



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
FACULTAD DE MEDICINA

DESEMPEÑO DE UNA ESCALA PARA CLASIFICAR A LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON CANCER FIEBRE Y NEUTROPENIA
EN ALTA O BAJA PROBABILIDAD DE INFECCIÓN BACTERIANA
INVASIVA EN EL DEPARTAMENTO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

URGENCIAS PEDIÁTRICAS

P R E S E N T A

DR. SAMUEL MONTGOMERY
ROBERTS VEGA



DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS:
DRA. IRAÍS ROMERO ALVARADO

Febrero 2015



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).

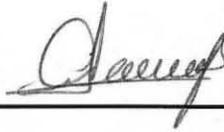
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE FIRMAS



DR. VÍCTOR OLIVAR LÓPEZ

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE URGENCIAS PEDIÁTRICAS



DRA. IRAÍS ROMERO ALVARADO

MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE URGENCIAS PEDIÁTRICAS

DRA REBECA GÓMEZ CHICO VELAZCO

DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

ÍNDICE

CONTENIDO	PAG
Dedicatoria.....	4
Introducción.....	5
Marco teórico.....	6
Antecedente.....	8
Planteamiento del problema.....	11
Pregunta de Investigación.....	12
Justificación.....	12
Objetivos.....	13
Hipótesis.....	13
Metodología.....	14
Definición de variables.....	16
Resultados.....	19
Discusión.....	20
Conclusión.....	21
Cronograma de actividades.....	22
Bibliografía.....	23
Limitaciones del estudio.....	25
Anexos.....	26

“Es bueno vivir, todavía es mejor soñar, y lo mejor de todo, despertar.”

Antonio Machado

Dedico este trabajo a todas las personas que de una manera u otra forma me han tendido su mano; lo dedico también a aquellas personas que me aman, que han sufrido por mi ausencia, que han sacrificado sus sueños por apoyar los míos, esas personas que aún en la enfermedad y el dolor han mostrado fortaleza, apoyándome y no dejándome caer; aquella que en su soledad logra que los recuerdos la mantengan viva, lo dedico a esas personas constantes en mi vida, mi familia...

Samuel M. Roberts Vega.

INTRODUCCIÓN

Neutropenia y fiebre en pacientes con cáncer fue considerada una emergencia médica durante la última década, que requiere pronta evaluación y administración hospitalaria de antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa. Este enfoque agresivo se recomienda universalmente porque aproximadamente el 60% de los episodios de neutropenia febril fueron causada por infecciones bacterianas con o sin bacteremia, una condición que era difícil de identificar en muchos niños en el momento de su primera evaluación.

Aunque este enfoque agresivo reduce la mortalidad, los pacientes pueden sufrir efectos adversos, tales como toxicidad por antimicrobianos, infecciones nosocomiales, las sobreinfecciones por hongos, y el impacto psicológico y financiero del complejo tratamiento hospitalario. Estos inconvenientes y el reciente reconocimiento de que estos pacientes constituyen un grupo heterogéneo en los diferentes riesgos de morbilidad y mortalidad relacionada con la infección han llevado los médicos de todo el mundo a considerar una gestión más selectiva, incluyendo un curso antimicrobiano abreviado, el tratamiento antimicrobiano oral, y gestión en forma ambulatoria, que habría de manera significativa beneficiar a estos niños. Recientes estudios han concluido que el tema crítico es encontrar herramientas adecuadas con las que identificar a los individuos que se encuentran en alto riesgo o de bajo riesgo para las infecciones bacterias invasoras (IBI) (Santolaya, 2001).

En la población pediátrica, a diferencia de lo que ocurre en adultos, las guías para el manejo de pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia no tienen una recomendación específica para los pacientes de baja o alta probabilidad (Freifeld A. , 2011). Esto puede estar relacionado a la falta de un consenso de los posibles factores relacionados con la estratificación para la infección bacteriana sistémica, al momento que se presentan en la unidades médicas con neutropenia y fiebre; o bien, porque las escalas que se han descrito no han mostrado ser 100% confiables: en este último aspecto, se ha observado que hay pacientes que desarrollan complicaciones graves secundarias al proceso infeccioso cuando se identifican por las escalas con baja probabilidad de infección bacteriana sistémica (Chilshom, 2006).

MARCO TEÓRICO

En población pediátrica, a diferencia de lo que ocurre en adultos, las guías para el manejo de pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia no tienen una recomendación específica para los pacientes de baja o alta probabilidad (Freifeld A. , 2011). Esto puede estar relacionado a la falta de un consenso de los posibles factores relacionados con la estratificación para la infección bacteriana sistémica, al momento que se presentan en la unidades médicas con neutropenia y fiebre; o bien, porque las escalas que se han descrito no han mostrado ser 100% confiables: en este último aspecto, se ha observado que hay pacientes que desarrollan complicaciones graves secundarias al proceso infeccioso cuando se identifican por las escalas con baja probabilidad de infección bacteriana sistémica (Chilshom, 2006). Por ejemplo, el grupo de Santolaya y col. realizaron un estudio para determinar la efectividad y seguridad del tratamiento ambulatorio en comparación al tratamiento intrahospitalario en 149 episodios de fiebre y neutropenia, catalogados como baja probabilidad de acuerdo con su escala previamente validada. Pero en ocho casos hubo complicaciones, ya sea por prolongación de la fiebre, inestabilidad hemodinámica o por elevación de la PCR. Uno de los pacientes falleció por choque séptico por *Pseudomonas aeruginosa*. En este estudio llama la atención que de 168 episodios inicialmente catalogados como de baja probabilidad en las primeras 24 horas, se hubieran incluido solamente 149 (88.6%), lo cual estuvo relacionado con problemas para la clasificación, o bien, por cambio en sus condiciones en las siguientes 24 horas. Al analizar esta información, sumando los ocho casos con mala evolución más los 19 no elegibles, entonces la tasa de mala clasificación es del 15.9% de los 168, es decir, 27 episodios se identificaron erróneamente como de bajo riesgo, lo cual pone en duda que la escala sea tan confiable como se había considerado en los estudios iniciales (Santolaya 2004).

Asimismo, de manera reciente, en algunas publicaciones han puesto de manifiesto que la falta de consenso para utilizar las escalas para clasificar a los niños con fiebre y neutropenia pueda estar relacionado con que las escalas han sido evaluadas en poblaciones muy circunscritas, lo cual difiere con la escala de MASCC que se construyó con la participación de 15 países. Por lo cual, se sugiere la realización de más estudios para conocer el desempeño de las escalas en otros centros, o bien, la realización de estudios multicéntricos en poblaciones pediátricas (Chilshom, 2006) (Philips B. , 2007) (Philips R. , 2007).

Otro punto a destacar es que en años recientes se han seguido publicando estudios donde se han identificado marcadores moleculares que parecen ser predictores de infección bacteriana en este grupo de pacientes, como la procalcitonina y las interleucinas, las cuales no se han

incluidos en algunos de los modelos pronóstico descritos, en particular, para la escala IBI desarrollada por la Dra. Santolaya (Fleischhack, 2000) (Standage, 2011) (Stryjewski, 2005) (Diepold, 2008) .

Entre los marcadores experimentales de inflamación que se han estudiado como indicadores de infección se incluyen a la citosinas proinflamatorias, quimiocinas, receptores de citosinas, componentes del complemento y otras proteínas funcionales en respuesta a la infección (Stryjewski, 2005) (Standage, 2011).

Proteína C reactiva (PCR)

Nombrada así, debido a su habilidad por precipitarse en el suero, en presencia del polisacárido C de la pared celular del neumococo. Es un reactante de fase aguda, producido por los hepatocitos en respuesta a infección o lesión tisular. Su producción es estimulada por citosinas (IL-1, IL-6 y TNF-alfa), incrementándose los niveles 4 a 6 horas posteriores de un estímulo inflamatorio, sus concentraciones se doblan cada 8 horas y alcanza concentraciones pico hacia las 36-50 horas. Posee vida media corta de 4 a 7 horas. Los niveles muestran pobre especificidad para discriminar entre condiciones bacterianas, virales e inflamatorias no infecciosas (Standage, 2011). En los pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia los niveles mayores de 90mg/dl fueron indicadores de infección bacteriana severa (Santolaya, 2001). En un estudio prospectivo de pacientes pediátricos con FN en México, se documentó con punto de corte de 60 mg/L se obtuvo una Sensibilidad de 94%, Especificidad de 94%, VPP 96% y VPN 92% para infección microbiológicamente y clínicamente documentadas (Penagos-Paniagua MJ., 2003).

ANTECEDENTES

A partir de la década de los 80's, en diversos estudios se documentó que dentro del grupo de pacientes (tanto en adultos como niños) con cáncer, neutropenia y fiebre, hay sujetos con características particulares que los hacen menos susceptibles a tener un proceso infeccioso sistémico; a este grupo se identificó como de "baja probabilidad de infección sistémica". Lo anterior condujo a considerar a este grupo, en particular, con la posibilidad de otorgarles estrategias más selectivas de manejo, tales como periodos de tratamiento antimicrobiano más cortos, menor tiempo de estancia hospitalaria, el uso de antibióticos orales, o bien, la administración de los antimicrobianos de manera ambulatoria, a fin de beneficiar tanto a los pacientes como a los sistemas de salud, al reducir los riesgos y los costos de hospitalización (Segal, 2000), (Glauser, 2000) (Marchetti, 2002) (Sipsas, 2005)

Se han utilizado diferentes parámetros clínicos y de laboratorio con el fin de diagnosticar y/o pronosticar infección sistémica o sus complicaciones. A partir de datos clínicos como presencia de fiebre, edad, diagnóstico oncológico, número de episodio con fiebre y neutropenia, hipotensión, descenso esperado de neutrófilos, comorbilidades; así como de laboratorio (cultivos positivos, neutropenia, cuenta de monocitos, trombocitopenia, PCR, procalcitonina) y presencia de complicaciones; para construir escalas que evalúen la existencia o no de infección bacteriana sistémica.

Las guías de práctica clínica recomiendan y enfatizan la utilidad de clasificar a los pacientes de acuerdo a la probabilidad de desarrollar complicaciones severas, además, ésta clasificación permite dirigir las recomendaciones de evaluación, tipo de tratamiento, lugar de tratamiento y profilaxis (Freifeld A. , 2011). .

En el año 2000, Klastersky y col. publicaron un modelo denominado Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) para la identificación de pacientes con alta probabilidad de resolución de la fiebre sin desarrollo de complicaciones médicas serias o la muerte, durante los episodios de fiebre y neutropenia. El modelo resultó de un estudio prospectivo donde participaron 15 países y 1,351 pacientes adultos. Los pacientes con alta probabilidad de evolución favorable, fueron los que tenían siete factores al momento del episodio de neutropenia y fiebre: edad < 60 años, con tumor sólido, "paciente ambulatorio", sin hipotensión, síntomas de la enfermedad subyacente ausentes o moderados, sin enfermedad pulmonar, o sin deshidratación.

En los pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia existen múltiples estudios que han explorado diversos factores indicadores de la existencia de infección durante los episodios de fiebre y neutropenia.

En Chile, entre los años del 2001 y 2002, el grupo de la Dra. Santolaya desarrollaron dos estudios prospectivos y multicéntricos con 447 y 263 pacientes menores de 18 años que presentaron episodios de neutropenia y fiebre; el primero tuvo como objetivo identificar características clínicas y de laboratorio, al inicio del evento, que pudieran ayudar a identificar a los niños con alta o baja probabilidad de presentar una infección bacteriana sistémica o invasiva (IBI, por su siglas en

inglés); definida por un hemocultivo bacteriano positivo o algún cultivo bacteriano positivo de un sitio estéril. También se consideró como IBI probable en ausencia de cultivos bacterianos positivos pero con datos clínicos de sepsis, o afección orgánica focal con inestabilidad hemodinámica. Mientras que en el segundo estudio se validó el modelo que se desarrolló con las variables que fueron significativas en el primer estudio (Santolaya, 2001) (Santolaya, 2002).

Se identificaron cinco variables o factores que al estar presentes dentro de las primeras 24 horas de ingresados los pacientes, se asociaron con una alta probabilidad de infección bacteriana invasiva: concentración sérica de proteína C reactiva (PCR) > 90 mg/L (RR 4.2; IC95% 3.6 – 4.8), hipotensión arterial (RR 2.7; IC95% 2.3 – 3.2), leucemia en recaída (RR 1.8; IC95% 1.7 – 2.3), recuento de plaquetas $\leq 50,000/\text{mm}^3$ (RR 1.7; IC95% 1.4 – 2.2), y tener un intervalo < siete días entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre (RR 1.3; IC95% 1.1 – 1.6). De acuerdo con este modelo, solamente un 2% presentó IBI cuando ninguno de los factores estaba presente; mientras que con la presencia de un factor, el 22% presentó IBI; con dos, 48%; con tres, 75% y; con cuatro o cinco factores el 100% presentó IBI. Sin embargo, cuando se analizó en forma independiente IBI demostrada (cultivos positivos en sitios estériles) e IBI probable (cultivos negativos con datos clínicos sugestivos de infección), dos variables perdieron la significancia estadística: la cuenta de plaquetas y el intervalo de la última dosis de quimioterapia con el inicio de la fiebre. También es importante mencionar que, similar a los hallazgos de Rackoff y col. (Rackoff, 1996), en el análisis bi-variado resultaron ser significativas la cuenta de monocitos $\leq 100 \text{ cel}/\text{mm}^3$ y la fiebre $\geq 39^\circ\text{C}$, pero en el análisis multivariado se excluyeron. Con los resultados obtenidos, los autores sugieren que los pacientes podrían ser considerados como de alta probabilidad de IBI con la presencia de dos o más de los factores identificados (hipotensión, elevación de PCR o recaída de leucemia), lo cual tendría una sensibilidad de 90%, especificidad de 65%, VPP de 75% y VPN de 87%; y, contrario a los hallazgos, los autores afirman que los pacientes de baja probabilidad son los que

presentan ≤ 50 mil plaquetas y un intervalo de tiempo menor de siete días entre el inicio de la fiebre y última dosis de quimioterapia, junto con la ausencia de los otros dos factores (Santolaya, 2001).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los episodios de neutropenia y fiebre en los pacientes con cáncer suelen resolverse sin complicaciones en la mayoría de los pacientes; sin embargo, existe la posibilidad que la infección progrese a sepsis grave, choque séptico, falla orgánica múltiple e incluso la muerte (Freifeld A. , 2011) (Pizzo, 1993). En vista que la infección bacteriana sistémica constituye el factor más importante en los episodios de neutropenia para un buen o mal desenlace, actualmente los recursos diagnósticos no permiten corroborarlo en su totalidad, representando un reto para el clínico que atiende a este grupo de pacientes. Por lo que se han construido modelos para diagnosticar a los pacientes en alto y bajo riesgo de desarrollar una infección sistémica (Talcott 1992) (Klastersky, 2000),

La mayor parte de los estudios para la construcción de los modelos de se han realizado en adultos y en la actualidad la escala MASCC (Klastersky, 2000) se utiliza como parte de la evaluación inicial de los pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre para decidir el tipo de tratamiento que recibirán: ambulatorio u hospitalario (Freifeld A. , 2011). En Pediatría aún no existe un consenso para el uso de este tipo de escalas a pesar que se han desarrollado algunas, como la escala para la identificación de Infección Bacteriana Invasiva (IBI) construida y validada por el grupo de Santolaya y col. en Chile (Santolaya 2001) (Santolaya 2002). Esta escala ha sido ya aplicada para decidir el tratamiento ambulatorio a los niños con bajo riesgo, pero algunos de sus resultados ponen en duda su utilidad, como es su pobre discriminación para el grupo de baja probabilidad. Asimismo algunos autores han comentado que, a diferencia de lo que sucede en adultos, la falta de consenso para el uso de las escalas para determinar el diagnóstico de los niños con cáncer durante los episodios de neutropenia y fiebre puede estar relacionado a que las escalas no se hayan evaluado en otros países (Philips R. , 2007) (Chilshom, 2006) (Philips B. , 2007).

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es de utilidad clasificar a los pacientes pediátricos mexicanos con cáncer, neutropenia y fiebre en bajo riesgo y alto riesgo de infección bacteriana invasiva?

JUSTIFICACIÓN

Dentro de las escalas dirigidas para clasificar a los pacientes pediátricos con cáncer, neutropenia y fiebre de acuerdo a la probabilidad de desarrollar una infección bacteriana invasiva se encuentra la elaborada por el grupo de la Dra. María Elena Santolaya y col. en Chile, la cual clasifica a los pacientes en alta y baja probabilidad de una infección bacteriana invasiva de acuerdo a las siguientes características presentes en la evaluación inicial (dentro de las primeras 24 h) al ingresar al centro hospitalario: proteína C reactiva > 90 mg/L, cuenta plaquetaria menor de 50 mil; uso de QT siete días previos al inicio de fiebre, presencia de hipotensión y leucemia en recaída. Se observó que la escala identifica a los pacientes con alta probabilidad de desarrollar una infección bacteriana invasiva con una sensibilidad del 92%, una especificidad del 76%, un valor predictivo positivo del 82% y un valor predictivo negativo del 90%. (Santolaya 2001, Santolaya 2002).

Actualmente, siendo una realidad generalizada en México, en nuestra institución (HIMFG) no se clasifican o estratifican a los pacientes con episodios de fiebre y neutropenia en baja o alta probabilidad de Infección bacteriana Invasiva (IBI) con los beneficios que supone el hecho.

Siendo el Hospital Infantil de México Federico Gómez un centro de concentración de pacientes oncológicos, sería de mucha utilidad la validación de la escala, pues permitiría manejar de manera ambulatoria a los pacientes con bajo riesgo de IBI y así reducir la tasa de hospitalizaciones y los costos de la institución.

OBJETIVO GENERAL

1. Validar la escala de Infección Bacteriana Invasiva (IBI) de la Dra. Santolaya en la población infantil mexicana que padece cáncer neutropenia y fiebre atendida en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la sensibilidad de la escala de Infección Bacteriana Invasiva en el Hospital Infantil de México Federico Gómez
2. Determinar la especificidad de la escala de Infección Bacteriana Invasiva en el Hospital Infantil de México Federico Gómez
3. Calcular valores predictivos y las razones de probabilidad de la escala de Infección Bacteriana Invasiva en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

HIPÓTESIS GENERALES

1. Hipótesis nula La escala IBI se desempeña con valores similares de Sensibilidad (92%) y Especificidad (76%) en la población mexicana.
2. Hipótesis alterna. La escala IBI no se desempeña con valores similares de sensibilidad (92%) y Especificidad (76%) en la población mexicana.

METODOLOGÍA

- Se presentó el proyecto al Comité de Investigación y Ética del Hospital Infantil de México Federico Gómez y se autorizó con el número de proyecto HIM/2013/067SSA.1080
- Posterior a su aprobación se inició el reclutamiento de participantes.
- Se integró una cohorte de pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer, fiebre y neutropenia ingresados al Servicio de Urgencias del HIMFG, entre septiembre 2013 y junio 2014. Se realizó una evaluación clínica por el personal médico a cargo para documentar la existencia de foco infeccioso y se corroboró la evaluación por la Dra. Iraís Romero y el Dr. Samuel Roberts. Se tomaron muestras para medición de PCR durante la toma de laboratorios de rutina en el abordaje de éstos pacientes, que incluyeron biometría hemática, examen general de orina, electrolitos séricos en caso de prescripción previa de electrolitos, hemocultivo periférico y central en caso de ser portador de catéter puerto, urocultivo y coprocultivo en caso de evacuaciones disminuidas de consistencia. La toma de cultivos de sitio estéril quedó bajo la decisión del médico pediatra a cargo.
- Con las cinco variables obtenidas de la evaluación, se aplicó la escala IBI al momento de su ingreso, y se estratificó en alta y baja probabilidad de infección bacteriana invasiva.
- Medición de niveles de PCR en el tubo vacutainer SST y se procesó en el laboratorio central del HIM
- Se dió seguimiento diario al paciente hasta el momento de su egreso y se determinó la presencia o no de infección bacteriana hasta los 7 días de ingreso, de acuerdo a la evolución del paciente, se consideró como infección bacteriana invasiva si en algún momento desarrolló durante la vigilancia: inestabilidad hemodinámica con foco infeccioso bacteriano documentado por clínica, positividad en hemocultivos para bacterias o cultivos positivos para bacterias tomados de sitios estériles, persistencia de fiebre sin recuperación medular al tercer día de iniciado el esquema empírico antimicrobiano de amplio espectro.
- Finalización de reclutamiento y evaluación de cada caso de acuerdo a evolución y cultivos.
- Identificación y conteo de casos confirmados de infección bacteriana invasiva.

Medición de Proteína C Reactiva.

Se realizó la medición en plasma. La formación del complejo formado por anticuerpos específicos y PCR se detectará por refracción de luz por nefelometría. La cantidad del complejo será medida en mg/L con la utilización del kit Cardio Phase hs PCR.

Cálculo de la muestra

Mediante el programa EPIDAT (Análisis Epidemiológico de datos tabulados), se realizó la estimación considerando la comparación de proporciones. En un estudio piloto retrospectivo realizado en Diciembre 2007 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI, se evaluaron 30 episodios determinándose la presencia de 5 factores de la escala en el 25% de los sujetos.

Se fijó un α 0.05, con sensibilidad del 95% y especificidad del 99% (± 10) y con prevalencia de infección bacteriana del 20%, calculándose un total de 96 episodios.

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Con diagnóstico de cáncer.
- Fiebre \geq de 38.3°, o \geq 38° al menos durante una hora.
- Que presenten neutropenia menor de 500 células/mm³, o se anticipe un descenso de más de 7 días de duración y conteo absoluto de neutrófilos menor de 100células/mm³ después de tratamiento con quimioterapia.
- Que reciban tratamiento antimicrobiano empírico intravenoso e intrahospitalario, bajo los esquemas habituales de predilección en el hospital.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con ausencia de alguno de los estudios que conforman la escala IBI.
- Pacientes con información incompleta sobre su evolución durante el episodio de fiebre y neutropenia.

Análisis de los datos

La base de datos se confeccionó en el programa Microsoft Excel 2007 y el análisis de la información se realizó con el programa EPIDAT 3.1 utilizando un intervalo de confianza del 95%

VARIABLES:

- *Variable Estratificación:* del paciente con cáncer, fiebre y neutropenia de acuerdo a la escala en:

- Alta probabilidad presencia de cualquiera de los siguientes, proteína C reactiva > 90 mg/L, presencia de hipotensión y leucemia en recaída en forma aislada; o la presencia de uno de los previos, más cualquiera de los siguientes: cuenta plaquetaria menor de 50 000/ml; uso de quimioterapia siete días previos al inicio
- Bajo probabilidad: deben documentarse los cinco, proteína C reactiva <90mg/L, cuenta plaquetaria mayor a 50 000/mL, ausencia de quimioterapia en los últimos siete días previos al inicio de fiebre, ausencia de hipotensión y ausencia de recaída.

- *Variable Desenlace:* del episodio de fiebre y neutropenia. Constructo formado por:

Infección bacteriana sistémica, dentro de los siete primeros días del ingreso y definida como cualquiera de las siguientes:

- a. un hemocultivo bacteriano positivo
- b. dos hemocultivos positivos en caso de *Staphylococcus coagulasa* negativo
- c. cultivo bacteriano positivo de sitio estéril
- d. sepsis y/o afección orgánica focal con inestabilidad hemodinámica
- e. Foco infeccioso documentado clínicamente con posible etiología bacteriana: colitis neutropénica, neumonía, celulitis, infección asociada a catéter, meningitis, diarrea, infección de vías urinarias, artritis,
- f. Necesidad de progresión de antibiótico

- *Variable confusora:* infección de etiología viral o fúngica detectada por clínica o mediante laboratorio.

- a) infección por herpes virus
- b) encefalitis de etiología viral
- c) indicadores de infección fúngica invasiva:
 - a. Persistencia de fiebre al 5-7 día de tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro
 - b. Signos de infección fúngica en tórax, senos paranasales o por clínica
 - c. Resultado serológico positivo de infección fúngica invasiva
 - d. Aislamiento de hongo en cultivo.

VARIABLES

Edad: Variable cuantitativa discontinua. Medida en meses y años

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona.

Definición operacional: Tiempo comprendido entre el nacimiento del paciente y la fecha en la que éste se incluye en el estudio.

Sexo: Variable cualitativa nominal. Medida como masculino y femenino

Definición conceptual: características físicas que identifican el sexo. Masculino o femenino

Definición operacional: Aspecto externo de los genitales del paciente evaluado mediante el examen físico.

Tipo de cáncer: Variable cualitativa nominal. Escala: tumor sólido o hematológico.

Definición conceptual: Enfermedad neoplásica con transformación de las células, que proliferan de manera anormal e incontrolada.

Definición operacional: De acuerdo al diagnóstico oncológico establecido en el expediente clínico por el médico tratante.

Etapa de la enfermedad: Variable cualitativa nominal. Escala: inducción, remisión, mantenimiento o recaída.

Definición conceptual: fase en el desarrollo o curso de la enfermedad.

Definición operacional: Etapa de la enfermedad oncológica en que se encuentra el paciente al momento del evento de neutropenia y fiebre, de acuerdo con las notas del médico tratante obtenidas del expediente clínico.

Fiebre: Variable cuantitativa discontinua. Medida en grados centígrados.

Definición conceptual: Fenómeno patológico que se manifiesta por elevación de la temperatura normal del cuerpo y mayor frecuencia del pulso y la respiración.

Definición operacional: Cuantificación de la temperatura antes y al momento de ingreso, de acuerdo a lo referido por los padres y anotado en el expediente clínico.

Número de neutrófilos: Variable cuantitativa continua. Escala: células por mm³

Definición conceptual: cantidad de neutrófilos

Definición operacional: Cuantificación en sangre periférica del número de neutrófilos en sangre periférica en el momento del ingreso del episodio de neutropenia y fiebre evaluado.

Estratificación de los pacientes de acuerdo con la escala de Infección bacteriana Invasiva: Variable cualitativa nominal. Escala de medición: 1. Baja probabilidad: ausencia de cualquiera de los cinco factores 2. Alta probabilidad: la presencia de uno* o más de los 5 factores.

Definición operacional: conformación de grupos de acuerdo a criterios establecidos y reconocidos de acuerdo con la escala de infección bacteriana invasiva.

Definición operacional: Identificación de los siguientes factores dentro de las 24 h de haber ingresado el paciente, con uno de los siguientes:

1. Tensión arterial < percentila 5 para edad y sexo*.
2. Proteína C reactiva > 90mg/L*.
3. Estar en recaída de leucemia*.

O bien, uno de los anteriores más uno de los siguientes:

4. Plaquetas totales: < 50,000 cel/mL.
5. Haber recibido quimioterapia 7 días previos al inicio de la fiebre.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 105 episodios en el estudio de cáncer fiebre y neutropenia. De éstos, 21 fueron excluidos (se dieron de alta antes de completar seguimiento, seguimiento incompleto o no tenían valores de PCR al ingreso), quedando un total de 84 episodios en el estudio. Los episodios tuvieron una distribución por sexo ligeramente inclinada hacia el género masculino, lo cual evidenciamos en la gráfica N°1. De los episodios reclutados, 4 sujetos eran menores de 1 año (en un rango entre 6 y 10 meses) y el resto menores de 18 años de edad (con un rango entre 1 y 16 años de edad). En la tabla N°1 mostramos el promedio y la mediana para ambos grupos etarios.

La estratificación de los episodios según el tipo de cáncer (sólido o hematológico) fue muy similar en la población estudiada, lo cual podemos evidenciar en la gráfica N°2.

De los 84 episodios estudiados, el 51% presentó una infección bacteriana invasiva (IBI). En la gráfica N°3 presentamos la frecuencia con la que aparecieron los criterios de IBI. De igual manera, al aplicar la escala al momento del ingreso en 70 episodios se presentaron una alta probabilidad de padecer IBI, mostrándose la frecuencia de los factores de riesgo en la gráfica N°4

Solamente en un 13% de los episodios (11 episodios) se pudo aislar mediante cultivo el agente infeccioso (gráfica N°5). En la gráfica N°6, reportamos los microorganismos aislados según el sitio cultivado.

En éste estudio, 7 (8,3%) episodios se presentaron con variables confusoras, de los cuales 6 presentaban una enfermedad fúngica en su mayoría localizada en cavidad oral (5 presentaron improntas de cavidad oral positivas y una antígeno de galactomanano en sangre periférica). En un episodio se presentó infección por virus influenza A H1N1.

Luego de realizado el análisis estadístico, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) la aplicación de la escala en la población estudiada arrojó una sensibilidad del 90,7%, una especificidad del 14,6%, un valor predictivo positivo (VPP) de 52,7% y un valor predictivo negativo (VPN) del 60%

DISCUSIÓN

En nuestro estudio la muestra mínima calculada fue de 96 episodios, número de episodios significativamente menor a los episodios del trabajo de Santolaya y cols en el 2002 que contó con un total de 263 episodios. De éstos, 53% tuvo como desenlace IBI cifra muy parecida a la obtenida por nosotros, la cual fue de un 51%.

En este estudio, los factores asociados a alta probabilidad de enfermedad bacteriana invasiva (IBI) con más frecuencia de aparición fueron la plaquetopenia y el hecho de recibir quimioterapia 7 días previo al ingreso. Esta información no concuerda con los resultados encontrados por Santolaya, puesto que figuran como más importantes el valor de la PCR, la leucemia en recaída y la hipotensión al ingreso.

De los aislamientos realizados en sujetos con IBI, la mayor parte se realizaron en sangre y orina, dato concordante con los estudios realizados por Santolaya y cols.; no obtuvimos un predominio de germen aislado a diferencia de Santolaya quien reportó un crecimiento preponderante de *E. coli* y *S. aureus* en los hemocultivos.

Nuestro análisis estadístico dio como resultados una sensibilidad (S_n) del 90,7%, una especificidad (S_p) del 14,6%, un valor predictivo positivo (VPP) de 52,7% y un valor predictivo negativo (VPN) del 60%. La sensibilidad de la escala en la población estudiada aunque menor, es comparable a la aplicada por la Dra. Santolaya en la población chilena, pero nuestra especificidad, VPP y VPN están muy por debajo del reportado por Santolaya y cols. (S_n de 92%, S_p de 76%, VPP de 82% y el VPN de 90%). Teniendo en cuenta nuestros resultados de sensibilidad, el modelo identifica de muy buena forma a los sujetos con alta probabilidad de IBI, resultado que concuerda a la perfección con los estudios en Chile de Santolaya y cols; no obstante, aunque ellos afirman que su modelo es más útil para identificar a los sujetos con baja probabilidad de IBI, la aplicación de la escala en la población de nuestro estudio para este fin no es de utilidad. Cabe mencionar que la escala no logró identificar a 3 sujetos con IBI, ya que no presentaron ningún criterio de alta probabilidad de IBI (uno con sepsis severa, uno con neumonía y otro con artritis séptica).

Cabe destacar que los autores de la escala original, realizaron sus cálculos con los datos de alta probabilidad para enfermedad bacteriana invasiva (IBI) mientras que en nuestro análisis los datos utilizados para los cálculos fueron los de baja probabilidad de IBI.

CONCLUSIÓN

La aplicación de la escala para estratificar en alta o baja probabilidad de IBI en la población pediátrica en la población infantil mexicana es muy sensible para la detección de los casos o episodios con alta probabilidad, pero insegura y por lo tanto no recomendada para identificar a los sujetos con baja probabilidad siendo estrictos al apego de los resultados de nuestro estudio. No obstante, estas aseveraciones pueden ser prematuras, bajo la premisa de que los episodios estudiados son pocos y no representativos de la totalidad de los pacientes pediátricos oncológicos con episodios de fiebre y neutropenia del país (ni de esta institución).

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tareas	TIEMPO EXPRESADO EN MESES											
	1º Octubre 2013	2º	3º	4º Enero 2014	5º	6º	7º Abril 2014	8º	9º Junio 2014	10º	11º	12º
Protocolo	*	*	*									
Recolección de la muestra				*	*	*	*	*				
Análisis de datos								*				
Conclusiones									*			
Redacción del informe final									*			
Entrega de trabajo									*			
Lugar	HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ											

BIBLIOGRAFÍA

- Cruciani, M. (1996). Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 795-805.
- Finberg, R. (1999). Fever and neutropenia: how to use a new treatment strategy. *N Engl J Med*, 362-3.
- Freifeld, A. (1999). A double blind, comparison of empirical oral and intravenous therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med*, 305-311.
- Freifeld, A. (2011). Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenia patients with cancer: 2010 update by the Infectious Disease of America. *Clin Infect Dis*, e56-e93.
- Glauser, M. (2000). Infections in patients with hematological malignancies. En M. Glauser, *Management of infections in immunocompromised patients*. (págs. 141-188). WB Saunders.
- Kern, W. (1999). Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med*, 312-318.
- Klaassen, R. (2000). Low risk prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*, 1012-1019.
- Klastersky, J. (2000). 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*, 3038-3051.
- Link, H. (2003). Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study group interventional therapy of unexplained fever. *Ann Hematol*, S105-S117.
- Manji A., B. J. (2012). Outpatient and oral antibiotic management of low-risk febrile neutropenia are effective in children-a systematic review of prospective trials. *Support Care Cancer*, 1135-1145.
- Marchetti, O. (2002). Infections in neutropenic cancer patients. *Lancet*, 723-735.
- Meckler, G. (2009). Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin N Am*, 525-544.
- Payá, E. (2001). Agentes causantes de infecciones del torrente circulatorio en niños con cáncer, en cinco hospitales de Santiago (1994-1998). *Rev Med Chile*, 1297-1304.
- Penagos-Paniagua MJ., V.-K. M.-N. (2003). Utilidad de la Proteína C Reactiva para el diagnóstico de infección bacteriana en el paciente pediátrico, con cáncer fiebre y neutropenia. Trabajo libre. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 11-35.
- Philips, B. (2007). Variation policies for the management of febrile neutropenia in united Kingdom Children's Cancer Study Group Centers. *Arch Dis Child*, 495-498.
- Philips, R. (2007). Treating low-risk febrile neutropenia: Jenny's story. *Arch Dis Child*, 7-8. - 23 -
- Phillips R. S., W. R. (2012). Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcomes in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Medicine*, 10:6.

Phillips, B. (2010). Systematic review and meta-analysis of the discriminatory performance of risk prediction rules in febrile neutropenic episodes in children and young people. *European Journal of Cancer*, 2950-2964.

Pizzo, P. (1993). Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med*, 1323-32.

Rackoff, W. (1996). Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*, 919-924.

Sanchez-Muñoz, A. (2002). Evolving treatment of fever and neutropenia in cancer patients. *Rev Oncol*, 297-307.

Santolaya, M. (2001). Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol*, 3415-3421.

Santolaya, M. (2002). Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever and neutropenia. *Clin Infect Dis*, 678-683.

Santolaya, M. (2004). Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol*, 3784-3789.

Santolaya, M. (2007). Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer during a febrile neutropenic episode. *Pediatr Infect Dis J*, 794-798.

Santolaya, M. (2008). Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia and fever. *Pediatr Infect Dis J*, 538-543.

Segal, B. (2000). Principles and practice of oncology. En V. DeVita, *Principles and practice of oncology* (págs. 2815-2868). Lippincott Williams & Wilkins.

Sipsas, N. (2005). Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer*, 1104-1113.

Standage, S. (2011). Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 495-498.

Talcott, J. (1988). The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. *Arch Intern Med*, 2561-8.

Talcott, J. (1992). Risk assessment in cancer with fever and neutropenia a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol*, 316-22.

Toll, D. (2008). Validation, updating and impact of clinical prediction rules: a review. *J Clin Epidemiol*, 1085-94.

Torres, G. V.-K. (2008). Tesis para obtener el Diploma de Especialista en Pediatría Médica. Aplicación de la escala infección bacteriana invasiva para clasificar a los episodios de neutropenia y fiebre en pacientes pediátricos con cáncer en bajo y alto riesgo.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las limitantes del estudio fue la pérdida de pacientes, pues a pesar de que muchos otros paciente cumplían criterios para poder ser ingresados al estudio, no se les tomaba la muestra de PCR, criterio muy importante en el análisis posterior.

Otra de las limitantes fue el mal manejo de los expedientes clínicos, pues en algunas ocasiones no se les pudo dar seguimiento completo a algunos pacientes puesto que la hoja de signos vitales no se encontraba en el expediente.

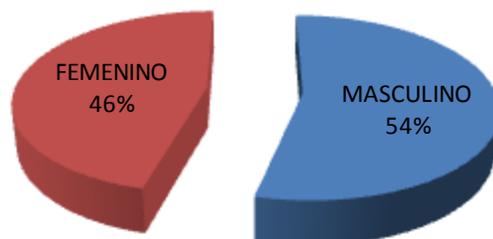
Tuvimos la intención de modificar la escala, tratando de demostrar un aumento en la sensibilidad y especificidad de la misma al agregarle IL8, pero algunas muestras fueron mal manejadas y otras quedaron pendiente de medición ya que al momento del estudio el proveedor no cumplió con la cantidad de reactivos acordados.

ANEXOS

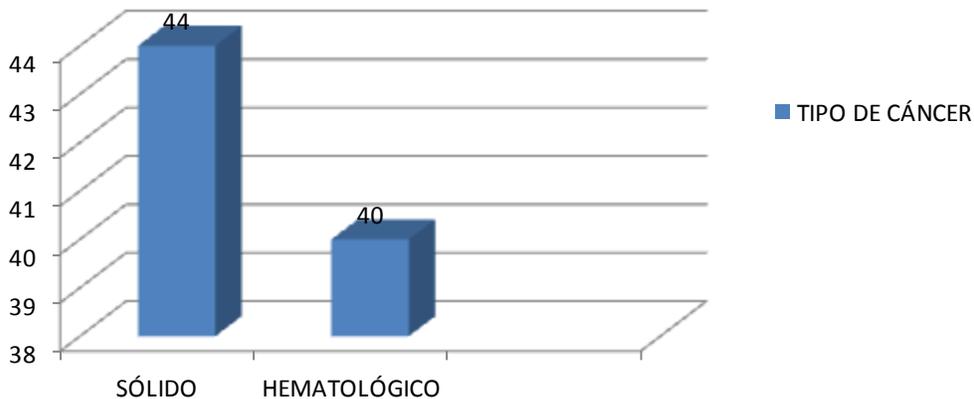
**Tabla N°1. Distribución por edad de pacientes con cancer fiebre y neutropenia.
Departamento de urgencias. HIMFG.
Septiembre 2013-junio2014**

EDAD	<1 MES	>1 MES
PROMEDIO	8 meses	7 años
MEDIANA	7,5 meses	6 años

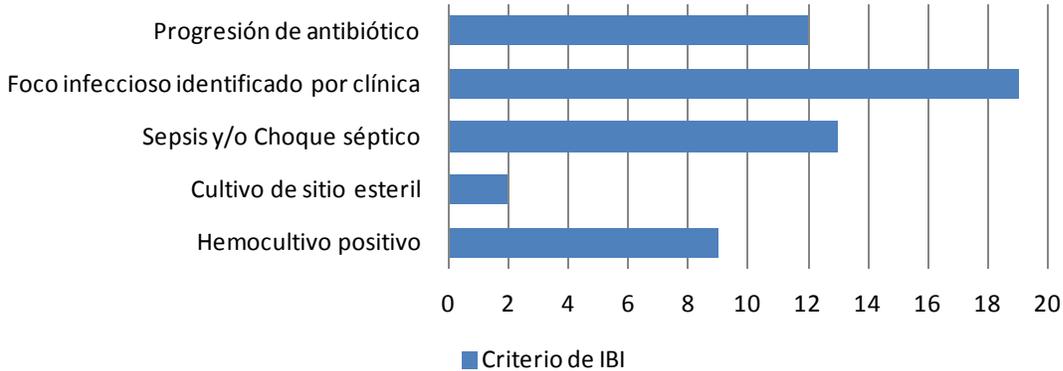
**Gráfica N°1. Distribución porcentual por sexo de
pacientes con cancer fiebre y neutropenia.
Departamento de urgencias. HIMFG.
Septiembre 2013-junio2014**



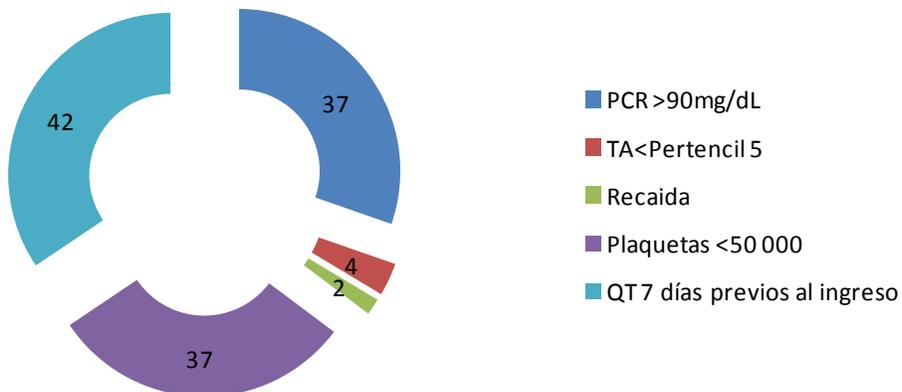
**Gráfica N°2. Distribución según tipo de cáncer en
pacientes con cáncer fiebre y neutropenia.
Departamento de urgencias. HIMFG.
Septiembre 2013-junio 2014**



Gráfica N°3. Frecuencia de factores relacionados a alta probabilidad de infección bacteriana invasiva en pacientes con cáncer fiebre y neutropenia. Departamento de urgencias. HIMFG. Septiembre 2013-junio 2014



Gráfica N°4. Frecuencia de factores relacionados a alta probabilidad de infección bacteriana invasiva en pacientes con cáncer fiebre y neutropenia. Departamento de urgencias. HIMFG. Septiembre 2013-junio 2014



**Gráfica N°5. Reporte de cultivos en pacientes con
cáncer fiebre y neutropenia.
Departamento de urgencias. HIMFG.
Septiembre 2013-junio 2014**



Hoja de Recolección de Datos
 Proyecto HIM/2013/067 SSA.1080

Datos generales

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

Datos clínicos al Ingreso (primeras 24 horas)

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

Recolectó datos: _____ Firma: _____

Seguimiento

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

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Proyecto: "Desempeño y modificación de una escala para clasificar a los pacientes pediátricos con cáncer, neutropenia y fiebre en bajo riesgo de infección bacteriana invasiva en niños mexicanos" con registro HIM/2013/067 SSA 1080

Investigador Principal: Dra. Irais Romero Alvarado

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez,

Nombre del participante: _____

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

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

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

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

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

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

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

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

En caso de ACEPTAR el CONSENTIMIENTO INFORMADO,

mi nombre es: _____ firma: _____

relación con el menor de edad: _____

En caso de RECHAZAR el CONSENTIMIENTO INFORMADO,

mi nombre es: _____ firma: _____

con fecha: _____

Testigo: _____

Firma: _____

Testigo: _____ Firma: _____

Responsable de la investigación:

Dra. Irais Romero Alvarado

Urgencias Pediátricas Hospital Infantil de México Federico Gómez 52289917 Ext 2062