

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**“RENDIMIENTO DE ESCALAS DE ESTRATIFICACIÓN
DE RIESGO PARA NEUTROPENIA FEBRIL
EN NIÑOS MEXICANOS”**

Por

DRA. DANIELA CISNEROS SALDAÑA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

DICIEMBRE, 2022

**“RENDIMIENTO DE ESCALAS DE ESTRATIFICACIÓN DE
RIESGO PARA NEUTROPENIA FEBRIL
EN NIÑOS MEXICANOS”**

Aprobación de la tesis:



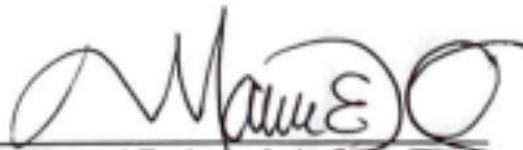
Dr. Abiel Homero Mascareñas de los Santos
Director de tesis y Profesor Titular del Programa

Denisse N.

Dra. Denisse Natalie Vaquera Aparicio
Co-Director de tesis y Coordinador de Enseñanza



Dr. José Iván Castillo Bejarano
Co-Director de tesis y Coordinador de Investigación



Dr. Manuel Enrique de la O Cavazos
Jefe del Departamento de Pediatría



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Para mi hija, Aura Lucía, por llenarme de amor, y darme una esperanza que no sabía que necesitaba.

Para Lucas, por su cariño, su paciencia, y sus consejos, por jamás soltar mi mano.

Para mis padres, por todo su amor y guía, porque sin ellos no sería nada.

Para mis mentores y más grandes maestros, el Dr. Abiel, la Dra. Denisse, y el Dr. Iván,
porque aprender bajo su tutela ha sido el más grande honor,
y no logro imaginar mi formación sin ellos, ni en cualquier otro lugar.

A Dios, por tantas bendiciones.

Gracias.

TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS	7
LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
Capítulo I	9
RESUMEN	9
Capítulo II	11
INTRODUCCIÓN	11
DEFINICIÓN DE NEUTROPENIA FEBRIL	12
ALGORITMO DE MANEJO Y TRATAMIENTO.....	12
COMPLICACIONES, PRONÓSTICO, Y MORTALIDAD.....	14
ESCALAS DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO	15
JUSTIFICACIÓN	16
Capítulo III	17
HIPÓTESIS	17
Capítulo IV.....	18
OBJETIVOS	18
OBJETIVO GENERAL	18
OBJETIVOS SECUNDARIOS	18
Capítulo V.....	19
MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
TIPO DE ESTUDIO.....	19
POBLACIÓN	19

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	19
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	19
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	20
METODOLOGÍA	20
VARIABLES	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	24
Capítulo VI.....	25
RESULTADOS	25
Capítulo VII.....	32
DISCUSIÓN	32
Capítulo VIII.....	35
CONCLUSIÓN	35
Capítulo IX.....	36
ANEXOS	36
Anexo 1. Cartas de aprobación de protocolo de Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación.....	36
Capítulo X.....	40
BIBLIOGRAFÍA	40
Capítulo XI.....	43
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	43

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Escala de Rackoff (1996) para riesgo de bacteriemia en niños con fiebre y neutropenia	22
Tabla 2. Escala de Santolaya (2001) para riesgo de infección bacteriana invasiva en niños con fiebre y neutropenia.....	23
Tabla 3. Escala de Rondinelli (2002) para riesgo de complicaciones infecciosas severas en niños con fiebre y neutropenia.....	23
Tabla 4. Escala de Ammann (2010) para riesgo de eventos adversos en niños con fiebre y neutropenia	23
Tabla 5. Distribución de eventos de fiebre y neutropenia en niños.....	26
Tabla 6. Características clínicas, demográficas, y tratamiento de los episodios de neutropenia febril en niños.....	27
Tabla 7. Características laboratoriales al ingreso de pacientes pediátricos con neutropenia febril	30
Tabla 8. Desenlaces adversos de eventos de neutropenia febril en niños.....	30
Tabla 9. Rendimiento de escalas de estratificación de riesgo de neutropenia febril en niños.....	31

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma de inclusión de episodios de neutropenia febril en niños.....	25
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

CVC: catéter venoso central

IBI: infección bacteriana invasiva

IDSa: Infectious Diseases Society of America

IFI: infección fúngica invasiva

IVU: infección de vías urinarias

LLA: leucemia linfoblástica aguda

MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer

NF: neutropenia febril

PCR: proteína C reactiva

RAM: recuento absoluto de monocitos

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

RIQ: rango intercuartílico

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa reversa

SLIPE: Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

Capítulo I

RESUMEN

Objetivos. Los episodios de fiebre y neutropenia son una urgencia médica en pacientes bajo tratamiento antineoplásico, debido a que los procesos infecciosos pueden progresar rápidamente a complicaciones severas y letales. Las escalas de estratificación de riesgo en niños permiten categorizar los eventos de neutropenia febril en bajo o alto riesgo para bacteriemia, infecciones bacterianas invasivas, complicaciones infecciosas, o eventos adversos, con evidencia de variación en su rendimiento de acuerdo con la población estudiada. Se realizó este estudio con el objetivo de valorar el rendimiento en niños mexicanos menores de 16 años con neutropenia febril de cuatro de las seis escalas disponibles.

Métodos. Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, incluyendo pacientes de 1 a 16 años, ingresados en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, durante el periodo del 15 de mayo 2019 al 30 de junio 2021, que cumplieran la definición de neutropenia febril por la Infectious Diseases Society of America y el consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Se recolectaron datos demográficos, clínicos, y de laboratorio a partir de expedientes clínicos y registros electrónicos para calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, y valor predictivo negativo de la escala de Rackoff para riesgo bacteriemia, escala de Santolaya para riesgo de infección bacteriana invasiva, escala de Rondinelli para riesgo de complicaciones infecciosas severas, y escala de Ammann (2010) para riesgo de eventos adversos.

Resultados. Se incluyeron 179 eventos en 109 pacientes. El rendimiento de las escalas fue: Rackoff sensibilidad 86%, especificidad 44%, VPP 17%, y VPN 96% para detectar eventos de bacteriemia. La escala de Santolaya tuvo una sensibilidad de 83%, especificidad de 53%, VPP 34%, y VPN 91% para detectar infecciones bacterianas invasivas probadas o probables. La escala de Rondinelli tuvo una

sensibilidad de 56%, especificidad de 59%, VPP 24%, y VPN 85% para detectar complicaciones infecciosas severas. La escala de Amman tuvo una sensibilidad 53%, especificidad 55%, VPP 47%, y VPN 61% para detectar para eventos adversos. Adicionalmente se estudió el rendimiento de todas las escalas para otros desenlaces de interés como ingreso a unidad de cuidados intensivos, choque séptico, y muerte.

Conclusión. La escala de Rackoff y Santolaya tuvieron el mejor desempeño para diferenciar a los grupos de bajo riesgo de los grupos de riesgo alto-intermedio de acuerdo con su desenlace de interés, sin embargo, el rendimiento de la escala de Rackoff tuvo una mejor y más consistente sensibilidad y valor predictivo negativo para los eventos de interés de gravedad, especialmente para muerte e ingreso a unidad de cuidados intensivos, además de bacteriemia comparado con el resto de las escalas, por lo tanto, la escala de Rackoff podría ser candidata para una evaluación prospectiva de su rendimiento. Analizado de manera retrospectiva, ninguna de las escalas tuvo el rendimiento deseado en cuanto a sensibilidad en la población estudiada. Con los resultados obtenidos en este trabajo, se resalta la necesidad de continuar con líneas de investigación que permitan la creación de mejores herramientas para este particular grupo de pacientes.

Capítulo II

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa de muerte en niños de 1 a 14 años, sólo por debajo de las muertes accidentales.(1,2) La tasa de supervivencia llega a ser tan alta como 80%, sin embargo existen diferencias regionales, primordialmente a causa de las disparidades en acceso a servicios de salud, diagnóstico oportuno, falta de estandarización de tratamiento y manejo de las complicaciones derivadas.(1–3) En niños, la leucemia aguda es la neoplasia maligna más frecuente, representando cerca del 28% de los casos, seguido de tumores en sistema nervioso central y linfoma, con un 27% y 19% respectivamente.(2)

Debido a su condición de base y a los efectos secundarios asociados al tratamiento, los pacientes con hemato-oncológicos presentan un grado variable de inmunocompromiso.(3) En las últimas décadas los avances en agentes quimioterapéuticos y biológicos han mejorado la supervivencia, pero también se asocian a complicaciones debido a la inmunosupresión secundaria y a toxicidad en órganos blanco. Dentro de los eventos adversos asociados a los antineoplásicos se encuentran el dolor, náuseas, y la neutropenia. La neutropenia febril (NF) o fiebre y neutropenia es una complicación seria y frecuente durante los periodos de neutropenia inducida por quimioterapia, y ocurre en el 10 al 50% de los pacientes con tumores sólidos, y en más del 80% de aquellos con neoplasias hematológicas durante ≥ 1 ciclos de quimioterapia.(4–9)

En este grupo de pacientes puede haber incapacidad para desarrollar una respuesta inflamatoria adecuada, por lo tanto, es posible que las infecciones se presenten con un cuadro clínico atípico, con atenuación de los signos y síntomas clásicos.(4,5) Por lo tanto, los episodios de NF son considerados una urgencia médica, debido a que la fiebre puede ser el único indicador de infecciones severas subyacentes, y al potencial riesgo de deterioro y mortalidad que esto representa.(6,10)

DEFINICIÓN DE NEUTROPENIA FEBRIL

Basado en la Guía publicada en 2011 por la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y en el más reciente Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE), se toman los siguientes criterios y definiciones para identificar el evento de fiebre y neutropenia(3,6):

- **Fiebre:** temperatura oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ en una sola medición, o $\geq 38^{\circ}\text{C}$ durante una hora de manera sostenida, o axilar $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ en una sola medición, o dos mediciones de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ separadas por al menos una hora.
- **Neutropenia:** recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≤ 500 células/ mm^3 , o $\leq 1.000/\text{mm}^3$ si se espera que descienda a < 500 células/ mm^3 en las próximas 48 horas.
- **Neutropenia profunda:** RAN ≤ 100 células/ mm^3 , el cual se requiere una revisión manual del frotis como confirmación.
- **Neutropenia funcional:** pacientes cuya malignidad hematológica resulta en defectos cualitativos de neutrófilos circulantes, como fagocitosis o capacidad de matar microorganismos alterada, a pesar de tener conteo de neutrófilos normales; estos pacientes también se encuentran en alto riesgo de infecciones.

ALGORITMO DE MANEJO Y TRATAMIENTO

La estrategia actual manejo de un episodio de NF incluye la administración inmediata de antibiocioterapia empírica de amplio espectro, idealmente dentro de las primeras 2 horas del inicio de la fiebre, con cobertura para bacterias Grampositivos y Gramnegativos, en base a patrones de resistencia locales y de la comunidad, además del antecedente personal de colonizaciones previas. Esta medida tiene la finalidad de evitar la progresión de la sepsis, sin importar la detección de bacteriemia.(6,8) Se debe incluir la toma de estudios diagnósticos como biometría hemática completa con diferencial, niveles de creatinina, y urea en sangre, electrolitos séricos, enzimas hepáticas, y bilirrubina total. Se recomienda por lo menos 2 sets de cultivos de sangre, tomados de manera simultánea de cada lumen de un catéter venoso central si existe uno presente, y de una vena periférica; o 2 cultivos de sangre de venopunciones diferentes, en caso

de no contar con catéter venoso central. También se deben solicitar cultivos de otros sitios sospechosos de infección, y una radiografía de tórax para aquellos pacientes con signos y síntomas respiratorios.(6,7,10)

Se recomienda la estratificación de riesgo para infección severa y complicaciones al inicio de la fiebre para determinar la ruta de administración de antibióticos, la necesidad de hospitalización, y la duración de antibioticoterapia.(3,5,10)

En pacientes con alto riesgo se requiere el internamiento para la administración antibioticoterapia vía parenteral. Dentro de los regímenes adecuados se incluye monoterapia con un agente beta-lactámico con cobertura anti-*Pseudomonas* como cefepime, un carbapenémico como meropenem o imipenem-cilastatina, o piperacilina-tazobactam; con la adición de otros antimicrobianos según sea necesario debido a complicaciones, o sospecha de resistencias. La indicación de vancomicina en fiebre y neutropenia se limita a sospecha de infección asociada a catéter venoso central, infección de piel y tejidos blandos, neumonía, o inestabilidad hemodinámica. Factores de riesgo para modificación de terapia empírica por sospecha de resistencias incluye infección o colonización previa con organismos resistentes, o tratamiento intrahospitalario con patrones altos de resistencia. (3,6,7,10)

En los pacientes con bajo riesgo, se debe iniciar con antibioticoterapia intravenosa (IV) o vía oral (VO) en el hospital, y pudieran ser candidatos a transición ambulatoria con tratamiento IV o VO en caso de cumplir criterios de egreso, y siempre y cuando se asegure seguimiento diario; si la fiebre persiste por 48 horas en contexto ambulatorio, esto amerita reingreso para cumplir manejo como para los pacientes de alto riesgo. Una recomendación de tratamiento oral es ciprofloxacino más amoxicilina-clavulanato. Existen otros regímenes que han sido estudiados en menor medida como monoterapia con fluoroquinolonas VO, como levofloxacino o ciprofloxacino, o ciprofloxacino más clindamicina. (6,7,10) Es importante notar que pacientes que reciben profilaxis con quinolonas, no deben recibir terapia empírica oral con quinolonas. (6)

En pacientes que persisten con fiebre tras 4 a 7 días de antibioticoterapia de amplio espectro sin foco infeccioso identificado, se debe considerar iniciar terapia antifúngica empírica. (6,7,10)

La duración del tratamiento y la elección de antimicrobiano en pacientes con infecciones documentadas clínicas o microbiológicamente, debe ser acorde al organismo y al sitio de infección, y debe continuarse hasta recuperación del recuento absoluto de neutrófilos por encima de 500 células/mm³, si al terminar la duración el paciente continúa con neutropenia se puede reiniciar profilaxis con quinolonas, en aquellos que se espere una neutropenia profunda (RAN \leq 100 células/mm³) por más de 7 días.(6,10)

COMPLICACIONES, PRONÓSTICO, Y MORTALIDAD

Tan solo el 20 al 30% de los episodios de fiebre y neutropenia tienen infecciones clínicas documentadas. Los sitios más comunes de infección corresponden a infecciones de tracto gastrointestinal, respiratorio, y piel. En un 10-25% ocurre bacteriemia, con la mayoría en contexto de neutropenia profunda. (6) Los procesos infecciosos en pacientes con neutropenia pueden progresar con rapidez, llevando a complicaciones que ponen en peligro la vida. (8)Dentro de las complicaciones médicas serias se incluyen las siguientes(11):

- Infección definida microbiológicamente, como cultivos positivos para bacterias u hongos de un fluido corporal o compartimento normalmente estéril, detección de antígeno viral, o producto por reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa (RT-PCR).
- Neumonía confirmada por radiología
- Complicaciones médicas serias como resultado de infección (complicación que ponga en riesgo la vida a consideración del médico tratante, necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), o muerte

Se cree que el mejor factor de pronóstico y sobrevida es la severidad y duración de la neutropenia, sin embargo, existe evidencia que sugiere que pacientes con alto riesgo son más propensos a desarrollar complicaciones severas e incluso letales.(8,12)

La fiebre y neutropenia es una causa importante de morbimortalidad en pacientes hematoológicos que reciben quimioterapia. En adultos hospitalizados se ha descrito una mortalidad del 6 al 20%. En niños se ha reportado mortalidad entre 0.7 y 3.9% en países desarrollados. (9,12)

ESCALAS DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

La estratificación de riesgo se recomienda como punto de inicio en el manejo de pacientes NF, y se ha vuelto una herramienta esencial, de tal forma que permite categorizar a los pacientes de acuerdo con la presentación de signos y síntomas, neoplasia de base, tipo de terapia, y comorbilidades.(6,10)

De acuerdo con la Guía de práctica clínica para el uso de agentes antimicrobianos en pacientes neutropénicos con cáncer por la IDSA, publicada en 2010, el riesgo de los pacientes debe ser valorado al momento de la presentación de fiebre. Siendo de alto riesgo, aquellos pacientes con neutropenia prolongada con >7 días de duración, y neutropenia profunda con RAN ≤ 100 células/mm³ después de quimioterapia citotóxica, y aquellos con comorbilidades significativas, como hipotensión, neumonía, dolor abdominal agudo, o alteraciones neurológicas; quienes deben ser ingresados a una unidad hospitalaria. Los pacientes con bajo riesgo, incluyen aquellos con neutropenia anticipada corta ≤ 7 días, con ninguna o pocas comorbilidades, y son candidatos a terapia empírica oral. (6) En adultos, se ha validado ampliamente la escala MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer), en la cual un puntaje <21 corresponde a alto riesgo, y se asocia con peor pronóstico en desenlace en pacientes hospitalizados y ≥ 21 a bajo riesgo. La escala contiene ítems con puntuación que varía entre 2 y 5 puntos, e incluyen carga de la enfermedad, ausencia de hipotensión, ausencia de enfermedad obstructiva crónica tumores sólidos o ausencia de infección fúngica previa, ausencia de deshidratación que requiera líquidos parenterales, paciente ambulatorio, edad menor a 60 años. (6,12–14)

La *American Society of Clinical Oncology*, en la Guía de manejo de fiebre y neutropenia en niños con cáncer y receptores de trasplante de células hemato-progenitoras publicada en el 2017, recomienda la implementación de estrategias de estratificación de riesgo, con previa validación local, dentro del manejo clínico de rutina de los episodios de NF.(5) Misma recomendación se realiza en la guía publicada en 2021 de *Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer por Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica*.(3)

A la fecha existen seis escalas de estratificación de riesgo que han sido validadas en diferentes poblaciones pediátricas, sin embargo, existe evidencia de variación geográfica y temporal, por lo cual se sugiere que previo a su uso, las escalas sean sometidas a validación local. El objetivo de las escalas es estratificar el riesgo del episodio de NF para presentar un determinado desenlace de interés, como bacteriemia, infecciones bacterianas invasivas, o complicaciones infecciosas. Los modelos de estratificación de riesgo en niños se realizan en base a factores relacionados al paciente, su enfermedad, y a algunas características clínico-laboratoriales del episodio de NF.(3,5,11,15–17) Es importante destacar que solamente dos de las seis escalas fueron creadas y validadas en Latinoamérica: la escala de Rondinelli creada en Brasil, y la escala de Santolaya en Chile.(3)

JUSTIFICACIÓN

Actualmente no se ha realizado la validación de escalas de estratificación de riesgo en niños mexicanos con NF, por lo tanto, su rendimiento en nuestra población se desconoce.

Es importante determinar cuál escala es de mayor utilidad en nuestra población en base a su desempeño en sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, y valor predictivo positivo. Con lo anterior, sería posible implementar algún modelo de riesgo en los algoritmos de manejo de niños mexicanos con NF. Además, a futuro existe la posibilidad de utilizar estas escalas para implementar conductas que faciliten al clínico la decisión de valorar el egreso temprano en aquellos pacientes cuya evolución clínica y estratificación de riesgo bajo lo permita. Esto impactaría directamente en la disminución del costo económico que representa un episodio de NF para los servicios de salud, al lograr la disminución en días de estancia hospitalaria, y los días de terapia antibiótica parenteral.

Capítulo III

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS ALTERNA

La escalas permitirán estratificar en riesgo alto los eventos de fiebre y neutropenia en niños teniendo una sensibilidad mayor o igual al 90% para la detección del desenlace adverso de interés.

HIPÓTESIS NULA

La escalas permitirán estratificar en riesgo alto los eventos de fiebre y neutropenia en niños teniendo una sensibilidad menor al 90% para la detección del desenlace adverso de interés.

Capítulo IV

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), y valor predictivo negativo (VPN) de las escalas de estratificación de riesgo para niños con NF de Rackoff, Santolaya, Rondinelli, y Ammann en niños mexicanos con padecimientos hemato-oncológicos ingresados en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar cuál escala tiene mejor rendimiento en los episodios de neutropenia febril en niños mexicanos
- Definir si existe una escala que tenga un desempeño deficiente en niños mexicanos
- Identificar la prevalencia de infecciones bacterianas invasivas, e infección fúngica invasiva (IFI) en niños mexicanos con neutropenia febril
- Describir la prevalencia de infecciones clínicas en los cuadros de neutropenia febril en niños mexicanos
- Determinar la tasa de ingreso a terapia intensiva, requerimiento de ventilación mecánica invasiva, choque, y muerte en los episodios de neutropenia febril en niños mexicanos

Capítulo V

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio es de carácter observacional, descriptivo y retrospectivo.

POBLACIÓN

Se trató de un estudio poblacional en el cual se incluyeron todos los eventos de NF en niños hospitalizados en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), en el periodo comprendido entre el 15 de mayo 2019 y 30 de junio 2021

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Niños de 1 a 16 años, sexo indistinto con diagnóstico de base de malignidad hemato-oncológica, y/o post-trasplantados de células hemato-progenitoras con neutropenia inducida por quimioterapia
- Con ≥ 1 eventos de fiebre y neutropenia, que cumplieran con la definición operacional por la IDSA y por el Consenso de SLIPE (3,6):
 - Fiebre: temperatura oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ en una sola medición, o $\geq 38^{\circ}\text{C}$ durante una hora de manera sostenida, o axilar $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ en una sola medición, o dos mediciones de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ separadas por al menos una hora.
 - Neutropenia: con RAN ≤ 500 células/ mm^3 , o $\leq 1.000/\text{mm}^3$ que se espera descienda a < 500 células/ mm^3 en las siguientes 48 horas

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Niños menores de 1 año y adolescentes mayores de 16 años

- Eventos de fiebre con neutropenia no inducida por quimioterapia
- Niños hemato-oncológicos bajo cuidados paliativos con mala expectativa de sobrevivida a corto plazo
- Eventos con egreso voluntario y/o negativa al tratamiento durante internamiento por NF
- Eventos de NF que no hayan recibido un esquema de antibioticoterapia adecuado de manera inicial de acuerdo con guías de la IDSA como: betalactámicos con acción anti-pseudomonas como cefepime, carbapenémicos como imipenem-cilastatina o meropenem, o piperacilina-tazobactam, con o sin la adición de vancomicina en los casos necesarios

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Eventos de NF que no contaran con el registro apropiado en el expediente clínico de las variables o ítems correspondientes a las escalas de riesgo
- Eventos de NF que contaran con información en el expediente clínico sobre los desenlaces de interés como desenlace del internamiento, muerte, ingreso a terapia intensiva, eventos adversos, o identificación microbiológica en sangre, orina y/o otros líquidos o compartimentos corporales estériles durante el internamiento

METODOLOGÍA

El protocolo de investigación fue sometido ante la Subdirección de Investigación de la Facultad de Medicina de la UANL, y ante el Comité de Ética en Investigación, bajo la carpeta de sometimiento PI21-00227, con posterior aprobación de protocolo con la clave PE21-00024 (Anexo 1. Cartas de aprobación de protocolo de Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación).

El estudio se realizó siguiendo lineamientos nacionales e internacionales de Ética en Investigación. Se recolectó la información necesaria del expediente clínico y registros electrónicos hospitalarios, incluyendo variables demográficas, clínicas, y de laboratorio. Los datos recolectados se capturaron en una base de datos en el programa Microsoft Excel Office 2017. Para salvaguardar la confidencialidad de los sujetos participantes, toda la información obtenida en la investigación es resguardada de manera segura, bajo

llave, en las oficinas del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en una carpeta de investigación a la cual únicamente tiene acceso el personal encargado de la investigación, y de acuerdo a las regulaciones correspondientes, las autoridades competentes como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución.

Las escalas de riesgo utilizadas en este estudio fueron las siguientes:

1. **Escala de Rackoff (1996)** (ver Tabla 1), para estratificación de riesgo de bacteriemia, la cual se define como identificación cualitativa de crecimiento bacteriano en cultivos de sangre. Dicha escala consta de 2 ítems(15):
 - a. Recuento absoluto de monocitos (RAM)
 - b. Temperatura
2. **Escala de Santolaya (2001)** (ver Tabla 2) para estratificación de riesgo de infección bacteriana invasiva (IBI). Dicha escala consta de 5 ítems(16):
 - a. Proteína C Reactiva (PCR) ≥ 9 mg/dl (90 mg/L)
 - b. Hipotensión
 - c. Leucemia linfoblástica en recaída o leucemia mieloide aguda
 - d. Conteo plaquetario $\leq 50,000$ plt \times mm³
 - e. Quimioterapia administrada en ≤ 7 días previos

Considerando las siguientes definiciones de IBI:

- **IBI probada:** cuando se reúne uno o ambos de los siguientes criterios: (1) presencia de bacteriemia, definida como uno o más hemocultivos positivos para un patógeno bacteriano, con la excepción de *Staphylococcus coagulasa* negativo, que requieren dos o más hemocultivos positivos; y (2) un cultivo bacteriano positivo obtenido de un sitio generalmente estéril, como catéter, orina, líquido cefalorraquídeo.
- **IBI probable:** ausencia de crecimiento en cultivos antes mencionados, pero que cumpla uno o ambos de los siguientes criterios: (1) hallazgos clínicos y de laboratorio sugestivos de síndrome séptico; o (2) compromiso orgánico focal además de inestabilidad hemodinámica y malestar intenso.
- **Síndrome séptico:** respuesta sistémica a una infección, además de alteración de la perfusión orgánica (hipoxemia, elevación de lactato sérico, oliguria y/o cambios en estado mental).
- **Inestabilidad hemodinámica:** hipotensión arterial (presión arterial por debajo el percentil 5) y/o llenado capilar mayor a 3 segundos.

3. **Escala de Rondinelli (2002)** (ver Tabla 3), para estratificación de riesgo de complicaciones infecciosas severas, lo cual se define como la presencia de sepsis y/o choque y/o bacteriemia o fungemia de una muestra de sangre y/o muerte como resultado de un proceso infeccioso durante un episodio de fiebre y neutropenia. Dicha escala consta de 6 ítems(17):
 - a. Edad
 - b. Presencia de catéter venoso central (CVC)
 - c. Foco infeccioso
 - d. Fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
 - e. Nivel de hemoglobina en g/dL
 - f. Infección de tracto respiratorio superior

4. **Escala de Ammann (2010)** (ver Tabla 4), para la estratificación de riesgo de eventos adversos, lo cual comprende complicaciones médicas serias, infecciones microbiológicamente confirmadas (bacterianas, fúngicas o virales), y neumonía confirmada radiográficamente. Las complicaciones medicas serias incluyen muerte, complicación que requiere ingreso a unidad de cuidados intensivos, o complicaciones que potencialmente pongan en peligro la vida a criterio del médico tratante. Las infecciones microbiológicamente confirmadas incluyen cultivos positivos para hongos o bacterias de sitios normalmente estériles, o detección de virus mediante antígeno o productos por reacción en cadena de polimerasa por transcriptasa inversa (RT-PCR) por un método microbiológicamente validado. Dicha escala consta de 4 ítems(11):
 - a. Quimioterapia de intensidad igual o mayor a mantenimiento de LLA
 - b. Hemoglobina ≥ 9 g/dl
 - c. Conteo plaquetario $< 50,000 \times \text{mm}^3$
 - d. Conteo total de leucocitos $< 300 \text{ células}/\text{mm}^3$

Tabla 1. Escala de Rackoff (1996) para riesgo de bacteriemia en niños con fiebre y neutropenia

RIESGO	CRITERIOS
Bajo	RAM $\geq 100 \text{ células}/\text{mm}^3$ Cualquier temperatura
Intermedio	RAM $< 100 \text{ células}/\text{mm}^3$ Temperatura $< 39^{\circ}\text{c}$
Alto	RAM $< 100 \text{ células}/\text{mm}^3$ Temperatura $> 39^{\circ}\text{C}$
RAM: recuento absoluto de monocitos	

Tabla 2. Escala de Santolaya (2001) para riesgo de infección bacteriana invasiva en niños con fiebre y neutropenia

FACTORES DE RIESGO	CLASIFICACIÓN DE RIESGO
Conteo plaquetario $\leq 50,000$ plt/mm ³ Última QT hace ≤ 7 días Leucemia linfoblástica en recaída o leucemia mieloide aguda Hipotensión PCR ≥ 9 mg/dL (o 90 mg/L)	ALTO RIESGO: ≥ 2 factores de riesgo o 1 factor de riesgo incluyendo: PCR ≥ 9 mg/dl, hipotensión, o leucemia linfoblástica en recaída o leucemia mieloide aguda BAJO RIESGO: 0 factores de riesgo o 1 solo factor de riesgo incluyendo: plaquetas, $\leq 50,000$ plt mm ³ o última quimioterapia hace ≤ 7 días
PCR: proteína C reactiva, QT: quimioterapia Riesgo de Infección Bacteriana Invasiva: 0 factores de riesgo 2%; 1 factor de riesgo 22%; ≥ 2 factores de riesgo $\geq >48\%$	

Tabla 3. Escala de Rondinelli (2002) para riesgo de complicaciones infecciosas severas en niños con fiebre y neutropenia.

FACTORES DE RIESGO		CLASIFICACIÓN DE RIESGO
Criterios	Puntos	BAJO RIESGO: < 5.5 puntos RIESGO INTERMEDIO: ≥ 5.5 y < 9 puntos ALTO RIESGO: ≥ 9 puntos
Edad ≤ 5 años	1	
Presencia de CVC	2	
Foco infeccioso clínico	4.5	
Fiebre $> 38.5^{\circ}\text{C}$	1	
Hb ≤ 7 g/dL	1	
Infección de vía respiratoria superior	2.5	
CVC: catéter venoso central, Hb: hemoglobina		

Tabla 4. Escala de Ammann (2010) para riesgo de eventos adversos en niños con fiebre y neutropenia

FACTORES DE RIESGO		CLASIFICACIÓN DE RIESGO
Criterios	Puntos	BAJO RIESGO: < 9 puntos ALTO RIESGO: ≥ 9 puntos
QT más intensiva que mantenimiento en LLA	4	
Hb ≥ 9 g/dL*	5	
Leucocitos totales < 300 células/mm ^{3**}	3	
Conteo plaquetario $< 50,000$ plt/mm ^{3**}	3	
Hb: hemoglobina, LLA: leucemia linfoblástica aguda, QT: quimioterapia		

VARIABLES

Se registraron variables clínicas y demográficas, incluyendo aquellas correspondientes a los ítems de modelos de riesgo a estudiar y a los desenlace de interés.

- **Características demográficas y clínicas:** edad, diagnóstico, fase de enfermedad, tratamiento oncológico, fecha de última quimioterapia, comorbilidades.
- **Ítems de escalas de estratificación:** RAM en células/mm³, conteo de plaquetas en plt/mm³, conteo total de leucocitos en células/mm³, días desde última quimioterapia, edad en años, hipotensión (de acuerdo con percentiles para edad), nivel de hemoglobina en g/dl, presencia de catéter venoso central, presencia de foco infeccioso, presencia de infección de vía respiratoria superior, PCR en mg/dl, temperatura en ° Celsius, tipo de leucemia y fase, tipo de quimioterapia, de mayor intensidad que mantenimiento de LLA.
- **Desenlaces de interés:** identificación microbiológicas por cultivo, detección de antígenos, RT-PCR en sangre, orina, y/o líquidos o compartimentos corporales estériles; presencia de bacteriemia, fungemia, identificación o desarrollo de foco infeccioso clínico, diagnóstico de choque séptico, días de antibioticoterapia, días de estancia hospitalaria, ingreso UCIP, uso de ventilación mecánica invasiva, mortalidad a 30 días del evento de NF.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó en el programa IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp). Variables cualitativas se expresan en frecuencia y porcentaje, y las variables cuantitativas en media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIQ), previa valoración de la normalidad de datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para determinar valor de P se utilizó la prueba de chi cuadrada para variables cualitativas, y la prueba de T-student o U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Se consideró un valor de P <0.05 como estadísticamente significativo.

Mediante tablas de contingencia 2x2 se realizaron cálculos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, y valor predictivo negativo para detección de bacteriemia para la escala de Rackoff; infección bacteriana invasiva para la escala de Santolaya; complicaciones infecciosas severas para la escala de Rondinelli; y eventos adversos para la escala de Ammann.

Capítulo VI

RESULTADOS

Se identificaron 221 episodios de fiebre y neutropenia, de los cuales 21 no cumplían criterios de inclusión, y 21 no contaban con los datos de interés por completo (ver Figura 1). Se incluyeron un total de 179 episodios en 107 pacientes, de los cuales 56 (52.3%) niños presentaron un episodio, y 51 (47.7%) dos o más episodios de fiebre y neutropenia (ver Tabla 5), con un promedio de 1.7 episodios por paciente.

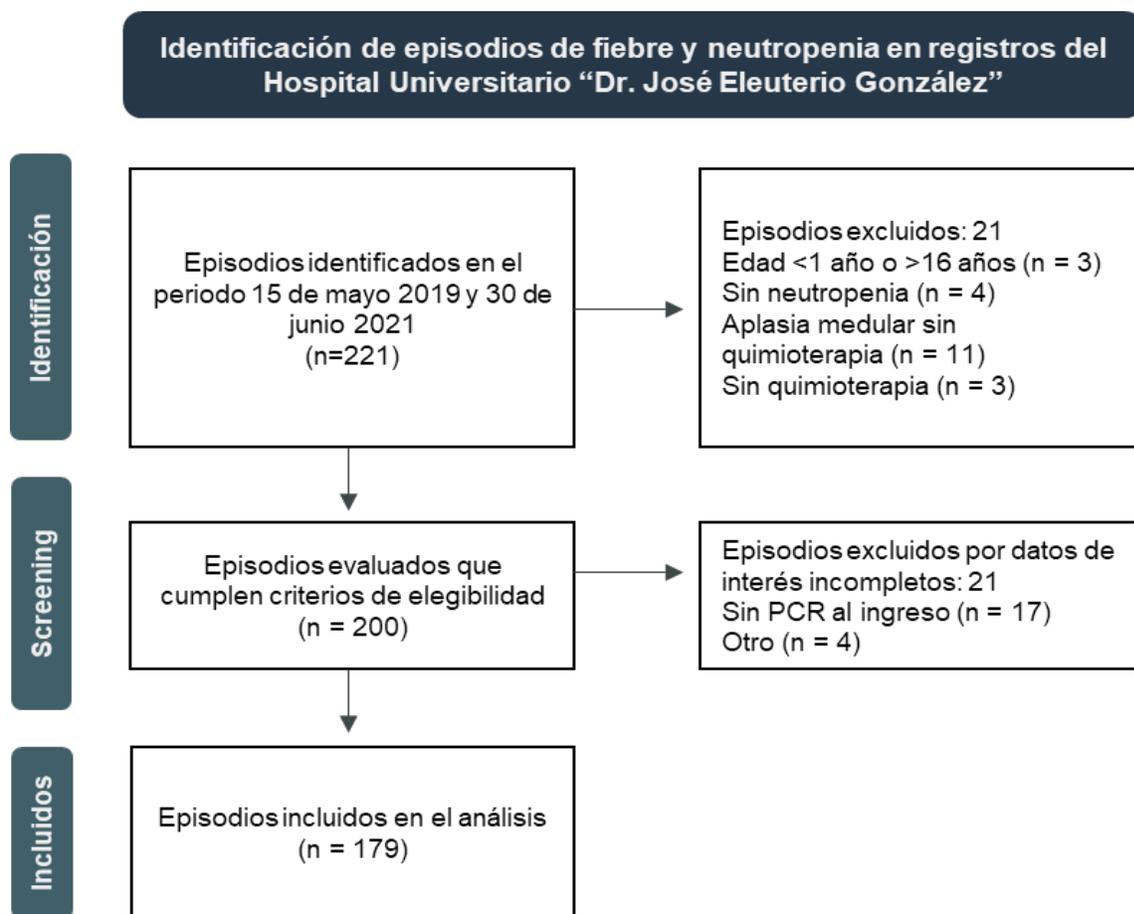


Figura 1. Flujograma de inclusión de episodios de neutropenia febril en niños.

Tabla 5. Distribución de eventos de fiebre y neutropenia en niños.

Número de episodios	Número de pacientes n (%) n=107
1	56 (52.3)
2	32 (29.9)
3	17 (15.9)
4	2 (1.9)

Las características clínicas y demográficas se resumen en la Tabla 6. La mediana de edad fue 5 años (RIQ 3.0-8.0), con pacientes en un rango de 1 a 15 años. Las malignidades hematológicas comprendieron la mayoría (72.6%, n=130) de los episodios de NF. La LLA de células B fue la malignidad hematológica más frecuente (n=100, 55.9%), y la malignidad sólida más frecuente fue el rhabdomiosarcoma (n=9, 5%). De los pacientes con LLA (n=107), 52 (29%) se encontraban en fase de inducción, y 17 (9.5%) tenían leucemia en recaída.

En 151 eventos se documentó el tiempo de inicio de la fiebre, y este presentó una mediana de 180 minutos (RIQ 60-540). En la mayoría de los eventos (n=161, 89.9%) la fiebre inició en casa. 51 eventos (28.5%) contaban con catéter venoso central al ingreso. En la Tabla 7Tabla 7 se resumen los hallazgos de biometría hemática y PCR.

En 101 (56.4%) eventos los pacientes se encontraban recibiendo profilaxis antibiótica con ciprofloxacino, de los cuales 65 (36.3%) también recibían trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) para profilaxis de infección por *Pneumocystis jirovecci*. 8 (4.5%) pacientes contaban exclusivamente con profilaxis con TMP-SMX.

Tabla 6. Características clínicas, demográficas, y tratamiento de los episodios de neutropenia febril en niños.

Variable	Valores n=179
Edad, años (mediana, RIQ)	5 (3.0-8.0)
Sexo, masculino (n [%])	111 (62)
ENFERMEDAD DE BASE	
Malignidad hematológica (n [%])	130 (72.6)
Leucemia linfoblástica aguda	107 (59.8)
Leucemia mieloide aguda	11 (6.1)
Linfoma no Hodgkin	6 (3.4)
Sarcoma mieloide	3 (1.7)
Linfoma de Hodgkin	3 (1.7)
Tumores sólidos ^a (n [%])	48 (26.8)
Rabdomiosarcoma	9 (5)
Hepatoblastoma	8 (4.5)
Tumor de Wilms	8 (4.5)
Tumor neuroectodérmico primitivo	7 (3.9)
Tumor testicular de senos endodérmicos	7 (3.9)
Neuroblastoma	4 (2.2)
Osteosarcoma	2 (1.1)
Sarcoma Ewing	2 (1.1)
Tumor de células germinales gonadal mixto	1 (0.6)
Adrenoleucodistrofia	1 (0.6)
FACTORES DE RIESGO	
Neutropenia profunda (n [%])	118 (66)
CVC al ingreso (n [%])	51 (28.5)
Catéter puerto (n [%])	48 (26.8)
Catéter agudo (n [%])	3 (1.7)
Leucemia en recaída (n [%])	17 (9.5)
POST-TCHP (n [%])	12 (6.7)
SITIO DE PRESENTACIÓN DE LA FIEBRE	
Casa (n [%])	161 (89.9)
Internamiento (n [%])	6 (3.4)
Consulta hematología pediátrica (n [%])	6 (3.4)
Procedimiento transfusional en urgencias (n [%])	4 (2.2)
Administración de QT ambulatoria (n [%])	2 (1.1)
CARÁCTERÍSTICAS CLÍNICAS AL INGRESO	
Temperatura, °C (mediana, RIQ)	38.5 (38.2-38.9)

Temperatura $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ (n [%])	104 (58)
Foco clínico identificable al ingreso (n [%])	
Ninguno	96 (53.6)
Respiratorio	46 (25.7)
Gastrointestinal	17 (9.5)
Vías urinarias	5 (2.8)
IPYTB	5 (2.8)
Sospecha de infección de CVC	4 (2.2)
Mucositis	3 (1.7)
Choque séptico	2 (1.1)
DIAGNÓSTICO CLÍNICO-MICROBIOLÓGICO FINAL	
Ninguno	86 (48)
Respiratorio (n [%])	51 (28.4)
Infección vía aérea superior	29 (16.2)
Neumonía	19 (10.6)
Gastrointestinal (n [%])	19 (10.6)
Gastroenteritis sin agente aislado	8 (4.5)
Colitis neutropénica	5 (2.8)
Gastroenteritis por <i>Clostridioides difficile</i>	2 (1.1)
Gastroenteritis por Norovirus	2 (1.1)
Gastroenteritis por <i>Escherichia coli</i>	1 (0.6)
Gastroenteritis por Rotavirus	1 (0.6)
Infección de torrente sanguíneo (n [%])	21 (11.7)
Infección de vías urinarias (n [%])	11 (6.1)
IFI ^b (n [%])	6 (3.4)
IPYTB (n [%])	5 (2.8)
TRATAMIENTO	
Monoterapia inicial ^c (n [%])	135 (75.4)
Terapia combinada con vancomicina ^d (n [%])	44 (24.6)
<p>Abreviaciones. CVC: catéter venoso central; IBI: infección bacteriana invasiva; IFI: infección fúngica invasiva; IPYTB: infección de piel y tejidos blandos; QT: quimioterapia; RIQ: rango intercuartilico; SNC: sistema nervioso central; TCHP: trasplante de células hemato-progenitoras; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos; VMI: ventilación mecánica invasiva</p> <p>NOTA: los aislamientos clínicos definido como la identificación de agentes bacterianos mediante cultivos de especímenes normalmente estériles o demostración de presencia de sus toxinas, demostración de patógeno mediante identificación de material genético mediante técnicas basadas en RT-PCR.</p> <p>^a Incluye todos los tumores sólidos no linfoma y aquellos en sistema nervioso central.</p> <p>^b Infección fúngica invasiva probada o probable de acuerdo con la definición de la <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium(18)</i>.</p> <p>^c Cobertura para bacterias Gram negativas incluyendo <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, con cefepime, meropenem, o imipenem.</p> <p>^d Esquema comprendido por cefepime, meropenem o imipenem + vancomicina</p>	

Al ingreso, en 83 (46.3%) eventos se encontró un foco clínico causante de fiebre, y 10 pacientes adicionales desarrollaron un foco infeccioso durante su internamiento (n=93, 51.9%). Las infecciones de vía aérea superior comprendieron la causa más frecuente de infección (n=29, 16.2%), seguido por infecciones de torrente sanguíneo en 11.7% (n=21), y neumonía 10.6% (n=19). 11 pacientes (6.1%) presentaron infección de vías urinarias (IVU) microbiológicamente demostrada, de los cuales en 4 (36.3%) se encontraron hallazgos patológicos en el examen general de orina al ingreso (presencia de nitritos, esterasa leucocitaria positiva, y/o leucocituria). En esta cohorte no se documentaron infecciones de sistema nervioso central.

La administración de antibioticoterapia dentro de la primera hora de ingreso o detección de la fiebre en el ambiente hospitalario ocurrió en 153 (85.5%) de los casos. En 60 (33.5%) episodios se documentó el cambio de antibioticoterapia inicial debido a patrón de susceptibilidad en cultivo, aparición de nuevo foco clínico, o deterioro con datos de choque séptico. Los días de estancia hospitalaria variaron entre 1 y 44 días, con una mediana de 6 días (RIQ 4-9). En 19 (10.6%) eventos se requirió la colocación de un CVC para el manejo médico.

En 64 (35.7%) de 179 eventos de fiebre y neutropenia se logró identificar uno o más agentes infecciosos causantes del cuadro clínico. Los aislamientos clínicamente significativos en sangre ocurrieron en 21 (11.7%) eventos, y se identificaron bacterias Gramnegativas en 12 de 21 (57%), siendo *Escherichia coli* el patógeno más común (n=5, 24%). Los Grampositivos en sangre se documentaron en 9 de 21 (43%) aislamientos, siendo *Streptococcus mitis* el más frecuente (3/21, 14%). Las bacterias Gramnegativas fueron causantes del 81.8% (9/11) de las IVUs, siendo *Proteus mirabilis* el patógeno más frecuente (n=5, 45%). De los 51 eventos con infección de vías respiratorias, se logró identificar un agente causal en 35 (68.6%) casos, siendo los agentes virales los más frecuentes (29/35, 83%), entre ellos el virus de Influenza A/B el más frecuente (10/29, 29%). De los 19 pacientes con síntomas gastrointestinales, se logró identificar un agente patógeno en 6 (31.5%) eventos. Se diagnosticaron 6 (3.4%) casos de IFI, de los cuales 2/6 (33%) fueron causador por *Aspergillus* spp, y *Bipolaris* spp, respectivamente.

En la Tabla 8 se reporta la frecuencia de los desenlaces adversos de interés. La tasa de mortalidad fue de 3.4% (n=6).

Tabla 7. Características laboratoriales al ingreso de pacientes pediátricos con neutropenia febril

Variable	Mediana	RIQ
Hemoglobina (g/dL)	8.8	7.53-10.3
Plaquetas (plt/mm ³)	46,200	18,500-114,000
Leucocitos (cél/mm ³)	790	430-1,660
Neutrófilos (cél/mm ³)	50	9-162
Monocitos (cél/mm ³)	56	13-272
PCR (mg/dL)	5.1	1.5-9.7
Abreviaciones: cél, células; plt, plaquetas; PCR, proteína C reactiva; RIQ, rango intercuartil.		

Tabla 8. Desenlaces adversos de eventos de neutropenia febril en niños.

DESENLACE	n= 179 n (%)
Bacteriemia	21 (11.7)
IBI probada o probable ^a	40 (22.3)
Complicaciones infecciosas severas ^b	34 (18.9)
Eventos adversos ^c	77 (43)
Choque séptico ^d	18 (10.1)
Hipotensión	10 (5.6)
Uso de aminas vasoactivas	11 (6.1)
Ingreso a UCIP	10 (5.6)
VMI	11 (6.1)
Muerte	6 (3.4)
Reingreso en <7 días	9 (5)
<p>Abreviaciones: IBI, infección bacteriana invasiva; UCIP, unidad de cuidados intensivos pediátricos; VMI, ventilación mecánica invasiva.</p> <p>^a Infección bacteriana invasiva de acuerdo con criterios definidos en escala de Santolaya.</p> <p>^b Complicaciones infecciosas de acuerdo con criterios definidos en escala de Rondinelli</p> <p>^c Eventos adversos de acuerdo con criterios definidos en escala de Amman</p> <p>^d Estado de choque séptico al ingreso o durante hospitalización, definido como sepsis + disfunción cardiovascular a pesar de administración de bolo IV de cristaloides a 40 ml/ kg/1 hr, caracterizada por uno de los siguientes: hipotensión <5º percentil para la edad o presión arterial sistólica <2 desviaciones estándar para la edad o, requerimiento de fármaco vasoactivo para mantener la presión arterial normal, uso de dopamina 5 mcg/kg/min o dobutamina+epinefrina o norepinefrina en cualquier dosis; o 2 de los siguientes: acidosis metabólica (inexplicada) déficit de base de 5.0 mEq/L, lactato aumentado dos veces el límite superior, oliguria (<0.5 mL/kg/hr), llenado capilar prolongado: 5 segundos, diferencia temperatura central y periférica de 3°C. (19).</p>	

En la Tabla 9 se muestra el rendimiento de las escalas de estratificación de riesgo para los 179 eventos analizados. Los episodios se categorizaron como riesgo intermedio-alto en el 59.2% de los casos para Rackoff, 54.7% para Santolaya, 55.8% para Rondinelli, y 51.4% para Amman.

Tabla 9. Rendimiento de escalas de estratificación de riesgo de neutropenia febril en niños.

Escala	EA de interés	EAI EN GRUPO RIESGO ALTO	EAI en GRUPO RIESGO BAJO	Sen	Sp	VPP	VPN
Rackoff Riesgo alto e intermedio: 106 Bajo riesgo: 73	Bacteriemia	18	3	0.86	0.44	0.17	0.96
	IBI	34	6	0.85	0.48	0.32	0.92
	Complicaciones infecciosas severas	29	5	0.85	0.47	0.27	0.93
	Eventos adversos	54	23	0.7	0.49	0.51	0.68
	UCIP	10	0	1	0.43	0.09	1
	Choque séptico	16	2	0.89	0.44	0.15	0.97
	Muerte	6	0	1	0.42	0.06	1
Santolaya Alto riesgo: 98 Bajo riesgo: 81	Bacteriemia	18	3	0.86	0.49	0.18	0.96
	IBI	33	7	0.83	0.53	0.34	0.91
	Complicaciones infecciosas severas	28	6	0.82	0.52	0.29	0.93
	Eventos adversos	48	29	0.62	0.51	0.49	0.64
	UCIP	6	4	0.6	0.46	0.06	0.95
	Choque séptico	14	4	0.78	0.48	0.14	0.95
	Muerte	4	2	0.67	0.46	0.04	0.98
Rondinelli Riesgo alto e intermedio: 100 Bajo riesgo: 79	Bacteriemia	8	13	0.38	0.55	0.1	0.8
	IBI	24	16	0.6	0.6	0.3	0.84
	Complicaciones infecciosas severas	19	15	0.56	0.59	0.24	0.85
	Eventos adversos	58	19	0.75	0.79	0.73	0.81
	UCIP	7	3	0.7	0.57	0.09	0.97
	Choque séptico	13	5	0.72	0.59	0.16	0.95
	Muerte	5	1	0.83	0.57	0.06	0.99
Amman Alto riesgo: 92 Bajo riesgo: 87	Bacteriemia	12	9	0.57	0.52	0.14	0.9
	IBI	20	20	0.5	0.52	0.23	0.78
	Complicaciones infecciosas severas	16	18	0.47	0.51	0.18	0.8
	Eventos adversos	41	36	0.53	0.55	0.47	0.61
	UCIP	4	6	0.40	0.51	0.05	0.93
	Choque séptico	7	11	0.39	0.5	0.08	0.88
	Muerte	2	4	0.33	0.51	0.02	0.96

Abreviaciones: EAI, evento adverso de interés; IBI, infección bacteriana invasiva; Sen, sensibilidad; Sp, especificidad; UCIP, unidad de cuidados intensivos pediátricos; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo

Infección bacteriana invasiva de acuerdo con criterios definidos en escala de Santolaya.

Complicaciones infecciosas severas de acuerdo con criterios definidos en escala de Rondinelli

Eventos adversos de acuerdo con criterios definidos en escala de Amman

Estado de choque séptico al ingreso o durante hospitalización, definido como sepsis + disfunción cardiovascular a pesar de administración de bolo IV de cristaloideos a 40 ml/ kg/1 hr, caracterizada por uno de los siguientes: hipotensión <5º percentil para la edad o presión arterial sistólica <2 desviaciones estándar para la edad o, requerimiento de fármaco vasoactivo para mantener la presión arterial normal, uso de dopamina 5 mcg/kg/min o dobutamina+epinefrina o norepinefrina en cualquier dosis; o 2 de los siguientes: acidosis metabólica (inexplicada) déficit de base de 5.0 mEq/L, lactato aumentado dos veces el límite superior, oliguria (<0.5 mL/kg/hr), llenado capilar prolongado: 5 segundos, diferencia temperatura central y periférica de 3°C. (19)

Capítulo VII

DISCUSIÓN

Los eventos de NF en niños son de importancia médica debido a la posibilidad de progresión a un desenlace fatal, además de la carga económica que éste representa para los servicios de salud, y el retraso en tratamiento de la neoplasia de base.(6,10,20)

En este estudio también se incluyeron pacientes con una mediana de 5 años (RIQ 3.0-8.0) en un rango variable de edad. La leucemia aguda también fue la enfermedad de base más frecuente. (11,16,17,20) El uso de CVC ha sido asociado como factor de riesgo para infección bacteriana invasiva en las evaluaciones de Santolaya y Rondinelli.(16,17) Un estudio reciente que analizó el rendimiento de los seis modelos de riesgo en 200 episodios de NF en niños brasileños, el 90.7% contaba con CVC, sin embargo la presencia de bacteriemia no se asoció al uso de este tipo de accesos vasculares.(20)

La mortalidad en general de los eventos de NF en niños ha sido reportada entre 0.7% al 4%, con valores variables de acuerdo con el grupo de estratificación, siendo tan alta como un 14 a un 23%. (11,15,17,20,21) En nuestro estudio 3.4% (n=6) de los episodios culminaron en defunción, correspondiendo con una mortalidad del 5.6% en el grupo de pacientes (6 de 107). La tasa de mortalidad fue variable de acuerdo ciertos grupos. El grupo con mayor mortalidad correspondió a los pacientes con diagnóstico de colitis neutropénica (n=5), de los cuales el 60% (n=3) falleció, y el 80% (n=4) requirió atención en la UCIP. Es importante destacar que los niños con colitis neutropénica tenían un diagnóstico adicional, como neumonía, bacteriemia, choque séptico, o infección fúngica invasiva. De las 6 defunciones, 5 (80%) tenían neutropenia profunda al momento de la detección del evento. También se observó una mayor mortalidad en el grupo de estratificación intermedio-alto vs bajo riesgo en la escala de Rackoff (5.6% vs 0%), Santolaya (4% vs 2.4%), Rondinelli (6.3% vs 1%). La estratificación de Amman resultó en 2.3% de mortalidad en el grupo de alto riesgo vs 4.3% en el de bajo riesgo.

Las estrategias de manejo de los episodios de NF están encaminadas en optimizar el uso de recursos médicos disponibles y así disminuir el riesgo de potenciales complicaciones.(3,20) Identificar pacientes con NF de bajo riesgo de complicaciones, ofrece la posibilidad de adoptar estrategias de egreso temprano con administración de tratamiento antibiótico vía oral de manera ambulatoria, con algunos reportes que demuestran esta como una alternativa segura y aceptable.(3,6,22,23) En adultos se utiliza la extensamente validada escala MASCC, la cual se considera una herramienta confiable para identificar pacientes de bajo riesgo, y que son candidatos para el egreso temprano.(6,12,13) En niños la existencia de múltiples escalas con rendimiento variable de acuerdo con la población estudiada no ha permitido que se recomiende sistemáticamente una sola herramienta como ocurre en adultos, y en su lugar las guías sugieren realizar la validación local de las escalas de riesgo previo a su uso.(3,5)

La importancia de los modelos de estratificación de riesgo radica en que éstos pueden ser herramientas útiles para el cribado de niños con NF con alto riesgo de presentar un determinado desenlace adverso. Tomando en cuenta que la sensibilidad es la proporción de enfermos en quienes la prueba es positiva, en estos modelos de riesgo lo ideal sería que los eventos adversos ocurrieran en los pacientes clasificados como riesgo intermedio-alto. El valor predictivo negativo es la probabilidad de que una persona con prueba negativa no tenga la enfermedad, por lo tanto, que el paciente clasificado como bajo riesgo no presente el evento adverso de interés. En el contexto de una baja prevalencia de la enfermedad o del desenlace adverso, como lo es la bacteriemia, ingreso a UCIP, y la muerte en estos casos, es importante contar con una prueba altamente sensible y con un valor predictivo negativo alto.

Si bien, las aplicaciones prospectivas de las escalas de estratificación de riesgo han sido estudiadas en base a su rendimiento para el desenlace de interés que fueron creadas (bacteriemia, infección bacteriana invasiva, complicaciones, o eventos adversos). La evaluación prospectiva de varias escalas realizada por Amman en 2010 en niños europeos mostró que la escala de Rackoff y Amman para bacteriemia tenían una sensibilidad superior al 87%, con un VPN por encima del 85%, mientras que las escalas de Santolaya, Amman, y Rondinelli para predecir infección bacteriana invasiva o severa tenían una sensibilidad entre 80 y 97%, con VPN del 85 al 90%.(11) En nuestro estudio ninguna de las escalas tiene una

sensibilidad superior al 86% para la detección de su desenlace de interés, y el VPN fue tan bajo como 61% para la escala de Amman, y tan alto como 96% para la escala de Rackoff. Los resultados adicionales encontrados en este trabajo, respecto al rendimiento de las escalas para detectar otros desenlaces de gravedad como ingreso a UCIP, y muerte, puede ser comparado con el estudio en niños brasileños publicado en 2021, en donde la sensibilidad y el VPN para muerte e ingreso a UCIP de la escala de Rackoff también fue de 100%, mientras que las otras tres escalas analizadas, para el desenlace de muerte tuvieron una sensibilidad entre 67 y 65% y VPN 99-100%, y para ingreso a UCIP una sensibilidad entre 56 y 91% y un VPN 97-99%. En este estudio la sensibilidad más baja para muerte se presentó en la escala de Santolaya (0.67). (20)

En la población de niños mexicanos que analizamos, la escala de Rackoff y Santolaya tuvieron el mejor desempeño para diferenciar a los grupos de bajo riesgo de los grupos de riesgo alto-intermedio, sin embargo, el rendimiento de la escala de Rackoff tuvo una mejor y más consistente sensibilidad para detectar otros eventos de gravedad, además de bacteriemia comparado con el resto de las escalas.

En este trabajo existen limitaciones inherentes a un estudio retrospectivo, como el sesgo de selección, la falta de documentación y recolección de completa y enteramente fidedigna de los datos, y por consiguiente su análisis. Algunos datos como la presencia de mucositis, probablemente se encuentren infraestimados debido al subregistro en los expedientes clínicos. La mucositis solamente se documentó en 3 casos (1.7%) lo cual no consideramos se trate de una cifra real. Otros datos importantes por documentar son la duración de la neutropenia, y otros factores que pudieran estar asociados con desenlaces adversos, como la incidencia de complicaciones o eventos adversos asociados a los cuidados de la salud, la interrupción temporal de los antimicrobianos por falta de vías para su administración, entre otros. Estos sesgos pudieran verse disminuidos en estudios de carácter prospectivo, con un seguimiento en un mayor periodo de tiempo, y con la inclusión de un mayor número de episodios, con lo cual el rendimiento de los modelos de riesgo pudiera tener un análisis más adecuado y confiable.

Capítulo VIII

CONCLUSIÓN

La estratificación de riesgo de los episodios de fiebre y neutropenia es de gran importancia para lograr identificar de manera temprana y efectiva a aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar desenlaces adversos. La escala de Rackoff y la escala de Santolaya tuvieron el mejor desempeño para su respectivo desenlace de interés, sin embargo, no superaron la sensibilidad del 90%. La escala de Rackoff, fue la escala que presentó el mejor rendimiento en cuanto a sensibilidad y valor predictivo negativo para casi todos los desenlaces de gravedad en la población de niños mexicanos, especialmente para muerte e ingreso a unidad de cuidados intensivos, por lo tanto, podría ser candidata para una evaluación prospectiva de su rendimiento. Analizado de manera retrospectiva, ninguna de las escalas tuvo el rendimiento deseado en cuanto a sensibilidad en la población estudiada. Con los resultados obtenidos en este trabajo, se resalta la necesidad de continuar con líneas de investigación que permitan la creación de mejores herramientas para este particular grupo de pacientes.

Capítulo IX

ANEXOS

Anexo 1. Cartas de aprobación de protocolo de Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. ABIEL HOMERO MASCAREÑAS DE LOS SANTOS

Investigador Principal
Departamento de Pediatría.
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Presente.-

Estimado Dr. Mascareñas:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI21-00227** con fecha del **08 de julio del 2021**, recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso II, 102, 111 y 112 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con la calidad técnica y el mérito científico para garantizar la correcta conducción que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

Titulado "**Validación de escalas de estratificación de riesgo para fiebre y neutropenia en niños**".

De igual forma el (los) siguiente(s) documento(s):

- Protocolo en extenso, versión 1.1 de fecha 09/agosto/2021.

Por lo tanto usted ha sido **autorizado** para realizar dicho estudio en el **Departamento de Pediatría** del Hospital Universitario como Investigador Responsable. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **PE21-00024**. La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **27 de agosto del 2022**.

Participando además la Dra. Daniela Cisneros Saldaña como **tesista**, la Dra. Denisse Natalie Vaquera Aparicio, Dr. José Iván Castillo Bejarano y el Est. Eduardo Romo Leija como Co-Investigadores.

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar la calidad de los datos generados durante la conducción del proyecto.

El proyecto aprobado será revisado:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.
2. Cuando cualquier enmienda pudiera o claramente afecte calidad técnica, el mérito científico y/o en la conducción del estudio.

Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. González sh, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com



Septiembre 14, 2017



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

3. Cualquier evento o nueva información que pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.
4. Así mismo llevaremos a cabo auditorías por parte de la Coordinación de Control de Calidad en Investigación aleatoriamente o cuando el Comité lo solicite.
5. Toda revisión será sujeta a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, la NOM-012-SSA3-2012, el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución, así como las demás regulaciones aplicables.

Atentamente,
 "Alere Flammam Veritatis"
 Monterrey, Nuevo León, a 27 de agosto del 2021.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS
Presidente del Comité de Investigación

Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 818329 4050, Ext. 2870 a 2874, Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



Septiembre 18, 2017



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. ABIEL HOMERO MASCAREÑAS DE LOS SANTOS

Investigador Principal
Departamento de Pediatría.
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Presente.-

Estimado Dr. Mascareñas:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI21-00227** con fecha del **08 de julio del 2021**, recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso I, 102, 109 y 112 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con los aspectos éticos necesarios para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

Titulado **"Validación de escalas de estratificación de riesgo para fiebre y neutropenia en niños"**.

De igual forma el (los) siguiente(s) documento(s):

- Protocolo en extenso, versión 1.1 de fecha 09/agosto/2021.

Por lo tanto usted ha sido **autorizado** para realizar dicho estudio en el **Departamento de Pediatría** del Hospital Universitario como Investigador Responsable. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **PE21-00024**. La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **27 de agosto del 2022**.

Participando además la Dra. Daniela Cisneros Saldaña como **tesista**, la Dra. Denisse Natalie Vaquera Aparicio, Dr. José Iván Castillo Bejarano y el Est. Eduardo Romo Leija como Co-Investigadores.

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el bienestar y seguridad de los sujetos en investigación.

El proyecto aprobado será revisado:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzálitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com



September 18, 2017



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

2. Cuando cualquier enmienda pudiera o claramente afecte bienestar y los derechos de los sujetos de investigación o en la conducción del estudio.
3. Cualquier evento o nueva información que pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.
4. Así mismo llevaremos a cabo auditorías por parte de la Coordinación de Control de Calidad en Investigación aleatoriamente o cuando el Comité lo solicite.
5. Toda revisión será sujeta a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, la NOM-012-SSA3-2012, el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución, así como las demás regulaciones aplicables.

Atentamente,
 "Alere Flammam Veritatis"
 Monterrey, Nuevo León, a 27 de agosto del 2021



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
 COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. med. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL
 Presidente del Comité de Ética en Investigación

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
 Teléfonos: 818329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



Capítulo X

BIBLIOGRAFÍA

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* abril de 2014;64(2):83-103.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2021 [citado 24 de junio de 2021];71(1):7-33. Disponible en: <https://acs-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21654>
3. Santolaya ME, Contardo V, Torres JP, López-Medina E, Rosanova MT, Álvarez AM, et al. Management of episodes of febrile neutropenia in children with cancer. Consensus of the Latin American Society of Pediatric Infectious Diseases 2021. *Rev Chilena Infectol.* diciembre de 2021;38(6):857-909.
4. Loeffen EAH, Knops RRG, Boerhof J, Feijen EAM (Lieke), Merks JHM, Reedijk AMJ, et al. Treatment-related mortality in children with cancer: Prevalence and risk factors. *European Journal of Cancer* [Internet]. 1 de noviembre de 2019 [citado 24 de junio de 2021];121:113-22. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095980491930468X>
5. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol.* 20 de junio de 2017;35(18):2082-94.
6. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 15 de febrero de 2011 [citado 24 de junio de 2021];52(4):e56-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/cir073>
7. Punnapuzha S, Edemobi PK, Elmoheen A. Febrile Neutropenia. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 24 de junio de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541102/>
8. Villafuerte-Gutierrez P, Villalon L, Losa JE, Henriquez-Camacho C. Treatment of Febrile Neutropenia and Prophylaxis in Hematologic Malignancies: A Critical Review and Update. *Adv Hematol* [Internet]. 2014 [citado 24 de junio de 2021];2014:986938. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4265549/>
9. Kar YD, Özdemir ZC, Bör Ö. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Turk Pediatri Ars* [Internet]. 1 de diciembre de 2017 [citado 24 de junio de 2021];52(4):213-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5819859/>

10. Alp S, Akova M. Management of febrile neutropenia in the era of bacterial resistance. *Therapeutic Advances in Infection* [Internet]. 1 de febrero de 2013 [citado 24 de junio de 2021];1(1):37-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2049936113475610>
11. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol*. 20 de abril de 2010;28(12):2008-14.
12. Taj M, Nadeem M, Maqsood S, Shah T, Farzana T, Shamsi TS. Validation of MASCC Score for Risk Stratification in Patients of Hematological Disorders with Febrile Neutropenia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. septiembre de 2017;33(3):355-60.
13. Bhardwaj PV, Emmich M, Knee A, Ali F, Walia R, Roychowdhury P, et al. Use of MASCC score in the inpatient management of febrile neutropenia: a single-center retrospective study. *Support Care Cancer*. 24 de marzo de 2021;
14. Ahn S, Lee YS, Chun Y, Lim K, Kim W, Lee JL. Predictive factors of bacteraemia in low-risk patients with febrile neutropenia. *Emergency medicine journal: EMJ*. 19 de octubre de 2011;29:715-9.
15. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*. marzo de 1996;14(3):919-24.
16. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O’Ryan M, et al. Prospective, Multicenter Evaluation of Risk Factors Associated With Invasive Bacterial Infection in Children With Cancer, Neutropenia, and Fever. *JCO* [Internet]. 15 de julio de 2001 [citado 24 de junio de 2021];19(14):3415-21. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2001.19.14.3415>
17. Rondinelli PIP, Ribeiro K de CB, de Camargo B. A Proposed Score for Predicting Severe Infection Complications in Children With Chemotherapy-induced Febrile Neutropenia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* [Internet]. octubre de 2006 [citado 24 de junio de 2021];28(10):665-70. Disponible en: https://journals.lww.com/jpho-online/Abstract/2006/10000/A_Proposed_Score_for_Predicting_Severe_Infection.6.aspx
18. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 15 de septiembre de 2020 [citado 3 de junio de 2022];71(6):1367-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>
19. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. enero de 2005;6(1):2-8.
20. Janssens KP, Valette COS, Silva ARA da, Ferman SE. Evaluation of risk stratification strategies in pediatric patients with febrile neutropenia. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2 de julio de 2021 [citado 9 de diciembre de 2022];97:302-8. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/jped/a/mmgG5Z43Fk4Fpzv7zXV3MYR/?lang=en>

21. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* enero de 2002;24(1):38-42.
22. Gil-Veloz M, Pacheco-Rosas DO, Solórzano-Santos F, Villasís-Keever MA, Betanzos-Cabrera Y, Miranda-Novales G, et al. Early discharge of pediatric patients with cancer, fever, and neutropenia with low-risk of systemic infection. *Boletín médico del Hospital Infantil de México [Internet].* diciembre de 2018 [citado 9 de diciembre de 2022];75(6):352-7. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1665-11462018000600352&lng=es&nrm=iso&tlng=en
23. Villanueva MA, August KJ. Early Discharge of Neutropenic Pediatric Oncology Patients Admitted With Fever. *Pediatr Blood Cancer.* octubre de 2016;63(10):1829-33.

Capítulo XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Daniela Cisneros Saldaña

Candidata para el grado de Subespecialidad en Infectología Pediátrica

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

Biografía:

Nacida en San Pedro Garza García, Nuevo León, México, el 24 de julio de 1991.

Hija del Sr. José Victorio Cisneros Canizales, y Sra. Martha Eugenia Saldaña Pedraza.

Educación:

Médico Cirujano y Partero por Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, graduada con Mención Honorífica. 2010-2016

Especialidad en Pediatría por la Universidad Autónoma de Nuevo León. 2019-2021

Reconocimientos:

Jefe de Residentes, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Universidad Autónoma de Nuevo León.