



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

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

TESIS

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

PRESENTA:

DRA. ILIANA LIZETH AGUIRRE MARTINEZ

TUTOR:

DRA. MARTA MARGARITA ZAPATA TÁRRES.



MÉXICO, D.F.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



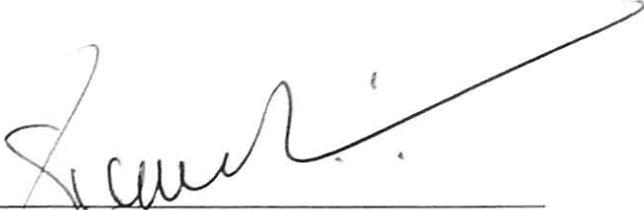
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

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



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



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



DRA. MARTA MARGARITA ZAPATA TARRÉS
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

	Página
1. Resumen	5-6
2. Pregunta de Investigación	6
3. Marco teórico	7-15
3.1. Definición de Cáncer	7
3.2. Epidemiología del Cáncer Infantil	7
3.3. Neutropenia y Fiebre	8-15
3.3.1. Modelos de riesgo para fiebre y neutropenia	10-14
3.3.2. Neutropenia y fiebre en el Instituto Nacional de Pediatría	14-15
4. Planteamiento del problema	16
5. Justificación	17
6. Objetivos	18
6.1. Objetivo general	18
6.2. Objetivos específicos	18
7. Hipótesis	18
8. Material y métodos	19
8.1. Tipo de estudio	19
8.2. Diseño de estudio	19
8.3. Población objetivo	19
8.4. Población elegible	19
8.5. Criterios de selección	19
8.5.1 Criterios de inclusión	19
8.5.2 Criterios de exclusión	19
8.6. Tamaño de la muestra	19
8.7. Metodología	20-21
8.8. Variables	21-23
8.9. Definiciones operacionales	24
8.10. Análisis estadístico	25
9. Consideraciones éticas	26-27
10. Cronograma de actividades	28

11. Resultados	29-33
11.1 Análisis Descriptivo	29-31
11.2 Análisis Bivariado	31-33
12. Discusión	34-36
13. Conclusiones	37
14. Bibliografía	38-42
15. Anexos	43-51
Anexo 1. Formato de Hoja de recolección de datos	43-46
Anexo 2. Consentimiento informado	47-49
Anexo 3. Asentimiento informado	50-51

1. RESUMEN

Antecedentes: Los cánceres pediátricos representan el 1% de todos los diagnósticos de cáncer. En México, el cáncer infantil representa la segunda causa de muerte en niños entre 4 y 15 años. Los niños en tratamiento oncológico tiene una tasa de curación del 75% en países desarrollados, donde la mayoría de las muertes se deben a progresión de la enfermedad, sin embargo a pesar del manejo de soporte, aproximadamente el 16% de las defunciones se deben a complicaciones del tratamiento. La infección es la principal complicación grave en los niños inmunocomprometidos por quimioterapia, y frecuentemente se manifiesta como neutropenia febril.

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

Material y Métodos: estudio observacional, analítico, longitudinal, prospectivo. Se seleccionaron pacientes menores de 18 años con diagnóstico de cáncer y Neutropenia febril inducida por quimioterapia que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría desde abril a Octubre del 2015. Se analizaron los datos clínicos, de laboratorio, tratamiento empleado y complicaciones. Se realizó análisis univariado y bivariado de las variables de interés. Se determinó la prueba de Chi cuadrada para establecer algún grado de asociación entre las variables que en la literatura y en nuestra experiencia muestran relación. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como significativo.

Resultados: Durante el período de estudio se diagnosticaron 76 pacientes con Neutropenia y fiebre, de éstos 36 (47%) fueron del sexo masculino y 40 (53%) del sexo femenino; 51 (67%) con diagnóstico de cáncer hematológico y 25 (33%) con cáncer sólido; la edad media al diagnóstico fue de 90.05 ± 55.07 meses con un

rango de edad de 11 a 200 meses. El promedio de días desde el inicio de la quimioterapia al diagnóstico en Urgencias fue de 10.64 ± 6.50 días, con un rango de 2 a 24 días. Dos de los 76 casos (2.6%), fallecieron por choque séptico. Al hacer un análisis de los datos no se encontró significancia estadística entre los pacientes con diagnóstico de Neutropenia y fiebre para complicaciones infecciosas. Secundario a la muestra pequeña ya que afecta la significación estadística a través del error estándar que se hace más pequeño cuantos más pacientes tenga el estudio. Por lo que se considera continuar el estudio de pacientes pediátricos con Cáncer y diagnóstico de Neutropenia y fiebre inducida por quimioterapia en el Instituto Nacional de Pediatría.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

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

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Definición de cáncer

Se denomina cáncer a un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento incontrolado y la propagación de células anormales.

Sus principales características son la capacidad de perpetuar la señal de proliferación celular, evasión de los supresores de crecimiento, resistencia a la muerte celular, inducción de angiogénesis, capacidad de replicación e inmortalidad, activación de invasión y metástasis¹.

3.2 Epidemiología del cáncer infantil

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

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

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

vida potencialmente perdidos en niños mexicanos con cáncer menores de 18 años es de 10.8 años en promedio⁶.

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

3.3 Neutropenia y fiebre

La infección es la principal complicación grave en los niños inmunocomprometidos por quimioterapia, y frecuentemente se manifiesta como neutropenia febril⁸. Comúnmente el primer y único síntoma de infección es la fiebre. Las infecciones representan las complicaciones más frecuentes en estos pacientes y producen una significativa morbilidad⁹. El grado y la duración de la neutropenia determinan el riesgo de infección.

En el contexto de la neutropenia febril del paciente oncológico, se han utilizado diferentes definiciones de “fiebre”, todas estas son clínicamente similares, y varían esencialmente en la duración de temperaturas menores para considerarla como “prolongada”¹⁰.

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

En cuanto a la neutropenia, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, de acuerdo con sus Criterios de Toxicidad Común, define los grados de neutropenia

como: grado 0 cuando la cuenta absoluta de neutrófilos está en límites normales; grado 1 cuando se encuentra entre 1500 y 2000/mL; grado 2, cuando es igual o mayor a 1000 y menor a 1500/mL; grado 3, mayor o igual a 500 y menor a 1000/mL; y grado 4 menor a 500/mL¹¹.

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

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

En casi el 60% de los episodios por neutropenia y fiebre, se desconoce el origen de la fiebre, es decir que no hay identificación del agente microbiológico en la presencia de una infección clínicamente documentada. Durante la década de los 80 se reportaba un predominio de infecciones causadas por bacilos gran negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*). Posteriormente se observó un descenso en la frecuencia de estos patógenos y un aumento relativo de los cocos gran positivos, las que en la actualidad tienen una frecuencia entre 45 y 70% de acuerdo a la serie considerada (*Staphylococcus coagulasa negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* grupo viridans). Así mismo, se pudo observar un incremento de las infecciones polimicrobianas,

especialmente bacteriemias⁹. No obstante los avances en la detección microbiológica, no ha aumentado en proporción el aislamiento de gérmenes¹⁴.

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

3.3.1 Modelos de riesgo para neutropenia y fiebre

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

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

Los factores estudiados se han clasificado en factores clínicos, que son aquellos que dependen del paciente, como la edad, el diagnóstico oncológico, la etapa del cáncer, tiempo de presentación del evento de neutropenia y fiebre, presión arterial, foco infeccioso, comorbilidad, temperatura y la presencia de catéter; así como de factores paraclínicos, como alteración en la radiografía de tórax, cuenta absoluta

de neutrófilos y monocitos al ingreso, cuenta plaquetaria, niveles séricos de proteína C reactiva y procalcitonina, así como otros marcadores séricos como adenosina deaminasa sérica, niveles de IL-2R séricos, IL-6 e IL-8¹².

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

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

Santaolaya, estudió 447 episodios de neutropenia y fiebre en pacientes chilenos, encontrando 5 variables independientes asociadas con alto riesgo de infección bacteriana invasiva, que son: proteína c reactiva mayor o igual a 90mg/L (RR4.2, IC95% 3.6-4.8), presencia de hipotensión (RR 2.7 IC95% 2.3-3.2), leucemia en recaída (RR 1.8, IC95% 1.7-2.3), cuenta de plaquetas menor o igual a 50,000 (RR 1.7, IC95% 1.4-2.2), fecha de última quimioterapia menor a 7 días (RR 1.3, IC95% 1.1-1.6)²².

Autor	Factores relacionados con el paciente y la enfermedad	Factores relacionados con el episodio	Variable de desenlace
Klassen ²³	Ninguno	Cuenta absoluta de neutrófilos	Infección bacteriana grave

Alexander ²⁴	LMA, Burkitt, LLA en inducción, enfermedad en progresión, involucro de médula ósea	Hipotensión, taquipnea, cambios en radiografía de tórax, alteración del estado mental, mucositis grave, dolor abdominal, vómito, infección localizada	Desenlace significativamente adverso
Rondinelli ²⁵	Menores de 5 años, presencia de catéter venoso central	Infección localizada, fiebre, hemoglobina menor a 7g/dl	Complicación infecciosa grave
PINDA ²²	Leucemia en recaída, quimioterapia en los últimos 7 días	PCR mayor de 90mg/dl, hipotensión, plaquetas menores a 50,000	Infección bacteriana invasiva
Amman ²⁶	Afección de médula ósea, catéter venoso central, leucemia de células pre-B	PCR mayor de 50mg/dl, menos de 500 cel/ml, hemoglobina menor de 10 g/dl	Infección significativa
SPOG ²⁷	Quimioterapia más intensa que mantenimiento de LLA	Hemoglobina menor de 9mg/dl, leucocitos menores de 300cel/cc, plaquetas menor a 50, 000/cc	Desenlace adverso
Hakim ¹²	LMA, enfermedad en recaída, paciente no-blanco	Ataque al estado general, fiebre mayor de 39°C, cuenta total de neutrófilos menor de 100cel/cc	Sepsis o infección grave
Delebarre ²⁸	Enfermedad hematológica maligna, quimioterapia de alto riesgo para	Infección localizada, fiebre mayor de 39°C, leucopenia Menor de 500 cel/cc, monocitos	Infección grave

	neutropenia prolongada	Menor a 100cel/cc, procalcitonina mayor a 0,3ng/ml	
Badeiei ²⁹		Plaquetas menor de 20,000/cc, temperatura mayor de 39°C, cuenta total de neutrófilos menor de 100/cc, mucositis, alteraciones en tele de tórax	Infección que amenaza la vida

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

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

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

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

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

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

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

3.3.2 Neutropenia y fiebre en el Instituto Nacional de pediatría

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

De cada 100 egresos, el 22.6% corresponde a pacientes oncológicos. Mientras que el 25.4% de la mortalidad en el hospital se debe a pacientes oncológicos, la mayoría debido a causas infecciosas, especialmente choque séptico. Por lo que representa un problema importante para este hospital de tercer nivel de atención, y uno de los principales centros de referencia en el centro del país³⁵.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

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

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

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

Al determinar los pacientes con riesgo de complicaciones infecciosas, debe ayudar a determinar un tratamiento intenso oportuno a aquellos pacientes con mayor riesgo, disminuyendo la prevalencia de ésta y disminuyendo secundariamente los gastos que de ello deriven.

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

5. JUSTIFICACIÓN

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

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

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

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

6.2 Objetivos específicos

1. Estimar el riesgo que confiere la edad, el tipo de neoplasia, la presencia de catéter venoso central, temperatura máxima y frecuencia cardiaca para desarrollar complicaciones infecciosas en pacientes con neutropenia febril.
2. Estimar el riesgo que confiere la cuenta de neutrófilos absolutos, cuenta absoluta de monocitos y los niveles séricos de proteína C reactiva sérica para complicaciones infecciosas en los niños con neutropenia y fiebre.
3. Describir los agentes microbiológicos relacionados con eventos de neutropenia y fiebre en niños.

7. HIPÓTESIS

La presencia de factores clínicos, como edad menor de 1 año, neoplasia hematológica, mayor intensidad de quimioterapia, menor tiempo de inicio de la fiebre, temperatura inicial mayor a 39°C, la presencia de catéter venoso central, aumento en la frecuencia cardiaca 2 desviaciones estándar para la edad, y paraclínicos incluyendo cuenta de neutrófilos absolutos menor de 100/mL, la cuenta de monocitos absoluta menor a 100/mL y aumento en los niveles de la proteína C reactiva sérica, aumentan la probabilidad de desarrollar complicaciones infecciosas en pacientes con neutropenia y fiebre inducida por quimioterapia valorados en un servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 Tipo de estudio

Estudio de cohorte

8.2 Diseño de estudio

Estudio observacional, analítico, longitudinal, prospectivo

8.3 Población objetivo

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

8.4 Población elegible

Pacientes con diagnóstico de neutropenia y fiebre inducida por quimioterapia que acudan al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría desde abril a Octubre del 2015.

8.5 Criterios de selección

8.5.1 Criterios de inclusión:

1. Niños menores de 18 años con diagnóstico de neutropenia y fiebre inducida por quimioterapia que sean valorados en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Pacientes que firmen el consentimiento y asentimiento informado.

8.5.2 Criterios de exclusión:

1. Pacientes con antecedente de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

8.6 Tamaño de la muestra

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Cáncer y Fiebre y Neutropenia durante el período de Abril a Octubre del 2015 en el Instituto Nacional

de Pediatría. (De acuerdo al registro de Valoración del Servicio de Urgencias son 76 casos, que cumplieron con los criterios de inclusión.)

8.7 Metodología

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

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

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

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

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

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

En base a los datos obtenidos al ingreso se determinó si el paciente cuenta con criterios para complicación infecciosa.

Diariamente se recabaron los resultados de las evaluaciones clínicas del expediente clínico. Se recabaron los resultados de estudios de laboratorio que se realizaron durante el internamiento dependiendo de las prácticas de atención de pacientes con neutropenia y fiebre. Se evaluaron estos resultados para determinar si el paciente cumple criterios para complicación infecciosa.

El seguimiento del participante finalizó al ser egresado del hospital.

Los datos epidemiológicos, así como el resultado de las valoraciones clínicas y microbiológicas, tanto del ingreso como de su evolución fueron consignados en una hoja de recolección de datos. Se realizó análisis de los datos obtenidos.

8.8 Variables

La neutropenia se define como un recuento de neutrófilos total menor de 500/mL o menor de 1000/ml con una disminución prevista en los siguientes dos días.

Variable	Definición	Categoría	Unidad de medición
Fiebre	Temperatura oral o axilar de 38.3°C en una determinación, 38°C por una hora o 38° en dos	Cualitativa dicotómica	Presente/ ausente

	determinaciones en 24h		
Neutropenia	Cuenta de neutrófilos absoluta menor a 1000/mm	Cualitativa Dicotómica	Presente / ausente
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa Discreta	Años
Genero	Sexo	Cualitativa nominal	Masculino / femenino
Tipo de neoplasia	Diagnostico por patología de Cáncer	Cualitativo nominal	Hematológica / No hematológica
Intensidad de Quimioterapia	Severidad de neutropenia esperada por agente quimioterápico*	Cualitativa Ordinal	Grado 0, 1, 2,3,4
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde el primer día de administración de la quimioterapia y la evaluación en urgencias	Cuantitativa Discreta	Días
Catéter venoso Central	Presencia de catéter venosos central para administración de quimioterapia	Cualitativa nominal dicotómica	Presente / Ausente
Frecuencia Cardíaca	Número de latidos por minuto	Cuantitativa Discreta	Latidos por Minuto
Temperatura Máxima	Temperatura corporal máxima registrada a su ingreso a urgencias	Cuantitativa Continua	mg/dL
Cuenta absoluta de neutrófilos	Cuenta de neutrófilos	Cuantitativa continua	Células/mm ³

	absolutos células/mm ³		
Cuenta absoluta de monocitos	Cuenta de monocitos células/mm ³	Cuantitativa Continua	Células/mm ³
Niveles séricos de proteína C reactiva	Reactante de fase aguda producido por el hígado	Cuantitativa Continua	mg/dL
Complicación infecciosa	Infección clínicamente documentada, infección microbiológicamente documentada, necesidad de tratamiento en terapia intensiva, necesidad de soporte orgánico	Cualitativa nominal dicotómica	Ausente / Presente
Muerte	Cese o término de la vida	Cualitativa nominal dicotómica	Ausente / Presente

Tabla 2. Descripción de variables

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

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

Tabla 3. Escala para valorar la intensidad de quimioterapia.

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

8.9 Definiciones operacionales

Para fines diagnósticos en este estudio se denominó:

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

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

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

La variable de desenlace se define como:

1. Complicación infecciosa: se considera como complicación infecciosa a cualquiera de los siguientes eventos:
 - a. Necesidad de soporte orgánico: incluye el aporte de oxígeno suplementario y/o
 - b. administración de cargas rápidas de líquidos (20mlkgdo de solución cristaloides) y/o
 - c. administración de aminas vasoactivas.

- d. Infecciones documentadas clínicamente: fiebre asociada con datos clínicos locales de inflamación (p.e. neumonía, celulitis, mucositis).
- e. Infecciones documentadas microbiológicamente: aislamiento de un patógeno de un sitio corporal estéril (sangre, orina, líquido cefalorraquídeo o líquido pleural) o aislamiento de un patógeno de la piel o tracto gastrointestinal consistente con cuadro clínico de infección en ese sitio.
- f. Hospitalización en unidad de terapia intensiva para manejo.
- g. Muerte.

8.10 Análisis estadístico

El análisis de datos se llevó a cabo utilizando el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 21.0. Los datos descriptivos se expresaron en porcentajes, medianas, rangos, medias y desviaciones estándar. Las asociaciones entre los factores de riesgo potenciales y la presencia de choque séptico se analizaron a través de métodos univariados y bivariados.

Se analizó el impacto de cada factor a través de la comparación de curvas de supervivencia de Kaplan Meier con la prueba de log Rank. Se realizó un análisis de modelo de los riesgos proporcionales de Cox, para modelar los riesgos que afectan a la supervivencia y dar el peso a cada factor.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se consideró una investigación de bajo riesgo para el paciente, ya que no hay intervención para la realización del estudio. Este protocolo toma en cuenta la Ley General de Salud en materia de prestación de servicios de atención médica y referente a la investigación para la salud, así como las normas éticas nacionales. Este estudio se llevó a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto, manejando de forma confidencial los datos obtenidos.

Los mecanismos de seguridad para mantener los aspectos éticos de este estudio son:

1. Revisión de este protocolo por los comités de investigación y ética del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Se pone a disposición del Comité de Ética y de investigación toda la información obtenida en este estudio.
3. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes. Los datos de identificación de los participantes se codificaron, asignando un número de participación consecutivo. La información de identificación y la relación de los números de identificación y los datos obtenidos son solo conocidos por los investigadores participantes y son preservados confidencialmente en medios electrónicos.
4. No se cobró por estudio, ni hubo coerción para la participación en este estudio. La negación a participar en el estudio no influyo en el tratamiento ni la atención clínica del paciente.
5. Se solicitaron consentimiento o asentimiento informado para la participación en este estudio, respetando la autonomía de los participantes. (Anexo 2 y 3).
6. Se respetan los principios de justicia ya que los participantes se seleccionaron de forma consecutiva de acuerdo a su ingreso a urgencias.

Los investigadores responsables no tienen conflictos de intereses para la realización de este estudio ni para su publicación.

Factibilidad

Los recursos materiales incluyen el uso de expedientes clínicos, hoja de recolección de datos, reportes de biometría hemática y hojas de enfermería.

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

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Abril 2015	Mayo 2015	Junio 2015	Julio 2015	Agosto 2015	Sept 2015	Oct 2015	Nov 2015	Dic 2015
Búsqueda Bibliográfica	x								
Marco teórico - Antecedentes		x	x						
Marco teórico - Planteamiento del Problema				x					
Marco teórico - Justificación y Objetivos				x					
Material y métodos Análisis estadístico					x				
Entrega de protocolo					x				
Captura de datos						x	x		
Análisis estadístico de los datos								x	
Redacción del escrito e informe final.								x	x
Presentación de la tesis									x

11. RESULTADOS

11.1 Análisis Descriptivo

Durante un periodo de 6 meses (desde abril a Octubre del 2015), se diagnosticaron en el Instituto Nacional de Pediatría, un total de 76 casos de Fiebre y Neutropenia inducida por quimioterapia en pacientes con diagnóstico de Cáncer. Del total de los pacientes, 36 (47%) fueron del sexo masculino y 40 (53%) del sexo femenino; 51 (67%) con diagnóstico de cáncer hematológico y 25 (33%) cáncer sólido; la edad media al diagnóstico fue de 90.05 ± 55.07 meses con un rango de edad de 11 a 200 meses. El promedio de días desde el inicio de la quimioterapia al diagnóstico en Urgencias fue de 10.64 ± 6.50 días, con un rango de 2 a 24 días.

En cuanto al cuadro clínico, la fiebre se presentó en el 100% de los casos. De los cuales la Frecuencia cardiaca media fue de $132,41 \pm 27,696$ latidos por minuto, con un rango de 56 a 200 latidos por minuto; la Frecuencia respiratoria media de $26,03 \pm 6,57$ respiraciones por minuto, con un rango de 17 a 44 respiraciones por minuto; la temperatura máxima registrada media de $39,68 \pm 1,70$, con un rango de 38 a 40,4 grados centígrados; la saturación de oxígeno media de $95,30 \pm 10,92$, con un rango de 87 a 100%.

En la Tabla 4 se muestran las medias y rangos de los valores de los datos clínicos al diagnóstico de Neutropenia y Fiebre.

Tabla 4. Datos clínicos de los pacientes con Neutropenia y fiebre.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
FC	76	56	200	132,41	27,696
FR	76	17	44	26,03	6,571
TAS	76	110	157	99,92	17,03
TAD	76	41	97	60,84	9,48
TMAX	76	38,00	40, 4	39,68	1, 70

SAT O2	76	87	100	95,30	10,92
---------------	----	----	-----	-------	-------

FC: Frecuencia cardiaca, FR: Frecuencia respiratoria, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica, TMAX: Temperatura máxima, SAT: Saturación de Oxígeno.

A su ingreso se solicitaron estudios de laboratorio (incluyendo biometría hemática completa, reactantes de fase aguda y cultivos), para evaluar el estado inflamatorio del paciente y como determinantes de factores de riesgo para complicaciones infecciosas.

Se encontró en el 100% de los casos Neutropenia, con una media de $243,73 \pm 275,30$ neutrófilos con un rango de 0 a 600 neutrófilos; la PCR media de $23,54 \pm 22,69$ mg/dl con un rango de 1,31 a 46,2 mg/dl. La frecuencia de aislamiento de microorganismos al diagnóstico de Neutropenia y Fiebre fue de 13 (17.1%) pacientes pediátricos, que se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Frecuencia de Aislamiento de microorganismos al diagnóstico de Neutropenia y Fiebre.

	Frecuencia	Porcentaje
No Aislamiento	63	82,9%
Aislamiento	13	17,1%
Total	76	100%

Se documentó presencia de Catéter venoso central (incluyendo catéter agudo y puerto) en 21 pacientes (27.6%); Factor estimulante de colonias de granulocitos en 30 pacientes (39%).

En cuanto a la evolución de la mayoría de los pacientes fue satisfactoria, ameritando tratamiento antibiótico en los 76 casos (100%). Con una media de días

de Antibiótico de $12,99 \pm 11,89$ días con un rango de 2 a 68 días de tratamiento Antibiótico. Sólo 4 (5.3%) de los casos requirieron ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP).

Dos de los 76 casos (2.6%) de pacientes pediátricos con Neutropenia y Fiebre, fallecieron por choque séptico. En la tabla 6 se muestra la frecuencia y porcentaje de defunciones en los casos de Neutropenia y Fiebre.

Tabla 6. Defunción en pacientes pediátricos con Neutropenia y Fiebre.

	Frecuencia	Porcentaje
MEJORIA	74	97,4%
DEFUNCION	2	2,6%
Total	76	100%

11.2 Análisis Bivariado.

El sexo femenino en pacientes pediátricos con Neutropenia y fiebre, no fue estadísticamente significativo para el desarrollo de complicaciones ($p 0.17$). En cuanto al diagnostico de Cáncer hematológico no se asoció a defunción ($p 0.31$). La presencia de Catéter venoso central sin relación significativa ($p 0.47$), así como el aislamiento de microorganismos en cultivos sin asociación estadísticamente significativa para defunción ($p 0.21$).

En nuestro estudio encontramos que cuatro de los 76 casos ingreso a la UTIP sin relación con defunción como complicación ($p 0.70$).

Tabla 7. Asociación entre sexo y mortalidad en niños con Neutropenia y Fiebre

p= 0.17	SEXO		Total
	FEMENINO	MASCULINO	
MEJORÍA	38	36	74

	DEFUNCIÓN	2	0	2
Total		40	36	76

Tabla 8. Asociación entre tipo de cáncer y mortalidad en pacientes con Neutropenia y Fiebre.

p= 0.31	CÁNCER			Total
	HEMATOLOGICO	SOLIDO		
MEJORÍA	49	25		74
DEFUNCIÓN	2	0		2
Total	51	25		76

Tabla 9. Asociación entre presencia de CVC y defunción en pacientes con Neutropenia y fiebre.

p= 0.47	CVC		Total
	SI CVC	CVC	
MEJORIA	20	54	74
DEFUNCION	1	1	2
Total	21	55	76

Tabla 10. Asociación entre Aislamiento de microorganismos y defunción en pacientes con Neutropenia y fiebre.

p= 0.21	AISLAMIENTO		Total
	No	Si	
MEJORIA	62	12	74
DEFUNCION	1	1	2
Total	63	13	76

Tabla 11. Asociación entre ingreso a UTIP y defunción en pacientes con Neutropenia y fiebre.

p= 0.7	UTIP		Total
	No	Si	
MEJORIA	70	4	74
DEFUNCION	2	0	2
Total	72	4	76

En la tabla 7, 8, 9, 10 y 11 se muestran los resultados del análisis bivariado de variables nominales.

12. DISCUSION

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

La etiología hasta el momento es desconocida, cerca de 5 por ciento de todos los cánceres en los niños son causados por una mutación hereditaria. Los estudios realizados hasta ahora sobre otros posibles factores de riesgo ambientales, como la exposición de los padres a sustancias químicas causantes de cáncer, la exposición prenatal a pesticidas, la exposición en la infancia a agentes infecciosos comunes y vivir cerca de una planta nuclear de electricidad han tenido resultados mixtos³.

Se estima que en el mundo existen 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer, de los cuales el 3% (360 000) son niños. Asimismo el cáncer es la segunda causa de muerte en menores de 20 años a nivel mundial. Cada año, más de 160 000 menores de 20 años son diagnosticados con cáncer en países desarrollados en donde 3 de cada 4 niños sobreviven al menos 5 años después de iniciar su tratamiento, a diferencia de los países en vías de desarrollo en los cuales más de la mitad (60%) mueren. México no es la excepción, y aproximadamente cada año 7 000 niños adquieren la enfermedad y sólo 1 500 cuentan con seguridad social, dichos casos incidentes, sumados a los prevalentes, hacen que anualmente cerca de 18 000 niños y adolescentes requieren atención oncológica, de los cuales 10 000 corresponden a la población sin seguridad social. Los tratamientos para padecimientos como las neoplasias malignas tienen un alto costo⁶.

Existen pocos registros de enfermedad oncológica en Latinoamérica. El Registro Nacional de Cáncer de Niños y Adolescentes surge en 2005 ante la necesidad de conocer la magnitud del problema en el país como un esfuerzo conjunto y

multidisciplinario con la aportación académica y científica del Instituto Nacional de Pediatría (INP), la Comisión Nacional de Protección Social en Salud (CNPSS), el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA), y la Dirección General de Epidemiología (DGE). El futuro del Registro Nacional de Cáncer en Niños y Adolescentes, está siendo evaluado para transformar dicho sistema en el Registro Mexicano de Cáncer, con la capacidad de registrar, en línea, cualquier tipo de cáncer de todos los grupos etarios, y que se obtengan productos de análisis e inteligencia epidemiológica⁶.

Los niños con cáncer presentan diferente tipo y gravedad de inmunocompromiso, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben. La presencia de neutropenia febril (NF) constituye la complicación más frecuente en estos pacientes y produce una significativa morbi-mortalidad⁹.

Durante la última década, hay un interés creciente en la utilización de modelos de predicción de riesgo y algoritmos de decisión clínica, para identificar de manera temprana las complicaciones infecciosas y mejorar el tratamiento de los niños con cáncer y neutropenia febril ^{16,17}. Un modelo de predicción robusto puede identificar a los pacientes con muy bajo riesgo para complicaciones infecciosas graves, con el fin de disminuir la intensidad y/o duración del tratamiento antibiótico intrahospitalario. Actualmente hay diferentes políticas para el manejo del niño neutropénico febril en la práctica, sin embargo no hay consenso en cuales factores de riesgo deben utilizarse^{18, 19}.

Los factores estudiados se han clasificado en factores clínicos, como la edad, el diagnóstico oncológico, la etapa del cáncer, tiempo de presentación del evento de neutropenia y fiebre, presión arterial, foco infeccioso, comorbilidad, temperatura y la presencia de catéter; así como de factores paraclínicos, como alteración en la radiografía de tórax, cuenta absoluta de neutrófilos y monocitos al ingreso, cuenta plaquetaria, niveles séricos de proteína C reactiva y procalcitonina ¹².

Se han realizado varios estudios definiendo estos factores, Santaolaya, estudió 447 episodios de neutropenia y fiebre en pacientes chilenos (el más grande de Latinoamérica), encontrando 5 variables independientes asociadas con alto riesgo de infección bacteriana invasiva, que son: proteína c reactiva mayor o igual a 90mg/L (RR4.2, IC95% 3.6-4.8), presencia de hipotensión (RR 2.7 IC95% 2.3-3.2), leucemia en recaída (RR 1.8, IC95% 1.7-2.3), cuenta de plaquetas menor o igual a 50,000 (RR 1.7, IC95% 1.4-2.2), fecha de última quimioterapia menor a 7 días (RR 1.3, IC95% 1.1-1.6)²².

En nuestro estudio de un total de 76 pacientes, 36 (47%) fueron del sexo masculino y 40 (53%) del sexo femenino; 51 (67%) con diagnóstico de cáncer hematológico y 25 (33%) cáncer sólido; la edad media al diagnóstico fue de 90.05 ± 55.07 meses con un rango de edad de 11 a 200 meses. El promedio de días desde el inicio de la quimioterapia al diagnóstico en Urgencias fue de 10.64 ± 6.50 días, con un rango de 2 a 24 días.

En cuanto al cuadro clínico, la fiebre se presentó en el 100% de los casos, así como Neutropenia, con una media de 243,73 ± 275,30 neutrófilos con un rango de 0 a 600 neutrófilos; la PCR media de 23,54 ± 22,69 mg/dl con un rango de 1,31 a 46,2 mg/dl. La frecuencia de aislamiento de microorganismos al diagnóstico de Neutropenia y Fiebre fue de 13 (17.1%) pacientes pediátricos, reportándose de estos en un 76.9% bacilos gram negativos. Sin embargo el análisis bivariado no mostro significancia estadística para las variables estudiadas.

En México no existe un estudio con una muestra igual o mayor a Santaolaya para identificar Factores de riesgo para complicaciones infecciosas en pacientes con Neutropenia febril inducida por Quimioterapia. El instituto Nacional de Pediatría siendo el hospital de referencia a nivel nacional para diagnóstico de Cáncer se considera candidato para alcanzar una muestra significativa.

13. CONCLUSIONES.

El cáncer infantil es la segunda causa de muerte a nivel mundial y en nuestro país en menores de 20 años. Dado que no se ha identificado su etiología, las medidas preventivas deben de estar encaminadas a disminuir el riesgo de complicaciones de esta enfermedad, principalmente las complicaciones infecciosas, las cuales constituyen la primera causa de morbi-mortalidad.

Uno de los principales factores asociados al desarrollo de fiebre y neutropenia en nuestro estudio, y que además constituye un factor detectable, es el retraso en el diagnóstico de neutropenia, por esta razón es importante que el médico en contacto, considerando al pediatra, urgenciólogo u Oncólogo, realice determinaciones seriadas de biometría hemática, así como consultas de revisión, lo que permitirá el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno con antibiótico empírico, disminuyendo así el riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas.

No se encontró significancia significativa por el tamaño de la muestra. Sin embargo representa un problema importante para este hospital de tercer nivel de atención, y uno de los principales centros de referencia en el centro del país. Por lo que se considera continuar el estudio de pacientes pediátricos con Cáncer y diagnóstico de Neutropenia y fiebre inducida por quimioterapia en el Instituto Nacional de Pediatría.

14. BIBLIOGRAFÍA.

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

8. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M: A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Br J Haematol* 1997, 99:580-588.
9. Paganini H, Santolaya ME, Álvarez M, Araña MJ, Arteaga R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia en niños con cáncer: Consenso de la sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev. Chil. Infectol.* 2011; 28 (suppl 1): 10-38.
10. Phillips RS, Lehrnbecher T, Alexander S, Sung L. Updates systemic review and meta-analysis of the performance of risk prediction rules in children and young people with febrile neutropenia. *PLoS ONE* 7(5): e38300. Doi: 10.1371/journal.pone.0137011.
11. Hughes, WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34(6): 730–51.
12. Hakim, H., Flynn P, Kumar D. Risk prediction in Pediatric Cancer Patients With Fever and Neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 53–59
13. Petrilli A, Altruda CF, Pires PC. Oral gatifloxacin in the outpatient treatment of children with cancer fever and neutropenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 49: 682-686.
14. Santaolaya ME, Rabagliati R. Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005; 22 (Supl 2): S79.

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

23. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. “Low-risk” prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000. 18: 1012–1019.
24. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002. 24: 38-42
25. Rondinelli PIP, Ribeiro KCB, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy- induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006, 28: 665–670.
26. Ammann RA, Hirt A, Luthy AR, Aebi C. Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Medical & Pediatric Oncology*. 2003, 41: 436–443.
27. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol* 2010, 28: 2008–2014.
28. Delebarre M, Dubos F, Macher E, Garnier N, Mazingue F. Identifying high- risk patients for severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: A new decision rule. *Pediatr Blood Cancer*. 2010, 55: 823.
29. Badiei Z, Khalesi M, Alami MH, Kianifar HR, Banihashem A. Risk factors associated with life-threatening infections in children with febrile neutropenia: a data mining approach. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011, 33: e9–e12.
30. Phillips RS, Sutton AJ, Riley RD, Chisholm JC, Picton SV, Stewart LA.: Predicting infectious complications in neutropenic children and Young people with cancer (IPD protocol). *Systematic Reviews* 2012 1:8.

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

15. ANEXOS

Anexo No 1. Formato de hoja de recolección de datos

Número de evento : _____

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

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

Datos socio-demográficos

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

Diagnóstico oncológico: _____

Neoplasia hematológica () Tumor sólido ()

Estadio: _____

Fecha de diagnóstico oncológico: _____

Fase del tratamiento: _____

Fecha de inicio del último esquema de quimioterapia: _____

Fecha de valoración en urgencias: _____

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

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

Ultimo esquema de quimioterapia utilizado:

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

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

Número de evento _____

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

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

Valoración clínica inicial

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

Datos patológicos positivos a la exploración física:

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

Sitio: _____

Valoración bioquímica y microbiológica al ingreso

Biometría hemática al ingreso:

Hb	Hto	Leucocitos totales	Neutrófilos totales	Monocitos totales	Plaquetas	PCR

Número de evento _____

Cultivos al ingreso

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

Tratamiento antibiótico utilizado:

Antibiótico	Dosis	Fecha y hora de inicio

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

Seguimiento

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

6							
7							
8							
9							
10							
Otros							

Fecha de egreso: _____

Días de estancia hospitalaria: _____

Causa del egreso: Mejoría () Defunción ()

Complicaciones infecciosas

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

Nombre de quien recaba los datos: _____

Numero de evento : _____

Anexo No 2. Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

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

¿Para qué se efectúa este estudio?

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

¿En qué consiste el estudio?

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

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

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

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

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

¿Quién sufragará los gastos del estudio?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nombre del niño (o del participante)

Fecha

Nombre y firma del Padre, o Tutor

Fecha

Nombre y firma de la madre o tutor

Fecha

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

Fecha

Nombre y firma de Testigo Relación con el participante

Fecha

Nombre y firma de Testigo Relación con el participante

Fecha

Anexo No 3. Asentimiento Informado

ASENTIMIENTO INFORMADO

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

Te invitamos a participar en un estudio de investigación. Aunque tus papas han aceptado que participes, es importante que tú también quieras participar. En este estudio queremos reconocer las características de los pacientes y los resultados de los estudios de sangre que se asocian con infecciones graves que presentan los niños que reciben quimioterapia como tú.

¿En qué consiste el estudio?

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

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

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

¿Qué se te pedirá hacer?

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

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

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

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

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

¿Puedo negarme a participar en este estudio?

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

¿Quiénes van a tener información de mis datos?

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

Acepto participar en el estudio de investigación.

Nombre del niño (o del participante)

Fecha