



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

“Seguridad y eficacia de la suspensión temprana de antibióticos en niños con cáncer y neutropenia febril, con infección documentada por SARS COV2”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A:

Dra. Nathalie Santiago Serrano



TUTOR:
Dr. Sergio René Bonilla Pellegrini

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024





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.



Dr. Sarbelio Moreno Espinoza
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico



Dr. Sergio René Bonilla Pellegrini
Médico adscrito Infectología pediátrica
Tutor



Dra. Aludena Laris González
Medico adscrito de infectología pediátrica
Asesor metodológico

ÍNDICE

Índice.....	3
Dedicatoria	4
Resumen.....	5
Introducción.....	6
Antecedentes.....	8
Marco teórico.....	10
Planteamiento del problema	16
Justificación.....	16
Hipótesis.....	17
Pregunta de investigación.....	17
Objetivos.....	17
Métodos.....	18
Procedimiento general de estudio.....	19
Variables de estudio.....	20
Análisis estadístico.....	25
Resultados.....	26
Discusión.....	30
Conclusiones.....	33
Bibliografía.....	35

DEDICATORIA

A mi familia y amigos incondicionales que aguantaron 13 años de estudio, cancelación de planes, fieles creyente y parte fundamental de este “plan de vida” desde antes de su concepción.

A mis maestros, por su dedicación y las enseñanzas, por ser ejemplo a seguir y una gran motivación.

Gracias en especial a cada una de las familias de los niños del HIMFG, quienes confiaron en mí lo más preciado que poseen, su vida. Han sido causa y motivación para seguir luchado aún en los momentos más difíciles. Y son el ejemplo tangible de que los milagros existen

RESUMEN

Antecedentes:

La fiebre y neutropenia (FN) es una complicación frecuente y una emergencia infecciosa grave que conlleva una alta carga de enfermedad y mortalidad en los pacientes con cáncer. Desde el Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica para el tratamiento de los pacientes con Fiebre y neutropenia, se ha descrito la importancia de las infecciones virales como causa de morbimortalidad en estos pacientes, con posterior incremento en el interés y surgimiento de nuevos estudios que reportan que los eventos de fiebre y neutropenia de origen viral mostraron resultados clínicos significativamente mejores que los episodios con infecciones bacterianas únicas o coinfecciones virales-bacterianas, expresadas en menos días de hospitalización, una menor probabilidad de inestabilidad hemodinámica y tasas más bajas de admisión a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) ^{1,2,3,4,5,6,7,8}. Con lo que se surge también la posibilidad del retiro temprano de antibióticos evitando la presión antimicrobiana y efectos adversos al uso de antibióticos, que contribuyen a dichos resultados. A partir del surgimiento de la pandemia por COVID 19, ha nacido la posibilidad de tamizaje para SARS COV 2 a todos los pacientes ingresados a hospitalización, incluidos los pacientes oncológicos, si bien las infecciones virales han sido identificadas hasta en un 57%, los datos para SARS COV 2 en fiebre y neutropenia aún son limitados.

Objetivo general:

Determinar la seguridad del retiro temprano de antibióticos, en pacientes oncológicos, con diagnóstico de fiebre y neutropenia con aislamiento confirmado de SARS COV2 por PCR.

Planteamiento del problema:

Desde el inicio de la pandemia por SARS COV2, un virus altamente transmisible, la enfermedad de COVID-19 emerge como otro factor de riesgo de mortalidad para los pacientes con cáncer dada su inmunosupresión, por lo que el tamizaje global para este virus se consideró una buena practica, sin embargo las pautas para el tratamiento en pacientes oncológicos son las mismas que para la población general, en donde en ausencia de una infección bacteriana comprobada o sospechada, se recomienda no usar antibióticos empíricos de amplio espectro. Por lo que confirmar la infección por SARS COV2 ofrecerá mayor seguridad para el retiro temprano de antibiótico; evitando así el uso prolongado de antibióticos, el cual genera mayor presión antibiótica, mayor estancia hospitalaria y eventos adversos.

Metodología y análisis:

Diseño transversal, analítico y retrospectivo. Se revisaron expedientes clínicos de pacientes menores de 18 años de edad, hospitalizados en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, durante el periodo comprendido del 20 de marzo de 2020 al 20 de marzo 2023 con diagnóstico de cáncer y cuadro de fiebre y neutropenia con PCR positivo para SARS COV2. Con inicio de manejo según guías de tratamiento de fiebre y neutropenia. Se recabaron variables basales como: Edad, género, tipo de cáncer, recaída, neutropenia profunda, estado nutricional, motivo de ingreso, comorbilidades. Se incluyeron dentro del estudio únicamente a los pacientes con fiebre y neutropenia de bajo riesgo y en estos se valorará si tuvieron retiro temprano de antibiótico o completaron el tratamiento estándar para esta patología. Los desenlaces a evaluar fueron: reingreso a hospitalización en los siguientes 30 días, días de estancia hospitalaria, reingreso a terapia intensiva y muerte. Realizamos el analisis de variables mediante mediana y rango intercuartil, se compararon los grupos de retiro temprano y tardío de antibióticos mediante la prueba exacta de Fisher y Xi cuadrada.

Resultados:.

Del 20 de marzo de 2022 al 20 de marzo 2023 se analizaron 16,379 muestras para SARS CoV2 de niños menores de 18 años, 175 pacientes con cáncer y prueba de PCR para SARS COV2 cumplieron con criterios diagnosticos de Fiebre y Neutropenia. Se

excluyeron 4 pacientes por falta de información en el expediente, 33 pacientes con fiebre y neutropenia de alto riesgo, 5 pacientes con aislamiento bacteriano o fúngico a las 72 hrs y 5 pacientes con con datos de inestabilidad ventilatoria o hemodinamica a su ingreso. De los 128 paciente con Fiebre y neutropenia de bajo riesgo se identificaron dos grupos; 65 pacientes en quienes se retiraron de forma temprana los antibióticos (a las 72 hrs) y 63 pacientes que completan esquema antibiótico o incluso ameritan progresión en el esquema y se compararon los desenlaces mostrando reducción en el reingreso hospitalario, reingreso a UTIP y significativamente menos estancia intrahospitalaria en los pacientes en quienes se retiraron a las 72 hrs los antibióticos.

Conclusión:

Nuestros hallazgos sugieren que los pacientes que se beneficiarían del retiro temprano del tratamiento antibiotico serían los pacientes con fiebre y neutropenia de bajo riesgo con aislamiento viral comprobado e infección bacteriana o fúngica descartada. Sin embargo se requieren estudios con una muestra mas grande que asegurara la validez científica y la reproducibilidad de los resultados para determinar si el retiro temprano del tratamiento antibiótico en pacientes con fiebre y neutropenia de bajo riesgo con PCR para SARS COV2 es seguro y eficaz.

1. ANTECEDENTES:

La fiebre y neutropenia (FN) es la complicación más frecuente del tratamiento del cáncer infantil en pacientes que reciben fármacos mielosupresores como parte de su tratamiento para tumores sólidos y hematológicos. La incidencia durante la quimioterapia es mayor en las neoplasias malignas hematológicas en comparación con los tumores sólidos, y oscila entre el 10 % y el 50 %, mientras que la tasa de mortalidad de la FN no tratada varía entre el 2 % y el 21 %. ^{9,10}

El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en la Atención (NICE) del Reino Unido¹¹ define la FN como una temperatura superior a 38 °C acompañada de un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 500 células/microlitro (menos de $0,5 \times 10^9/L$). Se eligió este umbral de neutrófilos absolutos porque el riesgo de sepsis aumenta a medida que el conteo de neutrófilos absolutos cae por debajo de este corte. Sin embargo, otras guías ^{10,11} proponen definiciones más complejas, como una fiebre única superior a 38,3 °C, una temperatura de 38 °C o más, sostenida durante más de una hora, o dos episodios de fiebre superior a 38 °C en un período de 12 horas. El límite de neutrófilos absolutos también puede variar entre $1,0 \times 10^9/L$ y $0,1 \times 10^9/L$. La FN prolongada se refiere a la neutropenia con fiebre concurrente que dura más de diez días, lo que aumenta el riesgo de infecciones fúngicas invasivas. ¹²

Las infecciones representan la principal causa de enfermedad y muerte en niños con cáncer sometidos a quimioterapia, ya que esta terapia puede provocar periodos de neutropenia. En las últimas décadas, se ha trabajado en identificar de manera rápida a los niños con mayor riesgo de infección bacteriana con el fin de prevenir la mortalidad, sin embargo cada vez con más certeza se ha detectado la etiología viral de dichos eventos como etiología en un rango del 5% al 57%, sobre todo gracias a los nuevos métodos diagnóstico para infecciones virales; abriendo la posibilidad de suspender tratamientos antibióticos empíricos, ya que la aparición de resistencia a los antibióticos

ha hecho que la NF sea particularmente difícil de manejar. En el Reino Unido, la tasa de mortalidad asociada con FN se duplicó con creces entre 2001 y 2010, en gran parte debido a la aparición de organismos gramnegativos resistentes.¹⁰

La estratificación del riesgo juega un papel crucial en la determinación de la intensidad del manejo de la FN. Si bien no existe un modelo de estratificación de riesgo universalmente aceptado para la FN pediátrica, el modelo de Alexander et al.¹³ es ampliamente utilizado a nivel mundial, mientras que en el Hospital Infantil de México “Federico Gomez”, usamos los criterios del Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021⁸ para la estratificación de los pacientes con FN, debido a la que la población estudiada en este consenso al ser latina, se esperan resultados mas acordes en nuestra población. Por lo tanto para considerar un evento de FN de alto riesgo de infección bacteriana se toman en cuenta: el diagnostico de leucemia mieloide aguda o leucemia linfoblástica en recaída, hipotensión arterial o determinación de proteína C reactiva (PCR) cuantitativa ≥ 90 mg/L; o los siguientes dos criterios en conjunto: número de días desde el último ciclo de quimioterapia ≤ 7 , recuento de plaquetas $< 50.000/mm^3$. Por lo que ante la posibilidad realizar diagnosticos etiológicos virales con mayor facilidad, la estandarización en los criterios de FN de bajo riesgo para infección bacteriana y el riesgo incrementado en infecciones por microorganismos multi drogoresistentes, han surgido numerosos estudios en los que la suspensión de antibióticos de forma temprana muestran resultados favorables como menor días de hospitalización, una menor probabilidad de inestabilidad hemodinámica y tasas más bajas de admisión a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).^{7,9,10} En este sentido, en un reciente ensayo aleatorizado de fase 3 realizado por Kumar et al.¹⁴, se investigó la no inferioridad de la interrupción temprana de los antimicrobianos en pacientes pediátricos con FN de bajo riesgo en un entorno ambulatorio. Los pacientes comenzaron con antibióticos intravenosos empíricos en un entorno ambulatorio y se aleatorizaron una vez que estuvieron afebriles durante al menos 24 horas. El resultado primario fue la proporción de pacientes que permanecieron afebriles en cada brazo, y el estudio informó una tasa de éxito del 94,6 % en el brazo de tratamiento estándar y del 94,7 % en el brazo de interrupción. Entre los virus más frecuentemente encontrados en

las infecciones de las vías respiratorias superiores se incluyen el virus sincitial respiratorio, rinovirus, influenza A, adenovirus, enterovirus, entre otros. 15

Así mismo en los ensayos como el PRORATA y ProPAED ^{16,17} basados en los niveles séricos de PCT han demostrado reducir significativamente el uso de antibióticos en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior, este enfoque permite una gestión más precisa y racional de los antibióticos, evitando el uso innecesario y reduciendo los riesgos asociados con la resistencia a los antibióticos y los efectos secundarios. Sin embargo, el umbral ideal para iniciar o suspender los antibióticos en pacientes pediátricos en estado crítico y el porcentaje de disminución de la concentración máxima de procalcitonina para guiar estas decisiones no se han establecido definitivamente. En el contexto de infección por SARS COV2 se ha evaluado que la fiebre, la leucocitosis y los niveles elevados de PCR están asociados con resultados críticos en pacientes con COVID-19. Por el contrario, la leucopenia se asocia con un mejor pronóstico. Además, la evaluación de la leucocitosis y los niveles elevados de PCR a la llegada pueden servir como factores predictivos de malos resultados.

2. MARCO TEÓRICO:

2.1 INFECCIONES VIRALES EN FIEBRE Y NEUTROPENIA

Los niños con cáncer son particularmente susceptibles a las infecciones, Los episodios de neutropenia febril (FN) a menudo no tienen un organismo infeccioso identificado, y solo aproximadamente el 10%¹⁰ de los casos muestran hemocultivos con resultados positivos. Las infecciones del torrente sanguíneo son las más comunes, pero también pueden ocurrir infecciones en el tracto gastrointestinal (debido a mucositis y translocación bacteriana), tracto respiratorio, tracto urinario, piel y tejidos blandos. Además de las causas infecciosas, es fundamental considerar las causas no infecciosas de la fiebre, especialmente en niños y jóvenes que no responden al tratamiento antimicrobiano. Las causas no infecciosas pueden incluir fiebre medicamentosa

inducida por antibióticos de amplio espectro o ciertos medicamentos de quimioterapia, síndrome de lisis tumoral (especialmente durante la quimioterapia de inducción), linfocitosis hemofagocítica (HLH), reacciones a transfusiones de sangre o disautonomía con compromiso del sistema nervioso central.

En el caso de las causas infecciosas la FN puede ser causada por cualquier patógeno adquirido en la comunidad, si bien las infecciones bacterianas y fúngicas han sido tradicionalmente el foco de investigación y manejo durante los episodios de FN, por el riesgo de complicaciones e incremento en la mortalidad. Las infecciones virales respiratorias han surgido como agentes etiológicos significativos en esta población y su impacto en los resultados clínicos está ganando reconocimiento. Sin embargo, existe un vacío en la investigación para comprender el manejo óptimo de las infecciones virales en este contexto. Particularmente los virus respiratorios, han incrementado su detección como agentes etiológicos de fiebre y neutropenia en esta población por los diversos métodos de laboratorio que se han desarrollado e implementado en los últimos años, 1 como el cultivo viral, la detección de antígenos, por lo que utilizando técnicas convencionales y moleculares varían en frecuencia entre el 29% al 57 %, de las causas de FN. 9

Previa a la pandemia por SARS-COV-2, en los pacientes con FN; la distribución de los virus entre los episodios categorizados como infección 1 única por virus respiratorios, infección mixta por virus respiratorios e infección mixta por virus respiratorios-bacteriana fue la siguiente: 31% Virus sincitial respiratorio (VSR), 23% rinovirus, 12% parainfluenza, 11% influenza A, 11% bocavirus, 6% metapneumovirus humano, 5% adenovirus y 1% coronavirus. El VSR, el rinovirus, la parainfluenza y la influenza A se detectaron predominantemente como infecciones únicas por virus respiratorios, mientras que el bocavirus y el metapneumovirus humano se encontraron con mayor frecuencia en infecciones mixtas por virus respiratorios. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de los tipos de virus respiratorios detectados entre los episodios de FN de alto y bajo riesgo. La frecuencia de infección única por virus respiratorios en el grupo de alto riesgo fue del 41 % en comparación con el 48 % en el

grupo de bajo riesgo, y la frecuencia de infección mixta por virus respiratorios entre los dos grupos fue del 15 % y 11% respectivamente.

En cuanto a la presentación clínica de forma comparativa se ha notificado que en pacientes con fiebre y neutropenia ha sido: congestión nasal en el 29 % en comparación con el 17 % de los episodios de FN con RV negativo. Los ruidos respiratorios anormales al ingreso, como sibilancias y/o crepitantes, fueron más frecuentes en los episodios de FN con virus respiratorios positivo (23 % frente a 10 %). Hubo una tendencia no significativa hacia un aumento de la tos y la odinofagia en los episodios de FN con virus respiratorio positivo en comparación con los episodios con RV negativo (34 % frente a 24 % y 11 % frente a 7 %, respectivamente). Los episodios de FN causados por Virus respiratorios mostraron diferencias significativas con las infecciones bacterianas en términos de niveles más altos de proteína C reactiva (PCR) y puntajes de Mortalidad de Riesgo Pediátrico al ingreso.

2.2 USO DE PROCALCITONINA

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos se ha convertido en una preocupación importante en las unidades de cuidados intensivos, lo que afecta los resultados de los pacientes y agota los recursos de atención médica. Los bacilos gramnegativos, en particular, muestran cada vez más una extrema resistencia a los medicamentos. Las medidas inadecuadas de control de infecciones y el uso inapropiado de antibióticos se han identificado como contribuyentes clave a la aparición de resistencia bacteriana. La creciente evidencia que vincula el uso de antibióticos con la resistencia ha provocado llamados para frenar la prescripción inapropiada de antibióticos. La procalcitonina, como biomarcador de sepsis bacteriana, ha sido evaluada desde los años 90s, sin embargo en el 2010 y 2013 los ensayos clínicos PRORATA y ProPAED^{16,17} comparan estudios para el uso de procalcitonina como guía en el retiro temprano de antibióticos en pacientes con sospecha de infecciones en la unidad de cuidados intensivos, en donde se demostró una reducción significativa a la exposición a los antibióticos sin comprometer los resultados en comparación con la atención estándar. Específicamente, los pacientes del grupo de procalcitonina tuvieron

una reducción relativa del 23 % en la exposición a los antibióticos, lo que corresponde a una diferencia absoluta de 2,7 días sin antibióticos al día 28. ⁹ Sin embargo el umbral ideal para iniciar o suspender los antibióticos en pacientes en estado crítico y el porcentaje de disminución de la concentración máxima de procalcitonina para guiar estas decisiones no se han establecido definitivamente en la población pediátrica, a pesar de esto; los hallazgos indican que la medición de la PCT puede ser útil para identificar a los pacientes con infecciones de vías respiratorias superiores (IVRS) e inferiores (IVRI) virales que pueden suspender la terapia con antibióticos de manera segura y temprana, incluso en ausencia de una causa microbiana conocida.

Para los pacientes con FN la determinación de PCR ha demostrado su utilidad en la evaluación inicial al considerarse un factor de riesgo alto para infección bacteriana si se encuentra arriba de 9 mg/dL en tanto que, la procalcitonina (PCT) nos habla de pronóstico en la enfermedad, por su rol discriminador en pacientes con riesgo inicial de sepsis. ^{10,11}

2.3 FIEBRE Y NEUTROPENIA EN EL CONTEXTO DE COVID 19

A partir del brote del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y la posterior pandemia de la enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19) han surgido una serie de cambios tanto para los protocolos de ingreso hospitalario, como para el procesamiento y tamizaje de pacientes sospechoso con enfermedad viral, tenido un impacto significativo en todo el mundo. ¹⁸ COVID-19 puede provocar manifestaciones clínicas graves y está asociado con tasas de mortalidad más altas, particularmente entre las personas con comorbilidades. El cáncer, incluidas las neoplasias malignas hematológicas, es una comorbilidad clínicamente importante que puede aumentar aún más la vulnerabilidad de las personas a la COVID-19. Sin embargo la información en pacientes pediátricos es limitada, un estudio se centró en niños con leucemia aguda que experimentaron FN y fueron tratados en un centro terciario entre marzo de 2018 y marzo de 2021. ^{19,20} Los episodios de FN se clasificaron en dos grupos: "prepandémico" y "pospandémico" según la fecha en que se declaró oficialmente la pandemia. Los investigadores recolectaron datos relevantes

retrospectivamente para su análisis, encontrando que el número de episodios de FN por paciente no difirió significativamente entre los períodos prepandémico y pospandémico. Un análisis posterior tampoco reveló diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a las causas microbiológicas de la FN, el foco de la fiebre y los resultados clínicos asociados con los episodios de FN. Además, dos pacientes fueron diagnosticados con COVID-19 pero se recuperaron sin experimentar ninguna complicación. Por lo tanto, podremos suponer que la pandemia y las medidas preventivas relacionadas no afectaron significativamente la aparición o la etiología de la FN en esta población de pacientes.

Como parte de las recientes investigaciones acerca de este virus específicamente; se ha demostrado que la infección por COVID-19 tiene efectos significativos en el sistema hematopoyético y la coagulación de la sangre. ²⁰ La linfopenia, caracterizada por un recuento bajo de linfocitos es un hallazgo común en pacientes con COVID-19 y tiene implicaciones pronósticas. Según Guan et al, ²⁴ la mayoría de los pacientes con COVID-19 (83,2 %) presentaron linfocitopenia, seguida de trombocitopenia (36,2 %) y leucopenia (33,7 %). La leucocitosis neutrofílica, un aumento en el recuento de neutrófilos, se ha asociado con un mayor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria aguda y mortalidad en pacientes con COVID-19. ²³ Sin embargo, la neutropenia (recuento bajo de neutrófilos) debido a la COVID-19 es rara, a pesar de que las infecciones virales son una causa común de neutropenia transitoria en personas con un sistema inmunológico saludable, habiendo registro de tres casos en adultos con esta evolución.

COVID-19 tiene implicaciones significativas para los pacientes con cáncer, tanto en términos de manejo de la infección aguda por COVID-19 como de planificación de sus tratamientos contra el cáncer. Debido a factores como la inmunosupresión de la quimioterapia y la presencia de comorbilidades, existe la preocupación de que los pacientes con cáncer puedan tener un mayor riesgo de

complicaciones. ^{22,23} Sin embargo, los estudios sobre los resultados de COVID-19 en pacientes con cáncer han sido de tamaño de muestra limitado y de naturaleza retrospectiva, lo que lleva a conclusiones diversas.

Un estudio prospectivo realizado en China que involucró a 1590 pacientes con COVID-19 encontró que aquellos con cáncer tenían un riesgo significativamente mayor (39 % frente a 8 %) de malos resultados, definidos como ventilación invasiva o muerte ²⁵ Sin embargo, solo 18 pacientes del estudio tenían cáncer, lo que representa una variedad de neoplasias malignas. Otro pequeño estudio retrospectivo de China, que incluyó a 28 pacientes con cáncer, sugirió malos resultados, con un 53,6 % de pacientes que experimentaron una enfermedad grave y una tasa de mortalidad del 28,6 % ²⁶

Un estudio del registro nacional italiano examinó las muertes por COVID-19 e informó que el 16,5 % de estas muertes tenían antecedentes de cáncer ^{23,24}, El estudio no proporcionó información sobre el porcentaje de pacientes en tratamiento activo contra el cáncer. Es importante destacar que el 4,7% de estos pacientes no ingresaron inicialmente con sospecha de COVID-19. En un estudio observacional prospectivo del Reino Unido que involucró a 800 pacientes con COVID-19 sintomáticos con cáncer activo, la mayoría (52 %) tenía una enfermedad clínica leve, mientras que el 28 % de los pacientes murió ²⁶ La evidencia emergente sugiere que los pacientes con neoplasias malignas hematológicas y torácicas experimentan peores resultados de COVID-19.

La naturaleza de rápida evolución de la pandemia global de COVID-19, los limitados estudios multinacionales sobre pacientes con cáncer y la variabilidad en los estudios publicados, junto con la falta de datos sobre pacientes con enfermedades asintomáticas o leves manejadas en entornos comunitarios, contribuyen a los desafíos. para brindar orientación sobre la evolución de COVID-19 en pacientes con cáncer. Por lo tanto, se deben considerar las

adaptaciones a las guías actuales para la sepsis neutropénica y la neutropenia febril de bajo riesgo, manteniendo los principios básicos de su manejo. 27

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones virales han sido identificadas hasta en un 57% de los casos de fiebre y neutropenia. La pandemia por COVID 19, nos ha brindado una oportunidad para detección y tamizaje a través de detección de SARSCOV2 por PCR y reactantes de fase aguda en los pacientes con diagnóstico oncológico para el retiro temprano de antibióticos. Si bien las infecciones por virus respiratorios no son el 100% de las infecciones, el descartar un agente bacteriano, y confirmar un agente viral por laboratorio ofrecerá mayor seguridad para el retiro temprano de antibiótico; evitando así el uso prolongado de antibióticos, el cual genera resistencia a los antibióticos, mayor estancia hospitalaria o efectos adversos del tratamiento antibiótico. Por lo que consideramos necesario valorar la seguridad de retiro antibiótico en pacientes con fiebre y neutropenia.

4. JUSTIFICACIÓN

Dentro de nuestra Institución, los pacientes oncológicos representan una carga asistencial importante, lo que representa una gran cantidad de recursos tanto humanos como económicos. Las principales causas de ingresos de estos pacientes son cuadros de fiebre y neutropenia. Con base a algunos estudios podemos inferir que hasta en un 57% pueden ser asociadas a infecciones por virus respiratorios. Con la llegada de la pandemia por COVID 19, todos los pacientes con criterios de ingreso hospitalario fueron tamizados para la detección de SARS COV2 y en la mayoría se median reactantes de fase aguda como predictor de enfermedad grave, por lo tanto al contar con infección viral comprobada en los pacientes con diagnóstico oncológico que cursaron con

evento FN es posible evaluar la seguridad del retiro temprano de antibióticos en lo cual puede generar disminución en días de estancia hospitalaria, complicaciones por uso de antibióticos, así como reducción de recursos.

5. HIPOTESIS.

En los pacientes con diagnóstico de cáncer que se encuentran cursando con evento de FN de bajo riesgo para infección bacteriana con aislamiento viral positivo para SARS COV2, es seguro el retiro de antibióticos a las 72 hrs.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es segura la suspensión temprana de antibióticos en niños con cáncer y neutropenia febril con PCR para SARS COV2 positivo en el Hospital Infantil Federico Gómez?

7. OBJETIVOS:

7.1 OBJETIVO PRINCIPAL

1. Evaluar la seguridad del retiro temprano de antibióticos en pacientes oncológicos, con FN de bajo riesgo para enfermedad bacteriana grave, con infección por SARS COV 2 en el Hospital Infantil Federico Gómez.

7.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir la prevalencia de la infección por SARS COV2 en pacientes con fiebre y neutropenia en nuestro hospital.
1. Describir y comparar los días de estancia hospitalaria en pacientes con fiebre y neutropenia con infección por SARS COV2, en pacientes con retiro temprano de antibióticos contra aquellos con retiro tardío

2. Describir y comparar el reingreso hospitalario en pacientes con fiebre y neutropenia con infección por SARS COV2, en pacientes con retiro temprano de antibióticos contra aquellos con retiro tardío.

8. MÉTODOS

Diseño y población de estudio.

Diseño: Estudio transversal, analítico y retrospectivo

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

Universo de estudio: Pacientes menores de 18 años con diagnóstico oncológico de base y que ingresan por cuadro de fiebre y neutropenia con PCR positiva para SARS COV2

Periodo de estudio: 3 años. Desde el 20 de marzo 2020 al 20 de marzo 2023

Criterios de Selección

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de cáncer.
2. Pacientes menores de 18 años de edad.
3. Paciente que ingresa con fiebre y neutropenia al servicio de urgencias
4. Pacientes con PCR positiva para SARS COV2
5. Pacientes que tengan detección de SARS COV2, por PCR y hemocultivos y urocultivos negativos a las 72 horas.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con foco infeccioso bacteriano o fúngico
2. Paciente con hemocultivos positivos antes de las 72 horas.
3. Pacientes con datos de inestabilidad ventilatoria o hemodinámica (Ventilación mecánica, inicio de aminas), a su ingreso a urgencias
4. Pacientes con mala evolución (persistencia de fiebre o inestabilidad hemodinámica).
5. Pacientes con foco infeccioso de otro origen que no sea respiratorio (abdominal, de tejidos blandos, celulitis, candidiasis orofaríngea, etc)
6. Pacientes con nuevo foco documentado durante su estancia.

9. PROCEDIMIENTO GENERAL DE ESTUDIO

Se revisaron de forma retrospectiva, expedientes clínicos de todos pacientes menores de 18 años de edad, hospitalizados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", durante el periodo comprendido del 20 de marzo de 2020 al 20 de marzo 2023 con diagnóstico de cáncer y cuadro de FN con PCR positiva para SARS COV2. Con inicio de manejo según guías de tratamiento de fiebre y neutropenia. Se recabaron variables basales como: Edad, género, tipo de cáncer, recaída, neutropenia profunda, estado nutricional, motivo de ingreso, comorbilidades. Se incluyeron dentro del estudio únicamente a los pacientes con diagnóstico de FN de bajo riesgo para infección bacteriana de acuerdo a los criterios de Santolaya 2021. Los paciente fueron divididos en dos grupos dependiendo si continuaron con tratamiento antibiótico o si este fue suspendido tempranamente. Los desenlaces a evaluar fueron: reingreso a hospitalización en los siguientes 30 días, días de estancia hospitalaria, reingreso a terapia intensiva y muerte.

Realizamos el analisis de variables mediante mediana y rango intercuartil, se compararon los grupos de retiro temprano y tardío de antibióticos mediante la prueba exacta de Fisher y Xi cuadrada.

10. DEFINICIÓN DE VARIABLES

La variable dependiente: Días de estancia hospitalaria, días de tratamiento antibiótico, desarrollo de infección bacteriana, ingreso a terapia intensiva y muerte.

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

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Edad.	Tiempo transcurrido desde nacimiento hasta el momento de la valoración.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento al ingreso.	Cuantitativa.	Años.
Sexo.	Variable biológica que divide a los seres humanos en mujer u hombre.	Características fenotípicas en sujetos clasificando en femenino y masculino.	Cualitativa nominal.	Masculino o femenino.
Tipo de neoplasia	Acto de conocer la naturaleza de la enfermedad mediante observación de signos y síntomas.	Causa de neoplasia que amerita inicio quimioterapia.	Cualitativa.	0= Tumor solido 1= Tumor hematológico

Neutrófilos totales	Células principales fagocíticas en sangre periférica. PMN células en sangre	Numero de neutrófilos en biometría hemática al ingreso menor de 500.	Cualitativa	1= Neutropenia menos de 500. 2= Neutropenia profunda menos de 100.
Neutropenia febril de alto riesgo (NFAR)	Episodio de NF 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 (PCR) cuantitativa ≥ 90 mg/L; o los siguientes dos criterios en conjunto: número de días desde el último ciclo de quimioterapia ≤ 7 , recuento de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$.	Neutropenia con alto riesgo de infección bacteriana	Cualitativa nominal	0= No 1 = Sí
Neutropenia febril de bajo riesgo	Episodio de NF que no cumple con las condiciones de NFAR	Neutropenia con alto riesgo de infección	Cualitativa nominal	0= No 1 = Sí

(NFBR)		bacteriana		
Infección de vías respiratorias bajas.	Enfermedades infecciosas que afectan aparato respiratorio hasta antes de la glotis.	Enfermedad que afecta el aparato respiratorio hasta antes de la epiglotis reportado en expediente caracterizado por síntomas como: tos, rinorrea, otalgia, odinofagia, disfonía, fiebre.	Cualitativa nominal	0= No 1 = Sí
Retiro temprano de antibióticos	Suspensión del tratamiento antimicrobiano dentro de las 72 hrs del inicio.	Suspensión del tratamiento antimicrobiano dentro de las 72 hrs del inicio.	Cualitativa nominal	0= No 1 = Sí
Retiro tardío de antibióticos	Suspensión del tratamiento antimicrobiano después de las 72 hrs del inicio.	Suspensión del tratamiento antimicrobiano después de las 72 hrs del inicio.	Cualitativa nominal	0= No 1 = Sí
Seguridad.	Propiedad donde algo no se registran peligros daños ni riesgos.	Recrudescencia de fiebre, reinicio de antibioticoterapia, ingreso a terapia intensiva, muerte.	Cualitativa nominal	0= No 1 = Sí

Fiebre	Aumento de la temperatura por encima del valor normal, acompañado de aumento en el ritmo cardiaco y respiratorio.	Aumento de la temperatura mayor de 38 grados.	Cualitativa nominal	0= No 1 = Sí
Muerte.	Fin de la vida	Paciente que presenta paro cardiorrespiratorio, con ausencia de pulsos posterior a la reanimación avanzada.	Cuantitativa	Vivo/Muerto
Infecciones de vías respiratoria bajas	Enfermedades infecciosas que afectan aparato respiratorio por debajo de la glotis.	Enfermedades infecciosas que afectan aparato respiratorio por debajo de la glotis reportado en el expediente. Con síntomas respiratorios, como dificultad respiratoria, polipnea, desaturación de oxígeno.	Cualitativa nominal	0= No 1 = Sí
Días de	Número de días	Número de días	Cuantitativa	Días

estancia Hospitalaria	transcurridos desde ingreso hasta el regreso a domicilio	transcurridos desde ingreso a su egreso a domicilio	a	
Días de tratamiento antibiótico.	Número de días transcurridos desde inicio de antibiótico hasta su retiro.	Número de días transcurridos desde inicio de antibiótico hasta su retiro.	Cuantitativa	Días
Infección bacteriana.	Crecimiento bacteriano en dos hemocultivos periféricos o central y periférico.	Crecimiento bacteriano en dos hemocultivos, urocultivo, aspirado bronquial, o foco infeccioso no respiratorio como colitis neutropénica, celulitis, infección de vías urinarias, etc.	Cualitativa	Escala nominal Sí/No.
Ingreso a UTIP	Unidad de terapia intensiva pediátricas destinada a atender a todo paciente con enfermedad que ponga en peligro su vida y posibilidad de resolverse.	Necesidad de cuidados intensivos en terapia medica	Cualitativa nominal	0= No 1 = Sí
Efecto	Respuesta a un	Efectos de los	Cualitativa	1= Diarrea

adverso de medicamento.	fármaco que es nociva y no intencionada.	medicamentos relacionados a antibióticos.		2= Dolor abdominal 3= Rash 4= Otros.
-------------------------	--	---	--	--

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La población de estudio incluye todos los pacientes pediátricos hospitalizados por Fiebre y neutropenia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en quienes se documentó el diagnóstico con prueba positiva RT PCR para SARS-CoV2 durante el periodo comprendido del 20 de marzo de 2020 al 20 de marzo 2023, que además cumplieran los criterios de selección.

Se clasificaron de acuerdo con los criterios de riesgo para infección bacteriana invasora descritos en el Consenso Latinoamericano de Infectología Pediátrica del año 2021 del Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer

Se realizó un análisis descriptivo de todos los pacientes hospitalizados en Hospital Infantil de México Federico Gómez. Las variables cualitativas se muestran como frecuencias y proporciones. Las variables cuantitativas en media (si tenían distribución normal) y mediana y rangos intercuartílicos (si tenían distribución diferente de la normal).

Se tuvieron en cuenta las variables: Edad, género, tipo de cáncer, recaída, neutropenia profunda, estado nutricional, motivo de ingreso, comorbilidades. Se incluyeron dentro del estudio únicamente a los pacientes con fiebre y neutropenia de bajo riesgo y en estos se valoró si tuvieron retiro temprano de antibiótico o completaron el tratamiento estándar para esta patología. Los desenlaces a evaluar fueron: reingreso a hospitalización en los siguientes 30 días, días de estancia hospitalaria, reingreso a terapia intensiva y muerte.

Se utilizó la prueba exacta de Fisher para comparar variables categóricas, según fuera apropiado. Posteriormente, se utilizó un análisis de regresión logística univariada para explorar la variable que se asoció de forma independiente con Fiebre y neutropenia. El programa estadístico utilizado fue el STATA versión 14.1 para macOS de StataCorp®.

12. RESULTADOS:

En el periodo del 20 de marzo 2020 al 20 de marzo 2023 se analizaron 16,379 muestras de hisopados nasofaríngeos para RT.-PCR SARS-CoV2 realizados en HIMFG. De los cuales 175 pacientes cumplían criterios de Fiebre y neutropenia, por lo tanto con indicación de internamiento hospitalario. Clasificándolos de acuerdo a criterios de Snatolaya en riesgo alto y bajo para infección bacteriana. Se excluyeron 4 pacientes por falta de información en el expediente, 33 pacientes con fiebre y neutropenia de alto riesgo, 5 pacientes con aislamiento bacteriano o fúngico a las 72 hrs y 5 pacientes con con datos de inestabilidad ventilatoria o hemodinamica a su ingreso. Finalmente se excluyeron a los pacientes de FN de riesgo alto para realizar el análisis estadístico y los desenlaces en el retiro temprano de antibióticos, por lo que resultaron los 128 paciente con FN de bajo riesgo para infección bacteriana y se identificaron dos grupos; 65 pacientes en quienes se retiraron de forma temprana los antibióticos (a las 72 hrs) y 63 pacientes que completan esquema antibiótico o incluso ameritan progresión en el esquema. Las características de los pacientes del estudio se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas entre pacientes infectados por SARS-CoV2 con RT PCR positiva y diagnóstico de Fiebre y neutropenia.

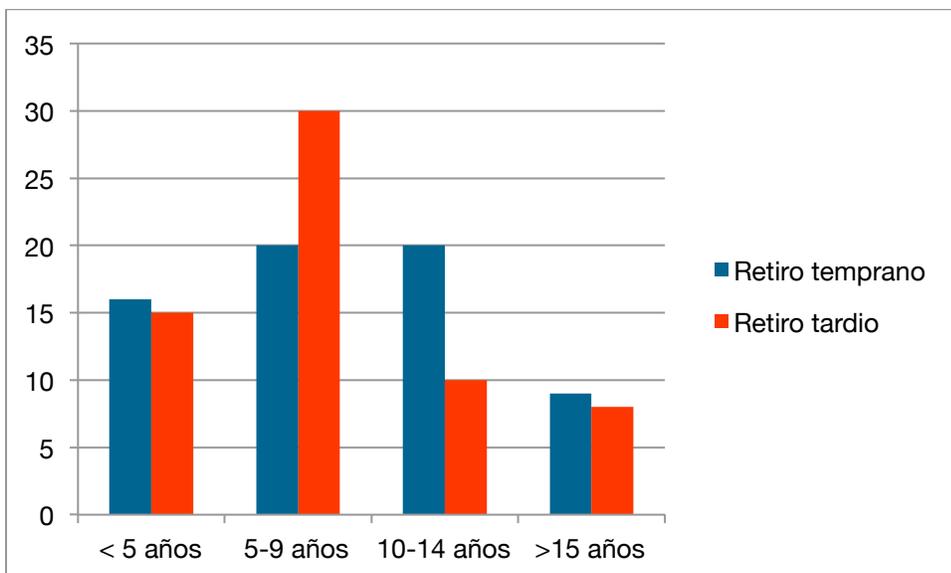
Características	Retiro temprano de antibióticos	Retiro tardío de antibióticos	p
-----------------	---------------------------------	-------------------------------	---

Sexo			
Masculino	46 (70.7%)	19 (29.23%)	0.26
Femenino	38 (65.6%)	44 (34.38%)	
Edad			0.14
< 5 años	16 (24.6%)	15 (23.8%)	
5-9 años	20 (30.7%)	30 (47.6%)	
10-14 años	20 (30.7%)	10 (15.87%)	
>15 años	9 (13.8%)	8 (12.7%)	
Neoplasia			
Tumor Sólido			0.35
Tumor Hematológico	24 (36.9%)	41 (63.8%)	
	18 (28.57%)	45 (71.4%)	
Recaída	1 (1.54%)	5 (7.94%)	0.112
Neutropenia profunda	12 (18.46%)	39 (61.90%)	0
Desnutrición	17 (26.15%)	16 (25.4%)	
Motivo de ingreso			0.48
IVRS	56 (86.15%)	9 (13.8%)	
IVRI	51 (80.95%)	21 (16.41%)	
Comorbilidades			0.97
Ninguna	49 (75.38%)	49 (77.78%)	
Endocrinológica	4 (6.15%)	5 (7.94%)	

Neurológica	3 (4.62%)	2 (3.17%)	
Cardiaca	1 (1.54%)	1 (1.59%)	
Renal	1 (1.54%)	1 (1.59%)	
Pulmonar	2 (3.08%)	0	
Neuromuscular	2 (3.08%)	1 (1.59%)	
Reumatológica	1 (1.54%)	1 (1.59%)	
Gastrointestinal	2 (3.08%)	1 (1.59%)	

Tabla 2. Comparación de características demográficas y clínicas entre pacientes infectados por SARS-CoV2 con RT PCR positiva y diagnóstico de Fiebre y neutropenia

En los pacientes con Fiebre y neutropenia de bajo riesgo con aislamiento de SARSCOV2 la mediana de edad fue 8.81 años (IQR 3.19-13.8). La edad no tuvo una distribución normal. Se dividió a los pacientes por grupos de edad. Con predominio en el sexo masculino (66%). La mayoría de los casos se presentó en el grupo de 10 - 14 años, en aquellos pacientes en los que se retiraron de forma temprana los antibióticos. Y de 5-9 años en los que se retiraron de forma tardía.



Grafica 1. Distribución por grupos de edad de pacientes con fiebre y neutropenia de bajo grado

En cuanto al tipo de neoplasia; se encontró un predominio de cancer hematológico (67%), sin mostrar significancia estadística entre ambos grupos de estudio, dado los factores de riesgo asociado a la neoplasia hematológica, se encontró que 5 pacientes en el grupo del retiro tardío de antibióticos cursaban con recaída del tumor en el momento del estudio.

Si bien la neutropenia es un factor necesario para el diagnóstico, la neutropenia profunda se reportó en el 76.4% de los pacientes con retiro tardío de antibióticos contra el 23.53 % de a quienes se retiró de forma temprana.

En cuanto a las características nutricionales se reportó que los pacientes en ambos grupos presentan desnutrición (56%)

De los pacientes hospitalizados 30 (23%) pacientes se reportaron con al menos una comorbilidad, dentro de las más comunes se encontraron endocrinológica, 9 pacientes (11.52%). Neurológica 5 pacientes (6.4%), cardíaca, renal, reumatológica, pulmonar 2 pacientes de cada una de ellas (2.5%).

El motivo por el que ingresaron a hospitalización de forma inicial fue el diagnóstico de fiebre y neutropenia, sin embargo en el 84% de los casos presentaron síntomas de vías respiratorias superiores.

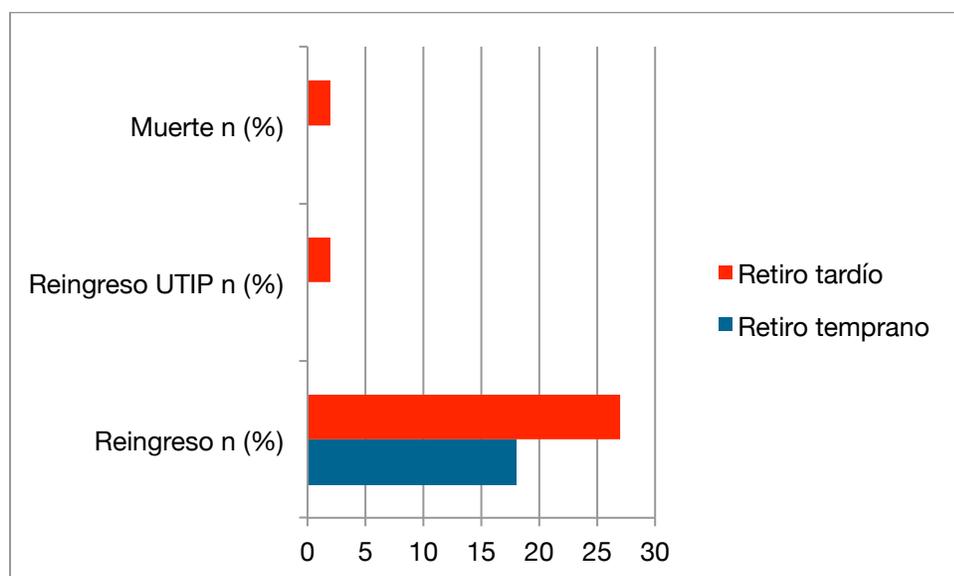
Tabla 3. Comparación de los desenlaces en los pacientes con diagnóstico de FN de bajo riesgo y retiro temprano vs tardío de antibióticos

	Retiro temprano	Retiro tardío	p
Reingreso n (%)	18 (27.69%)	27 (42.87%)	0.096
Reingreso UTIP n (%)	0	2 (3.17%)	0.24
Muerte n (%)	0	2 (3.17%)	0.24

Estancia	5 (4-6)	10 (7-14)	0.00
Intrahospitalria n (RIQ)			

En cuanto a los desenlaces; en el grupo de pacientes con FN de bajo riesgo con retiro de antibioticos a las 72 hrs de su ingreso a urgencias, solo 18 (27.69%) pacientes tuvieron un reingreso hospitalario en los siguientes 30 días, ningún paciente tuvo reingreso a la terapia intensiva y ningún paciente de este grupo murió. Tabla 3.

Mientras que el el grupo de pacientes con retiro tardío de antibióticos; 27 pacientes (42.8%) reingresaron a hospitalizarse en los siguientes 30 dias, 2 pacientes (3.17%) reingresaron a la UTIP, 2 pacientes (3.17%) fallecieron en ese mismo internamiento y la estancia hospitalaria se duplicó comparado con los pacientes con retiro temprano de los antibioticos. Dentro del seguimiento de estos pacientes 8 de ellos, requirieron progresión en el espectro antimicrobiano siendo meropenem el antibiótico escalado en todos ellos, por persistencia de fiebre, completando esquema minio de 4 dias y máximo de 15 días de tratamiento antibiótico en este grupo.



Grafica 2. Comparación de desenlaces en pacientes con FN de bajo riesgo con retiro temprano y tardío de antibióticos.

13. DISCUSIÓN

Las infecciones son la causa más común de morbilidad y mortalidad, en niños con cáncer, ya que durante la quimioterapia se induce periodos de neutropenia, y las infecciones de origen viral, son comunes en niños con episodios de fiebre y neutropenia. Detectándose hasta en un 57 % durante los episodios de fiebre y neutropenia. De acuerdo a lo ya publicado.

La mayoría de los esfuerzos de investigación en pacientes con fiebre y neutropenia se han centrado en el tratamiento de las infecciones bacterianas y fúngicas. Sin embargo, en esta población los estudios de infecciones virales son escasos. Por lo que la implementación de un estudio sistemático y detección temprana de la infección viral respiratoria puede reducir los días de hospitalización así como el uso de antimicrobianos, se ha considerado cada vez mas importante. En este efecto son múltiples los estados que ya se están llevando a cabo en los cuales, hasta el momento mostraron resultados clínicos significativamente mejores que los episodios con infecciones bacterianas únicas o coinfecciones virales-bacterianas, expresadas en menos días de hospitalización, una menor probabilidad de inestabilidad hemodinámica y tasas más bajas de admisión a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

Ante el surgimiento de la pandemia por SARS COV2 los procesos administrativos al momento del ingreso de pacientes a hospitalización y realización de procedimientos cambiaron drásticamente, permitiendo un tamizaje generalizado en todos los pacientes hospitalizados, por lo que aquellos pacientes con diagnostico oncológico y evento de FN que se detectaron durante el periodo de marzo de 2020 a marzo de 2023 fueron tamizados para SARS

COV 2, detectándose 128 pacientes con FN de bajo riesgo para infección bacteriana.

Si bien se han considerado a las neoplasias hematológicas como una comorbilidad clínicamente importante que puede aumentar aún más la vulnerabilidad de las personas a la COVID-19. No han cambiado las recomendaciones en estos pacientes en cuanto a la necesidad de uso de antibióticos comparado con los pacientes sin comorbilidad neoplásica, lo cual ha permitido establecer esquemas cortos de antibióticos en estos pacientes con infección viral comprobada y bacteriana descartada. Así mismo, la pandemia y las medidas preventivas relacionadas no afectaron significativamente la aparición o la etiología de la FN en esta población de pacientes.

En cuanto al uso de reactantes de fase aguda como pauta para el retiro temprano de antibióticos en nuestro estudio no fue posible tomarlo en cuenta de forma independiente ya que no es un estudio consistentemente tomado en todos nuestros pacientes.

Si bien no hubo diferencias epidemiológicas significativas entre los grupos de pacientes con retiro temprano vs retiro tardío de antibióticos; llama la atención los desenlaces encontrados en este estudio, los cuales consisten con los reportados, aunque no fueron estadísticamente significativos probablemente por el tamaño de muestra, si podemos notar la tendencia en menor reingreso hospitalario a los siguientes 30 en aquellos paciente con retiro temprano de antibióticos, lo cual podría corresponder a múltiples factores como la menor exposición hospitalaria, el menor grado de neutropenia, la baja incidencia en este grupo de resaca de la enfermedad de base, entre otras que no fue posible analizar en este estudio.

Sin embargo en cuanto a los días de estancia intrahospitalaria, éstos se duplicaron en los pacientes con retiro tardío de antibióticos, surgiendo como un probable factor de riesgo para otras complicaciones asociadas a la hospitalización.

Por lo tanto sí pareciera existir una tendencia hacia que es seguro el retiro temprano del tratamiento antibiótico en estos pacientes, lo que sería motivo de estudio para otro ensayo con una población más grande para confirmar estas hipótesis.

La principal limitación de nuestro estudio es que aunque las poblaciones a comparar son similares, la muestra poblacional es muy pequeña, por lo que se necesitaría de una muestra mucho más grande para encontrar determinar la equivalencia o la no inferioridad de las dos estrategias de tratamiento.

14. CONCLUSION

Cada vez esta mejor sustentado el retiro temprano de antibióticos, y los pacientes con diagnóstico oncológico componen una gran población en nuestro hospital, donde el diagnóstico de FN compone una importante carga en la morbi mortalidad en estos pacientes, por lo que encontrar la forma de evitar riesgos como exposición prologada a antibióticos, estancias hospitalarias largas e inducción de resistencias antimicrobianas es importante para mejorar el pronóstico de nuestros pacientes. Si bien el surgimiento de la pandemia por SARS COV 2 ajustó muchos de los procesos hospitalarios, nos ha permitido tener evidencia de aislamientos virales comprobados en estos pacientes y si bien no se han demostrado cambios importantes en el comportamiento del virus en los eventos de fiebre y neutropenia, si nos ha permitido tener un parámetro para el retiro temprano de antibióticos. Mientras que nosotros no pudimos obtener resultados estadísticamente significativos en los desenlaces como reingreso hospitalario, reingreso a UTIP y muerte en los pacientes con retiro temprano de antibióticos, si llama la atención la estancia hospitalaria a la mitad del tiempo en los pacientes con retiro temprano de antibióticos.

Se requeriría un estudio con una muestra más grande y de un estudio que asegurara la validez científica y la reproducibilidad de los resultados como un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, de casos y controles, y de no inferioridad, para determinar si el retiro temprano del tratamiento antibiótico en pacientes con fiebre y neutropenia de bajo riesgo con aislamiento de SARS COV2 es seguro y eficaz. Pero con los datos presentados en este estudio pareciera existir una tendencia de que sí lo es.

15. REFERENCIAS:

1. Torres J P, Labraña Y, Ibáñez C, Kasaneva P, Farfán M J, De la Maza V, et al. Frequency and clinical outcome of respiratory viral infections and mixed viral-bacterial infections in children with cancer, fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(9): 889-93. doi: 10.1097/INF.0b013e31825c4b7e.
2. Torres J P, De la Maza V, Kors L, Villarroel M, Piemonte P, Izquierdo G, et al. Respiratory viral infections and coinfections in children with cancer, fever and neutropenia: clinical outcome of infections caused by different respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35(9): 949- 54. doi: 10.1097/INF.0000000000001209.
3. Aldemir-Kocabas B, Karbuz A, Pekpak E, Karahan Z C, Dolapçı I, İnce E, et al. Effects of respiratory viruses on febrile neutropenia attacks in children. *Turk J Pediatr.* 2017; 59(5): 511-9. doi: 10.24953/turkjped.2017.05.002.
4. Cerdeira Barreiro N, Santiago-Garcia B, Casas I, Pozo F, Santos-Sebastián M del M, Navarro M, et al. Detection of respiratory viruses in the clinical outcome of children with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(6): 533-8. doi: 10.1097/INF.0000000000002611.
5. Shinn K, Wetzel M, DeGroot N P, Keller F, Briones M, Felker J, et al. Impact of respiratory viral panel testing on length of stay in pediatric cancer patients admitted with fever and neutropenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2020; 67(11): e28570. doi: 10.1002/pbc.28570.
6. Paganini H SME, Alvarez M, Araña-Rosaínz M, Arteaga-Bonilla R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infectol.* 2011; 28(Supl 1): 10-38. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000400003>.
7. Santolaya M E, Alvarez A M, Acuna M, Avilés C L, Salgado C, Tordecilla J, et al. Efficacy and safety of withholding antimicrobial treatment in children with cancer, fever and neutropenia, with a demonstrated viral respiratory infection:

- a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(3): 173-8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.11.001.
8. Efficacy and safety of withholding antimicrobial treatment in children with cancer, fever and neutropenia, with a demonstrated viral respiratory infection: a randomized clinical trial - Buscar con Google [Internet]. Google.com. 2017 [cited 2023 Jun 13].
 9. Santolaya M E, Alvarez A M, Acuna M, Avilés C L, Salgado C, Tordecilla J, et al. Efficacy and safety of withholding antimicrobial treatment in children with cancer, fever and neutropenia, with a demonstrated viral respiratory infection: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(3): 173-8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.11.001.
 10. Davis K, Wilson S, Febrile neutropenia in paediatric oncology, *Paediatrics and Child Health*, <https://doi.org/10.1016/j.paed.2019.12.002>
 11. National Institute for Health and Care Excellence. Febrile Neutropenia Patient Group Direction: Improving treatment and sepsis management in paediatric oncology patients in Wales | NICE [Internet]. NICE. NICE; 2020
 12. Santolaya ME, Contado V, Torres JP, Lopez-Medina E, et al. Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021. *Rev Chilena Infectol* 2021; 38 (6): 857-909
 13. Jagdish Prasad Meena, Gupta AK. Shorter Duration of Antibiotics in Low-Risk Febrile Neutropenia in Children with Malignancy. 2021
 14. Kumar A, Biswas B, Chopra A, Kapil A, Vishnubhatla S, Bakhshi S. Early discontinuation versus continuation of antimicrobial therapy in low risk pediatric cancer patients with febrile neutropenia, before recovery of counts: a randomized controlled trial (DALFEN study). *Indian J Pediatr.* 2020
 15. Lindblom A, Bhadri V, Söderhäll S, Öhrmalm L, Wong M, Norbeck O, et al. Respiratory viruses, a common microbiological finding in neutropenic children with fever. *J Clin Virol.* 2010;47(3):234–7.
 16. Baer G, Baumann PS, Buettcher M, Heininger U, Berthet G, Schäfer J, et al. Procalcitonin Guidance to Reduce Antibiotic Treatment of Lower Respiratory

Tract Infection in Children and Adolescents (ProPAED): A Randomized Controlled Trial. 2013 Aug 6 [cited 2023 Jun 12];8(8):e68419–9.

17. Bouadma L, Charles-Edouard Luyt, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. 2010 Feb 1 [cited 2023 Jun 12];375(9713):463–74.
18. Erbas IC, Tüfekçin OM; Akyol S, Asrak, Hatice K; Güzin AC; Alataş SO; Yilmaz Ş; Ören H; Belet NM. Evaluation of Possible Effects of the COVID-19 Pandemic on Febrile Neutropenia Episodes in Children With Acute Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 44(7):p e976-e981, October 2022. | DOI: 10.1097/MPH.0000000000002348.
19. Del Rio C, Malani PN (2020) COVID-19-new insights on a rapidly changing epidemic. *JAMA* 323:1339–1340
20. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395:497–506
21. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 21(3):335–337.
22. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, Jia P, Guan HQ, Peng L, Chen Y, Peng P, Zhang P, Chu Q, Shen Q, Wang Y, Xu SY, Zhao JP, Zhou M (2020) Clinical characteristics of COVID-19- infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 31:894–901.
23. Trapani D, Marra A, Curigliano G (2020) The experience on coronavirus disease 2019 and cancer from an oncology hub institution in Milan, Lombardy region. *Eur J Cancer* 132:199–206.
24. Lee L, Cazier J, Starkey T et al; UK Coronavirus Cancer Monitoring Project Team (2020) COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and

the effect of primary tumour sub- type and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 21(10):1309-1316.

25. Jee J, Foote MB, Lumish M et al (2020) Chemotherapy and COVID-19 outcomes in patients with cancer [published online ahead of print]. *J Clin Oncol* 2020:JCO2001307.
26. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z et al (2020) Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov* 10(6):783–791