados de laboratorio, esta información no será compartida y se guardará con estricta confidencialidad, la Dra. Libia Díaz, parte del equipo de investigadores resguardará bajo llave los formatos en los que se registran los datos de interés sin incluir el nombre de su hijo (a). En caso de que los

resultados de este programa sean publicados con fines académicos, el nombre de su hijo (a) quedará protegida en todo momento.

La atención que recibe en el Hospital no se verá afectada por la decisión de participar o no en el programa.

Personal responsable para dudas, aclaraciones y seguimiento:

Los investigadores responsables de este proyecto son: Dr. Daniel Octavio Pacheco Rosas, encargado del Servicio de Infectología, tel 55 56276900 ext 21462; Dra. Yadira Betanzos Cabrera, jefa del Servicio de Oncología, Dra. Libia Díaz Hernández, tel cel. 951 240 8870, Dra. Guadalupe Miranda Novales, tel 55 56276900 ext 22507

Personal de contacto para dudas sobre los derechos de su paciente al participar en el estudio:

Si tiene dudas sobre los derechos de su hijo (a) al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos 55 56276900 extensión 21226 de 9:00 a 16: 00h, o si lo prefiere al correo comiteeticainv.imss@gmail.com

Declaro que he leído el presente documento y he comprendido la información, lo cual me permite tomar una decisión informada. Recibiré una copia de este documento después de que sea firmado. Los investigadores se han comprometido a brindarnos información sobre los resultados obtenidos. Entiendo que conservo el derecho de no continuar con el estudio en cualquier momento, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el IMSS.

NOMBRE Y FIRMA DEL PADRE O TUTOR: _____

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO: _____

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO: _____

Declaración Médica: He explicado el contenido de este documento al paciente y padre/madre/tutor y he respondido a todas las preguntas al grado máximo de mis conocimientos.

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR: _____

Lugar y fecha:

ANEXO 3. CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Centro Médico Nacional Siglo XXI | Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Pediatría

Dr. Silvestre Frenk Freund

55274900 ext. 32342



TÍTULO DEL PROYECTO: IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE EGRESO TEMPRANO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS CON FIEBRE Y NEUTROPENIA DE BAJO RIESGO

Número de autorización del proyecto:

Número de codificación:

El **objetivo** de este programa es elegir a los pacientes que pueden ser dados de alta a su casa después de estar hospitalizados durante 3 días y continuar con su tratamiento antibiótico por vía oral.

Hola, mi nombre es _____ y trabajo en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Actualmente estamos realizando un estudio para saber más acerca de las infecciones que suceden en niños con cáncer y para ello queremos pedirte que nos apoyes.

Ingresaste por fiebre y disminución de las células de defensa en la sangre por lo que se tomaron muestras de sangre, orina y radiografías, tu médico tratante de oncología y un médico del servicio de infectología estarán revisandote para asegurarse de que estés bien. Según los resultados de los estudios veremos que tan probable es que tengas una infección y debas quedarte hospitalizado.

Tu participación en el estudio consiste en revisar tus laboratorios y temperatura cuando llegas al hospital y 3 días después de estar hospitalizado, si todo está bien y no es necesario que te quedes en el hospital, platicaremos contigo y tu papá o mamá y si están de acuerdo podrás irte de alta a casa siguiendo tu tratamiento antibiótico tomado por la boca.

Tu participación en el estudio es voluntaria, es decir, aun cuando tu papá o mamá hayan dicho que puedes participar, si tú no quieres hacerlo puedes decir que no. Es tu decisión si participas o no en el estudio. También es importante que sepas que si en un momento dado ya no quieres continuar en el estudio, no habrá ningún problema, o si no quieres responder a alguna pregunta en particular, tampoco habrá problema.

Esta información será confidencial. Esto quiere decir que no diremos a nadie tus respuestas o resultados sin que tú lo autorices, solo lo sabrán las personas que forman parte del equipo de este estudio. Tu papá o mamá ya han sido informados sobre como toda tu información va a ser protegida.

Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una **(x)** en el cuadrado de abajo que dice "Sí quiero participar" y escribe tu nombre. Si **no** quieres participar, déjalo en blanco.

Si quiero participar

Nombre: _____

Nombre y firma de la persona que obtiene el consentimiento: _____

Fecha: _____

ANEXO 4. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE EGRESO TEMPRANO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS CON FIEBRE Y NEUTROPENIA DE BAJO RIESGO

Centro Médico Nacional Siglo XXI | Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría
 Dr. Silvestre Fränk Freund



FECHA: _____
 No.: _____

| | | | |
|-------------------------------|------------|------------|--------------|
| NOMBRE | | | |
| NSS | | | |
| FECHA DE NACIMIENTO | | | |
| EDAD | 0 – 4 AÑOS | 5 – 9 AÑOS | 10 – 17 AÑOS |
| SEXO | MUJER | HOMBRE | |
| DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO | | | |
| ÚLTIMA QUIMIOTERAPIA | | | |

EVALUACIÓN INICIAL

| SIGNOS VITALES AL INGRESO | | SV PARA EDAD, PESO Y TALLA |
|---------------------------|--|----------------------------|
| TEMPERATURA AXILAR | | |
| FRECUENCIA CARDIACA | | |
| FRECUENCIA RESPIRATORIA | | |
| TENSION ARTERIAL | | |
| SATURACION DE OXIGENO | | |
| ESTADO GENERAL | | |

LABORATORIOS DE INGRESO

| | | | |
|------------------|------------|---------------------|-----------------------------|
| HEMOGLOBINA | | PROTEINA C REACTIVA | |
| HEMATOCRITO | | LACTATO | |
| LEUCOCITOS | | HEMOCULTIVOS | CENTRAL (SI) (NO) (No.) |
| NEUTROFILOS | | FECHA: | PERIFERICO (SI) (NO) (No.) |
| PLAQUETAS | | UROCULTIVO | (SI) (NO) |
| PRUEBA SARS COV2 | ANTIGENICA | PCR | |

| | | |
|------------------------|------|------|
| GRUPO DE RIESGO | ALTO | BAJO |
|------------------------|------|------|

*ESCALA DE SANTOLAYA MODIFICADA CON LACTATO

| | | |
|-----------------------------------|----|----|
| FOCO INFECCIOSO | SI | NO |
| TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO | | |

SEGUNDA EVALUACIÓN (72hrs)

| SIGNOS VITALES | | SV PARA EDAD, PESO Y TALLA |
|-----------------------|--|----------------------------|
| TEMPERATURA AXILAR | | |
| TENSION ARTERIAL | | |
| ESTADO GENERAL | | |

LABORATORIOS

| | | | |
|-------------|--|---------------------|--|
| HEMOGLOBINA | | PROTEINA C REACTIVA | |
| HEMATOCRITO | | LACTATO | |
| LEUCOCITOS | | HEMOCULTIVOS | |
| NEUTROFILOS | | | |
| PLAQUETAS | | UROCULTIVO | |

| | | |
|-----------------------------------|----|----|
| FOCO INFECCIOSO | SI | NO |
| TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO | | |

| | | |
|------------------------------------|----|----|
| CANDIDATO A EGRESO TEMPRANO | SI | NO |
|------------------------------------|----|----|

PACIENTES CANDIDATOS A EGRESO TEMPRANO**

| | |
|--|-----------|
| A FEBRIL POR 24 HORAS | (SI) (NO) |
| VIA ORAL DISPONIBLE Y ADECUADA TOLERANCIA | (SI) (NO) |
| HEMOCULTIVOS NEGATIVOS A 72HRS DE INCUBACIÓN | (SI) (NO) |
| SIN FOCO DE INFECCION QUE REQUIERA ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA | (SI) (NO) |
| SIN OTRA COMPLICACION MEDICA QUE REQUIERA ATENCIÓN INTRAHOSPITALARIA | (SI) (NO) |
| CUIDADOR CAPACITADO Y DISPONIBLE LAS 24 HORAS | (SI) (NO) |
| VIVIR A MENOS DE 1 HORA DE DISTANCIA DEL HOSPITAL | (SI) (NO) |
| CONTAR CON NUMERO TELEFONICO DE CONTACTO DISPONIBLE LAS 24 HORAS | (SI) (NO) |
| FIRMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR EL PADRE O TUTOR Y MEDICO TRATANTE | (SI) (NO) |

**DEBE CUMPLIR CON TODOS LOS CRITERIOS

EVOLUCIÓN INTRAHOSPITALARIA

| | | |
|--|-----------|-----------------------|
| DURACION DE LA FIEBRE | | RECURRENCIA (SI) (NO) |
| DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA | | |
| INGRESO A UTIP | (SI) (NO) | MOTIVO |
| MODIFICACION DE ESQUEMA ANTIMICROBIANO | (SI) (NO) | MOTIVO |
| DURACIÓN DE TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO | | MOTIVO |
| RECUPERACIÓN HEMATOLÓGICA | (SI) (NO) | |
| USO DE G-CSF | (SI) (NO) | |

SEGUIMIENTO PACIENTES EGRESO TEMPRANO

| DIA | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| FIEBRE | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) |
| DATOS DE INFECCION | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) |
| TOLERANCIA A VIA ORAL | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) |
| EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) |

| SEMANA | 2 | 3 | 4 | COMENTARIOS |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| FIEBRE | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) | |
| DATOS DE INFECCION | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) | |
| TOLERANCIA A VIA ORAL | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) | |
| EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO | (SI) (NO) | (SI) (NO) | (SI) (NO) | |

DESCENLACE

| | | |
|------------------------------|-----------|--|
| ÉXITO TERAPEUTICO ** | (SI) (NO) | |
| FALLA A TRATAMIENTO | (SI) (NO) | |
| CHOQUE | (SI) (NO) | |
| MUERTE | (SI) (NO) | |
| OTRAS COMPLICACIONES MÉDICAS | (SI) (NO) | |

**PARA PACIENTES INCLUIDOS EN EL PROGRAMA DE EGRESO TEMPRANO

EVALUACIÓN DE RIESGO

| ESCALA DE SANTOLAYA ET AL. MODIFICADA CON LACTATO | |
|---|--|
| PACIENTES DE BAJO RIESGO | Paciente que no cumple con los criterios de alto riesgo. |
| PACIENTES DE ALTO RIESGO | Paciente con 2 o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • PCR >90mg/dl • Hipotensión (Tensión arterial por debajo de percentil 5 para la talla) • Recaída de leucemia • Lactato >2mmol/L • Plaquetas < 50,000/mm³ • Última sesión de quimioterapia hace < 7 días O la presencia de 1 de los factores si se trata de PCR >90mg/dl, hipotensión o recaída de leucemia |

ÉXITO TERAPEUTICO

TODOS LOS SIGUIENTES: SIN RECURRENCIA DE LA FIEBRE, SIN COMPLICACIONES O REINGRESO POR CAUSA INFECCIOSA AL MES DEL ALTA.

FALLA AL TRATAMIENTO

CUALQUIERA DE LOS SIGUIENTES: PERSISTENCIA, RECURRENCIA O EMPEORAMIENTO DE LOS SIGNOS O LOS SÍNTOMAS CLÍNICOS DE INFECCIÓN; MODIFICACIÓN DEL ESQUEMA ANTIBIÓTICO EMPÍRICO INICIAL POR OTRA CAUSA QUE NO SEA LA DIRECCIÓN A AISLAMIENTO. MUERTE

| | |
|---------------------|--|
| RECOLECTOR DE DATOS | |
|---------------------|--|