UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Validación de una escala de predicción pronóstica de choque séptico y/o bacteremia en niños con neutropenia febril posterior a quimioterapia

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

Dirección de Enseñanza
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
Desarrollo Académico

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dr. Luis Eduardo Pacheco Medina

TUTOR:
Dra. Martha J. Avilés Robles

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2025

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud
Ciudad de México, 03 de junio de 2022

Hoja de recolección de firmas de la tesis titulada: "Validación de una escala de predicción de choque séptico y/o bacteremia en niños con neutropenia febril posterior a quimioterapia"

Dra. Claudia Gutiérrez Camacho
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud

Dra. Martha J. Avilés Robles
Jefa del Servicio de Infectología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud

DEDICATORIA

A mi **mamá y papá,** gracias por permitirme soñar, por motivarme y alentarme a alcanzar siempre mis metas. Nunca dudaron de mí y estoy orgulloso de ser su hijo, compartiendo con ustedes este logro.

A **mami,** que desde el cielo me acompaña, cada éxito lo celebro contigo.

A mi familia, gracias por estar siempre pendientes de mí y aporyarme en todas las circunstancias. Especialmente a **Tata, Andrés, Tía Lupita y Tío Will.**

A la **Dra. Martha Avilés,** por su paciencia, tiempo y sabiduría. Siempre le estaré agradecido por aceptarme como su tesista, por enseñarme y guiarme en mi formación como Pediatra e Infectólogo.

A **Pau,** mi compañera de vida y mejor amiga. Gracias por creer siempre en mí, por apoyarme en todos los desafíos que hemos enfrentado, por todas esas noches de estudio, guardias, llanto y grandes risas. Soy feliz a tu lado. Te amo.

Siempre soñé con ser Pediatra e Infectólogo formado en el **Hospital Infantil de México Federico Gómez**. Hoy, he alcanzado esa meta. Gracias por abrirme tus puertas y permitirme aprender de ti. Siempre y con todo orgullo, HIM.

ÍNDICE

Marco teórico	1
Antecedentes	**3**
Planteamiento del problema	**7**
Pregunta de Investigación	**8**
Justificación	**8**
Objetivos	**9**
Hipótesis	**9**
Material y métodos (diseño, periodo, universo, población y muestra, definición de caso y de control)	**10**
Criterios de selección	**10**
Definición conceptual y operacional de variables	**11**
Técnicas y procedimiento de recolección de la información	**14**
Plan de análisis estadístico	**14**
Recursos humanos, materiales y financieros	**15**
Consideraciones éticas	**15**
Resultados del estudio	**16**
Discusión	**19**
Conclusión	**22**
Cronograma	**23**
Limitaciones	**24**
Bibliografía	**24**

MARCO TEÓRICO

El cáncer ocupa el segundo lugar entre las causas de fallecimiento en niños mayores de 5 años a nivel mundial. En América Latina, la tasa de incidencia de cáncer infantil es de aproximadamente 12 casos por cada 100,000 niños menores de 15 años. La supervivencia global a cinco años varía significativamente en nuestra región, y esto está fuertemente influenciado por factores como la prontitud diagnóstica, la disponibilidad de terapéuticas avaladas y la gestión efectiva de los deselaces.

Dentro de los más grandes problemas unidos al cáncer es un aparato inmunológico debilitado, provocado tanto por la enfermedad oncológica en sí como por los tratamientos como la quimioterapia, radioterapia y cirugía. Esto hace que los pacientes tengan mayor riesgo de adquirir diversas infecciones con altas tasas de de desenlaces adversos.

Desde el punto de vista infeccioso, la complicación de mayor interés es la "neutropénia febril (NF), ya que ésta impacta en distintas esferas de la atención integral de los pacientes: incrementa la morbimortalidad y aplaza sus esquemas de tratamiento, impactando negativamente en su pronóstico. Un niño con cáncer experimenta una media de seis a ocho eventos de NF a lo largo de la terapéutica de su enfermedad, lo que requiere hospitalización, terapias antimicrobianas, análisis de laboratorio, imágenes y a veces incluso hospitalización en unidades de cuidados intensivos.

En esta situación, es esencial disponer de un tratamiento temprano y adaptado a cada paciente e institución para los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Esto se centra en tres aspectos clave: una evaluación precisa del riesgo de infecciones bacterianas, tomar decisiones adecuadas hasta el término del seguimiento y utilizar eficientemente los recursos de los sistemas de salud (Santolaya, et al., 2021).

La neutropenia puede surgir como resultado de diversos factores, como daño en la médula ósea debido al cáncer, tratamientos como la quimioterapia y la radiación, otras condiciones patológicas subyacentes o una combinación de eventos.

Durante la neutropenia, la liberación de citocinas por parte de las células epiteliales puede desencadenar fiebre. Las defensas del cuerpo, como las barreras y los revestimientos mucosos en el tracto gastrointestinal y las fosas nasales, son vitales para proteger al organismo de los patógenos. Sin embargo, el daño a estas barreras debido a la quimioterapia y la radiación, junto con la posible entrada de microorganismos a través de vías venosas centrales, puede llevar a una invasión microbiana. Dado que el paciente está neutropénico, es posible que no se manifiesten los signos y síntomas típicos de una infección. Aunque la fiebre persistente es una respuesta común debido al daño en las barreras mucosas, a menudo no está claro si la infección es la causa subyacente. (Van der Velden, et al., 2014). En la mayoría de los casos, la etiología infecciosa no se determina; solo alrededor del 30% de los episodios presentan infecciones clínicamente evidentes, y aún menos se confirman microbiológicamente (Freifeld AG, et al., 2010).

En estos casos, las definiciones estándar de fiebre y neutropenia sirven como pautas generales para identificar a aquellos pacientes que podrían necesitar iniciar una terapia antibiótica. No obstante, es importante tener en cuenta que estas definiciones no son rígidas y puede haber variaciones clínicas que el médico debe interpretar según su criterio clínico.

Para un episodio de neutropenia febril inducido por quimioterapia, definimos fiebre al cuantificar en la cavidad bucal en una única medición ≥38.3°C, o de mayor o igual a 38°C en dos mediciones, se paradas de una hora. En pacientes hemato oncológicos que reciben quimioterapia, la neutropenia fue definida al tener menos de 500 células por milímetro cúbico de neutrófilos, o que se espera que descienda por debajo de este valor en las siguientes 48 horas (Lehrnbecher, et al., 2023).

ANTECEDENTES

Las primeras guías latinoamericanas de práctica clínica pediátrica del abordaje de los eventos de NF para pacientes oncológicos fueron creadas en 2011 por el Comité de Infecciones en el Niño Inmunocomprometido de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE), a través del manuscrito titulado “Diagnóstico y tratamiento de la Neutropenia Febril en Niños con Cáncer” (Paganini et al., 2011) y se actualizaron por última vez en 2021 (Santolaya, et al., 2021). En diciembre de 2012 (Lehrnbecher, et al., 2012), la Sociedad Americana de Oncología Clínica publicó las primeras guías americanas de práctica clínica pediátrica para el manejo de la NF en niños con cáncer, que fueron renovadas en 2017 (Lehrnbecher, et al., 2017) y nuevamente en 2023 (Lehrnbecher, et al., 2023).

Las guías americanas fueron elaboradas por expertos de 10 países diferentes, siguiendo procedimientos previamente validados para la creación de guías basadas en la evidencia. En estas guías se recomienda iniciar la terapia antibiótica empírica intravenosa en pacientes con alto riesgo de infección bacteriana invasiva (IBI) utilizando una cefalosporina con acción anti-*Pseudomonas* (por ejemplo, ceftazidima o cefepima), una penicilina con acción anti-*Pseudomonas* (por ejemplo, piperacilina/tazobactam) o un carbapenémico. Emplear otro antimicrobiano que abarque bacilos Gram negativos o cocos Gram positivos resistentes se destina a la población que tiene choque séptico, alta sospecha del involucro de estos microorganismos o en centros hospitalarios con una alta incidencia de patógenos resistentes. (Lehrnbecher, et al., 2023).

Las recomendaciones internacionales enfatizan la importancia de generar nuestra propia escala de riesgo aplicable en nuestro entorno cotidiano. Por ello, se sugiere validar la escala elegida en nuestros propios pacientes antes de aplicarla (Lehrnbecher, et al., 2023).

La literatura médica internacional ha desarrollado y validado 6 estrategias para otorgar un riesgo en pediatría. De estos, 2 se originaron y validaron en Latino América, y todos están diseñados para predecir qué pacientes tienen bajo o alto riesgo de infecciones bacterianas invasivas (IBI) (Lehrnbecher, et al., 2017).

Identificar correctamente a los pacientes de bajo riesgo es crucial para garantizar un tratamiento ambulatorio seguro. No obstante, no hay una escala de clasificación del riesgo de infección que sea universalmente aceptada. Además, las distintas escalas validadas varían en relación con los factores del huésped, los factores asociados al cáncer y las características de los episodios de neutropenia febril (NF). Los factores de riesgo que cada grupo de trabajo identificó como asociados con un mayor riesgo de IBI están resumidos en la tabla 1.

Tabla 1. Escalas pediátricas para la evaluación del riesgo de infección bacteriana invasora

	Rackoff	**Alexander**	**Rondinelli**	**Santolaya**	**Ammann**	**Ammann**
Factores relacionados al paciente y a la enfermedad	Ninguno	Leucemia mieloide aguda, linfoma de Burkitt, leucemia linfoblástica aguda en inducción, recaída de médula ósea.	2 puntos por catéter venoso central, 1 punto si tiene menos de cinco años.	Leucemia linfoblástica aguda que se encuentre recaída y que la última quimioterapia se haya administrado en los últimos siete días del evento actual de NF.	Involucro de médula ósea, catéter venoso central, leucemia de células pre-B.	Quimioterapia más intensiva
Factores asociados al evento.	Recuento absoluto de monocitos (RAM).	Tensión arterial por debajo del percentilis 95 para talla y sexo, frecuencia respiratoria incrementada, saturación menos de 94%,	4.5 puntos por infección del sitio clínico, 2.5 puntos sin infección aérea superior, 1 punto por cada grado de fiebre > 38.5°C,	Proteína C reactiva (PCR) ≥ 90 mg/L, Tensión arterial por debajo del percentilis 95 para talla y sexo,	Falta de datos a la exploración física de compromiso infeccioso viral. PCR ≥ 50 mg/L. Leucocitos totales ≤ 500/uL.	Hemoglobina ≥ 90 g/L, 5 puntos. Leucocitos totales < 300/microlitros, tres puntos. Plaquetas ≤ 50 g/L, 3 puntos.

		alteración del estado de conciencia, daño de mucosas grave, dolor abdominal	hemoglobina ≤ 70 g/L.	plaquetas ≤ 50 g/L.	Hemoglobina ≥ 100 g/L.	
Formulación de la escala.	RAM ≥ 100 es bajo riesgo de bacteremia. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es de alto riesgo.	Ausencia de algún factor de riesgo corresponde a un bajo riesgo de complicación médica seria. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es de alto riesgo.	Puntaje < 6 corresponde a un bajo riesgo de complicación infecciosa seria. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es de alto riesgo.	Ausencia de estos factores o presencia sólo de plaquetas bajas o < 7 días de quimioterapia corresponde a un bajo riesgo de infección bacteriana invasora.	≤ 3 factores de riesgo corresponde a un bajo riesgo de infección significativa. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es de alto riesgo.	Puntaje total de < 9 corresponde un bajo riesgo de resultado adverso de neutropenia febril. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es de alto riesgo.
Demostración de validez, año.	EUA, 1996.	Reino Unido, 2002.	Brasil, 2006.	Chile, 2001.	Europa, 2003.	Europa, 2010.

En la literatura de América Latina, Santolaya et al., en un artículo titulado "Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever" publicado en 2001, evaluó a una población pediátrica de hospitales en Santiago, Chile. El estudio documentó 447 eventos de NF en 257 niños con cáncer, predominando la leucemia linfoblástica aguda en un 40%. Su objetivo fue identificar los factores independientes que predicen el riesgo de infección bacteriana invasiva en pacientes con fiebre y neutropenia. Los factores asociados en orden de importancia fueron: (RR, 2,7; IC 95%, 2,3 a 3,2); recaída de la leucemia como tipo de cáncer (RR, 1,8; IC del 95 %, 1,7 a 2,3); recuento de plaquetas menor o igual a 50.000/mm 3 (RR, 1,7; IC del 95 %, 1,4 a 2,2); y quimioterapia reciente (≤ 7 días) (RR, 1,3; IC del 95 %, 1,1 a 1,6). Otros factores de riesgo postulados previamente (magnitud de la fiebre, recuento de monocitos) no fueron factores de riesgo independientes en esta población de

estudio. Estos resultados alientan la posibilidad de una estrategia de manejo más selectiva para estos niños (Santolaya, et al., 2001).

En nuestro país, Avilés et al. investigaron los predictores clínicos de choque séptico y/o bacteriemia en pacientes pediátricos con cáncer y diagnóstico de neutropenia febril para crear un modelo que clasifique a los pacientes de bajo riesgo para estos desenlaces. Realizaron un estudio de cohorte con análisis retrospectivo utilizando datos de pacientes oncológicos ingresados entre julio de 2015 y septiembre de 2017 con neutropenia febril, seleccionando aleatoriamente un episodio de neutropenia febril por paciente (Avilés et al., 2022)

Se documentaron un total de 865 episodios de neutropenia febril en 429 pacientes. En los 404 episodios analizados, el 20.8% desarrollaron episodios de bacteriemia y/o choque séptico, siendo el 70% causados por bacterias Gramnegativas. Las características clínicas que fueron estadísticamente significativas para predecir estos desenlaces fueron cáncer hematológico ($p<0.001$), cáncer en recaída ($p=0.011$), conteo plaquetario ($p=0.004$) y la edad ($p=0.023$). Los modelos de regresión logística multivariada alcanzaron un área bajo la curva de 0.66 (IC 95%: 0.56-0.76). Los puntos de corte de la clasificación lograron una sensibilidad de 0.96, especificidad de 0.33, VPP de 0.40 y VPN de 0.95.

Este modelo, basado en variables clínicas simples, puede ser utilizado para identificar a pacientes con bajo riesgo de choque séptico y/o bacteriemia. El valor predictivo negativo (VPN) del 95% del modelo cumple con la prioridad de evitar dar de alta a pacientes con alto riesgo de resultados adversos debido a infecciones. El modelo requerirá una mayor validación en una población prospectiva. (Avilés et al., 2022)

A pesar de que hay otras dos estrategias de estratificación de riesgo desarrolladas en América Latina (Santolaya et al., 2001 y Rondinelli et al., 2006), no se recomienda su aplicación universal en la población oncológica pediátrica de México

debido a las diferencias en poblaciones y recursos. En este sentido, Avilés et al. ofrecieron un enfoque más adecuado para la población mexicana al investigar los factores predictores de choque séptico y/o bacteriemia en niños con neutropenia febril post quimioterapia. Por lo tanto, validar prospectivamente sus resultados antes de su implementación rutinaria permitirá, a nivel institucional, identificar a los pacientes con bajo riesgo de choque séptico y/o bacteriemia utilizando variables clínicas simples. Dado el impacto potencial en la salud pública institucional, este aspecto merece una investigación adicional.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neutropenia febril (NF) es la complicación más común en niños con cáncer que están recibiendo quimioterapia. El uso empírico de antibióticos intravenosos de amplio espectro es el tratamiento estándar para estos pacientes. No obstante, el riesgo de desarrollar complicaciones graves, como bacteriemia o shock séptico, varía entre los pacientes, especialmente en contextos con recursos limitados. Identificar a los pacientes con bajo riesgo de complicaciones es crucial para determinar quiénes pueden beneficiarse de un tratamiento menos intensivo, como el cambio a antibióticos orales para tratamiento ambulatorio.

Los modelos de predicción de riesgo deben ser precisos e interpretables, teniendo en cuenta las características específicas de cada población en su elaboración. Aunque se han propuesto diversas reglas para la estratificación del riesgo, no existe un consenso universal sobre cuál es la más adecuada para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento menos intensivo, como el ambulatorio con antibióticos orales. Esto es relevante porque recibir tratamiento fuera del hospital aliviará la carga financiera tanto para las familias como para los hospitales, además de liberar camas para pacientes que necesitan atención más intensiva debido a una enfermedad más grave. Recientemente, los investigadores han desarrollado herramientas para evaluar el riesgo de los pacientes, permitiendo

que aquellos con bajo riesgo de shock séptico puedan recibir antibióticos orales en casa sin aumentar el riesgo de complicaciones.

En nuestro país, no existe una escala validada para la población pediátrica que permita clasificar a los pacientes oncológicos que desarrollan neutropenia febril después de la quimioterapia en un bajo riesgo de shock séptico o bacteriemia. Sin embargo, Aviles et al. dio los primeros pasos para definir los predictores clínicos de shock séptico y/o bacteriemia en esta población, los cuales deben ser validados prospectivamente antes de su aplicación rutinaria a nivel institucional.

Considerando la falta de conocimiento en la población pediátrica de México y la relevancia que esto tendría para la creación de un árbol costo-terapéutico institucional, surge la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, ¿cuáles son los factores de riesgo clínicos que pueden identificar con precisión a los niños con neutropenia febril secundaria a quimioterapia que tienen bajo riesgo de desarrollar complicaciones graves como choque séptico y/o bacteriemia?

JUSTIFICACIÓN

El Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez, un centro pediátrico de referencia nacional, ha identificado factores de riesgo basados en variables clínicas que pueden precisar qué niños con neutropenia febril secundaria a quimioterapia tienen bajo riesgo de desarrollar complicaciones graves como choque séptico y/o bacteriemia. Por lo tanto, esta investigación busca validar estos resultados prospectivamente antes de su aplicación rutinaria a nivel institucional.

El objetivo es crear una escala local que demuestre que variables clínicas simples pueden utilizarse para identificar a los pacientes con bajo riesgo de choque séptico y/o bacteriemia, empleando las características de la enfermedad del paciente y una biometría hemática completa.

Las conclusiones de esta investigación servirán como referencia para futuros proyectos enfocados en construir un árbol de decisión costo-terapéutico institucional basado en la clasificación de los eventos de neutropenia febril.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Validar una escala de predicción para choque séptico y /o bacteremia en pacientes pediátricos con cáncer y neutropenia febril posterior a quimioterapía.

Objetivos específicos:

1. Determinar los factores de riesgo asociados a choque séptico y/o bacteremia en pacientes pediátricos con cáncer y neutropenia febril posterior a quimioterapia.
2. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con con cáncer y neutropenia febril posterior a quimioterapia.
3. Determinar la frecuencia de aislamientos microbianos en los hemocultivos de pacientes con cáncer y neutropenia febril posterior a quimioterapia.

HIPÓTESIS

El cáncer hematológico, la recaída de la enfermedad, la edad y el recuento absoluto de plaquetas son los factores de riesgo predictores asociados a choque séptico y/o bacteremia en pacientes pediátricos con cáncer y neutropenia febril posterior a quimioterapia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño:

Prospectivo, observacional, transversal y analítico.

Periodo: Junio 2022 a abril 2024.

Universo, población y muestra:

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez, que se localiza dentro de la Ciudad de México y cuyo ámbito de atención comprende pacientes pediátricos de todo el territorio nacional. El universo de la presente investigación fueron los pacientes pediátricos con cáncer y neutropenia febril posterior a quimioterapia pertenecientes a esta Institución. La población se conformó por pacientes que tuvieron de 0 a menos de 18 años de edad y que cumplieron con los criterios de inclusión. Finalmente, el muestro fue por conveniencia.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión:

1. Pacientes menores de 18 años de edad.
2. Evento de fiebre y neutropenia posterior a quimioterapia de inicio fuera del hospital, documentados al ingreso hospitalario.

Exclusión:

1. Pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas.
2. Evento de fiebre y neutropenia posterior a quimioterapia de inicio intrahospitalario.

Eliminación:

1. Información incompleta en el expediente del paciente.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo de variable y escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
Edad	Independiente, Cuantitativa, Discreta.	Tiempo que ha vivido una persona en años.	Tiempo de vida que tiene el paciente al momento de la infección del torrente sanguíneo por BGN MDR.	Edad en años o meses.
Sexo	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Condición masculina o femenina, que se puede observar a través de los rasgos genitales o por los efectos inducidos por la testosterona o los estrógenos.	Fenotipo descrito en el expediente clínico al momento de recabar la información.	Masculino o femenino.
Fase de la quimioterapia	Independiente, cualitativa, politómica, ordinal.	El tratamiento de quimioterapia para la leucemia linfoblástica aguda está compuesta de 3 fases.	Nombre de la fase de quimioterapia (inducción, consolidación o mantenimiento) durante el evento de neutropenia febril.	Inducción, consolidación y mantenimiento.
Días desde la última quimioterapia	**Independiente, cuantitativa, politómica, discreta.**	Número absoluto de días desde el término de la administración de la quimioterapia hasta el ingreso hospitalario.	Número de días transcurridos desde la pultima quimioterapia hasta el evento de neutropenia febil.	Número absoluto de días desde el término de la administración de la quimioterapia hasta el evento

				de neutropenia febril.
Recaída del cáncer	**Independiente, cualitativa, dicotómica, nominal.**	**Reaparición de una enfermedad o de los signos y síntomas.**	Antecedente de recaída en el evento de neutropenia febril.	Número absoluto de días.
Hemoglobina	**Indendiente, cuantitativa, politómica, continua.**	Proteína del interior de los glóbulos rojos que transporta oxígeno.	**Cifran de hemoglobina documentada en el evento de neutropenia febril.**	Número absoluto de hemoglobina.
Plaquetas	**Independiente, cuantitativa, politómica, discreta.**	Componente de la sangre que participa en la formación de coágulos.	**Cifran de plaquetas documentada en el evento de neutropenia febril.**	Número absoluto de plaquetas.
Recuento absoluto de neutrófilos	**Independiente, cuantitativa, politómica, discreta.**	Tipo de glóbulo blanco que son la primera línea para combatir infecciones.	**Cifran de neutrófilos documentada en el evento de neutropenia febril.**	Número absoluto de neutrófilos.
Recuento absoluto de monocitos	**Independiente, cuantitativa, politómica, discreta.**	Glóbulo blanco pinecursor de los macrófagos.	**Cifran de monocitos documentada en el evento de neutropenia febril.**	Número absoluto de monocitos.
Paciente oncológico	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica.	Paciente que recibe tratamiento especializado por la rama de la medicina encargada del cáncer.	Antecedente de alguna enfermedad que oncológica diagnosticada.	Nombre de la enfermedad oncológica.
Evento de fiebre y neutropenia	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Temperatura oral aislada mayor que 38,3ºC, o 38,0ºC mantenida al menos durante una hora. Cuenta de	Cuenta de neutrófilos totales <500 cells/mm^3 o una cuenta que se prevea que disminuya a <500 cells/mm^3 en las siguientes 48 horas	Sí o no

		neutrófilos totales <500 cells/mm^3	al diagnóstico de ITS por BGN MDR.	
Foco de infección	Independiente, Cualitativa, Nominal, Politómica.	La infección se define como la presencia y multiplicación de un microorganismo en los tejidos del huésped; representa la interacción del agente patógeno (y sus factores de virulencia) con el huésped.	ITS primaria, ITS asociado a catéter, ITU, gastrointestinal.	Sí o no.
Infección del torrente sanguíneo primaria	Dependiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica.	La infección del torrente sanguíneo primaria se produce sin una fuente definida de infección.	Se desconoce el foco del sitio de infección causante de la infección del torrente sanguíneo.	Sí o no.
Infección del torrente sanguíneo asociada a catéter venoso central	Dependiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica.	Infección del torrente sanguíneo secundario a catéter venoso central.	Infección del torrente sanguíneo secundario a catéter venoso central justificado por hemocultivo positivo proveniente del mismo.	Sí o no.
Ingreso a Unidad de Terapia Intensiva (Pediátrica o Neonatal)	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica.	Sitio de documentación de hemocultivo positivo para BGN MDR.	Sitio de documentación de hemocultivo positivo para BGN MDR: terapia intensiva (pediátrica o neonatal).	Sí o no.
Choque séptico	Dependiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica.	Pacientes con sepsis y que requieren	Pacientes con sepsis y que requieren	Sí o no.

		vasopresores para mantener una presión arterial media por arriba de su percentila para la edad así como cifras de lactato mayores de 2 mmol/L (>18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia.	vasopresores para mantener una presión arterial media por arriba de su percentila para la edad así como cifras de lactato mayores de 2 mmol/L (>18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia.	
Mortalidad	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Cese de las funciones vitales.	Cese de las funciones vitales en pacientes infectados por BGN MDR en un período de 30 días posterior a la ITS.	Sí o no

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se revisó el expediente electrónico y físico del Hospital Infantil de México Federico Gómez del cual se recopiló, por medio de una hoja de recolección de datos, la información de interés de los pacientes, así como la evolución y desenlace del evento de neutropenia febril post quimioterapia. Finalmente, se construyó una base de datos en el programa Excel para resguardar la información.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se organizaron en tablas de Excel.
El análisis estadístico se realizó mediante el programa Stata.
Se calcularon medidas de estadística descriptiva para conocer la muestra estudiada.

La identificación de factores de riesgo se realizó a través de estadística inferencial mediante la elaboración de un análisis bivariado en el cual se empleó la prueba exacta de Fisher para el análisis de las variables categóricas y la prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas; así mismo se calculó la razón de momios con intervalos de confianza del 95%. Finalmente, se llevó a cabo una regresión logística múltiple de las variables que hayan resultado estadísticamente significativas en el análisis bivariado ($p<0.05$).

RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS

El Investigador principal es el Dr. Luis Eduardo Pacheco Medina quien se encuentra actualmente cursando el segundo año de la subespecialización en Infectología Pediátrica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

El asesoramiento temático y metodológico de la presente tesis está a cargo de la Dra. Martha Avilés Robles, Jefa del Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Se utilizó computadoras, libros, artículos de revistas médicas, impresora, así como los programas electrónicos de uso básico como Word y Excel para la elaboración de gráficas y presentación de los resultados.

Se empleó computadora, internet, hojas, lápices y el software Stata. El material de papelería utilizado en este trabajo se recicló para minimizar el impacto ambiental.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó conforme a lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Secretaría de Salud, 1987), donde en los apartados del artículo 17, título segundo, capítulo primero, este estudio se clasifica como investigación sin riesgo, dado que se empleó técnicas y métodos de investigación documental que no implicaron ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, por lo tanto no se requirió consentimiento informado.

De igual manera, como marca el artículo 16, que habla sobre la confidencialidad, se protegió la privacidad de cada uno de los pacientes y los resultados no fueron utilizados para perjuicio alguno.

RESULTADOS DEL ESTUDIO

Características clínicas y demográficas

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez se identificaron prospectivamente 279 episodios de neutropenia febril post quimioterapia en 137 pacientes durante un periodo de 22 meses, siendo el inicio del padecimiento en el 100% de los casos de manera extra hospitalaria.

Un análisis detallado del número de eventos de neutropenia febril por paciente reveló que 214 pacientes (76.7%) presentaron solo un episodio, 25 (8.9%) tuvieron dos episodios, 21 (7.5%) experimentaron tres episodios y 19 (6.8%) presentaron cuatro o más episodios.

En cuanto a la distribución de los desenlaces de interés, como choque séptico y/o bacteremia, estos ocurrieron en 21 episodios (7.5%) de neutropenia febril post quimioterapia. De estos, 6 pacientes (28.5%) experimentaron ambos desenlaces, trece (61.9%) tuvieron choque séptico sin bacteremia y dos (9.5%) desarrollaron bacteremia sin choque séptico.

En la tabla 2 se presentan las características de los pacientes con neutropenia febril posterior a quimioterapia, destacando que el tipo de cáncer más común fue la leucemia linfoblástica aguda con un 69.5%. El intervalo desde la última administración de quimioterapia hasta el ingreso hospitalario por neutropenia febril varió entre 1 y 20 días, con una media de 6.7 días. Antes del alta, se documentó la recuperación medular mediante el recuento absoluto de neutrófilos en 111 pacientes (39.7%).

Tabla 2. Características demográficas de los 279 episodios de neutropenia febril posterior a quimioterapia.

Características demofráficas	**Total: 279 pacientes** **N (%)**
Sexo • Masculino • Femenino	 164 (58.8%) 115 (41.2%)
Edad en años (media)	7.7
Días desde la última quimioterapia hasta el ingreso (media)	6.71
Tipo de cáncer **1.- Cáncer hematológico** • Leucemia linfoblástica aguda • Leucemia mieloide aguda • Linfoma no Hodgkin • Linfoma de Hodgkin **2.- Tumores sólidos** • Rabdomiosarcoma • Osteosarcoma • Sarcoma de Ewing • Neuroblastoma • Retinoblastioma • Hepatoblastoma • Tumor gonadal/germinal • Tumor de Wilms • Meduloblastoma • Tumor de pared torácica	 194 (69.5%) 11 (3.9%) 18 (6.45%) - 2 (0.7%) 8 (2.9%) 7 (2.5%) 2 (0.7%) 6 (2.2%) 7 (2.5%) 12 (4.3%) 5 (1.8%) 6 (2.2%) 1 (0.4%)

Recaída de la enfermedad	23 (8.2%)
Fase de la quimioterapia en leucemias agudas • Inducción • Consolidación • Mantenimiento	 23 (10.8%) 23 (10.8%) 161 (75.9%)

La tabla 3 detalla los microorganismos aislados de los hemocultivos en pacientes con neutropenia febril post quimioterapia, mostrando una mayor prevalencia de bacilos Gram negativos en un 87.5%, con *Escherichia coli* como el más común.

Tabla 3. Microorganismos aislados de los hemocultivos en pacientes con neutropenia febril posterior a quimioterapia.

Microorganismo	**Bacteremias** **N (%)** **Total: 8**
Gram negativos *Escherichia coli* *Pseudomonas aeruginosa* *Salmonella spp.* ***Gram positivos*** *Staphylococcus aureus*	 5 (62.5%) 1 (12.5%) 1 (12.5%) 1 (12.5%)

Factores de riesgo predictores asociados a choque séptico y/o bacteremia.

La tabla 4 presenta los resultados del análisis inferencial para las 4 variables de interés. Tres de estas variables se basan en los antecedentes del paciente, es decir, cáncer hematológico, recaída de la enfermedad y edad, mientras que la cuarta variable corresponde al recuento plaquetario obtenido en la biometría hemática al momento del ingreso.

En la población estudiada del Hospital Infantil de México Federico Gómez, las variables predictoras asociadas a choque séptico y/o bacteremia en pacientes con neutropenia febril posterior a quimioterapia que en el análisis bivariado mostraron significancia estadística fueron la edad ($p<0.007$) y el recuento de plaquetas al ingreso ($p<0.0023$).

Tabla 4. Factores de riesgo predictores asociados a choque séptico y/o bacteremia.

Variable	**Bacteremia y/o choque séptico. N (%) Total 21**	**Sin bacteremia y/o choque séptico. N (%) Total 258**	**Valor de p**
Recaída de la enfermedad	3	20	0.397
Cáncer hematológico	19	258	0.286
Edad	10.09 ± 3.33	7.51 ± 4.25	**0.007***
Recuento de plaquetas al ingreso	135, 282 ± 128, 869	47, 904 ± 53, 815	**0.0023***

*Estadísticamente significativo ($p<0.05$).

DISCUSIÓN

La neutropenia febril (NF) es la complicación más común en niños con cáncer que están recibiendo quimioterapia, por lo que el uso empírico de antibióticos intravenosos de amplio espectro es el tratamiento estándar para estos pacientes. No obstante, el riesgo de desarrollar complicaciones graves, como bacteriemia o shock séptico, varía entre los pacientes.

Los modelos de predicción de riesgo para estos desenlaces de interés deben ser precisos e interpretables, teniendo en cuenta las características específicas de cada

población en su elaboración. Aunque se han propuesto diversas reglas para la estratificación del riesgo, no existe un consenso universal sobre cuál es la más adecuada para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento menos intensivo, como el ambulatorio con antibióticos orales.

A pesar de que hay dos estrategias de estratificación de riesgo desarrolladas en América Latina, no se recomienda su aplicación universal en la población oncológica pediátrica de México debido a las diferencias en poblaciones y recursos. En este sentido, Avilés et al. ofrecieron un enfoque más adecuado para la población mexicana al investigar los factores predictores de choque séptico y/o bacteriemia en niños con neutropenia febril post quimioterapia, siendo estos desenlaces de interés las complicaciones infeccionas más graves en estos escenarios. Por lo tanto, validar prospectivamente sus resultados antes de su implementación rutinaria permitirá, a nivel Institucional, identificar a los pacientes con bajo riesgo de choque séptico y/o bacteriemia utilizando variables clínicas simples.

Con base en lo anterior, nuestro estudio con un diseño prospectivo, observacional, transversal y analítico, servirá como referencia para futuros proyectos enfocados en construir un árbol de decisión costo-terapéutico Institucional basado en la clasificación de los eventos de neutropenia febril a través de una escala validada en nuestra población.

En nuestro estudio encontramos que en la población estudiada del Hospital Infantil de México Federico Gómez, las variables predictoras asociadas a choque séptico y/o bacteremia en pacientes con neutropenia febril posterior a quimioterapia son la edad ($p<0.007$) y el recuento de plaquetas al ingreso ($p<0.0023$).

La trombocitopenia, que refleja indirectamente el grado de mieloabrasión por la quimioterapia y el consumo durante los eventos de sepsis, nuestros hallazgos coinciden con otros estudios como una variable de riesgo para bacteremia (Agyeman et al., 2011)

En la literaluta mexicana, el estudio más representativo de este tipo data del año 2022, cuyo propóstivo fue investigar los predictores clínicos de choque séptico y/o bacteriemia en pacientes pediátricos con cáncer y diagnóstico de neutropenia febril posterior a quimioterapia para crear un modelo que clasifique a los pacientes de bajo riesgo para estos desenlaces. Los factores que coinciden con nuestros hallazgos son la edad ($p<0.007$) y el recuento de plaquetas al ingreso ($p<0.0023$). Por otro lado, en ese estudio se documentan como factores predictores adicionales el cáncer hematológico y la recaída de la enfermedad, lo cual no se observó en el nuestro. Consideramos que una posible razón para no observar el mismo desenlace predictivo de las variables antes mencionadas, fue el tamaño de muestra, siendo el utilizado por Avilés y col., tres veces mayor, por lo que es necesario continuar con el seguimiento de más eventos de fiebre y neutropenia para incrementar el número de observaciones así como de los desenlaces de interés.

Detectamos bacteremia en 8 (2.8%) de 279 episodios de neutropenia febril, de los cuales 7 (87.5%) fueron causados por bacilos Gram negativos. Esta incidencia es considerablemente menor que la reportada en estudios anteriores: Ammann y colaboradores detectaron 87 (24%) eventos de bacteremia en 364 episodios de neutropenia febril, Rackoff y colaboradores identificaron 24 (21%) bacteremias, Baorto y colaboradores informaron de 189 (14%) eventos y Avilés y colaboradores registraron 28 (6.9%) episodios de bacteremia en 404 eventos de neutropenia febril (Ammann et al., 2004; Rackoff et al., 1996; Baorto et al., 2001; Avilés et al., 2022).El predominio de bacilos Gram negativos puede explicarse por el daño a las mucosas causado por la quimioterapia que reciben los pacientes. Además, al igual que en el estudio realizado en nuestro Instituto por Avilés y colaboradores, la prevalencia de bacteremias por cocos Gram positivos es menor, lo cual podría estar relacionado con el bajo uso de líneas vasculares centrales entre los pacientes oncológicos en nuestro hospital.

CONCLUSIÓN

En la población menor de 18 años del Instituto Nacional de Salud, Hospital Infantil de México Federico Gómez y que estudiamos:

- Las variables predictoras asociadas a choque séptico y/o bacteremia en pacientes con neutropenia febril posterior a quimioterapia son la edad ($p<0.007$) y el recuento de plaquetas al ingreso ($p<0.0023$).
- Es necesario seguir buscando la validación de una escala para clasificar los eventos de neutropenia febril con riesgo de choque séptico y/o bacteremia post quimioterapia, utilizando criterios aplicables a nuestra población de bajos recursos.

CRONOGRAMA

Año	2023-2024				
Actividades	Mes				
	Marzo-junio	Julio-agosto	Sep-Octubre	Nov-enero	Marzo-abril
Elaboración del protocolo de investigación					
Revisión del protocolo de investigación					
Recolección de datos (Revisión del expediente clínico)					
Organización de datos y análisis de resultados					
Redacción del informe final					

LIMITACIONES Y PROPUESTAS DE MEJORA

Entre las limitaciones, es importante mencionar que no se obtuvo un porcentaje de los expedientes solicitados, lo que impidió incluir el 100% de los eventos de neutropenia febril dentro del periodo del estudio. Además, nuestra investigación se basó en los datos recopilados al ingreso del paciente, por lo que disponer de información después de un periodo inicial de observación podría ayudar a mejorar la categorización de los pacientes con alto o bajo riesgo de presentar los desenlaces de interés.

Una área de oportunidad para mejorar la investigación es seleccionar solo un evento de neutropenia febril por paciente y garantizar la inclusión de toda la población a través de los registros de seguimiento del departamento de Infectología.

BIBLIOGRAFÍA

Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, Aebi C. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. Pediatr Infect Dis J. 2004 Jan;23(1):61-7. doi: 10.1097/01.inf.0000106782.30100.4f.

Avilés-Robles M, et al. Predictors of Septic Shock or Bacteremia in Children Experiencing Febrile Neutropenia Post-Chemotherapy. J Pediatric Infect Dis Soc. 2022 Dec 5;11(11):498-503. doi: 10.1093/jpids/piac080.

Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA, Buchanan GR, DeBaun MR. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. Cancer. 2001 Aug 15;92(4):909-13.

Freifeld AG, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011 Feb 15;52(4):e56-93. doi: 10.1093/cid/cir073.

Lehrnbecher T, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients:

2023 Update. J Clin Oncol. 2023 Mar 20;41(9):1774-1785. doi: 10.1200/JCO.22.02224.

Lehrnbecher T, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. J Clin Oncol. 2017 Jun 20;35(18):2082-2094. doi: 10.1200/JCO.2016.71.7017.

Lehrnbecher T, et al. International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol. 2012 Dec 10;30(35):4427-38. doi: 10.1200/JCO.2012.42.7161.

Paganini, Hugo et al. Diagnosis and treatment of febrile neutropenia in pediatric cancer patients: Consensus of the Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev. chil. infectol. [online]. 2011, vol.28, suppl.1, pp.10-38.

Rackoff WR, et al. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. J Clin Oncol. 1996 Mar;14/3):919-24.

Rondinelli PI, Ribeiro Kde C, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. J Pediatr Hematol Oncol. 2006 Oct;28(10):665-70. doi: 10.1097/01.mph.0000212996.94929.0b.

Santolaya ME, et al. Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021 [Management of episodes of febrile neutropenia in children with cancer. Consensus of the Latin American Society of Pediatric Infectious Diseases 2021]. Rev Chilena Infectol. 2021 Dec;38(6):857-909. Spanish. doi: 10.4067/s0716-10182021000600857.

Santolaya ME,et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. J Clin Oncol. 2001 Jul 15;19(14):3415-21. doi: 10.1200/JCO.2001.19.14.3415.

Van der Velden WJ, et al. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. Br J Haematol. 2014 Nov;167(4):441-52. doi: 10.1111/bjh.13113.