



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Comparación de los tratamientos empíricos utilizados durante los episodios de neutropenia febril en pacientes pediátricos que reciben quimioterapia: revisión sistemática y metaanálisis en red.

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
Químico Farmacéutico Biólogo**

**P R E S E N T A:
Carlos Fidel Flores Torres**

JURADO DEL EXAMEN

**DIRECTOR: Dr. Osvaldo Daniel Castelán Martínez
ASESOR: Dra. Martha Asunción Sánchez Rodríguez
ASESOR: Dr. Gustavo Vidal Romero
SINODAL: M. en C. Lizett Castrejón Delgado
SINODAL: Q.F.B. Francisco Javier Parada García**



CIUDAD DE MÉXICO, 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.

Agradecimientos:

Agradezco a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM, Proyecto PAPIME PE203421, por la beca recibida para la realizar la presente tesis de licenciatura, y a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM por la asesoría metodológica.

Asimismo, me gustaría agradecer a la QFB Karla Mariana Silva Jivaja por el apoyo brindado en el análisis estadístico.

TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen.....	5
2. Introducción.....	7
3. Marco teórico.....	9
3.1. Cáncer	9
3.2. Tratamiento del cáncer.....	10
3.2.1. Cirugía y radioterapia.....	11
3.2.2. Terapia sistémica.....	11
3.3. Quimioterapia citotóxica	14
3.3.1. Reacciones adversas de la quimioterapia citotóxica.....	16
3.4. Neutropenia febril	20
3.4.1. Diagnóstico de la neutropenia febril	22
3.4.2. Identificación de riesgos	24
3.5. Tratamiento empírico de la neutropenia febril	25
3.6. Revisión sistemática y metaanálisis	30
3.6.1. Revisión sistemática	30
3.6.2. Metaanálisis	35
4. Planteamiento del problema.....	41
5. Objetivos.....	43
5.1. General	43
5.2. Particulares.....	43
5.3. Secundario	43
6. Material y métodos.....	44
6.1. Diseño del estudio.....	44
6.2. Estrategia de búsqueda	44
6.3. Criterios de Inclusión	45
6.4. Criterios de exclusión	45
6.5. Selección de los estudios	46
6.6. Extracción de datos.....	47
6.7. Evaluación de la calidad de los estudios primarios.....	47
6.8. Metaanálisis en red.....	47
7. Resultados	49
7.1. Búsqueda sistemática de la literatura.....	49

7.2.	Eficacia del tratamiento empírico de la neutropenia febril	56
7.2.	Mortalidad	59
7.3.	Eventos adversos grado 3 y 4	62
8.	Evaluación de la calidad.....	65
9.	Discusión.....	68
10.	Conclusión.....	71
11.	Referencias	72
12.	Anexos	83
12.1.	Anexo 1	83
12.3.	Anexo 2.....	84

1. Resumen

Introducción. La neutropenia febril (NF) es una reacción adversa común a la quimioterapia y representa una urgencia entre los pacientes pediátricos oncológicos que la presentan. El objetivo de este trabajo fue sintetizar y comparar aquella evidencia sobre la eficacia, mortalidad y presencia de eventos adversos grado 3-4 (EA 3-4) al utilizar tratamientos empíricos (TE) con antibióticos durante episodios de NF en pacientes pediátricos oncológicos tratados con quimioterapia.

Metodología. El presente trabajo es una revisión sistemática (RS) con metaanálisis en red (MAR). La búsqueda sistemática de la literatura fue realizada en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus, CENTRAL de Cochrane, Epistemonikos, LILACS y TESIUNAM desde el diseño de la revisión hasta septiembre del 2021. Solo se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que incluyeran niños con alguna neoplasia tratados con quimioterapia citotóxica (QC) a los que se les administró un antibiótico empírico solo o combinado para tratar la NF. Razón de momios (RM) con intervalos de confianza al 95% (IC95%) fueron estimados entre las comparaciones de los diferentes tratamientos empleando cefepime como referencia. Comparaciones directas, indirectas y mixtas fueron realizadas utilizando un MAR de tipo frecuentista con un enfoque de efectos aleatorios utilizando el paquete NETMETA del programa estadístico R 4.0.5. Registro en PROSPERO CRD42022341876.

Resultados. Mil treinta y seis artículos fueron identificados como potencialmente relevantes. Después de realizar la selección, 18 estudios cumplieron los criterios de

inclusión de la RS con 1547 episodios de NF en 1006 pacientes pediátricos donde los TE más utilizados fueron cefepime, piperacilina/tazobactam y ceftazidima. Diecisiete estudios fueron incluidos en el MAR, los resultados no mostraron diferencias en la eficacia entre cefepime y piperacilina/tazobactam (RM= 1,15 [IC95 %, 0,72 a 1,83]; $I^2= 0\%$, $Q= 2.12$, $p= 0.71$); los resultados fueron similares cuando se compararon otros antibióticos. Finalmente, no se observaron diferencias en la mortalidad y la aparición de EA 3-4 entre los diferentes tratamientos antibióticos.

Conclusión. Los TE antimicrobianos utilizados para tratar la NF son similares en la eficacia, la mortalidad y la presencia de EA 3-4.

2. Introducción

El cáncer en la etapa pediátrica es la primera causa de muerte por enfermedad entre la niñez mexicana. Este hecho, muestra la importancia de la innovación y estudio de los tratamientos contra el cáncer para aumentar la sobrevivencia a esta enfermedad. En este sentido, el tratamiento con quimioterapia es ampliamente utilizado para controlar el crecimiento y multiplicación masiva de las células cancerosas, así como eliminarlas. No obstante, los fármacos utilizados en la quimioterapia tienen diversos efectos adversos que dañan a las células sanas que se encuentran en replicación, entre ellas los precursores de las células sanguíneas. De manera que, los pacientes que reciben quimioterapia presentan comúnmente episodios de neutropenia que condiciona a los pacientes a infecciones severas.

La NF es una complicación frecuente en los pacientes pediátricos oncológicos, se considera una urgencia debido a que es causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes que son tratados con quimioterapia, especialmente cuando se encuentran en tratamientos con dosis intensivas. Además, la NF provoca una reducción significativa de la calidad de vida del paciente y eleva de manera considerable el gasto del tratamiento contra el cáncer. En el contexto de la NF, la fiebre es el signo inicial y potencial de una infección bacteriana, fúngica o viral que conlleva a que los pacientes sean hospitalizados.

La NF puede afligir hasta el 80% de los pacientes hematooncológicos con una tasa de hasta el 11% de mortalidad. Por consiguiente, una vez que el paciente es diagnosticado con NF se inicia un tratamiento antimicrobiano empírico que ayudará

a evitar una complicación. Aunque existen diversos TE para la NF en pacientes pediátricos con cáncer tratados con quimioterapia, hay controversia sobre cuál es el tratamiento de primera línea. Por esta razón, el objetivo del presente trabajo fue sintetizar y comparar la evidencia sobre la eficacia de los TE utilizados para la NF en pacientes pediátricos oncológicos que reciben quimioterapia mediante una RS y un MAR.

3. Marco teórico

3.1. Cáncer

Cáncer es el nombre que reciben las enfermedades que se caracterizan por un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células anormales que pueden aparecer casi en cualquier parte del cuerpo humano y que conduce a una replicación descontrolada y resistencia a la apoptosis que provoca una prolongación en la división celular y, por lo tanto, genera metástasis.^{1,2}

Las células humanas normales crecen y dividen cuando el organismo las requiere, es decir, cuando las células se dañan o envejecen terminan por morir para ser reemplazadas por nuevas células. En cambio, en el cáncer aparecen células que ya no están sujetas a mecanismos de control y orden, lo cual provoca que células dañadas sobrevivan y se multipliquen para dar lugar a masas llamadas tumores o neoplasias.^{1,3}

El tumor puede ser benigno cuando no cuenta con la capacidad de crecer de forma indefinida ni de invadir otros tejidos. En cambio un tumor maligno continúa con su crecimiento y puede invadir otros tejidos de manera progresiva.^{2,3} De este modo, se le llama cáncer cuando se refiere a un tumor maligno.

El cáncer puede clasificarse según el tipo de tejido afectado:

- **Carcinoma:** piel, epitelios mucosos, sistema nervioso, vísceras.
- **Sarcomas:** tejidos de sostén como huesos, músculos, tejido conectivo.
- **Leucemias:** tejido hematopoyético en médula ósea.

- **Linfomas:** ganglios linfáticos.
- **Gliomas:** células gliales.
- **Adenomas:** glándulas.
- **Otros:** tumores de tejidos mixtos como ovarios y testículos y demás que no sean clasificables.⁴

El control y la disminución de las enfermedades infecciosas en el mundo occidental ha convertido al cáncer en la tercera enfermedad con mayor mortalidad, solo después de las enfermedades cardíacas y la diabetes.⁵

El cáncer es una enfermedad con repercusiones severas en el ámbito económico, social, y psicológico. En México, entre el año 2000 y 2010, el 13% de las muertes anuales fue debido a algún tipo de cáncer, sin distinción de sexo. Además, según el INEGI, los tipos de cáncer más comunes en niños y adolescentes son: 1) leucemias (48%), 2) linfomas (12%) y 3) tumores del SNC (9%), lo cual señala al cáncer infantil como la segunda causa de muerte y la primera por enfermedad en niños de 5-14 años de edad.^{6,7}

3.2. Tratamiento del cáncer

El tratamiento del cáncer es variable y depende siempre del tipo, localización y qué tan avanzado se encuentre, además del estado de salud del paciente. La mayoría de los pacientes con cáncer reciben una combinación de tratamientos que aumentan las posibilidades de eliminar a las células cancerosas. Existen tres principales tipos de tratamientos contra el cáncer: cirugía, radioterapia y terapia sistémica.^{8,9}

3.2.1. Cirugía y radioterapia

La cirugía oncológica es un método terapéutico fundamental en el tratamiento contra el cáncer, ya que es útil en el diagnóstico, evaluación de los pacientes y en la remoción completa o parcial (citoreducción) del tumor sólido. Así, el tratamiento con cirugía tiene como objetivo retirar la mayor cantidad posible de masa tumoral primaria y reducir con esto los síntomas y el posible riesgo de diseminación del tumor a otros órganos del cuerpo.^{10,11}

La radioterapia es usada como un tratamiento para disminuir o detener el crecimiento del cáncer con la función de dañar el ADN de las células cancerosas mediante la utilización de altas dosis de radiación ionizante enfocadas en el tumor, con el fin de reducir su reproducción incluso semanas o meses después de terminada la terapia de radiación. Asimismo, existen dos tipos de radioterapia: la radioterapia de haz externo, realizada por una máquina de gran tamaño que enfoca y concentra la radiación en la zona requerida; y la radioterapia interna, el cual es un tratamiento local e invasivo que requiere de colocar la fuente de radiación dentro del cuerpo del paciente, es decir, en el tumor o cerca del mismo. Por tanto, la radioterapia es considerada un tratamiento eficaz en el control del cáncer y en aliviar los síntomas de la enfermedad.^{12,13}

3.2.2. Terapia sistémica

La terapia sistémica consiste en la administración de fármacos, generalmente administrados por vía sistémica al paciente, con el fin de diseminarse por todo el organismo para eliminar células cancerosas que se encuentren en cualquier parte

del cuerpo y reducir el riesgo de recidiva o metástasis del cáncer. Además, existen diversos tipos de terapias sistémicas contra el cáncer, entre las frecuentes están la terapia hormonal, la inmunoterapia, la terapia dirigida y la QC. Es común utilizar algún tipo de terapia sistémica después de realizada la cirugía oncológica o la radioterapia.^{14,15,16}

La terapia hormonal u hormonoterapia consiste en detener el desarrollo de cánceres que dependen de hormonas específicas para crecer a través de la administración de agonistas o antagonistas de hormonas. Existen nuevas terapias hormonales que consisten en anular la conversión de precursores por medio del uso de enzimas (por ejemplo, la supresión de la conversión de andrógenos a estrógenos por acción de la aromatasa). Por consiguiente, la hormonoterapia es usada en el tratamiento del cáncer de mama, próstata y endometrio, y es aplicada después de la cirugía de remoción del tumor para disminuir el riesgo de recidiva del cáncer.^{14,17,18}

La inmunoterapia consiste en la estimulación del sistema inmune para destruir células cancerosas de manera específica mediante el uso de fármacos con el fin de reducir la carga tumoral y generar memoria.^{19,20,21} De este modo, se estimula al sistema inmune del paciente a eliminar a las células cancerosas. En la inmunoterapia se utilizan los siguientes métodos:

- Vacunas: estimulan una respuesta de linfocitos T específica para cada tumor y provoca una respuesta inmune antitumoral por lo que evita que células sanas sean afectadas por el tratamiento.²²

- Virus: tiene como objetivo generar una respuesta inflamatoria en el microentorno del tumor, al usar la capacidad oncolítica del virus por replicación selectiva en el tejido tumoral.²³
- Terapia celular adaptativa: ocurre por el proceso llamado transferencia de células adaptativas que consiste en recolectar células del sistema inmune del paciente con cáncer y modificarlas para así reconocer un antígeno relacionado con el cáncer. De esta manera, al administrar las células inmunes al paciente estas atacan a las células cancerosas.²⁴
- Anticuerpos monoclonales: tienen el objetivo de dirigirse contra antígenos que se expresan en las células cancerosas o antígenos específicos de un tipo de cáncer y activar una respuesta inmunitaria.^{25,26}

Las terapias dirigidas molecularmente resultan ser fármacos con la capacidad de detener el desarrollo y metástasis del cáncer ya que interfieren con moléculas específicas necesarias en el crecimiento y diseminación de las células cancerosas.^{14,27} Algunos ejemplos de este tipo de terapia son:

- Inhibidores de la angiogénesis: son utilizados para bloquear el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos que utilizan los tumores para su crecimiento.
- Inductores de la apoptosis: son fármacos que se utilizan para forzar la muerte celular programada en las células cancerosas.
- Inhibidores de transducción de señales: se utilizan para bloquear la acción de moléculas señalizadoras que inducen la división de células malignas.

- Moduladores de la expresión de genes: se usan para alterar el funcionamiento de enzimas que tienen como función el monitoreo de la expresión de genes.²⁷

3.3. Quimioterapia citotóxica

La QC tiene por objetivo distribuirse de forma sistémica en el organismo e impedir la reproducción con el fin de provocar la muerte de las células cancerosas que se hayan diseminado a cualquier parte del cuerpo. La QC induce una alteración celular que puede clasificarse en tres tipos: 1) alteraciones en la síntesis de ácidos nucleicos, 2) alteraciones en la síntesis de proteínas y 3) alteraciones en la división celular tanto de las células malignas como de células sanas. No obstante, al tener un elevado crecimiento y división celular, la quimioterapia tiene mayor efecto en las células tumorales. Así pues, el uso de la QC depende del tipo de cáncer y de qué tan avanzado se encuentre, por lo que se emplea en algunos casos para eliminar el cáncer y evitar recidivas o en otros para ralentizar el crecimiento, y así ayudar al paciente con los síntomas del cáncer.^{14,28,29}

La QC es comúnmente usada en los siguientes casos:

- Quimioterapia como tratamiento: se usa para neoplasias no sólidas (sanguíneas) como la leucemia o linfomas.²⁸
- Quimioterapia neoadyuvante: se utiliza para reducir el tumor antes de una cirugía o radioterapia.²⁸
- Quimioterapia adyuvante: se usan en la destrucción de células cancerosas persistentes después de una cirugía o radioterapia.²⁸

- Quimioterapia paliativa: se emplea para retrasar el crecimiento del tumor y reduce el riesgo de metástasis.²⁹
- Quimioterapia de inducción o conversión: es utilizado contra el cáncer avanzado que se cataloga como inoperable debido a la metástasis, con el objetivo de reducir la enfermedad y lograr realizar un tratamiento de operación o radioterapia.²⁹
- En la recidiva del cáncer: es utilizado contra la neoplasia que reaparece después de un tratamiento previo.²⁸

Para el tratamiento del cáncer con QC existen diversas vías de administración de los fármacos a emplear. La principal vía de administración es la intravenosa donde se utiliza un catéter para la administración directa de los fármacos al organismo. Normalmente, la duración del tratamiento por esta vía depende del esquema del fármaco que se utilice. Otras vías de administración usadas en la QC son orales (comprimidos, cápsulas o líquidos), inyecciones (brazo, pierna o abdomen), arterial (quimioterapia intraarterial) y tópicos (cremas).^{29,30}

El tiempo de administración de la QC depende del tipo cáncer y de qué tan avanzado se encuentre, en lo general, va de 6 meses a 1 año. Estos fármacos se administran en intervalos, es decir, con pausas en la administración y así permitir la recuperación del organismo del paciente antes de la próxima dosis y, de este modo, la restauración de las células sanas.^{28,30}

Es importante entender que los fármacos citotóxicos son potencialmente dañinos para todo tipo de células por lo que, en ocasiones, el tratamiento con QC genera

reacciones adversas que empeoran la condición del paciente, en consecuencia, se puede decidir la suspensión del tratamiento o reevaluación de este.

3.3.1. Reacciones adversas de la quimioterapia citotóxica

La QC empleada en el tratamiento del cáncer implica una serie de reacciones adversas debido a que su acción no solo es en las células cancerosas, sino también en las células sanas. Por tal motivo, es importante tener en cuenta algunos factores que dependen tanto de los fármacos (por ejemplo, el esquema del fármaco a utilizar, la vía de administración, la vía de eliminación, el sinergismo de los fármacos, etc.) como del paciente (la edad, los tratamientos previos de quimioterapia o radioterapia, la patología asociada, la insuficiencia renal y/o hepática, etc.) y, de este modo, predecir las reacciones adversas del fármaco que se va a emplear en el tratamiento.^{31,32}

Las reacciones adversas comunes en el tratamiento con QC son:

- ◆ Toxicidad digestiva: el tratamiento citotóxico ejerce gran variedad de efectos en el tubo digestivo que deterioran el estado nutricional del paciente:
 - Mucositis: es una inflamación de la mucosa oral o tracto gastrointestinal acompañado o no de lesiones ulcerosas, lo que dificulta la nutrición del paciente y la continuación del tratamiento.³³
 - Emesis postquimioterapia: uno de los más frecuentes inducidos por la QC son las náuseas y los vómitos, lo que conlleva a una baja en la calidad de vida del paciente.³⁴

- Trastornos del ritmo intestinal: la diarrea y el estreñimiento son síntomas que dependen del tipo de fármaco citotóxico utilizado en el tratamiento del cáncer.³⁵
- Enteritis neutropénica: síndrome clínico que se desarrolla en pacientes inmunosuprimidos con neutropenia que se caracteriza por distensión y dolor abdominal, así como, fiebre que aparece entre los 7 a 9 días después de la aparición de la neutropenia. Aparece con frecuencia en pacientes con enfermedades hematológicas ³⁶
- Hemorragia digestiva: ocurren como consecuencia de las gastritis, úlceras, esofagitis, várices esofágicas o lesiones mecánicas gastroesofágicas asociadas a emesis postquimioterapia.³⁵
- ◆ Toxicidad cardíaca: la cardiotoxicidad es una de las reacciones adversas de mayor gravedad en el paciente que recibe un tratamiento con QC. Los síntomas que aparecen dependen del tipo de fármaco que se emplee para la QC. Se pueden presentar en tres tipos de miocardiopatías: agudas, sub aguda y tardía, que aumenta el riesgo según la edad, el sexo, la existencia previa de cardiopatía, la etnia, entre otros.³⁷
- ◆ Toxicidad renal: la nefrotoxicidad es un efecto secundario producido por la lesión renal consecutiva por el uso de fármacos citotóxicos ya que la principal vía de eliminación de metabolitos en el organismo son los riñones, de tal manera que disminuye la funcionalidad de estos órganos reflejándose, por ejemplo en la tasa de filtración glomerular.³⁸
- ◆ Toxicidad vesical

- Cistitis hemorrágica: es un síntoma de irritación en la vejiga que se manifiesta como molestia suprapúbica, disuria y poliuria; en casos graves como hematuria e incontinencia que es provocada por un daño o irritación en la mucosa vesical.³⁹
- ◆ Toxicidad pulmonar: el empleo de fármacos citotóxicos puede provocar alteraciones de las células epiteliales y endoteliales, daño endotelial con sangrado, exudación con salida de líquido al intersticio y espacio intraalveolar, destrucción y descamación de los neumocitos tipo I, con proliferación de neumocitos tipo II, infiltración por células inflamatorias, proliferación fibroblástica y fibrosis. Entre los factores de riesgo para toxicidad pulmonar se encuentran la radioterapia, las leucemias y el uso de oxígeno a altas concentraciones.³¹
- ◆ Toxicidad neurológica: algunos agentes citotóxicos son capaces de tener efectos neurológicos que producen afección en el sistema nervioso central, sistema nervioso periférico e incluso en el sistema nervioso autónomo. La neurotoxicidad es de difícil diagnóstico por lo que no cuenta con un tratamiento eficaz. Por lo que esta reacción resulta ser una toxicidad limitante de dosis del fármaco citotóxico empleado en el tratamiento.^{35,40}
- ◆ Toxicidad dermatológica
 - Alopecia: se refiere a la pérdida de cabello y vellos corporales que generalmente inicia entre la primer y segunda semana del tratamiento citotóxico. Todo agente citotóxico es capaz de producir alopecia.⁴¹

- ◆ Toxicidad gonadal: resulta un problema importante en la población de adultos jóvenes con cáncer ya que ven disminuida su fertilidad como consecuencia de los tratamientos con QC.⁴²
 - Hombre: se observa un aumento en los niveles de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante, con cifras de testosterona ligeramente bajas. También se nota una disminución en la maduración de espermatozoides e incluso daño en el material genético. En consecuencia, se observa azoospermia temporal.
 - Mujer; es común la amenorrea temporal por un daño directo sobre el ovario que altera el eje hipotálamo-hipófisis y en consecuencia una disminución de estrógenos.³⁵
- ◆ Toxicidad hematológica: la mayoría de los tratamientos quimioterapéuticos afectan a las células sanguíneas de manera directa o indirecta, y sus efectos dependen del momento del ciclo celular sobre el que actúe el fármaco:³¹
 - Alteraciones de la serie roja: se refleja en la aparición de anemias no graves por tratamientos citotóxicos prolongados.³⁵
 - Trombocitopenia: es un signo común en el tratamiento con QC o por la administración de algunos antibióticos usados en complicaciones infecciosas, lo cual puede provocar un riesgo de hemorragia.³³
 - Alteraciones de la coagulación: aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas o tromboembólicas.³⁵
 - Mielosupresión: conlleva a una neutropenia y, por lo tanto, un riesgo de infección que se manifiesta con fiebre cuya intensidad y duración

dependen de la inmunosupresión. Esta reacción adversa se conoce como NF.³³

3.4. Neutropenia febril

La neutropenia es definida por la *Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas* (IDSA, por sus siglas en inglés) como un recuento de neutrófilos menor a 500 células/ μ L, o menor a 1,000 células/ μ L con tendencia a disminuir a menos de 500 células. Asimismo, la IDSA define a la fiebre de 3 maneras: a) una determinación única de temperatura oral o axilar mayor a 38.3°C, b) una determinación de 38°C que persiste por lo menos 1 hora, o c) dos determinaciones de 38°C en 24 horas. De este modo, definimos a la NF como una afección caracterizada por un conteo de neutrófilos menor a 1,000 células/ μ L en presencia de fiebre.^{43,44}

La NF es una complicación frecuente que representa una mortalidad superior al 10%.⁴⁵ Sin embargo, los pacientes con esta complicación se presentan con variables comportamientos clínicos. De esta manera, algunos pacientes con episodios de NF pueden necesitar la admisión a cuidados intensivos con riesgo de muerte, mientras que en otros, los episodios pueden ser manejados de manera ambulatoria.^{45,46}

Existen otros factores que aumentan el riesgo de contraer una infección además de la NF, como son:

1. Disfunción de las barreras mucocutáneas (principalmente por los fármacos utilizados en la QC).
2. El riesgo expuesto a patógenos intrahospitalarios.
3. Alteración de los mecanismos del sistema inmune humoral y celular.⁴⁷

Entre el 50 y 60% de los pacientes con neutropenia presentan una infección, y el 20% de aquellos pacientes con un recuento menor a 500 neutrófilos presentan bacteriemia. Los sitios comunes de infección son el sistema gastrointestinal, los pulmones y la piel.⁴⁸

Algunas de las causas en la etiología de la neutropenia en pacientes con cáncer son:

- Enfermedades hematológicas: la leucemia aguda o los síndromes mielodisplásicos producen un fallo en la medula ósea lo cual disminuye la producción de neutrófilos sanos en la circulación. La destrucción de neutrófilos por sustancias producidas por el tumor es otro mecanismo que genera neutropenia.⁴⁹
- Tratamiento con QC: algunos de los fármacos citotóxicos usados para esta terapia son especialmente destructivos con las células de la médula ósea (por ejemplo: cisplatino, carboplatino, carmustina, dacarbacina, docetaxel, doxorubicina, ifosfamida, irinotecán, metotrexate, topotecan, entre otros) lo que pone en riesgo al paciente de una neutropenia.⁵⁰

En los pacientes con NF, la gravedad de la infección es inversamente proporcional a la cantidad del recuento de neutrófilos. Así pues, en pacientes que reciben QC y

que padecen neutropenia, es importante considerar los siguientes factores que facilitan el desarrollo de NF:^{47,51}

- Intensidad: un conteo por debajo de 500 neutrófilos/ μ L es llamado neutropenia de alto riesgo a generar infecciones; y un conteo por debajo de 100 neutrófilos/ μ L se denomina neutropenia severa o profunda.
- Duración: el tiempo que el paciente se encuentre con neutropenia es un factor importante, ya que hay un mayor riesgo de contraer una infección.
- Descenso de neutrófilos: si el conteo de neutrófilos decrece rápidamente existe un mayor riesgo para el paciente a contraer una infección.⁵¹

3.4.1. Diagnóstico de la neutropenia febril

El diagnóstico de la NF en un paciente con cáncer se realiza mediante exploraciones físicas para determinar presencia de una infección localizada, además, de la realización de estudios de laboratorio y de gabinete enfocado a tres propósitos:

- Evaluación del estado general del paciente
- Detección del foco infeccioso y su probable etiología
- Medición de parámetros útiles en la predicción de riesgos⁵²

Los exámenes físicos se deben realizar desde que se detecta la neutropenia en el paciente y repetirse durante todo el tiempo que dure la misma. En la NF, generalmente se identifican fiebre, eritema y dolor general, pero una exploración física completa debe incluir varias zonas del cuerpo que se indican en el cuadro 1.^{50,53}

Además de los exámenes físicos, es recomendable realizar al paciente una biometría hemática, con recuento plaquetario, perfil hepático, función renal, proteína C reactiva cuantitativa, hemocultivos (vía central y periférica), urocultivo, coprocultivo (solo si el paciente presenta diarrea), e incluso si se requieren, radiografías y tomografías. De este modo, tratar de localizar el foco de infección e identificar al agente microbiano causante de la infección.^{54,55}

Cuadro 1. Zonas a realizar el examen físico en el paciente con NF.⁵⁰

Zona por explorar	Búsqueda presuntiva	Probable microorganismo
Piel y uñas	Lesiones	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Boca, orofaringe y senos paranasales	Mucositis Gingivostomatitis	<i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i> Microorganismos anaerobios Hongos
Pulmonar	Infección primaria o secundaria	
Abdomen	Linfadenopatías Hepatoesplenomegalia	<i>Enterococcus ssp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Clostridium spp.</i>
Catéteres, heridas quirúrgicas y áreas de biopsias	Lesiones Úlceras	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Perineo y región perianal	Lesiones Abscesos Llagas Úlceras	Aerobios gramnegativos
Neurológica y fondo de ojo	Lesiones algodonosas en área macular y periferia del ojo	<i>Candida ssp.</i> <i>Aspergillus ssp.</i>

3.4.2. Identificación de riesgos

En la actualidad, es común el empleo de diversos sistemas pronósticos para la identificación y clasificación de grupos de riesgo en pacientes con NF. Principalmente se utilizan dos: 1) el sistema de pronóstico de Talcott en la predicción de morbilidad y mortalidad en pacientes con NF, y 2) el sistema de la Asociación Multinacional de Tratamiento de Soporte en Cáncer (MASCC, por sus siglas en inglés) para conocer la identificación del riesgo del paciente.^{50,56}

El sistema Talcott, basado en un estudio retrospectivo de casos, define a 4 grupos pronósticos. Los 4 grupos de Talcott están presentes en el cuadro 2. El grupo I, II y III son de alto riesgo y presentan complicaciones en más del 30% de los casos; el grupo IV se considera de bajo riesgo y representan del 60 al 70% de los pacientes ambulatorios.^{56,57}

Por otro lado, el grupo MASCC desarrolló un sistema de puntuación de 8 factores independientes entre sí para identificar el riesgo de los pacientes. El cuadro 3, muestra el sistema de MASCC.^{50,58}

Cuadro 2. Sistema pronóstico de Talcott⁵⁶

Grupo	Característica	Tasa de complicaciones	Mortalidad
I	Nosocomial	34%	13%
II	Pacientes ambulatorios con comorbilidad	55%	12%
III	Pacientes ambulatorios con neoplasia sin control	30%	18%
IV	Pacientes ambulatorios con comorbilidad y neoplasia controlada	5%	0%

Cuadro 3. Sistema de Identificación de MASCC⁵⁶

Característica	Puntos
Asintomático o síntomas leves	5
No hipotensión	5
No EPOC	4
No infección fúngica previa	4
No deshidratación que requiera fluidoterapia	3
Síntomas moderados	3
Paciente ambulatorio	3
Edad <60 años	2

De este modo, se considera de bajo riesgo a aquella puntuación mayor o igual a 21, y de alto riesgo si se está por debajo de 21 puntos.⁵⁸ Por tanto, el entendimiento y conocimiento de las características de los pacientes con NF nos ayuda a ofrecer un tratamiento individualizado basado en riesgos.

3.5. Tratamiento empírico de la neutropenia febril

El TE para la NF consiste de manera general en la hospitalización del paciente y la administración de antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa con observación rigurosa; esto con la intención de evitar la progresión de la infección a una sepsis grave que conlleve a un choque séptico y la muerte, así como la eliminación del microorganismo causante de la infección.^{59,60}

Antes de seleccionar un antibiótico para el TE inicial, se deben considerar los siguientes factores:

- Hallazgos en el examen físico
- Factores predisponentes (catéteres, heridas quirúrgicas, etc.)
- Alergias medicamentosas
- Disfunciones orgánicas (uso y combinación de fármacos nefrotóxicos empleados en el tratamiento con QC o en el tratamiento de infecciones)
- Tiempo del paciente con neutropenia
- Grupo de alto riesgo⁵⁰

Por consiguiente, el TE inicial (figura 1) tiene como objetivo cubrir la probable infección de bacterias gramnegativas, y más adelante, el tratamiento será complementado con otros antibióticos según lo indique la clínica del paciente. Así pues, el TE inicial se divide de dos maneras:^{61,62}

a. Monoterapia empírica

Algunos antibióticos resultan eficaces como tratamiento único ya que presentan la ventaja de una menor toxicidad y un costo accesible del tratamiento. Este tipo de TE se utilizan en pacientes con NF de bajo riesgo. La IDSA señala el uso de 4 antibióticos apropiados para su empleo en monoterapias empíricas:^{63,64}

- Ceftazidima: es una cefalosporina de tercera generación de amplio espectro eficaz contra bacterias grampositivas y gramnegativas, además de incluir a *Pseudomonas*.

- Imipenem y Meropenem: son carbapenémicos eficaces contra bacterias aerobias grampositivas y gramnegativas, así como una considerable potencia antibacterial contra anaerobias.
- Cefepime: es una cefalosporina de cuarta generación de amplio espectro con principal efectividad contra grampositivas, con buena actividad microbicida contra gramnegativas que incluyen a *Pseudomonas*.

b. TE con dos antibióticos

La combinación de dos antibióticos resulta con mayor eficacia y amplía el espectro frente a bacterias tanto gramnegativas como grampositivas a cambio de una mayor nefrotoxicidad, mayor atención a la dosificación y, por lo tanto, un costo elevado del tratamiento. Este TE es aplicado en pacientes con NF de alto riesgo. De este modo, existe el tratamiento con y sin vancomicina:^{61,65}

- Sin vancomicina: se utiliza un betalactámico de amplio espectro (ceftacimida, cefepime, piperacilina, ticarcilina) o carbapenem en conjunto con un aminoglucósido (amikacina, gentamicina tobramicina)
- Con vancomicina: se usa cuando la infección es originada por un grampositivo (generalmente *Staphylococcus aureus* Meticilino Resistente, *Staphylococcus coagulasa* negativos y *Streptococcus*) y va comúnmente asociado a cefepime, carbapenem y en ocasiones a ceftacidima con un aminoglucósido.⁶³

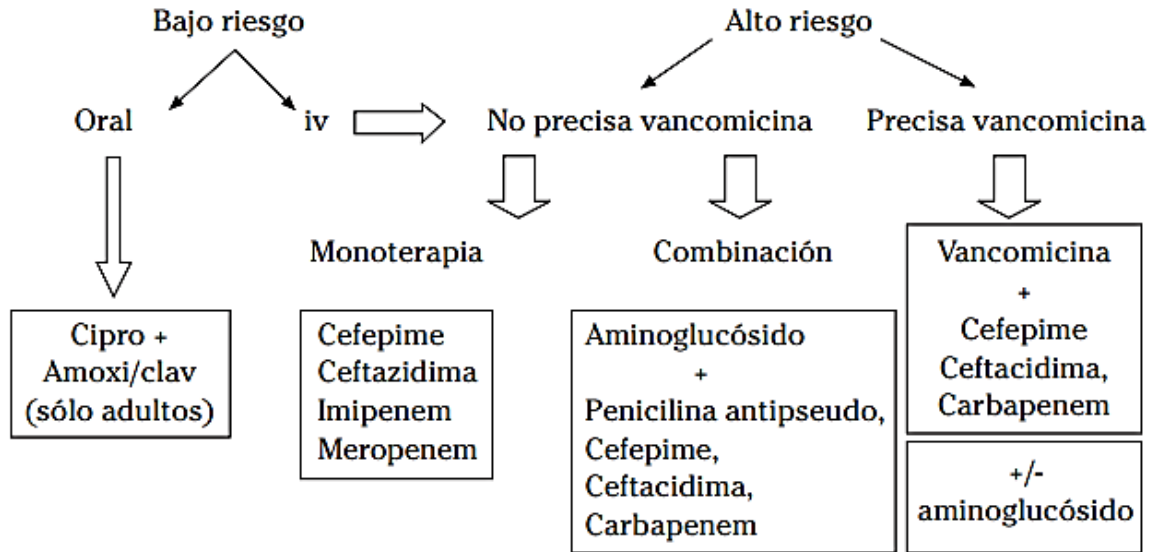


Figura 1. Esquema que muestra el manejo de la fase inicial en la NF estratificado por bajo y alto riesgo.⁴³ iv, intravenoso; Cipro, ciprofloxacino

El TE debe reevaluarse cada 3 días y su duración dependerá si el paciente continúa o no en estado febril, si la neutropenia muestra o no mejoría, y si es de bajo o alto riesgo. En la figura 2, se muestra el algoritmo en el manejo del tratamiento en pacientes con NF, y en la figura 3, se muestra el algoritmo de reevaluación de la NF.⁶³

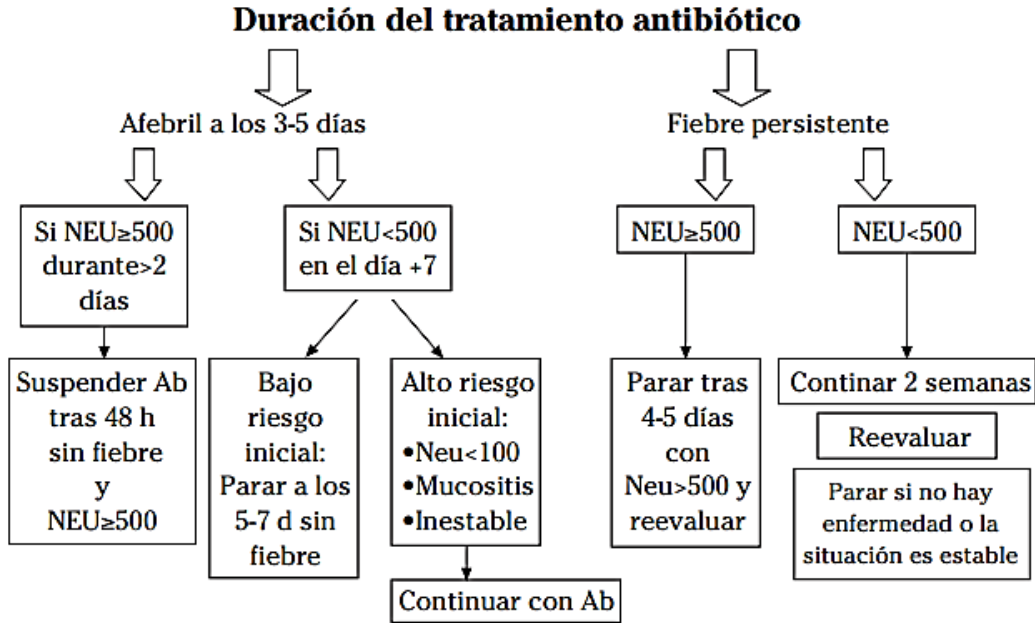


Figura 2. Esquema que muestra el manejo de la duración del tratamiento antibiótico en la NF estratificado en afebril y fiebre persistente.⁴³ NEU, neutrófilos; Ab, antibiótico; d, días

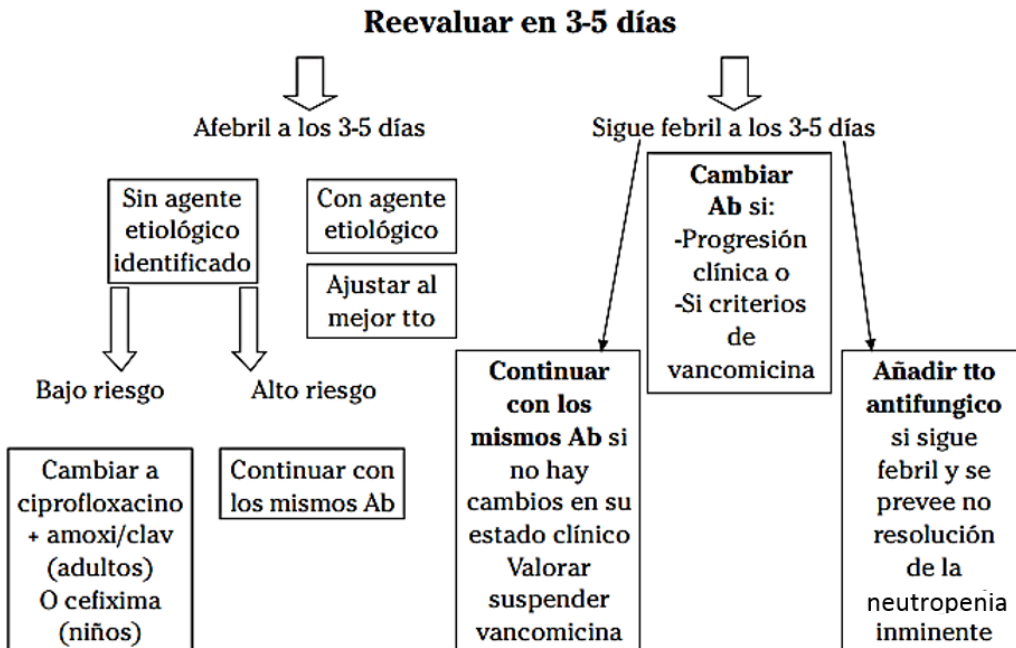


Figura 3. Esquema que muestra el manejo en la reevaluación del tratamiento antibiótico en la NF estratificado por afebril y febril.⁴³ amoxi/clav, amoxicilina/clavulanato; tto, tratamiento; Ab, antibiótico

Las infecciones fúngicas son difíciles de diagnosticar y tienen una elevada tasa de mortalidad en pacientes con NF. El TE antifúngico consiste principalmente en la administración de anfotericina B o caspofungina, y en algunos casos fluconazol y así, mantener la administración del antifúngico mientras dure la neutropenia en el paciente.^{49,66}

3.6. Revisión sistemática y metaanálisis

3.6.1. Revisión sistemática

El médico epidemiólogo escocés Archie Cochrane aseguró que los avances en la medicina deben sustentarse en evidencias científicas en lugar de solo la impresión clínica, inspiró la creación de la llamada Colaboración Cochrane (CC). La CC es la principal organización internacional que concentra las RS fundada en 1993 sin fines de lucro. Está conformada por grupos de revisión y métodos, centros y una red de consumidores que tiene por objetivo preparar, actualizar, promover y disponer el acceso a las RS.^{67,68}

Una RS es definida como una evaluación y síntesis explícita y ordenada de la evidencia disponible en la que se realiza una revisión tanto de aspectos cualitativos como cuantitativos de los estudios primarios con el fin de resumir la información de un tema establecido. De este modo, una RS se trata del “estudio de estudios” en el que se recopila la información obtenida de investigaciones clínicas de un tema determinado y se valora matemáticamente con un MA.^{68,69,70}

Asimismo, la RS se caracteriza por ser:

- Un método establecido por objetivos con criterios de elegibilidad predefinidos para los estudios.
- Una metodología clara, detallada y reproducible.
- Una búsqueda sistemática que identifica los estudios que se adecuan a los criterios de elegibilidad.
- Una evaluación de la validez de los estudios recopilados.
- Una presentación sistemática y síntesis de los resultados de los estudios recopilados.⁷¹

Las RS se clasifican por la técnica para la síntesis de la evidencia de los diferentes tipos de estudios, como son: 1) de intervención, que permite la evaluación de una pregunta de eficacia que involucra estudios experimentales o cuasiexperimentales; 2) de métodos diagnósticos, que resume la información para responder una pregunta de métodos diagnósticos para determinar las características operativas de un método; 3) de factores de riesgo o pronóstico, que resume la información para responder una pregunta de riesgo, y utilizar estudios observacional analítico y experimentales; 4) de efectos adversos, que resume la información para determinar la frecuencia de los efectos adversos; y 5) de revisión de revisiones, que sintetiza la información basada en múltiples RS.⁷⁰

La RS se puede aplicar a cualquier tema de investigación; en la medicina es empleada en asuntos de diagnóstico, etiología, profilaxis y terapéutica. Por esta razón, se utilizan métodos y estrategias para asegurar que los sesgos y errores estén limitados, tales como la búsqueda rigurosa de los artículos relevantes,

criterios reproducibles y explícitos de selección, valoración del diseño, características de los estudios y síntesis e interpretación de los resultados.^{69,72}

Existen guías de lectura crítica para la valoración y la magnitud de los resultados de una RS, entre los cuales encontramos a los 3 más importantes:

- 1) Critical Appraisal Skills Programme en español (CASPe, por sus siglas en inglés): tiene el objetivo de proporcionar las habilidades necesarias para la “lectura crítica de la evidencia clínica”.⁷³
- 2) Quality of Reports of Meta-analyses (QUOROM, por sus siglas en inglés): tiene el objetivo de generar herramientas para mejorar el reporte de los MA de ensayos clínicos.⁷⁴
- 3) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA, por sus siglas en inglés): tiene el objetivo de contribuir a mejorar la calidad y transparencia de las de RS y MA.⁷⁴

3.6.1.1. Sesgos en los ensayos clínicos

El sesgo en un ensayo clínico es definido como un error sistemático que puede conducir a conclusiones incorrectas acerca de los resultados del estudio.^{75,76} De este modo, en los estudios de intervención existen principalmente 4 tipos de sesgos:

- Sesgo de selección: es debido a un error sistemático en los procedimientos utilizados para seleccionar a los sujetos de los grupos a comparar del estudio.^{75,76}

- Sesgo de realización: o “*performance bias*”, se refiere a las diferencias sistemáticas implementadas en la atención a cada grupo de comparación en el ensayo clínico.⁷⁶
- Sesgo de pérdida (deserción): o “*attrition bias*”, se refiere a las diferencias sistemáticas en las pérdidas de sujetos de los grupos a comparar en el estudio, lo que resulta en la obtención de datos incompletos.⁷⁶
- Sesgo de detección, se refiere a las diferencias sistemáticas en la evaluación de los resultados, es decir, en el cómo se obtuvieron los datos de los grupos a comparar en el estudio.^{75,76}

3.6.1.2. Etapas de la revisión sistemática

Las etapas de una RS incluyen: 1) concretar el propósito u objetivo de la revisión, 2) formular la pregunta, 3) buscar información en la literatura, 4) evaluar la información, 5) analizar la información y 6) presentar los resultados.^{77,78}

- I. **Identificación del problema y formulación de la pregunta de investigación.** Una RS se inicia con la formulación de la pregunta acotada al problema en cuestión. Por lo que, se utiliza la estrategia PICO para estructurar la pregunta clínica, donde *P* es el problema de salud o estudio, *I* es la intervención por realizar, *C* es el comparador del problema actual con la intervención en estudio, y *O* (outcomes) son los resultados. Estos elementos focalizan el proceso de selección y ayudan a definir los criterios en un protocolo de selección que especifique diseños de estudio, forma y tipo de publicaciones a incluir.^{71,79}

- II. **Puntualizar criterios para selección de estudios primarios.** Se deben definir los criterios de selección de estudios a incluir y así asegurar una coherencia entre el tema de estudio y la pregunta a responder en la revisión. De este modo, es conveniente preparar formatos de chequeo que detallan los requisitos de selección.⁸⁰
- III. **Búsqueda de la literatura.** Esta etapa es crítica y de elevado consumo de tiempo. Se inicia la búsqueda en bases de datos de RS (como la Cochrane Library o la TripDatabase) y se continúa en bases de datos habituales (como MEDLINE/PUBMED, SCIENCEDIRECT, entre otros). Es importante recordar que la búsqueda no debe estar limitada a una sola base de datos ni a un solo idioma, además, se deben revisar e incorporar los documentos que no se difunden o que se distribuyen por medios poco convencionales (tesis, resúmenes de congresos, informes de investigación, normas, traducciones científicas, etc.) los cuales reciben el nombre de “literatura gris” o “informal”. Por consiguiente, la estrategia de búsqueda debe de estar cuidadosamente documentada en el proceso de revisión, ya que esta documentación permite que la búsqueda pueda ser replicada por otros investigadores.^{70,71,72}
- IV. **Evaluación de los datos.** Esta etapa tiene tres objetivos: 1) valorar la validez de los datos, 2) detectar las razones de las diferencias entre los resultados de los estudios y 3) proporcionar al lector información para decidir la aplicabilidad de la RS. Cada estudio debe ser revisado por más de un revisor, y estos deben ser “ciegos”, es decir, ser pares externos al autor y a las fuentes, con el objetivo de reducir el sesgo del revisor. Es importante tener un registro detallado del rechazo de los documentos revisados y ser detallado

en el estudio completo. A diferencia de la etapa de criterios de selección, la evaluación de datos implica una valoración minuciosa de los pacientes de cada estudio, una comparación de las intervenciones y los resultados medidos.^{72,80}

- V. **Análisis y síntesis de los datos.** Los datos recopilados son leídos y los resultados de los estudios primarios son concentrados para su posterior análisis. El análisis de la revisión refiere una organización, categorización y combinación de los datos de los estudios primarios con el fin de responder el problema o la pregunta y puede ser cualitativo o cuantitativo según sea el propósito de la revisión. El método más usado en las RS cuantitativas es el MA, el cual se define de manera general como una RS que utiliza métodos estadísticos y combina resultados de 2 o más estudios primarios para obtener conclusiones precisas.⁸¹
- VI. **Presentación de resultados.** En las RS se pueden presentar los resultados como conclusiones, análisis de resultados o síntesis. En la RS con MA se prefiere la síntesis donde se deben incluir de manera clara y detallada los pasos del proceso de desarrollo de la revisión, además de un diagrama de flujo de la selección de los artículos y la representación gráfica del resultado de los estudios.^{70,71,72}

3.6.2. Metaanálisis

El MA, que proviene del griego “meta” (después de) y análisis (descripción o interpretación), se define como una RS en la que se combinan los resultados de los estudios primarios mediante técnicas estadísticas que examinan el problema o

pregunta de investigación con el fin de integrar y sintetizar los hallazgos obtenidos.^{82,83,84} Las principales ventajas y limitaciones del MA se señalan en el cuadro 4.

Las condiciones críticas en el MA es que los estudios primarios que se desean combinar deben ser comparables entre sí en términos metodológicos, en el tipo de intervención y en las medidas de resultado utilizadas.⁷⁴

Cuadro 4. Ventajas y limitaciones de un metaanálisis⁸³

Ventajas	Limitaciones
Incrementa la potencia estadística, mejora la precisión en la estimación de la magnitud del efecto.	La calidad del MA está determinada por la calidad de los estudios incluidos en el análisis.
Facilita las decisiones menos subjetivas y reduce sesgos atribuibles al investigador.	Existen varios factores que contribuyen a una conclusión errónea si no son estrictamente evaluados y comparados (el tamaño de la muestra, la metodología utilizada para el análisis estadístico, entre otros).
Ofrece resultado global que representa el tamaño del efecto de un tratamiento o la tendencia en su efecto protector o de riesgo.	La sensibilidad del MA frente a ciertas decisiones metodológicas al realizar la revisión puede cambiar el resultado final si sólo se consideran aquellos estudios con ciertas y determinadas características (población, tipo de diseño de estudios, la intervención o resultados).
Detecta y explora las contradicciones aparentes en los resultados.	La heterogeneidad o variabilidad de los estudios es considerada por algunos autores como una limitación.
Ilustra el carácter de la relación entre las variables.	Existen muchas maneras de introducir sesgos en los MA

El MA consta de dos etapas. En la primera etapa se debe calcular una estadística de las medidas de efecto e intervalos de confianza para cada estudio y con esto describir el efecto de la intervención observado y, en la segunda etapa, se calcula una estimación global como un promedio ponderado de los efectos de la intervención estimados en los estudios primarios. Por lo tanto, el objetivo de un MA es la integración de varios estudios pequeños que por sí mismos no aportan resultados definitivos, pero que de manera conjunta se obtiene un resultado absoluto y confiable.^{71,74,85} Existen otras técnicas cuantitativas para comparar dos o más intervenciones que requieran múltiples comparaciones. Una de ellas es el MAR.

3.6.2.1. Metaanálisis en red

El MAR ha tenido su auge en los últimos años ya que implementa técnicas analíticas que permiten obtener estimaciones de los efectos relativos de los distintos tratamientos a partir de comparaciones indirectas al considerar a todos los estudios disponibles de comparaciones directas e indirectas para disponer de los efectos de los diferentes tratamientos de manera completa y confiable. Así pues, el MAR es un sistema estadístico usado para realizar la comparación de tres o más intervenciones simultáneas en un solo análisis mediante la combinación de diferentes estudios y estimar un efecto indirecto en ausencia de una comparación directa.^{84,86}

El diagrama en red es la descripción gráfica de la estructura de una red de intervenciones que consta de nodos, que representan el total de la población de cada estudio primario de la revisión y que pueden ser de distinto tamaño; y de líneas,

que conectan a los nodos e indican la comparación directa e indirecta entre pares de estudios, donde el grosor de cada línea indica la cantidad de estudios disponibles de cada comparación. Estas líneas o conexiones pueden ser de dos tipos: continuas (las que representan una comparación directa); o punteadas (las que representan una comparación indirecta) (figura 4).^{86,87}

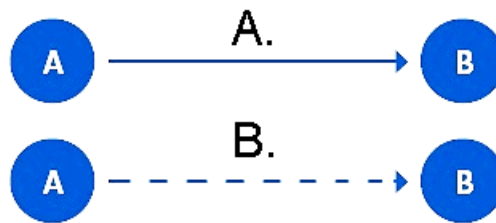


Figura 4. Representación de los nodos y líneas dentro de un diagrama en red. Figura 4A. las líneas continuas muestran comparaciones directas. Figura 4B, las líneas punteadas muestran comparaciones indirectas. Modificado de Molina Arias.⁸⁸

Existen 3 tipos de comparaciones:

- Directas: una comparación sencilla donde solo se comparan un estudio frente a otro (B frente a A y C frente a A) (figura 5A).
- Indirectas: con dos comparaciones directas frente a un comparador común se obtiene una comparación indirecta entre los dos estudios distintos (C frente a B mediante el comparador común A) (figura 5B). De este modo, es posible estimar los beneficios relativos de las distintas comparaciones en la tríada A, B y C.
- Mixtas: la combinación de una comparación directa y una indirecta (C frente a B con una línea recta y una línea punteada) (figura 5C). Este tipo de comparación ayudan a complementar la información para aquellas

comparaciones en las cuales existe poca información y mejorar la precisión de las estimaciones del efecto de los tratamientos.⁸⁴

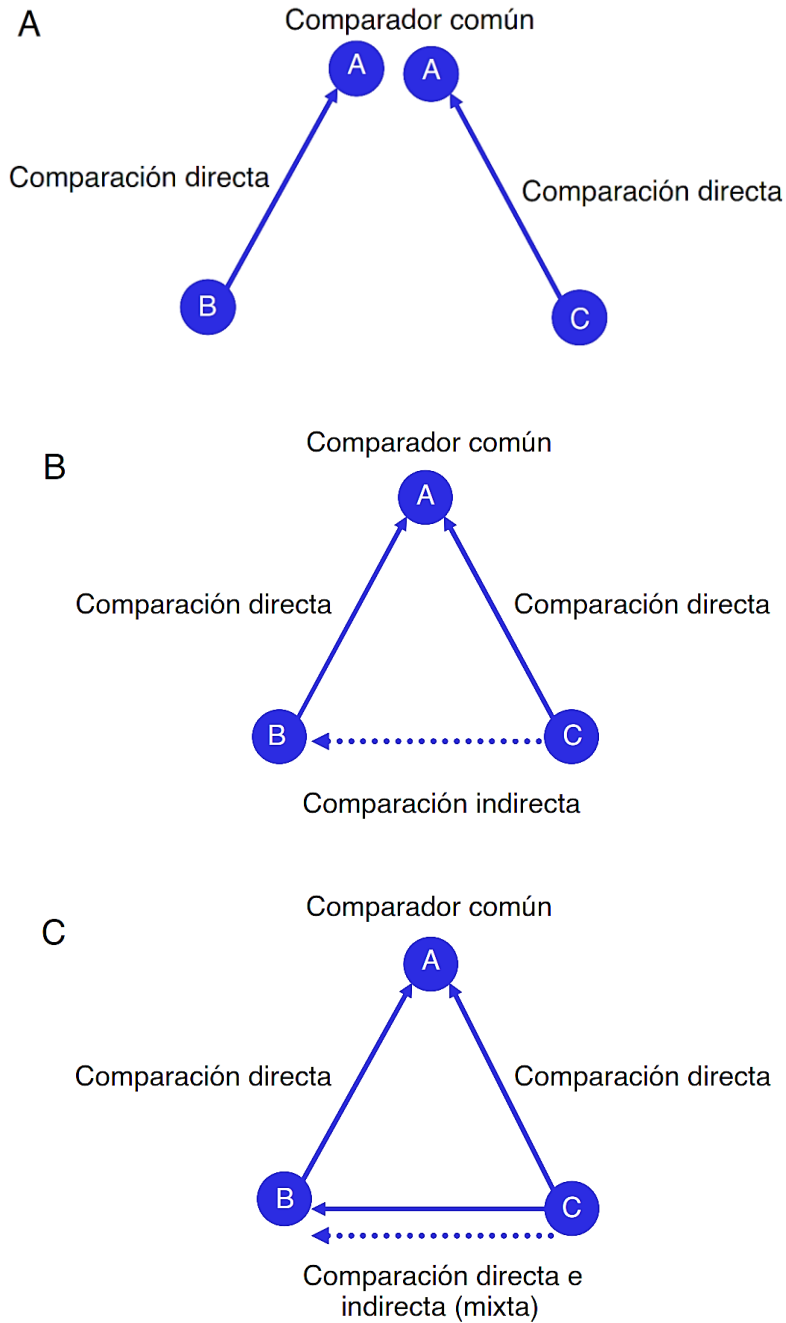


Figura 5. Representación gráfica de las comparaciones directas (5A) indirectas (5B) y mixtas (5C).⁸⁴

Al realizar y combinar múltiples comparaciones directas e indirectas se da lugar al MAR y, de este modo, se obtiene información de las múltiples comparaciones directas, indirectas y mixtas (figura 6). Una red completa de estudios identifica todas las comparaciones de tratamientos identificados a partir de los estudios primarios de la RS.^{84,88}

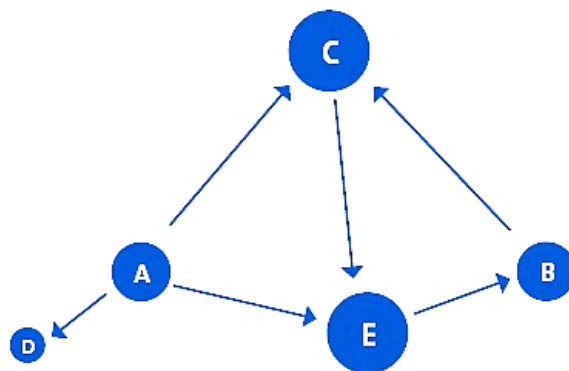


Figura 6. Representación gráfica del metaanálisis en red.⁸⁸

4. Planteamiento del problema

Durante los últimos años, la innovación de los diferentes tratamientos contra el cáncer ha brindado la posibilidad de aumentar la supervivencia de los pacientes con cáncer, en especial en los países en vías de desarrollo. La quimioterapia es uno de los principales tratamientos usados contra el cáncer debido a su capacidad de distribuirse de manera sistémica en el organismo e impedir la reproducción, así como causar la muerte de las células cancerosas diseminadas en el organismo. Sin embargo, la quimioterapia trae consigo numerosas reacciones adversas, entre ellas la toxicidad hematológica que puede provocar mielosupresión que conlleva a una neutropenia y esto a un riesgo de infección que puede manifestarse con fiebre. De este modo, la NF es una afección caracterizada por un conteo de neutrófilos menor a 1,000 células/ μ L en presencia de fiebre. Para evitar complicaciones en los pacientes con NF, diversos ensayos clínicos han explorado el uso de TE que comienza con la hospitalización del paciente y la administración de antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa con observación rigurosa. De esta manera, se trata de eliminar al microorganismo causante de la infección y así evitar la evolución a una infección grave o incluso a un choque séptico que puede causar la muerte del paciente. Así, el TE inicial cubrirá la probable infección de bacterias gramnegativas, y más adelante, el tratamiento será complementado con otros antibióticos según lo indique la clínica del paciente. Sin embargo, la decisión sobre que esquema antibiótico utilizar es complicada, debido a que existen diversos estudios que recomiendan diferentes esquemas antimicrobianos de amplio espectro en el TE de la NF en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia. No obstante, algunos

pacientes se complican a choque séptico e incluso llegan a fallecer. Al momento, no existe una RS que sintetice y compare los TE utilizados en pacientes pediátricos con cáncer que reciben quimioterapia y desarrollan NF que ayude a la toma de decisiones clínicas para elegir los tratamientos más eficaces que ayuden a mejorar las condiciones y el pronóstico de vida de los pacientes. Asimismo, tampoco existe una RS que evalúe cuantitativamente mediante comparaciones mixtas para determinar el tratamiento con mayor eficacia. En consecuencia, la presente tesis plantea responder la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál de los tratamientos empíricos utilizados para tratar los episodios de neutropenia febril en pacientes pediátricos que recibieron quimioterapia presenta mayor eficacia y seguridad?

5. Objetivos

5.1. General

Sintetizar y comparar la evidencia de la eficacia de los TE utilizados durante los episodios de NF en pacientes pediátricos oncológicos que reciben quimioterapia mediante una RS con MAR.

5.2. Particulares

- Diseñar una estrategia de búsqueda para identificar ensayos clínicos aleatorizados (ECA).
- Construir las tablas de evidencia.
- Evaluar la calidad de la evidencia encontrada.
- Comparar la eficacia de los TE utilizados para tratar la NF en pacientes pediátricos mediante comparaciones directas, indirectas y mixtas en un MAR.

5.3. Secundario

- Comparar la mortalidad y la presencia de EA 3-4 en los estudios incluidos mediante comparaciones directas, indirectas y mixtas en un MAR.

6. Material y métodos

6.1. Diseño del estudio

El presente trabajo de investigación es una RS y MAR que fue conducida siguiendo los lineamientos estipulados por la declaración PRISMA-NMA (Anexo 1).⁸⁹ El protocolo de la revisión sistemática se encuentra registrado en la base internacional PROSPERO con el número CRD42022341876.

6.2. Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda fue diseñada para identificar los ECA que reportan la eficacia de los TE empleados en la NF utilizando los tesauros contenidos en el Medical Subject Headings (MeSH, por sus siglas en inglés) de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de América (NLM, por sus siglas en inglés), así como las palabras clave derivadas de emplear el acrónimo PICO utilizado en la formulación de la pregunta de investigación, cuadro 5.

La búsqueda de los estudios no se limitó por el idioma y/o fecha de publicación, realizándose en las siguientes bases de datos: i) Medline/PubMed, ii) Scopus, iii) Cochrane Library (CENTRAL), iv) Epistemonikus y v) LILACS. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de la literatura gris en Scopus Conference Paper y en TESIUNAM. Las estrategias de búsqueda utilizadas en cada base de datos se muestran en el Anexo 1. Las referencias de los artículos seleccionados y en las referencias de las revisiones sistemáticas de comparaciones directas fueron exploradas para identificar estudios potencialmente relevantes.

Los estudios seleccionados fueron sometidos a un doble escrutinio realizado por Carlos Fidel Flores (CFF) y Osvaldo Daniel Castelán (ODC).

Cuadro 5. Descripción del acrónimo PICO

P	Pacientes pediátricos con cáncer que reciben quimioterapia citotóxica que presentan neutropenia febril
I	Terapia empírica
C	Tratamiento estándar
O	Recuperación de la neutropenia febril
S	Ensayo clínico aleatorizado

6.3. Criterios de Inclusión

Los estudios fueron incluidos en la RS si cumplían con los siguientes criterios:

- Los estudios fueran ECA que evalúen la eficacia de TE para la resolución de la NF.
- Los pacientes pediátricos con cualquier tipo de cáncer que recibieran QC.
- Que los pacientes reciban TE para tratar con la NF.
- Que reporten a la eficacia del tratamiento como la recuperación de la NF sin modificación del tratamiento en un máximo de 120 horas.

6.4. Criterios de exclusión

- Los estudios en donde los pacientes pediátricos fueran tratados concomitantemente con radioterapia o con trasplante de medula ósea fueron excluidos. Los estudios en donde se tratarán pacientes pediátricos en

conjunto con pacientes adultos y los resultados no se mostrarán de forma independiente también fueron excluidos. De igual forma, los estudios donde no se indicó el tratamiento oncológico o que la población incluyera pacientes con enfermedades hematológicas diferentes al cáncer y que los resultados no se mostraran de forma independiente también fueron excluidos.

6.5. Selección de los estudios

Dos revisores, CFF y ODC localizaron y seleccionaron de forma independiente y cegada los estudios potencialmente relevantes que pudieran responder la pregunta de investigación y que cumplieran con los criterios de inclusión predefinidos. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión.

Los estudios identificados en más de una base de datos fueron removidos para evitar estudios duplicados. Para lograr esto se utilizó la herramienta de Excel “quitar duplicados” y se corroboró de forma manual. La selección inicial se realizó por un tamizaje de los estudios obtenidos de la búsqueda sistemática en las bases de datos y literatura gris mediante el análisis de los títulos y resúmenes de los estudios identificados a través de la estrategia de búsqueda. A continuación, los estudios no descartados fueron localizados en texto completo para verificar el cumplimiento de los criterios de Inclusión.

El proceso de selección de los estudios fue reportado en un diagrama de toma de decisiones de PRISMA que señala los estudios identificados en cada fase.

6.6. Extracción de datos

Dos revisores, CFF y ODC, extrajeron de forma independiente los resultados de los estudios en bases de datos de Excel y cualquier discrepancia fue resuelta mediante discusión sobre las características de los estudios primarios hasta llegar a un acuerdo. De cada estudio, los siguientes datos fueron extraídos: el primer autor, el año de publicación, país donde se realizó el estudio, número de participantes, número de episodios de NF en cada grupo, edad de los participantes, tipo de cáncer, el tratamiento de cada brazo, la dosis de los tratamientos, porcentaje de pacientes que se recuperaron sin modificación del tratamiento, número de pacientes que fallecieron y número de EA 3-4.

6.7. Evaluación de la calidad de los estudios primarios

Dos revisores (CFF y ODC) evaluaron de forma independiente la calidad metodológica de cada ensayo clínico incluido en la RS utilizando la herramienta de riesgo de sesgo (RoB2) desarrollada por la colaboración Cochrane y que se encuentra contenida en el software especializado RevMan versión 5.4.⁹⁰

6.8. Metaanálisis en red

Los resultados de eficacia de los TE, así como los resultados de mortalidad y de los EA 3/4 se compararon de forma directa, indirecta y mixta; los resultados de cada comparación se muestran como una RM con IC95%.

Para realizar el MAR se utilizó la RM y el error estándar (EE) reportado para cada resultado en los estudios incluidos. Cuando no reportase la RM o el EE fueron

calculados para cada resultado reportado por el estudio. Las comparaciones directas, indirectas y mixtas, así como la geometría de la red se realizaron mediante un MAR de tipo frecuentista con un enfoque de efectos aleatorios utilizando el comando "netmeta" del paquete NETMETA del programa estadístico R 4.0.5.^{91,92} La heterogeneidad entre los estudios incluidos en el metaanálisis fue evaluada mediante la prueba de I^2 y se interpretó de acuerdo los siguientes criterios: de 0% a 40% se considera bajo, 30% a 60% representa heterogeneidad moderada, 50% a 90% indica una heterogeneidad elevada y 75% a 100% indica heterogeneidad considerable.⁷⁰ La inconsistencia entre los diseños de los estudios fue evaluada mediante la prueba de Q.

7. Resultados

7.1. Búsqueda sistemática de la literatura

El proceso de identificación y selección de los estudios se muestra en la Figura 7. La estrategia de búsqueda identificó un total de 1036 publicaciones potencialmente relevantes de las cuales 1010 corresponden a las bases de datos y 26 corresponde a la literatura gris. Por base de datos, 64 corresponden a PubMed, 709 a Scopus, 117 a CENTRAL, 25 a Epistemonikos, 95 a LILACS, 12 a TESIUNAM y 14 corresponden a Scopus Conference Paper. Una vez aplicada la remoción de duplicados se obtuvieron 839 estudios que después de ser revisados por título y resumen se excluyeron 779 estudios para obtener 60 estudios para su análisis en texto completo. De los 60 estudios se recuperaron 58 que fueron revisados en texto completo y se excluyeron 42 estudios por las razones señaladas en el cuadro 5. Dieciocho estudios cumplieron los criterios de inclusión de esta RS, en el cuadro 6 se detallan las características principales de los estudios incluidos.

En los 18 estudios se incluyeron 1547 episodios de NF en 1006 pacientes pediátricos con cáncer. Un estudio adoptó un diseño de tres brazos¹⁰⁶ y los restantes 17 estudios utilizaron diseños de dos brazos.^{93-105,107-110} Cuatro estudios reportaron profilaxis contra *Pneumocystis*^{97,98,100,108} y dos estudios reportaron el uso de G-CSF como profilaxis para prevenir la NF.^{102,105}

Los tipos de neoplasias más comunes mencionadas en los estudios incluidos fueron las leucemias (leucemia mieloide aguda: LMA y leucemia linfocítica aguda: LLA), los linfomas (linfoma de Hodgkin: LH y linfoma de no Hodgkin: LNH) y los tumores

sólidos. Trece artículos mencionan el manejo de pacientes con LMA o LLA,^{93,94,97-102,104-106,109,110} y 13 artículos mencionan los linfomas: 13 a LNH^{93-95,98,101,103,105,108-110} y 10 a LH.^{93,95,99-101,104,105,108-110} Quince artículos mencionan pacientes con tumores sólidos,^{93-95,98-106,108-110} entre estos los tumores más comunes son rhabdomiosarcoma, neuroblastoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing y blastoma pulmonar.

Nueve artículos definen a la NF como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a 500 células por microlitro, o 1000 células por microlitro con posibilidad de descender a 500 células o menos en un periodo de 24-48 horas y la fiebre como una temperatura única mayor o igual a 38.3°C, o de 38°C por al menos una hora;^{93-95,97,98,100,102-104} mientras que los artículos que mencionan a la NF como un RAN menor o igual 1000 células por microlitro con una temperatura de al menos 38°C medidas en 2 ocasiones son 3.^{106,109,110} Cuatro artículos definen de manera distinta a la NF^{99,101,105,108} y 2 artículos no la definen.^{96,107}

Entre los 18 artículos incluidos en la RS indican que los TE más utilizados son cefepime solo o en combinación (11 artículos), seguido de piperacilina/tazobactam (9 artículos) y después ceftazidima (7 artículos). Es destacable mencionar que el 94.4% de los artículos incluidos provienen de países en vías de desarrollo y solo el 5.6% de países desarrollados. Del total de artículos incluidos el 66.6% fue publicado antes del 2010, mientras que el resto se publicaron después de este año.

Un artículo fue excluido del análisis cuantitativo debido a que los tratamientos de ambos brazos empleados en el estudio son distintos a los utilizados en los demás

estudios y no fue posible combinar sus resultados con los tratamientos de los demás estudios en el MAR.¹⁰⁹

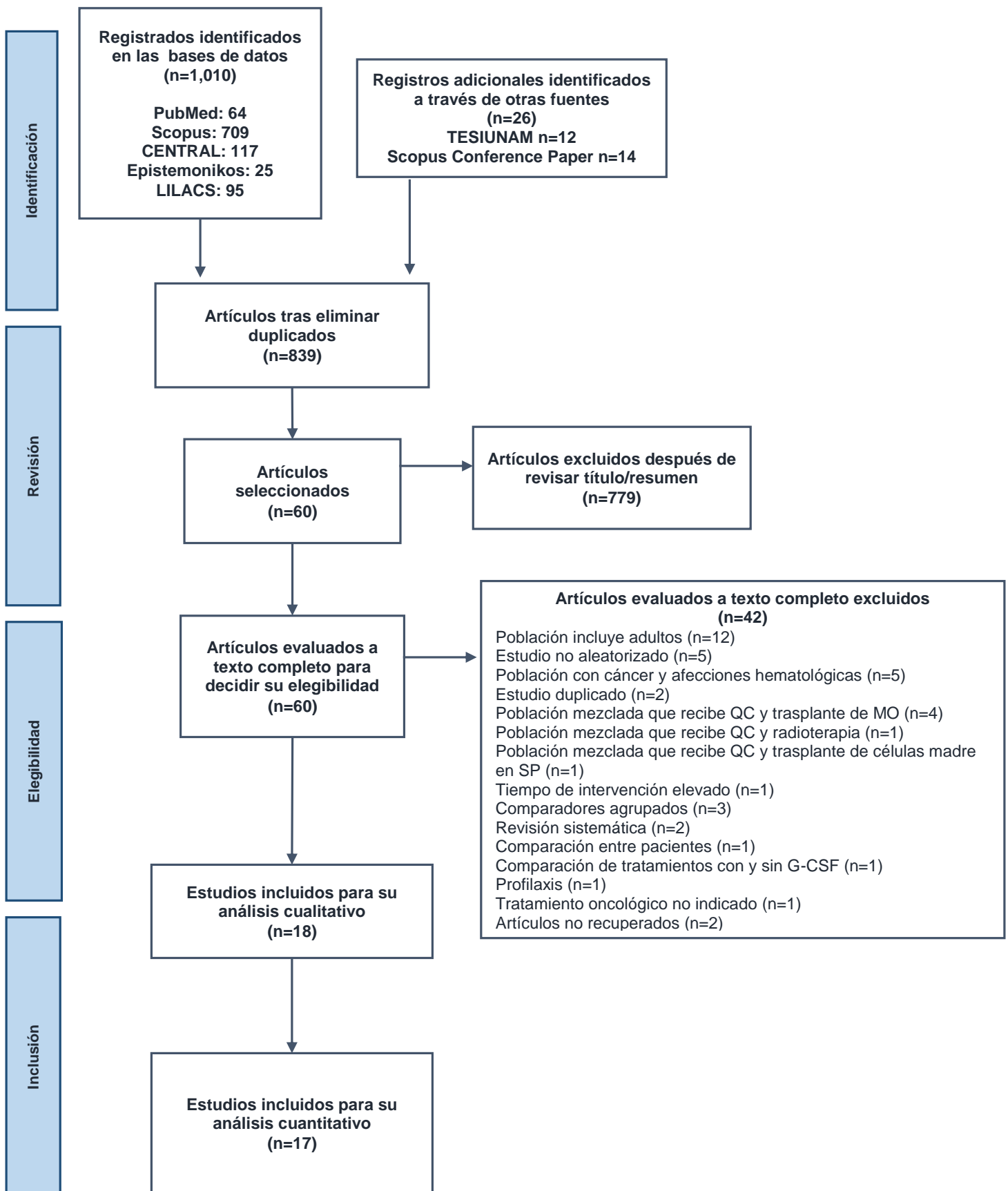


Figura 7. Diagrama de flujo de PRISMA que muestra el proceso de identificación y selección de los estudios incluidos en la revisión sistemática y el metaanálisis en red. G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; QC, quimioterapia citotóxica.

Cuadro 5. Características de los estudios excluidos (n=42)

Autor, año	Razón de exclusión
Naeije, 2019 ¹¹¹	Revisión sistemática
Pacheco-Rosas, 2019 ¹¹²	Tratamiento oncológico no indicado
Ponraj, 2018 ¹¹³	Población incluye adultos
Zhou, 2018 ¹¹⁴	Población incluye adultos
Sano, 2017 ¹¹⁵	Población con cáncer y afecciones hematológicas
Madasamy, 2016 ¹¹⁶	Población incluye adultos
Sano, 2016 ¹¹⁷	Estudio duplicado
Sano, 2015 ¹¹⁸	Población con cáncer y afecciones hematológicas
Tamura, 2015 ¹¹⁹	Población mezclada que recibe QC y trasplante de MO
Mathew, 2014 ¹²⁰	Comparación entre pacientes
Sarashina, 2014 ¹²¹	Población con cáncer y afecciones hematológicas
Vedi, 2014 ¹²²	Revisión sistemática
Kern, 2013 ¹²³	Población incluye adultos
Nakagawa, 2013 ¹²⁴	Población incluye adultos
Caselli, 2012 ¹²⁵	Población mezclada que recibe QC y trasplante de MO
Imajo, 2012 ¹²⁶	Estudio no aleatorizado
Demir, 2011 ¹²⁷	Comparadores agrupados
Ichikawa, 2011 ¹²⁸	Población mezclada que recibe QC y trasplante de MO
Inaba, 2010 ¹²⁹	Profilaxis
Oztoprak, 2010 ¹³⁰	Población incluye adultos
Kobayashi, 2009 ¹³¹	Población mezclada que recibe QC y trasplante de MO
Pereira, 2009 ¹³²	Estudio duplicado
Dorantes, 2008 ¹³³	Tiempo de intervención elevado
Sato, 2008 ¹³⁴	Población con cáncer y afecciones hematológicas
Yildirim, 2008 ¹³⁵	Comparadores agrupados
Hamidah, 2007 ¹³⁶	Estudio no aleatorizado
Torfoss, 2007 ¹³⁷	Población incluye adultos
Sibaja, 2006 ¹³⁸	Población incluye adultos
Özkaynak, 2005 ¹³⁹	Comparación de tratamientos con y sin G-CSF
Aksoylar, 2004 ¹⁴⁰	Estudio no aleatorizado
Kutluk, 2004 ¹⁴¹	Población mezclada que recibe QC y Radioterapia
Gorschlüter, 2003 ¹⁴²	Población incluye adultos
Hung, 2003 ¹⁴³	Artículo no recuperado
Pancharoen, 2003 ¹⁴⁴	Estudio no aleatorizado
Ariffin, 2001 ¹⁴⁵	Población con cáncer y afecciones hematológicas
Borbolla, 2001 ¹⁴⁶	Población incluye adultos
Düzova, 2001 ¹⁴⁷	Artículo no recuperado
Fleischhack, 2001 ¹⁴⁸	Estudio no aleatorizado
Fleischhack, 2001 ¹⁴⁹	Población mezclada que recibe QC y trasplante de células madre en SP
Shenep, 2001 ¹⁵⁰	Comparadores agrupados
Engervall, 1999 ¹⁵¹	Población incluye adultos
Freifeld, 1999 ¹⁵²	Población incluye adultos

G-CSF, f actor estimulante de colonias de granulocitos; MO, médula ósea; QC, quimioterapia citotóxica; SP, sangre periférica

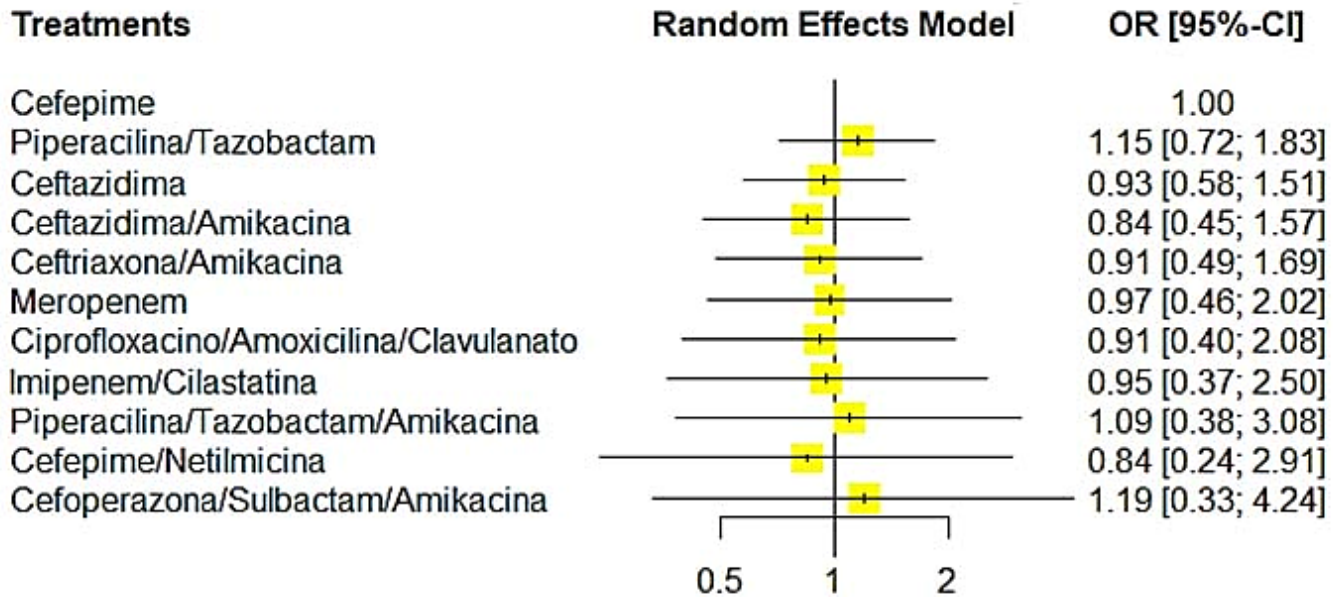
Cuadro 6. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Autor, año	País	Población	Tratamiento 1	n	Res NF	Muerte	EA 3/4	Tratamiento 2	n	Res NF	Muerte	EA 3/4
Kamonrattana ⁹³ , 2019	Tailandia	118 episodios de NF en 70 pacientes con LMA, LLA y TS, con una edad media de 7 años y un rango de 3 a 10 años	PIPERACILINA/TAZOBACTAM 320 mg/kg, IV	59	69.5%	0%	0%	CEFTAZIDIMA 100 mg/kg + AMIKACINA 15 mg/kg, IV	59	55.9%	0%	0%
Aamir ⁹⁴ , 2016	India	40 episodios de NF en pacientes con LMA, LLA y TS, con una edad de 6.42 ± 3.25 años	PIPERACILINA/TAZOBACTAM 100 mg/kg, IV	20	80%	10%	NR	CEFEPIME 50 mg / kg, IV	20	75%	20%	NR
Demirkaya ⁹⁵ , 2013	Turquía	116 episodios de NF en 46 pacientes con TS, con una edad media de 6.5 años y un rango de 9 meses a 17 años	PIPERACILINA/TAZOBACTAM 360 mg/kg, IV + AMIKACINA 15 mg/kg	59	47.5	1.7%	NR	CEFOPERAZONA/SULBACTAM 100 mg/kg IV + AMIKACINA 15 mg/kg	57	52.6%	3.5%	NR
Kadokia ⁹⁶ , 2011	India	118 episodios de NF en 69 pacientes con neoplasias no especificadas y edad NR	CEFTRIAJONA 100 mg/kg + AMIKACINA 15 mg/kg, IV	59	61%	NR	NR	PIPERACILINA/TAZOBACTAM 300 mg/kg + AMIKACINA 15 mg/kg, IV	59	59%	NR	NR
Zengin ⁹⁷ , 2011	Turquía	72 episodios de NF en 42 pacientes con LMA o LLA, con una edad media de 4.5 años y un rango de 3.5 meses a 19 años	PIPERACILINA/TAZOBACTAM 360 mg/kg	37	45.9%	0%	0%	PIPERACILINA/TAZOBACTAM 360 mg/kg. + AMIKACINA 15 mg/kg.	35	42.9%	0%	0%
Vural ⁹⁸ , 2010	Turquía	99 episodios de NF en 63 pacientes con LMA, LLA o TS, con una edad media de 5 años y un rango de 2 a 14 años	PIPERACILINA/TAZOBACTAM 360 mg/kg, IV	52	71%	0%	0%	IMIPENEM/CILASTATINA 60 mg/kg, IV	47	62%	0%	0%
Cagol ⁹⁹ , 2009	Brasil	91 episodios de NF en 58 pacientes con LMA, LLA o TS, con una edad media de 6 años y un rango de 3.4 a 11.7 años	CIPROFLOXACINO 30 mg/kg + AMOXICILINA/CLAVULANATO 30 mg/kg vía Oral	43	48.8%	0%	7.0 %	CEFEPIME 150 mg/kg, IV	48	54.2%	0%	2.1%
Uygun ¹⁰⁰ , 2009	Turquía	127 episodios de NF en 69 pacientes con LMA, LLA o TS, con una edad media de 4.2 años y un rango de 3 meses a 18 años	PIPERACILINA 80 mg/kg y TAZOBACTAM 10 mg/kg	65	60%	3.1%	0%	CEFEPIME 50 mg / kg	62	61.3%	1.6%	0%
Pereira ¹⁰¹ , 2008	Brasil	125 episodios de NF en 57 pacientes con LMA, LLA y TS, con una edad media de 8.9 años y un rango de 1 a 18 años	CEFEPIME 150 mg / kg, IV	62	58.1%	3.5%	0%	CEFTRIAJONA 100 mg/kg + AMIKACINA 15 mg/kg, IV	63	68.2%	3.6%	0%

Corapcıođlu ¹⁰² , 2006	Turquía	50 episodios de NF en 27 pacientes con LMA, LLA o TS, con una edad media de 8.4 años y un rango de 8 meses a 18 años	PIPERACILINA 80 mg/kg y TAZOBACTAM 10 mg/kg IV	25	56%	0%	0%	CEFEPIME 50 mg / kg, IV	25	48%	0%	0%
Oguz ¹⁰³ , 2006	Turquía	65 episodios de NF en 37 pacientes con TS, con una edad media de 8 años y un rango de 3 meses a 16 años	CEFEPIME 150 mg/kg, IV	32	65.6%	0%	0%	MEROPENEM 60 mg/kg, IV	33	60.6%	0%	0%
Çorapcıođlu ¹⁰⁴ , 2005	Turquía	50 episodios de NF en 25 pacientes con LMA, LLA o TS, con una edad media de 6.9 años y un rango de 11 meses a 17 años	CEFEPIME 150 mg/kg	25	52%	0%	NR	CEFTAZIDIMA 150 mg/kg + AMIKACINA 15 mg/kg	25	40%	0%	NR
Chuang ¹⁰⁵ , 2002	Taiwán	116 episodios de NF en 93 pacientes con LMA, LLA o TS, con una edad media de 5.6 años y un rango de 3 meses a 15.5 años	CEFEPIME 50 mg/kg, IV	58	56.9%	6.4%	2.08 %	CEFTAZIDIMA 50 mg/kg, IV	58	58.6%	4.3%	0%
Agaoglu ¹⁰⁶ , 2001	Turquía	87 episodios de NF en 82 pacientes con LMA, LLA o TS, con una edad media de 7 años y un rango de 9 meses a 18 años	CEFEPIME 100 mg/kg, IV + NETILMICINA 5 mg/kg, IV	28	78.5%	0%	0%	CEFTAZIDIMA 100 mg/kg, IV + AMIKACINA 15 mg/kg, IV	29	79.3%	0%	0%
								Tratamiento 3 MEROPENEM 60 mg/kg, IV	30	73.3%	0%	0%
Antmen ¹⁰⁷ , 2001	Turquía	67 episodios de NF en 52 pacientes con neoplasias no especificadas, con una edad media de 7 años y un rango de 11 meses a 15 años	MEROPENEM (Dosis NR)	38	35.3%	NR	NR	CEFTAZIDIMA + AMIKACINA (Dosis NR)	29	26.4%	NR	NR
Kebudi ¹⁰⁸ , 2001	Turquía	63 episodios de NF en 33 pacientes con TS, con una edad media de 7 años y un rango de 1 a 14 años	CEFTAZIDIMA 100 mg/kg, IV	31	61.3%	0%	0%	CEFEPIME 150 mg/kg IV.	32	62.5%	0%	0%
Maltezoú ¹⁰⁹ , 2001	Grecia	39 episodios de NF en pacientes con LMA, LLA o TS, con una edad media de 8 años y un rango de 1 a 13 años	ISEPAMICINA 7.5 mg/kg, IV	25	100%	0%	0%	AMIKACINA 7.5 mg/kg, IV	14	100%	0%	0%
Mustafa ¹¹⁰ , 2001	EUA	104 episodios de NF en pacientes con LMA, LLA y TS, con una edad media de 6 años y un rango de 5 meses a 19 años	CEFEPIME 50 mg/kg, IV	49	71%	0%	0%	CEFTAZIDIMA 50 mg/kg, IV	55	60%	0%	0%

n, número de episodios de neutropenia febril; Res NF, resolución de la neutropenia febril; EA 3/4, evento adverso grado 3 o 4; EUA, Estados Unidos de América; IV, intravenoso; NF, neutropenia febril; NR, no reportado; LMA, leucemia mieloide aguda; LLA, leucemia linfoide aguda; TS, tumores solidos

metaanálisis no hubo evidencia que sugiriera heterogeneidad ($I^2=0\%$) entre los estudios o inconsistencia entre los diseños de los estudios. ($Q= 2.12$, $p= 0.71$), figura 9.



Test de heterogeneidad ($I^2= 0\%$); Inconsistencia (%), $Q= 2.12$, $p= 0.71$)

Figura 9. Forest plot que muestra las comparaciones mixtas que evalúan la eficacia de los tratamientos antibióticos empíricos para tratar la neutropenia febril en pacientes pediátricos con cáncer. El tratamiento con cefepime fue tomado como referencia. OR, razón de momios; 95%-CI, intervalo de confianza al 95%.

Cuadro 7. Comparaciones directas e indirectas de la eficacia de los distintos tratamientos empíricos utilizados para tratar la neutropenia febril.

	CFPM	CFPM/NM	CPZ/SBT/AK	CTZ	CTZ/AK	CTX/AK	CFX/AMX/CVL	IPN/CTN	MPN	PIP/TAZ	PIP/TAZ/AK
CFPM	NA	-	-	1.07 (0.66; 1.74)	1.23 (0.40; 3.79)	0.83 (0.40; 1.72)	1.10 (0.48; 2.50)	-	1.10 (0.40; 3.02)	1.00 (0.57; 1.74)	-
CFPM/NM	1.19 (0.34; 4.09)	NA	-	-	0.98 (0.27; 3.50)	-	-	-	0.88 (0.26; 2.96)	-	-
CPZ/SBT/AK	0.84 (0.24; 2.99)	0.71 (0.13; 3.95)	NA	-	-	-	-	-	-	-	1.09 (0.53; 2.27)
CTZ	1.07 (0.66; 1.74)	0.90 (0.24; 3.41)	1.28 (0.33; 4.96)	NA	-	-	-	-	-	-	-
CTZ/AK	1.18 (0.64; 2.20)	1.00 (0.32; 3.14)	1.41 (0.37; 5.31)	1.11 (0.50; 2.43)	NA	-	-	-	0.83 (0.37; 1.87)	0.78 (0.36; 1.65)	-
CTX/AK	1.10 (0.59; 2.04)	0.93 (0.24; 3.62)	1.31 (0.33; 5.12)	1.03 (0.47; 2.25)	0.93 (0.40; 2.13)	NA	-	-	-	0.43 (0.15; 1.25)	-
CFX/AMX/CVL	1.10 (0.48; 2.50)	0.92 (0.21; 4.10)	1.31 (0.29; 5.94)	1.02 (0.39; 2.66)	0.93 (0.33; 2.60)	1.00 (0.36; 2.80)	NA	-	-	-	-
IPN/CTN	1.05 (0.40; 2.74)	0.88 (0.20; 3.98)	1.25 (0.29; 5.32)	0.98 (0.33; 2.86)	0.88 (0.31; 2.48)	0.95 (0.32; 2.81)	0.95 (0.27; 3.39)	NA	-	0.83 (0.36; 1.93)	-
MPN	1.03 (0.49; 2.15)	0.87 (0.28; 2.68)	1.23 (0.30; 5.07)	0.96 (0.40; 2.32)	0.87 (0.44; 1.71)	0.94 (0.37; 2.40)	0.94 (0.31; 2.84)	0.99 (0.31; 3.10)	NA	-	-
PIP/TAZ	0.87 (0.55; 1.39)	0.73 (0.21; 2.56)	1.04 (0.32; 3.38)	0.81 (0.42; 1.59)	0.73 (0.40; 1.34)	0.79 (0.40; 1.56)	0.79 (0.31; 2.05)	0.83 (0.36; 1.93)	0.84 (0.39; 1.84)	NA	1.06 (0.42; 2.68)
PIP/TAZ/AK	0.92 (0.32; 2.60)	0.77 (0.16; 3.68)	1.09 (0.53; 2.27)	0.86 (0.27; 2.70)	0.78 (0.26; 2.35)	0.84 (0.26; 2.65)	0.84 (0.22; 3.16)	0.88 (0.25; 3.07)	0.89 (0.26; 3.00)	1.06 (0.42; 2.68)	NA

El cuadro muestra las RM y entre paréntesis los intervalos de confianza para cada comparación.

Los resultados mostrados en el triángulo superior son las comparaciones directas entre los diferentes tratamientos empíricos, mientras que el triángulo inferior muestra las comparaciones indirectas.

CFPM, cefepime; CFPM/NM, cefepime/netilmicina; CPZ/SBT/AK, cefoperazona/sulbactam/amikacina; CTZ, ceftazidima; CTZ/AK, ceftazidima/amikacina; CTX/AK, ceftriaxona/amikacina; CFX/AMX/CVL, ciprofloxacino/amoxicilina/clavulanato; IPN/CTN, imipenem/cilastatina; MPN, meropenem; NA, no aplica; PIP/TAZ, piperacilina/tazobactam; PIP/TAZ/AK, piperacilina/tazobactam/amikacina.

7.2. Mortalidad

La mortalidad fue evaluada en 15 estudios que incluyeron 846 pacientes pediátricos con cáncer, de los cuales 19 fallecieron por infección o por cualquier otra causa. El diagrama de red se muestra en la figura 10.

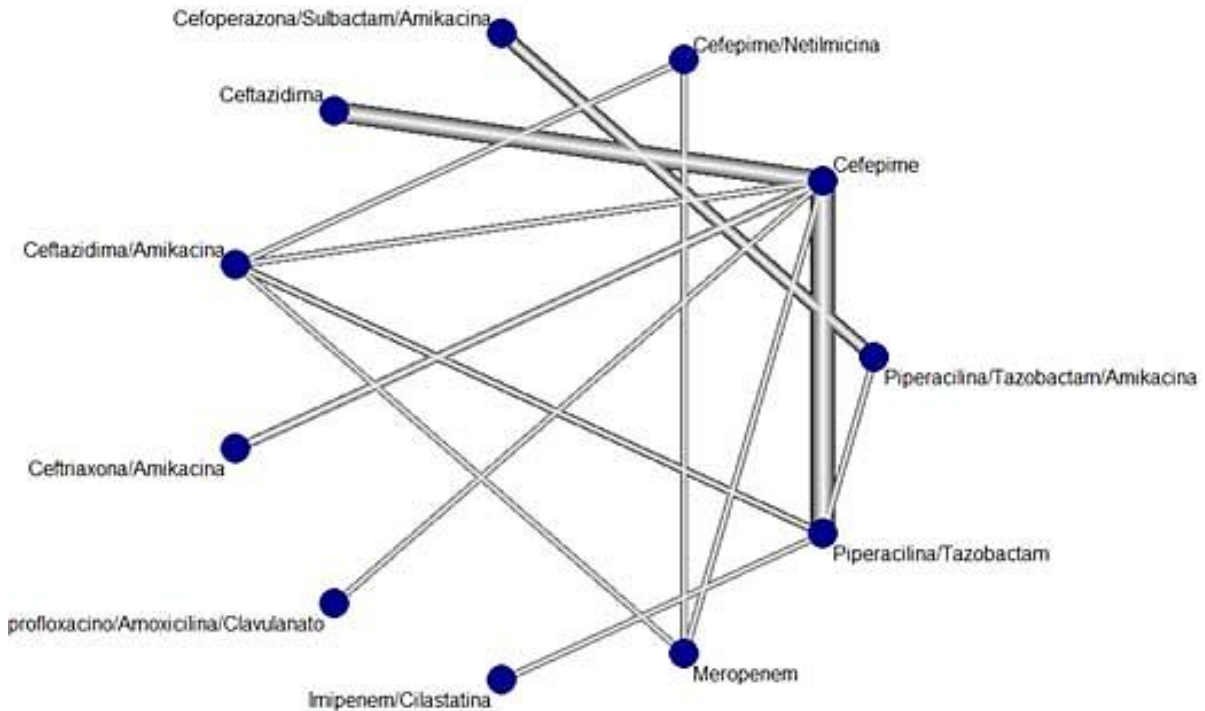
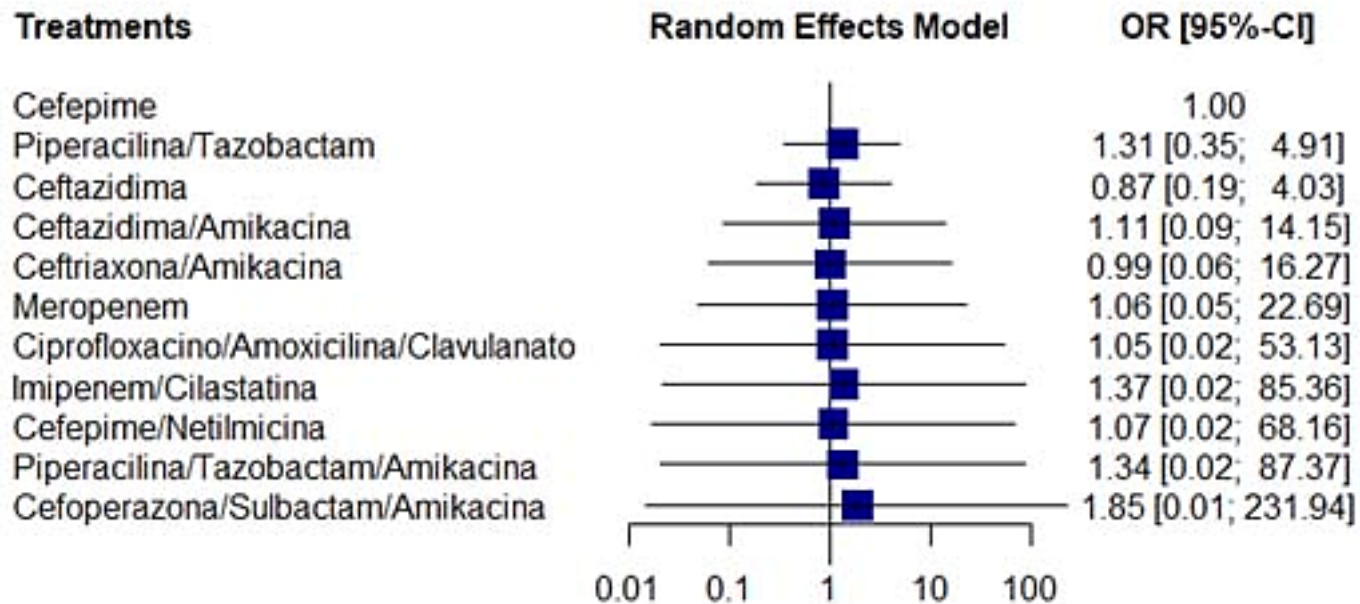


Figura 10. Diagrama de red conformado por la mortalidad reportada en los diversos estudios que evaluaron los tratamientos empíricos para tratar la neutropenia febril.

Los resultados del metaanálisis muestran que, tanto en las comparaciones directas como indirectas, ningún TE para tratar la NF tuvo mayor mortalidad, Cuadro 8. Asimismo, en las comparaciones mixtas no se observaron diferencias en la mortalidad entre los diferentes tratamientos. En el metaanálisis no hubo evidencia que sugiriera heterogeneidad ($I^2=0\%$) entre los estudios o inconsistencia entre los diseños de los estudios ($Q= 0.01$, $p= 0.99$), figura 11.



Test de heterogeneidad ($I^2=0\%$); Inconsistencia ($Q= 0.01$, $p= 0.99$)

Figura 11. Forest plot que muestra las comparaciones mixtas que evalúan la mortalidad presentada en los pacientes pediátricos con neutropenia febril tratados empíricamente con antibióticos. OR, razón de momios; 95%-CI, intervalo de confianza al 95%.

Cuadro 8. Comparaciones directas e indirectas de la mortalidad observada en los distintos tratamientos empíricos

	CFPM	CFPM/NM	CPZ/SBT/AK	CTZ	CTZ/AK	CTX/AK	CFX/AMX/CVL	IPN/CTN	MPN	PIP/TAZ	PIP/TAZ/AK
CFPM	NA	.	.	1.14 (0.25; 5.26)	1.00 (0.02; 52.63)	1.01 (0.06; 16.50)	0.95 (0.02; 48.34)	.	1.01 (0.02; 52.23)	0.75 (0.19; 2.95)	.
CFPM/NM	0.93 (0.01; 59.10)	NA	.	.	1.02 (0.02; 52.53)	.	.	.	0.97 (0.02; 49.47)	.	.
CPZ/SBT/AK	0.54 (0.00; 67.56)	0.58 (0.00; 310.72)	NA	1.38 (0.12; 15.61)
CTZ	1.14 (0.25; 5.26)	1.23 (0.01; 102.28)	2.12 (0.01; 335.63)	NA
CTZ/AK	0.90 (0.07; 11.55)	0.97 (0.02; 40.96)	1.67 (0.01; 345.33)	0.79 (0.04; 15.41)	NA	.	.	.	0.99 (0.02; 50.95)	1.00 (0.02; 50.00)	.
CTX/AK	1.01 (0.06; 16.50)	1.08 (0.01; 161.25)	1.87 (0.01; 494.99)	0.88 (0.04; 21.31)	1.11 (0.03; 48.99)	NA
CFX/AMX/CVL	0.95 (0.02; 48.34)	1.02 (0.00; 310.10)	1.77 (0.00; 891.83)	0.83 (0.01; 56.30)	1.06 (0.01; 113.77)	0.95 (0.01; 117.39)	NA
IPN/CTN	0.73 (0.01; 45.72)	0.79 (0.00; 251.24)	1.36 (0.00; 590.55)	0.64 (0.01; 52.53)	0.81 (0.01; 89.82)	0.73 (0.00; 106.96)	0.77 (0.00; 229.61)	NA	.	1.04 (0.02; 52.50)	.
MPN	0.95 (0.04; 20.27)	1.02 (0.02; 42.43)	1.75 (0.01; 502.04)	0.83 (0.03; 25.39)	1.05 (0.05; 22.46)	0.94 (0.01; 59.52)	0.99 (0.01; 144.27)	1.29 (0.01; 207.23)	NA	.	.
PIP/TAZ	0.76 (0.20; 2.87)	0.82 (0.01; 56.55)	1.42 (0.01; 147.38)	0.67 (0.09; 5.04)	0.85 (0.06; 11.53)	0.76 (0.03; 16.74)	0.80 (0.01; 50.43)	1.04 (0.02; 52.50)	0.81 (0.03; 20.46)	NA	0.98 (0.02; 51.38)
PIP/TAZ/AK	0.75 (0.01; 48.67)	0.80 (0.00; 264.29)	1.38 (0.12; 15.61)	0.65 (0.01; 55.78)	0.83 (0.01; 95.13)	0.74 (0.00; 113.05)	0.78 (0.00; 241.61)	1.02 (0.00; 268.28)	0.79 (0.00; 131.21)	0.98 (0.02; 51.38)	NA

El cuadro muestra las RM y entre paréntesis los intervalos de confianza al 95% para cada comparación.

Los resultados mostrados en el triángulo superior son las comparaciones directas entre los diferentes tratamientos empíricos, mientras que el triángulo inferior muestra las comparaciones indirectas.

CFPM, cefepime; CFPM/NM, cefepime/netilmicina; CPZ/SBT/AK, cefoperazona/sulbactam/amikacina; CTZ; ceftazidima; CTZ/AK, ceftazidima/amikacina; CTX/AK, ceftriaxona/amikacina; CFX/AMX/CVL, ciprofloxacino/amoxicilina/clavulanato; IPN/CTN, imipenem/cilastatina; MP, meropenem; NA, no aplica; PIP/TAZ, piperacilina/tazobactam; PIP/TAZ/AK, piperacilina/tazobactam/amikacina.

7.3. Eventos adversos grado 3 y 4

En cuanto a los EA 3-4, 14 estudios que incluyeron 1157 episodios de NF en 775 pacientes pediátricos con cáncer, de los cuales 2 estudios obtuvieron un total de 5 episodios de EA 3-4, mientras que 12 estudios no reportaron EA 3-4. El diagrama de red integrada por los tratamientos en donde se reportaron las EA 3-4 se muestran en la figura 12.

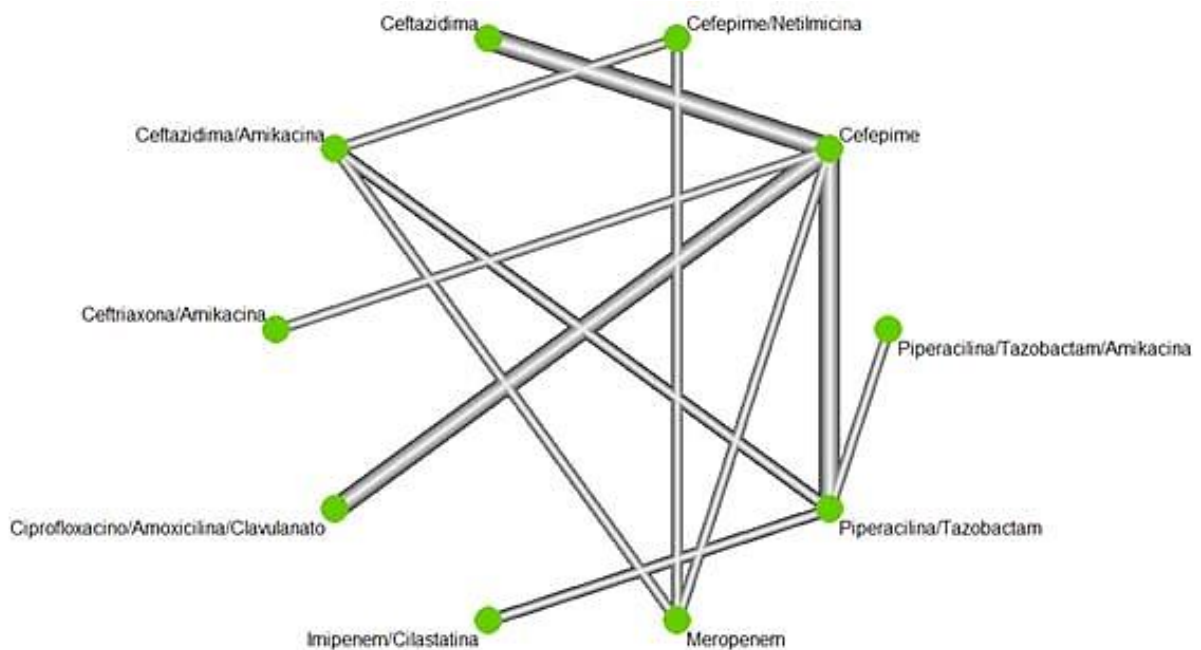
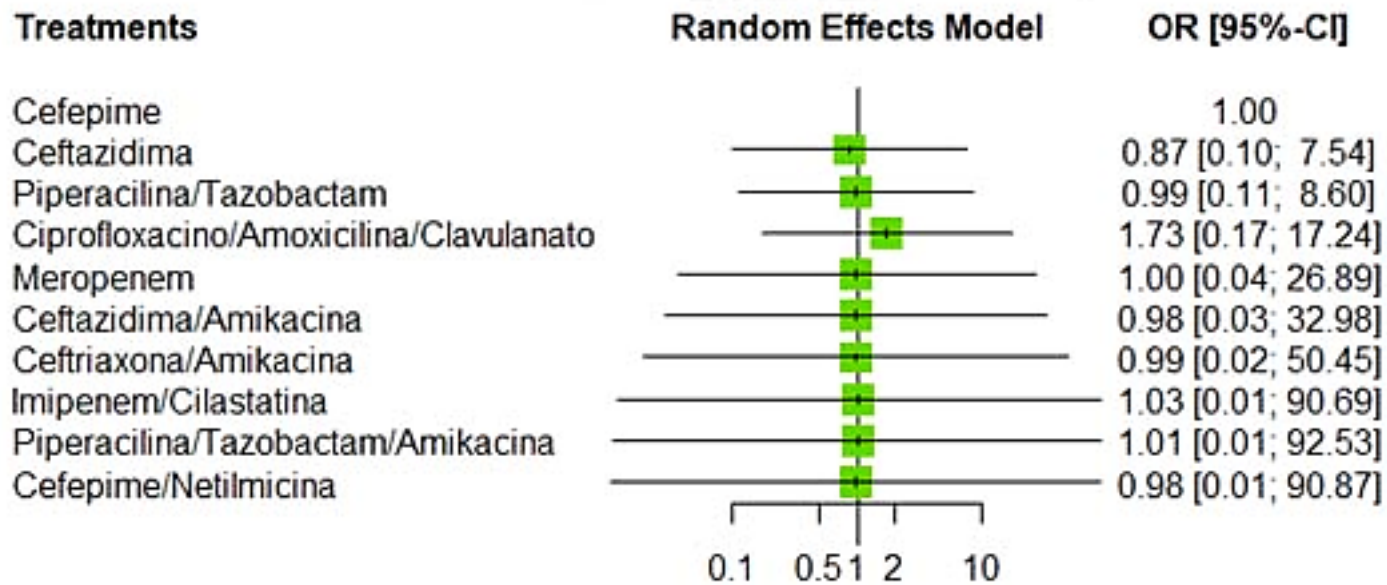


Figura 12. Diagrama de red conformada por los tratamientos empíricos antimicrobianos que reportaron eventos adversos grado 3 y 4.

Los resultados del metaanálisis muestran tanto en las comparaciones directas como indirectas que no existen diferencias en las EA 3-4 entre los TE para tratar la NF, Cuadro 9. De forma similar en las comparaciones mixtas no se observó que algún tratamiento presentara más EA 3-4 en comparación al cefepime. En el metaanálisis no se mostró evidencia de heterogeneidad ($I^2=0\%$) entre los estudios o inconsistencia entre los diseños de los estudios. ($Q= 0.00$, $p= 0.99$), figura 13.



Test de heterogeneidad ($I^2=0\%$); Inconsistencia ($Q= 0.00, p= 0.99$)

Figura 13. Forest plot para evaluar los eventos adversos grado 3 y 4 en los tratamientos de la NF en pacientes pediátricos con cáncer. OR, razón de momios; 95%-CI, intervalo de confianza al 95%.

Cuadro 9. Comparaciones directas e indirectas de los eventos adversos grado 3 y 4 reportados en los distintos tratamientos empíricos utilizados para tratar la neutropenia febril.

	CFPM	CFPM/NM	CTZ	CTZ/AK	CTX/AK	CFX/AMX/CVL	IPN/CTN	MPN	PIP/TAZ	PIP/TAZ/AK
CFPM	NA	-	1.15 (0.13; 9.89)	-	1.01 (0.02; 51.15)	0.58 (0.06; 5.78)	-	1.01 (0.02; 52.23)	1.01 (0.10; 9.83)	-
CFPM/NM	1.02 (0.01; 94.38)	NA	-	1.02 (0.02; 52.53)	-	-	-	0.97 (0.02; 49.47)	.	-
CTZ	1.15 (0.13; 9.89)	1.12 (0.01; 169.42)	NA	-	-	-	-	-	.	-
CTZ/AK	1.02 (0.03; 34.27)	1.00 (0.02; 44.37)	0.89 (0.01; 54.98)	NA	-	-	-	0.99 (0.02; 50.95)	1.00 (0.02; 50.00)	-
CTX/AK	1.01 (0.02; 51.15)	0.99 (0.00; 396.43)	0.88 (0.01; 77.60)	0.99 (0.01; 192.24)	NA	-	-	-	.	-
CFX/AMX/CVL	0.58 (0.06; 5.78)	0.57 (0.00; 91.23)	0.51 (0.02; 11.82)	0.57 (0.01; 37.90)	0.57 (0.01; 54.50)	NA	-	-	.	-
IPN/CTN	0.97 (0.01; 84.84)	0.95 (0.00; 377.86)	0.84 (0.01; 121.18)	0.95 (0.01; 157.20)	0.96 (0.00; 369.97)	1.67 (0.01; 255.84)	NA	-	1.04 (0.02; 52.50)	-
MPN	1.00 (0.04; 27.10)	0.99 (0.02; 43.21)	0.88 (0.02; 44.98)	0.98 (0.04; 26.63)	1.00 (0.01; 168.08)	1.73 (0.03; 96.56)	1.04 (0.01; 201.38)	NA	-	-
PIP/TAZ	1.01 (0.12; 8.77)	0.99 (0.01; 91.67)	0.88 (0.04; 18.67)	0.99 (0.04; 26.36)	1.00 (0.01; 88.79)	1.75 (0.07; 41.00)	1.04 (0.02; 52.50)	1.01 (0.03; 34.06)	NA	0.98 (0.02; 51.38)
PIP/TAZ/AK	0.99 (0.01; 90.04)	0.97 (0.00; 397.03)	0.86 (0.01; 128.10)	0.97 (0.01; 166.01)	0.98 (0.00; 388.80)	1.70 (0.01; 270.33)	1.02 (0.00; 268.28)	0.98 (0.00; 197.19)	0.98 (0.02; 51.38)	NA

El cuadro muestra las RM y entre paréntesis los intervalos de confianza al 95% para cada comparación.

Los resultados mostrados en el triángulo superior son las comparaciones directas entre los diferentes tratamientos empíricos, mientras que el triángulo inferior muestra las comparaciones indirectas.

CFPM, cefepime; CFPM/NM, cefepime/netilmicina; CTZ, ceftazidima; CTZ/AK, ceftazidima/amikacina; CTX/AK, ceftriaxona/amikacina; CFX/AMX/CVL, ciprofloxacino/amoxicilina/clavulanato; IPN/CTN, imipenem/cilastatina; MPN, meropenem; NA, no aplica; PIP/TAZ, piperacilina/tazobactam; PIP/TAZ/AK, piperacilina/tazobactam/amikacina.

8. Evaluación de la calidad

En la mayoría de los estudios incluidos en la RS se observó un riesgo de sesgo no claro o alto en la generación de secuencia aleatoria, el cegamiento de los participantes y personal y el cegamiento de la evaluación de resultados.

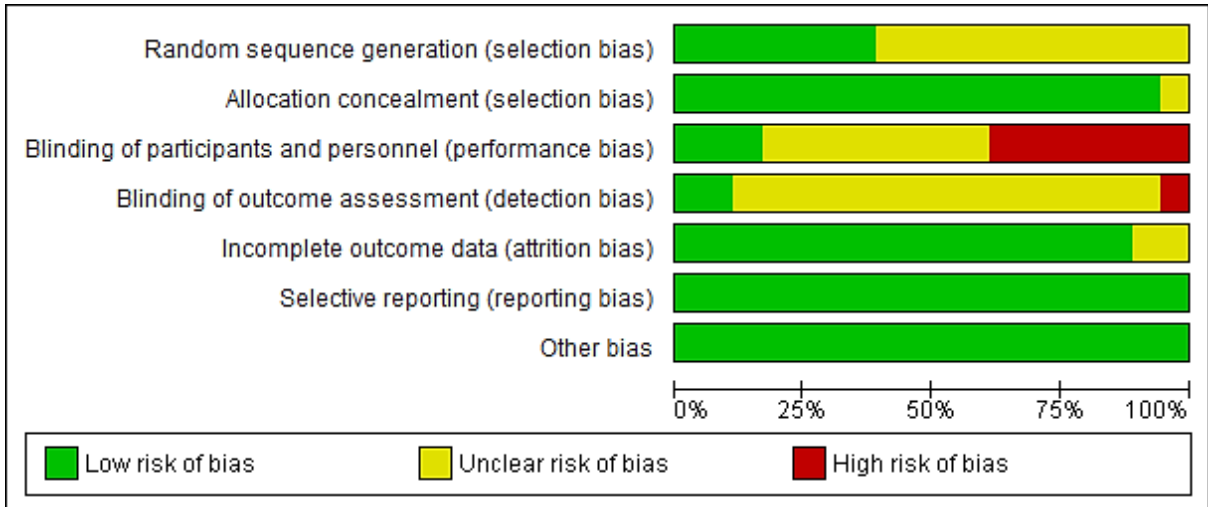


Figura 14. Gráfico de riesgo de sesgo global entre los estudios incluidos en la revisión sistemática.

En cuanto a la generación de la secuencia aleatoria y el ocultamiento de la asignación (sesgo de selección), siete estudios mencionaron cómo se llevó a cabo la aleatorización (bajo riesgo) mientras que 11 estudios no mencionan algún sistema de aleatorización de sus participantes (riesgo no claro). Además, en todos los estudios se menciona cómo se distribuyeron los participantes en sus respectivos brazos de tratamiento, por lo que el ocultamiento de asignación en todos los casos es un bajo riesgo de sesgo.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aamir, 2015	+	+	-	?	+	+	+
Agaoglu, 2001	?	+	?	?	+	+	+
Antmen, 2001	?	+	?	?	?	+	+
Cagol, 2009	+	+	+	+	+	+	+
Chuang 2002	+	+	-	?	+	+	+
Çorapçioğlu, 2005	?	+	?	?	+	+	+
Corapcioglu, 2006	?	+	?	?	+	+	+
Demirkaya, 2013	+	+	-	?	+	+	+
Kadakia, 2011	?	+	?	?	?	+	+
Kamonrattana, 2019	+	+	-	-	+	+	+
Kebudi, 2001	+	+	?	?	+	+	+
Maltezou 2001	?	+	+	?	+	+	+
Mustafa, 2001	+	?	-	+	+	+	+
Oguz, 2006	?	+	-	?	+	+	+
Pereira, 2008	?	+	+	?	+	+	+
Uygun, 2009	?	+	-	?	+	+	+
Vural, 2010	?	+	?	?	+	+	+
Zengin, 2011	?	+	?	?	+	+	+

Figura 15. Riesgo de sesgo de cada uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Con respecto al cegamiento de participantes y personal (sesgo de ejecución) se identificaron 3 estudios doble ciego que se consideraron de bajo riesgo y 8 estudios con riesgo poco claro debido a que no especificaron si se trataba de un estudio abierto o cerrado. De la misma manera, siete estudios fueron catalogados de alto riesgo debido a que fueron estudios abiertos. Dos estudios mencionan un cegamiento de evaluación de resultados (sesgo de detección) por lo que se les consideró de bajo riesgo. Del mismo modo, 15 estudios no especificaron un cegamiento de evaluación de resultados y se les consideró de riesgo poco claro, mientras que un solo estudio mencionó que la evaluación de resultados se realizó de manera abierta.

Por otra parte, los datos incompletos de resultados (sesgo de deserción) señala que en 16 estudios no hubo pérdidas o abandonos, por lo que se trató de un análisis por intención a tratar y por lo tanto un bajo riesgo de sesgo, mientras que en 2 estudios no se mencionan ni señalan pérdidas de participantes, por lo que se consideró un riesgo de sesgo poco claro.

Finalmente, en el reporte selectivo (sesgo de reporte) todos los estudios cumplieron con los objetivos establecidos, por lo que todos tuvieron un riesgo de sesgo bajo. Además, en el dominio de otras posibles fuentes de sesgo, todos los estudios seleccionados se calificaron con un bajo riesgo de sesgo.

9. Discusión

La infección en niños tratados contra el cáncer que presentan NF es causa importante de morbimortalidad en nuestro país.⁶ Esto es debido a que la NF se considera de urgencia en pacientes oncológicos.⁵³ Además, la NF conlleva a una disminución en la calidad de vida del paciente y eleva de manera considerable el gasto del tratamiento contra el cáncer.¹⁵³ Un TE antimicrobiano eficaz en los pacientes inmunosuprimidos debe iniciarse lo antes posible para reducir el riesgo de mortalidad durante el tratamiento contra el cáncer.¹⁵⁴ Es por eso que el presente trabajo reunió y sintetizó la evidencia de la eficacia en el TE de la NF en pacientes pediátricos con cáncer tratados con QC, así como evaluar la mortalidad y la presencia de EA 3-4, en una RS con MAR.

La gran cantidad de estudios que muestran y comparan la eficacia de diversos TE antimicrobiano contra la NF en pacientes pediátricos con algún tipo de neoplasia, señala la importancia de encontrar el mejor tratamiento. En los estudios incluidos en la RS se observó que los ensayos utilizaron cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como un betalactámico de amplio espectro para el TE contra la NF. Segura-Guardián concluye en su trabajo que los principales organismos que generan infecciones nosocomiales en este tipo de pacientes son microorganismos gramnegativos susceptibles a las cefalosporinas de cuarta generación.¹⁵⁵

El tratamiento con piperacilina y tazobactam es comúnmente comparado con las cefalosporinas, como lo hicieron Aamir y cols.,⁹⁴ Uygun y cols.,¹⁰⁰ y Corapcioglu y cols.,¹⁰² que compararon a la piperacilina y tazobactam con cefepime y mostraron

que la eficacia entre ambos tratamientos es semejante. Rosanova y cols., señalan que piperacilina con tazobactam tienen una eficacia y seguridad similar a cualquier otro tratamiento antimicrobiano de igual o mayor espectro en la NF en pacientes pediátricos con cáncer.¹⁵⁶

Los resultados del MAR realizado en este estudio demuestran que los TE tienen eficacia y seguridad similar. El estudio de Jimeno y cols., demostró la equivalencia terapéutica para tratar la NF entre una cefalosporina de cuarta generación (cefepime) y la combinación de una cefalosporina de tercera generación con un aminoglucósido (ceftazidima/amikacina) en pacientes con cáncer tratados con QC a altas dosis.¹⁵⁷ Del mismo modo, Lindblad y cols. muestran similitud en la eficacia entre un carbapenémico (meropenem) y una cefalosporina (ceftacidima) en pacientes adultos con tumores sólidos que desarrollan NF.¹⁵⁸ Marra y cols. compararon un carbapenémico (imipenem) con la combinación de betalactámicos (piperacilina/tazobactam) en pacientes con cáncer que presentan NF obteniendo un resultado semejante.¹⁵⁹ Esto señala que la mayoría de los TE antimicrobianos en pacientes oncológicos que presentan NF tienen una eficacia clínica semejante.

Los artículos recolectados en la RS indican una tendencia hacia los países subdesarrollados en la investigación del TE antimicrobiano en pacientes pediátricos con cáncer, principalmente en países de Asia. El estudio de Zhou y cols., menciona que los asiáticos con cáncer son menos tolerantes a la toxicidad que provoca la QC.¹⁶⁰ Esto indicaría que esta etnia presenta mayor incidencia y gravedad en los efectos secundarios de la quimioterapia, por ejemplo, la NF.

Los resultados de mortalidad por cualquier causa obtenidos en esta RS concuerdan con el estudio de Suárez y cols. que demuestran que la mortalidad en los casos de pacientes con NF tratados con TE antimicrobiano suelen ser menor al 5%.¹⁶¹ En el mismo sentido, Paganini y cols. señalan que la mortalidad asociada con NF en pacientes pediátricos es de alrededor de 2-3% si los pacientes reciben TE antimicrobiano;¹⁶² y si no se administra un TE antimicrobiano en las primeras 48 horas de iniciada la fiebre se ha reportado una mortalidad de hasta 50%.¹⁶³ Este hecho en conjunto con los resultados de este estudio permite plantear la hipótesis que para el tratamiento de la NF el tiempo de inicio del tratamiento es más relevante que el tipo de tratamiento antibiótico utilizado.

Finalmente, los EA de bajo riesgo siempre están presentes en el TE de la NF en pacientes con cáncer, siendo los más comunes las náuseas y el vómito. Los EA graves, es decir los del grado 3 y 4 que impiden seguir con el tratamiento son muy escasos como se observa en los estudios incluidos donde la mayoría solo reportó eventos de grado 1 y 2 y solo dos estudios reportan EA 3-4.^{102,105} Los EA 3-4 reportados en algunos artículos de RS con MA indican que los eventos de este grado son muy raros y no tienen significancia estadística.^{164,165} De ahí que, el resultado que se obtuvo de los EA 3-4 en los estudios que se incluyeron en el MAR 93,94,97-103,105,106,108,110 indican un riesgo casi nulo.

La presente RS con MAR destaca por realizar la búsqueda sistemática de la literatura de forma completa y minuciosa; además no presenta heterogeneidad ni inconsistencia entre los diseños de los estudios, por lo que la conclusión queda avalada.

No obstante, este trabajo presenta algunas limitaciones: 1) la RS con MAR incluye realizar comparaciones indirectas que no pueden sustituir a los ECA bien diseñados. Por lo que, a falta de estudios de comparaciones directas, el MAR es la evaluación ideal para los datos disponibles; 2) no se realizó la evaluación por tipo de cáncer o por el riesgo de la NF. La evaluación de estos factores podrían demostrar resultados más precisos en la búsqueda del mejor TE, pero existe el riesgo de no encontrar suficientes artículos para realizar un MAR; 3) solo el 16.6% de los ECA presentaron bajo riesgo de sesgo en el cegamiento de estudios, mientras que el 39% de los estudios incluidos presentaron un alto riesgo de sesgo ya que no fueron cegados y el 44.4% presentó un sesgo desconocido porque sus estudios no mencionaban si había o no cegamiento; 4) el 83.3% de los artículos es de hace más de 10 años.

10. Conclusión

Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática con metaanálisis en red que evaluó los tratamientos empíricos para la neutropenia febril en pacientes pediátricos con cáncer tratados con quimioterapia sugieren que los tratamientos empíricos son similares en la eficacia, mortalidad y la presencia de eventos adversos grado 3 y 4.

11. Referencias

1. Instituto Nacional del Cáncer. ¿Qué es el cáncer? Instituto Nacional del cáncer [Internet]. 2016 [citado 27 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013
3. De la Garza J, Juárez P. El Cáncer. México: Universidad Autónoma de Nuevo León; 2014.
4. Mandal A. Clasificación del cáncer. News-Medical [Internet]. 2019 [citado 15 mayo 2021]. Disponible en: [https://www.news-medical.net/health/Cancer-Classification-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Cancer-Classification-(Spanish).aspx)
5. Catherine-Sánchez N. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Rev Méd Clín Condes*. 2013;24(4):553-562. doi: 10.1016/S0716-8640(13)70659-X
6. Lugo G. Cáncer infantil, con alto potencial de curación. *Gaceta UNAM* [Internet]. 2022 [citado 10 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.gaceta.unam.mx/cancer-infantil-con-alto-potencial-de-curacion/>
7. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas Vitales. Defunciones generales y fetales. México: INEGI; 2011. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/rnm/index.php/catalog/57/related_materials?idPro=
8. CancerQuest. Tratamientos Contra el Cáncer. CancerQuest [Internet]. 2017 [citado 18 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.cancerquest.org/es/para-los-pacientes/tratamientos>
9. Lluch-Hernández A. Nuevos retos en el tratamiento y la investigación del cáncer de mama. *Med Segur Trab*. 2016; 62(suppl):113–115.
10. Correa JC, Figueroa JD, Castaño R, Madrid J, Calle M, Sanabria Á. Principios de cirugía oncológica. *Rev Colomb Cir*. 2016; 31:185-196.
11. Granados-García M, Beltrán-Ortega A, Soto-Sánchez B, León-Takahashi A. Cirugía oncológica: evolución histórica y estado actual. *Gac Med Mex*. 2011; 147:551-560.
12. Pelayo BDC. Radioterapia externa: lo que el médico general debe saber. *Rev Méd Clín Condes*. 2013; 24(4):705–715. doi: 10.1016/S0716-8640(13)70210-4
13. Domínguez MA, Rico M, Vila MT. Papel de la radioterapia en el siglo XXI. *An Sist Sanit Navar*. 2009; 32(Suppl 2):5-12.
14. Gale R. Terapia sistémica para el cáncer. Manual Merck versión para profesionales [Internet]. 2020 [citado 20 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/hematología-y-oncología/principios-de-tratamiento-oncológico/terapia-sistémica-para-el-cáncer>
15. Gutiérrez J, Schwartz R, Bravo ME. Terapia sistémica neoadyuvante en cáncer de mama. *Rev Méd Clín Condes*. 2006; 17(4):216–220.
16. Terapia sistémica contra el cáncer de mama. Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [citado 20 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.mskcc.org/es/cancer-care/types/breast/treatment/systemic-therapy>
17. Carretero M. Bioterapias innovadoras contra el cáncer. *Offarm*. 2001;20(10):150-153
18. Drăgănescu M, Trestioreanu A, Carmocan C. Hormone therapy in breast cancer. *Rev Artic Chir*. 2017; 112(4). doi:10.21614.112.4.413
19. Coley WB. End results in hodgkin's disease and lymphosarcoma treated by the mixed toxins of erysipelas and bacillus prodigiosus, alone or combined with radiation. *Ann Surg*. 1928; 88(4):641-667. doi: 10.1097/00000658-192810000-00002
20. Oiseth SJ, Aziz MS. Cancer immunotherapy: a brief review of the history,

- possibilities, and challenges ahead. *J Cancer Metastasis Treat.* 2017; 3(10):250. doi: 10.20517/2394-4722.2017.41
21. Meiliana A, Dewi NM, Wijaya A. Cancer immunotherapy: A review. *Indones Biomed J.* 2016; 8(1):1-20. doi: 10.18585/inabj.v8i1.189
 22. Finn OJ. Cancer vaccines: between the idea and the reality. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:630–641. doi: 10.1038/nri1150
 23. Liu Z, Ge Y, Wang H, Ma C, Feist M, Ju S, et al. Modifying the cancer-immune set point using vaccinia virus expressing re-designed interleukin-2. *Nat Commun.* 2018; 9(1):1–9.
 24. June CH. Adoptive T cell therapy for cancer in the clinic. *J Clin Invest;* 2007; 117(6):1466–1476. doi: 10.1172/JCI32446
 25. Webb ES, Liu P, Baleeiro R, Lemoine NR, Yuan M, Wang Y. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *J Biomed Res.* 2018; 32(5):317–326. doi: 10.7555/JBR.31.20160168
 26. Zhao Y, Yang W, Huang Y, Cui R, Li X, Li B. Evolving roles for targeting CTLA-4 in cancer immunotherapy. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 47(2):721-734. doi: 10.1159/000490025
 27. Instituto Nacional del Cáncer. Terapias dirigidas contra el cáncer. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2020 [citado 28 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida/hoja-informativa-terapias-dirigidas>
 28. American Society of Clinical Oncology. Qué es la quimioterapia. *Cancer.Net* [Internet]. 2018 [citado 28 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atencion-del-cancer/como-se-trata-el-cancer/quimioterapia/qué-es-la-quimioterapia>
 29. Guillén C, Molina MJ. ¿Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia? *Sociedad Española de Oncología Médica* [Internet]. 2019 [citado 28 mayo 2021]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia?showall=1>
 30. Martínez O. Tratamiento del cáncer con agentes citostáticos: un programa regresivo de investigación. *Rev. Fac. Med.* 2007; 55(4):270-277.
 31. Cortés-Funes H, Castro E. La oncología médica: objetivos, logros y futuro. En: Cortés-Funes H (Eds.). *Tratado de oncología.* Barcelona: Permanyer; 2009.p. 3-14.
 32. Kimmick GG, Fleming R, Muss HB, Balducci L. Cancer chemotherapy in older adults. A tolerability perspective. *Drugs Aging.* 1997; 10(1):34-49. doi: 10.2165/00002512
 33. Colvin OM. Antitumor Alkylating Agents. En: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds.). *Cancer: Principles and practice of oncology.* 6º ed. BMA: Wolters Kluwer Health Adis; 2001.p. 280-285.
 34. Ferreiro J. Adverse effects of treatment chemotherapy En: Diaz-Rubio E, Martin M (Eds.). *Antiemetic therapy; Current status and future prospects.* Madrid: Elba SA; 1992.p. 57-68
 35. Ferreiro J, García JL, Barceló R, Rubio I. Quimioterapia: efectos secundarios. *Gac Méd Bilbao.* 2003; 100(2):69–74.
 36. Sloas MM, Flynn PM, Kaste SC, Patrick CC. Typhlitis in children with cancer: a 30-year experience. *Clin Infect Dis.* 1993;17(3):484-490. doi: 10.1093/clinids/17.3.484.
 37. Morales R, Sierra L, Triana A. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *CorSalud.* 2018; 10(1):68–77.
 38. Mosquera JD, Cuellar JS, Esquivel WD, Benavides EF. Nefrotoxicidad por cisplatino en pacientes de la unidad de cancerología del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. *Rev Fac Salud.* 2014; 6(2):39-44. doi: 10.25054/rfs.v6i2.163

39. Instituto Nacional del Cáncer. Cistitis hemorrágica. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2020 [citado 6 junio 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cistitis-hemorragica>
40. Pérez B, Corral J, Ana J, Casas AM. Neurotoxicidad por quimioterapia. En: Casas AM, Carrulla J (Eds.). Guía SEOM Uso de los Fármacos Antiepilépticos en Oncología. Madrid: SEOM; 2006. p. 107-126.
41. American Society of Clinical Oncology. Caída del cabello o alopecia. Cancer.Net [Internet]. 2018 [citado 6 junio 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/asimilación-con-cáncer/efectos-físicos-emocionales-y-sociales-del-cáncer/manejo-de-los-efectos-secundarios-físicos/caída-del-cabello-o-alopecia>
42. Ana B, Cristina C. Toxicidad de los tratamientos oncológicos. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. 2019 [citado 6 junio 2021]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos?showall=1>
43. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34(6):730–751. doi: 10.1086/339215
44. Instituto Nacional del Cáncer. Neutropenia febril. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2020 [citado 30 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/neutropenia-febril>
45. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(Suppl 1):32-37. doi: 10.1086/383050
46. Vidal L, Ben Dor I, Paul M, Eliakim-Raz N, Pokroy E, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013(10):CD003992. doi: 10.1002/14651858.CD003992.pub3
47. Wood AJJ, Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med*. 1993; 328(18):1323–1332. doi: 10.1056/NEJM199305063281808
48. Sánchez-Muñoz A, García-Carbonero R, Cortés-Funes H, Paz-Ares L. Evolving treatment of fever and neutropenia in cancer patients. *Rev Oncol*. 2002; 4:297–307. doi: 10.1007/BF02832104
49. Segal B, Walsh T, Holland S. Infections in the cancer patient. En: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds.). *Cancer: Principles and practice of oncology*. 6o ed. BMA: Wolters Kluwer Health Adis; 2001.p. 2060-2076
50. Manterola A, Romero P, Martínez E, Villafranca E, Arias F, Domínguez MA, et al. Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer. *An Sist San Navar*. 2004; 27(Suppl 3):33-43.
51. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med*. 1999;341(12):893–900. doi: 10.1056/NEJM199909163411207
52. Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, Knapp KM, Li C, Okuma J, Gaur AH. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(1):53-59. doi: 10.1097/INF.0b013e3181c3f6f0
53. Ortiz-Morales D. Factores de riesgo para complicaciones infecciosas en niños con episodios de neutropenia febril inducida por quimioterapia. [tesis de maestría]. Ciudad de México: Maestro en ciencias médicas, Instituto Nacional de Pediatría, UNAM; 2019.
54. Petrilli A, Altruda Carlesse F, Alberto Pires Pereira C. Oral gatifloxacin in the

- outpatient treatment of children with cancer fever and neutropenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(5):682-6. doi: 10.1002/pbc.21124
55. Blanch JJ, Carmen A, Tirado R R, Jara C. Protocolo de Neutropenia febril. *Medicina Interna*. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete [Internet]. 2005 [citado 9 junio 2021]. Disponible en: https://www.chospab.es/area_medica/medicinainterna/PROTOCOLOS/neutropenia.htm
 56. Carmona-Bayonas A, Herrero-Martínez JA, Martínez-García J, Marín-Vera M, De Las Heras-González M, Navarrete-Montoya A. Neutropenia febril: Análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. *Revisión crítica oncológica*. 2006;29(5):34–46.
 57. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia: clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med*. 1988;148(12):2561–2568. doi:10.1001/archinte.1988.00380120031007
 58. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):3038–3051. doi: 10.1200/JCO.2000.18.16.3038
 59. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: Results from four EORTC studies. *Br J Haematol*. 1997;99(3):580–588. doi: 10.1046/j.1365-2141.1997.4453255.x
 60. Encinas-Martínez G. Agentes etiológicos en neutropenia febril aislados por hemocultivo, en pacientes con leucemia. [tesis de especialidad]. Ciudad de México: Especialista en pediatría, Facultad de Medicina, UNAM; 2018.
 61. Klastersky J. Tratamiento de la sepsis en pacientes neutropénicos. *Revisión Cancer*. 1999;13:255–261.
 62. Young SD, Feld R. Fiebre asociada a neutropenia inducida por quimioterapia: Revisión de las actualidades terapéuticas. *Enf Infec Microbiol* 1999;19(2):90-110.
 63. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34(6):730–751. doi: 10.1086/339215
 64. Dufort-Álvarez G. Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril. *Arch Pediatr Urug*. 2009;80(1):37–41.
 65. Picazo J. Atención al paciente neutropénico En: Fernandez M, Tomás J, Ballsteros M, Gonzalez F, Pérez-Cecilia E, Picazo J (Eds). *Guía razonada de actuación médica en enfermedades infecciosas*. Madrid: Scientific Communication Management; 2003.p.13-19
 66. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004;351(14):1391–1402. doi: 10.1056/NEJMoa040446
 67. Tello Royloa C, Urrutia Cuchí G. La colaboración y la biblioteca Cochrane en urología. *Actas Urol Esp*. 2005;29(3):244-251.
 68. Mauricio R, Pailaquilén B, Medina EU. La revisión sistemática y su relación con la práctica basada en la evidencia en salud. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2010;18(4):1-8. doi: 10.1590/S0104-11692010000400023
 69. Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros N. Revisión sistemática de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cir Esp*. 2013;91(3):149–155. doi: 10.1016/j.ciresp.2011.07.009

70. García-Perdomo HA. Conceptos fundamentales de las revisiones sistemáticas/metaanálisis. *Urol Colomb.* 2015;24(1):28---34. doi: 10.1016/j.uroco.2015.03.005
71. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0.* The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en: handbook.cochrane.org
72. Araujo-Alonso M. Las revisiones sistemáticas (I). *Medwave.* 2011;11(11):e5220. doi: 10.5867/medwave.2011.11.5220
73. Santamaría-Olmo R. Programa de habilidades en lectura crítica Español (CASPe). *NefroPlus.* 2017;9(1):100–101.
74. Moraga C. J, Cartes-Velásquez R. Checklists, part II: Quorum and PRISMA. *Rev Chil Cir.* 2015;67(3):325–30. doi: 10.4067/S0718-40262015000300015
75. Manterola C, Otzen T. Los sesgos en la investigación clínica. *Int. J. Morphol.* 2015;33(3):1156-1164.
76. Torres de galvis Y, Manrique Hernández RD. Revisiones sistemáticas: su metodología y aplicaciones. *CES Med.* 2000;14(2):57–83
77. Magarey JM. Elements of a systematic review. *Int J Nurs Pract.* 2001;7(6):376-382. doi: 10.1046/j.1440-172x.2001.00295.x
78. Evans D, Pearson A. Systematic reviews: gatekeepers of nursing knowledge. *J Clin Nurs.* 2001;10(5):593-599. doi: 10.1046/j.1365-2702.2001.00517.x
79. Holopainen A, Hakulinen-Viitanen T, Tossavainen K. Systematic review--a method for nursing research. *Nurse Res.* 2008;16(1):72-83. doi: 10.7748/nr2008.10.16.1.72.c6754
80. Meade MO, Richardson WS. Selecting and appraising studies for a systematic review. *Ann Intern Med.* 1997;127(7):531-537. doi: 10.7326/0003-4819-127-7-199710010-00005
81. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997;126(5):376-380. doi: 10.7326/0003-4819-126-5-199703010-00006
82. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ.* 1997;315(7121):1533-1537. doi: 10.1136/bmj.315.7121.1533
83. Ortiz Z. ¿Qué son las revisiones sistemáticas?. *Word Wide Web [Internet].* 2005 [citado 15 junio 2021]. Disponible en: <https://www.epidemiologia.anm.edu.ar>
84. Catalá-López F, Tobías A, Roqué M. Conceptos básicos del metaanálisis en red. *Aten Primaria.* 2014;46(10):573–81. doi: 10.1016/j.aprim.2014.01.006
85. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. En: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.2.* Cochrane, 2021. Disponible en: www.training.cochrane.org/handbook
86. Chaimani A, Caldwell DM, Li T, Higgins JPT, Salanti G. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. En: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.2.* Cochrane, 2021. Disponible en: www.training.cochrane.org/handbook
87. Gonzales-Bravo D. ¿Qué es y para qué sirve un metaanálisis en red? *NeuroEconomix [Internet].* 2017 [citado 15 junio 2021]. Disponible en: <https://www.neuroeconomix.com/que-es-y-para-que-sirve-un-metanalisis-en-red/>
88. Molina-Arias M. El metaanálisis en red. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2016;18(71):279-282.
89. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating

- network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):777-784. doi: 10.7326/M14-2385
90. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration; 2020.
 91. Gerta Rücker. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods.* 2012;3(4):312-24. doi: 10.1002/jrsm.1058
 92. Gerta Rücker, Guido Schwarzer. Automated drawing of network plots in network meta-analysis. *Res Synth Methods.* 2016; 7(1):94-107. doi: 10.1002/jrsm.1143
 93. Kamonrattana R, Sathitsamitphong L, Choeprasert W, Charoenkwan P, Natesirinikul R, Fanhchaksai K. A randomized, open-labeled, prospective controlled study to assess the efficacy of frontline empirical intravenous piperacillin/tazobactam monotherapy in comparison with ceftazidime plus amikacin for febrile neutropenia in pediatric oncology patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019; 20(9):2733-2737. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.9.2733
 94. Aamir M, Abrol P, Sharma D, Punia H. A clinical evaluation of efficacy and safety of cefepime monotherapy versus piperacillin-tazobactam in patients of paediatric age group with febrile neutropenia in a tertiary care centre of north India. *Trop Doct.* 2016; 46(3):142-148. doi: 10.1177/0049475515617571
 95. Demirkaya M, Celebi S, Sevinir B, Hac?mustafaoglu M. Randomized comparison of piperacillin-tazobactam plus amikacin versus cefoperazone-sulbactam plus amikacin for management of febrile neutropenia in children with lymphoma and solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013; 30(2):141-148. doi: 10.3109/08880018.2012.756565
 96. Kadakia P, Kacha A, Sharma P, Shah P, Swami A, Shah N, et al. Piperacillin/tazobactam plus amikacin vs ceftriaxone plus amikacin as empirical therapy for febrile neutropenic children: a randomized comparison. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 57(5):844-845. doi: 10.1002/pbc.23299
 97. Zengin E, Sarper N, Kiliç SC. Piperacillin/tazobactam monotherapy versus piperacillin/tazobactam plus amikacin as initial empirical therapy for febrile neutropenia in children with acute leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011; 28(4):311-320. doi: 10.3109/08880018.2011
 98. Vural S, Erdem E, Gulec SG, Yildirmak Y, Kebudi R. Imipenem-cilastatin versus piperacillin-tazobactam as monotherapy in febrile neutropenia. *Pediatr Int.* 2010; 52(2):262-267. doi: 10.1111/j.1442-200X.2009.02952.x
 99. Cagol AR, Castro CG, Martins MC, Machado AL, Ribeiro RC, Gregianin LJ, et al. Oral vs. intravenous empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients receiving childhood cancer chemotherapy. *J Pediatr (Rio J).* 2009; 85(6):531-535. doi: 10.2223/JPED.1956
 100. Uygun V, Karasu GT, Ogunc D, Yesilipek A, Hazar V. Piperacillin/tazobactam versus cefepime for the empirical treatment of pediatric cancer patients with neutropenia and fever: a randomized and open-label study. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(4):610-614. doi: 10.1002/pbc.22100
 101. Pereira C, Petrilli A, Carlesse F, Luisi F, da Silva K, Lee ML. Cefepime monotherapy is as effective as ceftriaxone plus amikacin in pediatric patients with cancer and high-risk febrile neutropenia: A randomized comparison. *J Microbiol Immunol Infect.* 2008; 4(4):237-243. doi: 10.3844/ajidsp.2008.237.243
 102. Corapcioglu F, Sarper N, Zengin E. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus cefepime as empirical therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients: a randomized comparison. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006; 23(3):177-186. doi: 10.1080/08880010500506370
 103. Oguz A, Karadeniz C, Citak EC, Cil V, Eldes N. Experience with cefepime versus

- meropenem as empiric monotherapy for neutropenia and fever in pediatric patients with solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006; 23(3):245-253. doi: 10.1080/08880010500506867
104. Corapçioğlu F, Sarper N. Cefepime versus ceftazidime + amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia in children with cancer: a prospective randomized trial of the treatment efficacy and cost. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005; 22(1):59-70. doi: 10.1080/08880010590896297
 105. Chuang YY, Hung IJ, Yang CP, Jaing TH, Lin TY, Huang YC. Cefepime versus ceftazidime as empiric monotherapy for fever and neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21(3):203-209. doi: 10.1097/00006454-200203000-00009
 106. Agaoglu L, Devecioglu O, Anak S, Karakas Z, Yalman N, Biner B, et al. Cost-effectiveness of cefepime + netilmicin or ceftazidime + amikacin or meropenem monotherapy in febrile neutropenic children with malignancy in Turkey. *J Chemother.* 2001; 13(3):281-7. doi: 10.1179/joc.2001.13.3.281
 107. Antmen B, Sasmaz I, Tanyeli A, Yaman A, Kocabas E, Kilinc A. The initial empiric antibiotic treatments in childhood febril neutropenia: Meropenem versus ceftazidim plus amikacin combination. *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2001; 7(Suppl 1):223
 108. Kebudi R, Görgün O, Ayan I, Gürler N, Akici F, Töreci K. Randomized comparison of cefepime versus ceftazidime monotherapy for fever and neutropenia in children with solid tumors. *Med Pediatr Oncol.* 2001;36(4):434-441. doi: 10.1002/mpo.1107
 109. Maltezou HC, Baka M, Gombakis N, Kolioukas DE, Kosmidou H, Malaka-Zafiriou E, Kafetzis DA. Comparison of isepamicin with amikacin for the empirical treatment of febrile neutropenic children with malignancies. *Int J Antimicrob Agents.* 2001; 18(4):383-6. doi: 10.1016/s0924-8579(01)00420-4
 110. Mustafa MM, Carlson L, Tkaczewski I, McCracken GH Jr, Buchanan GR. Comparative study of cefepime versus ceftazidime in the empiric treatment of pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20(3):362-369. doi: 10.1097/00006454-200103000-00036
 111. Naeije L, Miedema KGE, Tissing WJE, van de Wetering MD. Empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in paediatric oncology patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 2019(9):CD009653. doi: 10.1002/14651858.CD009653.pub2
 112. Pacheco-Rosas DO, Peregrino-Bejarano LP, López Aguilar JE, Juan-Shum L, Miranda-Novales MG. Piperacilina/tazobactam más amikacina vs. piperacilina/tazobactam: tratamiento en niños con neutropenia febril. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019; 57(2):65-73.
 113. Ponraj M, Dubashi B, Harish BH, Kayal S, Cyriac SL, Pattnaik J, et al. Cefepime vs. cefoperazone/sulbactam in combination with amikacin as empirical antibiotic therapy in febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* 2018; 26(11):3899-3908. doi: 10.1007/s00520-018-4260-8
 114. Zhou XP, Ye XJ, Shen JP, Lan JP, Jiang HF, Zhang J, et al. Salvage tigecycline in high risk febrile neutropenic patients with hematological malignancies: a prospective multicenter study. *Leuk Lymphoma.* 2018; 59(11):2679-2685. doi: 10.1080/10428194.2018.1436173
 115. Sano H, Kobayashi R, Suzuki D, Hori D, Kishimoto K, Kobayashi K. A prospective randomized trial comparing piperacillin/tazobactam with meropenem as empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic children and adolescents with hematologic and malignant disorders. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64(6). doi: 10.1002/pbc.26360
 116. Madasamy P. Cefepime versus cefoperazone/sulbactam plus amikacin as empirical antibiotic therapy in cancer patients with febrile neutropenia. *Ann Oncol.*

- 2016; 27(Suppl 9):170. doi: 10.1093/annonc/mdw599
117. Sano H, Kobayashi R, Suzuki D, Kishimoto K, Yasuda K, Kobayashi K. Comparison between piperacillin/tazobactam and cefepime monotherapies as an empirical therapy for febrile neutropenia in children with hematological and malignant disorders: A prospective, randomized study. *Blood*. 2016; 128(22):3527. doi: 10.1182/blood.V128.22.3527.3527
 118. Sano H, Kobayashi R, Suzuki D, Kishimoto K, Yasuda K, Kobayashi K. Comparison between piperacillin/tazobactam and cefepime monotherapies as an empirical therapy for febrile neutropenia in children with hematological and malignant disorders: A prospective, randomized study. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62(2):356-358. doi: 10.1002/psc.25178
 119. Tamura K, Akiyama N, Kanda Y, Saito M. Efficacy and safety of tazobactam/piperacillin as an empirical treatment for the patients of adult and child with febrile neutropenia in Japan. *J Infect Chemother*. 2015; 21(9):654-662. doi: 10.1016/j.jiac.2015.05.009
 120. Orme LM, Babl FE, Barnes C, Barnett P, Donath S, Ashley DM. Outpatient versus inpatient IV antibiotic management for pediatric oncology patients with low risk febrile neutropenia: a randomised trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(8):1427-1433. doi: 10.1002/psc.25012
 121. Sarashina T, Kobayashi R, Yoshida M, Toriumi N, Suzuki D, Sano H, et al. A randomized trial of ceftazidime versus cefepime as empirical antibiotic treatment of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(11):1992-1995. doi: 10.1002/psc.25148
 122. Vedi A, Cohn RJ. Oral versus intravenous antibiotics in low risk paediatric febrile neutropenia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Oncol*. 2014; 25(Supplement 4):iv517-iv541. doi: 10.1093/annonc/mdu356.24
 123. Kern WV, Marchetti O, Drgona L, Akan H, Aoun M, Akova M, et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy--EORTC infectious diseases group trial XV. *J Clin Oncol*. 2013; 31(9):1149-56. doi: 10.1200/JCO.2012.45.8109
 124. Nakagawa Y, Suzuki K, Ohta K, Hino M, Ohyashiki K, Kanamaru A, et al. Prospective randomized study of cefepime, panipenem, or meropenem monotherapy for patients with hematological disorders and febrile neutropenia. *J Infect Chemother*. 2013; 19(1):103-111. doi: 10.1007/s10156-012-0466-8
 125. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Ragusa P, Pontillo A, Pegoraro A, et al. A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Br J Haematol*. 2012; 158(2):249-255. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09156.x
 126. Imajo K, Ueda Y, Kawano F, Sao H, Kamimura T, Ito Y, et al. A phase III study of the efficacy and safety of meropenem in patients with febrile neutropenia. *Jpn J Antibiot*. 2012; 65(4):271-287
 127. Demir HA, Kutluk T, Ceyhan M, Yağcı-Küpelı B, Akyüz C, Cengiz B, et al. Comparison of sulbactam-cefoperazone with carbapenems as empirical monotherapy for febrile neutropenic children with lymphoma and solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 28(4):299-310. doi: 10.3109/08880018.2011.552937
 128. Ichikawa M, Suzuki D, Ohshima J, Cho Y, Kaneda M, Iguchi A, et al. Piperacillin/tazobactam versus ceftazidime for the empirical treatment of pediatric cancer patients with febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 57(7):1159-1162. doi: 10.1002/psc.23106
 129. Inaba H, Cao X, Pounds S, Pui CH, Rubnitz JE, Ribeiro RC, et al. Randomized trial

- of 2 dosages of prophylactic granulocyte-colony-stimulating factor after induction chemotherapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2011; 117(6):1313-1320. doi: 10.1002/cncr.25536
130. Oztoprak N, Piskin N, Aydemir H, Celebi G, Akduman D, Keskin AS, et al. Piperacillin-tazobactam versus carbapenem therapy with and without amikacin as empirical treatment of febrile neutropenia in cancer patients: results of an open randomized trial at a university hospital. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(8):761-767. doi: 10.1093/jjco/hyq046
 131. Kobayashi R, Sato T, Nakajima M, Kaneda M, Iguchi A. Piperacillin/tazobactam plus ceftazidime versus sulbactam/ampicillin plus aztreonam as empirical therapy for fever in severely neutropenic pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009; 31(4):270-273. doi: 10.1097/MPH.0b013e31819daf4a
 132. Pereira CA, Petrilli AS, Carlesse FA, Luisi FA, da Silva KV, de Martino Lee ML. Cefepime monotherapy is as effective as ceftriaxone plus amikacin in pediatric patients with cancer and high-risk febrile neutropenia in a randomized comparison. *J Microbiol Immunol Infect*. 2009; 42(2):141-147
 133. Dorantes JM. Comparación entre dos esquemas antimicrobianos usados en el tratamiento de la neutropenia febril en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva. [Tesis de especialización]. Ciudad de México: Hematología pediátrica. Universidad Nacional Autónoma de México; 2008.
 134. Sato T, Kobayashi R, Yasuda K, Kaneda M, Iguchi A, Kobayashi K. A prospective, randomized study comparing cefozopran with piperacillin-tazobactam plus ceftazidime as empirical therapy for febrile neutropenia in children with hematological disorders. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(6):774-777. doi: 10.1002/pbc.21692
 135. Yildirim I, Aytac S, Ceyhan M, Cetin M, Tuncer M, Cengiz AB, et al. Piperacillin/tazobactam plus amikacin versus carbapenem monotherapy as empirical treatment of febrile neutropenia in childhood hematological malignancies. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 25(4):291-9. doi: 10.1080/08880010802016847
 136. Hamidah A, Lim YS, Zulkifli SZ, Zarina AL, Nordiah AJ, Jamal R. Cefepime plus amikacin as an initial empirical therapy of febrile neutropenia in paediatric cancer patients. *Singapore Med J*. 2007; 48(7):615-619.
 137. Torfoss D, Høiby EA, Tangen JM, Holte H, Bø K, Meyer P, et al. Tobramycin once versus three times daily, given with penicillin G, to febrile neutropenic cancer patients in Norway: a prospective, randomized, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 59(4):711-7. doi: 10.1093/jac/dkm003
 138. Sibaja L. Neutropenia febril de bajo riesgo: gatifloxacina oral y egreso hospitalario precoz, versus amikacina-ceftriaxona endovenosos, en pacientes con leucemia aguda linfoblástica. [Tesis de especialización]. Ciudad de México: Hematología, Facultad de medicina. UNAM; 2006.
 139. Ozkaynak MF, Krailo M, Chen Z, Feusner J. Randomized comparison of antibiotics with and without granulocyte colony-stimulating factor in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 45(3):274-280. doi: 10.1002/pbc.20366
 140. Aksoylar S, Cetingül N, Kantar M, Karapinar D, Kavakli K, Kansoy S. Meropenem plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus netilmicin as empiric therapy for high-risk febrile neutropenia in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 21(2):115-123. doi: 10.1080/08880010490277321
 141. Kutluk T, Kurne O, Akyüz C, Ceyhan M, Kanra G, Büyükpamukçu M, et al. Cefepime vs. Meropenem as empirical therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumours. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42(3):284-286. doi:

10.1002/pbc.10442

142. Gorschlüter M, Hahn C, Fixson A, Mey U, Ziske C, Molitor E, et al. Piperacillin-tazobactam is more effective than ceftriaxone plus gentamicin in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: a randomized comparison. *Support Care Cancer*. 2003; 11(6):362-370. doi: 10.1007/s00520-003-0463-7
143. Hung KC, Chiu HH, Tseng YC, Wang JH, Lin HC, Tsai FJ, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empirical therapy for neutropenic fever in children with malignancy. *J Microbiol Immunol Infect*. 2003; 36(4):254-259.
144. Pancharoen C, Mekmullica J, Buranachonapa J, Trongjit D, Nuchprayoon I, Vanichsetakul P, et al. Efficacy and safety of meropenem as an empirical treatment for febrile neutropenia in children with cancer. *J Med Assoc Thai*. 2003; 86(Suppl 2):S174-178.
145. Ariffin H, Arasu A, Mahfuzah M, Ariffin WA, Chan LL, Lin HP. Single-daily ceftriaxone plus amikacin versus thrice-daily ceftazidime plus amikacin as empirical treatment of febrile neutropenia in children with cancer. *J Paediatr Child Health*. 2001; 37(1):38-43. doi: 10.1046/j.1440-1754.2001.00585.x
146. Borbolla JR, López-Hernández MA, González-Avante M, DeDiego J, Trueba E, Alvarado ML, et al. Comparison of cefepime versus ceftriaxone-amikacin as empirical regimens for the treatment of febrile neutropenia in acute leukemia patients. *Chemother*. 2001;47(5):381-384. doi: 10.1159/000048547
147. Düzova A, Kutluk T, Kanra G, Büyükpamukçu M, Akyüz C, Seçmeer G, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with piperacillin plus amikacin as empiric therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumors. *Turk J Pediatr*. 2001;43(2):105-109.
148. Fleischhack G, Schmidt-Niemann M, Wulff B, Havers W, Marklein G, et al. Piperacillin, beta-lactam inhibitor plus gentamicin as empirical therapy of a sequential regimen in febrile neutropenia of pediatric cancer patients. *Support Care Cancer*. 2001;9(5):372-379. doi: 10.1007/s005200000225
149. Fleischhack G, Hartmann C, Simon A, Wulff B, Havers W, Marklein G, et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of paediatric patients with cancer. *J Antimicrob Chemother*. 2001; 47(6):841-853. doi: 10.1093/jac/47.6.841
150. Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, Hetherington SV, Hudson MM, Hughes WT, et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(1):36-43. doi: 10.1086/317552
151. Engervall P, Kalin, Dornbusch K, Björkholm M. Cefepime as Empirical Monotherapy in Febrile Patients with Hematological Malignancies and Neutropenia: A Randomized, Single-Center Phase II Trial. *J Chemother*. 1999;11(4):278-286. doi: 10.1179/joc.1999.11.4.278
152. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med*. 1999;341(5):305-311. doi: 10.1056/NEJM199907293410501
153. Rivas J. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gac Mex Oncol*. 2016; 15(4):212-221. doi: 10.1016/j.gamo.2016.07.005
154. Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA, Aguilar M, Carmona A, Cassinello J, et al. Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35(7):451-460. doi: 10.1016/j.eimc.2015.06.005
155. Segura-Guardián J. Microbiología y manejo empírico de la neutropenia febril en el

- paciente pediátrico con patología oncológica, en el hospital infantil del estado de Sonora. [tesis de especialidad]. Hermosillo: Especialidad en pediatría, Facultad de Medicina, UNAM; 2020
156. Rosanova MT, Cuellar-Pompa L, Lede R. Eficacia y seguridad del tratamiento empirico con piperacilina/tazobactam como monoterapia en episodios de neutropenia y fiebre en niños con cáncer: revisión sistemática y meta-analisis. *Rev Chilena Infectol.* 2021; 38(4):488-494.
 157. Jimeno A, Arcediano A, Bazares S, Amador ML, González-Cortijo L, Ciruelos E, et al. Randomized study of cefepime versus ceftazidime plus amikacin in patients with solid tumors treated with high dose chemotherapy (HDC) and peripheral blood stem cell support (PBSCS) with febrile neutropenia. *Clin Transl Oncol.* 2006; 8(12):889-95. doi: 10.1007/s12094-006-0152-3
 158. Lindblad R, Rödger S, Adriansson M, Andreasson B, Bäckström B, Johansson P, et al. Empiric monotherapy for febrile neutropenia--a randomized study comparing meropenem with ceftazidime. *Scand J Infect Dis.* 1998;30(3):237-43. doi: 10.1080/00365549850160864
 159. Marra F, Reynolds R, Stiver G, Bryce E, Sleight K, Frighetto L, et al. Piperacillin/tazobactam versus imipenem: a double-blind, randomized formulary feasibility study at a major teaching hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998; 31(2):355-68. doi: 10.1016/s0732-8893(97)00239-3
 160. Zhou C, Huang Y, Wang D, An C, Zhou F, Li Y, et al. A randomized multicenter phase III study of single administration of Mecapegfilgrastim (HHPG-19K), a pegfilgrastim biosimilar, for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Clin Lung Cancer.* 2016;17(2):119-27. doi: 10.1016/j.clcc.2015.12.002
 161. Suárez DV, Álvarez MR, Gómez JF, Burbano DC, Carrasco MM. Caracterización clínica y de laboratorio de pacientes con neutropenia febril en un hospital pediátrico en Pasto-Colombia. *Rev Pediatr.* 2016; 49(2):48-53. doi: 10.1016/j.rcpe.2016.05.001
 162. Paganini H, Santolaya M, Álvarez M, Araña Rosaínz M, 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. *Rev Chil Infect.* 2011; 28:10-38.
 163. White L, Ybarra M. Neutropenic fever. *Emerg Med Clin N Am.* 2014;32:549-61.
 164. Lan SH, Chang SP, Lai CC, Lu LC, Tang HJ. Efficacy and safety of cefoperazone-sulbactam in empiric therapy for febrile neutropenia: A systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(8):e19321. doi: 10.1097/MD.00000000000019321
 165. Manji A, Lehrnbecher T, Dupuis LL, Beyene J, Sung L. A systematic review and meta-analysis of anti-pseudomonal penicillins and carbapenems in pediatric febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* 2012; 20(10):2295-304. doi: 10.1007/s00520-011-1333-3

12. Anexos

12.1. Anexo 1

Términos utilizados en el desarrollo de la estrategia de búsqueda.

P	Pacientes pediátricos con cáncer que reciben quimioterapia	Child[Mesh], Adolescent"[Mesh] pediatric cancer patients, pediatric oncology patients, children with cancer, pediatric acute leukemia, pediatric patients, children, adolescents
I	Terapia empírica	empirical treatment, empirical therapy, empirical antimicrobial therapy, empirical antibacterial therapy, empirical antibiotic therapy, Antifungal Agents[Mesh], empiric management, monotherapy
C	Tratamiento estándar	_____
O	Recuperación de la neutropenia febril	Febrile neutropenia[Mesh], febril neutropenia, Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia[Mesh]
S	Tipo de estudio	Randomized clinical trial, clinical Trial, randomized controlled Trial, controlled clinical Trial

12.3. Anexo 2

Lista de verificación para revisiones sistemáticas que incorporan un metaanálisis en red (PRISMA-NMA).

Sección/Tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de comprobación	Informado en página n.º
<i>Título</i>			
Título	1	Identificar el informe como una revisión sistemática que incorpora un metaanálisis en red (o una forma relacionada de metaanálisis)	1
<i>Resumen</i>			
Resumen estructurado	2	Proporcionar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: <i>Antecedentes:</i> objetivos principales <i>Métodos:</i> fuente de los datos, criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones, evaluación de los estudios y métodos de síntesis, como metaanálisis en red <i>Resultados:</i> número de estudios y participantes identificados, estimadores resumen con los correspondientes intervalos de confianza/credibilidad, también se puede discutir el ranking de tratamientos. Por brevedad, los autores pueden optar por resumir las comparaciones por pares frente a un tratamiento de elección incluido en sus análisis <i>Discusión/Conclusiones:</i> limitaciones, conclusiones e implicaciones de los hallazgos <i>Otro:</i> principal fuente de financiación, número de registro de la revisión sistemática con el nombre del registro	5
<i>Introducción</i>			
Fundamento	3	Describir el fundamento para la revisión en el contexto de lo que ya se conoce, incluyendo la mención de por qué se ha llevado a cabo un metaanálisis en red	7
Objetivos	4	Proporcionar una declaración explícita de las preguntas que se están abordando, con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)	45
<i>Métodos</i>			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión, si es posible acceder a este y dónde (por ejemplo, dirección web); y si está disponible, proporcionar la información de registro, incluyendo el número de registro	-
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando su fundamento. Describir claramente los tratamientos elegibles incluidos en la red de tratamientos e indicar si alguno se ha agrupado o fusionado en el mismo nodo (con justificación)	46
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores del estudio para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada	44
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica para al menos una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal manera que podría ser repetida	83
Selección de estudios	9	Indicar el proceso de selección de estudios (por ejemplo, cribado, elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando corresponda, incluidos en el metaanálisis)	45
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios pilotados, por duplicado, de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores	46
Ítems de los datos	11	Enumerar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho	-
Geometría de la red	S1	Describir los métodos utilizados para explorar la geometría de la red de tratamiento en estudio y los posibles sesgos relacionados con ella. Esto debe incluir la forma en la que la base de evidencia se ha resumido gráficamente para su presentación y qué características se recopilaron y se utilizaron para describir la base de evidencia para los lectores	47
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (incluyendo la especificación de si esto se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se utilizó en cualquier síntesis de datos	47
Medidas de resumen	13	Indicar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias). Describir también el uso de medidas resumen adicionales evaluadas, como los rankings de tratamiento y los valores de la superficie bajo la curva del ranking acumulado (SUCRA), así como las aproximaciones que se han utilizado para presentar los resultados resumidos de los metaanálisis	47

Sección/Tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de comprobación	Informado
Métodos de análisis previstos	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios para cada metaanálisis en red. <i>Esto debe incluir, pero no limitarse a:</i> <i>Manejo de ensayos de múltiples brazos</i> <i>Selección de la estructura de la varianza</i> <i>Selección de las distribuciones previas en análisis bayesiano</i> <i>Evaluación del ajuste del modelo</i>	46
Evaluación de inconsistencia	S2	Describir los métodos estadísticos utilizados para evaluar la conformidad de la evidencia directa e indirecta en la(s) red(es) de tratamiento estudiada(s). Describir las medidas adoptadas para hacer frente a su presencia cuando se encontró	47
Riesgo de sesgos entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulada (por ejemplo, sesgo de publicación, comunicación selectiva dentro de los estudios)	47
Análisis adicionales	16	Describir los métodos de análisis adicionales, indicando cuáles fueron preespecificados. Esto debe incluir, pero no limitarse, a lo siguiente: Análisis de sensibilidad o de subgrupos Análisis de metarregresión <i>Formulaciones alternativas de la red de tratamiento</i> <i>El uso de distribuciones previas alternativas para los análisis bayesianos (si corresponde)</i>	-
<i>Resultados⁴</i>			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, con las razones para exclusiones en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo	52
Presentación de la estructura de la red	S3	Proporcionar un gráfico de la red de los estudios incluidos para permitir la visualización de la geometría de la red de tratamiento	56, 59, 62
Resumen de la geometría de la red	S4	Proporcionar una breve descripción de las características de la red de tratamiento. Esto puede incluir el comentario sobre la abundancia de ensayos y pacientes aleatorizados para las diferentes intervenciones y comparaciones por pares en la red, las lagunas de evidencia en la red de tratamiento y los posibles sesgos reflejados en la estructura de la red	56, 59, 62
Características de los estudios	18	Para cada estudio, presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas	54,55
Riesgo de sesgos en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación a nivel de los resultados	66
Resultados de los estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presentar en cada estudio: 1) datos de resumen sencillos para cada grupo de intervención, y 2) las estimaciones del efecto y los intervalos de confianza. <i>Se pueden necesitar enfoques modificados para hacer frente a la información de las redes más grandes</i>	58, 61, 64
Síntesis de los resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluidos los intervalos de confianza/credibilidad. <i>En redes más grandes, los autores pueden centrarse en las comparaciones frente a un comparador en particular (por ejemplo, placebo o cuidado estándar), con los resultados completos presentados en un apéndice. Las tablas de clasificación (league tables) y los diagramas de bosque (forest plots) pueden ser considerados para resumir las comparaciones por pares. Si se exploraron medidas resumen adicionales (como el ranking de tratamiento), estas también deben ser presentadas</i>	57, 60, 63
Exploración de inconsistencia	S5	Describir los resultados de las investigaciones de inconsistencia. Esto puede incluir información como las medidas de ajuste del modelo para comparar los modelos de consistencia e inconsistencia, los valores de p de las pruebas estadísticas, o el resumen de las estimaciones de inconsistencia de diferentes partes de la red de tratamiento	57, 60, 63
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios para la base de evidencia en estudio	65
Resultados de análisis adicionales	23	Dar los resultados de análisis adicionales, si se han realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, análisis de metarregresión, geometrías de red alternativas estudiadas, la elección alternativa de distribuciones previas para los análisis bayesianos, y así sucesivamente)	-
<i>Discusión</i>			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluida la fortaleza de la evidencia para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención sanitaria, usuarios y responsables de políticas)	68
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones a nivel de estudios y resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de las investigaciones identificadas, sesgo de comunicación). <i>Comentar la validez de las asunciones, como la transitividad y la consistencia. Comentar cualquier preocupación con respecto a la geometría de la red (por ejemplo, evitación de ciertas comparaciones)</i>	71
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otra evidencia, y las implicaciones para la investigación futura	71
<i>Financiación</i>			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de los datos); papel de los financiadores en la revisión sistemática. Esto también debería incluir información sobre si la financiación se ha recibido por parte de los fabricantes de los tratamientos en la red y/o si algunos de los autores son expertos en el tema con conflictos profesionales de interés que podrían afectar el uso de los tratamientos en la red	-