



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

TESIS.

***SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA SUSPENSIÓN
TEMPRANA DE ANTIBIÓTICOS EN NIÑOS CON
CÁNCER Y NEUTROPENIA FEBRIL, CON INFECCIÓN
DOCUMENTADA POR VIRUS RESPIRATORIOS;
REPORTE PRELIMINAR.***

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA

PRESENTA

DR. GERMAN ALBERTO VENEGAS ESQUIVEL.



DIRECTORES DE TESIS:

DR. RODOLFO NORBERTO JIMÉNEZ JÚAREZ.
DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA.



CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2019



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.

HOJA DE FIRMAS

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco.
Directora de enseñanza y desarrollo académico.
Hospital Infantil de México Federico Gómez.



Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez.
Jefe del Servicio de Infectología.
Hospital Infantil de México Federico Gómez.



Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Jefe del Departamento de Infectología.
Hospital Infantil de México Federico Gómez.

DEDICATORIAS.

Este trabajo está dedicado a Dios y a mis padres Germán Venegas Estrada y Juana Esquivel Sánchez; pues gracias a ellos he logrado terminar un peldaño más en mi vida profesional, ya que sin su apoyo este logro no sería realidad. Agradezco su compañía en este difícil camino, su apoyo, sus consejos y su cariño día a día; formando en mí una mejor persona, un mejor profesionista y así alcanzar mis metas.

Agradezco a todos mis profesores de la subespecialidad, ya que me brindaron todos sus conocimientos y experiencia, permitiéndome ser mejor profesionista. Sin embargo este agradecimiento es en especial para mis directores de tesis Dr. Rodolfo Jiménez Juárez y Dr. Sarbelio Moreno Espinosa quienes me brindaron su apoyo incondicional, conocimientos y experiencia, para poder realizar este proyecto.

Agradezco a mi novia Laura Elena Rangel Escobar por su soporte, sus palabras de confianza, su amor y compañía en estos dos años los cuales culminan en este gran logro mutuo.

Agradezco a todos, mis compañeros, así como familiares por todo por su apoyo incondicional, así como su cariño y consejo.

Y por último y no el menos importante agradezco a todos los pacientes y familiares que depositan en nosotros su confianza y que creyeron en nuestro equipo como médicos y personas; permitiéndonos ayudarlos en esa situación de angustia; brindándoles una buena atención, en ocasiones fueron malas o buenas noticias, pero siempre buscando la mejoría de los pacientes.

INDICE.

| | |
|--|----|
| DEDICATORIAS..... | 3 |
| RESUMEN..... | 6 |
| INTRODUCCIÓN..... | 8 |
| ANTECEDENTES..... | 9 |
| MARCO TEORICO..... | 9 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 15 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..... | 16 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 17 |
| OBJETIVOS..... | 18 |
| OBJETIVO GENERAL..... | 18 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICO..... | 18 |
| HIPÓTESIS..... | 19 |
| MÉTODOS..... | 20 |
| Diseño y población de estudio..... | 20 |
| Criterios de Selección..... | 20 |
| Estimación del tamaño de la muestra..... | 21 |
| Procedimiento general del estudio..... | 21 |
| Descripción de variables..... | 24 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 31 |
| CONSIDERACIONES ÉTICAS..... | 32 |
| RESULTADOS..... | 33 |
| Tamizaje..... | 35 |
| Asignación..... | 35 |
| Seguimiento..... | 35 |
| Análisis..... | 35 |
| DISCUSIÓN..... | 40 |
| CONCLUSIÓN..... | 41 |
| LIMITACIONES DEL ESTUDIO..... | 42 |
| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES..... | 43 |

| | |
|---|----|
| BIBLIOGRAFÍA..... | 44 |
| ANEXOS..... | 46 |
| Anexo 1 (Hoja de recolección de datos)..... | 46 |
| Anexo 2 (Hoja de consentimiento informado)..... | 49 |
| Anexo 3 Carta de Asentimiento. | 53 |
| Anexo 4. Carta de Aprobación por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad.... | 56 |

RESUMEN.

Objetivos: Determinar la seguridad y eficacia del retiro temprano de antibióticos en pacientes oncológicos, con fiebre y neutropenia, con infección por virus respiratorios, confirmada por PCR múltiple en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

Metodología y análisis: Ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad, planeado para 2 años en el HIMFG, en pacientes de 1 año a 18 años de edad, con diagnóstico de cáncer y neutropenia febril cursando con infección por virus respiratorios. Previo consentimiento informado. Se recabaron variables basales: edad, género, tipo de neoplasia, última quimioterapia, uso de estimulantes de colonias de granulocitos, antibióticos profilácticos, catéter puerto, fiebre previa a la admisión, signos vitales de ingreso, síntomas y signos respiratorios, biometría hemática con neutrófilos totales, hemocultivos, examen de orina, urocultivo, panel de virus respiratorios. Se inició manejo según guías para el manejo de fiebre y neutropenia en pacientes con cáncer y trasplante de células hematopoyéticas del American Society of Clinical Oncology (ASCO) con cefepima más amikacina. A las 72 hrs los niños con detección positiva de virus respiratorios, hemocultivo, urocultivos negativos, y con mejoría clínica (ausencia de fiebre de más de 24 hrs, sin datos de sepsis o deterioro clínico) fueron aleatorizados en dos grupos, el grupo de tratamiento antibiótico estándar y el grupo de suspensión temprana de antibióticos. La aleatorización fue generada mediante números aleatorios. Ambos grupos fueron monitorizados diariamente hasta 10 días posteriores. El grupo con tratamiento estándar, recibió antibióticos de acuerdo a la práctica clínica. En el grupo de suspensión antibióticos, se suspendieron de manera temprana. Se reinició tratamiento en caso de: fiebre, deterioro clínico y hematológico. Los desenlaces evaluados fueron, días con fiebre, duración de estancia hospitalaria, reinicio de antibióticos, ingreso a terapia intensiva y muerte. Los resultados fueron expresados con medidas de tendencia central y de dispersión. La comparación de las variables se realizó con la prueba de T de Student o Kolmogorov-Smirnov; Xi cuadrada o exacta de Fisher de acuerdo a los datos obtenidos. Se calcularon razón de momios (RM) con intervalos de confianza 95% (IC95%), se realizó el análisis de supervivencia con Kaplan Mayer.

Resultados: Los resultados preliminares a 4 meses de iniciado el estudio. Del 1 de marzo de 2018 al 25 de junio de 2018, se tamizaron un total de 22 pacientes, 50 % (n=11) con PCR positiva, y 40.9% (n=9) sin patógeno identificado. Solo 27.2 % (n=3) cumplieron los criterios de ingreso, 18.1% (n=2) ingresaron al Grupo B de retiro temprano de antibióticos ambos sin recrudescencia de la fiebre o complicaciones. Dentro de los resultados de PCR 22.7% (n=5) rinovirus, 9 % (n=2) influenza H3N2.

Conclusiones: No se puede llegar a una conclusión hasta el momento a cuatro meses de haber iniciado el estudio, se han encontrado limitantes en estos momentos que deberán ser corregidas para optimizar el estudio.

INTRODUCCIÓN.

Las infecciones virales han sido identificadas hasta en un 57% de los casos de fiebre y neutropenia. Si bien las infecciones por virus respiratorios no son el 100% de las infecciones, el descartar un agente bacteriano, y confirmar un agente viral por laboratorio ofrecerá mayor seguridad para el retiro temprano de antibiótico; evitando uso prolongado de antibióticos el cual genera mayor presión antibiótica, mayor estancia hospitalaria, o efectos adversos del tratamiento antibiótico; por lo que consideramos necesario valorar la seguridad de retiro antibiótico en pacientes con fiebre y neutropenia.

ANTECEDENTES.

MARCO TEORICO.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través del proyecto GLOBOCAN de la International Agency for Research on Cancer (IARC), estimó que para el año 2012 la incidencia anual de cáncer en menores de 15 años en el mundo fue de 88 casos por millón de habitantes; por región, las incidencias más altas se identificaron en Europa y América con 139 y 126 casos por millón respectivamente. En México la incidencia anual estimada por millón ajustada por edad fue de 176.8 y 108.8 para 1996 y 2007 respectivamente. Las leucemias representaron el primer lugar (46.1%), seguidas por tumores de SNC (12.0%), linfomas (10.8%), tumores germinales (6.7%) y óseos (5.6%). (1)

Las infecciones son la causa más común de morbilidad y mortalidad, en niños con cáncer, durante la quimioterapia se induce periodos de neutropenia. En las últimas décadas, los esfuerzos se han dirigido en identificar rápidamente a los niños con alto riesgo de infección bacteriana para prevenir la mortalidad. (2)

Las infecciones de vías respiratorias superiores de origen viral, son comunes en niños con episodios de fiebre y neutropenia. Detectándose desde un 5 a un 44 % durante los episodios de fiebre y neutropenia. (2) (3)

Dentro de los virus más frecuentemente encontrados en los cuadros de infección de vías respiratoria superiores se encuentran; Virus sincitial respiratorio, rinovirus, Influenza A, adenovirus, enterovirus, etc (4)

El diagnóstico clínico puede ir desde un cuadro de rinoфарингитis, faringitis, enfermedad tipo influenza, faringoamigdalitis, laringotraqueitis, rinitis, rinosinusitis, etc. Utilizando técnicas de PCR en la detección viral, ha incrementado, la sensibilidad en comparación del cultivo viral y detección antigénica; aunque un resultado positivo de PCR, puede representar una infección subclínica, o excreción viral postinfecciosa, o incluso ácidos nucleicos remanentes virales, sin embargo un resultado positivo en un niño con manifestaciones clínicas se considera como su agente causal. (3) (4)

La mayoría de los esfuerzos de investigación en pacientes con fiebre y neutropenia se han centrado en el tratamiento de las infecciones bacterianas y fúngicas; sin embargo en esta población, los estudios de infecciones virales son escasos por lo que la implementación de un estudio sistemático y detección temprana de la infección viral respiratoria puede reducir los días de hospitalización así como el uso de antimicrobianos. (5)

Los avances recientes en el diagnóstico y tratamiento de infecciones virales; han llevado al descubrimiento de virus respiratorios de la comunidad como patógenos importantes y con una morbilidad y mortalidad significativas en pacientes inmunocomprometidos. (6)

Los virus respiratorios de la comunidad, incluyen virus influenza, virus sincitial respiratorio y parainfluenza con un mayor riesgo de desarrollar infección respiratoria potencialmente mortales. También han sido aislados rinovirus, adenovirus, metapneumovirus, bocavirus y coronavirus aislados en pacientes con fiebre y neutropenia. (5) (6)

La fiebre es frecuentemente durante la quimioterapia ya que esta induce neutropenia en un 10% a un 50 % de los pacientes con tumor sólido, y en más del 80 % en pacientes hematológicos. La mayoría de los pacientes que cursan con neutropenia y fiebre no tiene etiología documentada; las infecciones documentadas se describen hasta en un 20-30 % de los episodios febriles, sin embargo la bacteriemia documentada se ha descrito solo en un 12%. En nuestro hospital en el 2013 Rodríguez et al, analizaron 104 eventos infecciosos en pacientes con diagnóstico oncológico de base, siendo el 53.8 % eventos de fiebre sin foco evidente; y en un 9.8 % se obtuvo aislamiento microbiológico. (7) (8) (9)

La identificación de los episodios de neutropenia y el uso de antibióticos de amplio espectro de manera temprana ha reducido la mortalidad. No obstante el uso de estos lleva como consecuencia, una presión antibiótica elevada, y riesgo de colonización por hongos y bacterias multiresistentes. (3) (5)

Fiebre está definida como la temperatura oral mayor de 38.3 grados o 38 grados sostenidos por una hora; neutropenia se define como una cuenta de neutrófilos menor de 500 o en espera de descenso durante las siguientes 48 horas; el término neutropenia profunda se utiliza para cuenta menor de 100 neutrófilos totales. En pacientes con fiebre y neutropenia

las infecciones progresan rápidamente, sin embargo se recomienda el uso de antibiótico de manera empírica, por la rápida progresión de la enfermedad. (7)

Las infecciones respiratorias se clasifican en altas, intermedias y bajas. Las infecciones respiratorias altas son faringitis, otitis media, laringitis; las intermedias se refieren a laringotraqueitis y las bajas a bronquiolitis, bronquitis y neumonías. Las infecciones respiratorias superiores inician con rinorrea, tos y fiebre; la mayoría de estos cuadros se autolimitan, no obstante en algunas ocasiones pueden progresar a cuadros de infección de vías respiratorias bajas como neumonía. Hakim et al en 2016 publica la evaluación epidemiología, incidencia y curso clínico de las infecciones virales en pacientes con LLA; encontrando de los 223 pacientes; el 43% desarrollaron 133 episodios por virus respiratorios; solo un 18 % desarrollaron infección de vías respiratorias bajas y con una mortalidad del 0.7%. (10) (11)

Hasta hace poco, los agentes más frecuentemente reportados en episodios de fiebre y neutropenia, eran agentes bacterianos y hongos; sin embargo las infecciones virales, particularmente los virus respiratorios, han incrementado su detección como agentes etiológicos de fiebre y neutropenia en esta población por los diversos métodos de laboratorio que se han desarrollado e implementado en los últimos años, por lo que en los estudios clínicos recientes, los virus respiratorios son considerados como causantes de fiebre y neutropenia. (5)

El diagnóstico de infecciones respiratorias por virus se han basado en técnicas de cultivo viral, detección de antígenos, utilizando técnicas convencionales y moleculares varían en frecuencia del 29% al 57 %. (2) (5)

Los avances en la detección molecular de virus respiratorios han ayudado a demostrar su importancia en pacientes con fiebre y neutropenia, incluyendo la posibilidad de tener infecciones mixtas virus-virus y virus-bacterias. En la tabla 1 se resumen los estudios que evaluaron la frecuencia de infecciones por virus respiratorios en neutropenia y fiebre. Torres *et al* en 2012 reportó que los pacientes con infección viral presentan menos horas con fiebre, menos días de hospitalización, menor probabilidad de hipotensión y de admisión a una terapia intensiva comparado con infecciones mixtas o bacterianas ($p=0.05$). (2) (5) (7) (12) (13) (14) (15)

| Autor | Año | Episodios de fiebre y neutropenia e infección viral. | Infección por virus respiratorios. | Infección bacteriana. | Porcentaje de infecciones mixtas virus-bacterias. |
|-------------------|------|--|------------------------------------|-----------------------|---|
| Arola et al. | 1995 | n= 75 | 37% | - | - |
| Konskenvuo et al. | 2008 | n=138 | 44% | - | - |
| Torres et al. | 2012 | n=224 | 57% | 29% | 33% |
| Benites et al. | 2014 | n=104 | 48% | - | - |
| Hakim et al. | 2016 | n=133 | 43% | - | - |
| Söderman et al. | 2016 | n=87 | 45% | - | - |
| Tager et al. | 2006 | n= 44 | 25% | - | - |
| Santolaya et al. | 2016 | n=951 | 34% | 16% | 13% |

Tabla 1. Detección de virus respiratorios en pacientes con fiebre y neutropenia.

Santolaya *et al*; evaluó la eficacia y seguridad del retiro de antibióticos en pacientes con fiebre y neutropenia con infección por virus respiratorios demostrada y ausencia de enfermedad bacteriana; a través de un estudio prospectivo aleatorizado en el 2016, del total de 951 paciente con fiebre y neutropenia 441 presentaron infección por virus respiratorios, 122 coinfección virus-bacteria y 319 solo por virus respiratorios; el resto fueron negativos para virus, positivos para infección bacteriana o negativos para ambos.

A las 48 horas del ingreso, 176 de los 319 sujetos con infección por virus respiratorios y sin infección bacteriana documentada, que habían presentado una “buena evolución”, definida como la ausencia de fiebre, proteína C reactiva menor a 90 mg/L; se aleatorizaron a las 72 hrs en dos grupos; en el primer grupo 92 paciente mantuvieron tratamiento antibiótico y en el segundo grupo 84 pacientes en los que se retiro el tratamiento antibiótico de manera temprana; con un resultado de 97 % de resolución en el grupo de antibióticos y 95 % en el grupo de no antibióticos; demostrando infección bacteriana solo en un 2 %. Es importante mencionar que solo el 50% de los pacientes fueron pacientes de alto riesgo de infección bacteriana. Con estos resultados los autores apoyan el retiro temprano de antibióticos tanto

en pacientes de alto como de bajo riesgo de infección bacteriana grave con infección por virus respiratorios y los autores del estudio sugieren la detección de virus respiratorios por PCR en niños con neutropenia y fiebre. (5)

En la literatura no encontramos algún estudio que demuestre la presencia de virus respiratorios en pacientes sin un foco infeccioso aparente; no obstante en el estudio de Santolaya et al; de los 176 casos que evaluó hasta un 17% de los pacientes se demostró la presencia de un virus respiratorio implicado como causa infecciosa. Las infecciones respiratorias superiores se documentaron en un 58%, e infecciones respiratorias bajas en un 25%. (5)

Santolaya et al, utiliza como biomarcador la proteína C reactiva (PCR) como una medida de desenlace; en estudios recientes Xiao et al. en 2015 evaluó la procalcitonina (PCT) como predictor de infección bacteriana en pacientes con linfoma y neutropenia febril demostrado que un valor de más de 0.5ng/ml presenta alto riesgo de infección microbiológica documentada con una sensibilidad del 83.5% y especificidad del 72.2 %; Chun-Wei et al, en 2015 por medio de un meta-análisis evaluó el rol de la PCR, interleucina-6 y procalcitonina en el diagnostico de infecciones severas en pacientes con neutropenia febril; demostrando una sensibilidad de PCT 65%, PCR 77% e IL-6 de 74%, con una especificidad PCT 88%, PCR 58%, IL-6 80%. Con lo que concluimos que el uso de PCT es otro biomarcador útil para describir infección bacteriana. (5) (16) (17)

En las últimas guías de fiebre y neutropenia 2017 del ASCO se realizan las siguientes recomendaciones: (8)

- Pacientes de bajo riesgo se recomienda suspensión de antibiótico con cultivos negativos a las 48 horas con al menos 24 horas afebril, y con evidencia de recuperación medular (recomendación fuerte)
- Pacientes de bajo riesgo con tratamiento antibiótico al menos 72 hrs, con cultivos negativos, con al menos 24 horas afebril independiente mente de la recuperación medular.
- Pacientes de alto riesgo no existe una revisión sistemática para realizar una recomendación.

En nuestro hospital contamos con guías ya establecidas donde se recomiendan lo siguiente: (18)

- Afebril por al menos 24-48 hrs, con recuperación de la neutropenia sin evidencia de crecimiento en cultivos y sin un foco infeccioso documentado.
- Pacientes con infección documentada deben ser manejado de forma individual.

En nuestro hospital el mayor porcentaje de ingresos por neutropenia febril son pacientes de alto riesgo de infección bacteriana grave. Si bien lo ideal sería el apego a estas guías son guías Americanas donde la infraestructura de atención, cultura, educación, es diferente a la que podemos observar en nuestro país; incluso en pacientes de bajo riesgo no se cumplen en su totalidad, prolongando el uso antibiótico. No existe una recomendación donde se retire de manera temprana el antibiótico en pacientes de alto riesgo, sin embargo en un estudio previo se demuestra una seguridad de hasta el 95 %. Por lo que consideramos que es importante evaluar la seguridad y eficacia del retiro antibiótico en pacientes con fiebre y neutropenia de alto riesgo que cuenten con PCR para virus respiratorios positiva y descartando infección bacteriana por cultivos, podrá dar potencia para el retiro temprano y seguro de antibiótico en este grupo de pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones virales han sido identificadas hasta en un 57% de los casos de fiebre y neutropenia, el uso de manera empírica y temprano de antibióticos disminuye la mortalidad ante la sospecha de infecciones bacterianas, sin embargo estas solo se documentan hasta en un 12% por hemocultivos. Si bien las infecciones por virus respiratorios no son el 100% de las infecciones el descartar un agente bacteriano, y confirmar un agente viral por laboratorio ofrecerá mayor seguridad para el retiro temprano de antibiótico; evitando así el uso prolongado de antibióticos el cual genera resistencia a los antibióticos, mayor estancia hospitalaria o efectos adversos del tratamiento antibiótico; por lo que consideramos necesario valorar la seguridad de retiro antibiótico en pacientes con fiebre y neutropenia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es segura y eficaz la suspensión temprana de antibióticos en niños con cáncer y neutropenia febril, con PCR positiva para virus respiratorios, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN.

Dentro de nuestra institución, los pacientes oncológicos representan una carga asistencial importante, lo que representa una gran cantidad de recursos tanto humanos como económicos.

Las principales causas de ingresos de estos pacientes son cuadros de fiebre y neutropenia. Con base en algunos estudios podemos inferir que hasta un 57 % pueden ser asociadas a infecciones por virus respiratorios. Dentro de la literatura solo hay 1 estudio donde se valore el retiro temprano de antimicrobianos en pacientes con fiebre y neutropenia con infección por virus respiratorios.

Por lo que es importante evaluar la seguridad y eficacia del retiro temprano de antibióticos en este grupo de pacientes con fiebre y neutropenia con PCR para virus respiratorios positiva y cultivos negativos, lo cual puede generar disminución en días de estancia hospitalaria, complicaciones por uso de antibióticos, así como reducción de recursos.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

- 1) Evaluar la seguridad y eficacia del retiro temprano de antibióticos en pacientes oncológicos, con fiebre y neutropenia de alto riesgo para enfermedad bacteriana grave, con infección por virus respiratorios en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

OBJETIVOS ESPECÍFICO.

- 1) Describir la prevalencia de infecciones respiratoria superiores e inferiores por virus respiratorios en pacientes con fiebre y neutropenia en nuestro hospital.
- 2) Describir y comparar los días de estancia hospitalaria en pacientes con fiebre y neutropenia con infección por virus respiratorios.
- 3) Describir y comparar el desenlace de los pacientes con fiebre y neutropenia con infección por virus respiratorios.
- 4) Describir los efectos adversos del uso de antibióticos.

HIPÓTESIS.

En los sujetos con cáncer y neutropenia febril, hay una diferencia menor al 3% en la recrudescencia de la fiebre, complicaciones o muertes en los niños con infección de virus respiratorios, entre los sujetos a los que se les retira en forma temprana los antibióticos y los que los reciben en forma estándar.

MÉTODOS.

Diseño y población de estudio.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad.

Lugar donde se realizó el estudio: Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Universo de estudio: pacientes menores de 18 años, con diagnóstico oncológico de base, y que ingresaron por cuadro de fiebre y neutropenia.

Periodo de estudio: 2 años a partir de la aceptación por el comité de Investigación, Ética y Bioseguridad.

Criterios de Selección

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de cáncer.
2. Pacientes de 1 año a 17 años 11 meses de edad.
3. Paciente que ingresa con fiebre y neutropenia al servicio de urgencias de alto riesgo.
4. Pacientes con signos y síntomas de infección de vías respiratorias o sin foco infeccioso.
5. Pacientes con PCT ≤ 0.5 ng/dl (Día 2 o 3).
6. Pacientes que tengan detección de virus respiratorios por PCR, con al menos 24 horas sin fiebre y además de hemocultivos y urocultivos negativos a las 72 hrs.
7. Pacientes que acepten ingresar al estudio.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con otitis media aguda.
2. Participantes en otro ensayo clínico.
3. Paciente con hemocultivos positivos antes de las 72 hrs.
4. Pacientes con datos de inestabilidad ventilatoria o hemodinámica (Ventilación mecánica, inicio de aminas).
5. Pacientes con mala evolución (persistencia de fiebre o inestabilidad hemodinámica).

6. Pacientes con foco infeccioso de otro origen que no sea respiratorio (abdominal, de tejidos blandos, celulitis, candidiasis orofaríngea, etc)
7. Pacientes con nuevo foco documentado durante su estancia.

Estimación del tamaño de la muestra.

Se estimó el tamaño de la muestra para un estudio de no inferioridad, considerando los resultados del estudio de Santolaya. La variable de resultado utilizada fue el porcentaje de episodios con resolución sin recrudescencia de fiebre o reinicio de tratamiento antibiótico. Dentro de su estudio se consideró una diferencia máxima de respuesta al tratamiento del 10%; sin embargo con base a sus resultados se encontró una diferencia del 2%; al no haber un valor establecido en este caso consideramos una diferencia de respuesta máxima de un 3%, y con los mismos valores para poder α y β . (5)

Utilizando los siguientes supuestos:

- Alfa 0.05,
- Beta 90%,
- Límite de no inferioridad 3%
- Desenlace evaluado: No recrudescencia de fiebre.
- Desenlace en el tratamiento estándar 97%
- Desenlace en el grupo experimental del 95%,

Formula:
$$n = \frac{(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2 \times [P_{est}(1-P_{est}) + P_{exp}(1-P_{exp})]}{(P_{est} - P_{exp} - \gamma)^2}$$

P_{est} = probabilidad de evento con tratamiento estándar

P_{exp} = probabilidad de evento con tratamiento experimental.

Se obtuvo por grupo una $n = 101$ sujetos, calculando un 10% de pérdidas; con un total de $n = 112$. Con un total de sujetos de $n = 224$.

Procedimiento general del estudio.

A todos los niños con diagnóstico de neutropenia febril de alto riesgo fueron objeto de tamizaje para virus respiratorios. Se recabaron las siguientes variables basales con una hoja de recolección (Anexo I): edad, género, tipo de cáncer, tipo y fecha de última quimioterapia, uso de estimulantes de formadores de colonias de granulocitos, uso de antibióticos profilácticos, uso de catéter puerto, fiebre previa a la admisión, signos vitales de ingreso, síntomas y signos respiratorios, biometría hemática con recuento de neutrófilos totales, hemocultivos periféricos, examen de orina, urocultivo, PCR y PCR para virus respiratorios. La biometría, cultivos de sangre, orina, PCR y PCR de virus respiratorios son parte de la atención habitual de todos los niños con neutropenia y fiebre y que cumpla los criterios de ingreso.

Después de la evaluación inicial se inició tratamiento antibiótico, como parte del manejo de fiebre y neutropenia, todos los pacientes fueron hospitalizados y recibieron tratamiento con cefepima más amikacina.

Entre las 48-72 hrs de hospitalización, a los niños que estén afebriles, con cultivos negativos se les tomó determinación de Procalcitonina y biometría hemática, para evaluar todos los criterios de selección.

A los sujetos que cumplieron los criterios de selección los médicos encargados del protocolo invitaron a participar al paciente y/o a los padres o personas legalmente responsables de ellos, se les explicó el protocolo de investigación, se les leyó la carta de consentimiento informado, aclarando todas sus dudas; e informando al grupo al que fueron asignados y fueron los responsables de la firma del consentimiento informado.

A los que aceptaron participar en el estudio, fueron aleatorizados; mediante una tabla de números aleatorios. Se indicaron sobres cerrados como: grupo de tratamiento antibiótico estándar y grupo de retiro temprano de antibióticos. Fueron abiertos por los médicos tratantes para asignar a los pacientes en 2 grupos de intervención, como:

- **Grupo 1. Tratamiento antibiótico estándar.** La duración del tratamiento antibiótico quedó a cargo de los médicos tratantes de oncología o infectología, como investigadores se vigiló que se cumpliera el tiempo mínimo según las guías de fiebre y neutropenia.

- **Grupo 2. Retiro temprano de antibióticos:** Pacientes a los cuales se suspendió tratamiento a las 72 horas, con cultivos negativos, y con al menos 24 horas sin fiebre independientemente de la cuenta de neutrófilos.

El seguimiento de los pacientes se hizo diario en ambos grupos; tomando registro el día 3, 6, y día 10; en caso de presentar alguna complicación durante el estudio se tomó registro de lo ocurrido. Se solicitó al menos una biometría de control a las 72 horas solo para documentar recuperación medular, y en caso de no presentar recuperación medular se valoró la toma de una nueva biometría en el día 6. La decisión de egreso o permanencia hospitalaria quedó a cargo de los médicos tratantes ya que como sabemos este grupo de pacientes ocupan gran carga asistencial. Sin embargo se les dio seguimiento como parte de la investigación a pesar de que sean egresados. Citando a consulta para valoración en los días previamente establecidos (6 y 10). En caso de que el paciente no haya acudido a valoración se hicieron llamadas telefónicas para conocer su estado de salud.

En el grupo de tratamiento estándar; los pacientes que reiniciaron con fiebre, o deterioro clínico, o se documentó un nuevo foco bacteriano y que requirió progresión del tratamiento antibiótico se les dio seguimiento hasta el desenlace del evento.

En el grupo de suspensión antibiótica, se reinició tratamiento antibiótico en caso de: inicio de fiebre o datos de infección bacteriana; con seguimiento hasta el desenlace del evento.

Los desenlaces a evaluar fueron, días de fiebre, días de estancia hospitalaria, número de infecciones respiratorias demostradas, reinicio de fiebre, reinicio de antibioticoterapia, ingreso a terapia intensiva y muerte. (Fig. 1)

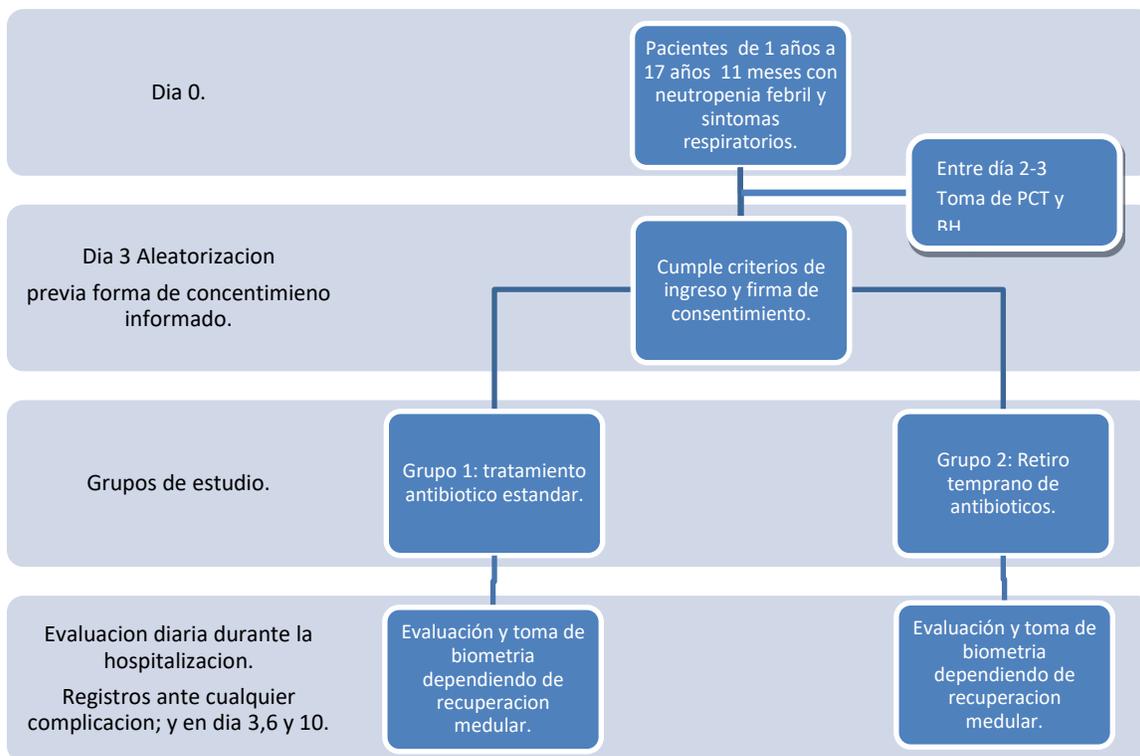


Fig 1.Procedimiento general.

Se realizo análisis de los datos al tener el 50% del tamaño de la muestra, en caso que los resultados muestren que hay más fallas al tratamiento en el grupo experimental se considerará la suspensión del estudio.

Descripción de variables.

La variable dependiente: respuesta clínica, días de estancia hospitalaria, días de tratamiento antibiótico, desarrollo de infección bacteriana, sepsis, infección bacteriana, sepsis, reinicio de antibioticoterapia, ingreso a terapia intensiva y muerte.

La variable independiente: Riesgo para infección bacteriana, tipo de cáncer, quimioterapia, edad.

| VARIABLE | DEFINICION CONCEPTUAL | DEFINICION OPERACIONAL | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICION |
|----------|--------------------------------------|---------------------------|------------------|--------------------|
| Edad. | Tiempo transcurrido desde nacimiento | Tiempo transcurrido desde | Cuantitativa. | Años. |

| | | | | |
|-----------------------|--|--|----------------------|---|
| | hasta el momento de la valoración. | el nacimiento al ingreso. | | |
| Sexo. | Variable biológica que divide a los seres humanos en mujer u hombre. | Características fenotípicas en sujetos clasificando en femenino y masculino. | Cualitativa nominal. | Masculino o femenino. |
| Diagnóstico de base. | Acto de conocer la naturaleza de la enfermedad mediante observación de signos y síntomas. | Causa de neoplasia que amerita inicio quimioterapia. | Cualitativa. | Diagnostico oncológico. |
| Quimioterapia previa. | Cualquier medicamento empleado en tratamiento de enfermedades neoplasias para impedir progreso de células neoplasicas. | Quimioterapia empleada previa al ingreso para tratamiento antineoplásico. | Cualitativa | 1= alquilantes 2= antimetabolitos 3= antraciclinas 4= Inhibidores topoisomerasa 5= Inhibidores de mitosis 6= L-asparginasa 7= Tretinoina 8= Dexametasona 9= combinaciones. |
| Neutrófilos totales | Células PMN principales células fagociticas en sangre periférica. | Numero de neutrófilos en biometría hemática al | Cualitativa | 1= Neutropenia menos de 500. 2= Neutropenia profunda menos de 100 |

| | | | | |
|--|---|--|--------------|---|
| | | ingreso menor de 500. | | |
| Infección de vías respiratorias bajas. | Enfermedades infecciosas que afectan aparato respiratorio hasta antes de la glotis. | Enfermedad que afecta el aparato respiratorio hasta antes de la epiglotis reportado en expediente caracterizado por síntomas como: tos, rinorrea, otalgia, odinofagia, disfonía, fiebre. | Cualitativa | 1= faringitis 2= Sinusitis 3=Otitis 4= Rinofaringitis 5= parotiditis. 6= Epiglotitis 7= Croup. |
| Detección de virus respiratorios | Método de detección de antígenos virales en hisopados nasofaríngeos. | Resultado otorgado en laboratorios para detección de antígenos virales en hisopados nasofaríngeos | Cualitativo | 1= Rinovirus 2= Influenza H1N1 3= Influenza H3N2 4= Parainfluenza 5= Metaneumovirus 6= Coronavirus 7= Bocavirus 8= Adenovirus 9= Virus sincitial respiratorio A 10= Virus sincitial respiratorio B |
| Eficacia | Capacidad de alcanzar el efecto esperado o que se desea tras la | Resultado del retiro temprano de antibiótico y el no | Cuantitativa | Si/no |

| | | | | |
|--|---|---|--------------|---|
| | realización de una acción. | desarrollar complicaciones. | | |
| Seguridad. | Propiedad donde algo no se registran peligros daños ni riesgos. | Recrudescencia de fiebre, reinicio de antibioticoterapia, ingreso a terapia intensiva, muerte. | Cuantitativa | Si/no. |
| Fiebre | Aumento de la temperatura por encima del valor normal, acompañado de aumento en el ritmo cardiaco y respiratorio. | Aumento de la temperatura mayor de 38 grados. | Cuantitativa | Si/no |
| Muerte. | Fin de la vida | Paciente que presenta paro cardiorespiratorio, con ausencia de pulsos posterior a la reanimación avanzada. | Cuantitativa | Vivo/Muerto |
| Infecciones de vías respiratoria bajas | Enfermedades infecciosas que afectan aparato respiratorio por debajo de la glotis. | Enfermedades infecciosas que afectan aparato respiratorio por debajo de la glotis reportado en el expediente. Con síntomas respiratorios, como dificultad respiratoria, | Cualitativa. | 1= Traqueitis 2= Bronquiolitis 3= Neumonía. |

| | | | | |
|---------------------------------|--|--|--------------|---|
| | | polipnea, desaturacion de oxigeno. | | |
| Complicaciones | Problema médico que se presenta durante una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento. | Complicaciones que puede desarrollar secundario a su enfermedad de base o por cuadro respiratorio. | Cualitativa | 1= Neumonía 2= Colitis neutropenica. 3= Crisis convulsivas. 4= Fiebre persistente. 5= Actividad de la enfermedad 6= Otros. |
| Días de estancia Hospitalaria | Número de días transcurridos desde ingreso hasta el regreso a domicilio | Número de días transcurridos desde ingreso a su egreso a domicilio | Cuantitativa | Días |
| Riesgo de infección bacteriana. | Presencia de: 1) recaída de la leucemia,2) quimioterapia dentro de los 7 días, 3) PCR mayor o igual 9mg/L, 4) hipotensión, 5) plaquetas menos de 50g/dl. | Bajo riesgo: 0 factores o solo plaquetas bajas o solo quimioterapia menor de 7 días. Alto riesgo: más de 1. | Cualitativa | Escala nominal Si/No. |
| Sepsis. | Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica e infección sospechada o provada. | Foco infecciosos, mas 2 de los siguientes: 1) Temperatura mayor de 38.5 o menor de 36 °C, 2) Taquicardia mas e | Cualitativa | Escala nominal Si/No. |

| | | | | |
|----------------------------------|--|---|--------------|-----------------------|
| | | 2 SD para la edad mayor de media hora 3) Polipnea mayor de 2 SD para la edad 4) Leucocitosis elevada o disminuida para la edad o más de 10% de neutrófilos. | | |
| Días de tratamiento antibiótico. | Número de días transcurridos desde inicio de antibiótico hasta su retiro. | Número de días transcurridos desde inicio de antibiótico hasta su retiro. | Cuantitativa | Días |
| Infección bacteriana. | Crecimiento bacteriano en dos hemocultivos periféricos o central y periférico. | Crecimiento bacteriano en dos hemocultivos, urocultivo, aspirado bronquial, o foco infeccioso no respiratorio como colitis neutropénica, celulitis, infección de vías urinarias, etc. | Cualitativa | Escala nominal Si/No. |
| Reinicio de antibiótico. | Antibiótico: sustancia química que elimina o impide el crecimiento de | Necesidad de iniciar antibiótico por presencia de fiebre, respuesta inflamatoria | Cualitativa | Escala Nominal Si/No. |

| | | | | |
|---------------------------------|--|--|---------------------|--|
| | cieros microorganismos. | sistémica, o deterioro hemodinámico. | | |
| Respuesta clínica. | Respuesta a tratamiento médico, farmacológico, o quirúrgico. | Respuesta clínica del paciente con (72 horas afebril, cultivos negativos, , sin signos de infección agregados al menos 5 días posterior a la aleatorización) | Cualitativa | 1= Mejoría 2= falla |
| Ingreso a UTIP | Unidad de terapia intensiva pediátricas destinada a atender a todo paciente con enfermedad que ponga en peligro su vida y posibilidad de resolverse. | Necesidad de cuidados intensivos en terapia medica | Cualitativa nominal | 0= No 1 = Si |
| Efecto adverso de medicamentos. | Respuesta a un fármaco que es nociva y no intencionada. | Efectos de los medicamentos relacionados a antibióticos. | Cualitativa | 1= Diarrea 2= Dolor abdominal 3= Rash 4= Otros. |

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los resultados fueron expresados con medidas de tendencia central y de dispersión, La comparación de las variables cuantitativas continuas se realizó con la prueba de T de Student o Kolmogorov-Smirnov de acuerdo a la distribución de la variable, la comparación de las variables dicotómicas se realizó con la prueba de Xi cuadrada o prueba exacta de Fisher como se considere más apropiado. Se calcularon razón de momios (OR) con IC95%, se realizó un análisis de supervivencia por el método de Kaplan Mayer.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

De acuerdo a la Declaración de Helsinki y al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, en su Título segundo, Capítulo I, artículo 17, éste estudio se considera con riesgo mayor que el mínimo dado a que corresponde a una investigación que emplea métodos aleatorios de modificación a esquemas terapéuticos. Será realizado en población considerada como vulnerable al incluir pacientes pediátricos. Los procedimientos propuestos, se apegan a las normas éticas, al Reglamento de Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Todos los pacientes con diagnóstico de fiebre y neutropenia tienen la oportunidad de ingresar al protocolo si cumplen los criterios de selección. Se solicitó carta de consentimiento informado a los padres al ingreso al protocolo de investigación y asentimiento informado a los niños mayores de 8 años (ver Anexo 2 y 3). El proceso de consentimiento informado fue realizado por médicos responsables de la investigación. Los pacientes no recibieron beneficios económicos al ingresar al estudio. El posible beneficio de los participantes es demostrar que podemos reducir estancias hospitalarias, riesgo de adquirir infecciones nosocomiales, así como efectos adversos de antibióticos; sin embargo, esto no puede garantizarse, ya que muchos factores influyen en la evolución. Considerando lo anterior, es balance riesgo/beneficio se inclina hacia el beneficio.

En caso de presentarse alguna complicación durante el estudio se reevalúa y se continuó con el manejo según protocolos de fiebre y neutropenia según sea el caso. La participación en este estudio fue completamente voluntaria. Si los padres decidían que su hijo (a) no participe o si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, pudieron abandonar el estudio sin que se vea afectada su atención médica.

La información recabada en este estudio fue totalmente confidencial y fue resguardada por el investigador responsable en un archivero bajo llave destinado exclusivamente para tal fin. Los resultados fueron publicados, no se dio información que pudiera revelar la identidad del paciente.

RESULTADOS.

El estudio fue aprobado por los comités de Ética e Investigación el 22 de Enero de 2018 (Anexo 4), iniciando el tamizaje a partir de Marzo de 2018, como se menciono previamente es un ensayo clínico a dos años; por lo que este reporte preliminar arroja resultados muy limitados; ya que el tiempo de estudio es corto; reportamos hasta el momento solo pacientes tamizados.

Se inicio el tamizaje del 1 de marzo de 2018 hasta el 25 de junio de 2018 con un total de 22 pacientes, de los 22 pacientes tamizados, se excluyeron 20 pacientes, incluyendo para la aleatorización a 2 pacientes ingresados al grupo B “retiro temprano de antibióticos”. (Fig. 2)

Durante el periodo de tamizaje, de los 84 episodios de fiebre y neutropenia, solo se tamizaron 22; esto asociado a una condición que los excluyera desde el tamizaje como; otitis media, choque séptico, foco infeccioso evidente, etc. De los 22 pacientes tamizados, el 50 % (n=11) tenían infección viral documentada, y un 40.9% (n=9) no tenían un patógeno identificado. De los 11 pacientes con panel viral positivo, el 18.1% (n=2) se excluyeron por no cumplir al menos 24 horas afebril, el 18.1% (n=2) por resultado de PCR para virus respiratorios después del día 3, y el 9% (n=1) no completo el tamizaje, el 27.2% (n=3) se eliminaron por contar con resultado de PCT positivo. Hasta el momento solo 3 pacientes cumplieron los criterios de ingreso, uno de ellos no acepto ingresar al estudio, dejando a 2 pacientes hasta el momento para la aleatorización, estos incluidos en el Grupo B de retiro temprano de antibióticos. (Fig. 3)

Los dos pacientes ingresados al Grupo B “retiro temprano de antibióticos”, se les dio seguimiento a los 10 días sin recrudescencia de la fiebre o complicaciones; sin embargo aun es limitado dar un reporte parcial con estos datos.

Dentro de los datos demográficos del total de los pacientes tamizados, encontramos una edad media de 7 años, con predominio del sexo femenino 68.1 % (n=15). (Tabla 2) El diagnostico hematooncológico de base que predominó 31.8% (n=7) fue leucemia linfoblástica aguda, seguida de rabdomiosarcoma y Sarcoma de Ewing 13.6 (n=3) para ambos diagnósticos. (Fig. 4) La media para el ultimo día de quimioterapia fue de 8.5 días. De los 22 pacientes 50% (n=11) presentabas síntomas respiratorios a su ingreso. Dentro de los diagnósticos infeccioso realizados, 40.9% (n=9) presentaron cuadro de rinofaringitis,

el 9% (n=2) presentaron cuadro de neumonía y el otro 50 % (n=11) sin foco infeccioso. (Fig.5)

Dentro del análisis de laboratorio encontramos una media de leucocitos de 750, con una media para neutrófilos totales de 32 y una media para 53,000 plaquetas así como 9.3 para hemoglobina. (Tabla 2).

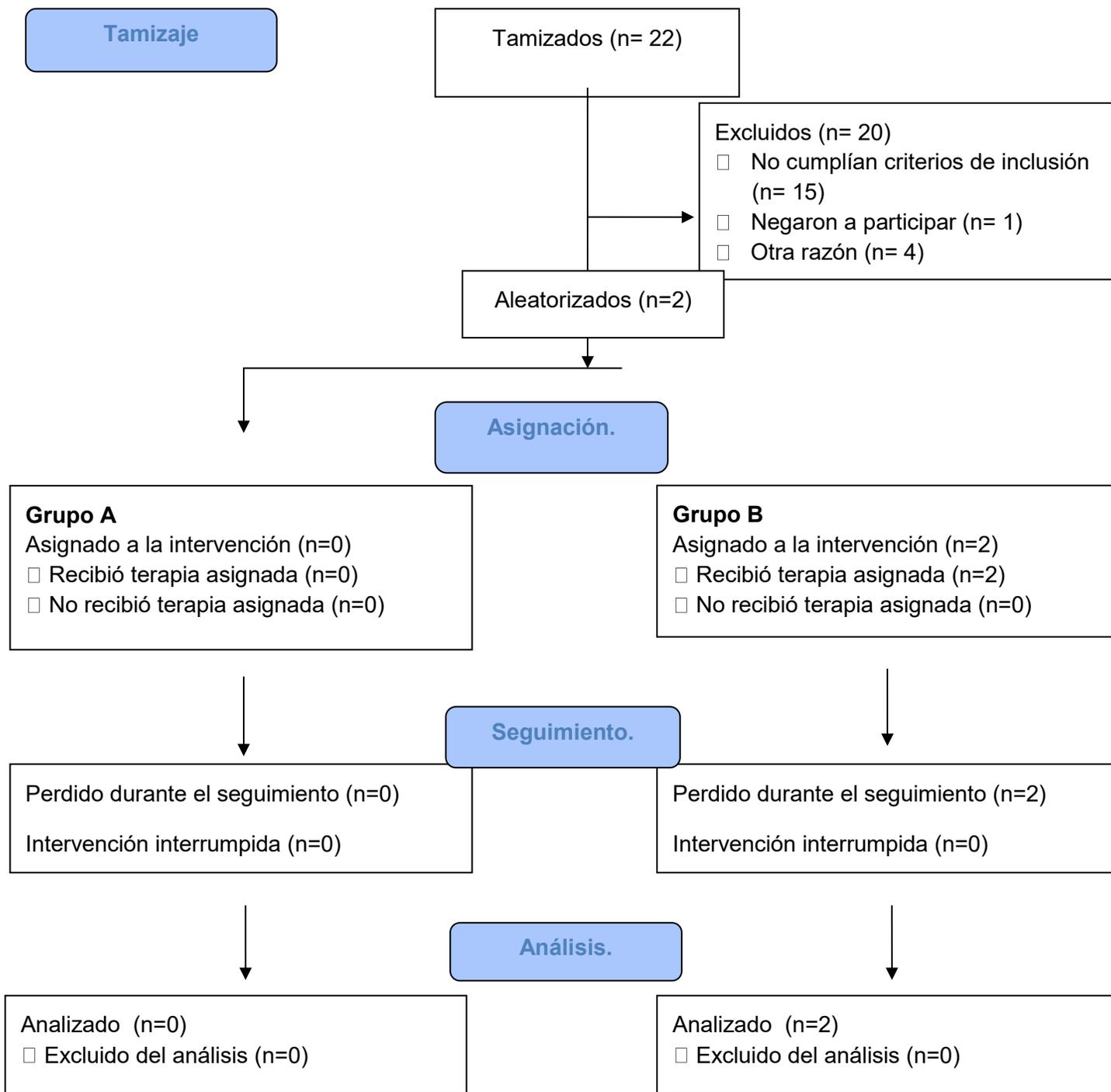


Fig. 2 Algoritmo de Tamizaje según guías CONSORT 2010.

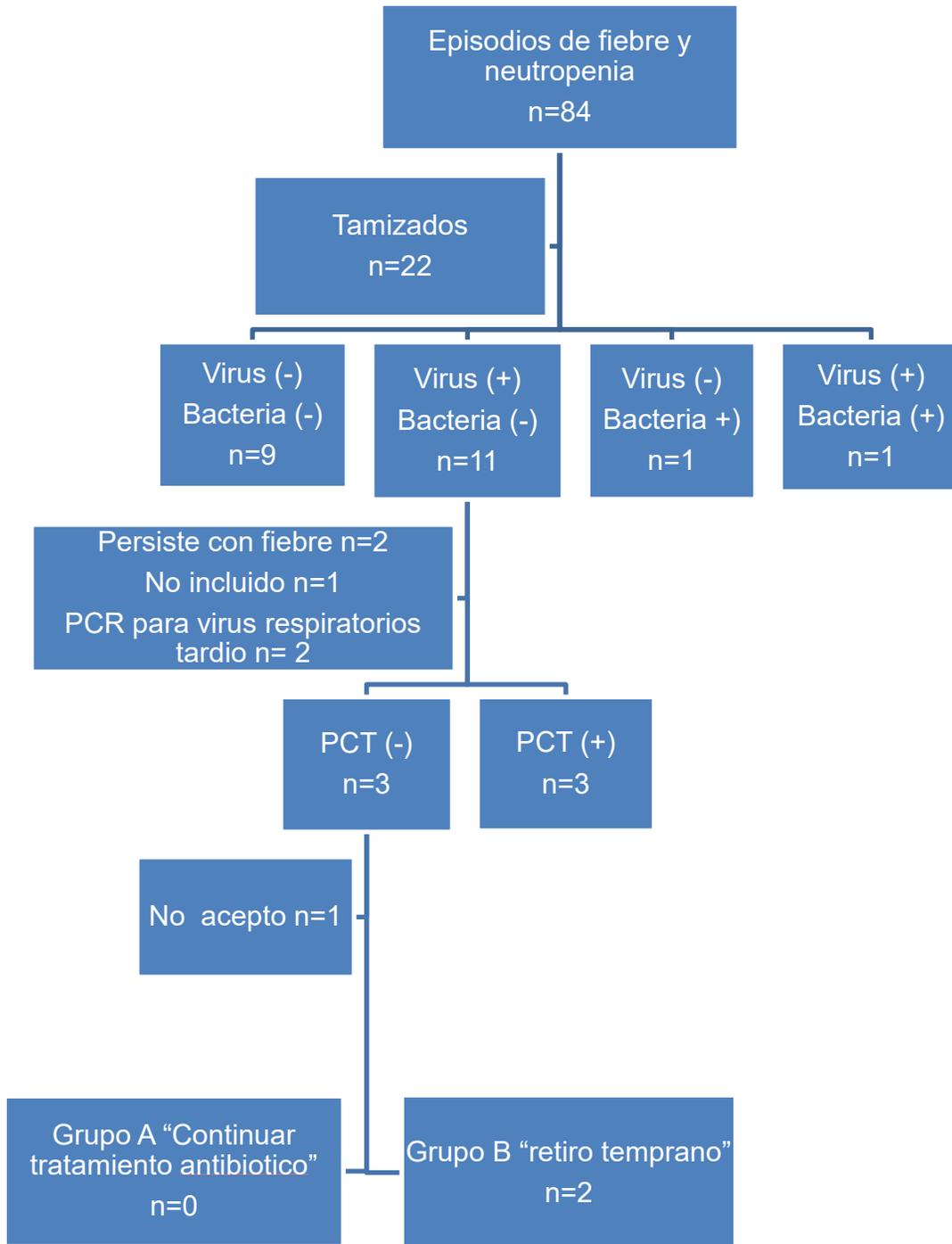


Fig. 3 Esquema de tamizaje de pacientes con resultados de PCR para virus respiratorios y PTC.

| Datos demográficos. | Resultado n=22 |
|---|-----------------------|
| Edad, mediana (SD) | 7(4.1) |
| Masculino, n (%) | 7 (31.8) |
| Femenino, n (%) | 15(68.1) |
| Diagnostico de base, n (%) | |
| LLA | 7 (31.8) |
| Rabdomiosarcoma | 3(13.6) |
| Sarcoma de Ewing | 3(13.6) |
| Otros | 9(40.9) |
| Días de ultima quimioterapia, mediana (SD) | 8.5 (7.3) |
| Síntomas respiratorios, n (%) | 11 (50) |
| Diagnostico infeccioso, n (%) | |
| Rinofaringitis. | 9 (40.9) |
| Neumonía. | 2 (9.09) |
| Sin foco. | 11(50) |
| Leucocitos, mediana (SD) | 750 (587) |
| Neutrófilos totales, mediana (SD) | 32 (91) |
| Plaquetas, mediana (SD) | 53,500 (82,258) |
| Hemoglobina, mediana (SD) | 9.3 (2) |
| Total de PCR para virus respiratorios. | |
| Rinovirus HRV | 5(22.7) |
| Influenza A H3N2 | 2(9) |
| Otros | 5(22.7) |
| Negativos | 10(45.4) |

Tabla 2. Resultados demográficos.

Dentro del total de paneles virales tomados 45.4% (n=10) fueron negativos; el resto fueron positivos, el virus predominante es rinovirus 42% (n=5), seguido de Influenza H3N2 17% (n=2). (Fig. 6).

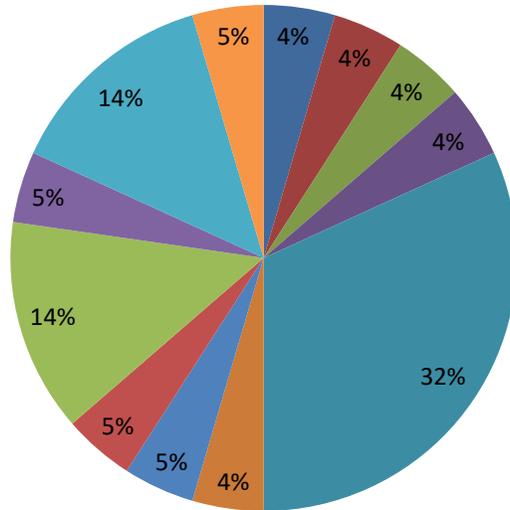
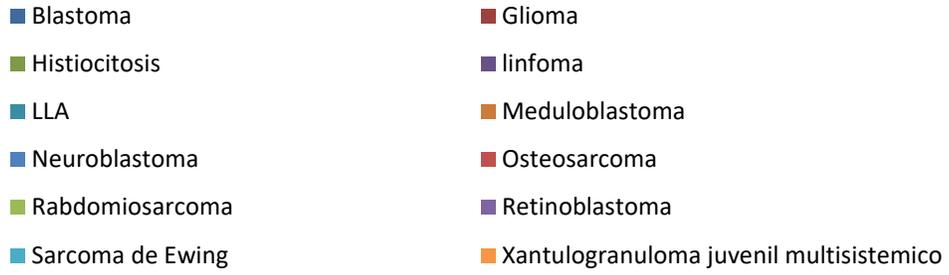


Fig 4. Diagnóstico Oncológico de base.

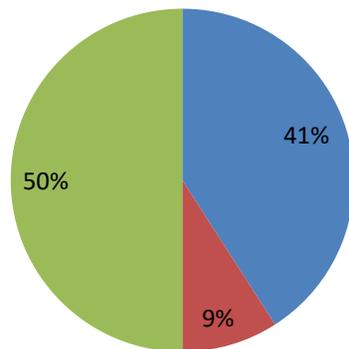


Fig.5 Diagnóstico Infeccioso.

■ Bocavirus ■ Coronavirus T229 ■ Influenza A H3N2 ■ Influenza B
■ Parainfluenza PIV1 ■ Rinovirus HRV ■ VSR B

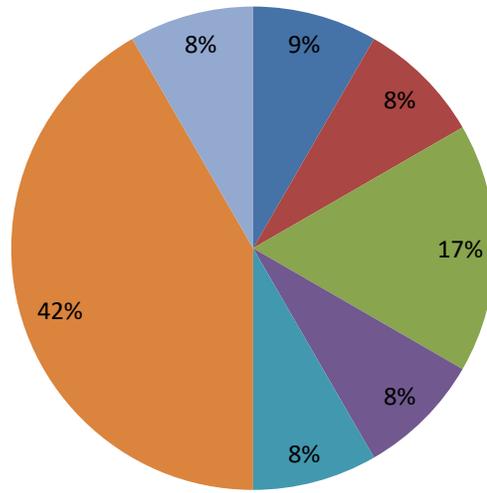


Fig. 6 Virus Respiratorios identificados.

DISCUSIÓN.

El estudio fue planeado a dos años hasta el momento solo han transcurrido 4 meses desde el inicio por lo que los resultados son limitados; por consiguiente un análisis sería prematuro. De los pacientes tamizados con diagnóstico de fiebre y neutropenia encontramos que hasta en un 54.5% los virus respiratorios pueden estar implicados algo similar a lo encontrado en nuestra revisión bibliográfica.

Los dos pacientes ingresados hasta el momento correspondientes al Grupo B “retiro temprano de antibióticos” no presentaron complicaciones hasta los 10 días del seguimiento, sin embargo se necesita completar la muestra estimada de 224 pacientes o al menos el 50 % para un resultado parcial significativo.

Durante el estudio se han encontrado limitantes, la primera de ellas es la problemática económica por la que cursa el hospital, se han limitado las tomas de PCR para virus respiratorios con respecto a años previos, lo que por consiguiente limita el tamizaje de pacientes; este protocolo se encuentra ya aprobado por recursos de Fondos Federales con lo cual será un apoyo económico para ampliar el tamizaje de pacientes una vez que este apoyo sea proporcionado.

Un segundo problema es el no poder tamizar los 7 días de la semana, desafortunadamente estudios como la PCT o PCR para virus respiratorios dentro de nuestra unidad solo se realizan de lunes a viernes por lo que; pacientes que ingresan en jueves, viernes y sábado no se tamizan limitando la cantidad de pacientes.

El proyecto ya fue presentado a Conacyt actualmente en segunda fase de evaluación, en espera de obtener más recursos para optimizar el estudio y de ser aceptado incluso valorar extender el estudio haciéndolo multicéntrico.

Por el momento, las limitantes hacen que el estudio se desarrolle lentamente sin embargo se están buscando estrategias para optimizar el tamizaje e ingreso de pacientes; ya que el resultado de este ensayo clínico es de suma importancia y nos dará información valiosa para poder optimizar la atención de estos pacientes.

CONCLUSIÓN.

No se puede llegar a una conclusión a cuatro meses de haber iniciado el estudio, se han encontrado limitantes en estos momentos que deberán ser corregidas para optimizar el estudio.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Es un estudio donde la intervención no es doble ciego. Además la problemática económica así como los días de muestreos de PCR para virus respiratorios y PCT, han limitado el tamizaje; limitando la población para tamizaje.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

| Fecha de inicio: Septiembre 2017 | TRIMESTRE | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| | Jul.- Sep. | Oct- Dic. | Ene- Mar. | Abr- Jun. | Jul.- Sep. | Oct- Dic. | Ene- Mar. | Abr- Jun. | Jul.- Sep. | Oct- Dic. | Ene- Mar. | Abr- Jun. | Jul.- Sep. | Oct- Dic. |
| | 2017 | | 2018 | | | | 2019 | | | | 2020 | | | |
| ACTIVIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| Búsqueda bibliográfica. | X | | | | | | | | | | | | | |
| Redacción del estudio. | X | | | | | | | | | | | | | |
| Obtención de insumos | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | | | |
| Aprobación por comités de Ética e Investigación. | | X | X | | | | | | | | | | | |
| Inclusión de pacientes | | | | X | X | X | X | X | X | X | x | X | | |
| Realización de estudios | | | | X | X | X | X | X | X | X | x | X | | |
| Análisis de los estudios | | | | | | | | | | | | | X | |
| Presentación de resultados | | | | | | | | | | | | | X | |
| Elaboración de manuscritos | | | | | | | | | | | | | X | |
| Publicación | | | | | | | | | | | | | X | X |

BIBLIOGRAFÍA.

1. Salud. CN para la S de la I y AS de. Comportamiento Epidemiológico del Cáncer en menores de 18 años. México 2008-2014. México; 2015.
2. Torres JP, Labraña Y, Ibañez C, Kasaneva P, Farfán MJ, De la Maza V, et al. Frequency and Clinical Outcome of Respiratory Viral Infections and Mixed Viral-bacterial Infections in Children With Cancer, Fever and Neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(9):889–93.
3. Lindblom A, Bhadri V, Söderhäll S, Öhrmalm L, Wong M, Norbeck O, et al. Respiratory viruses, a common microbiological finding in neutropenic children with fever. *J Clin Virol*. 2010;47(3):234–7.
4. Wong-Chew RM, Espinoza MA, Taboada B, Aponte FE, Arias-Ortiz MA, Monge-Martínez J, et al. Prevalence of respiratory virus in symptomatic children in private physician office settings in five communities of the state of Veracruz, Mexico. *BMC Res Notes* [Internet]. 2015;8(1):261.
5. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuña M, Avilés CL, Salgado C, Tordecilla J, et al. Efficacy and safety of withholding antimicrobial treatment in children with cancer, fever and neutropenia, with a demonstrated viral respiratory infection: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2017;23(3):173–8.
6. Hicks KL, Chemaly RF, Kontoyiannis DP. Common community respiratory viruses in patients with cancer: More than just “common colds.” *Cancer*. 2003; 97 (10):2576–87.
7. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(4).
8. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. 2017;35 (18).
9. Gómez MF, Rodríguez Y, Dorantes E, Moreno S. Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de. 2013; 12 (3):150–5.
10. Van Woensel JBM, van Aalderen WMC, Kimpen JLL. Viral lower respiratory tract infection in infants and young children. 2003;327(7405):36–40.
11. Hakim H, Dallas R, Zhou Y, Pei D, Cheng C. Acute Respiratory Infections in Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia. 2016.

12. Koskenvuo M, Möttönen M, Rahiala J, Saarinen-Pihkala UM, Riikonen P, Waris M, et al. Respiratory Viral Infections in Children With Leukemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(11):974–80.
13. Söderman M, Rhedin S, Tolfvenstam T, Rotzén-östlund M. Frequent Respiratory Viral Infections in Children with Febrile Neutropenia - A Prospective Follow-Up Study. 2016;1–13.
14. Benites ECA, Cabrini DP, Silva ACB, Silva JC, Catalan DT, Berezin EN, et al. Acute respiratory viral infections in pediatric cancer patients undergoing chemotherapy. 2014; 90 (4):370–6.
15. Täger F M, Zolezzi R P, Folatre B I, Navarrete C M, Rojas P J. Infecciones por virus respiratorios en niños con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril: Estudio prospectivo. *Rev Chil infectología*. 2006; 23 (2):118–23.
16. Xiao L, Dao Feng W, Yi Fang WFY, Shu L, Ning L. Initial procalcitonin level predicts infection and its outcome in patients with non-Hodkin lymphoma with febril neutropenia. *Leukemia and Lymphoma*. 2015; 56 (1): 85-91.
17. Chung-Wei W, Jiunn-Yih Wu, Chun-Kuei C, Shianu-Ling H, Shou-Chien H, Meng-tse G, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febril neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2015.
18. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Manejo del paciente oncológico con evento de neutropenia y fiebre posterior a quimioterapia. 2015.

ANEXOS.

Anexo I (Hoja de recolección de datos)

| HOJA DE RECOLECCION DE DATOS | | | | | | | |
|---|--------|-----|-----|-----------|-----|------|------|
| Hospital infantil de México "Federico Gómez" | | | | | | | |
| Estudio: Seguridad y eficacia de la suspensión temprana de antibióticos en niños con cáncer y neutropenia febril, con infección documentada por virus respiratorios | | | | | | | |
| Nombre: | | | | Registro: | | | |
| Edad: | | | | Sexo: | | | |
| Diagnostico oncológico de base: | | | | | | | |
| Antibióticos profilácticos: | | No | | Si/Cuales | | | |
| Portador de catéter: | | No | | Si/Cuales | | | |
| Fecha de quimioterapia previa al ingreso _ / _ / _ _ _ _ | | | | | | | |
| Fármacos utilizados: | | | | | | | |
| Fiebre documentada previa a la admisión | | No | | Si/Cuanto | | | |
| Síntomas y signos respiratorios: | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| Día de evaluación | Fecha. | FC | FR | Temp | T/A | SpO2 | |
| Ingreso | | | | | | | |
| 72horas | | | | | | | |
| 6 días | | | | | | | |
| 10 días/o antes del egreso | | | | | | | |
| Días de evaluación/Bh | Hb | Hto | Leu | Neu | NT | Linf | Plaq |
| Ingreso | | | | | | | |
| 72hrs | | | | | | | |
| 6 días | | | | | | | |
| 10 días/o egreso | | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|-------------|--|-----------------|--|--|--|
| Signos y síntomas | | | | | | |
| 72 horas | | | | | | |
| 6 días | | | | | | |
| 10 días | | | | | | |
| Grupo de estudio: | Antibiótico | | Retiro Temprano | | | |
| Días de fiebre | | | | | | |
| Días de estancia | | | | | | |
| Reinicio de antibioticoterapia | | | | | | |
| Ingreso a Terapia intensiva | | | | | | |
| Muerte | | | | | | |
| Familiar: | Teléfono: | | | | | |
| Numero de consentimiento informado. | | | | | | |
| HOJA DE RECOLECCION DE DATOS | | | | | | |
| Hospital infantil de México "Federico Gómez" | | | | | | |
| Estudio: Seguridad y eficacia de la suspensión temprana de antibióticos en niños con cáncer y neutropenia febril, con infección documentada por virus respiratorios | | | | | | |
| Registro de eventualidades: | | | | | | |
| 72hrs | | | | | | |
| 4 días | | | | | | |
| 5 días | | | | | | |
| 6días | | | | | | |
| 8 días | | | | | | |
| 9 días | | | | | | |
| 10 días | | | | | | |
| Egreso o más. | | | | | | |
| Efectos adversos de medicamentos: | | | | | | |
| Familiar: | Teléfono: | | | | | |
| Numero de consentimiento informado. | | | | | | |

Anexo 2 (Hoja de consentimiento informado)

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



1.- Nombre del estudio.

Seguridad y eficacia de la suspensión temprana de antibióticos en niños con cáncer y neutropenia febril, con infección documentada por virus respiratorios.

Número de registro: _____

2.- Institución en la cual se realizará. Hospital Infantil de México Federico Gómez.

I.-Propósito del estudio. Estamos invitando a su hijo a participar en un estudio de investigación, ya que su hijo tiene cáncer y se interno por fiebre y defensas bajas (neutropenia) donde se ha documentado una infección por virus respiratorio y no se ha detectado una infección por bacterias. El propósito es valorar la seguridad del retiro antibiótico temprano en el día 3 de hospitalización (“hoy”); como usted sabe habitualmente estos pacientes por sus defensas bajas (neutropenia) continúan recibiendo antibiótico durante 7 aproximadamente. En estudios previos se ha observado que los virus respiratorios ocupan hasta un 57% de las infecciones con fiebre y defensas bajas (neutropenia). Este grupo de pacientes la mayoría no necesitan tratamiento antibiótico por que la infección se autolimita. Un estudio previo sugiere que suspender los antibióticos al tercer día de hospitalizado el niño es seguro, siempre y cuando ya no tenga fiebre y no se haya detectado ninguna bacteria en su sangre y orina.

II.-Procedimientos. Si usted acepta que su hijo(a) participe ocurrirá lo siguiente:

Además de todas las medidas establecidas para lograr su mejoría, su hijo (a) será colocado en uno de dos grupos de tratamiento:

La colocación en los grupos será a la suerte, como si lanzáramos una moneda al aire y le pudiera tocar águila o sol; así, en este estudio le pudiera tocar grupo 1 o grupo 2.

- **Grupo 1.** Tratamiento antibiótico estándar: se le dará tratamiento antibiótico como se indica en todas las guías internacionales, y se suspenderá el tratamiento por parte del medico infectólogo u oncólogo a su cargo.

- **Grupo 2.** Suspensión temprana de antibióticos; en este grupo se suspenderá los antibióticos a las 72hrs siempre y cuando se tenga una prueba positiva para virus, que no tenga alguna bacteria en su sangre u orina, y que no presente fiebre al menos 24 hrs previas.

Se le informara al grupo que fueron asignados. Daremos seguimiento a ambos grupos diario por los investigadores y por un infectólogo; vigilando la evolución de su hijo, para conocer el estado de defensas (neutrófilos) de su hijo. Se te propone la toma de una muestra de sangre el día que ingresa al estudio, y entre el día 2 o 3 para valorar el estado de sus defensas y en caso de no recuperar defensas (neutrófilos) se tomaran en el día 6 o 10 según sea el caso. El alta de su hijo será decisión de tu médico tratante. En caso de que su hijo sea dado de alta la citaremos a la consulta para seguimiento en los días 6 y 10 posteriores al haber ingresado al estudio. Es importante el seguimiento ya que en esas evaluaciones podríamos detectar complicaciones infecciosas que pudiera presentar su hijo; en caso de que no acudas se te llamara vía telefónica para saber el estado de salud de tu hijo.

Al igual que su hijo, aproximadamente otros 206 niños serán invitados a participar en este estudio.

Se registrarán datos obtenidos del expediente clínico, el cual incluye síntomas que presentó su hijo (a) y resultados de laboratorio.

III.- Posibles riesgos y molestias. Si bien en nuestra investigación se ha documentado que hasta un 57 % de los pacientes como tu hijo presentan infecciones de origen viral; existe también un 12 % donde se han documentado infecciones por bacterias, y en un 33% puede ser una infección mixta por bacterias y virus; además de el riesgo de infecciones por hongos. Por lo que su hijo si no recupera sus defensas (neutrofilos) puede presentar fiebre y nuevos signos y síntomas de infección de diferente gravedad.

Por lo que es indispensable reforzar que se le dará seguimiento a su paciente diario y al primer dato de alguna complicación o infección se reiniciará tratamiento, según guías internacionales, recibiendo el tratamiento necesario por personal especializado en ésta unidad Hospitalaria.

IV.- Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio.

Su hijo no recibirá beneficios económicos al ingresar al estudio. En caso de ingresar al estudio, nos ayudara a demostrar que es seguro retirar de forma temprana los antibióticos y que podremos disminuir días de estancia hospitalaria, el riesgo de infecciones hospitalarias, y disminuir reacciones adversas de los antibióticos.

V.- Participación o retiro.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide que su hijo (a) no participe, se le ofrecerá la atención médica y los procedimientos que su hijo (a) necesite para su mejoría. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin que se vea afectada su atención médica.

VI.- Privacidad y confidencialidad.

La información para identificar a su hijo (a) (como su nombre, edad, sexo y diagnósticos) será guardada de manera confidencial, al igual que los datos obtenidos del expediente clínico. Cuando los resultados de este estudio sean publicados, no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hijo (a).

VII. – Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio

Si tiene preguntas o dudas sobre este estudio de investigación puede comunicarse con el Dr. Sarbelio Moreno Espinosa o con el Dr. Rodolfo Jiménez Juárez que son los investigadores responsables del estudio, en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez, al teléfono:55887238 y 52289917 ext. 2331 las 24 horas y celular 5543428293.

3.- Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y han sido contestadas satisfactoriamente,

Al firmar este formato estoy de acuerdo en que mi hijo (a) participe en la investigación que aquí se describe.

Nombre completo del participante

Nombre completo y firma de la madre, padre o tutor.

Fecha y hora

Recibí copia de este formato de consentimiento informado.

4.- Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante, padres o tutores y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre completo y firma del encargado de obtener el consentimiento informado

5.- Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que se firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre completo y firma del Testigo 1
con participante

Parentesco

Nombre completo y Firma del Testigo 2
con participante.

Parentesco

Anexo 3 Carta de Asentimiento.

(Para pacientes mayores de 8 años)

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



1.- Nombre del estudio.

Seguridad y eficacia de la suspensión temprana de antibióticos en niños con cáncer y neutropenia febril, con infección documentada por virus respiratorios

Número de registro: _____

2.- Institución donde se realizará. Hospital Infantil de México Federico Gómez.

I.-Propósito del estudio. Te invitamos a participar en una investigación médica ya que eres un paciente con cáncer, fiebre, defensas bajas (neutropenia), y una infección por virus el objetivo es calificar la seguridad del retiro de antibióticos de manera temprana en pacientes como tú. Los virus no se mueren con antibióticos. Y los antibióticos en ocasiones aunque sean necesarios pueden llegar a provocar reacciones adversas (ronchas, hinchazón, tos, fiebre, etc). Si en el estudio se demuestra que es seguro retirar antes de lo habitual, el beneficio potencial sería menor tiempo en el hospital en pacientes como tú.

II.-Procedimientos. Si tú deseas participar ocurrirá lo siguiente:

Además de todas las medidas para ayudarte en tu salud serás colocado en uno de dos grupos de tratamiento:

Esta selección será al azar, como si lanzáramos una moneda al aire te pudiera tocar águila o sol; por lo que te podrá tocar en el grupo 1 o grupo 2.

Si eres elegido en el grupo 1 se te dará tratamiento antibiótico y si eres elegido en el grupo 2 se suspenderá antibiótico y se te vigilara al menos por 10 días. Se te tomaran muestras de sangre a las 72 horas y si tus defensas (neutropenia) no mejoran tendremos que repetir otra muestra en el día 6 y 10.

Al igual que tu, otros 206 niños también serán invitados a participar en este estudio.

El resto de la atención médica será igual, tanto por sus médicos tratantes, como por el médico infectólogo a tu cargo, el alta del hospital será decisión de tu médico tratante. Se registrarán tus datos obtenidos de tu expediente.

III.- Posibles riesgos y molestias Existe el riesgo de infecciones por bacterias, o que se agregue otra infección; al primer signo de alguna complicación o infección se reiniciará el tratamiento.

IV.- Posibles beneficios que recibirás al participar en el estudio.

Si participas no recibirás dinero; pero nos ayudarás a demostrar que el retiro temprano de antibióticos es seguro.

V.- Participación o retiro.

Tu participación es completamente voluntaria. Si decides no participar se te dará la atención médica y los procedimientos necesarios para tu mejoría. Si al inicio decides participar y posteriormente cambias de opinión, puedes abandonar el estudio en el momento que tú quieras sin que tu atención sea afectada.

VI.- Privacidad y confidencialidad.

Todos tus datos serán guardados de manera confidencial.

VII. – Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio

Si tiene preguntas o dudas sobre el estudio podrás comunicarte con el Dr. Sarbelio Moreno Espinosa o con el Dr. Rodolfo Jiménez Juárez investigadores responsables del estudio, en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez, al teléfono:55887238 y 52289917 ext. 2331 las 24 horas y celular 5543428293.

3.- Declaración de consentimiento informado

Se me explico claramente el estudio, y leí el contenido de este formato. Se me dio la oportunidad de hacer preguntas y fueron contestadas.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que se me invito.

Nombre completo del participante

Fecha y hora

Recibí copia de este formato de consentimiento informado.

4.- Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante, padres o tutores y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre completo y firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Anexo 4. Carta de Aprobación por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad.

Ciudad de México, a 22 de enero de 2018

DG/1000/ **036** /2018

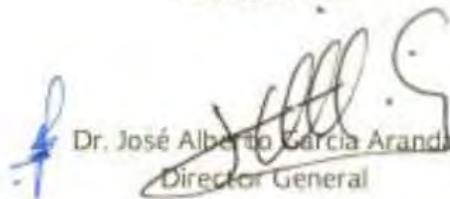
Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Departamento de Infectología
Presente

Informo a usted, que los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad, después de haber revisado su protocolo **HIM 2017-092** "Seguridad y eficacia de la suspensión temprana de antibióticos en niños con cáncer y neutropenia febril, con infección documentada por virus respiratorios", han emitido el dictamen de:

APROBADO

En los términos y condiciones señalados por dichos Comités. Por lo anterior, se autoriza su desarrollo.

Atentamente


Dr. José Alberto García Aranda
Director General

Con copia:

Lic. Martha Reynoso Robles. Jefa del Departamento Administrativo de Control y Gestión a la Investigación.

JAGA/JGE/JGD/ash
