



TRABAJO DE GRADO
ESPECIALIZACIÓN
HEMATO-ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

Dra. Carolina Casas Anillo
Dr. Oscar González Figueredo

Asesor de trabajo de grado
Dr. Amaranto Suárez Msttos

Universidad Militar
Nueva Granada
Enero 25 del 2016

CONTENIDO	PAGINAS
Planteamiento del problema	3
Objetivos	4
Marco teórico	4
Metodología	7
Diseño del estudio	
Hipótesis	
Población	
Muestra	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Variables	
Plan de análisis	12
Procedimientos	12
Conducción del estudio	13
Seguridad	14
Confidencialidad	14
Control de calidad	14
Productos esperados	14
Resultados	16
Discusión	17
Referencias	19
Anexos	22
Cronograma	
presupuesto	27
Tabla 1. Características de los pacientes	30
Tabla 2. Síntomas – signos e Infección clínica al ingreso	31
Tabla 3. Cultivos tomados al ingreso y aislamientos	32
Tabla 4. Microorganismos aislados al diagnóstico	33
Tabla 5. Tipo de neutropenia febril	34

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.

Neutropenia febril (NF) es causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes pediátricos con cáncer. Dada la rápida progresión de las infecciones en este grupo de pacientes, la administración empírica de antibióticos parenterales de amplio espectro sigue siendo el estándar de manejo en el tratamiento inicial de la neutropenia febril en pacientes oncológicos [1-4].

El retraso en el inicio de la terapia antibiótica, se ha asociado de forma independiente con aumento en la mortalidad y mayor estancia hospitalaria en otras condiciones como meningitis bacteriana [1, 7, 8], shock séptico [1, 9-11], y fiebre en pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos [1, 12]. La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) ha publicado las directrices para el tratamiento de la neutropenia febril y recomienda la administración precoz de antibióticos, pero no especifica el plazo en el que los antibióticos deban ser administrados [1, 5, 6].

Así mismo, la rapidez en la administración inicial de la terapia antibiótica se ha propuesto como medida de calidad de la atención en enfermedades infecciosas. A partir del 2010, algunos grupos de oncología infantil han reportado que utilizan el tiempo a la administración de antibióticos como medida de calidad de la atención. En EE.UU (según el World Report), se ha utilizado como indicador el tiempo de administración inicial de la terapia antibiótica en los centros de cáncer pediátrico entre otros datos, para clasificar los centros e implementar mejoras en la calidad de la atención, con el fin de disminuir el retraso en la administración inicial de antibióticos en pacientes pediátricos con neutropenia febril, bajo la hipótesis de que esta medida se asocia con mejores desenlaces [1, 17-19].

A la fecha, es escasa la información reportada en la literatura evaluando la posible asociación del retraso en la administración inicial de antibióticos con resultados desfavorables en pacientes pediátricos oncológicos con neutropenia febril. Este estudio será el primero que se realizará en el país, con el cual pretendemos evaluar esta hipótesis y determinar si la pronta administración de antibióticos está asociada con mejores resultados en el contexto del paciente pediátrico con cáncer con neutropenia febril.

Dado que en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia desconocemos esta información en la población pediátrica, se justifica realizar este estudio. De acuerdo a los resultados, se buscará lograr un esfuerzo concertado de las partes que participan en el abordaje y manejo inicial del paciente pediátrico con cáncer y neutropenia febril en todos los centros de cáncer pediátrico del país, para intervenir, evaluar y realizar las mejoras pertinentes cuando el tiempo de la administración de antibióticos sea prolongado.

2. OBJETIVOS

General.

Determinar si el tiempo para iniciar la administración de los antibióticos modifica los desenlaces (choque séptico, necesidad de ingreso a UCI o muerte) de los pacientes con diagnóstico de cáncer y neutropenia febril tratados en la clínica de oncología pediátrica del INC entre 09 de octubre del 2011 al 5 de mayo del 2013; y 01 de octubre del 2014 al 30 de marzo de 2015.

Específicos.

1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con cáncer y neutropenia febril.
2. Describir el tiempo de inicio de los antibióticos en los pacientes con cáncer y neutropenia febril.
3. Determinar la asociación entre el tiempo de inicio de los antibióticos y los desenlaces (choque séptico, necesidad de ingreso a UCIP o muerte).

3. MARCO TEÓRICO

En niños con cáncer las infecciones son una de las más frecuentes y serias complicaciones de la quimioterapia, constituyendo una importante causa de morbimortalidad. Los procesos infecciosos se ven favorecidos por la alteración de los mecanismos de barrera naturales, implementación de catéteres venosos centrales y las múltiples punciones, así como por la disminución de la inmunidad inducida por la patología y por el uso de agentes quimioterapéuticos. Los adelantos en los métodos de diagnóstico y el descubrimiento de agentes antibióticos altamente efectivos, se ha traducido en un vertiginoso ascenso de la supervivencia en este grupo de pacientes. [20, 21].

La presencia de fiebre en el contexto de neutropenia severa se debe en la mayoría de los casos a infecciones bacterianas. La severidad y duración de la neutropenia se relacionan directamente con la probabilidad de adquirir estas infecciones, aumentando significativamente con un recuento absoluto de neutrófilos menor de 500/mm³ y siendo máximo con un recuento menor a 100/mm³ [21].

El manejo terapéutico habitual del niño con cáncer y neutropenia febril estuvo por muchos años basado en una hospitalización precoz e inicio de tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro, cuya duración dependía de la resolución del cuadro febril y la recuperación medular [16]. Esta conducta agresiva se basa en que aproximadamente 1/3 de los episodios de NF en niños se asocia con bacteriemia y otro 30% con infecciones bacterianas de distinta localización, todas ellas con una mortalidad global cercana al 10% y con una importante morbilidad. Además de influir en la morbimortalidad, es causa importante de retraso en los protocolos de quimioterapia [17, 18].

Esta estrategia de manejo agresiva es adecuada para un grupo de los pacientes con neutropenia febril, pero inapropiada para un importante número de pacientes, considerando que las hospitalizaciones prolongadas y el uso de antimicrobianos de amplio espectro conlleva numerosos efectos adversos como la toxicidad propia de los antimicrobianos, emergencia de cepas resistentes, mayor riesgo de infecciones nosocomiales y de infecciones fúngicas, las repercusiones en la calidad de vida de estos pacientes y sus familias, y por último un alto costo hospitalario y para el estado [19, 22, 23].

En los últimos años se ha puesto énfasis en clasificar a los pacientes con NF en grupos de alto y bajo riesgo de desarrollar infección bacteriana invasiva con el objetivo de ofrecer un enfoque terapéutico más racional y proporcionado a la de la NF, y así evitar los efectos adversos de las hospitalizaciones prolongadas y el uso indiscriminado de antimicrobianos. Rackoff & cols, intentaron identificar factores que pudieran predecir el riesgo de bacteriemia en niños con NF al

ingreso hospitalario, es así, como en una serie de 115 episodios de NF, concluyeron que con la medición de 2 parámetros de ingreso: cifra de temperatura y recuento de monocitos, su población se podía diferenciar en niños de alto, medio y bajo riesgo de bacteriemia [26]. Por otra parte, Jones & cols y Lucas & cols, estudiaron 276 y 509 episodios de NF respectivamente, con el fin de identificar algunas características de los pacientes que permitieran predecir la presencia de IBI. El primer trabajo concluyó que un conteo absoluto de neutrófilos $<200/\text{mm}^3$, el presentar una leucemia, y el estar sometido a quimioterapia de inducción eran los factores de riesgo más fuertemente asociados a la presencia de infección bacteriana invasiva [28]. El segundo trabajo concluyó que la presencia de escalofríos, hipotensión, necesidad de resucitación y tener leucemia eran los factores de riesgo más significativos [29]. Klaasen & cols, midieron el riesgo de "infección bacteriana significativa" en una serie de 227 episodios de NF en niños con cáncer, concluyendo que los siguientes parámetros de ingreso: monocitos $\geq 100/\text{mm}^3$, radiografía de tórax normal y ausencia de comorbilidad, se relacionaban con bajo riesgo de infección bacteriana significativa (10% o menos) [30]. Otro estudio realizado en Chile mostró que 5 parámetros clínicos y de laboratorio detectables al momento de la primera consulta, eran factores de riesgo independientes asociados a un riesgo significativamente mayor de infección bacteriana invasiva, los cuales en orden de significancia fueron: 1) nivel sérico de PCR >90 mg/L, 2) hipotensión al momento del ingreso, 3) recaída de leucemia como tipo de cáncer, 4) recuento de plaquetas $<50.000/\text{mm}^3$, y 5) intervalo de tiempo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre mayor de 7 días. En este estudio se observó que no tener factores de riesgo al momento del ingreso se asoció con infección bacteriana invasiva en 2% de los casos, tener un factor de riesgo al momento del ingreso se asoció con infección bacteriana invasiva en 17%, siempre que ese factor de riesgo fuera PCR >90 mg/l, hipotensión o recaída de leucemia, tener 2, 3, 4 ó 5 factores de riesgo se asoció a infección bacteriana invasiva en 48, 75 y 100% de los episodios respectivamente [26]. De acuerdo a la literatura, pueden ser considerados NF de alto riesgo aquellos pacientes con dos o más factores de riesgo como conteo absoluto de neutrófilos menor de $500/\text{mm}^3$, proyección de la duración del episodio de neutropenia febril mayor de 7 días (en base al término del último ciclo de quimioterapia), leucemia aguda en tratamiento intensivo, fiebre mayor de 39°C , PCR mayor de 90 mg/L, presencia de catéter central o implantable, signos de mucositis y/o colitis grave, y signos de sepsis [20, 24-26, 31].

Una vez clasificados los pacientes se han ensayado distintas estrategias para su manejo más racional, como tratamientos antimicrobianos acortados [32, 33], altas precoces [34-36], terapia antimicrobiana oral [37-39] y manejo ambulatorio [40-47]. Hay coincidencia en la literatura respecto a que cualquier estrategia selectiva de manejo tiene la clave de su éxito en una acuciosa definición de grupos de riesgo [48-51].

Se describen diversos tratamientos antimicrobianos empíricos basados en la microbiología aislada en este tipo de pacientes y en la epidemiología local de cada centro. El estándar en el manejo de la NF en el paciente oncológico es la monoterapia con una cefalosporina de cuarta generación y se adiciona vancomicina de acuerdo a la presencia concomitante o no de factores de riesgo para infección por cocos Gram positivos. Este esquema es una de las combinaciones más reportadas en la literatura y entrega cobertura de amplio espectro. La eficacia de este régimen varía entre 50-90% [21, 52].

Se ha reportado que la prontitud de la administración de antibióticos en niños con cáncer y NF, se asoció de forma independiente con mortalidad hospitalaria, ingreso a UCIP dentro de las 24 horas de presentación y reanimación con líquidos mayor o igual de 40 ml/kg en las primeras 24 horas de presentación. También se han identificado factores de riesgo como el grado de mielosupresión reflejado en el recuento total leucocitario, la presencia de bacteriemia, el nivel de creatinina sérica inicial. Se describen también aumento de la estancia hospitalaria, que se ha relacionado de manera independiente con la presencia de bacteriemia, de nuevo el diagnóstico oncológico de base, la edad del paciente y el grado de mielosupresión [1].

Son pocos los informes publicados examinando la relación entre el tiempo de la administración de antibióticos y los resultados en pacientes pediátricos con NF. En un estudio pequeño en 68 pacientes oncológicos adultos, la demora en la administración de antibióticos no se asoció con un aumento en la mortalidad o la estancia hospitalaria [53]. Sin embargo, entre los pacientes adultos con cáncer admitidos a la Unidad de Cuidado Intensivo, el inicio tardío de antibióticos (> 2 horas) se asoció con mortalidad [54]. Del mismo modo, entre los pacientes adultos con NF y shock séptico, el retraso en el inicio de antibióticos (más de 24 horas) se ha asociado con un aumento de la mortalidad [55].

Cuando se ha asociado el tiempo del inicio de antibióticos con los desenlaces de otras enfermedades infecciosas, los puntos de corte que han sido analizados incluyen 3 horas [28] y 6 horas [8, 55] en meningitis bacteriana, 4 horas [14] y 8 horas [13, 15] en neumonía adquirida en la comunidad, 3 horas [12] en pacientes con trasplante de órgano sólido, y 1 hora en shock séptico [10,11].

En otros estudios, se determinó 1 hora como el tiempo límite para inicio de antibióticos en niños con NF, información no sorprendente y consistente con la literatura reportada en adultos, dada la frecuente aparición de shock séptico en la población con NF [1, 11]. Es importante destacar que en una encuesta reciente en los EE.UU, el 45% de los centros de cáncer pediátrico que han analizado el tiempo de administración de antibióticos, el 90 % reportó haber usado ya sea 30 o 60 minutos como punto de corte [57], lo que indica que varios centros oncológicos pediátricos se encuentran en una posición adecuada para intervenir y mejorar el tiempo de administración de antibióticos.

Se considera hipotéticamente que en los pacientes pediátricos con NF existen tres poblaciones de pacientes diferentes:

1. Los que tienen una presentación inicial de sepsis grave y con peor pronóstico, a pesar de la administración temprana de antibióticos.
2. Los que presentan NF "leve", en quienes la entrega oportuna de los antibióticos no influirá en la probabilidad de un resultado desfavorable ya que la probabilidad es muy baja.
3. Los que presentan NF y tienen factores de mal pronóstico, en quienes el tiempo de administración de antibióticos, puede contribuir de manera significativa en el pronóstico.

Será importante para confirmar estos hallazgos, evaluar si la predicción del riesgo será capaz de refinar aún más el papel de la administración temprana de antibióticos en pacientes pediátricos con NF. Además, se necesitan estudios prospectivos para examinar el impacto en los resultados de las intervenciones dirigidas a disminuir el tiempo de la administración de antibióticos [1].

Otros factores independientes del huésped para pronóstico desfavorable en pacientes con cáncer y NF ingresados a los servicios de urgencias, pueden ser los cada vez más altos, volúmenes de pacientes en el servicio, la experiencia del personal responsable de la recepción y atención de los pacientes [58].

En nuestro medio, y en concordancia con el concepto de que la pronta administración de antibióticos en pacientes pediátricos con cáncer y neutropenia febril, puede permitir mejores resultados, hemos desarrollado una línea de investigación orientada a optimizar el tiempo de administración de antibiótico en estos pacientes.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño del estudio:

Se trata de un estudio observacional analítico de una cohorte pronóstica bidireccional.

4.2. Hipótesis operativas:

El inicio temprano del tratamiento antibiótico disminuye la frecuencia de los desenlaces adversos.

Hipótesis estadística

Se plantean las hipótesis para tres modelos analíticos:

El HR que mide la asociación entre el tiempo para iniciar el antibiótico y muerte es igual a 1.

El HR que mide la asociación entre tiempo para iniciar el antibiótico e ingreso a UCI es igual a 1.

El HR que mide la asociación entre tiempo para inicio de antibiótico y reanimación hídrica es igual a 1.

Para los tres modelos se plantean hipótesis a dos colas (H_a : HR diferente de 1)

4.3. Definición de sujetos de estudio:

Población blanco: serán todos los pacientes menores de 20 años de edad con diagnóstico de cáncer y neutropenia febril de la clínica de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.

Población de estudio: serán todos los pacientes menores de 20 años de edad con diagnóstico de cáncer y neutropenia febril que ingresen a la clínica de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, entre 09 de octubre del 2011 al 5 de mayo del 2013; y el 01 de octubre del 2014 al 30 de marzo de 2015.

4.4. Muestra.

Teniendo en cuenta las hipótesis planteadas, se efectuó el cálculo del tamaño de muestra considerando la utilización de un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, para el cual se incluyen los siguientes supuestos:

1. Niveles de error tipo I y II de 0,05 y 0,2 respectivamente (esto da cuenta de un poder de 80%).
2. Un coeficiente de regresión de 0,5 (esto equivale a un HR de 1,65).
3. Una frecuencia de desenlaces del 15% o mayor.
4. Incorporación de covariables dentro del modelo de regresión esperando un R^2 de 0,05 entre ellas.
5. Variable independiente (horas hasta inicio de antibioticoterapia) con una desviación estándar de 1 hora.

Con los anteriores supuestos, el tamaño de muestra necesario es de 221 observaciones. Dicho tamaño de muestra es suficiente para encontrar los niveles de asociación esperados (o mayores) en el caso de que la frecuencia del desenlace sea mayor (ver tabla y gráfica) o la desviación estándar de la variable independiente sea más alta. Los procedimientos de cálculo de tamaño de muestra se efectuaron con el programa PASS®, siguiendo los algoritmos de Schoenfeld (Schoenfeld, DA. 'Sample-Size Formula for the Proportional-Hazards Regression Model'. Biometrics 1983;39: 499-503).

Cox Regression Power Analysis

Numeric Results

Power	Sample Size (N)	Reg. Coef. (B)	S.D. of X1 (SD)	R-Squared		Two-Sided Alpha	Beta
				Event Rate (P)	X1 vs Other X's (R2)		
0.80121	221	0.5000	1.0000	0.1500	0.0500	0.05000	0.19879
0.80180	166	0.5000	1.0000	0.2000	0.0500	0.05000	0.19820
0.80239	133	0.5000	1.0000	0.2500	0.0500	0.05000	0.19761
0.80297	111	0.5000	1.0000	0.3000	0.0500	0.05000	0.19703

Report Definitions

Power is the probability of rejecting a false null hypothesis. It should be close to one.

N is the size of the sample drawn from the population.

B is the size of the regression coefficient to be detected

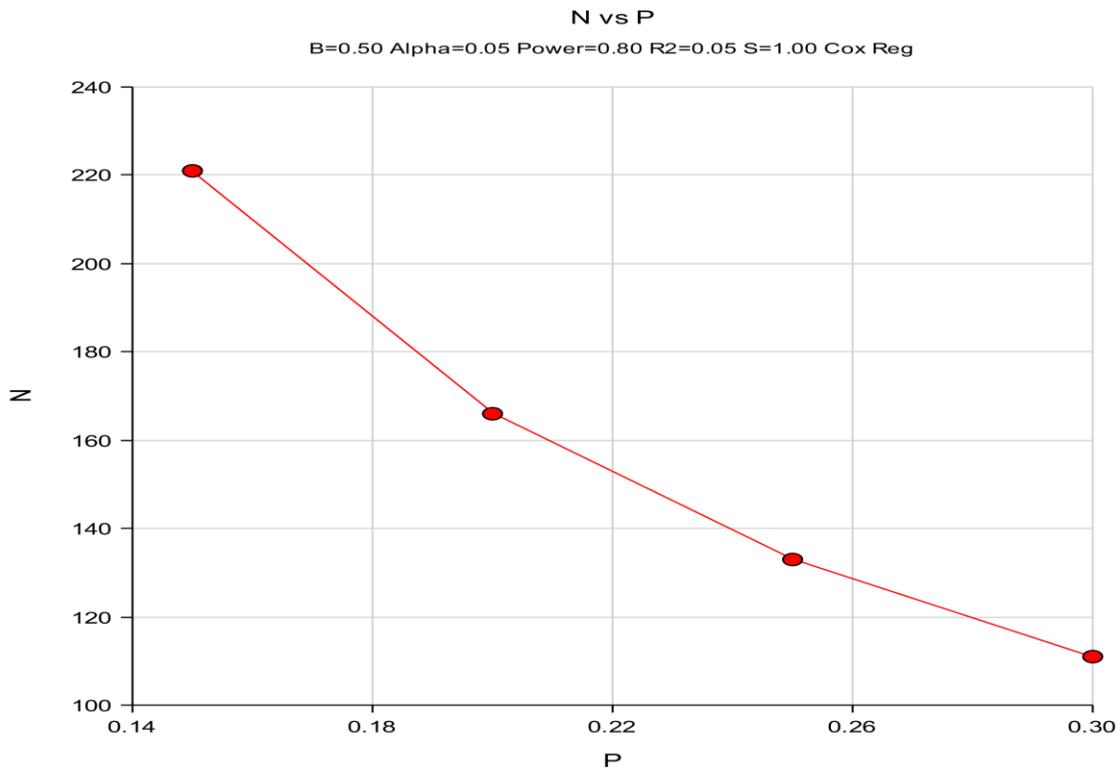
SD is the standard deviation of X1.

P is the event rate.

R2 is the R-squared achieved when X1 is regressed on the other covariates.

Alpha is the probability of rejecting a true null hypothesis.

Beta is the probability of accepting a false null hypothesis.



4.5. Criterios de inclusión.

1. Pacientes menores de 20 años de edad de ambos sexos admitidos por el servicio de urgencias del INC.
2. Pacientes con diagnóstico de cáncer, que cumplan con la definición de neutropenia febril atendidos en la clínica de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Cancerología a partir del 09 de octubre.

4.6. Criterios de exclusión.

1. Presentar neutropenia febril después de un ingreso por otra causa.
2. Ingresar al servicio de urgencia en choque séptico*.
3. Haber recibido tratamiento antimicrobiano antes de su ingreso a urgencias del INC.
4. Pacientes en tratamiento paliativo por enfermedad terminal.

*Definición de choque séptico: sepsis o sospecha de sepsis (síndrome de respuesta inflamatoria) y disfunción cardiovascular (hipotensión sistólica debajo de percentil cinco para la edad o requerimiento hídrico mayor de 40 ml/kg o necesidad de fármaco vasoactivo para mantener la presión arterial en rango normal o características de perfusión inadecuada de órganos).

4.6. Descripción de las intervenciones

Las intervenciones realizadas en el grupo de observación hacen parte del tratamiento estándar administrado a todos los pacientes menores de 20 años de edad en la clínica de oncología pediátrica y no serán cambiadas por los investigadores en función de la presente investigación.

4.6. Variables.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO	MEDIDA	CODIGO
Edad	Se refiere a la edad en el momento de la consulta en el INC	Cuantitativa Continua	Años cumplidos al momento diagnóstico	No aplica
Sexo	Se refiere a género	Nominal	Femenino Masculino	1 2
Diagnostico Oncológico	Diagnóstico de la enfermedad oncológica de base	Nominal	LLA LMA Linfoma Hodgkin Linfoma no Hodgkin Tumor SNC Tumores sólidos	1 2 3 4 5 6
Estado de la enfermedad	Fase de la enfermedad al momento de la NF	Nominal	En tratamiento de primera línea En recaída	1 2
Etapas de tratamiento para Leucemias y linfomas	Etapas en que se presentó la NF	Nominal	Inducción Intensificación Consolidación Re-inducción/Intenc Mantenimiento Inter Mantenimiento	1 2 3 4 5 6
Etapas de tratamiento para tumores sólidos	Etapas en que se presentó la NF	Nominal	Adyuvancia Neoadyuvancia	1 2
Tiempo de evolución de la fiebre	Tiempo de evolución de la fiebre al momento de la consulta por NF	Cuantitativa continua	Horas	No aplica
Fecha del	Fecha del ingreso	Fecha	dd-mm-aaaa	No aplica

diagnóstico de NF				
Leucocitos al ingreso	Cifra de leucocitos/mm ³ en el primer cuadro hemático tomado en urgencias	Cuantitativa continua	Valor/mm ³	No aplica
Neutrófilos absolutos (NA)	Valor de NA al momento del ingreso	Cuantitativa continua	Valor/mm ³	No aplica
Clasificación de riesgo de la NF	Grupo de riesgo para infección bacteriana invasora	Nominal	Alto Bajo	1 2
Neutropenia	Presencia de un conteo absoluto de neutrófilos $\leq 500/\text{mm}^3$ o un conteo absoluto de neutrófilos esperado menor a $1000/\text{mm}^3$ en las siguientes 48 horas.	Nominal	Si No	1 2
Fiebre	Temperatura oral $\geq 38,3^\circ\text{C}$ tomada en una ocasión o una temperatura continua $\geq 38,0^\circ\text{C}$ por más de una hora o presencia de una temperatura axilar $\geq 38,5^\circ\text{C}$ en toma única o $\geq 38^\circ\text{C}$ durante una hora continua o medida en dos ocasiones en un término de 2 horas	Nominal	Si No	1 2
Temperatura	Grado de temperatura axilar al momento del diagnóstico de neutropenia febril.	Intervalo	Grados Celsius	No aplica
Alta por recuperación	Se refiere al desenlace final cuando el	Nominal	Si No	1 2

	paciente se encuentra afebril y con cifra de neutrófilos absolutos de $\geq 500/\text{mm}^3$			
Muerte relacionada a neutropenia febril	Fallecimiento del paciente con neutropenia febril por infección	Nominal	Si No	1 2
Requerimiento de UCI	Paciente que debe ingresar a UCIP para monitoreo continuo y estabilización hemodinámica (inicio de vasoactivos o manejo de la vía aérea)	Nominal	Si No	1 2
Necesidad de Reposición hídrica ≥ 40 ml/kg en las primeras 24 horas	Paciente con signos de hipoperfusión que requiere optimización de la volemia con cristaloides (más de 40 ml/kg) en las primeras 24 horas de ingresado al INC.	Nominal	Si No	1 2
Tiempo desde la llegada a urgencias hasta la aplicación de la primera dosis de antibiótico	Tiempo en minutos que transcurre desde la llegada del paciente a urgencias, hasta la aplicación de la primera dosis de antibiótico.	Cuantitativa continua	Minutos	NA
Tiempo desde la llegada a urgencias hasta la formulación de la primera dosis de antibiótico	Tiempo en minutos que transcurre desde la llegada a urgencias, hasta la formulación del antibiótico en la historia clínica.	Cuantitativa continua	Minutos	NA
Tiempo desde la	Tiempo en minutos que	Cuantitativa	Minutos	NA

solicitud del hemograma hasta el reporte del resultado	transcurre desde la solicitud del hemograma en la historia clínica hasta el montaje del resultado en la historia clínica.	continua		
--	---	----------	--	--

4.8. Plan de análisis

El análisis descriptivo se realizará utilizando medidas de frecuencia absoluta y relativa en el caso de las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se resumirá la información con medidas de tendencia central (medias o medianas) y medidas de dispersión (desviaciones estándar o rangos intercuartílicos) según corresponda a la normalidad o simetría de su distribución. El supuesto de normalidad será evaluado mediante herramientas gráficas (gráficos de cuantiles normales) y mediante la prueba de Shapiro-Wilks.

La frecuencia de los eventos de interés (reanimación hídrica, ingreso a UCI y muerte) será presentada mediante tasas de densidad de incidencia, junto con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%; adicionalmente se presentarán las funciones de supervivencia para cada uno de los desenlaces, para lo cual se utilizará el método de Kaplan-Meier.

El componente analítico será abordado con métodos de regresión utilizando preliminarmente modelos de riesgos proporcionales de Cox (uno para cada desenlace de interés). En dicho modelo la variable dependiente será el tiempo hasta la presentación del desenlace clínico, y la variable independiente el tiempo transcurrido en horas hasta el inicio de la antibioticoterapia. De acuerdo con los análisis preliminares, la variable independiente podrá eventualmente ser estratificada, considerando la plausibilidad de cambio de riesgo en los puntos de corte y lo reportado en estudios previos. Dentro del modelo de regresión se incorporarán covariables para controlar por la presencia de posibles factores de confusión o de componentes de interacción. Las variables que se incorporarán al modelo como variables de control son la edad, el tipo de diagnóstico oncológico, el recuento de neutrófilos previo al inicio de la antibioticoterapia, la presencia de un cultivo positivo y la presencia de un foco infeccioso evidente.

Para corroborar la calidad de los estimadores del modelo se verificará el supuesto de riesgos proporcionales mediante el uso de herramientas gráficas y pruebas estadísticas específicas para cada variable independiente. En caso de evidenciarse violación del supuesto se plantearán transformaciones de variables que permitan ajustar el modelo al supuesto de proporcionalidad; si esta estrategia no resulta exitosa se plantearán modelos de regresión paramétricos, dado que por las características de las variables no es posible incorporarlas como covariables dependientes de tiempo.

Los procedimientos de análisis estadístico serán realizados con el programa Stata 13®.

4.8. PROCEDIMIENTOS

A todos los pacientes que ingresaron a la institución por el servicio de urgencias (GAICA) entre el 9 de octubre del 2011 al 5 de mayo de 2013 se les realizó una evaluación clínica y se le solicitó un cuadro hemático; posteriormente se les aplicaron los criterios diagnósticos de neutropenia febril (ver definición de variables). Los pacientes con diagnóstico de neutropenia febril fueron hospitalizados para tratamiento y seguimiento hasta la resolución del cuadro de interés. Durante la hospitalización y previa toma de los cultivos para el diagnóstico microbiológico se inicia el manejo estándar con antibiótico de amplio espectro de acuerdo a lo consignado en el protocolo de tratamiento del niño con cáncer y neutropenia febril de la Clínica de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Cancerología (NF-INC 2009).

Todos los pacientes diagnosticados con neutropenia febril desde el 9 de octubre de 2011 ingresaron prospectivamente al estudio denominado "Determinantes de mortalidad de los niños

con cáncer y neutropenia febril” inscrito en la subdirección de investigación con el código C41030310-208. A todos los pacientes se les diligenció el formulario o instrumento de recolección de la información diseñado para tal fin.

Se diseñará un formulario de recolección de información para las variables faltantes (anexo 1) en la base de datos del estudio C41030310-208. Se utilizará como fuente de información para las variables restantes la historia clínica identificando a cada paciente por el registro de admisión. Se realizará la búsqueda de las historias correspondientes en el archivo electrónico de la institución.

A partir de la fecha de aprobación del estudio se incluirán en forma prospectiva todos los pacientes con neutropenia febril que ingresen al servicio de urgencias hasta completar el tamaño de muestra calculado, lo cual podría tardar aproximadamente 6 meses desde el momento de la firma del acta de inicio. Con lo anterior la fecha tentativa de cierre será marzo 30 de 2015.

Todos los pacientes diagnosticados con neutropenia febril incluidos en el estudio C41030310-208 y los ingresados en la parte prospectiva conformarán la cohorte del estudio denominado “Neutropenia febril: implicaciones de la demora en el inicio de antibióticos” inscrito ante la subdirección de investigación.

Para garantizar la progresión del trabajo y la calidad de la información se realizará una reunión semanal con el investigador principal y los co-investigadores con el propósito de discutir los avances de la recolección de información del presente estudio.

La base de datos se analizará con el programa estadístico Stata 13 ® licenciado para el INC.

5. CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO

5.1. Sitio de investigación

El estudio se realizará en la clínica de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Cancerología.

5.2. Manejo de sustancias o especímenes biológicos

El estudio no incluye el manejo de sustancias o especímenes biológicos.

5.3. Archivo de datos y sistematización

El formulario de recolección de datos del estudio “Determinantes de mortalidad de los niños con cáncer y neutropenia febril” inscrito en la subdirección de investigación con el código C41030310-208 será completado con un formulario que incluye las variables adicionales para este estudio. Posteriormente se actualizará la base de datos existente y será sometida a la monitoria (grupo de monitoria del INC) para garantizar la calidad de los datos. Los formularios y los archivos electrónicos diligenciados por los investigadores serán conservados en la clínica de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Cancerología. Cada uno de los formularios será diligenciado, actualizado y verificado por el investigador principal y por un co-investigador. El análisis estadístico se realizará en el programa Stata 13.0 ®

Se dispondrá de dos copias de la base de datos, en dos computadores independientes; uno en la clínica de oncología pediátrica y otro en la oficina del grupo área de investigación clínica. A las base de datos solo tendrán acceso las investigadores autorizados por el investigador principal.

5.4. Consideraciones éticas

De acuerdo al artículo 11 de la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia (actualmente Ministerio de la Protección Social), por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, son considerados estudios de investigación sin riesgo, los estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas,

cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensibles de su conducta. De acuerdo con el enunciado anterior y por tratarse de un estudio observacional este trabajo es considerado como una investigación sin riesgo.

El proyecto de investigación será presentado para su aprobación al comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Cancerología.

5.5. Seguridad

Por tratarse de un estudio observacional considerado una investigación sin riesgo no está en peligro la seguridad de los pacientes por lo tanto no requiere de consentimiento informado: La valoración, medición y cubrimiento de posibles eventos adversos y su procedimiento de notificación no aplican.

5.6. Consideraciones ambientales

El estudio no tiene ningún riesgo ecológico o ambiental.

5.7. Confidencialidad

A pesar de ser un estudio sin riesgo y con el propósito de respetar los principios éticos para la investigación médica en seres humanos respecto al material y datos humanos identificables según se enuncia en la Declaración de Helsinki de La Asociación Médica Mundial, actualizada en la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008; se tomarán las siguientes acciones:

- 1) La responsabilidad del estudio es del investigador principal.
- 2) Todos los procedimientos de la investigación serán realizados por profesionales calificados, idóneos y competentes desde el punto de vista clínico y en investigación.
- 3) Los investigadores involucrados en el estudio no tienen conflictos de intereses que puedan afectar el desarrollo del presente trabajo.
- 4) Se garantizará la confidencialidad de los datos obtenidos utilizando como identificación de los pacientes el número de la historia clínica; y en ningún caso se revelará la identidad de los sujetos involucrados.
- 5) Los resultados serán publicados en revistas de carácter científico y académico, haciendo referencia a datos generales y no a pacientes en particular.
- 6) Tendrán acceso a los instrumentos de la investigación únicamente los investigadores involucrados en el estudio y los monitores del mismo.

5.8. Aseguramiento y control de la calidad

Para garantizar la calidad de la información el proceso de investigación estará monitoreado por el sistema de monitoria a la investigación institucional del Instituto Nacional de Cancerología durante la todas las fases de pre-estudio, ejecución y cierre del proyecto.

6. RESULTADOS/PRODUCTOS ESPERADOS

6.1. Relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos:

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Se escribirá un artículo como trabajo original que será sometido para publicación en la Revista Colombiana de Cancerología.	Un artículo	Hemato-oncólogos, infectólogos, Pediatras y comunidad médica en general. Instituto Nacional de Cancerología.
Artículo publicado en otros medios: En caso de no ser publicado en la revista Colombiana de Cancerología se someterá a otras revistas	Un artículo	Hemato-oncólogos, infectólogos, Pediatras y comunidad médica en general. Instituto Nacional de Cancerología.

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
de divulgación científica.		

6.2. Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional:

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Trabajo de tesis para optar el título de especialista en Hemato-Oncología pediátrica de dos especialistas en entrenamiento en Hemato-Oncología pediátrica.	Producción de una tesis de grado.	Universidad Militar Nueva Granada. Instituto Nacional de Cancerología. Equipo investigador

6.3. Dirigidos a la apropiación social del conocimiento:

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Los resultados serán difundidos como parte del programa académico de los especialistas en formación en la especialidad de Hemato-Oncología pediátrica. Se presentara por lo menos en un congreso Nacional.	Una ponencia en un congreso nacional.	Investigadores en el tema: <ul style="list-style-type: none"> • Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica (ACHOP) • Instituto Nacional de Cancerología • Universidad Militar Nueva Granada

7. IMPACTO ESPERADO A PARTIR DEL USO DE LOS RESULTADOS:

Impacto esperado	Plazo (años) después de finalizado el proyecto: corto (1-4), mediano (5-9), largo (10 o más)	Indicador verificable	Supuestos*
<p>Técnico-científico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reducción de las muertes tóxicas por neutropenia febril en los pacientes con cáncer. 2. Reducir el tiempo de inicio de antibióticos empíricos en el tratamiento del paciente con neutropenia febril mejorará en forma temprana el control de las complicaciones sépticas y reduciría la posibilidad de choque séptico y muerte. 	Entre 1 a 2 años	% reducción de muertes por sepsis en niños con cáncer y neutropenia febril.	Implementación de estrategias (modelo de atención interdisciplinario) que mejoren la calidad de atención a nivel de las instituciones que atienden urgencias oncológicas.

8. RESULTADOS

El trabajo informa el análisis descriptivo de los primeros 200 casos de neutropenia febril incluidos en la investigación, la cual está en curso; y reporta los tiempos para el inicio del tratamiento empírico con antibiótico de los pacientes con diagnóstico de cáncer y neutropenia febril tratados en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia; y como la demora en el inicio del tratamiento se asocia con los desenlaces (choque séptico, necesidad de ingreso a UCIP o muerte).

La edad promedio de los pacientes fue de 9 años (DE 5.5) y predominó el sexo femenino 109/200 (54.5%). La mayoría de los pacientes tenían una neoplasia hematológica maligna (leucemias, linfomas o histiocitosis de células de Langerhans) 116/200(58%) y el resto de los casos fueron tumores sólidos.

El diagnóstico más frecuente fue la leucemia linfoblástica aguda seguida de leucemia mieloide aguda y tumores del sistema nervioso central. La mayoría de estos pacientes se encontraban en tratamiento con intención curativa 171 (75%). La presencia de catéter implantable se documentó en 78 pacientes (39%) y solamente una pequeña proporción recibían antibióticos profilácticos. El riesgo alto para desarrollar sepsis de acuerdo a la clasificación de la neutropenia febril se documentó en 177 casos (88.5%) y como era de esperarse la causa básica de neutropenia febril fue la administración de poliquimioterapia en la mayoría de los casos (Tabla 1).

El promedio de la temperatura al ingreso fue de 38,4°C (0,7°C) con una mediana de tiempo de evolución de 11 horas (Q_{25-75} : 3 - 24). La cifra promedio de neutrófilos absolutos fue de 170/mm³ (DE ± 643) con una mediana de 47/mm³ (Q_{25-75} : 20 - 140).

El tiempo promedio transcurrido desde la llegada al servicio de urgencias hasta el inicio del antibiótico fue de 4 horas (DE ± 5).

Los motivos de consultas y los sitios de infección clínicamente detectados al momento del ingreso asociados al cuadro febril se presentan en la tabla 2 y fueron principalmente síntomas o signos gastrointestinales (mucositis, disfagia, diarrea, dolor abdominal) y respiratorios (tos, ardor faríngeo, disnea). En la mayoría de los casos 112/200 (56%) se realizó al momento de su ingreso una radiografía del tórax que reveló que en 97/200 casos (48.5%) los hallazgos radiológicos eran normales, mientras una consolidación fue de 9/200 (4.5%) de casos y 6/200 (3%) presentaron infiltrados intersticiales pulmonares.

A todos los pacientes neutrónicos febriles que ingresaron al estudio se les tomó hemocultivos, como prueba microbiológica única o en combinación con otros cultivos; observándose que la toma de urocultivos y de cultivos de secreciones en sitios sospechosos de infecciones se obtuvo en pocas ocasiones. En un paciente con sospecha de meningitis se realizó cultivo de LCR. El aislamiento en los cultivos reportados positivos fue solo del 24% (48/200) y los gérmenes aislados más frecuentemente fueron Gram positivos seguido por los Gram negativos y hongos (Tabla 3). Los microorganismos aislados son mostrados en la tabla 4.

La neutropenia febril clasificada según la presencia de infección clínica documentada o infección microbiológicamente documentada se muestra en la tabla 5. La mayoría de los pacientes tenían un foco infeccioso sin que se pudiera aislar el microorganismo ni en el sitio sospechoso de infeccioso ni en hemocultivos; y la neutropenia febril de origen desconocido se presentó en 76/200 casos (38%).

De los 200 casos de neutropenia febril 21 (10.5%) requirieron reanimación hídrica en la evolución de su episodio, en ocho (4%) de los casos fue necesario trasladarlos a la unidad de cuidados intensivos pediátricos por deterioro en su condición clínica y cinco pacientes (2.5%) fallecieron a causa de un proceso infeccioso asociado a la condición de neutropenia. La composición de un desenlace compuesto agrupando las tres condiciones (reanimación hídrica, ingreso a cuidados intensivos o muerte) nos muestra una tasa de eventos de 34/200 (17%).

El análisis bivariado para explorar la asociación entre el tiempo transcurrido en el inicio del antibiótico y la necesidad de ingresar a la unidad de cuidados intensivos no mostró significación estadística entre los niños que recibieron el antibiótico antes de 60 minutos y los que la antibioticoterapia se inició después de 60 minutos. OR 1.04 (IC_{95%} 1.01 – 1.08). Un comportamiento similar mostró el análisis entre el tiempo para inicio de antibiótico y la muerte. OR 1.04 (IC_{95%} 1.01 – 1.07).

9. DISCUSIÓN

La mortalidad como consecuencia a un estado séptico es 1.6 veces mayor en los niños con cáncer que en los que no tienen cáncer (59) lo anterior secundario al estado de inmunosupresión de estos pacientes por las neutropenias que los hacen más susceptibles a padecer infecciones bacterianas y micótica.

El abordaje inicial de los niños con neutropenia febril y cáncer está plenamente estandarizado e incluye la administración empírica de antibióticos de amplio espectro desde su ingreso. El inicio temprano de los antibióticos se ha considerado de gran importancia para reducir la mortalidad de los niños con neutropenia febril como lo demuestra Salstrom J et al (59) y Rosa R et al (60) quien en estudio de cohorte realizado en adultos informo que el riesgo de morir por sepsis se incrementa en un 18% con cada hora de demora en iniciar el tratamiento.

Nosotros analizamos 200 episodios de neutropenia febril en niños con cáncer y no encontramos una asociación con significación estadística entre el inicio temprano del tratamiento antibiótico (antes de 60 minutos) y la necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos o la muerte. En esta misma dirección otros autores han tenido resultados contradictorios; Szwajcer y colaboradores (53), demostraron que la demora en la administración de antibióticos no se asoció con un aumento en la mortalidad o la estancia hospitalaria en pacientes adultos.

Una limitación en para comparar los resultados en términos de tiempo son los intervalos de tiempo escogidos para definir demora en la administración del antibiótico. Aunque la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas hace énfasis en la pronta administración de antibióticos en el paciente con neutropenia febril, solo cita que idealmente se inicie el antibiótico dentro de las primeras dos horas de presentación. Si bien esta medida carece de evidencia para apoyar un objetivo en particular, algunas instituciones han implementado un objetivo tan bajo como 30-60 minutos desde la llegada (1). Nosotros consideramos que en estudios futuros de cohortes prospectivas tendrá que hacerse un esfuerzo por definir lo que representa un inicio temprano del tratamiento.

La mortalidad por neutropenia febril en el niño con cáncer se reporta como aceptable, más no ideal, entre 2 a 3%; nosotros reportamos una mortalidad de 2.5% lo cual se encuentra en un límite similar a otros países en vías de desarrollo (1, 2, 31).

Los autores reconocemos algunas de las limitaciones del trabajo como son un tamaño de muestra aun incompleto hasta el momento del informe, la recolección de datos en forma retrospectivas en historias clínicas con datos incompletos e inexactos por tratarse de datos de la práctica clínica diaria.

En conclusión nuestros datos no logran demostrar que el inicio temprano del tratamiento antibiótico disminuye la frecuencia de desenlaces adversos, lo que obliga en un futuro a aumentar el tamaño de la muestra, para rechazar o aceptar esta premisa.

Es necesario incrementar la búsqueda de los agentes infecciosos mediante la toma de pruebas para diagnosticar virus y mejorar la toma de cultivos en orina y en los sitios de infecciones fuera del torrente sanguíneo.

Será necesario en el futuro no solo establecer la asociación entre la demora en el inicio del tratamiento sino también explorar los determinantes de tales demoras para intervenir

oportunamente en los servicios de urgencias con miras a mejorar la calidad de atención de estos pacientes.
Finalmente debemos declarar que el estudio es un estudio en curso que aún no se ha cerrado.

10. REFERENCIAS

1. Prompt Administration of Antibiotics Is Associated With Improved Outcomes in Febrile Neutropenia in Children With Cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1299–1306
2. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2010, 1531 pp.
3. Rolston KV. New trends in patient management: Risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999;29:515–521.
4. Picazo JJ. Management of the febrile neutropenic patient: A consensus conference. *Clin Infect Dis* 2004;39:S1–S6.
5. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730–751.
6. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56–e93.
7. Lepur D, Barsic B. Community-acquired bacterial meningitis in adults: Antibiotic timing in disease course and outcome. *Infection* 2007;35:225–231.
8. Proulx N, Frechette D, Toye B, et al. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM* 2005;98:291–298.
9. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368–1377.
10. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589–1596.
11. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296–327.
12. Hamandi B, Holbrook AM, Humar A, et al. Delay of adequate empiric antibiotic therapy is associated with increased mortality among solid-organ transplant patients. *Am J Transplant* 2009;9:1657–1665.
13. McCavit TL, Winick N. Time-to-antibiotic administration as a quality of care measure in children with febrile neutropenia: A survey of pediatric oncology centers. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:303–305.
14. Corey AL, Snyder S. Antibiotics in 30 minutes or less for febrile neutropenic patients: A quality control measure in a new hospital. *J Pediatr Oncol Nurs* 2008;25:208–212.
15. Amado VM, Vilela GP, Queiroz A, Jr, et al. Effect of a quality improvement intervention to decrease delays in antibiotic delivery in pediatric febrile neutropenia: A pilot study. *J Crit Care* 2011;26:e9–e12.
16. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. The child with cancer and infection. I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J Pediatr* 1991; 119: 9-94.
17. Klastersky J. Febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol* 1993; 5: 625-32.
18. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: A prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982; 61: 163-5.
19. Anaissie E, Vadhan-Raj S. Is it time to Redefine the Management of Febrile Neutropenia in Cancer patients? *Am J Med* 1995; 98: 221-3.
20. Paganini H, Santolaya M. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (Supl 1): 10-38
21. Protocolo para el tratamiento del niño con cáncer y neutropenia febril. Grupo de Oncología pediátrica. Instituto Nacional de Cancerología. 2009.
22. Rona E, Vargas L. Problemas psicológicos en la familia del niño con cáncer. *Rev Chil Pediatr* 1992; 63: 222-9.
23. Ulloa F. Aspectos psicosociales del cáncer en niños. *Rev Chil Pediatr* 1993; 64: 55-62.
24. Talcott J, Finberg R, Mayer R, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever & neutropenia. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2561-8.

25. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-51.
26. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofré J, O'Ryan M, Payá E et al. Prospective, Multicenter Evaluation of Risk Factors Associated with Invasive Bacterial Infection in Children with Cancer, Neutropenia and Fever. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3415-21.
27. Rackoff W, Gonin R, Robinson C, Kreissman S, Breitfeld P. Predicting the Risk of Bacteremia in Children with Fever and Neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 919-24.
28. Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, Pusek SN. Infection risk factors in febrile, neutropenic children and adolescents. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13: 217-29.
29. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996; 77: 791-8.
30. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1012-9.
31. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, et al. Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer during a febrile neutropenic episode. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26: 794-798.
32. Cohen KJ, Leamer K, Odom L, Greffe B, Stork L. Cessation of antibiotics regardless of ANC is safe in children with febrile neutropenia. A preliminary prospective trial. *J Pediatr Hemat Oncol* 1995; 17: 325-30.
33. Santolaya ME, Villarroel M, Avendaño L, Cofré J. Discontinuation of Antimicrobial Therapy for febrile, Neutropenic Children with Cancer: A Prospective Study. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 92-7.
34. Aquino V, Tkaczewski Y, Buchanan G. Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 74-8.
35. Tordecilla J, Campbell M, Joannon S, Rizzardini C, Soto V. Criterios de alta precoz en niños con cáncer y neutropenia febril. *Rev Chil Pediatr* 1998; 69: 247
36. Aquino VM, Buchanan GR, Tkaczewsky Y, Mustafa M. Safety of early hospital discharge of selected febrile children and adolescent with cancer with prolonged neutropenia. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 191-5.
37. Malik Y, Abbas Z, Karim M. Randomized comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992; 339: 1092-6.
38. Aquino VM, Herrera L, Sandler ES, Buchanan GR. Feasibility of oral ciprofloxacin for the outpatient management of febrile neutropenia in selected children with cancer. *Cancer* 2000; 88: 1710-4.
39. Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC. Oral ciprofloxacin vs intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: randomized, prospective trial. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 87-91.
40. Malik IA, Khan WA, Karim M, Aziz Z, Khan MA. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995; 98: 224-31.
41. Kaplinsky C, Druker M, Goshen J, Tamary H, Cohen IJ, Zaizov R. Ambulatory treatment with ceftriaxone in febrile neutropenic children. *Isr J Med Sci* 1994; 30: 649-51.
42. Freifeld AG, Pizzo PA. The outpatient management of febrile neutropenia in cancer patients. *Oncology-Huntingt* 1996; 10: 599-606.
43. Mustafa MM, Aquino VM, Pappo A, Tkaczewski Y, Buchanan GR. A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk of bacteremia. *J Pediatr* 1996; 128: 847-9.
44. Escalante CP, Rubenstein EB, Rolston KV. Outpatient antibiotic therapy for febrile episodes in low risk neutropenic patients with cancer. *Cancer Invest* 1997; 15: 237-42.
45. Preis S, Gobel U, Jurgens H. Outpatient treatment with ceftriaxone alone or in combination with teicoplanin in febrile neutropenic children and adolescent with cancer. *J Pediatr* 1997; 130: 500-1.

46. Patrick C, Shenep J. Outpatient Management of the Febrile Neutropenic Child with Cancer. *Adv Pediatr Infect Dis* 1999; 14: 29-47.
47. Paganini HR, Sarkis CM, De Martino MG. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000; 88: 2848-52.
48. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J et al. A double blind, comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *NEJM* 1999; 341: 305-11.
49. Kern WV, Cometta A, de Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *NEJM* 1999; 341: 312-8.
50. Finberg R, Talcott J. Fever and neutropenia. How to use a new treatment strategy? *NEJM* 1999; 341: 362-3 (editorial).
51. Kern WV. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Curr Op Infect Dis* 2001; 14: 415-22.
52. Madsen K, Rosenman M, Hui S, et al. Value of electronic data for model validation and refinement: Bacteremia risk in children with fever and neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24:256–262.
53. Szwajcer D, Czaykowski P, Turner D. Assessment and management of febrile neutropenia in emergency departments within a regional health authority—A benchmark analysis. *Curr Oncol* 2011;18:280–284.
54. Larche J, Azoulay E, Fieux F, et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003;29:1688–1695.
55. Lin MY, Weinstein RA, Hota B. Delay of active antimicrobial therapy and mortality among patients with bacteremia: Impact of severe neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3188–3194.
56. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: The PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2006;34:2758–2765.
57. McCavit TL, Winick N. Time-to-antibiotic administration as a quality of care measure in children with febrile neutropenia: A survey of pediatric oncology centers. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:303–305.
58. Nawar EW, Niska RW, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2005 emergency department summary. *Adv Data* 2007;386:1–32.
59. Salstrom JL, Coughlin RL, Pool K, Bojan M, Mediavilla C, Schwent W, Rannie M, Law D, Finnerty M, and Hilden J. Pediatric Patients Who Receive Antibiotics for Fever and Neutropenia in Less Than 60 min Have Decreased Intensive Care Needs. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:807–815.
60. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:3799–3803.

11. ANEXOS

Anexo 1. CRONOGRAMA GENERAL DE ACTIVIDADES.

Fase	Etapa	Actividades	Unidad de Tiempo: <<Semanas/Meses/ Trimestres>>														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	<13>		
Fase de Pre-estudio	Carga de actividades en el Sistema de Gestión de Proyectos SAP	Cargue de las actividades incluidas en el cronograma de actividades en el módulo PS, con sus respectivos responsables	X														
	Capacitación a equipos de Investigación	Capacitación del equipo de investigación en Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y Sistema de Monitoría	X														
	Desarrollo del Manual de funciones y procedimientos del proyecto	Elaboración del Manual funciones			X												
		Elaboración del Manual de procedimientos			X												
		Revisión y Aprobación de manuales			X												
		Socialización y firma de manuales			X												
	Preparación del archivo del investigador	Organización del archivo del investigador			X												
		Revisión y aprobación del archivo			X												
	Gestión de datos	Elaboración de formatos para la recolección de datos			X												
		Elaboración de Instructivos															
		Definición de bases de datos			X												
		Certificación de la gestión de datos															
	Organización del Sitio de investigación	Evaluación del sitio de investigación			X												
		Aprobación del sitio de investigación			X												
	Autorización de centros colaboradores*	Evaluación de factibilidad		NA	NA	NA											
		Solicitud de colaboración al sitio N de interés		NA	NA	NA											
		Diagnóstico del sitio de investigación		NA	NA	NA											
		Aprobación del sitio de		NA	NA	NA											

		investigación														
		Aprobación por Comités de Ética de los centros colaboradores	NA													
		Elaboración de convenio/acuerdo/carta de intención y formalización de la participación	NA													
	Conducción del estudio	Asistencia a reuniones de monitoria		X												
Fase de Ejecución	Emisión y firma de Acta de Inicio	Elaboración y firma de acta de inicio		X												
	Gestión Administrativa*	Elaboración del plan de necesidades	NA													
		Solicitud de certificados de disponibilidad presupuestal (CDP)	NA													
		Contratación de Talento humano	NA													
		Compra o arrendamiento de equipamiento básico	NA													
		Contratación de Servicios técnicos	NA													
		Gestión de los demás conceptos presupuestales	NA													
		Seguimiento administrativo y financiero	NA													
	Entrenamiento del equipo operativo	Definición de los contenidos de la capacitación según el perfil del personal		X												
		Capacitación en asuntos técnico-operativos del estudio		X												
		Capacitación a los equipos operativos en Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y Sistema de Monitoría		X												
	Pruebas piloto*	Prueba piloto de metodología	NA													
		Prueba piloto de instrumentos	NA													
		Ajustes a instrumentos o metodología	NA													
	Recolección de los datos	Revisión de fuentes secundarias (historias clínicas, bases de datos, registros)			X	X	X	X	X	X						

		filmicos, muestras de tejidos, registros imaginológicos u otras)													
		Selección de las unidades de análisis	NA												
		Aplicación de Consentimiento informado*	NA												
		Inclusión de unidades de análisis	NA												
		Realización de procedimientos clínicos (visitas)*	NA												
Fase de Ejecución	Recolección de los datos	Aplicación de encuestas o entrevistas*	NA												
		Toma e identificación de muestras biológicas*	NA												
		Transporte de muestras biológicas*	NA												
		Preparación de muestras biológicas*	NA												
		Desarrollo de experimentos*	NA												
		Almacenamiento y custodia de muestras biológicas*	NA												
		Procesamiento y análisis de muestras biológicas*	NA												
		Realización de grupos focales*	NA												
		Ejecución de visitas de campo*	NA												
		Observación directa*	NA												
		Custodia y seguridad del dato			X	X	X	X	X	X	X				
		Control de calidad de la información			X	X	X	X	X	X	X				
	Recolección de los datos	Reporte de eventos adversos a entes reguladores*	NA												
		Sistematización de la información			X	X	X	X	X	X	X				
	Conducción del estudio	Supervisión del trabajo de campo*			NA										
Reportes de seguridad a entes reguladores*				NA											
Asistencia a reuniones de monitoría															
Presentación de informes de avance									X					X	

	Disposición final de inventarios*																		
	Disposición final muestras biológicas*																		
CIERRE DEFINITIVO																			

Anexo 2. PRESUPUESTO

Presupuesto total de la propuesta por fuentes de financiación y periodos de tiempo

CONCEPTOS PRESUPUESTALES	FUENTES DE FINANCIACIÓN						TOTAL
	INVERSIÓN NACIÓN		FUNCIONAMIENTO		OTRA FUENTE *		
	AÑO 1	TOTAL	AÑO 1	TOTAL	AÑO 1	TOTAL	
Talento humano	0	0	\$ 6.841.947,00	\$ 6.841.947,00	0	0	\$ 10.268.547,00
Servicios técnicos	0	0	0	0	0	0	0
Compra de equipos	0	0	0	0	0	0	0
Equipos de uso propio	0	0	\$ 300.000,00	\$ 300.000,00	0	0	\$ 300.000,00
Materiales y suministros	0	0	\$ 200.000,00	\$ 200.000,00	0	0	\$ 200.000,00
Comunicaciones y transporte	0	0	0	0	0	0	\$ -
Impresos y publicaciones	0	0	\$ 200.000,00	\$ 200.000,00	0	0	\$ 200.000,00
Viáticos y gastos de viaje	0	0	0	0	0	0	0
Gastos operacionales	0	0	0	0	0	0	0
Arrendamiento de bienes muebles	0	0	0	0	0	0	0
Gastos administrativos	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL				\$ 7.541.947,00			\$ 10.968.547,00

Descripción del concepto presupuestal Talento humano:

Cargo y Rol en el proyecto	Tipo de Vinculación	Dedicación (horas/mes)	Nº meses	Valor Costo x hora	FUNCIONAMIENTO				TOTAL
					AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	
					Amaranto Suarez Investigador	Planta	8	12	
Ricardo Sanchez Co-Investigador	Planta	4	4		\$ 809.795,00	0	0	\$ 809.795,00	\$ 809.795,00
Oscar Gonzalez Co-investigador	Especialista en entrenamiento II	8	12	17.545.00	\$ 1.700.000,00	0	0	\$ 1.700.000,00	\$ 1.700.000,00
Carolina Casas Co-investigador	Especialista en entrenamiento II	8	12	17.545.00	\$ 1.700.000,00	0	0	\$ 1.700.000,00	\$ 1.700.000,00
Martha Diaz Co-investigador	Planta	4	12	24.984.00	\$ 1.200.000,00	0	0	\$ 1.200.000,00	\$ 1.200.000,00
									\$ 10.268.547,00

Descripción del concepto presupuestal Servicios técnicos: No Aplica (NA)

Servicios técnicos	Justificación	FUENTES DE FINANCIACIÓN												TOTAL
		INVERSIÓN NACIÓN				OTRA FUENTE 1				OTRA FUENTE 2*				
		AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	

Descripción del concepto presupuestal Compra de Equipos o Software: NA

Compra de Equipos o Software	Justificación	FUENTES DE FINANCIACIÓN												TOTAL
		INVERSIÓN NACIÓN				OTRA FUENTE 1				OTRA FUENTE 2*				
		AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	

Descripción del concepto presupuestal Equipos de uso propio:

Equipos de uso propio	Justificación	FUENTES DE FINANCIACIÓN				TOTAL
		FUNCIONAMIENTO		OTRA FUENTE 1		
		AÑO 1	TOTAL	AÑO 1	TOTAL	
Computadores		\$ 300.000,00	\$ 300.000,00			\$ 300.000,00

Descripción del concepto presupuestal Materiales y suministros:

Materiales y suministros	Justificación	FUENTES DE FINANCIACIÓN				TOTAL
		INVERSIÓN NACIÓN		OTRA FUENTE 1		
		AÑO 1	TOTAL	AÑO 1	TOTAL	
Papelería		0	0	\$ 200.000,00	\$ 200.000,00	\$ 200.000,00

Descripción del concepto presupuestal Comunicaciones y transporte: NA

Comunicaciones y transporte	Justificación	FUENTES DE FINANCIACIÓN												TOTAL
		INVERSIÓN NACIÓN				OTRA FUENTE 1				OTRA FUENTE 2*				
		AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	

Descripción del concepto presupuestal Impresos y publicaciones:

Comunicaciones y transporte	Justificación	FUENTES DE FINANCIACIÓN				TOTAL
		INVERSIÓN NACIÓN		Funcionamiento		
		AÑO 1	TOTAL	AÑO 1	TOTAL	
Publicación de articulo		0	0	\$ 200.000,00	\$ 200.000,00	\$ 200.000,00

Tabla 1. Características de los pacientes

Edad - años (DE)	9.0 (5.5)
Sexo masculino - no. (%)	91 (45.5)
Diagnóstico - n (%)	
Leucemia Linfoblástica Aguda	80 (40)
Leucemia mieloide aguda	21 (10.5)
Tumores Sistema Nervioso Central	13 (6.5)
Linfoma no Hodgkin	10 (5.0)
Linfoma de Hodgkin	3 (1.5)
Histiocitosis	2 (1.0)
Tumores sólidos no sistema nervioso - n (%)	71 (35.5)
Estado del tratamiento	
Tratamiento curativo	151 (75.5)
Tratamiento de recaída	47 (23.5)
Tratamiento Paliativo	2 (1.0)
Uso de antibióticos profilácticos - n (%)	13 (6.5)
Presencia de catéter implantable - n (%)	78 (39)
Foco Infeccioso clínicamente documentado	116 (58)
Clasificación de riesgo para sepsis y neutropenia febril	
Riesgo Alto	177 (88.5)
Riesgo Bajo	23 (11.5)
Causa básica de la neutropenia febril	
Quimioterapia	189 (94.5)
Enfermedad	11 (5.5)

Tabla 2. Infección clínica al diagnóstico

Síntomas y signos al ingreso	n (%)
Tos	64 (32.0)
Signos de Mucositis	53 (26.5)
Ardor faríngeo	47 (23.5)
Disfagia	44 (22.0)
Diarrea	36 (18.0)
Dolor abdominal	21 (10.5)
Deshidratación	20 (10.0)
Celulitis	17 (8.5)
Disnea	10 (5.0)
Dolor perirectal	6 (3.0)
Fisura anal	6 (3.0)
Distensión abdominal	5 (2.5)
Disuria	5 (2.5)
Sitio de infección detectado al ingreso	
Gastrointestinal	30 (13.0)
Mucositis	23 (11.5)
Infección respiratoria alta	16 (8.0)
Neumonía	13 (6.5)
Celulitis de tejidos blandos	13 (6.5)
Faringoamigdalitis bacteriana	6 (3.0)
Otitis Media / Otomastoiditis	4 (2.0)
Absceso de tejidos blandos	3 (1.5)
Infección de vías urinarias	2 (1.0)
Infección de catéter implantable	2 (1.0)
Herpes simple	2 (1.0)
Artritis séptica	1 (0.5)
Colitis neutropénica	1 (0.5)
Infección de herida quirúrgica	1 (0.5)

Tabla 3. Cultivos tomados al ingreso y aislamientos

Tipo de cultivos	Hemocultivos - n (%)	126 (63.0)
	Hemocultivos y urocultivos	54 (27.0)
	Hemocultivos y coprocultivos	9 (4.5)
	Hemocultivos - urocultivos y coprocultivos	6 (3.0)
	Hemocultivos y cultivos de secreciones	3 (1.5)
	Hemocultivos - urocultivos y cultivo de secreciones	1 (0.5)
	Hemocultivos y cultivo de LCR	1 (0.5)
	Gérmenes	Gram Positivos - n (%)
Gram Negativos		20 (10.0)
Hongos		2 (1.0)
Parásitos		1 (0.5)
Mixto - Gram negativo y Hongo		1 (0.5)
Sin aislamiento		152 (76.0)

Tabla 4. Microorganismos aislados al diagnostico

Gérmenes	n (%)
E. Coli	9 (4.5)
S. Epidermidis	8 (4.0)
S. Aureus	7 (3.5)
Proteus Mirabilis	3 (1.5)
Stenotropomona	2 (1.0)
S. Simulans	2 (1.0)
Streptococo Mitis	2 (1.0)
Streptococo Neumonie	2 (1.0)
Enterococo	2 (1.0)
Enterobacter Cloacae	2 (1.0)
Acynetobacter	2 (1.0)
Klepsiella Neumonie	2 (1.0)
Candida Albicans	2 (1.0)
Pesudomona	1 (0.5)
Basilos Licheniformes	1 (0.5)
Entamoeba Histolitica	1 (0.5)
Sin aislamiento	152 (76.0)

Tabla 5. Tipo de neutropenia febril

Clasificación	n (%)
Con infección clínicamente documentada sin germen aislado	79 (39.5)
Neutropenia febril de origen desconocido	76 (38.0)
Con infección microbiológicamente documentada con bacteriemia	32 (16.0)
Con infección microbiológicamente documentada sin bacteriemia	13 (6.5)