



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**INCIDENCIA DE NEUTROPENIA FEBRIL EN NIÑOS POR GRUPO
DE RIESGO CON TUMORES SÓLIDOS, EN EL SERVICIO DE
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO
MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

DRA. BRENDA ELENA GUZMÁN GÓMEZ

RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRIA MÉDICA

T U T O R:

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE

JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FÉLIX

DR. ARTURO FERNÁNDEZ CELORIO

CIUDAD DE MEXICO, 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INCIDENCIA DE NEUTROPENIA FEBRIL EN NIÑOS POR GRUPO DE RIESGO CON TUMORES SÓLIDOS, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL R-2024-3502-008

AUTORIZADO POR:



DRA. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. SILVIA MOYSÉN RAMÍREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE
INVESTIGADOR PRINCIPAL
MÉDICO ONCÓLOGO PEDIATRA JEFA DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FÉLIX
JEFA DE LA DIVISION DE PEDIATRIA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DR. ARTURO FERNÁNDEZ CELORIO
MÉDICO PEDIATRÍA Y MEDICINA DEL ENFERMO PEDIÁTRICO EN ESTADO CRÍTICO
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. BRENDA ELENA GUZMÁN GÓMEZ
TESISTA
MÉDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRIA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DEDICATORIA

A DIOS

Por cumplir su promesa en mí (Salmos 37:4), por ser fortaleza en mis debilidades (Isaías 40:31), por la paciencia y el amor tan grande que jamás pensé merecer, gracias sempiternas por la dicha de servir a los niños con mi vocación.

A MIS PADRES

Con todo mi amor y esfuerzo a ustedes; por el apoyo incondicional que he recibido, por creer en mí, por educarme y ser ejemplo de perseverancia y dedicación. Con gratitud inmensurable.

A DAVID

A ti amor, por acompañarme en este camino nada fácil, por ser hombro y muletas cuando lo necesitaba, por festejar mis alegrías y llorar mis pesares. Por compartir este sueño e impulsarlo, y respetar el tiempo. No hubiese sido tan ameno sin ti.

A MIS PACIENTES

Por la bendición de conocerles, por la chispa que me ofrecen, por ser sol de mis días, y luna en mis noches.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Jueves, 25 de enero de 2024

Doctor (a) Susana Elizabeth Anaya Aguirre

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **INCIDENCIA DE NEUTROPENIA FEBRIL EN NIÑOS POR GRUPO DE RIESGO CON TUMORES SÓLIDOS, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **PROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2024-3502-008

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) Ricardo Avilés Hernández
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Evaluación de informe técnico de seguimiento de un protocolo

Título del protocolo

INCIDENCIA DE NEUTROPENIA FEBRIL EN NIÑOS POR GRUPO DE RIESGO CON TUMORES SÓLIDOS. EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

Investigador responsable

Anaya Aguirre Susana Elizabeth

Adscripción

DIVISION DE MEDICINA. HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.

Estatus: Dictaminado

Comité: 3502

Folio: F-2023-3502-136

Número de registro: R-2024-3502-008

Tema prioritario asignado (Secretario): Cáncer, Cáncer / Neoplasias malignas

Nivel de prevención asignado (Secretario): Prevención Secundaria

Informe técnico de seguimiento

Estado del informe: Dictaminado

Fecha de reunión: Sin fecha de reunión.

Semestre: Cuarto Semestre

Dictamen: Aprobado

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

Médico con especialidad en Pediatría y en oncología

Adscripción: Jefatura de Oncología Pediátrica Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza

Matrícula: 99011334

Correo: susana.anayaag@imss.gob.mx

Teléfono: 55 44 63 33 33

Dirección: Av. Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix

Médico con especialidad en Pediatría y en Oncología

Adscripción: Enc. División de Pediatría del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza

Matrícula: 10251642

E-mail: polosan@infosel.net.mx

Teléfono: 555 451 0690

Dirección: Av. Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

Dr. Arturo Fernández Celorio

Médico con especialidad en Pediatría y medicina del Enfermo Pediátrico en Estado Crítico

Adscripción: Adscrito de urgencias pediátricas en el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza

Matrícula: 11490519

E-mail: aruro_md1@hotmail.com

Teléfono: 55 5437 5679

Dirección: Av. Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

TESISTA

Dra. Brenda Elena Guzmán Gómez

Médico residente de tercer año de Pediatría Médica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza

Adscripción: Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza

Matrícula: 97317580

E-mail: dabren03@live.com.mx

Teléfono: 961 59 37 820

Dirección: Av. Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

INDICE

I.	Resumen	7
II.	Antecedentes	8
III.	Justificación	16
IV.	Planteamiento del problema	16
V.	Objetivo general	17
VI.	Objetivos específicos	17
VII.	Hipótesis general	17
VIII.	Material y métodos	18
IX.	Definición de variables	19
X.	Descripción del estudio	21
XI.	Análisis estadístico	21
XII.	Consideraciones éticas	22
XIII.	Resultados	24
XIV.	Discusión	28
XV.	Referencias bibliográficas	31
XVI.	Anexos:	33
	Anexo 1. Flujograma del paciente con neutropenia febril	33
	Anexo 2. Dosis y administración de antibióticos.	34
	Anexo 3. Hoja de recolección de datos	35
	Anexo 4. Solicitud de excepción de consentimiento	36

RESUMEN

Introducción: La neutropenia febril es la principal complicación asociada al uso de quimioterapia, motivo de la reciente estrategia “hora dorada” en el hospital CMN La Raza. Este estudio está enfocado a determinar la incidencia de niños con neutropenia febril, con el fin de determinar la probabilidad de complicaciones según el tipo de quimioterapia aplicada, tumor sólido, y microorganismo aislado, para mejorar la sobrevida y reducir los costos a nivel hospitalario. **Objetivo:** Describir la incidencia por grupos de riesgo en niños con neutropenia febril en el servicio de oncología pediátrica del Hospital Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza. **Material y métodos: Lugar donde se desarrollará el estudio:** Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social a partir del mes de julio del 2022 a julio del 2023. **Diseño de estudio:** Estudio observacional de tipo transversal, y descriptivo. **Población de estudio:** Expediente electrónico y físico de pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer sólido hospitalizados por neutropenia febril durante los meses de julio del 2022 a julio del 2023. **Análisis estadístico.** Estudio observacional, transversal, descriptivo; los resultados se registrarán en tablas de Excel para después exportarla a programa de análisis estadístico SPSS donde se describirán utilizando plataforma con captura de datos, tablas, promedios, medianas y desviación estándar según la naturaleza de cada variable. **Resultados:** Durante el periodo de estudio se incluyeron **115** pacientes, de los cuales **34** presentaron neutropenia febril. De los cuales un 52.9% fueron del sexo masculino (n=18) y 47% del sexo femenino (n=16). El grupo de adolescentes fué el más frecuente. El grupo de neoplasias más frecuente, fueron los tumores de sistema nervioso central y neuroblastomas (14.7%), seguidos de los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin (23.5%), tumores de células germinales (11.8%) y tumores hepáticos (11.8%). La incidencia de episodios de neutropenia febril en tumores sólidos fue del 29.5% (n=34) en el periodo de estudio, de los cuales el 79.4% (n=27) correspondieron a casos de alto riesgo y 20.6% (n=7) a casos de bajo riesgo. Así mismo, 19 pacientes (55.9%) se encontraban con neutropenia menor 100 cel/ml y 15 (44.1%) con cifras 101-500 cel/ml. En doce pacientes (35.3%) se logró el aislamiento de algún patógeno. El microorganismo con mayor frecuencia de aislamiento fué *Klebsiella oxytoca* 14.7% (n=5). En los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo, ocho presentaron choque séptico (29.5%), cuatro presentaron colitis neutropénica (14.8%), tres presentaron infección relacionada a catéter (11.1%), tres neutropenias prolongadas (11.1%), y uno se mostró sepsis (3.7%). **Conclusiones:** La incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores sólidos de julio del 2022 a julio del 2023 fue del 29.5%, se necesita un equipo multidisciplinario para establecer adecuadamente la iniciativa hora dorada.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa de muerte en niños mayores de 5 años en el mundo. La incidencia de cáncer infantil en América Latina es del orden de 12 casos/100.000 niños bajo 15 años de edad, y la incidencia de la neutropenia febril varía entre un 10% y un 50% en pacientes con tumores sólidos que reciben tratamiento antineoplásico y se informa en un 80% o más de los pacientes con neoplasias malignas hematológicas, con una tasa de mortalidad asociada de alrededor del 10%. La sobrevida global a cinco años muestra importantes diferencias en nuestro continente, lo que depende en gran medida de factores como el acceso oportuno al diagnóstico, la posibilidad de realizar tratamientos estandarizados y el buen manejo de las complicaciones.^{1, 2.}

Estos pacientes se encuentran en un estado de inmunocompromiso, con cambios en los sistemas de defensa del huésped que confiere un aumento en la susceptibilidad a la infección. Las defensas del huésped se ven profundamente afectadas y las barreras mucosas se dañan como consecuencia del tratamiento del cáncer con quimioterapia y radioterapia; haciendo de la neutropenia, el defecto más importante de los sistemas de defensa que predisponen a infecciones graves. En consecuencia, las infecciones generalmente se deben a los patógenos oportunistas que habitan en la piel y el tracto oral y gastrointestinal en lugar de patógenos profesionales, como neumonía estreptocócica.³ Es por ello, que la fiebre en el paciente neutropénico debe considerarse como una urgencia médica, ya que se demostró que un retraso en el tratamiento específico se relaciona hasta con 70% de mortalidad, y requiere atención inmediata.^{4,5.}

En este contexto, es fundamental contar con un manejo precoz, racional y personalizado de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer, apuntando a tres aspectos fundamentales: una adecuada estratificación de riesgo de infección bacteriana y fúngica invasora, una buena toma de decisiones durante todo el episodio de neutropenia febril para obtener el mejor resultado clínico posible y una optimización del uso de los recursos de los sistemas de salud. Contar con guías de manejo de los episodios de neutropenia febril aportará al buen cuidado del creciente número de niños con cáncer, disminuyendo su morbimortalidad asociada.^{1.}

Para entender e iniciar el estudio de fiebre y neutropenia, es importante delimitar y citar las siguientes definiciones:

DEFINICIONES

- **Neutropenia:** Recuento absoluto de neutrófilos $\leq 500/\text{mm}^3$ o $\leq 1.000/\text{mm}^3$ si se predice una caída a una cifra $\leq 500/\text{mm}^3$ en las 24 o 48 h siguientes.

- **Fiebre:** Registro único de temperatura axilar $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38^{\circ}\text{C}$ con una separación entre ambas determinaciones de al menos una hora.
- **Neutropenia febril de alto riesgo:** Episodio de fiebre y neutropenia que cumple uno de las siguientes condiciones: diagnóstico de leucemia mieloide aguda o leucemia linfoblástica en recaída, hipotensión arterial o determinación de proteína C reactiva cuantitativa (PCR) ≥ 90 mg/L; o los siguientes dos criterios en conjunto: número de días desde el último ciclo de quimioterapia ≤ 7 , recuento de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$.
- **Neutropenia febril de bajo riesgo:** Episodio de NF que no cumple las condiciones/criterios anteriores.
- **Neutropenia febril persistente:** Permanencia de recuentos absolutos de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ y fiebre ≥ 96 h.
- **Neutropenia profunda:** RAN $< 100/\text{mm}^3$.
- **Neutropenia prolongada:** RAN $< 500/\text{mm}^3$ durante más de 10 días.
- **Neutropenia febril de alto riesgo de evolución favorable a las 72 h:** Estabilidad clínica y hemodinámica, temperatura $< 38^{\circ}\text{C}$, curva de PCR en descenso al menos de 30% por día y ausencia de nuevos focos clínicos.
- **Neutropenia febril de bajo riesgo de evolución favorable a las 48 h:** Estabilidad clínica y hemodinámica, temperatura $< 38^{\circ}\text{C}$, curva de PCR en descenso al menos de 30% por día y ausencia de nuevos focos clínicos.
- **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica:** presencia de dos o más de los siguientes criterios: temperatura $> 38,5^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$, taquicardia definida como arriba de 2 desviaciones estándar para su edad o bradicardia definida como menos del percentil 10 para la edad. Frecuencias respiratorias arriba de dos desviaciones estándar de lo normal o ventilación aguda en un proceso agudo, leucocitosis o leucopenia de acuerdo a la edad, o 10% de incremento de neutrófilos.^{1,6.}

Ya una vez establecido estas definiciones es importante recalcar que hay dos factores que coadyuvan el aumento del riesgo de infección:

1. Las cifras de neutrófilos. El riesgo aumenta cuando la cifra de neutrófilos se halla por debajo de $1 \times 10^9/\text{L}$ y aumenta más en pacientes con cifras de neutrófilos menores de $0,1 \times 10^9/\text{L}$ neutrófilos.
2. Duración de la neutropenia. Una cifra baja de neutrófilos y una neutropenia prolongada son factores de riesgo importantes para infección. Una duración de la neutropenia mayor de cinco semanas se acompaña de incidencia de infección cercana a 100%.^{4.}

La quimioterapia, la radiación y los corticoesteroides inducen defectos en la función de los linfocitos y evidentemente los cuerpos extraños como catéteres vasculares centrales permanentes, derivaciones ventrículo peritoneales juega un factor importante por el riesgo alto de colonización.⁷

ETIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES RELACIONADA A MICROORGANISMOS

Infecciones bacterianas. La relación entre el aislamiento de cocos grampositivos y los bacilos gramnegativos depende de diversos factores, como la utilización de catéteres vasculares centrales y sus cuidados, ya que permiten el acceso directo de la flora cutánea a la sangre o tejidos subcutáneos, o representan un cuerpo extraño que las bacterias colonizan e infectan con éxito, quimioterapias de inducción más agresivas y la presencia de mucositis mayor frecuencia de cocos gram positivos en neoplasia hematológicas frente a los tumores sólidos, así como en los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, o pacientes esplenectomizados que predispone a infección por microorganismos encapsulados como neumococos o meningococos y finalmente tratamientos de inducción intensivos.^{4,8} Los bacilos gramnegativos, como *Pseudomona Aeruginosa*, *Klebsiella spp.* y *Escherichia coli* son los que más frecuentemente se asocian a infecciones en los pacientes con neutropenia febril, mientras que entre los gram positivos se encuentra *Staphylococcus aureus* como el principal agente etiológico, seguido de los estafilococos coagulasa negativos y los estreptococos del grupo *Viridans*. Sin embargo, independiente de la microbiología a nivel mundial, el tratamiento antibiótico empírico debe adaptarse a los patógenos predominantes localmente y sus patrones de susceptibilidad.⁹

Infecciones fúngicas. Representan un 2-10% de las infecciones documentadas microbiológicamente y suelen tener lugar más tardíamente que las infecciones bacterianas. Un 20% de los pacientes neutropénicos con fiebre persistente, a pesar de tratamiento antibiótico de amplio espectro, tienen una infección fúngica invasora. Los hongos más frecuentemente aislados son *Candidas* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilopsis*).¹⁰

Infecciones víricas. Las infecciones víricas son una causa poco frecuente de infección en pacientes neutropénicos, aunque algunos virus como el de la gripe y el virus respiratorio sincitial han sido responsables de brotes nosocomiales con alta morbimortalidad. En casos de mucositis extensa se debería tener en cuenta la posibilidad de infección por herpes simple, y en los pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico la infección por citomegalovirus.¹⁰

FISIOPATOLOGÍA

Los pacientes que se vuelven neutropénicos después de la terapia citotóxica, por lo que se debe tomar en cuenta cuándo fue la última sesión de quimioterapia para valorar el nadir de mielosupresión. Cada esquema de quimioterapia tiene su propio nadir; sin embargo, en términos generales, el período de mayor riesgo para el desarrollo de neutropenia es 7-10 días luego de la última dosis de quimioterapia, y la recuperación suele ser entre 6 y 8 días después del mismo. Considerar que, cuanto mayor sea el tiempo de recuperación de los neutrófilos (más de 14 días), peor será el pronóstico.^{11, 12}

La propia lesión de la barrera mucosa juega un papel importante en la aparición de infecciones y fiebre. La perturbación de la barrera mucosa da como resultado una puerta de entrada para que ciertos microorganismos invadan el cuerpo y causen infección local y bacteriemia. Además, se liberan varios DAMP y PAMP, los cuales pueden provocar una poderosa respuesta inflamatoria que provoca fiebre. De hecho, varios estudios han sugerido que la lesión de la barrera mucosa es más importante que la neutropenia en la causa de complicaciones infecciosas después de la quimioterapia y el trasplante de células madre. Por lo tanto, el paradigma de 'neutropenia febril' por sí solo ya no es suficiente, ya que la fiebre bien puede ser una respuesta a la lesión de la barrera de la mucosa, ya sea que haya o no infección involucrada.³ Otro aspecto a considerar es el estado nutricional, la desnutrición afecta la función de los linfocitos, los neutrófilos, las células mononucleares y el sistema del complemento, además la inmunidad humoral dan lugar a la susceptibilidad a las bacterias encapsuladas, incluidas *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae tipo b* y *Neisseria meningitidis*.⁷ También se ve afecta la inmunidad mediada por células, los defectos en la inmunidad celular producen susceptibilidad a virus, hongos y bacterias que se multiplican intracelularmente (p. ej., *Listeria*, *Salmonella* y *Mycobacterium tuberculosis*). Los pacientes con enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin tienen inmunidad mediada por células alterada.

SEMIOLÓGÍA

La neutropenia condiciona una respuesta inflamatoria escasa con una semiología atípica; por esto, sólo aproximadamente la mitad de los pacientes con NF presentará foco clínico de infección. Para pesquisarlo, el examen físico debe ser exhaustivo, con especial énfasis en la exploración semiológica de la boca, faringe, aparato respiratorio alto y bajo, abdomen, zona de inserción de catéter venoso central, piel y tejidos blandos, periné, zona genital y todas las áreas donde haya habido disrupción de la barrera de piel y mucosas. Debe ponerse especial atención a los signos de inestabilidad hemodinámica y de sepsis.¹ Hay que considerar que los signos de inflamación pueden ser notablemente mínimos, pero por lo general se conserva el dolor. En consecuencia, incluso los signos sutiles de inflamación o una queja de dolor localizado sin hallazgos físicos debe considerarse como una fuente potencial de infección y el sitio debe evaluarse y cultivarse según corresponda.⁷

Cuadro clínico de los principales focos clínicos de infección		
Neumonía	Enterocolitis neutropénica	Sistema nervioso central
Síntomas respiratorios bajos: dificultad respiratoria, desaturaciones.	Fiebre (75-100%), dolor abdominal(90%), distensión abdominal (66%), diarrea (55-90%) vómitos (49-83%), constipación (5%)	Lesiones focales, Meningitis, Meningo encefalitis

EXÁMENES DE LABORATORIO

Al inicio se deben obtener: hemograma, pruebas de función renal y hepática, más los exámenes que nos permitan estratificar el riesgo de infección bacteriana invasora, incluyendo biomarcadores.²

Biomarcadores. Pueden tener valor predictivo y pronóstico para la bacteriemia, incluida la lectina fijadora de manosa, la interleucina (IL)-6, la IL-8 y la procalcitonina.¹³ La combinación de edad ≥ 12 años, PCR ≥ 90 mg/L e IL-8 ≥ 300 pg/mL medidas al ingreso y a las 24 h identificó riesgo de sepsis con un riesgo relativo de 6,7.^{1,6} Otros biomarcadores disponibles para etiología fúngica, son galactomanano (detecta aspergilosis invasora) y 1-3 β -d glucano (polisacárido de glucosa de la pared celular integral de los hongos) que detecta *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Trichosporon spp.*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Acremonium*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii* y *Pneumocystis jirovecii*.

Cultivos. El examen más relevante es el hemocultivo central de todos sus lúmenes, en pacientes con CVC in situ y uno periférico. Se recomienda obtener otros cultivos, de acuerdo a la orientación clínica: lesiones de piel, tejidos blandos, articular, pleural, pericárdico, ascítico, tejido óseo, LCR y cualquier fluido correspondiente a drenaje de colección o absceso. En pacientes con *Candida spp.*, la sensibilidad es baja (50%) entre 10 y 40% para *Fusarium spp.* y menos de 10% para otros hongos filamentosos, por ello se recomienda incubación durante diez días.^{4, 14}

GABINETE

Radiografía de tórax sólo si el paciente presenta signos o síntomas respiratorios, en caso de candidiasis se observa una consolidación progresiva del espacio aéreo, o cavitaciones focales.¹⁵ A diferencia de aspergilosis, cuyo hallazgo radiológico típico es una masa móvil redondeada dentro de una cavidad con un borde de aire (signo de la media luna).

Ecografía abdominal Es el método inicial de elección en la evaluación del compromiso abdominal para el diagnóstico de enterocolitis neutropénica, un engrosamiento de la pared intestinal más de 4 mm (escaneo transversal) en más de 30 mm (escaneo longitudinal) en cualquier segmento. Además ante la sospecha de IFI, se observan patrones ecográficos: patrón rueda sobre rueda (ojo de buey) o patrón en diana (halo hipo ecogénico periférico que rodea en un núcleo hiperecogénico central), nódulo hipogénico, y foco ecogénico^{11, 15, 16.}

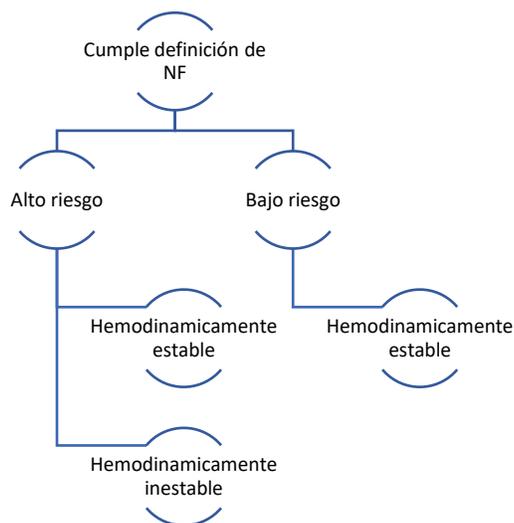
Tomografía axial computada pulmonar Es una alternativa no invasora con mayor sensibilidad que el ultrasonido abdominal, se puede delimitar el

engrosamiento de la pared intestinal, permite observar neumatosis intestinal, inflamación peri colónica y masas inflamatorias.¹¹

Fondo de ojo es útil ante la sospecha de IFI, los síntomas visuales precoces más habituales son la visión borrosa. El agente causal más frecuente: *Candida spp.*, la afectación ocular se produce entre los 3 y los 15 días siguientes a la fungemia, por ello el fondo de ojo debe ser evaluado en las 2 primeras semanas del diagnóstico de candidemia para prevenir complicaciones oculares.¹⁴

EVALUACIÓN DEL RIESGO Y TRATAMIENTO

Al contar con una buena anamnesis, semiología, exploración física, paraclínicos y gabinete, hay que determinar que paciente se pueden considerar de bajo riesgo, los cuales son aquellos que no tengan ninguno de los factores de alto riesgo (tabla 2). Según el riesgo individual se pueden establecer diferentes



monoterapia como primera línea de tratamiento antimicrobiano: Cefepime, piperacilina/tazobactam, meropenem o imipenem. Ceftazidima como monoterapia ha sido evaluada en diversos estudios demostrando menor éxito en el tratamiento, en forma comparativa con los antes mencionados. Se debe considerar tratamiento combinado con actividad frente a BGN resistentes a β -lactámico (aminoglucósidos, fluoroquinolonas, colistina) y/o junto a un antibiótico con actividad frente a CGP resistentes a meticilina (vancomicina, teicoplanina, daptomicina) en pacientes con sospecha de infección relacionada con catéter o de piel, mucosas y/o partes blandas.⁸

TABLA 2. Factores de alto riesgo de infección bacteriana invasora, sepsis en niños con fiebre y neutropenia.

Variables demográficas

Edad ≥ 12 años; tipo de cáncer: leucemia, enfermedad de base en inducción, recaída o segundo tumor; intervalo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre < 7 días; predicción de duración de la neutropenia > 7 días.

Variables clínicas

Fiebre > 39 C signos clínicos de sepsis; compromiso respiratorio o digestivo; comorbilidad asociada.

Variables hematológicas

RAN $< 100/mm^3$; RAM $< 100/mm^3$; recuento de plaquetas $< 50.000/mm^3$

Biomarcadores

PCR sérica ≥ 90 mg/L, IL-8 > 300 pg/ml

Hallazgos microbiológicos

Presencia de bacteriemia

Santolaya 2008,¹⁷ Adaptada de Paganini, 2011. abordajes:¹⁸

Pacientes de alto riesgo:

Hemodinámicamente estables.

Recibirán tratamiento con un β -lactámico con actividad frente a *P. aeruginosa*. Las guías internacionales recomiendan

Hemodinámicamente inestables. Se debe iniciar tratamiento inmediato con un carbapenémico con actividad frente a *P. aeruginosa* (meropenem o imipenem/cilastatina), recomendándose su asociación en pacientes con shock séptico con un antibiótico activo frente a BGN resistentes a β -lactámicos y un antibiótico con actividad frente a CGP resistentes a meticilina, considerando las características del paciente y la epidemiología local, ante los cambios en el perfil de los agentes etiológicos junto con la creciente resistencia antimicrobiana.¹²

Bajo riesgo: Son pacientes clínicamente estables, quienes cuentan con un adecuado seguimiento (entorno familiar adecuado, infraestructura del centro y cercanía física que permitan rápida revaloración), con buena tolerancia oral y sin signos de trastornos malabsortivos, puede valorarse la antibioterapia empírica vía oral de forma ambulatoria.^{8, 19} Las opciones recomendadas son: fluoroquinolonas como monoterapia o junto con amoxicilina/ácido clavulánico, o cefixime.¹¹ Se ha demostrado la eficacia, seguridad y ventajas del manejo ambulatorio; como mayor calidad de vida para los niños, reducción de costos, disminución de infección nosocomial y adquisición de microorganismos resistentes.^{20, 21}

EVALUACIÓN A LAS 48-72 HORAS DE TERAPIA ANTIMICROBIANA

Neutropenia febril de bajo riesgo con evolución favorable: se podrá considerar cambiar el tratamiento a la vía oral: amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacina o cefixima. Y en caso de confirmar infección respiratoria viral, descartada la infección bacteriana, se justificara suspender precozmente el tratamiento antimicrobiano. En general, el tratamiento puede interrumpirse cuando los signos clínicos y síntomas se han resuelto, tras por lo menos 72 horas afebril y un mínimo de 7 días de duración.

Neutropenia febril de bajo riesgo con evolución desfavorable: Pacientes que persisten con fiebre tras las 48 horas y que se encuentran clínicamente estables, sin foco de infección bacteriana ni hallazgos microbiológicos, no requieren ampliar el espectro antimicrobiano. Si hay foco clínico documentado y/o microorganismo identificado, deberá ajustarse el tratamiento al foco susceptibilidad.¹

Neutropenia febril de alto riesgo con evolución favorable: Se sugiere adecuar el esquema antimicrobiano a un espectro más reducido; y suspender los antibióticos combinados al β -lactámico si no presenta ningún aislamiento microbiológico que justifique su mantenimiento. En caso de tratamiento empírico con carbapenémicos, se puede des escalar a cefepima, piperacilina-tazobactam o ceftazidima. Si el paciente estaba clínicamente inestable al ingreso, y presenta mejoría clínica, pero con cultivos estériles, se recomienda mantener la antibioterapia empírica tras un mínimo de 7 días.⁸

Neutropenia febril de alto riesgo con evolución desfavorable: deberán ser reevaluados con un extenso análisis clínico, de laboratorio, de imágenes, microbiológico y molecular en busca de infecciones bacterianas, fúngicas y virales.

Ha de descartarse de manera obligatoria una infección fúngica, el cual puede tratarse empíricamente con caspofungina o anfotericina B liposomal. Ante lesiones vesiculares, sospechar de infección viral, e iniciar terapia con aciclovir, ganciclovir o foscarnet. O ante cuadro diarreico, sospechar *Clostridium difficile* que debe ser tratado con vancomicina o metronidazol oral.^{4, 8}

Otras recomendaciones de tratamiento. Debe de considerarse el uso profiláctico de G-CSF si el régimen de quimioterapia tiene un alto riesgo de inducir FN.^{22, 23} Ante los aislamientos multirresistentes que se encuentran, debe generarse programas de administración de antibióticos y control de infecciones en el área de estudio.²⁴ Finalmente se anexa un algoritmo simplificado de Lehrnbecher y colaboradores, donde resume el manejo del paciente hematoncológico con neutropenia febril y las dosis recomendadas para un correcto tratamiento.²⁵ anexo uno y dos.

ABREVIATURAS

- PCR: proteína C reactiva
- FN: fiebre y neutropenia
- RAN: recuento absoluto de neutrofilos
- IFI: Infección fúngica invasora
- CVC: cateter venoso central
- NFAR: Neutropenia febril de alto riesgo
- NFBR: Neutropenia febril de bajo riesgo
- MR. Metilresistente
- CGP. Cocos gram positivos
- TPH. Trasplante de progenitores hematopoyetico
- CMV. Citomegalovirus
- EBV. virus de Epstein-Barr
- HHV-6. herpes virus humano 6
- VHB y VHC. virus de la hepatitis B y C
- G-CSF. Factor estimulante de granulocitos.
- HC. Hemocultivos
- BDG. 1-3 β -d glucano.
- IL. Interleucina.

JUSTIFICACIÓN

Los episodios de fiebre y neutropenia representan la complicación más común en el tratamiento de los pacientes con tumores sólidos que están en quimioterapia. Es importante describir la incidencia de neutropenia febril por grupos de riesgo, ya que si no hay una correcta estratificación ofrecemos antibióticos injustificados, generando resistencia antimicrobiana lo que aumenta considerablemente los gastos hospitalarios tras las estancias prolongadas y todo lo que conlleva al respecto.

Es conocido que el grupo de alto riesgo condiciona una mayor morbilidad y mortalidad importante, disminuyendo la calidad de vida, y fracaso de la supervivencia de la enfermedad.

Con la finalidad de identificar los tumores sólidos con mayor incidencia de neutropenia febril, el tipo de quimioterapia administrada, la estratificación correcta de grupo de riesgo, y un tratamiento oportuno y adecuado, puede anticiparnos a la severidad de ésta y sus complicaciones, y así disminuir la morbilidad y mortalidad de los niños con cáncer, evitando el número de retrasos en la aplicación de la quimioterapia, y mejorando la supervivencia de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La realización de estudios descriptivos en los que se plasmen características demográficas, microbiológicas, severidad de cuadros infecciosos y tratamiento, así como las comorbilidades asociadas en niños con neutropenia febril y tipo de cáncer son necesarias para ayudar a su prevención y así evitar los desenlaces que ello conlleva, considerando que existe poca información a nivel nacional e institucional.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia de neutropenia febril en niños por grupo de riesgo con tumores sólidos, en el servicio de oncología pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza?

OBJETIVOS

GENERAL

Describir la incidencia por grupos de riesgo en niños con neutropenia febril en el servicio de oncología pediátrica del Hospital Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza.

ESPECÍFICOS

1. Describir la incidencia de los episodios de neutropenia febril por grupos de riesgo en pacientes oncológicos de tumores sólidos.
2. Describir la incidencia de estirpe histopatológica de los tumores sólidos asociados
3. Describir la incidencia de neutropenia febril por datos demográficos (edad y sexo).
4. Describir el protocolo de quimioterapia mayormente asociado a neutropenia febril de alto riesgo.
5. Determinar aislamiento microbiológico durante el episodio de neutropenia febril.
6. Describir las concentraciones de proteína C reactiva en el evento de neutropenia febril.
7. Describir infecciones asociadas neutropenia febril de alto y bajo riesgo.

HIPÓTESIS

1. Al menos entre el 10 y 50% de los pacientes con tumores sólido presentan neutropenia febril. Por lo anterior en este estudio se estima una incidencia similar.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo.

LUGAR DONDE SE DESARROLLARÁ EL ESTUDIO

Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social a partir del periodo comprendido de julio del 2022 a julio del 2023.

TAMAÑO DE MUESTRA

Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de un tumor sólido que sean hospitalizados por un episodio neutropenia febril en el Centro Médico Nacional La Raza, durante los meses de julio 2022 a julio del 2023.

CRITERIOS DE ENTRADA

- a) **Criterios de inclusión:** Expedientes de pacientes pediátricos, masculino y femeninos, mayores de un mes de edad y menores de 18 años, con diagnóstico de tumor sólido y neutropenia febril, que se encuentren hospitalizados en el Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo comprendido entre el 01 de julio del 2022 al 31 de julio del 2023.
- b) **No inclusión:** Expedientes de pacientes pediátricos oncológicos, que cursen con inmunodeficiencia previamente conocida, anemia aplásica, neutropenia crónica severa (congénita, cíclica, autoinmune).

CRITERIOS DE SALIDA

- a) **Criterios de exclusión:** Expedientes de pacientes que no tengan datos completos en el expediente clínico.
- b) **Criterios de eliminación:** Expedientes de pacientes que hayan recibido tratamiento con quimioterapia o radioterapia previamente y no presentaron fiebre y neutropenia.

Cálculo de la muestra: En este tipo de estudio no se requiere cálculo de la muestra. Es conveniencia.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables	Definición	Definición operacional	Escala de medición	Unidades de medición	Bibliografía
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Fenotipo descrito en el expediente de acuerdo al aspecto genital del paciente	Cualitativa	Femenino, masculino	Diccionario de la Real Academia Española, Ed. 22 ^a 2012. [Versión electrónica]. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 1952, tomo LXIX, cuaderno 3.
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o plantas. Se expresa en meses o años.	Tiempo vivido en años desde el nacimiento hasta el ingreso al servicio de Oncología Pediátrica	Cuantitativa	Meses	
Número de ciclo de quimioterapia	Cantidad referente a una serie de fases por las que pasa un fenómeno periódico.	Es el número total otorgado de ciclos de quimioterapia	Cuantitativa	Del 1 al 12, consecutivos (Ejemplo: Número de ciclos de quimioterapia que ha recibido el paciente desde el momento que inicio el tratamiento a la fecha actual).	
Esquema quimioterapia utilizada	Fármaco citotóxico empleado para el tratamiento del cáncer de acuerdo a un protocolo establecido, que puede causar efectos adversos.	Fármacos de primera línea utilizados para el cáncer de acuerdo al diagnóstico	Cualitativa	ICE, ICE MTZ, BEACOPP, BFM95, BFM90, TOTAL XV, COG, ICE HD, NWTSS, EURAMOS, VCR CARBO VP16, VAC, VAC ADRIA, IFOS DOXO (ARST0332), PEB, SIOPEL 3-4, CFX/CARBO/VP16, VAC/VCR, JEB, CHOP, PROTOCOLO SMILE, EUROEING, CICLOS/DOXO.	Diccionario especializado de Cancerología, (Instituto Nacional del Cáncer, cáncergob, Ed 8 ^a . 2010).850/1340
Estirpe histopatológica de los tumores sólidos	Estirpe histopatológica, que establece el tipo de cáncer del que se trata.	Se trata de la neoplasia de acuerdo a la estirpe histológica	Cualitativa	Tumor de sistema nervioso central, Linfoma de Hodgkin, Linfoma de no Hodgkin, neuroblastoma, tumor de wilms, osteosarcoma, Rabdomiosarcomas y sarcomas de tejidos blandos, retinoblastoma, tumores de células germinales gonadales y extra gonadales, tumores hepáticos.	
Cuenta absoluta de neutrófilos	Número total de neutrófilos en sangre periférica, (reportada en biometría hemática), con expresión en células/mm ³ .	Conteo absoluto de neutrófilos reportados	Cuantitativa	Número de células por milímetro cúbico, después del término de ciclo de quimioterapia, menor de 500, menor 100.	St. Jude Children´s Research Hospital, may, 2003. https://www.stjude.org
Neutropenia febril secundaria a quimioterapia	Número de neutrófilos totales < 500 células dentro de los 21 días consecutivos después de Haber dado un ciclo de quimioterapia. Mas la presencia de temperatura Mayor a 38,3°C, o 38,0°C mantenida al menos durante una hora	Es el conteo absoluto de neutrófilos totales de menos de 500 células más la presencia de fiebre	Cualitativa dicotómica	Presente/ausente	Diccionario de la Real Academia Española, Ed. 22 ^a 2012. [Versión electrónica]. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 1952, tomo LXIX, cuaderno 3.

Grupo de riesgo neutropenia febril	Grupo otorgado para clasificar el riesgo de mayor mortalidad asociada a un episodio de neutropenia febril	Alto riesgo: PCR mayor a 90 mg/dL, plaquetopenia <50mil	Cualitativa	Alto riesgo: Neutropenia menor a 100/mm ³ Inestabilidad hemodinamica Sepsis grave PCR > 90 mg/L Plaquetas < 50 mil Riesgo bajo: Neutropenia menos a 500/mm ³ por menos de 7 días Estabilidad hemodinamica Ausencia de sepsis grave. PCR <90.	Diccionario de la Real Academia Española, Ed. 22 ^a 2012. [Versión electrónica]. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 1952, tomo LXIX, cuaderno 3.
PCR	La PCR es un reactante de fase aguda que se sintetiza en los hepatocitos en respuesta a procesos inflamatorios, infecciones, traumatismos, quemaduras, infartos tisulares y neoplasias. La determinación de PCR cuantitativa debe ser parte de la evaluación inicial de todo paciente con NF por su rol como factor de discriminación entre episodios de alto o bajo riesgo.	Utiliza un valor de corte de 90 mg/L como una de las variables indicadoras de alto riesgo.	Cuantitativa	PCR mayor a 90 mg/L	Marina Sánchez. Utilización de procalcitonina y proteína C reactiva como marcadores de infección en la neutropenia febril de pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Vol 32. Núm 7, pag 418-423. Sep 2014. Management of episodes of febrile neutropenia in children with cancer. Consensus of the Latin American Society of Pediatric Infectious Diseases 2021.
Microorganismo Aislado	Organismo microscópico (bacteria, virus, parásito unicelular, hongo), capaz de producir enfermedad, y que ha sido aislado en un medio de cultivo.	Microorganismo identificado.	Cualitativa dicotómica	Presente/ausente (en hemocultivos centrales, periféricos, urocultivos, coprocultivos, etc.)	Diccionario Académico de la Medicina, [versión electrónica], Ed. 3 2013. http://www.idiomamedico.org
Cuál microorganismo aislado	Organismo microscópico	Microorganismo desarrollado en medio de cultivos de sangre, líquido cefalorraquídeo, orina, o heces.	Cualitativa ordinal	Tipos de microorganismo en género y especie desarrollado= <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Pseudomonas spp</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>S. Aureus</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>E. Coli</i> , <i>S. Epidermidis</i> , <i>S. Viridans</i> , infección fúngica.	
Comorbilidad	Coexistencia en el mismo individuo de un trastorno inducido por una entidad distinta a la que se encuentra en cuestión.	Presencia de una enfermedad asociada	Cualitativa dicotómica	Presente-Ausente (por ejemplo: colitis neutropénica, choque séptico, mucositis, etc.)	Según la OMS, 2004. [versión electrónica] http://www.who.int >mediacentrer
¿cuál comorbilidad?	Coexistencia en el mismo individuo de un trastorno inducido por una entidad distinta a la que se encuentra en cuestión.	Presencia de una enfermedad asociada a neutropenia febril	Cualitativa ordinal	Choque séptico, infección relacionada a catéter, colitis neutropénica, neutropenia prolongada, sepsis.	

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Una vez autorizado el protocolo por el comité de investigación de ética, se revisará carpeta expediente clínico de los pacientes que ingresen durante el periodo comprendido de julio 2022 a julio 2023 con diagnóstico de primera vez cáncer de tumor sólido y neutropenia febril.

Tras capturar los datos generales de los casos nuevos de cáncer de tumor sólido en el periodo comprendido, se solicitará el archivo del expediente Clínico físico y electrónico, y se buscaran las siguientes variables:

Ficha de identificación, sexo: masculino y femenino, edad cuantificada en meses, el número de quimioterapia recibido y el esquema de quimioterapia utilizado según el tipo de tumor sólido presentado, buscar que cumpla con definición de neutropenia es decir, que tenga un registro único de temperatura axilar $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38^{\circ}\text{C}$ con una separación entre ambas determinaciones de al menos una hora; posteriormente se revisará en la plataforma electrónica modulab la primera biometría hemática tomada en la primera hora del inicio de la fiebre o en su defecto a la primera hora de llegada al servicio de urgencias, tras obtener la cuenta absoluta de neutrófilos a partir del inicio del episodio de fiebre, así como el seguimiento de hemocultivos para determinar si hubo aislamiento de microorganismos patógenos, se procederá a estadificar por alto o bajo riesgo, ante la elevación de la proteína C reactiva cuantitativa ≥ 90 mg/L; o los siguientes dos criterios en conjunto: número de días desde el último ciclo de quimioterapia ≤ 7 , recuento de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$.

Al tener concluido estos datos se buscará si el paciente presento alguna comorbilidad, y finalmente poder determinar la incidencia de estos episodios de neutropenia febril en cada grupo de riesgo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará una base de datos en Excel y se analizaran los resultados en el programa Access, se obtendrán porcentaje, frecuencias, media, moda y mediana de acuerdo con el indicador de cada variable, y se calculara la incidencia de neutropenia febril de acuerdo a los casos nuevos y población del hospital general del centro médico nacional la Raza.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En las investigaciones en que participen seres humanos es indispensable: - Indicar el riesgo de la investigación de acuerdo al **Reglamento de la Ley General de Salud** en Materia de Investigación para la Salud, y señalar si se realizará en

población vulnerable como menores de edad, embarazadas o grupos subordinados. - Señalar si los procedimientos se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la **Declaración de Helsinki** y sus enmiendas. - Incluir carta de consentimiento informado para los protocolos de investigación, excepto, para los que la Comisión de Ética determine (sin riesgo o riesgo mínimo). Si el estudio incluye menores de edad, documentar su aceptación mediante una carta de asentimiento. - Describir las **contribuciones y beneficios** del estudio para los participantes y la sociedad. - Describir el balance **riesgo/beneficio**. - Precisar los procedimientos a seguir para garantizar la confidencialidad de la información (en caso de estudios con muestras biológicas enfatice la manera de eliminar los datos que identifiquen a los sujetos). - Puntualizar el proceso para la obtención del consentimiento informado: fecha y nombre de quien lo solicitará. Si existe alguna dependencia o ascendencia o subordinación del sujeto al investigador principal, el consentimiento deberá ser obtenido por otro integrante del equipo de investigación. - Mencionar la manera de seleccionar a los potenciales participantes. - En su caso, indicar como se otorgará a los sujetos los **beneficios** que puedan identificarse al finalizar el estudio. Para estudios que incluyen animales de experimentación, la investigadora o investigador responsable debe hacer explícita la forma en que se apegará a las disposiciones institucionales y a las de la Ley General de Salud y la Norma Oficial Mexicana.

El trabajo de investigación que se realizará se sujeta al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (1983). De acuerdo con el artículo 17 de este reglamento la investigación deberá ser considerada **Nivel de riesgo categoría I, es decir sin riesgo**, ya que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de expedientes clínicos físicos y electrónicos, así como plataforma Modulab y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Confidencialidad. Los datos obtenidos de cada uno de los participantes fueron utilizados única y exclusivamente para la realización de la presente investigación, asegurando que los pacientes no pueden ser identificados en las presentaciones o publicaciones que deriven del estudio y que los datos respecto a su privacidad serán tratados de una forma confidencial.

Beneficios. Todos los datos obtenidos serán utilizados para brindar conocimiento a las sociedades científicas a fin de mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico de esta patología.

Conflicto de Intereses El presente estudio respeta las normas internacionales, nacionales y locales en materia de investigación en seres humanos, es autofinanciado y no se cuenta con conflicto de intereses.

FACTIBILIDAD En el hospital general Centro Médico Nacional La Raza, es un centro de referencia de la república Mexicana, donde asisten pacientes de todos los grupos etarios, incluido los pediátricos con cáncer, lo que nos permitió obtener información pertinente para desarrollar este proyecto de investigación.

RECURSOS

HUMANOS: Investigadores:

Residente de pediatría: Dra. Guzmán Gómez Brenda Elena.

Asesor metodológico: Dr. Arturo Fernández Celorio.

Asesor clínico: Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre, Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix.

MATERIALES: Hoja de recolección de datos, expedientes clínicos y electrónicos, carnet de quimioterapia, Base de datos en Excel, sistema SPSS para análisis estadístico, computadora

FINANCIEROS: Este estudio no requirió de financiamiento.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron **115** pacientes, de los cuales **34** presentaron neutropenia febril. En cuanto a la edad medida en meses, se tuvo una media de 122 ± 66 [8-211]; de los cuales un 52.9% fueron del sexo masculino (n=18) y 47% del sexo femenino (n=16). El grupo de adolescentes fué el más frecuente, tabla 1.

Tabla 1.

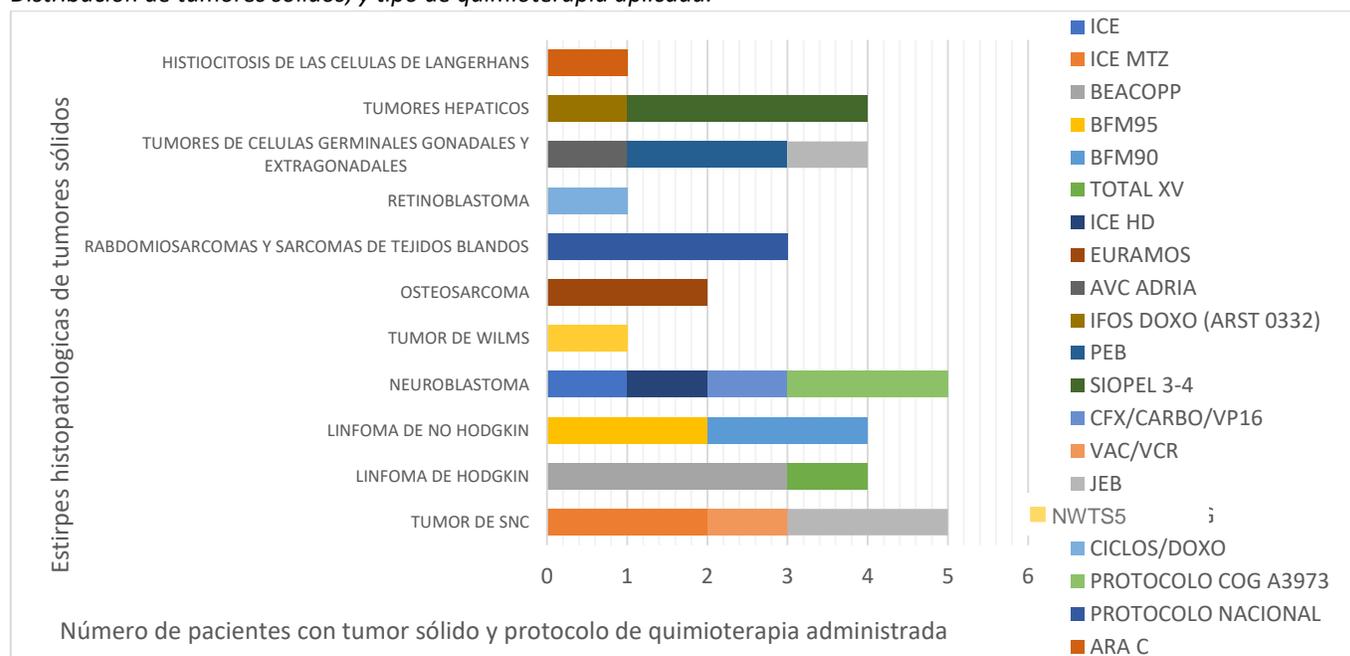
Tabla de distribución de sexo y edad en los tumores sólidos de julio del 2022 a julio del 2023 en CMN La RAZA

Característica	Tumores sólidos (N= 115)	Neutropenia febril (N= 34)
Sexo		
<i>Masculino</i>	64 (55.6%)	18 (52.9%)
<i>Femenino</i>	51 (44.3%)	16 (47.1%)
Edad		
<i>Lactantes</i>	9 (7.8%)	2 (5.8%)
<i>Preescolares</i>	21 (18.2%)	8 (23.5%)
<i>Escolares</i>	27 (23.4%)	8 (23.5%)
<i>Adolescentes</i>	58 (50.4%)	16 (47%)

El grupo de neoplasias más frecuente, fueron los tumores de sistema nervioso central y neuroblastomas con 5 casos cada uno (14.7%), seguidos de los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin con 4 casos por grupo, total 8 (23.5%), tumores de células germinales 4 casos (11.8%) y tumores hepáticos con 4 casos (11.8%). De todos nuestros pacientes, la histiocitosis de las células de Langerhans, tumor de Wilms y retinoblastoma presentaron un sólo caso (8.7%), gráfica 1.

Figura 1.

Distribución de tumores sólidos, y tipo de quimioterapia aplicada.



Nota. Abreviaturas de las quimioterapias: ICE (IFOSFAMIDA, CARBOPLATINO, ETOPOSIDO), ICE MTZ (ICE + TEMOZOLOMIDA), BEACOPP (BLEOMICINA, ETOPOSIDO, ADRIAMICINA, CICLOFOSFAMIDA, VINCRISTINA, PREDNISONA, PROCARBAZINA), BFM95, BFM90, TOTAL XV (VINCRISTINA, DOXORRUBICINA, CICLOFOSFAMIDA), COG (VINCRISTINA, DOXORRUBICINA, CICLOFOSFAMIDA), ICE HD (ICE A DOSIS ALTAS), NWTS5 (NATIONAL WILMS TUMOR STUDY 5), EURAMOS (METOTREXATE, CISPLATINO, DOXORRUBICINA, IFOSFAMIDA, ETOPOSIDO), VCR CARBO VP16 (VINCRISTINA, CARBOPLATINO, ETOPOSIDO), VAC (VINCRISTINA, ACTINOMICINA, CICLOFOSFAMIDA), VAC ADRIA (VAC+ ADRIAMICINA), ARST0332 (IFOSFAMIDA+DOXORRUBICINA), PEB (CISPLATINO, ETOPOSIDO, BLEOMICINA), SIOPEL 3-4 (CISPLATINO, DOXORRUBICINA), CFX/CARBO/VP16 (CICLOFOSFAMIDA, CARBOPLATINO, ETOPOSIDO), VAC/VCR (VINCRISTINA, ACTINOMICINA, CICLOFOSFAMIDA), JEB (CARBOPLATINO, ETOPOSIDO, BLEOMICINA), CHOP (CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA, VINCRISTINA, PREDNISONA), PROTOCOLO SMILE (DEXAMETASONA, IFOSFAMIDA, METOTREXATE, L-ASPARGINASA), NWTS5 (VINCRISTINA, ACTINOMICINA, DOXORRUBICINA, CICLOFOSFAMIDA, ETOPOSIDO), CICLOS/DOXO (CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA), PROTOCOLO COG A3973 (VINCRISTINA, ACTINOMICINA, CICLOFOSFAMIDA, IFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA, ETOPOSIDO), PROTOCOLO NACIONAL PARA SARCOMA DE EWING (VINCRISTINA, ACTINOMICINA, CICLOFOSFAMIDA, IFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA, ETOPOSIDO), ARA C (CITARABINA + ETOPOSIDO).

La incidencia de episodios de neutropenia febril en tumores sólidos fue del 29.5% (n=34) en el periodo de estudio, de los cuales el 79.4% (n=27) correspondieron a casos de alto riesgo y 20.6% (n=7) a casos de bajo riesgo. Así mismo, 19 pacientes (55.9%) se encontraban con neutropenia menor 100 cel/ml y 15 (44.1%) con cifras 101-500 cel/ml.

Tabla 2.

Comparación de los resultados de neutropenia febril con alto y bajo riesgo, en los tumores sólidos de julio del 2022 a julio del 2023 en CMN La RAZA

Característica	Frecuencia (N= 34)	Porcentaje (N= 34)
Alto riesgo	27	79.4%
Bajo riesgo	7	20.6%
Neutrófilos <500	15	44.1%
Neutrófilos <100	19	55.9%

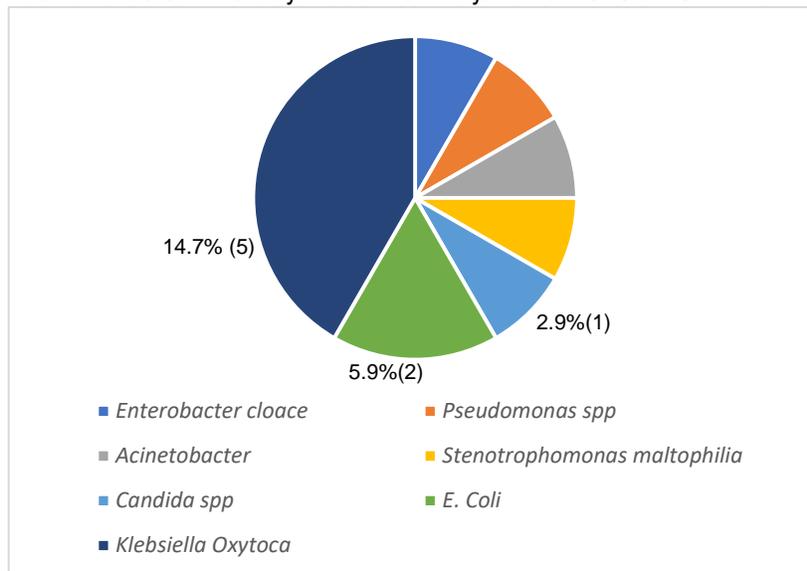
Nota. - Variables cuantitativas que se expresan en la frecuencia y el porcentaje de neutropenia febril según el recuento de neutrófilos absolutos.

En los pacientes con neutropenia febril, en dos se obtuvieron los niveles de proteína C reactiva elevada; y sus valores fueron 15 mg/dL y 269 mg/dL.

En doce pacientes (35.3%) se logró el aislamiento de algún patógeno. El microorganismo con mayor frecuencia de aislamiento fue ***Klebsiella oxytoca*** 14.7% (n=5), seguido de *E. coli* 5.9% (n=2). Los hongos filamentosos relacionados a infección fúngica invasiva se presentaron únicamente en un caso (2.9%), misma situación con otros microorganismos en cuatro pacientes, figura 2.

Figura 2.

Microorganismos aislados en pacientes con neutropenia febril (N= 34) en los tumores sólidos de julio del 2022 a julio del 2023 en CMN La RAZA



En nuestros pacientes encontramos que en 19 (55.9%) se pudo establecer el diagnóstico asociado con la fiebre. El choque séptico 23.5% (n=8) fue el que más se presentó, seguida de infección relacionada al catéter 11.8% (n=4) y colitis neutropénica, así como neutropenia prolongada 8.8% (n=3). En dos pacientes se encontró dos patologías simultáneas, ambos presentaron choque séptico asociados a infección relacionada a catéter y colitis neutropénica respectivamente. Otros dos pacientes catalogados de alto riesgo fallecieron por choque séptico sin microorganismo aislado.

Tabla 3.

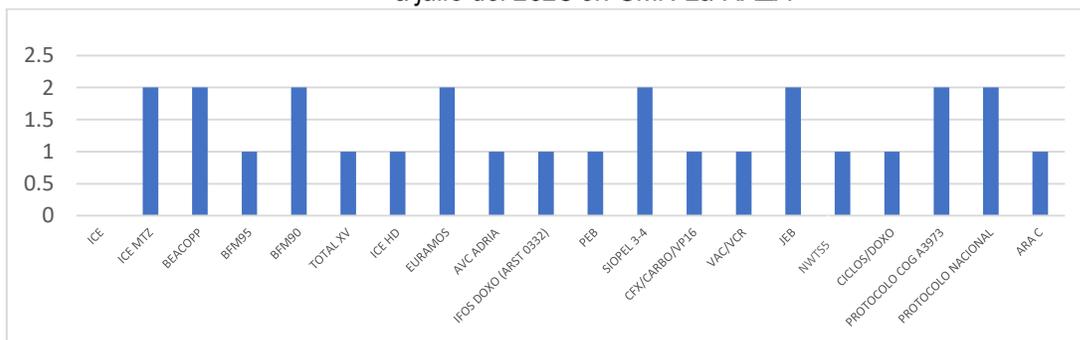
Se describe los diagnósticos asociados a la neutropenia febril en los tumores sólidos de julio del 2022 a julio del 2023 en CMN La RAZA

Diagnósticos	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	15	44.1
Choque Séptico	8	23.5
Infección relacionada a cateter	4	11.8
Colitis neutropenica	3	8.8
Neutropenia prolongada	3	8.8
Sepsis	1	2.9
Total	34	100

Al revisar el esquema de quimioterapia, los que tuvieron mayor número de pacientes con neutropenia febril fueron ICE MTZ (n=2), BEACOPP (n=2), BFM90 (n=2), EURAMOS (n=2), SIOPEL 3-4 (n=2), JEB (n=2), PROTOCOLO COG A3973 (n=2), PROTOCOLO NACIONAL (n=2).

Figura 3.

Quimioterapia asociada a neutropenia febril de alto riesgo en los tumores sólidos de julio del 2022 a julio del 2023 en CMN La RAZA

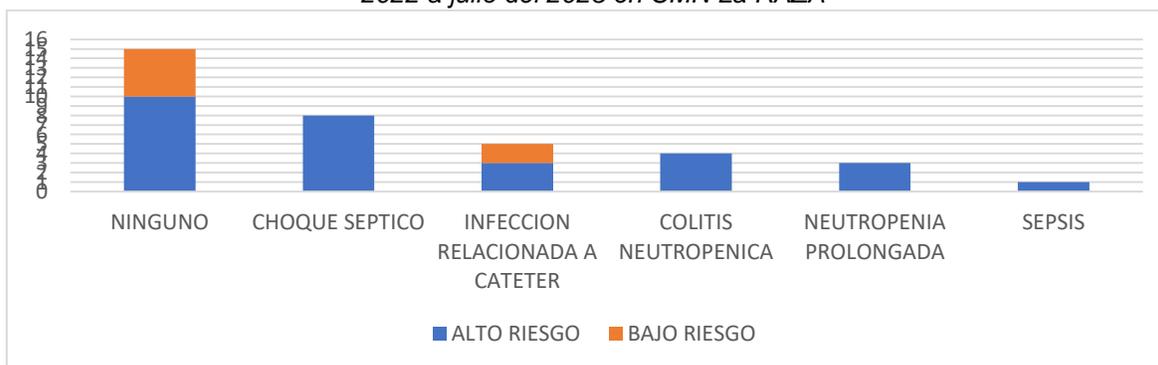


Nota. Abreviaturas de las quimioterapias: ICE (IFOSFAMIDA, CARBOPLATINO, ETOPOSIDO), ICE MTZ (ICE + TEMOZOLOMIDA), BEACOPP (BLEOMICINA, ETIPOSIDO, ADRIAMICINA, CICLOFOSFAMIDA, VINCRISTINA, PREDNISONA, PROCARBAZINA), BFM95, BFM90, TOTAL XV (VINCRISTINA, DOXORRUBICINA, CICLOFOSFAMIDA), COG (VINCRISTINA, DOXORRUBICINA, CICLOFOSFAMIDA), ICE HD(ICE A DOSIS ALTAS), NWTS5 (NATIONAL WILMS TUMOR STUDY 5), EURAMOS (METOTREXATE, CISPLATINO, DOXORRUBICINA, IFOSFAMIDA, ETOPOSIDO), VCR CARBO VP16 (VINCRISTINA, CARBOPLATINO, ETOPOSIDO), VAC (VINCRISTINA, ACTINOMICINA, CICLOFOSFAMIDA), VAC ADRIA (VAC+ ADRIAMICINA), ARST0332 (IFOSFAMIDA+DOXORRUBICINA), PEB (CISPLATINO, ETOPOSIDO, BLEOMICINA), SIOPEL 3-4 (CISPLATINO, DOXORRUBICINA), CFX/CARBO/VP16 (CICLOFOSFAMIDA, CARBOPLATINO, ETOPOSIDO), VAC/VCR (VINCRISTINA, ACTINOMICINA, CICLOFOSFAMIDA), JEB (CARBOPLATINO, ETOPOSIDO, BLEOMICINA), CHOP (CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA, VINCRISTINA, PREDNISONA), PROTOCOLO SMILE (DEXAMETASONA, IFOSFAMIDA, METOTREXATE, L-ASPARGINASA), NWTS5 (VINCRISTINA, ACTINOMICINA, DOXORRUBICINA, CICLOFOSFAMIDA, ETOPOSIDO), CICLOS/DOXO (CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA), PROTOCOLO COG A3973 (VINCRISTINA, ACTINOMICINA, CICLOFOSFAMIDA, IFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA, ETOPOSIDO), PROTOCOLO NACIONAL PARA SARCOMA DE EWING (VINCRISTINA, ACTINOMICINA, CICLOFOSFAMIDA, IFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA, ETOPOSIDO), ARA C (CITARABINA + ETOPOSIDO).

Los pacientes quienes mostraron infección asociada a su evento de neutropenia febril de alto riesgo fueron 27 (79.4%) y los de neutropenia febril de bajo riesgo 7 (20.5%). En los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo, ocho presentaron choque séptico (8/27, 29.5%), cuatro presentaron colitis neutropénica (14.8%), tres presentaron infección relacionada a catéter (11.1%), tres neutropenias prolongadas (11.1%), y uno se mostró con sepsis (3.7%). En cuanto a los pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo sólo en dos se encontró infección relacionada a catéter (2/7, 28.5%).

Figura 4.

Infecciones asociadas a neutropenia febril de alto y bajo riesgo en los tumores sólidos de julio del 2022 a julio del 2023 en CMN La RAZA



DISCUSIÓN

En este estudio se observó una incidencia de neutropenia febril del 29.5% en pacientes oncológicos con tumores sólidos en el CMN La Raza del periodo comprendido de julio del 2022 a julio del 2023. Según Santolaya y colaboradores¹ varía entre el 10-50% y es más común observarlo hasta el 80% en pacientes con neoplasias malignas hematológicas, las cuales por definición se consideran de alto riesgo; pero ¿qué hay de los tumores sólidos? ¿en qué porcentaje serán de alto y bajo riesgo? En un estudio retrospectivo de un año realizado en el hospital pediátrico de Boston, Massachusetts, EUU³⁰, se estudiaron 104 pacientes que presentaron neutropenia febril; de estos, 50 pacientes correspondían a tumores sólidos, 34% (17/50) fueron de alto riesgo y el 66% (33/50) representaban a pacientes con bajo riesgo; discrepante con lo que encontramos en este estudio realizado en el hospital general CMN La Raza, observando que el 79.4% de los pacientes presentaban neutropenia febril de alto riesgo. La importancia de estadificar correctamente a los pacientes radica en el tratamiento empírico inicial, y seguir el programa hora dorada, es conocido que el retraso de tratamiento se asocia a una mortalidad del 70%^{1,2}. Si contamos con marcadores objetivos, entonces podremos facilitar la estadificación de riesgo y el inicio del tratamiento antimicrobiano. Marcadores objetivos como duración de la neutropenia, recuento de neutrófilos, plaquetas, y proteína C reactiva, siendo este último marcador determinado sólo en 5.8% (2/34) de los pacientes con neutropenia febril, ambos con valores significativos según el punto de corte para positividad de 0.3 a 0.5 mg/dL²⁸; cuyos resultados fueron: 15 mg/dL y 269 mg/dL respectivamente. Mientras que en el resto no fue posible determinarlo, reportando por laboratorio la leyenda “no se cuenta con reactivos para procesamiento de la muestra” 50% (17/34), se tomó la muestra, pero los resultados se reportaban pendientes 26.5% (9/34), y no se solicitó 14.7% (5/34). Por lo anterior, debemos tomar los resultados con reserva, pues no contamos con recursos suficientes para clasificar adecuadamente a nuestros pacientes.

También se observó otra alternativa solicitada como biomarcador: procalcitonina, la cual no fué capturada en este estudio, basándonos en la guía del SLIPE 2021², donde un metaanálisis concluyó que la capacidad predictora de los biomarcadores debe ser seriada a las 48 horas y nuestro hospital sólo permite una determinación de procalcitonina al evento. Y que en la guía IDSA 2011²⁶, hace mención de 320 pacientes inmunocomprometidos/neutropenicos con determinación de procalcitonina, observando un área bajo la curva de 0.71 para predecir bacteriemia con una sensibilidad del 66% (95% IC, 54 a 76%) y especificidad 78% (95% IC, 71-83%). Poco significativo para apoyar el uso rutinario de este biomarcador. Al momento continuamos expectantes de encontrar un biomarcador de sepsis y

bacteriemia para determinar el inicio de antimicrobianos con una alta sensibilidad y especificidad que sean accesibles para nuestro hospital.

En cuanto al tipo y ciclo de quimioterapia, observamos que no es comparable el ciclo de quimioterapia utilizada entre uno y otro paciente, debido a los múltiples protocolos y a quimioterapias con mayor aplasia medular, pero sí se observó mayor asociación a neutropenia febril de alto riesgo en las siguientes quimioterapias: ICE MTZ, BEACOPP, BFM90, EURAMOS, SIOPEL 3-4, JEB, PROTOCOLO COG A3973, PROTOCOLO NACIONAL.

Los resultados arrojaron que *Klebsiella oxytoca* tiene la mayor frecuencia en esta población pediátrica y que la pauta deberá ser establecida por la microbiota bacteriana hospitalaria, el antibiograma y la clínica del paciente. Por lo tanto, se recomienda que en pacientes de alto riesgo se inicie monoterapia empírica con un B-lactámico con actividad antipseudomónica intravenosa (cefepime, piperacilina-tazobactam, meropenem o imipenem), y los pacientes con bajo riesgo monoterapia con cefalosporinas de tercera generación de uso parenteral (ceftriaxona, cefotaxima)^{2, 29}.

Respecto a las infecciones identificadas en nuestro grupo de estudio, los pacientes de alto riesgo en su mayoría presentaron choque séptico, siendo esta la causa atribuible de dos defunciones. La guía internacional de la compañía sobreviviendo a la sepsis 2020 sostiene una mortalidad del 4-50%³¹, mientras que el paciente pediátrico con cáncer tiene la probabilidad de cursar con sepsis 10 veces más, con una mortalidad del 21-51%³².

Finalmente, este estudio nos aporta una primera mirada descriptiva de los pacientes con neutropenia febril en tumores sólidos, representa una oportunidad en la mejoría de su estadificación de riesgo, y ofrecer un tratamiento correcto.

CONCLUSIONES

1. La incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores sólidos de julio del 2022 a julio del 2023 fue del 29.5%, con una proporción del 79.4% correspondiente a neutropenia febril de alto riesgo y 20.6% a bajo riesgo.
2. La estirpe histológica más frecuente fue tumores de sistema nervioso central y neuroblastomas.
3. Los adolescentes del sexo masculino son el género etario con mayor incidencia de neutropenia febril.
4. El protocolo de quimioterapia mayormente asociado a neutropenia febril de alto riesgo fue ICE MTZ, BEACOPP, BFM90, EURAMOS, SIOPEL 3-4, JEB, PROTOCOLO COG A3973, PROTOCOLO NACIONAL.
5. El aislamiento microbiológico durante el episodio de neutropenia febril con mayor frecuencia fué *Klebsiella oxytoca*.
6. Se necesitan más determinaciones cuantitativas de proteína C reactiva que confirmen su utilidad como herramienta de clasificación y pronóstico en el escenario del paciente oncológico.
7. El choque séptico es la complicación más observada; por lo tanto, se necesita de un equipo multidisciplinario involucrado que cumpla adecuadamente con el protocolo “Hora Dorada”, así como el seguimiento de los pacientes con uso racional de antibióticos para disminuir las resistencias antimicrobianas.

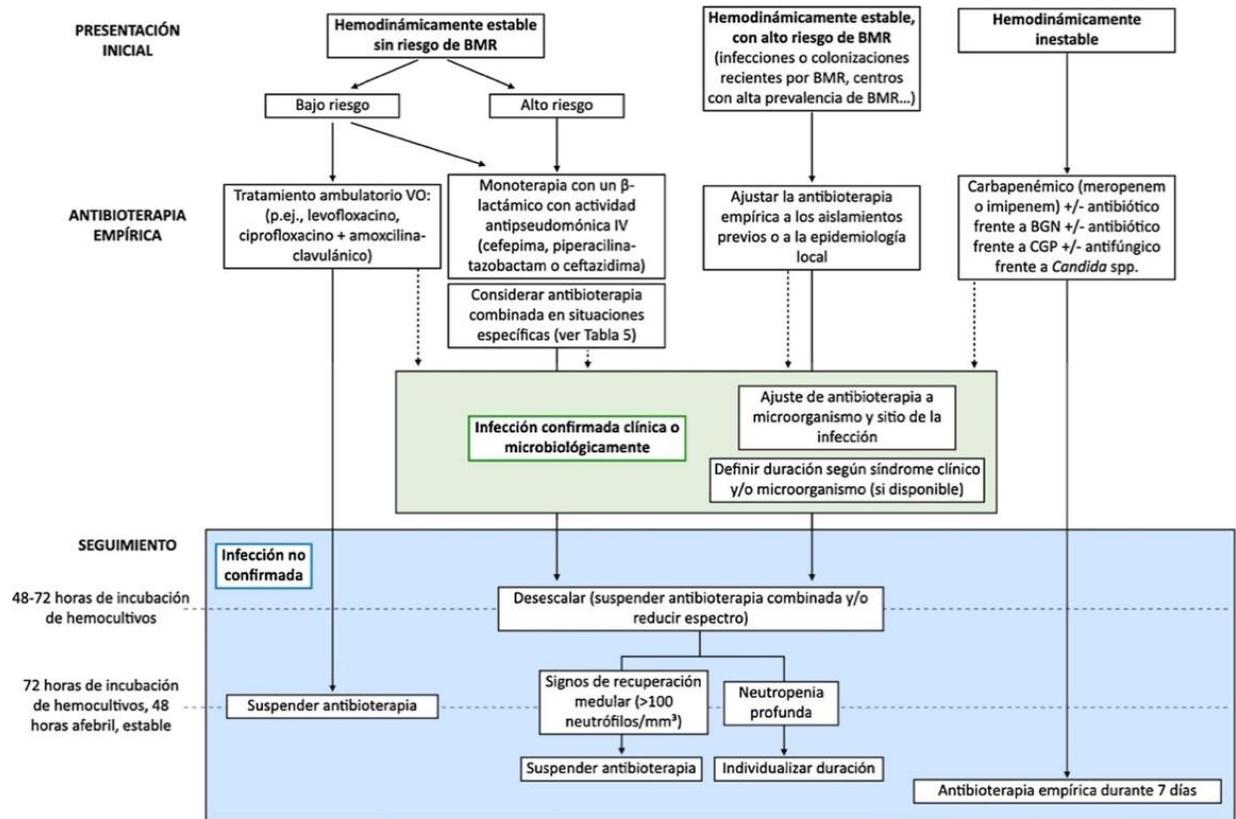
Bibliografía

1. Santolaya M E AAMACLBVAVMOM. 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(1318- 1323).
2. Pablo MESd. Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021. *Revista Chilena infetologia.* 2021 octubre; 38(857-909).
3. Walter J. F. M. van der Velden AHEHMGNaNMAB. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. *British Journal of Haematology.* 2014 September; 167(441-452).
4. Mark C. Poznansky FV. NEUTROPENIA FEBRIL. In Hernández GR, editor. *Harrison, manual de oncología.* México, EUU.: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008. p. 127.
5. Thowinson-Hernández MC. Neutropenia febril inducida por quimioterapia e infecciones asociadas: una revisión de la literatura. *Gaceta mexicana de oncología.* 2019 diciembre; 18(4).
6. Wendy J Pomerantz MM. Uptodate. [Online].; 2022 [cited 2022 mayo 25. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/systemic-inflammatory-response-syndrome-sirs-and-sepsis-in-children-definitions-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis/contributors>.
7. Lankowsky P. Supportive Care of Patients with Cancer. In Lankowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* United States of America: ELSEVIER; 2011. p. 888-889.
8. Leticia Martínez Camposa PPALFREMLNMPSPDAA. Documento de consenso de manejo de neutropenia febril en el paciente pediátrico oncohematológico de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP). *Asociación Española de Pediatría.* 2023 Mayo; 12.
9. Jacob L, Lakshmaiah K, Govindbabu K, Suresh T, Lokanatha D, Sinha M, et al. Perfil clínico y microbiológico de la neutropenia febril en tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas en un centro de atención oncológica terciaria en el sur de la India. *Indian Journal of Cancer.* 2014 oct-dic; 51(464).
10. M. González Padilla EGAEVVyJTC. Empleo empírico de antibióticos en pacientes inmunocomprometidos. Criterios de empleo. Indicações. Asociaciones. Adaptación a cuadro clínico sistémico y/u órganos afectados. Situaciones clínicas diferenciales. *Medicine.* 2008 Oct; 23(547-56).
11. Daniel Rivera-Salgado KVM. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. *Rev. chil. infectol.* 2018 vol.35 no.1; vol.35(no.1).
12. Parodi RL LMTMNERMSGDCLGMBOGA. A multicenter prospective study of 515 febrile neutropenia episodes in Argentina during a 5-year period. *PLoS One.* 2019 Oct; 31(14).
13. R. F. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents.* 2008 nov; 32(1:S30-3).
14. La endoftalmitis endógena por *Candida* spp. *Revista Cubana de Oftalmología.* [Online].; 2023 [cited 2023 junio. Available from: <https://revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/635>.
15. Aspasia KatragkouBrian T. Fisher AHGERaTJW. Diagnostic Imaging and Invasive Fungal Diseases in Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 2017 Jun; S1(S22-31).
16. Qasim A NJ. Enterocolitis neutropénica (tiflitis). [Online].; 2022 [cited 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551577/>.
17. Santolaya ME AAACBAKAMCOMPESCSPTSTJVMVMVTZM. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Jun; 27(538).
18. Aurenty Lisbeth MD P. Hora Dorada de neutropenia febril en cáncer pediátrico Hospital de Niños "J. M. de los Ríos". *Bol Venez Infectol.* 2022 Julio; 33(2).
19. Thomas Lehrnbecher M. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. *American Society of Clinical Oncology.* 2023 January;

- 41(1774).
20. Sung OTaL. Advances in management of low-risk febrile neutropenia. Wolters Kluwer Health. 2012 february; 24(1).
 21. Meret Henry LS. Oncologic Emergencies and Management of Fever and Neutropenia. Supportive Care in Pediatric Oncology. 2015; 62(27-46).
 22. Yi Ba. Manejo actual de la neutropenia inducida por quimioterapia en adultos: puntos clave y nuevos desafíos. Biología y medicina del cáncer. 2020 Nov; 17(4).
 23. J. Klastersky JdNKRBRGMMA&JHo. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology. 2016 August; 27(111-118).
 24. Worku M BGTA. Bacterial profile and antimicrobial susceptibility patterns in cancer patients. PLoS One. 2022 Apr; 15(17).
 25. Thomas Lehmbacher DAECSCRAACGVJK. 8th Europea Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. Lancet Oncol. 2021 June; 22(e270-80).
 26. Freifeld AG ea. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Infectious Diseases Society of America. 2011; 52(e56-e93).
 27. Taketomo CD eae. Lexi-comp's Pediatric Dosage Handbook. In Intersistemas , editor. Lexi-comp's Pediatric Dosage Handbook. United States of America.: 18a Ed. ; 2014. p. 1224.
 28. Shin J, K. S. (2020 Dec). What is the appropriate cut-off value of CRP to predict endoscopic remission in patients with ulcerative colitis in clinical remission? *Int J Colorectal Dis*.
 29. Robinson PD, L. T. (2016 Jun). Strategies for Empiric Management of Pediatric Fever and Neutropenia in Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review of Randomized Trials. *J Clin Oncol.*, 34(17):2054-60.
 30. Sarah W. Alexander, M. K. (January 2002). Evaluation of Risk Prediction Criteria for Episodes of Febrile Neutropenia in Children With Cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, Vol. 24, No. 1.
 31. Weiss, S. L. (2020). Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*, 46 (Suppl 1):S10–S67.
 32. Alexandra Jiménez Chaves, J. G. (2018). Pacientes pediátricos con choque séptico que ingresan a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico del Instituto Nacional de Cancerología. *Revista colombiana de cancerología*, 22, 64-68.

ANEXOS

Anexo 1. Flujoograma del paciente con neutropenia febril.



ANEXO 2. DOSIS Y ADMINISTRACION DE ANTIBIÓTICOS, ANTIFUNGICOS Y ANTIVIRALES MÁS COMÚNMENTE UTILIZADOS EN INFECCIONES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER. ^{26, 27}

Fármaco	Dosis en niños	Dosis máxima	Comentarios
Cefepima	IV: 150 mg/kg/día c/ 8 hrs	6 g/día	Diluir con SG5% 20 mg/mL, infundir en 30 min
Piperacilina tazobactam	300-400 mg/kg/día c/6-8 h	16 g/día	
Ceftazidima	100-150 mg/kg/día c/8 h Meningitis 150 mg/kg/día	6 g/día	En infecciones graves considerar 200-300 mg/kg/día c/8 hrs
Meropenem	60 mg/kg/día c/8 h	6 g/día	Infecciones graves 120 mg/kg/día c/ 8 hrs en infusión extendida para 4 h
Imipenem	60-100 mg/kg/día c/8 h	4 g/día	Mayor riesgo de convulsiones
Vancomicina	60 mg/kg/día c/6 h primer día, continuar 40 mg/kg/día c/6 h	4 g/día	SG5% 5 mg/mL, infundir en 60 min a 2 hrs
Teicoplanina	IV: 10 mg/kg/dosis c/ 12 h (3 dosis) y luego c/24 h	400 mg/dosis	En infecciones graves, osteoarticulares y endocarditis se puede incrementar la dosis a 12mg/kg/dosis c/12h (3-5 dosis) y luego c/24h (máx. 800mg/dosis).
Amikacina	IV: 15-22.5 mg/kg/día cada 12 horas	Max 1.5 g/día	Considerar 22-30mg/kg/día c/24h en pacientes con shock séptico y/o infecciones pulmonares.
Clindamicina	IV: 40 mg/kg/día c/6 h	Máx 4.8 gr/día	400 mg cada 6 horas
Metronidazol	IV: 30 mg/kg/día c/6 h VO: 500 mg cada 6-8 hrs, Max 4 gr/día	Máx 4 gr/día	Dilución: SS0.9% 5 mg/mL, infundir en 60 min
Caspofungina	Dosis de carga 70 mg/m ² dosis de mantenimiento 50 mg/m ² /día.	Carga 70mg/día Mant 50 mg/día	Elección si hay alto riesgo de hongos filamentosos
Anfotericina b liposomal	IV: Día 1-5: 4 mg/kg cada 24 hrs, continuar con 5 mg/kg cada 24 hrs	IV: Día 1-5: 4 mg/kg cada 24 hrs, continuar con 5 mg/kg cada 24 hrs	Elección si hay alto riesgo de hongos filamentosos. SG5% 2 mg/mL, infundir infusión por 2 hrs
Voriconazol	IV: 7 mg/kg/día cada 12 hrs IV: Día 1: 6 mg/kg/día cada 12 hrs, continuar con 4 mg/kg/día cada 12 hrs		Elección ante aspergilosis. Dilución: SS0.9% 0.5-5 mg/mL, infundir en 2 hrs
Dosis < 12 años		Dosis > 12 años	
Aciclovir	VO: 80 mg/kg/día cada 4 hrs. IV: 30 mg/kg/día cada 8 hrs. Profilaxis: 1500 mg/m ² /día cada 8 hrs	VO: 1000 mg/m ² /día cada 4 hrs o 800 mg cada 4 h IV: 30 mg/kg/día cada 8 hrs. Profilaxis: 3200 mg/m ² /día cada 8 hrs Dilución: SS0.9% 7 mg/mL, infundir en 60 min.	
Ganciclovir	IV: Día 1: 10 mg/kg/día div cada 12 hrs, continuar con 7.5 mg/k/día div cada 12 hrs Prevención de CMV en transplante: Iniciar con 10 mg/kg/día cada 12 hrs por 14-21 días, continuar con 5 mg/kg cada 24 hrs por 100 días	IV: Día 1: 10 mg/kg/día div cada 12 hrs, continuar con 7.5 mg/k/día cada 12 hrs Prevención de CMV en transplante: Iniciar con 10 mg/kg/día cada 12 hrs por 14-21 días, continuar con 5 mg/kg cada 24 hrs por 100 días. Dilución: SS0.9% 5 mg/mL, infundir en 60 min	
Oseltamivir	VO: < 15 kg: 30 mg dos veces al día 15-23 kg: 45 mg dos veces al día 24-40 kg: 60 mg dos veces al día.	VO: 75 mg cada 12 hrs	

ANEXO 3**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS****“INCIDENCIA DE NEUTROPENIA FEBRIL EN NIÑOS POR GRUPO DE RIESGO
CON TUMORES SÓLIDOS, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”**

Folio

1. Sexo _____
2. Edad _____
3. Numero de ciclo de quimioterapia _____
4. Esquema de quimioterapia utilizada _____
5. Estirpe histopatológica de los tumores sólidos _____
6. Cuenta absoluta de neutrófilos _____
7. Neutropenia febril asociado a quimioterapia (si) (no) _____
8. Grupo de riesgo de la neutropenia febril (alto) (bajo) _____
9. Proteína C reactiva >90 mg/dL (si) (no) _____
10. Microorganismo aislado (si) (no) _____
11. Cuál microorganismo aislado _____
12. Comorbilidad asociada (si) (no) _____
13. Cuál comorbilidad asociada _____

ANEXO 4

Fecha: _____

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN La Raza que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación

“INCIDENCIA DE NEUTROPENIA FEBRIL EN NIÑOS POR GRUPO DE RIESGO CON TUMORES SÓLIDOS, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”

Es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

Folio

1. Sexo
2. Edad
3. Numero de ciclo de quimioterapia
4. Esquema de quimioterapia utilizada
5. Estirpe histopatológica de los tumores sólidos
6. Cuenta absoluta de neutrófilos
7. Neutropenia febril asociado a quimioterapia (si) (no)
8. Grupo de riesgo de la neutropenia febril (alto) (bajo)
9. Proteína C reactiva >90 mg/dL (si) (no)
10. Microorganismo aislado (si) (no)
11. Cuál microorganismo aislado
12. Comorbilidad asociada (si) (no)
13. Cuál comorbilidad asociada

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo

“INCIDENCIA DE NEUTROPENIA FEBRIL EN NIÑOS POR GRUPO DE RIESGO CON TUMORES SÓLIDOS, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”

Cuyo propósito es producto **comprometido de tesis**

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Susana Elizabeth Anaya Aguirre
Categoría contractual: N53 jefe departamento clínico.
Investigador(a) Responsable

