



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO**

**PREDICCIÓN DEL RIESGO DE INFECCIÓN GRAVE EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON
NEUTROPENIA FEBRIL SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA DE 1-18 AÑOS DE EDAD EN EL
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO DURANTE EL PERIODO 2016-2018**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

MAYRA MOJICA BENÍTEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. FARINA ESTHER ARREGUIN GONZÁLEZ

ASESOR METODOLÓGICO

DR. FERNANDO RAMÓN RAMÍREZ MENDOZA

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2018



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

**PREDICCIÓN DEL RIESGO DE INFECCIÓN GRAVE EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON
NEUTROPENIA FEBRIL SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA DE 1-18 AÑOS DE EDAD EN EL
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO DURANTE EL PERIODO 2016-2018.**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA
PRESENTA:

DRA. MAYRA MOJICA BENÍTEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. FARINA ESTHER ARREGUIN GONZÁLEZ

Oncólogo Peditra
Star Medica Hospital Infantil Privado

ASESOR METODOLÓGICO

FERNANDO RAMÓN RAMÍREZ MENDOZA

Médico Adjunto de Pediatría
Star Medica Hospital Infantil Privado

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2018

COLABORADORES:

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

ONCOLOGO PEDIATRA: DRA. FARINA ESTHER ARREGUIN GONZÁLEZ

FIRMA:-----

INVESTIGADORES ASESORES

PEDIATRA: DR. ANTONIO LAVALLE VILLALOBOS

FIRMA:-----

ENDOCRINÓLOGO PEDIATRA: DR. FERNANDO RAMÓN RAMÍREZ MENDOZA

FIRMA:-----

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. MAYRA MOJICA BENÍTEZ

FIRMA:-----

AUTORIZACIONES

DR. JAVIER SAÉNZ CHAPA
**DIRECTOR MEDICO DEL HOSPITAL
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO**

DR. ANTONIO LAVALLE VILLALOBOS
**JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO**

DRA. FARINA ESTHER ARREGUIN GONZÁLEZ
**TUTOR DE TESIS
MEDICO ONCOLOGO PEDIATRA**

AGRADECIMIENTOS

He aprendido muchas cosas a lo largo del tiempo, una de las más importantes es que caminando solo es difícil llegar lejos. Tengo tanto que agradecer y a tantas personas, que podría escribir un día completo diciendo sólo gracias.

A la Dra. Farina Esther Arreguin González por aceptar ser mi asesora de tesis. Tengo que agradecer la confianza brindada y su apoyo es este viaje que ha sido más largo de lo imaginable.

A Joan Celis Jasso por su apoyo en la interpretación de mis resultados, y ser una parte fundamental en la elaboración de este trabajo.

Gracias a los niños enfermos y a sus familias, que cada día me demuestran que es posible pintar cualquier paisaje de colores y que casi siempre hay sitio para la risa. Gracias especialmente a Miguel Ángel, Sofía, Pablo, Ziania y a Jessed por demostrarme que existen personas mágicas y su magia es tan fuerte que si te tocan una vez, lo hacen para siempre.

A mis maestros de este viaje por sus enseñanzas, por sus ánimos y por su confianza en mi persona. Por proporcionarme las herramientas a través de los libros para poder compartir esta experiencia.

DEDICATORIAS

Dedico mi tesis con todo mi amor y cariño

A Dios, por permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida. Por los triunfos y los momentos difíciles que me han enseñado a valorarlo cada día mas.

A mi madre que sin duda alguna en el trayecto de mi vida me ha demostrado su amor, corrigiendo mis faltas y celebrando mis triunfos.

A mi familia por el apoyo incondicional brindado durante todos estos años, por ser el pilar que me ha mantenido de pie, y por no permitirme caer cuando estuve a punto de hacerlo, por entender mi ausencia, porque la distancia que nos ha separado estos años no ha sido inconveniente para sentir sus ánimos, apoyo y cariño que me han permitido seguir adelante para lograr mis sueños.

Gracias a los amigos y compañeros de este viaje, a los de allá y a los de aquí, a los que se han ido y a los que han estado desde el inicio.

Y no me puedo ir sin antes decirles, que sin ustedes a mi lado no lo hubiese logrado, que valió la pena cada desvelo y aquí está el fruto. Les agradezco haber llegado a mi vida y compartir momentos agradables y tristes, y esos son los que hacen valorar a las personas que nos rodean.

ABREVIATURAS

AMC:	Recuento absoluto de monocitos
BGN:	Bacilos gram negativos
BUN:	Nitrógeno Ureico en Sangre
CAN:	Cuenta absoluta de neutrófilos
CDR:	Clinical Decision Rules
CGP:	Cocos gram positivos
CRP:	Proteína C Reactiva
FN:	Neutropenia y fiebre
FOD:	Fiebre de origen desconocido
IBI:	Infección Bacteriana Invasiva
IDSA:	Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas
IFD:	Enfermedad Fúngica Invasiva
IL6:	Interleucina 6
IL8:	Interleucina 8
IV:	intravenosos
LBP:	Proteína de Unión a Polisacaridos
LLA:	Leucemia Linfoblastica Aguda
LMA:	Leucemia Mieloide Aguda
MASCC:	Multinational Association Of Supportive Care in Cancer
MDI:	Infección Microbiológicamente Documentada
PCT:	Procalcitonina
SIC:	Complicaciones Infecciosas Severas
SIOP:	Sociedad internacional de oncología Pediátrica
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos
UTIP:	Unidad Terapia Intensiva Pediatrica

LISTA DE TABLAS

- I: Esquemas de quimioterapia y riesgos de neutropenia febril.
- II: Riesgo de complicaciones en pacientes con neutropenia febril. Puntuación MASCC
- III: Modelo de predicción de complicaciones infecciosas severas.
- IV: Variables de estudio.
- V: Descripción de variables de estudio.
- VI: Características de los pacientes con episodios de fiebre y neutropenia.
- VII: Características de los episodios febriles.
- VIII: Características de los pacientes ingresados en la UTIP
- IX: Resultados de pruebas de asociación de tablas de contingencia.

LISTA DE GRAFICAS

- Grafica 1:** Porcentaje de pacientes de acuerdo a edad
- Grafica 2:** Diagnostico Oncológico
- Grafica 3:** Actividad de la enfermedad en el episodio febril
- Grafica 4:** Grados de neutropenia
- Grafica 5:** Niveles de Hemoglobina
- Grafica 6:** Diagnósticos finales
- Grafica 7:** Diagnósticos sindromaticos
- Grafica 8:** Infecciones microbiológicamente documentadas
- Grafica 9:** Características de ingreso de los pacientes

INTRODUCCION.....	13
MARCO TEORICO.....	14
I.- ORIGEN DE LA NEUTROPENIA FEBRIL: BASES DIAGNOSTICO- TERAPÉUTICAS DE LA NEUTROPENIA FEBRIL.	14
II.- ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA Y RIESGO DE NEUTROPENIA FEBRIL.	15
III. PANORÁMICA ACTUAL: ETIOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA DE LA NEUTROPENIA FEBRIL.....	17
1. Etiología de la neutropenia febril.....	17
2. Microbiología de la neutropenia febril	18
IV. ADAPTÁNDOSE A LAS CIRCUNSTANCIAS: EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	18
1. Antibioterapia empírica inicial.....	19
2. Tratamiento antifúngico empírico.....	20
3. Tratamiento antiviral.....	20
4. Profilaxis antibiótica.....	21
5. Mortalidad de la neutropenia febril	21
V. EL NIÑO CON NEUTROPENIA FEBRIL	22
VI. LOS PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL CONSTITUYEN UN GRUPO HETEROGÉNEO: MODELOS DE PREDICCIÓN DEL RIESGO.....	24
VII. MODELOS DE PREDICCIÓN DEL RIESGO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS	27
VIII. LA DESNUTRICIÓN COMO FACTOR DE RIESGO.....	31
IX. LOS NUEVOS MARCADORES DE INFLAMACION: EL POSIBLE PAPEL DE LA PROCALCITONINA.....	32
X. COMPLICACIONES DE LA FIEBRE Y NEUTROPENIA.....	34
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
PREGUNTA DE INVESTIGACION	35
JUSTIFICACION.....	36
HIPOTESIS	37
OBJETIVOS	37
MATERIAL Y METODOS.....	38
DISEÑO DE ESTUDIO.....	38
1.- Tipo de estudio.....	38

2.- Población de estudio.....	38
3.-Tamaño de muestra	39
4.-Duración del estudio.....	39
5.-Criterios de inclusión.....	39
6.-Criterios de exclusión.....	39
PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS.....	40
PLAN DE ANALISIS.....	40
CONSIDERACIONES ETICAS	40
VARIABLES RECOGIDAS	41
Tabla V. DESCRIPCION DE VARIABLES	42
RESULTADOS.....	44
1. ANALISIS DESCRIPTIVO DE LOS EPISODIOS FEBRILES.	45
2. CARACTERISTICAS DEL EPISODIO FEBRIL	48
3. DIAGNOSTICO FINAL DEL EPISODIO FEBRIL.....	51
.....	53
4. EVOLUCION DEL EPISODIO FEBRIL.....	54
5. VARIABLES ASOCIADAS A INFECCIÓN GRAVE. CONSTRUCCIÓN	56
DE UN NUEVO MODELO DE PREDICCIÓN DEL RIESGO	56
1. Análisis Univariante.....	56
2. Construction de un modelo de predicción	57
6. VALIDACION DE LOS MODELOS DE PREDICCIÓN DE NEUTROPENIA FEBRIL.	58
Validación del modelo Rondinelli	58
Validación del modelo de Indigenous.....	59
DISCUSION.....	60
CONCLUSIONES.....	62
BIBLIOGRAFIA.....	63

RESUMEN

Introducción: La granulocitopenia debe ser considerada el principal factor de riesgo para la infección. Su gravedad y duración se relacionan directamente con el desarrollo de episodios de neutropenia febril (FN). *Objetivo:* Comprobar la reproducibilidad y validez de los modelos de predicción del riesgo de infección grave propuestos por Rondinelli e Indigenous en niños con neutropenia febril secundaria a quimioterapia tratados en el Hospital infantil privado durante el periodo 2016-2018. *Material y métodos:* Estudio Descriptivo, Longitudinal, Abierto, Ambilectivo, Se realizó recolección de información por medio de la revisión de expedientes clínicos a través de una ficha previamente elaborada, donde se trasladó la información de los pacientes. *Resultados:* Se observó que al comparar la base de datos con el modelo de Rodinelli se obtiene un porcentaje de clasificación correcta del 85.7% de los casos de pacientes con infecciones graves. De igual forma, al comparar con el modelo de Indigenous se obtiene un porcentaje aún más elevado de clasificación correcta, el 92.9% de los casos. Este último modelo presenta significancia estadística en las variables de foco de infección al ingreso y PCR < 60 mg/L. *Discusión y conclusiones* El principal problema a la hora de generalizar el empleo de modelos de predicción del riesgo en niños con fiebre y neutropenia, ha sido la falta de acuerdo al respecto de cuál debe ser el objetivo de los modelos y con qué precisión deben estos funcionar para que su aplicación resulte aceptable y de utilidad en la práctica clínica. La Identificación de factores asociados con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad puede ayudar en la estratificación del riesgo y el manejo de niños con neutropenia y fiebre.

Palabras clave: Neutropenia febril, infecciones graves, quimioterapia, modelos de predicción de riesgo.

INTRODUCCION

La aparición de fiebre en los periodos de pancitopenia que siguen a la administración de quimioterapia es una de las complicaciones más frecuentes del tratamiento antitumoral en niños y en adultos. Varios factores explican la elevada incidencia de infecciones en estos pacientes: presencia de catéteres centrales, alteraciones de la barrera muco-cutánea, alteraciones nutricionales, exposición y colonización por microorganismos hospitalarios, entre otros. El más decisivo de estos factores es, sin duda, la neutropenia, por lo que la aparición de fiebre en un paciente neutropénico (neutropenia febril) es el punto de arranque para diversas guías de conducta diagnóstica y terapéutica.⁽¹⁾

La granulocitopenia debe ser considerada el principal factor de riesgo para la infección. Su gravedad y duración se relacionan directamente con el desarrollo de episodios de neutropenia febril (FN). Con frecuencia, la fiebre es la primer y único signo que indica la presencia de infección en estos niños y por lo tanto, debe considerarse causa para intervención de emergencia.⁽²⁾

El manejo de la neutropenia febril, establecido desde hace cinco décadas, ha ido modificándose a lo largo de los años, hasta conseguir una drástica reducción de la mortalidad. El objetivo del tratamiento se centra, en la actualidad, en desarrollar pautas de actuación diferenciadas, ajustadas al riesgo particular de cada individuo. La neutropenia febril es un factor de riesgo importante para la morbilidad y la mortalidad en pacientes con cáncer y puede conducir a una reducción en la dosis de quimioterapia administrada.⁽²⁾

Las tasas de supervivencia entre los niños con cáncer han aumentado progresivamente en las últimas décadas excediendo al 75%. El éxito se ha debido a la intensificación de tratamientos, así como un mejor conocimiento de cada neoplasia.⁽³⁾

El enfoque sistemático del manejo agresivo para pacientes con neutropenia febril (FN) que incluye hospitalización inmediata, antibióticos intravenosos de amplio espectro y supervisión cercana, tiene efectos secundarios: aparición de resistencia antimicrobiana, complicaciones en el hospital (disfunción del catéter y contaminación nosocomial), deterioro de la calidad de vida familiar y mayores costos médicos. La infección severa se observa en solo 15% a 25% de todos los casos de FN y la mayoría de los niños permanecen asintomáticos ⁽⁴⁾

MARCO TEORICO

I.- ORIGEN DE LA NEUTROPENIA FEBRIL: BASES DIAGNOSTICO-TERAPÉUTICAS DE LA NEUTROPENIA FEBRIL.

La era de la quimioterapia moderna se inició en la segunda mitad de los años 40, con el desarrollo de antagonistas del ácido fólico que por primera vez en la historia se mostraron capaces de inducir remisiones transitorias en niños diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda (LLA).⁽⁶⁾

La característica principal de las infecciones en los pacientes neutropénicos es su pobre expresividad clínica, debido a que la neutropenia interfiere con la respuesta inflamatoria del huésped, responsable en gran medida de los signos clínicos. Un estudio realizado en 1975 demostró que, aunque las infecciones localizadas en pacientes neutropénicos suelen cursar con fiebre, otros signos inflamatorios esenciales para el diagnóstico faltan con frecuencia en infecciones mucocutáneas y urinarias y que incluso en la mitad de los casos de neumonías puede no aparecer consolidación en la radiografía de tórax.⁽⁷⁾

Las infecciones del tracto urinario son una causa frecuente de fiebre en niños neutropénicos con y sin síntomas, se sugiere que el cultivo de orina debe considerarse en la evaluación de diagnóstico inicial. Mientras tanto, la frecuencia de la neumonía en niños con FN que carecen de signos y síntomas de enfermedades respiratorias son bajos. Las recomendaciones de la radiografía de tórax rara vez influyen en la atención en estos pacientes, y por lo tanto, la guía desalienta el tratamiento de rutina radiográfica en pacientes asintomáticos.⁽⁸⁾

Las infecciones en pacientes neutropénicos no sólo resultan difíciles de diagnosticar, sino que hasta la mitad de los pacientes con bacteriemia fallecía en las primeras 72 horas, antes de la identificación del agente causal. En esta primera época, las infecciones por bacilos gram negativos (BGN) constituían hasta dos tercios de las bacteriemias y su letalidad alcanzaba el 80% en pacientes con hipotensión y el 90% en aquellos con insuficiencia respiratoria.⁽⁹⁾

II.- ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA Y RIESGO DE NEUTROPENIA FEBRIL.

El riesgo de FN está relacionado, en gran medida, con el régimen de quimioterapia y la intensidad de la dosis. Se considera riesgo alto de presentar FN a una proporción mayor del 20% en pacientes vírgenes a quimioterapia. Por otro lado, los esquemas que tienen un riesgo de entre el 10% y el 20% son considerados de riesgo intermedio. Es importante reconocer que el paciente hemato-oncológico tiene un riesgo mayor que el de la población en general de presentar infecciones, debido a múltiples condiciones como la enfermedad de base, el estado nutricional, los procedimientos invasivos, las hospitalizaciones frecuentes y prolongadas, la posibilidad de sobreinfecciones con gérmenes hospitalarios multirresistentes, etc.⁽¹⁰⁾

Tabla 1
 Esquemas de quimioterapia y riesgo de neutropenia febril

Quimioterapia	Riesgo
Metotrexato, vinblastina, doxorubicina, cisplatino (MVAC)	> 20%
Docetaxel y trastuzumab	> 20%
Doxorubicina, ciclofosfamida, paclitaxel (ACT)	
Doxorubicina y docetaxel	
Doxorubicina y paclitaxel	
Docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida (TAC)	
Docetaxel, doxorubicina y fluoracilo	> 20%
Bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona (BEACOPP)	> 20%
Doxorubicina y gemcitabine	> 20%
Ciclofosfamida, fludarabina, alemtuzumab y rituximab (CFAR)	> 20%
Ifosfamida, carboplatino y etopósido (ICE)	
Rituximab, ifosfamida, carboplatino y etoposido (RICE)	
Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP-14) con o sin rituximab	
Mesna, ifosfamida, novantrone y etopósido (MINE)	
Dexametasona, cisplatino y citarabina (DHAP)	
Etopósido, metilprednisolona, cisplatino y citarabina (ESHAP)	
Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona (HyperCVAD) + rituximab	
Combinación basada en dacarbazina (dacarbazina, cisplatino y vinblastina)	> 20%
Combinación basada en dacarbazina (dacarbazina, cisplatino y vinblastina) + interleucina-2 e interferón alfa	

III. PANORÁMICA ACTUAL: ETIOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA DE LA NEUTROPENIA FEBRIL.

Las complicaciones infecciosas son todavía causa importante de morbimortalidad en los pacientes con enfermedades hemato-oncológicas tratados con quimioterapia, especialmente cuando se utilizan esquemas de dosis intensivas.⁽¹⁰⁾

Si bien se tiene un mayor conocimiento y arsenal terapéutico para el tratamiento de la FN, las complicaciones infecciosas continúan siendo causa de muerte. Estos pacientes están sometidos a un mayor riesgo de reactivación de ciertas infecciones, así como a un riesgo aumentado de padecer infecciones relacionadas con las manipulaciones a las que son sometidos, tales como la colocación de catéteres venosos, urinarios o intervenciones quirúrgicas.⁽¹¹⁾⁽¹²⁾

La seguridad de los cambios en el estándar de la atención de la fiebre y la neutropenia depende de la identificación de características clínicas y de laboratorio asociada con la búsqueda de una fuente de infección.⁽¹²⁾

1. Etiología de la neutropenia febril

El perfil clínico de la neutropenia febril no ha variado sustancialmente a lo largo de los años: en el 45-59% de los pacientes no se consigue identificar ninguna infección y se etiquetan como fiebre de origen desconocido (FOD) ; en el 20-45% de los casos se aísla un microorganismo (infecciones con documentación microbiológica); y en el 8-25 % de los enfermos se establece un diagnóstico clínico de infección con cultivos negativos (infecciones clínicamente documentadas) con afectación predominante de tracto respiratorio inferior, cutánea y digestiva.⁽¹³⁾

2. Microbiología de la neutropenia febril

En los pacientes neutropénicos, la mayoría de las infecciones son endógenas, provocadas por microorganismos que causan la infección tras colonizar la piel o el tracto digestivo. El espectro de bacterias aisladas ha ido variando: cuando se instauraron las primeras pautas de antibioterapia empírica, los BGN eran las más frecuentes, pero a día de hoy los cocos gram positivos (CGP) predominan en la mayoría de los estudios de países desarrollados. En algunos países latinoamericanos, sin embargo, los BGN causan más del 80% de las bacteriemias (14)

Aproximadamente el 85% de las infecciones bacterianas en este grupo de pacientes son causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.* y *Pseudomonas aeruginosa* (gramnegativos), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus viridians* (grampositivos).⁽¹⁰⁾

IV. ADAPTÁNDOSE A LAS CIRCUNSTANCIAS: EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

La toma de decisiones antibióticas es fundamental en la gestión inicial de pacientes con FN, y hay una variabilidad significativa en todos los centros en los regímenes antibióticos empíricos que son usados. No todos los niños con FN requieren hospitalización, y algunos pueden ser candidatos para administración de antibióticos orales en lugar de parenterales. Los estudios han demostrado una eficacia similar y seguridad en pacientes con FN de bajo riesgo manejados como pacientes ambulatorios en comparación con pacientes hospitalizados.⁽⁸⁾

1. Antibioterapia empírica inicial

El uso de antibióticos empíricos de amplio espectro, intravenosos (IV) durante los períodos de neutropenia febril fue un logro importante en el campo de la oncología en la década de 1970 y se estableció como protocolo de tratamiento estándar en la mayoría de los centros en todo el mundo.⁽¹⁵⁾

Al menos la mitad de los pacientes con neutropenia febril presenta una infección, es imprescindible la administración precoz de antibióticos de amplio espectro con capacidad bactericida, que proporcionen cobertura frente a las bacterias, que se aíslan con mayor frecuencia, teniendo en cuenta el perfil de resistencias antimicrobianas y las colonizaciones conocidas de cada paciente, tal y como recomiendan las últimas guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (guías IDSA), publicadas en 2011.⁽¹³⁾

Notablemente, el uso de combinación antimicrobiana no proporciona un beneficio claro en pacientes con FN, mientras que el riesgo de toxicidad se ve incrementado.⁽⁸⁾

El esquema antimicrobiano inicial recomendado debe ser de amplio espectro y tener actividad contra Pseudomonas: cefalosporina de tercera o cuarta generación (ceftazidima, cefepima), piperacilina-tazobactam o carbapenémicos (meropenem, imipenem-cilastatina) son tan eficaces y menos tóxicos en monoterapia que diferentes combinaciones y han llegado a ser el tratamiento de primera línea recomendado por las principales guías clínicas.⁽¹⁰⁾

Las guías IDSA recomiendan la adición de un glicopéptido en los siguientes supuestos: pacientes con inestabilidad hemodinámica o sepsis grave, neumonía documentada radiológicamente, sospecha de infección grave asociada a catéter, infección de piel y/o partes blandas, paciente con colonización conocida por *S. aureus* meticilino-resistente, enterococos resistentes a vancomicina, o neumococo resistente a penicilina y presencia de mucositis grave.⁽¹⁶⁾

2. Tratamiento antifúngico empírico

El riesgo de enfermedad fúngica invasiva (IFD) se basa en gran medida en la malignidad subyacente del paciente, grado de inmunosupresión, o tipo de trasplante de células hematopoyéticas. Otros factores que pueden significar un mayor riesgo de IFD incluyen neutropenia prolongada, mucositis, exposición a esteroides, presencia de una línea central y otros.⁽⁵⁾

Se debe considerar el uso de antimicóticos empíricos en pacientes de alto riesgo con fiebre persistente después de 4-7 días de antibiótico de amplio espectro y sin existir un foco infeccioso evidente.⁽¹⁰⁾ Las infecciones fúngicas son una posibilidad en el paciente neutropénico. Si bien el uso de antimicóticos no está descrito en el tratamiento inicial de pacientes con NF, se debe considerar su uso en ellos y que en el cuarto día de tratamiento antibiótico persisten febriles, aunque generalmente el uso de antimicóticos se inicia entre los 7 y 10 días tras haber iniciado el tratamiento antibiótico inicial.⁽⁹⁾

En un estudio publicado en 2005, el tratamiento dirigido disminuyó la administración de antifúngicos en un 78%. Sin embargo, un ensayo clínico posterior describió que la incidencia de infección fúngica invasora era mayor en pacientes que recibían terapia anticipada frente a tratamiento empírico (9.1% vs 2.7%). La mayoría de las guías clínicas consideran que no existe suficiente evidencia ni experiencia para recomendar sustituir el tratamiento empírico por la terapia anticipada.⁽¹⁷⁾

3. Tratamiento antiviral

En la mayoría de los episodios de FN, los niños están clínicamente estables, sin ninguna infección severa. Una fiebre puede resultar simplemente de una infección viral, que es la causa más frecuente en niños.⁽⁴⁾ El tratamiento empírico con antivirales usualmente no está indicado en el manejo de pacientes con FN, pero existen pautas específicas para su uso en la profilaxis.

El uso de aciclovir profiláctico debe implementarse en pacientes seropositivos para virus del herpes simple, y que estén recibiendo un trasplante de médula ósea, ya sea alogénico o autólogo y en pacientes con leucemia aguda bajo terapia de inducción o reinducción.⁽¹⁰⁾

4. Profilaxis antibiótica

Se han ensayado diferentes estrategias para disminuir la incidencia de infección durante los períodos de neutropenia grave. La profilaxis con fluoroquinolonas disminuye de forma significativa la frecuencia tanto de episodios de neutropenia febril, como de infecciones reales, sobre todo de bacteriemias por BGN.⁽¹⁸⁾

En la mayoría de los estudios, la profilaxis no ha demostrado disminuir la mortalidad, aunque un meta-análisis reciente encuentra una reducción tanto de la mortalidad global como de la secundaria a infección en los pacientes tratados.

Las quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino) son los antibióticos más utilizados en profilaxis, dado su mayor espectro antimicrobiano, que incluye cobertura frente a *P. aeruginosa*, y su buena tolerancia.⁽¹⁹⁾ Los antibióticos deben suspenderse después de las 48 horas de hemocultivos negativos en todos los pacientes con FN que tienen estado afebril por al menos 24 horas y tiene signos de la recuperación de la médula.⁽¹⁶⁾

5. Mortalidad de la neutropenia febril

Existen pocos estudios sistemáticos específicamente dirigidos a cuantificar la morbilidad y mortalidad de la neutropenia febril en pacientes oncológicos. En la mayoría de los más recientes, la mortalidad global en adultos se sitúa entre el 3 y el 6%.

No obstante, la mortalidad real se estima mayor, dado los estrictos criterios de inclusión de los ensayos clínicos, en los no caben pacientes con comorbilidades significativas, que son relativamente frecuentes en esta población.⁽²⁰⁾

En 2006, se publicó un análisis de mortalidad muy extenso, basado en la revisión retrospectiva de 55,276 episodios de neutropenia febril en adultos tratados en 115 centros de los EE UU a lo largo de 5 años. La mortalidad global fue de 9,5%, siendo mayor en pacientes con leucemia aguda, infección fúngica o sepsis por BGN.⁽²¹⁾

La FN es una complicación frecuente en los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con quimioterapia, tanto para tumores sólidos como hematológicos; sin embargo, los últimos presentan una frecuencia de FN de hasta el 80% y una tasa de mortalidad de hasta el 11%.⁽²²⁾

V. EL NIÑO CON NEUTROPENIA FEBRIL

De acuerdo con las guías la Red Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, la neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos (CAN) menor de 500 neutrófilos/ml o una CAN menor de 1,000 neutrófilos/ml y una predicción de que disminuirán a ≤ 500 neutrófilos/ml en las siguientes 48 horas.⁽⁹⁾

La neutropenia puede progresar a FN, es decir, cuando la fiebre asciende a una temperatura ≥ 38.3 °C tomada de manera oral, o a una temperatura ≥ 38.0 °C que dure por un período de 1 hora.⁽²³⁾

Los criterios comunes de toxicidad de los eventos adversos de El Instituto Nacional del Cáncer delimitan neutropenia en cuatro grados después del recuento absoluto de neutrófilos (CAN):

- Grado 1: CAN de 1.5 a $2 \times 10^9 / L$
- Grado 2: CAN de 1 a $1.5 \times 10^9 / L$
- Grado 3: CAN de 0.5 a $1 \times 10^9 / L$
- Grado 4: CAN por debajo de $0.5 \times 10^9 / L$ ⁽²⁴⁾

Paradójicamente, se ha asumido que la neutropenia febril del adulto y del niño es el mismo cuadro clínico y que pueden tratarse de la misma forma. Las LLA constituyen casi el 80% de las leucemias infantiles. El pronóstico global del cáncer en la infancia es sustancialmente mejor que en adultos, con cifras de supervivencia a 5 años del 76%, 10 puntos por encima de la recogida para pacientes adultos en un informe elaborado por la American Cancer Society.⁽⁹⁾

La mortalidad de la neutropenia febril en niños es claramente inferior a la descrita en adultos. La ausencia de comorbilidades, el mejor pronóstico de la enfermedad de base y las diferencias comentadas en los agentes causales de infección, son los principales factores responsables. La optimización de la terapia antimicrobiana y del tratamiento de soporte han permitido que en los últimos años descienda hasta el 0-0,5%.⁽²⁵⁾

Estas cifras hacen muy difícil diseñar estrategias generales que permitan disminuir aún más la mortalidad, aunque existe un creciente interés en identificar aquellos factores que se asocian a mayor probabilidad de ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI) y de muerte. En algunas series, hasta el 16% de los niños con neutropenia febril desarrollan una sepsis grave, y requieren ingreso en UCI. La mortalidad en estos casos alcanza el 30% y asciende al 50% si necesitan soporte inotrópico y/o ventilación mecánica.⁽²⁶⁾

VI. LOS PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL CONSTITUYEN UN GRUPO HETEROGÉNEO: MODELOS DE PREDICCIÓN DEL RIESGO

Los pacientes con FN, sin embargo, no son una población homogénea; el riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas severas (SIC) difiere entre los pacientes. Un 33% a 50% de todos los episodios de FN en pediatría se asocian con un bajo riesgo de SIC.⁽²⁷⁾

Hasta bien entrados los años 90, el tratamiento de todos los pacientes con fiebre y neutropenia se llevaba a cabo de forma muy homogénea: recibían antibioterapia intravenosa de amplio espectro y eran sometidos a una estrecha vigilancia hospitalaria hasta la resolución tanto de la fiebre como de la neutropenia. Sin embargo, los pacientes con fiebre y neutropenia constituyen en realidad una población muy heterogénea; existe un grupo de pacientes que padecen infecciones muy graves y de rápida evolución y otro, en el que no consigue documentarse ninguna infección y que no experimenta complicaciones graves durante el tratamiento.⁽¹⁷⁾

El primer grupo se beneficia del tratamiento hospitalario, que permite la adopción rápida de todas las medidas necesarias en enfermos cuya condición clínica puede deteriorarse. En cambio, el segundo grupo podría ser tratado en el domicilio.

La puesta en marcha de este tipo de estrategias requiere de la existencia de sistemas de clasificación específicamente desarrollados y suficientemente validados, para no exponer a los pacientes a un riesgo innecesario.⁽²⁸⁾

La estratificación del riesgo es el estándar de cuidado en el tratamiento de muchas neoplasias pediátricas. La intensidad del tratamiento según el grado de enfermedad, marcadores moleculares y respuesta a la terapia se cree que es una contribución importante a mejoras en la supervivencia a 5 años a alrededor del 80%.⁽¹⁵⁾

En el año 2000, se publicó un estudio multicéntrico, auspiciado por la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), en el que se incluyeron 1,139 pacientes. Participaron 20 hospitales de 15 países diferentes con el objetivo de diseñar un sistema de clasificación con validez internacional.

Fruto de este esfuerzo colaborativo se desarrolló el índice MASCC, en el que se contemplan varias variables con diferente peso específico (ausencia de síntomas o síntomas leves vs síntomas moderados, ausencia de hipotensión, ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diagnóstico de tumor sólido o ausencia de infección fúngica previa, ausencia de deshidratación, paciente ambulante y edad inferior a 60 años) para identificar a la población de pacientes con bajo riesgo de presentar complicaciones graves con una especificidad del 68% y una sensibilidad del 71%.⁽²⁹⁾

Los pacientes con una puntuación ≥ 21 son considerados de bajo riesgo, ya que la tasa de complicaciones serias es de aproximadamente el 6% y la mortalidad del 1%. Estos pacientes pueden ser tratados de una manera menos intensiva con antibióticos orales, egreso temprano o inclusive con tratamiento ambulatorio.⁽¹⁰⁾

Tabla 2 Riesgo de complicaciones de pacientes con neutropenia febril, puntuación MASCC

Característica	Puntuación
Carga de la enfermedad: sin o mínimos síntomas	5
Carga de la enfermedad: síntomas moderados	3
Carga de la enfermedad: síntomas severos	0
No hipotensión (sistólica > 90 mm Hg)	5
No enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido/ enfermedad hematológica sin infección fúngica previa	4
No deshidratación	3
Paciente ambulatorio al inicio de la fiebre	3
Edad < 60 años	2

Una puntuación mayor o igual a 21 indica bajo riesgo de complicación-
 Los puntos atribuidos a la variable «Carga de la enfermedad» no son cumulativos.
 La puntuación máxima sería de 26.

El modelo PICNICC utiliza los siguientes ponderados variables para predecir la infección microbiológicamente documentada (MDI): malignidad, temperatura máxima, clínica, hemoglobina, recuento de glóbulos blancos y recuento absoluto de monocitos. ⁽²⁷⁾

La identificación correcta de los pacientes de bajo riesgo no implica necesariamente que todos ellos puedan ser tratados de forma ambulatoria, pero ha sido la llave que ha abierto la puerta a poder explorar esta posibilidad en un grupo concreto de enfermos. Se ha demostrado que la administración en el domicilio de antibióticos orales (quinolonas combinadas con beta-lactámicos o tetraciclinas) en grupos seleccionados de pacientes de bajo riesgo es tan eficaz como la conducta tradicional, con aparición de complicaciones graves en menos del 3-5% de los pacientes. ⁽¹⁶⁾

Los beneficios del tratamiento ambulatorio son evidentes: en primer lugar, aumenta el confort y calidad de vida percibida de los pacientes; además, disminuye los costes sanitarios y libera camas de hospitalización; y por último, limita la exposición de pacientes con inmunodepresión grave a bacterias hospitalarias en las que las resistencias antimicrobianas son más frecuentes.⁽³⁰⁾

VII. MODELOS DE PREDICCIÓN DEL RIESGO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Varios investigadores han identificado el recuento absoluto de neutrófilos (CAN), recuento absoluto de monocitos (AMC), grado de fiebre, bacteriemia, sepsis, hipotensión, infección fúngica invasiva, radiografía de tórax anormal, edad y duración de la neutropenia como factores de riesgo de morbilidad y mortalidad.⁽³¹⁾

El interés por adaptar este tipo de estrategias a niños con neutropenia febril ha sido grande. Resulta evidente que el modelo MASCC no es directamente aplicable en niños, toda vez que no ha sido validado en pacientes pediátricos, además de contemplar variables de escasa o nula validez en niños.⁽¹⁷⁾

Uno de los primeros modelos pediátricos, desarrollado al inicio de los 90, demostró que la presencia de hipotensión arterial y escalofríos se asociaba de forma estadísticamente significativa con la presencia de bacteriemia (51,6% vs 11%) y que la persistencia de neutropenia muy grave ($<100/\mu\text{L}$) a las 48 horas del ingreso predecía la aparición de complicaciones e ingreso en UCI.⁽¹⁶⁾

El programa Pediatric Hematology and Oncology, registró de forma prospectiva durante el período de estudio desde el 1 de enero de 1987 hasta el 1 de septiembre de 1993 pacientes con neutropenia y fiebre.

Los pacientes fueron evaluados obteniendo historial médico reciente, examen físico, hemograma completo, análisis de orina y cultivo de orina, y hemocultivos a través de catéter venoso central, cuando está presente, y mediante venopunción periférica. Radiografías y los cultivos de otros sitios se realizaron solo si lo indican los hallazgos de la historia o el examen físico.⁽³²⁾

En 2001, se publicó uno de los primeros modelos desarrollados fuera de los EEUU y uno de los primeros en incorporar marcadores de inflamación entre las variables a estudio. Se trata de un estudio multicéntrico realizado en Chile, en el que se describió que 5 variables se asociaban con el diagnóstico final de lo que denominaron infección bacteriana invasiva (IBI).⁽³³⁾

La importancia de un período ventana inicial de observación ha sido sugerida en otros estudios, como uno llevado a cabo en el St. Jude Children's Research Hospital en el que la reevaluación del paciente después de 24 horas de iniciada la fiebre y tomados los cultivos, permitía disminuir el porcentaje de pacientes mal clasificados como de bajo riesgo al 0,3%.⁽¹⁶⁾

Este trabajo propone un modelo de predicción del riesgo basado en la ocurrencia de cualquiera de las siguientes variables: diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA), apariencia de enfermedad grave, fiebre mayor o igual a 39°C y recuento de neutrófilos inferior a 100/ μ L.⁽³⁴⁾

En Europa, también se han realizado estudios sobre la predicción del riesgo. En 2003, se publicaron los resultados de un estudio llevado a cabo en un único centro de Berna, en el que se propone un modelo basado en 7 variables (infiltración tumoral de la médula ósea, ausencia de signos de infección vírica, PCR (Proteína C reactiva) elevada, leucocitos totales, presencia de catéter venoso central, cifra de hemoglobina y diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda pre- B) que permiten identificar a los pacientes con alto riesgo con una sensibilidad de 97%, pero con baja especificidad del 29%.⁽³⁵⁾

Rondellini y Gupta et al. Informaron que los niños sin foco clínico de infección en el primer examen tienen una menor incidencia de infección grave, bacteriemia o muerte.

En 2006 se creó un modelo de predicción de riesgo propuesto por Rondellini y cols donde se ensamblaron en una logística múltiple la regresión y 6 factores se mantuvieron independientes: menos de 5 años de edad, nivel de hemoglobina menor a 7 g / dL, temperatura corporal > 38.5°C, presencia de un catéter venoso central, ausencia de una infección del tracto respiratorio superior, y cualquier enfoque clínico al ingreso. El puntaje total se basó en 283 episodios. El puntaje final para un paciente dado fue obtenido sumando sus puntajes parciales. Los valores de puntaje varió de 2.5 a 12.0 puntos .⁽³⁰⁾

Edad < 5 años	1 punto
Edad > 5 años	0 puntos
Catéter venoso central	2 puntos
Ausencia de catéter venoso central	0 puntos
Sitio clínico de infección	4.5 puntos
Ausencia de sitio de infección	0 puntos
Fiebre > 38,5	1 punto
Fiebre <38.5	0 puntos
Nivel de hemoglobina < 7g/dl	1 punto
Nivel de hemoglobina > 7g/dl	0 puntos
Infección respiratoria superior	2.5puntos
Ausencia de infección respiratoria superior	0 puntos
Puntaje 2.5 - <5.5: riesgo bajo de infección grave	
Puntaje 5.5 a 9 ;; Riesgo intermedio de infección grave	
Puntaje > 9 riesgo alto de infección grave.	

En 2015 en un estudio realizado en la unidad de hematología pediátrica del Hospital Universitario de Lille desde enero de 2005 hasta Diciembre de 2006, se identificaron 169 episodios de FN entre 381 pacientes. Los datos recolectados incluyeron información demográfica e historia reciente: edad, sexo, tipo de malignidad y clasificación como de alto o bajo riesgo de neutropenia prolongada, invasión a médula ósea, número de ciclos de quimioterapia y episodios de FN, historial de infección bacteriana o fúngica, el tiempo transcurrido entre última administración de quimioterapia.⁽¹²⁾

El modelo Indigenus para predicción de complicaciones usa cinco variables; la desnutrición (dos puntos), el tiempo de la última quimioterapia (<7 días = dos puntos), presencia de un foco infeccioso respiratorio superior (dos puntos), proteína C-reactiva (CRP, > 60 mg / l = cinco puntos) y recuento absoluto de neutrófilos (ANC, <100 por μ l = dos puntos) al ingreso para estratificar a los pacientes en "bajo riesgo" (puntaje <7) y "alto" riesgo "(>= 7) de complicaciones.⁽³⁶⁾

En un estudio realizado en Alemania en el 2016 utilizaron el modelo Indigenus, se diagnosticaron 320 pacientes con fiebre y neutropenia de los cuales se incluyeron 176 casos en un período de 1 año, tomándose en cuenta los siguientes criterios: edad, sexo, estado de educación del cuidador, estado socioeconómico de la familia, fase de tratamiento, tiempo desde la última quimioterapia, la ingesta de esteroides, la duración de fiebre antes de la admisión, intervalo de síntoma a puerta, grado de fiebre en la presentación, signos y síntomas indicativos de enfoque infeccioso, signos vitales y hallazgos físicos relevantes en admisión.⁽³⁷⁾

Los parámetros de laboratorio registrados al ingreso fueron CAN, recuento de plaquetas, electrolitos séricos, creatinina sérica, albúmina, urea en sangre (BUN), proteína C-reactiva (CRP), y hemocultivos.

Niños con puntaje de ≥ 7 tenía 17.2% (7.7-38.6) probabilidades de desarrollar complicaciones en comparación con aquellos con puntaje <7. Puntuación de <7 niños predichos con menor riesgo de complicaciones [sensibilidad 88% (78.2-93.8%), especificidad 72.5% (65.7-78.4%), PPV 53.6% (44.3- 62.6%), VPN 94.4% (89.3-97.1%)]⁽³¹⁾

Por tanto, es posible concluir que algunas características tanto clínicas como analíticas parecen relacionarse con la presencia de infecciones reales o con su gravedad en niños neutropénicos.

Estas variables pueden clasificarse en tres grupos: en primer lugar, características propias del paciente y de su enfermedad de base (enfermedad y situación de la misma, tratamiento antitumoral, infiltración medula); en segundo lugar, datos derivados de la exploración clínica (clínica de infección respiratoria de vías altas, afectación del estado general, comorbilidades significativas etc.); y por último, determinados parámetros analíticos (hemoglobina, leucocitos y recuento diferencial, cifra de plaquetas, PCR etc.).⁽³⁸⁾

Pese a estas dificultades, sí que existen numerosas experiencias en las que pacientes pediátricos etiquetados como de bajo riesgo de infección han sido tratados con antibióticos orales. La mayoría de las veces, la antibioterapia oral se proponía tras un periodo de observación inicial con tratamiento intravenoso convencional de 48-72 horas, toda vez que no hubiera aislamiento en los hemocultivos, el paciente se encontrara afebril y presentara algún dato de recuperación medular. Otros grupos han intentado acortar el periodo ventana inicial, proponiendo la antibioterapia oral en las primeras 24 horas desde la aparición de la fiebre y tras la administración de una primera dosis de tratamiento endovenoso.⁽¹⁹⁾

VIII. LA DESNUTRICIÓN COMO FACTOR DE RIESGO

La oncología pediátrica en los países en desarrollo tiene su parte única de problemas, incluida la desnutrición (30-70%), mayor prevalencia de enfoque clínico de la infección, y aumento de las tasas de complicaciones y muertes. En estudios previos del subcontinente indio y África subsahariana, la desnutrición se ha documentado en 30-70% de los casos y ha contribuido a las complicaciones relacionadas con la infección y mortalidad.

Los niños desnutridos tienen una función reducida de leucocitos y un perfil alterado de citocinas, predisponiéndolas a las infecciones.⁽³⁹⁾

Un estudio reciente de India demostró una fuerte asociación entre desnutrición (prevalencia del 62,4%, n = 48) y muerte (OR 7,29, IC del 95% 0.84-63.34, P = 0.04) entre niños con neoplasias hematológicas que ingresaron con FN.

El debate continúa sobre el mejor método de detección para la desnutrición, especialmente en niños oncológicos. Medidas antropométricas como la circunferencia del brazo medio o el grosor del pliegue de la piel del tríceps se ha preferido en lugar del basado en el peso, para evitar errores debido al volumen tumoral y el estado de hidratación.

La albúmina baja, es un predictor de resultados inferiores en muchas enfermedades que incluyen FN, refleja la interacción compleja de un estado inflamatorio de la función hepática y filtración glomerular.⁽³⁶⁾

IX. LOS NUEVOS MARCADORES DE INFLAMACION: EL POSIBLE PAPEL DE LA PROCALCITONINA

Una de las estrategias más exploradas para intentar mejorar la capacidad predictiva de las CDR ha sido la incorporación de diferentes biomarcadores de inflamación, que pudieran relacionarse con la ocurrencia de bacteriemia, especialmente por BGN y otros resultados desfavorables de un episodio febril.

Actualmente, el biomarcador más utilizado es la proteína C reactiva (CRP) que, tiene varias desventajas, como su retraso aumento y baja especificidad. En los últimos años, varios biomarcadores se han estudiado en FN, incluida la procalcitonina (PCT) e interleucina-6 (IL-6). PCT resultó ser útil para diferenciar entre formas sistémicas de infección y fiebre no infecciosa, mientras que IL-6 exhibe el potencial de ser un mejor discriminador temprano que CRP para niños que desarrollaran una complicación seria.⁽⁴⁰⁾

Recientemente, la proteína de unión a lipopolisacárido (LBP) ha demostrado ser superior al PCT en el diagnóstico de la sepsis en pacientes no inmunodeprimidos críticamente enfermos recién nacidos y niños.⁽⁴¹⁾

La Secretaría de Niños con Cáncer previamente condujo una revisión sistemática en 2009 del valor de los biomarcadores séricos en la evaluación inicial del riesgo. La capacidad de biomarcadores séricos específicos para predecir consecuencias adversas en pacientes con neutropenia febril ha sido explorada, por ejemplo, proteína C-reactiva (CRP), pro-calcitonina (PCT), interleucina-6 (IL6) o interleucina-8 (IL8).⁽³⁴⁾

La PCT es una proteína de 116 aminoácidos secretada por diferentes células de estirpe neuroendocrina. En individuos sanos aparece en concentraciones muy bajas.⁽⁴²⁾ A día de hoy, su uso se ha extendido progresivamente de tal forma que es parte importante en la evaluación de la sepsis neonatal, la fiebre sin foco del lactante, el diagnóstico diferencial entre infecciones respiratorias bajas víricas y bacterianas o entre pielonefritis e infección urinaria de vías bajas.

En los pacientes con neutropenia febril, la PCR es el reactante de fase aguda mejor estudiado; sin embargo, la PCT presenta dos ventajas fundamentales: en primer lugar, se eleva de forma más precoz, alcanzando valores pico a partir de las 6 horas de inicio de la fiebre, mientras que la PCR tarda entre 36 y 50 horas; en segundo lugar, la PCR se eleva en casi todas aquellas circunstancias que cursan con inflamación, por lo que su capacidad para el diagnóstico de infección de forma aislada se ve bastante mermada por su escasa especificidad, lo que no ocurre con la PCT.⁽⁴²⁾

En el año 2000, investigadores del Children's Hospital University comunicaron su experiencia con la determinación de PCT y PCR en 376 episodios de neutropenia febril en 120 niños con cáncer. Estudiaron además el comportamiento de ambos reactantes en un grupo control de 44 niños con diagnóstico reciente de cáncer y en 31 pacientes en tratamiento quimioterápico sin fiebre. Concluyeron que los valores de PCT son significativamente mayores en aquellos con infecciones que en los episodios de FOD.⁽⁴³⁾

En 2005, investigadores holandeses publicaron un estudio en el que contemplaban la posibilidad de no tratar con antibióticos a un grupo seleccionado de pacientes con neutropenia febril. Entre los criterios de inclusión se encontraba la cifra de IL-8 y ninguno de los pacientes catalogado como de bajo riesgo presentó complicación alguna.⁽⁴²⁾

Asimismo, investigadores chilenos comunicaron en 2008 que tanto la PCR superior a 9-10 mg/dL como la cuantificación de IL-8 > 200-300 pg/mL se asociaban a la ocurrencia de sepsis grave en niños con neutropenia febril. Por último, el equipo de la Universidad de Lille comunicó en el XXXXII congreso de la sociedad internacional de oncología pediátrica (SIOP), el desarrollo de un nuevo modelo de predicción del riesgo, entre cuyas variables se incluye la cuantificación de PCT.⁽⁵⁾ En particular, los estudios que utilizan PCT > 2 ng / mL tiene una sensibilidad y especificidad casi perfectas, pero un umbral más bajo da como resultado una sensibilidad más baja.⁽³⁴⁾

X. COMPLICACIONES DE LA FIEBRE Y NEUTROPENIA

La infección bacteriana invasiva se define como la reunión de uno o ambos de los siguientes criterios: Ocurrencia de bacteriemia (uno o más hemocultivos positivos para un patógeno bacteriano), y / o un resultado positivo de bacterias en cultivo de una muestra obtenida de un sitio generalmente estéril (p. catéter permanente, orina, líquido cefalorraquídeo).

La infección bacteriana grave se define como la muerte por infección bacteriana, un cultivo positivo de fluidos corporales normalmente estériles, Neumonía radiológicamente demostrada, PCR mayor a 150 mg / l.⁽³⁵⁾

El evento adverso se definió como la muerte, complicaciones que requieren tratamiento de unidad de cuidados intensivos y complicación potencialmente mortal según lo juzgado por el médico tratante como resultado de la infección.⁽³⁶⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con cáncer tienen una mayor tendencia a adquirir infecciones que la población general y con mayor razón cuando están en estado crítico. Existen múltiples factores responsables del aumento del riesgo de infección. Por un lado los tratamientos complejos (quimioterapia, radioterapia), por otro, la interrupción de las barreras físicas incluyendo la mucosa y el sistema tegumentario, la alteración de la inmunidad celular y humoral, y la presencia de catéteres vasculares permanentes, permiten que infecciones locales y sistémicas se presenten con mayor frecuencia.

En el hospital infantil privado datos que describan la experiencia (características clínicas, manejo, desenlaces, sobrevida) de la población infantil con cáncer que presenten infecciones graves son prácticamente inexistentes, siendo de gran valor aportar datos en este terreno. La investigación de predicción implica desarrollar un modelo de predicción, validando de forma independiente su rendimiento, y prospectivamente estudiando su impacto clínico. El modelo no puede reemplazar el juicio clínico. No obstante, proporciona una estimación objetiva, sirviendo como un adjunto importante en la práctica clínica.

Los aportes de los resultados permitirán a los diferentes profesionales de la salud involucrados en la atención de niños oncológicos, no solo conocer estadísticas propias, sino compararlas con respecto a la literatura mundial en términos, de tratamiento y desenlaces.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Los modelos de Rondinelli e indígenas son aplicables para predecir el riesgo de infección grave en niños con neutropenia febril secundaria a quimioterapia en el hospital infantil privado?

JUSTIFICACION

La Identificación de factores asociados con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad puede ayudar en la estratificación del riesgo y el manejo de niños con neutropenia y fiebre. La conducta clínica habitual ante la neutropenia febril secundaria a quimioterapia se basa en la administración precoz de antibioterapia empírica de amplio espectro por vía intravenosa y la vigilancia estrecha del paciente en régimen de hospitalización.

En la mayoría de los episodios de neutropenia febril, no se documenta ninguna infección y los pacientes permanecen estables sin experimentar complicaciones. Es muy probable que una parte importante de estos pacientes estén siendo excesivamente tratados, con repercusiones negativas en su calidad de vida, en el costo económico generado y en la selección de gérmenes resistentes a través del empleo injustificado de antibióticos de amplio espectro.

Teniendo en cuenta que las infecciones graves en los pacientes con cáncer son causa de mayor morbimortalidad, de prolongación de la estancia hospitalaria y de aumento en los costos, se requiere un estudio que evidencie el comportamiento de este, con el propósito de conocer las estadísticas propias de la población y del medio clínico, así como también para determinar si a partir de ésta caracterización se logre a futuro inferir pautas para un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno. La puesta en marcha de este tipo de estrategias requiere de la existencia de un sistema seguro y ampliamente aceptado de predicción de la presencia de infección grave o desarrollo de complicaciones en los pacientes con fiebre y neutropenia.

El presente estudio, pretende abordar los temas anteriores, a través de un estudio descriptivo de recolección ambivalente, que muestren las características clínicas de los pacientes pediátricos con cáncer que ingresan con diagnóstico de neutropenia febril.

HIPOTESIS

La hipótesis principal del presente trabajo es que alguna variable o combinación de variables, tanto clínicas como analíticas, ya descrita previamente a partir del análisis de los datos registrados, puede permitir identificar de forma precoz a los niños con neutropenia febril secundaria a quimioterapia en los que finalmente se diagnóstica una infección grave.

OBJETIVOS

- **OBJETIVO PRINCIPAL**

1.- Comprobar la reproducibilidad y validez de los modelos de predicción del riesgo de infección grave propuestos por Rondinelli e Indigenous en niños con neutropenia febril secundaria a quimioterapia tratados en el Hospital infantil privado durante el periodo 2016-2018.

- **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Describir las características demográficas de la población seleccionada incluyendo tipo de cáncer, diagnóstico infeccioso, y grado de neutropenia.
2. Evaluar las características clínicas y de laboratorio relacionadas con riesgo de infección grave en pacientes oncológicos con neutropenia febril.
3. Describir la utilidad de la procalcitonina sérica como variable predictora de infección grave.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DE ESTUDIO.

1.- Tipo de estudio

- Estudio Descriptivo, Longitudinal, Abierto, Ambilectivo acerca del impacto de diferentes variables en el desarrollo de infección grave en una cohorte de niños con neutropenia febril secundaria a quimioterapia.

2.- Población de estudio

Se incluyeron a pacientes oncológicos atendidos en el hospital infantil de 1-18 años de edad durante el periodo 2016-2018 que presentaron algún episodio de fiebre y neutropenia.

Se excluyeron los episodios febriles ocurridos en el contexto de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Cada paciente podía presentar uno o varios episodios febriles. Se incluyeron tanto los episodios que ocurrían con el paciente ambulatorio como el ingresado. En todos los casos, los pacientes recibieron tratamiento antibiótico intravenoso de amplio espectro de acuerdo a las guías vigentes en la unidad en cada momento.

Brevemente, tras la aparición de fiebre se obtenían hemograma, PCR y PCT, hemocultivos tomados por vía periférica y catéter central, exudados faríngeos para cultivo de virus, bacterias y hongos y urocultivo por micción espontánea o por bolsa en la mayoría de los pacientes.

3.-Tamaño de muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia de todos los casos reportados en el período de estudio 2016-2018. La fuente de información fue obtenida de los expedientes clínicos de los pacientes a través de fichas de recolección de información y reporte de estudios analíticos

4.-Duración del estudio

Se recogieron datos de los episodios febriles ocurridos entre Enero 2016- Mayo 2018

5.-Criterios de inclusión.

1. Pacientes de ambos sexos de 1-18 años de edad.
2. Diagnóstico confirmado de Cáncer por histología.
3. Pacientes que cumplieran con el criterio de fiebre.
4. Pacientes hospitalizados en el periodo 2016-2018 en el hospital infantil privado.
5. Pacientes con neutropenia <1000 confirmada por laboratorio

6.-Criterios de exclusión.

1. Pacientes mayores de 18 años o menores de 1 año.
2. Pacientes no oncológicos.
3. Pacientes que no presentaron neutropenia y fiebre.
4. Paciente con diagnóstico inicial de sepsis.
5. Niños con historia de trasplante de medula ósea.

PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Se realizó recolección de información por medio de la revisión de expedientes clínicos a través de una ficha previamente elaborada, donde se trasladó la información de los pacientes.

Se diseñó una base de datos construida en el programa Microsoft Office Excel 2010® donde se registró en forma ambivalente los datos demográficos, la información sobre el diagnóstico, los procedimientos realizados en la atención del paciente, los resultados de laboratorios, los resultados de tratamiento de todos los pacientes y la condición al ingreso hospitalario, se clasificó y se analizó la información. Para garantizar la calidad de la información se revisaron todas las historias clínicas y se verificó los datos consignados en la base de datos. Solo se tomó para la cohorte de estudio los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión.

PLAN DE ANALISIS

Se tomó y consolidó la información obtenida de los expedientes clínicos, registrándose las variables sociodemográficas (edad, género, entre otras). Y posteriormente se procesó la información recolectada en una hoja de Excel, verificándose los datos extremos y faltantes.

Se realizó una descripción de las variables según su naturaleza y distribución. Para las variables categóricas por medio de proporciones y para las variables continuas con medidas de localización y dispersión según fuera su distribución.

La información se presentó en tablas y gráficas. Se comparó de forma narrativa la información encontrada con lo reportado en la literatura.

CONSIDERACIONES ETICAS

Este estudio está apegado a la declaración de Helsinki, promoviendo y asegurando el respeto a todos los seres humanos, protegiendo su salud y derechos individuales. La Ley General de Salud establece que deben utilizarse los datos con confidencialidad y con fines no lucrativos.

El protocolo de tesis se llevó a cabo en base a los lineamientos internos del hospital y a las guías de buenas prácticas clínicas. Para esta investigación no se utilizó consentimiento informado.

VARIABLES RECOGIDAS

Para cada episodio de fiebre y neutropenia se recogieron las siguientes variables:

Tabla IV. Variables de estudio

1.- IDENTIFICACION	2.- DATOS DEMOGRAFICOS
<ul style="list-style-type: none">.- Historia clínica	<ul style="list-style-type: none">.-Sexo.- Edad
3.- ESTANCIA	4.- INVASION
<ul style="list-style-type: none">.-Diagnostico Oncológico.-Actividad de la enfermedad..-Días transcurridos desde el último ciclo de quimioterapia.- Días de resolución de la fiebre	<ul style="list-style-type: none">.- Catéter puerto
5.- AISLAMIENTOS	6.- DESENLACES
<ul style="list-style-type: none">.-Hemocultivos.-Urocultivos.-Exudados faríngeos.-Otras muestras de cultivo	<ul style="list-style-type: none">.-Diagnostico final del episodio febril.- Necesidad de ingreso a UTIP.- Mortalidad
7.-LABORATORIOS	8.- CLINICA
<ul style="list-style-type: none">.-Recuento de Neutrófilos.-Cifra de hemoglobina.-Cifra de plaquetas.-PCR.-PCT	<ul style="list-style-type: none">.- Cuantificación máxima de la fiebre.- Infección respiratoria.

Tabla V. DESCRIPCION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
EDAD	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el ingreso al hospital	Se mide en años	Cuantitativa, continua
SEXO	Conjunto de características que diferencian a los seres humanos.	Masculino Femenino	Cualitativo, nominal
DIAGNOSTICO ONCOLOGICO	Tipo de neoplasia confirmada por patología.	1- Hematológicas 2- Tumores óseos 3- Tumores solidos	Cualitativa , nominal
FIEBRE	Temperatura axilar superior a 38,5°C en una única toma, o superior a 38°C en al menos dos ocasiones separadas por 1 hora.	Se mide en grados	Cuantitativa, continua
GRADO DE NEUTROPENIA	Nivel de Neutrófilos al ingreso	Leve Moderada Severa	Cualitativa, nominal
USO DE CATETER CENTRAL	Requerimiento de catéter venoso central	1. Si 2. No	Cualitativa, nominal
GERMEN AISLADO	Bacteria, virus, hongo que se diagnostique por métodos microbiológicos, inmunológicos, que sea el causante de la infección.	Nombre del germen	Cualitativa nominal

NIVEL DE HEMOGLOBINA	Nivel hemoglobina mediante laboratorio al ingreso	Se mide en g/dl	Cuantitativa, nominal
PCR	Proteína C reactiva cuantifica por laboratorio	Se mide en mg/dl	Cuantitativa , nominal
INFECCION GRAVE	Se utilizará el término infección grave para hacer referencia conjunta a las infecciones clínica y microbiológicamente documentadas, en oposición al diagnóstico final de fiebre de origen desconocido.	Descripción de patología	Cualitativa
FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO	Fiebre sin foco ni etiología identificable tras la realización de historia clínica, exploración física, pruebas radiológicas y cribado Microbiológico.	1- Si 2- No	Cualitativa nominal
DIAS DE ESTANCIA	Número de días de permanencia del paciente en el hospital	Se mide en días	Cualitativa nominal
DESNUTRICION	Un puntaje Z de menos de -2 SD para peso para la edad o altura para la edad o peso para la altura (<10 años), o IMC por edad (≥10 años)	Se mide en porcentaje	Cuantitativa, nominal

INFECCION RESPIRATORIA	Enfoque de infección respiratoria superior: esto incluyó la presencia de tos, y / o coriza, sin signos radiográficos.	1.- Si 2.-NO	Cualitativa
COMPLICACIONES	Eventos durante relacionado con el episodio de FN que requirió intervención activa más allá de la terapia antimicrobiana.	1-Shock 2-Insuficiencia respiratoria, renal, cardiaca 3-Enterocolitis neutropenica 4-Encefalopatía 5-Complicaciones Metabólicas (DHE severo) 6-Sangrado 7-Necesidad de cuidados intensivos	Cualitativa, nominal

RESULTADOS

Se realizó una revisión exhaustiva de cada uno de los pacientes que conforman la base de datos, aplicando con mayor rigurosidad los criterios de inclusión y exclusión, lo que permitió determinar los 42 ingresos a hospitalización de enero 2016 a Mayo del 2018.

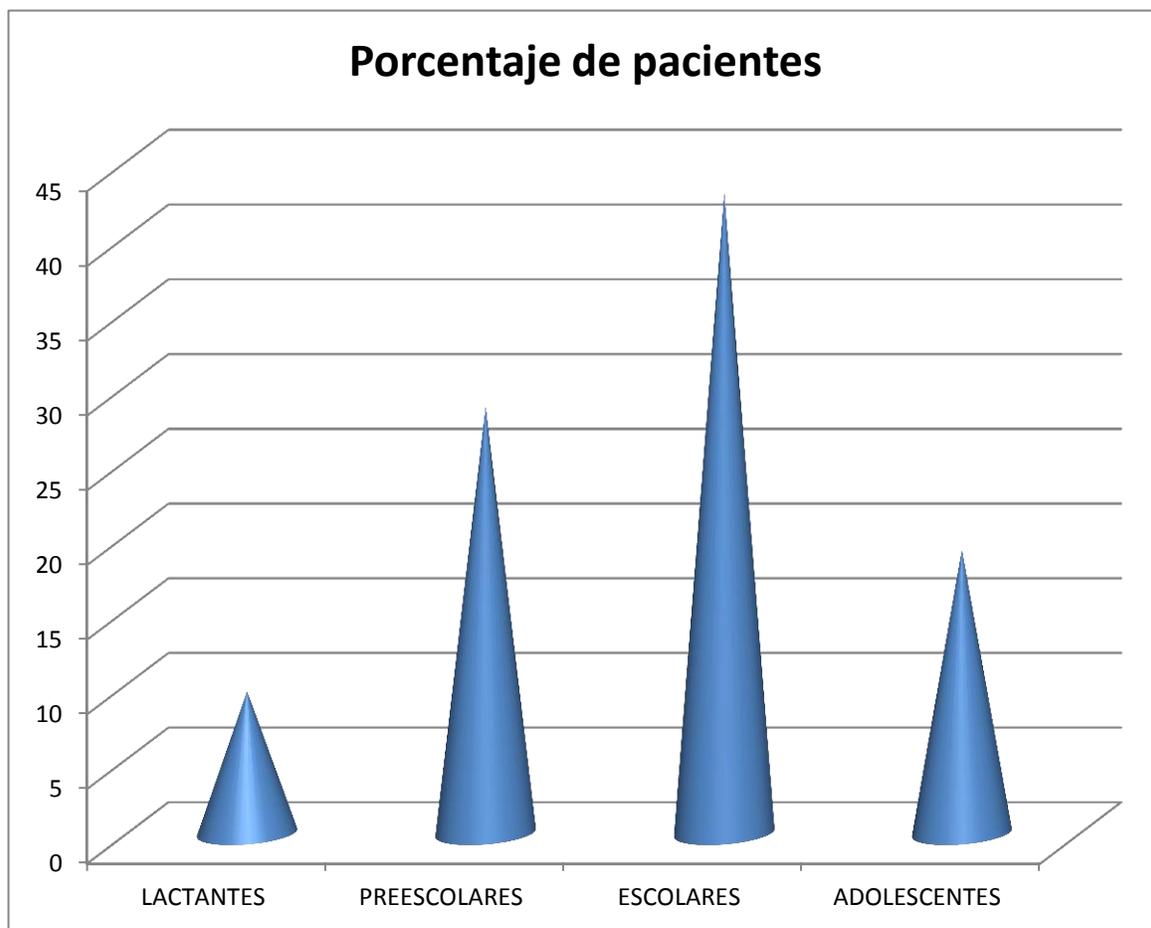
1. ANALISIS DESCRIPTIVO DE LOS EPISODIOS FEBRILES.

Durante el periodo de estudio, se trataron en el hospital infantil privado un total de 42 episodios de fiebre y neutropenia con un total de 27 niñas y 17 niños. Las principales características de los pacientes en el momento del episodio febril aparecen en la Tabla VI.

Tabla VI. Características de los pacientes con episodios de fiebre y neutropenia

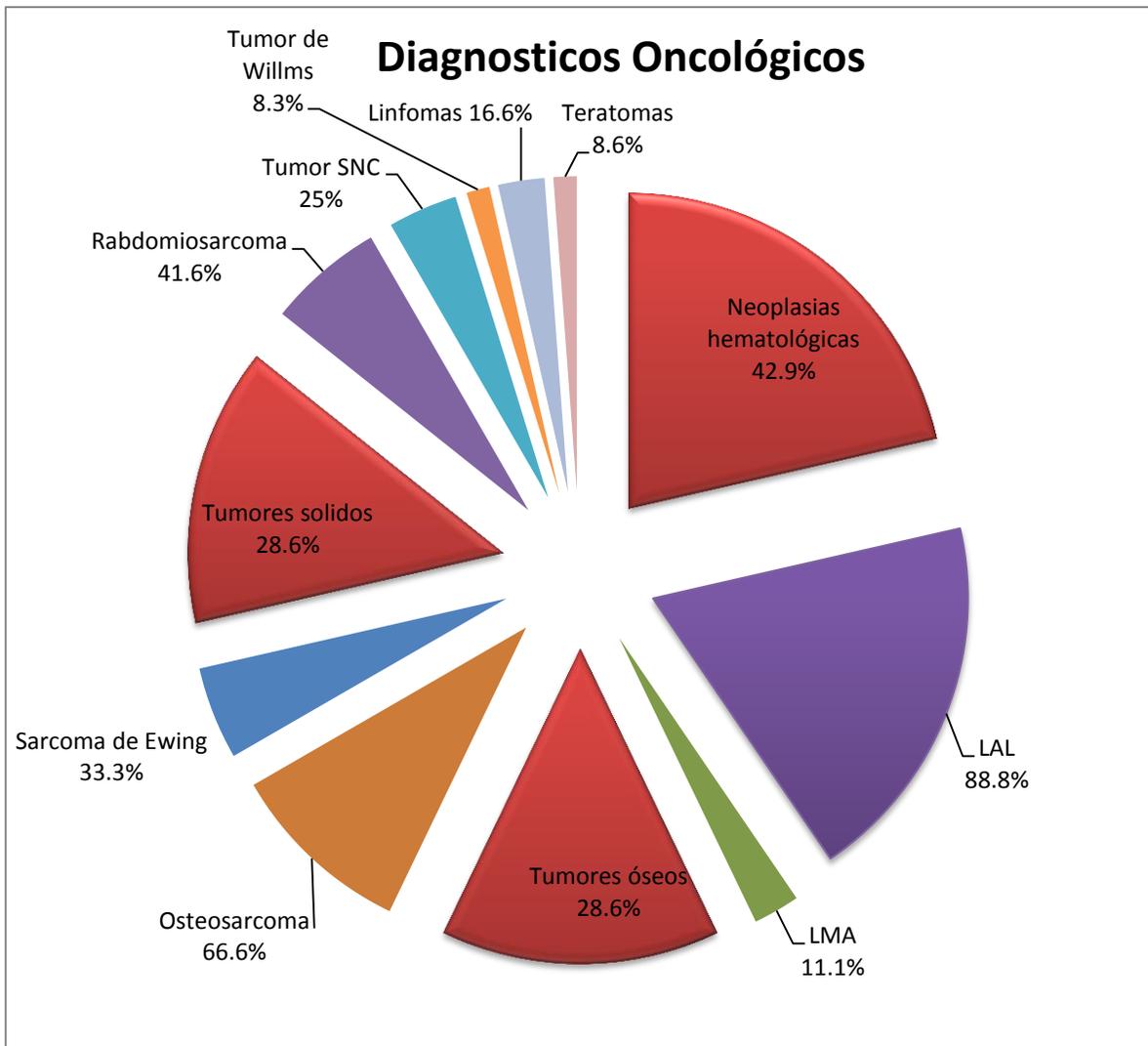
Número de pacientes		Niñas 27	Niños 17	42
		Total	Porcentaje	
Edad				
	Lactantes	4	9.50	
	Preescolar	12	28.6	
	Escolares	18	42.9	
	Adolescente	8	19.0	
Diagnostico oncológico				
	Neoplasias hematológicas	18	42.9	
	LAL	16	88.8	
	LMA	2	11.1	
	Tumores óseos	12	28.6	
	Osteosarcoma	8	66.6	
	Sarcoma de Ewing	4	33.3	
	Tumores solidos	12	28.6	
	Rabdomiosarcoma	5	41.6	
	Tumor SNC	3	25.0	
	Tumor de Willms	1	8.30	
	Linfomas	2	16.6	
	Teratomas	1	8.30	
Actividad de la enfermedad en el episodio febril				
	Inducción	15	35.7	
	Mantenimiento	22	52.38	
	Consolidación	5	11.9	

GRAFICA 1: Porcentaje de pacientes de acuerdo edad.



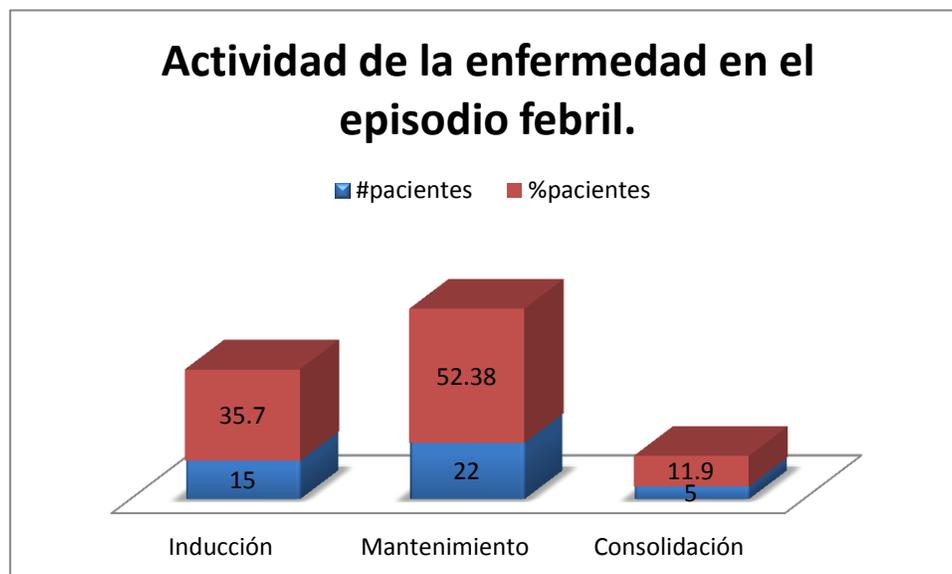
Del total de pacientes el 42.9% correspondía a escolares, 28.6% a preescolares, y con menor frecuencia lactantes y adolescentes 9.5% y 19% respectivamente.

GRAFICA 2: Diagnostico oncológico



Dieciocho pacientes (42.9%) recibían tratamiento quimioterápico por diagnóstico previo de neoplasia hematológica, fundamentalmente leucemia linfoblástica aguda (88.8% del total de neoplasias hematológicas). El tumor óseo más común fue osteosarcoma (66.6%). Entre los tumores de órganos sólidos, los más frecuentes fueron los rabdomiosarcomas (41.6%) y tumores del sistema nervioso central (25%).

GRAFICA 3. Actividad de la enfermedad en el episodio febril.



En el momento de aparición de la fiebre, el 35.7% de los niños se encontraba en inducción, el 52.38% en mantenimiento. El 11.9% de los pacientes recibía tratamiento de consolidación.

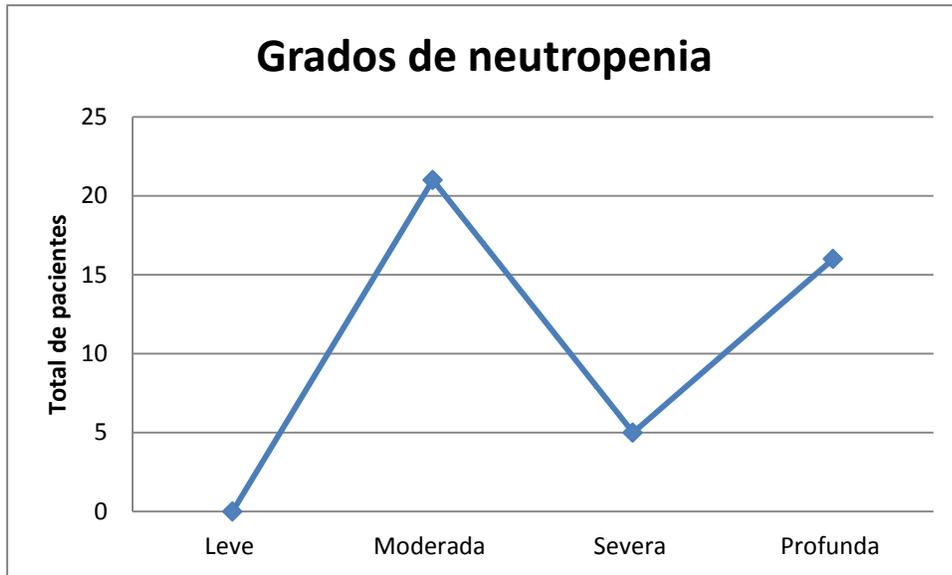
2. CARACTERÍSTICAS DEL EPISODIO FEBRIL

La mayoría de los niños con episodio febril era portador de un dispositivo de acceso vascular permanente con reservorio. 64.28% de los niños había recibido tratamiento quimioterápico en la semana previa al episodio febril. En 15 casos la duración de la neutropenia fue superior a los 3 días. La fiebre máxima media termometrada en el momento de la primera valoración fue 38,8°C. En el 14.4% de los casos se evidenció mucositis, grados 1 y 3. Las principales características de los episodios febriles aparecen reflejadas en la Tabla VII.

Tabla VII. Características de los episodios febriles

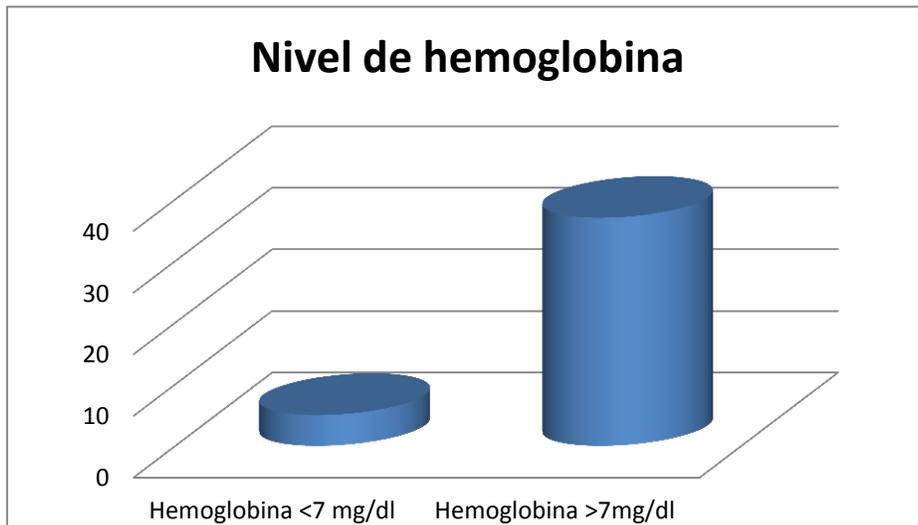
Numero de episodios febriles		Mediana	Rango
Fiebre		38.8	38.0-39.6
Números de días transcurridos desde la última quimioterapia		5	1-30
Analítica	Leucocitos	1700	100-11300
	Neutrófilos	522.2	9-998
	Linfocitos	967	760-11000
	Monocitos	91.5	0-980
	Hemoglobina	10.03	5.7-14.4
	Plaquetas	87	1-594
	Procalcitonina	0.28	0-311
	PCR	4.87	0.20-35

GRAFICA 4: Grados de neutropenia



Desde el punto de vista analítico, 16 pacientes cursaron con inmunosupresión profunda: los conteos de neutrófilos resultaron inferiores a $100/\mu\text{L}$.

GRAFICA 5: Niveles de hemoglobina

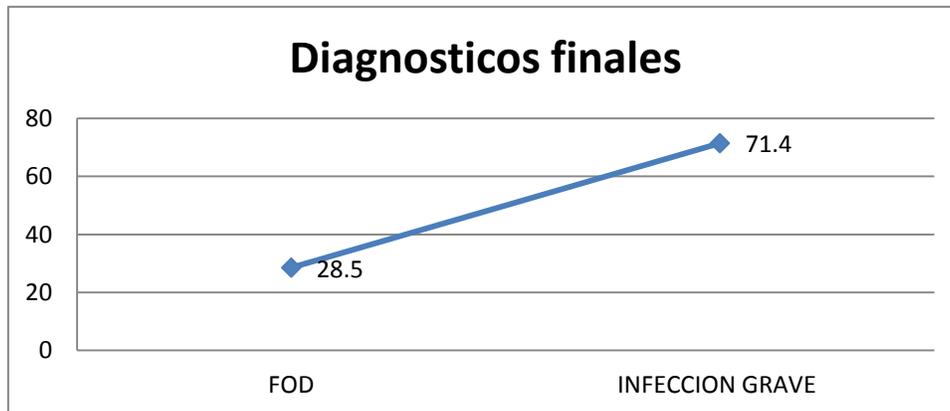


La cifra de hemoglobina menor a 7mg/dl se observó solo en 5 pacientes mientras que los 37 restantes se encontraron con valores de hemoglobina por encima de 7mg/dl

En 19 episodios la PCR basal resultó superior o igual a 6 mg/dL. En todos los episodios febriles, se realizó cuantificación de PCT en el momento de la primera consulta, la mayoría de las cuales (61.9%) resultó inferior a 0,5 ng/mL. Se demostró la existencia de una correlación positiva entre los valores de PCT basal y las determinaciones de PCR basal (índice de correlación de Pearson de 0,42 y 0,28 respectivamente, $p < 0,0001$).

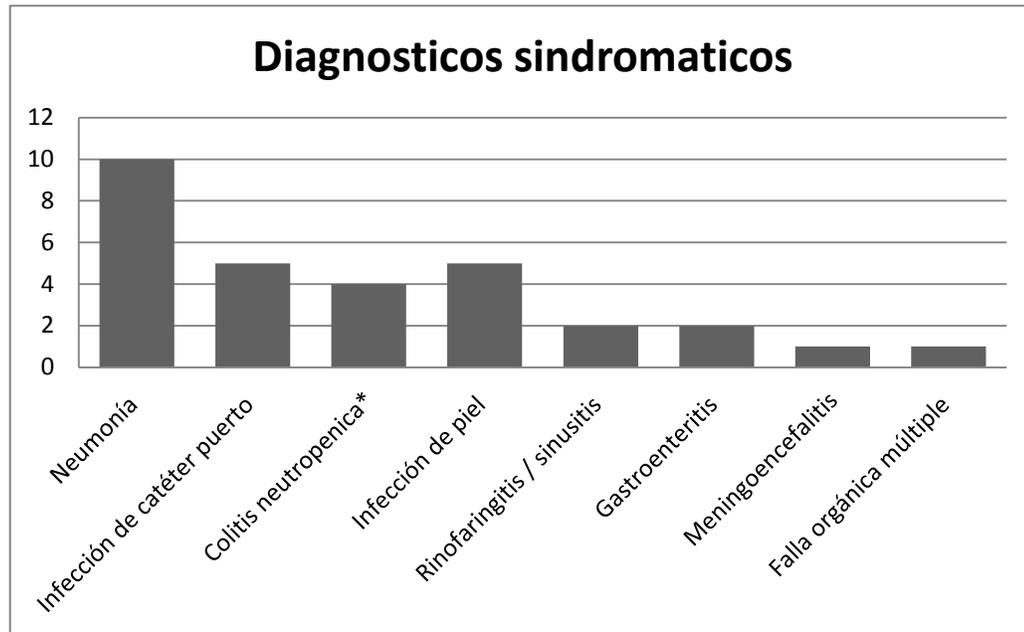
3. DIAGNOSTICO FINAL DEL EPISODIO FEBRIL

GRAFICA 6. Diagnósticos Finales



En 12 de los episodios febriles (28.5 %) el diagnóstico final fue fiebre de origen desconocido. En 30 episodios (71.4%) se estableció un diagnóstico clínico de infección documentada.

GRAFICA 7. Diagnósticos sindromáticos

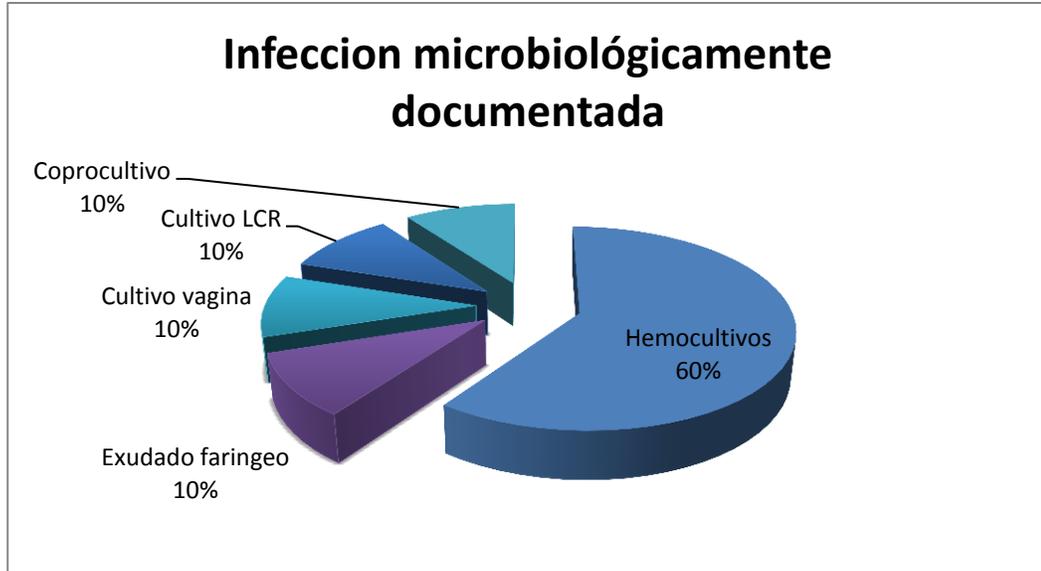


*Colitis neutropénica asociada a STDB y bacteriemia asociada a catéter

En 10 casos se diagnosticó una neumonía o una infección respiratoria de vías bajas con hipoxemia, 5 pacientes presentaron infección asociada a catéter puerto, 4 pacientes colitis neutropénica uno de ellos con bacteriemia asociada a catéter y otro con sangrado de tubo digestivo.

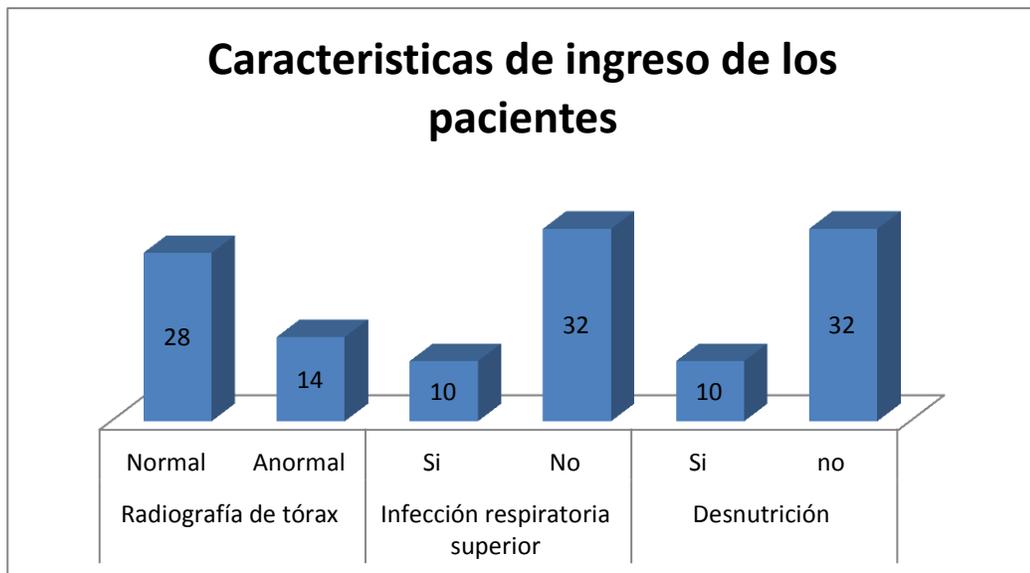
En un único caso se estableció el diagnóstico de meningoencefalitis con aislamiento en LCR para listeria monocitógenas, el paciente era un niño de 2 años de edad que recibía tratamiento quimioterápico en fase de inducción y que presentó un cuadro febril (temperatura máxima 39,6°C) con elevación muy llamativa de reactantes de fase aguda (PCR 21.4mg/dL y PCT 30 ng/mL) y deterioro neurológico grave que motivó su ingreso en cuidados intensivos. Otro más con choque séptico más falla multiorgánica, con coprocultivo positivo para Salmonella.

GRAFICA 8. Infección microbiológicamente documentada



En 10 episodios (23.8%) el diagnóstico final fue una infección con documentación microbiológica, 50% causadas por CGP (streptococcus mitis Staphylococcus epidermidis) la mayoría asociadas a catéter.

GRAFICA 9. Características de ingreso de los pacientes



14 pacientes presentaron alteraciones radiológicas y 10 clínica respiratoria sugestiva de infección respiratoria superior, 10 pacientes presentaron desnutrición observándose puntaje Z -2SD.

4. EVOLUCION DEL EPISODIO FEBRIL

Un único paciente falleció sin haberse resuelto la fiebre y la neutropenia. Se trató de un niño de 9 años, con diagnosticado de linfoma de células T que presentó una neutropenia muy prolongada, en el contexto de la cual padeció un síndrome febril cuyo diagnóstico fue de choque séptico, coagulación intravascular diseminada y falla orgánica múltiple, El paciente recibió antibioterapia con múltiples tratamientos, requirió de apoyo ventilatorio y sustitución renal, se administraron dosis de quimioterapia sin mejoría. Permaneció 5 días en terapia intensiva pediátrica y falleció en su día 16 de ingreso hospitalario.

5(11.9%) niños precisaron ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Requiriendo soporte inotrópico y apoyo ventilatorio. Un paciente necesito apoyo con terapia de reemplazo renal continuo (PRISMA).

La mayoría de los pacientes ingresados a la UTIP se encontraban en tratamiento quimioterapéutico de inducción, en todos los casos se observa un incremento significativo de los reactantes de fase aguda PCR y PCT. 2 Pacientes presentaron colitis neutropenica, una presento bacteriemia asociada a infección de catéter. Las características de presentación y el diagnóstico final de los episodios que precisaron ingreso en UTIP aparecen reflejados en la Tabla IX.

TABLA VIII. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INGRESADOS EN LA UTIP

Edad	9	2	1	15	2
Enfermedad de base	LCT	LMA	LMC	TO	LLA
Actividad de la enfermedad	INDUCCION	INDUCCION	INDUCCION	MANTENIMIENTO	INDUCCION
Leucocitos	2000	900	900	11300	2800
Neutrófilos	980	18	153	678	900
Hemoglobina	8.6	12.2	6.7	5.7	8.3
Plaquetas	146	1,000	8,000	32,000	263
PCR	18.4	35	12.4	14.2	21.4
PCT	36.5	3.6	5.6	311	30
Diagnostico	Falla orgánica múltiple	Colitis neutropenica	Colitis neutropenica/ bacteriemia asociada a catéter	Infección de prótesis fémur	Meningoencefalitis por listeria monocitogenes

5. VARIABLES ASOCIADAS A INFECCIÓN GRAVE. CONSTRUCCIÓN DE UN NUEVO MODELO DE PREDICCIÓN DEL RIESGO

1. Análisis Univariante

Para establecer si existe una relación significativa entre las variables cualitativas con la presencia o ausencia de infecciones graves se construyeron tablas de contingencia para realizar pruebas de chi cuadrado, se utilizó la corrección de Yates en aquellas tablas que tenían al menos un 25% de las casillas, una frecuencia esperada menor a 5. Los resultados de las pruebas se describen en la siguiente tabla IX.

Tabla IX. Resultados de pruebas de asociación de tablas de contingencia				
Prueba	p	OR	IC 95%	
Masculino	0.432	1.660	0.390	7.207
Femenino	0.432	0.602	0.139	2.565
Lactante	0.532	4.125	0.326	113.5
Preescolar	0.154	1.308	0.281	6.124
Escolar	0.929	0.945	0.231	3.85
Adolescentes	0.781	0.333	0.039	2.276
Hematológicos	0.288	1.44	0.344	5.753
Tumores óseos	0.096	0.292	0.050	1.545
Tumores solidos	0.281	2.1	0.447	10.183
QT mantenimiento	0.226	0.468	0.112	1.907
QT inducción	0.152	2.550	0.586	11.487
QT consolidación	1.000	0.784	0.079	6.866
Exudado faríngeo positivo	0.923	2.27	0.119	2.278
Otros cultivos positivos	0.863	2.588	0.161	79.179
Ingreso a UTIP	0.032	2.643	1.093	2.643
Radiografía anormal	0.826	0.865	0.196	3.789
Infección respiratoria	1.000	1.286	0.251	6.619
Desnutrición	0.150	3.889	0.607	23.969

*QT: Quimioterapia

Únicamente se obtuvo una asociación significativa entre el ingreso a terapia intensiva con el desarrollo de infección grave. Observándose una p 0.03, OR 2.643, y un intervalo de confianza 1.093-2.643.

El resto de las variables no fueron significativas. Se observa que el ingresar a terapia intensiva se asocia de forma muy elevada con el desarrollo de infección grave.

2. Construction de un modelo de predicción

Con la finalidad de predecir la probabilidad de la presencia de infección grave en función de las variables recabadas, junto con su respectiva magnitud independiente en la variable dependiente (desarrollo de infección grave) se realizó una regresión logística. Al introducir las variables cualitativas al modelo se observó una significancia estadística < 0.05 aislada de dos variables, ingreso a terapia intensiva y presencia de hemocultivo positivo. Al correr el modelo con esas variables la regresión logística no fue significativa $p > 0.05$.

El modelo únicamente explica el 50.3% (R^2 de Nagelkerke) de la varianza en el desarrollo de infección grave y clasifica correctamente el 78.6%% de los casos. El modelo obtenido indica que el ingreso a terapia intensiva y la presencia de hemocultivo positivo aumentan la fortaleza de asociación con desarrollo de infección grave con un exponencial de 2.71 y 2.92, respectivamente.

6. VALIDACION DE LOS MODELOS DE PREDICCIÓN DE NEUTROPENIA FEBRIL.

Validación del modelo Rondinelli

El modelo de Rondinelli se desarrolló teniendo en cuenta los resultados de un estudio realizado en niños y adolescentes admitidos en el Departamento de Pediatría del Hospital do Cancer A. C. Camargo, São Paulo, Brasil desde enero de 2000 hasta diciembre de 2003 con el objetivo de identificar complicaciones infecciosas severas. Se recogieron variables demográficas, relacionadas con la enfermedad de base y con el episodio febril, buscando su relación con el diagnóstico final.

Se tomaron en cuenta 6 factores independientes: edad menor de 5 años, nivel de hemoglobina menor a 7 g / dL, temperatura corporal > 38.5°C, presencia de un catéter venoso central, , ausencia de una infección del tracto respiratorio superior, y cualquier enfoque clínico al ingreso.

Pacientes con valores faltantes o con más de 1000 granulocitos / mm³ fueron descartados y el puntaje total se basó en 283 episodios. El puntaje final para un paciente dado fue obtenido sumando sus puntajes parciales. Los valores de puntaje varió de 2.5 a 12.0 puntos.

El estado de riesgo era estratificado en 3 categorías. Grupo 1: pacientes a bajo riesgo de SIC; grupo 2: riesgo intermedio con 13 veces (4.4 a 38.3) riesgo para SIC; y un grupo 3: alto riesgo con un Riesgo de 50 veces (16.4 a 149.2) para SIC. La puntuación fue prospectivamente validada y mostró una sensibilidad y especificidad del 95%.

Validación del modelo de Indigenous

El modelo Indigenous se realizó en la unidad de oncología pediátrica en la India, se incluyeron los niños ingresados entre julio 2013 y septiembre de 2014. Niños sometidos a trasplante de células madre, aquellos en cuidados paliativos fueron excluidos. El modelo usó cinco variables, a saber, la desnutrición (dos puntos), el tiempo de la última quimioterapia (<7 días = dos puntos), presencia de un foco respiratorio no superior de infección (dos puntos), proteína C-reactiva (CRP, > 60 mg / l = cinco puntos) y recuento absoluto de neutrófilos (ANC, <100 por μ l = dos puntos) al ingreso para estratificar a los pacientes en "bajo riesgo" (puntaje <7) y "alto" riesgo " ≥ 7) de complicaciones.

La zona bajo la curva ROC (estadístico c) fue de 0,86 (intervalo de confianza del 95% [CI] 0,82-0,91, P <0,0001). Niños con un puntaje de 7 o más demostró mayores probabilidades (OR 17.2, IC 95% 7.7-38.6) de desarrollar complicaciones y se clasificaron como de "alto riesgo". Puntuación de menos de 7 predijo un menor riesgo de complicaciones, y estos niños fueron clasificados como "de bajo riesgo" (sensibilidad [Se] 88% [IC 95% 78.2-93.8], especificidad [Sp] 72.5% [95% CI 65.7-78.4], y valor predictivo negativo (NPV) 94,4% [IC 95% 89,3 - 97,1]). El modelo demostró una predicción interna precisión del 79.8% (P <0.001). El Valor predictivo negativo del modelo Indigenous para predecir complicaciones fue 93%

Al comparar la base de datos con el modelo de Rodinelli se obtiene un porcentaje de clasificación correcta del 85.7% de los casos, más elevado que el modelo realizado. De igual forma, al comparar con el modelo de Indigenous se obtiene un porcentaje aún más elevado de clasificación correcta, el 92.9% de los casos. Este último modelo presenta significancia estadística en las variables de foco de infección al ingreso y PCR < 60 mg/L.

DISCUSION

El principal problema a la hora de generalizar el empleo de modelos de predicción del riesgo en niños con fiebre y neutropenia, ha sido la falta de acuerdo al respecto de cuál debe ser el objetivo de los modelos y con qué precisión deben estos funcionar para que su aplicación resulte aceptable y de utilidad en la práctica clínica; es decir, la cuestión principal es el riesgo de qué debe considerarse y qué porcentaje de pacientes incorrectamente clasificados resulta admisible.

El ampliar el evento a identificar a todo tipo de infección, aunque a nuestro entender es más correcto y seguro en el contexto de la neutropenia febril, supone agrupar cuadros clínicos de muy diferente gravedad y cuya identificación conjunta de forma precisa, puede resultar muy compleja o incluso imposible. Desde el punto de vista práctico, esta agrupación de todas las posibles infecciones que puede presentar un paciente neutropénico en una única categoría, también resulta un tanto artificial. En lo referente al pronóstico, no todas las infecciones se comportan de la misma manera, por ejemplo, tanto las infecciones de orina como las bacteriemias por SCN suelen cursar sin complicaciones graves en comparación con neumonías o bacteriemias por BGN, y por lo tanto es posible que requieran de diferentes aproximaciones respecto al tipo de monitorización, tratamiento y lugar en el que llevarlos a cabo.

Sería muy beneficioso alcanzar un consenso a nivel internacional al respecto de cuál debe ser la definición de paciente pediátrico con neutropenia febril de alto y bajo riesgo. Es posible que la clasificación en dos únicos grupos resulte arbitraria y que haya que considerar la existencia de 3 o más grupos de riesgo subsidiarios de recibir diferentes tipos de tratamiento: por ejemplo, pacientes cuyo diagnóstico final vaya a ser FOD y presenten bajo riesgo de complicaciones, que podrían recibir tratamiento ambulatorio; aquellos que van a padecer infecciones de mayor gravedad y puedan presentar complicaciones graves, candidatos a antibioterapia intravenosa de amplio espectro monitorización estrecha en el ámbito hospitalario y

el resto de pacientes, con infecciones de documentación clínica o microbiológica para las que es esperable un curso clínico más leve (como infecciones de orina, de piel y partes blandas o dentales) que podrían recibir de entrada antibióticos orales en el ámbito hospitalario y ser candidatos a recibir el alta de forma muy precoz en un segundo tiempo.

Un segundo problema, común a todos los modelos de predicción del riesgo propuestos hasta el momento, es su excesivo ajuste o adaptación a la población en la que se desarrollan, pese a la utilización de herramientas estadísticas para minimizar este efecto; es decir, en muchas ocasiones, inevitablemente, los modelos derivados de una serie de datos se adaptan a las particularidades concretas de esa serie, en vez de reflejar variables que puedan ser predictivas en todo el conjunto de niños con fiebre y neutropenia post-quimioterapia.

Probablemente, ésta sea la principal causa de la escasa reproducibilidad que han demostrado tener modelos previos que parecían funcionar de forma muy prometedora en la población desde la que fueron derivados.

Finalmente, otro aspecto relevante sobre el que es necesario establecer un acuerdo, es cuán de fiable debe ser un modelo para que su aplicación resulte segura en la práctica diaria. En la mayoría de las series, los autores comunican para sus propios modelos cifras de sensibilidad y valor predictivo negativo superiores al 90-95%, pero la verdadera cuestión no es si estas cifras son buenas o malas, sino si un 5-10% de pacientes mal clasificados como de bajo riesgo y por lo tanto candidatos a un tratamiento menos intensivo, resulta o no admisible. Se necesita una población de estudio mayor para poder determinar si realmente el modelo de predicción de riesgo logra obtener a misma especificidad y sensibilidad.

CONCLUSIONES

Las infecciones graves en los niños con fiebre y neutropenia secundaria a quimioterapia se presentaron en 16 pacientes aplicando el modelo de Indígenos. Un total de 10 pacientes no se logró documentar ninguna infección y se clasificó con FOD. 5 de los episodios el paciente precisó de ingreso en UTIP. Un único paciente falleció sin haberse resuelto el síndrome febril.

El modelo de Indígenos comparado con otros modelos resultó tener mayor sensibilidad y especificidad para predecir el riesgo de infecciones graves en pacientes con neutropenia febril secundaria a quimioterapia. Los 5 pacientes ingresados a la UTIP fueron clasificados como de alto riesgo por medio de este modelo.

La adición de la cuantificación de procalcitonina $> 0,5$ ng/mL como variable indicadora de alto riesgo de infección grave a los modelos testados, resultó en un discreto aumento de la sensibilidad y VPN en todos los casos. Las variables que mejor predicen la ocurrencia de infección grave en la población de estudio son la PCR y si se contaba con un foco clínico infeccioso al ingreso.

Nuestro modelo predictivo únicamente se obtuvo una asociación significativa entre el ingreso a terapia intensiva con el desarrollo de infección grave. Observándose una p 0.03, OR 2.643, y un intervalo de confianza 1.093-2.643.

BIBLIOGRAFIA

1. Of THEJOURNAL. The Journal of. 1981;98(3):341–54.
2. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, Venegas M, O’Ryan M, et al. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(12):1318–23.
3. Rondinelli PIP, Ribeiro KDCB, De Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28(10):665–70.
4. Delebarre M, Garnier N, Macher E, Thebaud E, Mazingue F, Leblond P, et al. Which variables are useful for predicting severe infection in children with febrile neutropenia? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(8):e468–74.
5. Soubani AO. Critical Care Prognosis and Outcomes in Patients with Cancer. *Clin Chest Med [Internet]*. 2017;38(2):333–53.
6. Harms H, Bertele-Harms R, Bruer-Kleis D, Al. E. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at UNIVERSITY OF LIVERPOOL on October 9, 2015. Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N Engl J Med*. 1987;316(21):1306–9.
7. Mueller EL, Croop J, Carroll AE. Fever and neutropenia hospital discharges in children with cancer: A 2012 update. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016;33(1).
8. Downes KJ, Zaoutis TE, Shah SS. Guidelines for management of children with fever and neutropenia. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2013;2(3):281–5.
9. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, Cofre J, Enriquez N, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2002;35(6):678–83.
10. Rivas Llamas JR. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gac*

Mex Oncol [Internet]. 2016;15(4):212–21.

11. Jiménez Chaves A, Godoy J, Vásquez Hoyos P, Maya LC, Suárez A. Pacientes pediátricos con choque séptico que ingresan a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico del Instituto Nacional de Cancerología. Rev Colomb Cancerol [Internet]. 2018.
12. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2014;90(3):190–9.
13. 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).
14. S Phillips R, Sung L, Amman RA, Riley RD, Castagnola E, Haeusler GM, et al. Predicting microbiologically defined infection in febrile neutropenic episodes in children: Global individual participant data multivariable meta-analysis. Br J Cancer [Internet]. 2016;114(6):623–30.
15. Vedi A, Pennington V, O'Meara M, Stark K, Senner A, Hunstead P, et al. Management of fever and neutropenia in children with cancer. Support Care Cancer. 2015;23(7):2079–87.
16. Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA, Buchanan GR, DeBaun MR. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. Cancer. 2001;92(4):909–13.
17. Morgan JE, Stewart L, Phillips RS. Protocol for a systematic review of reductions in therapy for children with low-risk febrile neutropenia. Syst Rev. 2014;3(1):1–7.
18. Neshor L, Rolston KVI. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. Infection. 2014;42(1):5–13.

19. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie Theresa A, van de Wetering Marianne D, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. 2012;(1).
20. Muñoz-Ramírez M, Márquez-González H, Zárate-Castañón P, Márquez-Aguirre MP, García-Villegas EA. Factores asociados con mortalidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y enterocolitis neutropénica, atendidos en una unidad de cuidados intensivos TT Acta pediátrica México [Internet]. 2014;35(4):280–8.
21. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106(10):2258–66.
22. Kim M, Ahn S, Kim WY, Sohn CH, Seo DW, Lee YS, et al. Predictive performance of the quick Sequential Organ Failure Assessment score as a screening tool for sepsis, mortality, and intensive care unit admission in patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer* [Internet]. 2017;25(5):1557–62.
23. O'Brien C, Dempsey O, Kennedy MJ. Febrile neutropenia risk assessment tool: Improving clinical outcomes for oncology patients. *Eur J Oncol Nurs*. 2014;18(2).
24. Sbrana A, Torchio M, Comolli G, Antonuzzo A, Danova M. Use of procalcitonin in clinical oncology: A literature review. *New Microbiol*. 2016;39(3):174–80.
25. Castagnola E, Caviglia I, Pistorio A, Fioredda F, Micalizzi C, Viscoli C, et al. Bloodstream infections and invasive mycoses in children undergoing acute leukaemia treatment: A 13-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer*. 2005;41(10):1439–45.
26. Da Silva ED, Nogueira PCK, Zamataro TMR, De Carvalho WB, Petrilli AS. Risk factors for death in children and adolescents with cancer and

- sepsis/septic shock. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(7):513–8.
27. Haeusler GM, Thursky KA, Mechinaud F, Babl FE, De Abreu Lourenco R, Slavin MA, et al. Predicting Infectious Complications in Children with Cancer: An external validation study. *Br J Cancer* [Internet]. 2017;117(2):171–8.
 28. En I, Neutrop P. Manejo del paciente con neutropenia de bajo riesgo y fiebre. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2005;23:30–4.
 29. Ahn S, Lee YS, Lim KS, Lee JL. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2013;21(8):2303–8.
 30. Bozcuk H, Yildiz M, Artaç M, Kocer M, Kaya, Ulukal E, et al. A prospectively validated nomogram for predicting the risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia: a multicenter study. *Support Care Cancer*. 2015;23(6):1759–67.
 31. Oberoi S, Das A, Trehan A, Ray P, Bansal D. Can complications in febrile neutropenia be predicted? Report from a developing country. *Support Care Cancer*. 2017;25(11):3523–8.
 32. Hill C, Carolina N, Clinical G. The risk of serious infection. *Clin Res*. 2001;217–29.
 33. Uys A, Rapoport BL, Fickl H, Meyer PWA, Anderson R. Prediction of outcome in cancer patients with febrile neutropenia: Comparison of the multinational association of supportive care in cancer risk-index score with procalcitonin, C-reactive protein, serum amyloid A, and interleukins-1??, -6, -8 and -10. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2007;16(6):475–83.
 34. Haeusler GM, Carlesse F, Phillips RS. An updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2013;32(10):e390-6.
 35. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Echaburu JV, Antonio M, Font C,

- Biosca M, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: Validation of the clinical index of stable febrile neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol*. 2015;33(5):465–71.
36. Das A, Trehan A, Oberoi S, Bansal D. Validation of risk stratification for children with febrile neutropenia in a pediatric oncology unit in India. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2017;64(6):e26333.
37. Miedema KGE, Tissing WJE, Abbink FCH, Ball LM, Michiels EMC, Van Vliet MJ, et al. Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients - A national multicentre study. *Eur J Cancer*. 2016;53.
38. Phillips RS, Stewart LA, Phillips RS, Bhuller K, Sung L, Sung L, et al. Risk stratification in febrile neutropenic episodes in adolescent/young adult patients with cancer. *Eur J Cancer*. 2016;64:101–6.
39. Amankwah EK, Saenz AM, Hale GA, Brown PA. Association between body mass index at diagnosis and pediatric leukemia mortality and relapse: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2016;57(5):1140–8.
40. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: Review of the literature. *Infection*. 2008;36(5):396–407.
41. Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, Derganc M. Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein for predicting bacteremia/clinical sepsis in children with febrile neutropenia: Comparison with interleukin-6, procalcitonin, and C-reactive protein. *Support Care Cancer*. 2014;22(1):269–77.
42. Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic

review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Med* [Internet]. 2012;10:6.

43. Ammann RA, Teuffel O, Agyeman P, Amport N, Leibundgut K. The influence of different fever definitions on the rate of fever in neutropenia diagnosed in children with cancer. *PLoS One*. 2015;10(2):1–13.