



## TÍTULO

**NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTE ONCOLÓGICO**  
REALIZACIÓN DE UN SCORE DE GRAVEDAD

## AUTORA

**María del Carmen López Castillo**

**Esta edición electrónica ha sido realizada en 2019**

**Tutora**

Isabel Lucía Benítez Gómez

**Curso**

*Máster Universitario en Urgencias y Emergencias Pediátricas (2018/19)*

©

María del Carmen López Castillo

©

De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía

**Fecha**

2019

documento



## Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas

Usted es libre de:

- Copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra.

Bajo las condiciones siguientes:

- **Reconocimiento.** Debe reconocer los créditos de la obra de la manera especificada por el autor o el licenciadore (pero no de una manera que sugiera que tiene su apoyo o apoyan el uso que hace de su obra).
- **No comercial.** No puede utilizar esta obra para fines comerciales.
- **Sin obras derivadas.** No se puede alterar, transformar o generar una obra derivada a partir de esta obra.
- *Al reutilizar o distribuir la obra, tiene que dejar bien claro los términos de la licencia de esta obra.*
- *Alguna de estas condiciones puede no aplicarse si se obtiene el permiso del titular de los derechos de autor.*
- *Nada en esta licencia menoscaba o restringe los derechos morales del autor.*

# **Neutropenia febril en paciente oncológico: realización de un score de gravedad.**

---

**Proyecto de investigación Máster de Urgencias y Emergencias Pediátricas**

**Investigador principal:  
Tutor:**

**M<sup>a</sup> CARMEN LÓPEZ CASTILLO  
ISABEL LUCÍA BENITEZ GÓMEZ**

**Octubre 2019**

## Índice

1. RESUMEN
2. ABSTRACT
3. INTRODUCCIÓN
  - 3.1 Finalidad del estudio
  - 3.2 Antecedentes del tema
  - 3.3 Justificación del estudio
4. BIBLIOGRAFÍA
5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO
  - 5.1 Hipótesis de trabajo
  - 5.2 Objetivo general
  - 5.3 Objetivos específicos
6. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS
7. DISEÑO Y MÉTODOS
  - a. Centro de realización del estudio
  - b. Tipo de estudio, descripción de la muestra
  - c. Población de estudio, criterios de inclusión y exclusión
  - d. Método de muestreo
  - e. Desarrollo del estudio
  - f. Método de recogida de datos
  - g. Variables
  - h. Definición y medición de las variables
  - i. Entrada, gestión informática de los datos y estrategia de análisis
8. LIMITACIONES
9. PLAN DE TRABAJO Y CALENDARIO DE ACTIVIDADES
10. MEDIOS DISPONIBLES

11. PRESUPUESTO

12. EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR

13. ASPECTOS ÉTICOS

14. ANEXOS

- a. Anexo 1 y 2: Consentimiento informado
- b. Anexo 3: Hoja de recogida de datos
- c. Anexo 4: Cronograma de actividades

## 1. RESUMEN

### Título:

“Neutropenia febril en paciente oncológico: realización de un score de gravedad”

INVESTIGADOR PRINCIPAL: M<sup>a</sup> Carmen López Castillo

O-INVESTIGADOR PRINCIPAL: TIPO DE PROYECTO: Unicéntrico

DURACIÓN DEL PROYECTO: 1 Enero 2020 – 31 Diciembre 2024 (5 años)

### Introducción:

La neutropenia febril (NF) es una de las causas más frecuentes de ingreso hospitalario y utilización de antimicrobianos en los pacientes hemato-oncológicos pediátricos. Debido a su impacto clínico y ecológico consideramos necesario establecer un protocolo de actuación ante esta situación.

Es imprescindible adecuar las indicaciones diagnósticas y terapéuticas a la realidad de cada centro, con especial atención a los patrones de sensibilidad antibiótica de los microorganismos habitualmente implicados en estos procesos.

La fiebre se define como una medición aislada de temperatura axilar de  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  o dos mediciones separadas por una hora que objetivan una temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ . Debemos recordar que las guías IDSA recomiendan la medición de la temperatura oral ya que a nivel axilar puede no reflejar la temperatura central. La neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos  $<500$  células/ $\text{mm}^3$  o que se espere que descienda por debajo de ese valor en las próximas 48 horas.

### Objetivos:

- Determinar los datos (anamnesis, exploración, pruebas complementarias de laboratorio y de imagen) que sean útiles para determinar la gravedad en la consulta de urgencias de los pacientes que consultan por neutropenia febril y seleccionar así, los que tienen mayor riesgo de desarrollar infección grave.
- Determinar qué pruebas de laboratorio son más útiles a lo largo del seguimiento del paciente.
- Realizar un score y un protocolo de actuación ante las consultas por neutropenia febril en pacientes oncológicos.

### Metodología:

Estudio observacional descriptivo prospectivo en el servicio de Urgencias del Hospital Regional Universitario de Málaga, recogiendo todos los casos de consulta en Urgencias por neutropenia febril en paciente oncológico durante cinco años

naturales (2020 - 2024). Se registrarán las principales variables epidemiológicas, clínicas, resultados de pruebas complementarias y tratamiento recibido; y se compararán entre las distintas entidades diagnósticas. Con los resultados, se elaborará un protocolo de actuación ante neutropenia febril en paciente oncológico.

Palabras clave:

Neutropenia febril, paciente oncológico, sepsis grave, inmunodepresión.

## 2. **ABSTRACT:**

### Title:

“Febrile neutropenia in pediatrics patients with cancer: severity score”.

Febrile neutropenia is one of the most frequent cause of hospitalization and use of antibiotics in pediatric patients with cancer. Due to its clinical and ecologic impact we consider the need of establish a guideline of management in this situation.

### Objective:

- Establish the dates (history, physical exploration, blood and imaging tests) useful to determine the severity of febrile neutropenia and select those patients who have more risk of severe sepsis.
- Establish if we can use some blood test in the evolution of the patient.
- Establish a score and a guideline of management in a pediatric patient which consult in the emergency room with febril neutropenia.

### Methods:

Observational, descriptive and prospective study in the Pediatric Emergency Care Unit at University Regional Hospital of Málaga. All the febril neutropenia pediatric patient with cancer in this Unit will be collected within five years (2020-2024). Main epidemiologic, clinic, test results and treatment will be registered; and a comparison between different pathologies will be carried out. With the results, we will elaborate a score and guidelines.

Key words: Febril neutropenia, oncology, pediatric patient with cancer, immunodepression, sepsis.



### 3. INTRODUCCIÓN, ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

#### 3.1 FINALIDAD DEL ESTUDIO:

Determinar si existen datos en la anamnesis, la exploración física o las pruebas complementarias de laboratorio y/o de imagen que nos puedan ser útiles para predecir la gravedad de los pacientes oncológicos que consultan en urgencias por neutropenia febril. Esto podrá sernos útil para decidir la antibioterapia que vamos a usar según la gravedad que consideremos en el paciente.

#### 3.2 ANTECEDENTES DEL TEMA:

La neutropenia febril (NF) es una de las causas más frecuentes de ingreso hospitalario y utilización de antimicrobianos en los pacientes hemato-oncológicos pediátricos. Debido a su impacto clínico y ecológico consideramos necesario establecer un protocolo de actuación ante esta situación.

Es imprescindible adecuar las indicaciones diagnósticas y terapéuticas a la realidad de cada centro, con especial atención a los patrones de sensibilidad antibiótica de los microorganismos habitualmente implicados en estos procesos.

La neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $<500$  células/mm<sup>3</sup> o que se espere que descienda por debajo de ese valor en las próximas 48 horas <sup>1,2,3</sup>.

El ANC se calcula con la siguiente fórmula:

$$ANC = \text{número absoluto de leucocitos (células/microl)} \times (\% \text{ neutrófilos} + \% \text{ bandas}) / 100$$

La fiebre se define como una medición aislada de temperatura axilar de  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  o dos mediciones separadas por una hora que objetivan una temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  <sup>1,4,5</sup>. Debemos recordar que las guías IDSA recomiendan la medición de la temperatura oral ya que a nivel axilar puede no reflejar la temperatura central.

#### Epidemiología

La fiebre ocurre en aproximadamente un tercio de los episodios de neutropenia en niños con cáncer o con trasplante de células hematopoyéticas (10-60%)<sup>6</sup>. El ratio aproximado de incidencia es de 0.76 episodios por cada 30 días de neutropenia.

En EEUU entre 2007 y 2014, la incidencia de hospitalización por fiebre y neutropenia en pacientes pediátricos con cáncer oscilaba del 13 al 18 por cada 100000 habitantes <sup>7</sup>. La media de estancia fue de 4 a 5 días. La mortalidad fue del 0.75%. La sepsis, neumonía, meningitis y las micosis fueron las comorbilidades más frecuentemente asociadas con la mortalidad.

#### Presentación clínica y factores de riesgo

La fiebre suele ser el único signo de una bacteriemia oculta en los pacientes neutropénicos <sup>1,3</sup>. Sin embargo, infecciones graves pueden producirse en ausencia de fiebre o neutropenia. Los niños con infección que están recibiendo corticoides pueden

presentarse con una elevación de temperatura anormalmente baja o con fiebre intermitente.

Debe considerarse que una infección es grave, y por tanto, tratarse de forma precoz en pacientes con cáncer en las siguientes circunstancias:

- Fiebre y neutropenia
- Fiebre sin neutropenia
- Afebril y neutropenia con signos de infección o deterioro clínico (hipotermia, hipotensión...)

Los factores de riesgo de infección grave en pacientes con cáncer incluyen <sup>1,9</sup>:

- Neutropenia inducida por quimioterapia
- Catéteres venosos centrales (esté el paciente o no neutropénico); el riesgo de infección bacteriana grave es menor con reservorios implantados que con catéteres de inserción periférica.
- "Neutropenia funcional" (por ejemplo, enfermedades hematológicas que alteran la fagocitosis y la destrucción de patógenos, aunque no tenga neutropenia).
- Disrupción de la piel y la barrera mucosa (mucositis por ejemplo)
- Alteración de la inmunidad humoral y celular, particularmente si la neutropenia dura > 7 días <sup>10</sup>.

### Patógenos involucrados

En los episodios de NF con infección microbiológica documentada, las bacterias son los patógenos más frecuentemente implicados. Hasta finales de los años 80, las bacterias gram negativas predominaban en los hemocultivos. Sin embargo, debido a la cada vez mayor utilización de dispositivos de acceso venoso central, de regímenes profilácticos<sup>11,12,13</sup> con actividad frente a microorganismos gram negativos, y de agentes quimioterápicos de mayor intensidad tales como altas dosis de citarabina que producen mucositis más graves, en la actualidad son las bacterias gram positivas la causa bacteriana más común de NF <sup>10</sup>.

-Entre los microorganismos gram positivos destacan los estreptococos del grupo viridans, el estafilococo plasmocoagulasa negativa y *Staphylococcus aureus* <sup>(5,10, 14,15)</sup>.

-Entre los Gram negativos, suelen aislarse en aproximadamente de un tercio a la mitad de las bacteriemias. *Escherihia coli*, *Klebsiella* spp. y *Pseudomonas aeruginosa* son las más frecuentes <sup>(5,10, 14,15)</sup>.

-Además de la infección bacteriana, se debe valorar la posibilidad de una infección fúngica. Sobre todo, debe tenerse en cuenta en casos de paciente con tratamientos prolongados con antibióticos de amplio espectro<sup>7</sup>. *Candida* spp. es el hongo más frecuentemente aislado, probablemente debido a que es un organismo comensal de la superficie de la piel y mucosas. La disrupción de estas barreras anatómicas puede ocasionar una candidiasis invasiva, cuya mortalidad entre la población pediátrica neutropénica se estima en un 10%. Las infecciones invasivas por hongos filamentosos son menos frecuentes pero de peor pronóstico. *Aspergillus* spp., los mucorales y *Fusarium* spp., son por este orden, los más frecuentes <sup>(21,22)</sup>.

-Diferentes estudios han identificado virus entre un 8-59% como causantes de NF en pacientes pediátricos con patologías oncológicas. La identificación de material genético mediante PCR de los virus puede producirse después de la resolución de los síntomas,

siendo incapaz de distinguir entre organismo vivo y muerto, y por la tanto entre paciente infectado y portador <sup>(11, 19,20)</sup>.

Además, no hay que olvidar que la infección viral y la bacteriemia no son mutuamente excluyentes. La identificación viral es altamente recomendable cuando el resultado vaya a influir en el manejo del paciente, como la decisión de aislarlo, el desescalado de la antibioterapia o la decisión de iniciar tratamiento antiviral.

Por último, es importante destacar que en algo más de la mitad de los episodios de NF no se documenta ningún microorganismo causal a pesar del avance en los métodos diagnósticos clínicos y microbiológicos. Esto ha llevado en ocasiones a acuñar el término “neutropenia febril de origen desconocido” para referirse a este tipo de episodios.

### **Historia Clínica**

Aspectos importantes de la historia en un paciente con fiebre y neutropenia incluyen <sup>1</sup>:

- Síntomas por aparatos
- Profilaxis antibiótica
- Exposición a infecciones
- Infecciones recientes documentadas o colonizaciones (pueden afectar a la elección de la antibioterapia empírica).
- Comorbilidad asociada, tal como diabetes, cirugía reciente...
- Quimioterapia previa, agentes usados y la fase del tratamiento (anticipar la duración del episodio de neutropenia).
- Medicación actual, incluyendo glucocorticoides y agentes inmunosupresores para niños con trasplante de células hematopoyéticas
- Dispositivos vasculares (portacath...).
- Causas concomitantes no infecciosas de fiebre (transfusión de productos sanguíneos...).

### **Exploración física**

- Signos vitales alterados (hipotensión, taquicardia); las características de los pulsos pueden indicar shock séptico, la taquicardia es proporcional a la fiebre o la taquicardia que persiste a pesar del descenso de temperatura puede ser un signo precoz de shock séptico incluso sin hipotensión.
- La piel (mala perfusión, relleno capilar lento o signos locales de infección) especialmente en pliegues cutáneos, zonas alrededor del lecho ungueal, la salida de los catéteres centrales y la tunelización subcutánea; piel donde se ha realizado punción lumbar o aspirado de médula ósea.
- Senos paranasales
- Orofaringe, incluyendo las amígdalas
- Pulmón, particularmente signos de neumonía como taquipnea, crepitantes, distrés.
- Abdomen
- Periné, particularmente la zona perianal.
- Cambios en el comportamiento habitual.

## **Pruebas de imagen y de laboratorio**

-Las pruebas de laboratorio deben incluir <sup>(1, 21)</sup>:

-Hemograma, electrolitos, creatinina y BUN, transaminasas, bilirrubina y hemocultivo. El tratamiento debe ser iniciado en cuanto se extraigan los hemocultivos y siempre en la primera hora tras el triaje. No debe retrasarse a la espera de resultados o de realizar nuevas pruebas complementarias

**-Hemocultivo.** Deben obtenerse cuanto antes. Debe extraerse de cada luz del catéter central si el acceso está disponible <sup>(21,22)</sup>. En los estudios observacionales, aproximadamente del 30-40% de los cultivos de múltiples luces son positivos solo de una luz <sup>(23,24)</sup>.

También debe obtenerse hemocultivo periférico. La obtención de hemocultivos central y periférico es útil para distinguir bacteriemias de infecciones relacionadas con el catéter, siendo útil este dato para decidir si el catéter debe retirarse <sup>25</sup>. La obtención de más de un hemocultivo es útil en la interpretación de los resultados de los hemocultivos. De este modo, si se aísla un estafilococo coagulasa negativo en dos o más hemocultivos, posiblemente sea más probable una bacteriemia que una contaminación.

**-Urocultivo.** Se deben obtener en pacientes con síndrome miccional, historia de infección del tracto urinario previa, y/o malformaciones de la vía urinaria. Otros expertos recomiendan urocultivo de forma rutinaria en niñas o adolescentes aunque no tengan síntomas miccionales.

**-Pruebas complementarias adicionales** deben llevarse a cabo según la clínica del paciente. Algunos ejemplos son:

-Signos y síntomas respiratorios. Estudio de virus respiratorios o cultivo de secreciones nasofaríngeas <sup>26</sup> y radiografía de tórax <sup>(21, 27, 28)</sup>. En pacientes con signos y síntomas respiratorios, el hecho de que no aparezca infiltrados en la radiografía no es determinante, ya que, puede retrasarse por la presencia de neutropenia.

-Drenajes purulentos. Realización de gram y cultivos.

-Dolor abdominal y diarrea. Ecografía abdominal y cultivos de sangre para anaerobios.

-Diarrea. En niños con trasplante de células hematopoyéticas o más de 3 deposiciones diarreicas al día, búsqueda de *Clostridium difficile* y virus.

-Alteración del comportamiento o signos meníngeos. Punción lumbar.

-Lesiones cutáneas y de partes blandas. Toma de cultivos y otros estudios citológicos <sup>29</sup>.

## **Estratificación del riesgo**

El objetivo de la estratificación del riesgo es ayudar a los médicos a decidir si el paciente puede ser tratado con medidas menos agresivas tales como el manejo ambulatorio, cambio precoz de la antibioterapia intravenosa a oral así como decidir cuándo hay que intensificar las investigaciones diagnósticas para decidir la terapia de una infección potencial.

Los factores más determinantes para establecer el riesgo de infección bacteriana grave son la **intensidad y duración de la neutropenia** y la **existencia de otras comorbilidades**<sup>1, 21</sup>, de forma que se establecen los siguientes grupos:

a) **Alto riesgo**: pacientes que tienen un riesgo aumentado de infección grave o complicaciones y deben ser ingresados en el hospital para antibioterapia intravenosa. El riesgo relativo de infección está relacionado con el grado y la duración de la neutropenia. El riesgo es máximo si el ANC es < 100 células/micro<sup>(6, 30)</sup>. Los pacientes cuya neutropenia se prevé que dure más de 7 días están en mayor riesgo que los de menor duración. Por tanto, serán pacientes de alto riesgo aquellos con previsión de neutropenia intensa (<100 cel/mm<sup>3</sup>) y prolongada (> 7 días).

-Pacientes con comorbilidades asociadas:

- Inestabilidad hemodinámica.
- Síntomas gastrointestinales.
- Mucositis grave.
- Nuevo infiltrado pulmonar, hipoxemia o enfermedad pulmonar crónica.
- Síntomas neurológicos de nueva aparición.
- Insuficiencia hepática (aumento de transaminasas x 5).
- Insuficiencia renal (Cl Cr <30ml/min).
- Signos de infección del catéter intravascular, sobre todo, datos de flebitis.
- Monocitos <100 cél/mm<sup>3</sup>.

-Pacientes con leucemia linfoblástica aguda

-Pacientes con leucemia mieloide aguda<sup>31</sup>.

b) **Bajo riesgo**<sup>(1)</sup>

-Previsión de neutropenia <7 días

-No comorbilidades.

-Función renal y hepática normal

Se han desarrollado varios sistemas de estratificación del riesgo aplicados a la población pediátrica. Su principal limitación es que aunque son adecuados para las poblaciones a partir de las cuales han sido validados, cuando se intentan aplicar a otras poblaciones se consideran subóptimos, por lo que no se dispone de un sistema estándar internacional como en adultos. El estudio de Ammann y cols. evaluó de manera prospectiva en Suiza un modelo de evaluación del riesgo de desarrollar complicaciones (médica grave, infección microbiológicamente documentada o neumonía radiológicamente documentada) durante un episodio de NF que consiste en: quimioterapia previa más intensa que la de mantenimiento para la leucemia linfoblástica aguda (4 puntos), hemoglobina = 9 g/dL (5 puntos), recuento leucocitario < 300 células/mm<sup>3</sup> (3 puntos) y recuento plaquetario < 50 g/L (3 puntos), donde una puntuación = 9 era capaz de predecir complicaciones futuras, siendo clasificado de alto riesgo. Su valor predictivo negativo era del 93%. Cuando este modelo se intentó reproducir en otro estudio de manera retrospectiva en Holanda el valor predictivo negativo cayó al 85%, hecho atribuible a la propia naturaleza retrospectiva del estudio, así como a un diferente *background* genético y/o ambiental y diferentes protocolos de tratamiento. Sería necesaria la implementación de un sistema de estratificación de

riesgo validado en España antes de poder decidir si un paciente pediátrico no es tributario de ingreso y tratamiento antibiótico agresivo. Actualmente no se dispone de un sistema de estratificación validado para nuestro centro.

### **3.3 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:**

Los pacientes oncológicos por su situación de inmunodepresión son muy susceptibles de sufrir neutropenias febriles. Las neutropenias febriles son una de las causas más frecuentes de hospitalización en este tipo de pacientes y la morbimortalidad asociada. Suelen implicar largos ingresos hospitalarios en pacientes con hospitalizaciones muy frecuentes.

La mayoría de las veces, la consulta en urgencias es muy precoz, con pocas horas de fiebre, por lo que, no suele tener un foco claro de infección.

Por ello, poder determinar en esta primera consulta en base a datos de la anamnesis, de la exploración física y de las pruebas complementarias la gravedad que puede conllevar la neutropenia será clave para un correcto manejo de estos pacientes.

El espectro de actuación es muy amplio, desde decidir un manejo ambulatorio, hasta decidir un ingreso en Unidad de cuidados intensivos.

Por tanto, disponer de un score de gravedad será clave en estos pacientes. Del mismo modo, también nos será útil para decidir la antibioterapia a usar desde urgencias y qué pruebas nos serían útiles como marcadores de infección grave en la evolución del paciente.

#### 4. **BIBLIOGRAFÍA:**

1. 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:e 56
2. National Institute for Health and Care Excellence. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients. 2012.
3. Kebudi R, Kizilocak H. Febrile neutropenia in children with cancer: approach to diagnosis and treatment. *Current Pediatric Reviews*. 2018;14:204-9.
4. Wolff LK, Ablin AR, Altman AJ, Johnson FL. The management of fever. In: Supportive care of children with cancer: current therapy and guidelines from the Children's Cancer Group, Ablin AR (Ed), Johns Hopkins University Press. Baltimore 1997. p 23.
5. 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.
6. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1296
7. Lekshminarayanan A, Bhatt P, Linga VG et al. National trends in hospitalization for fever and neutropenia in children with cancer. 2007-2014. *J Pediatr* 2018; 202:231.
8. Lehrnbecher T, Foster C, Vázquez N et al. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr. Hematol Oncol* 1997;19:399
9. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and neutropenia. *Am J Med* 1982; 72:101.
10. Palazzi DL. The use of antimicrobial agents in children with fever during chemotherapy-induced neutropenia: the importance of risk stratification. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 887.
11. Mendoza Palomar N, García Moreno J, Alonso García L et al. Protocolo de tratamiento antiinfeccioso en la neutropenia febril del paciente oncohematológico. Vall d'Hebron. 2017
12. White L, Ybarra M. Neutropenic fever. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2017;31: 981-93
13. Hakin H, Flynn PM, Knapp KM et al. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 623.
14. Agyeman P, Aeby C, Hirt A, et al. Predicting bacteremia in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia: results of the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: e 114.
15. Lake JG, Weiner LM, Milstone AM et al. Pathogen Distribution and antimicrobial resistance among pediatric healthcare-associated infections reported to the National Healthcare safety network. 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018; 39:1
16. Kil-Seong B, Ae Shin J, Koo Kim S et al. Enterococcal bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with underlying malignancies and clinical impact of vancomycin resistance. *Infection*. 2019
17. Walsh TK, Pizzo PA. Nosocomial fungal infections: a classification for hospital-acquired fungal infections and mycoses arising from endogenous flora or reactivation. *Ann Rev Microbiol* 1988; 42: 517.
18. Pizzo PA, Walsh TJ. Fungal infections in the pediatric cancer patient. *Semin Oncol* 1990; 17:6.
19. Ramphal R, Grant RM, Dzolganovski B et al. Herpes simplex virus in febrile neutropenic children undergoing chemotherapy for cancer: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:700.

20. Fisher BT, Danziger-Isakov L, Sweet LR et al. A multicenter consortium to define the epidemiology and outcomes of inpatient respiratory viral infections in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018
21. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem -cell transplantation recipients: 2017 Uptodate. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2082
22. Doganis D, Asmar B, Yankelevich M, et al. How many sources should be cultured for the diagnosis of a blood stream infection in children with cancer? *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30:416
23. Adamkiwicz TV, Lorenzana A, Doyle J, Richardson S. Peripheral vs central blood cultures in patients admitted to a pediatric oncology ward. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 556.
24. Robinson JL. Sensitivity of a blood culture drawn through a single lumen of a multilumen, long-term, indwelling, central venous catheter in pediatric oncology patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24:72.
25. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:147
26. Torres JP, De la Maza V, Kors L et al. Respiratory viral infections and coinfections in children with cancer, fever and neutropenia: clinical outcome of infections caused by different respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:949.
27. Renoult E, Buteau C, Turgeon N, et al. Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer?. *Pediatr Blood cancer* 2004; 43:224
28. Korones DN. Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer? *Pediatr Blood Cancer* 2002,43:715
29. Franklin JA, Gaur AH, Shenep JL, et al. Utility of peripheral blood cultures in patients with cancer and suspected blood stream infections: a systematic review. *Support care cancer* 2012;20:3261
30. Bodey GP, Buckeley M, Sathe YS, Freireich EJ Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328.
31. Hakin H, Flynn PM, Srivastava DK, et al. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:53



## **5. HIPOTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **5.1 Hipótesis de trabajo:**

La utilización de un score de gravedad específico del paciente oncológico mejoraría la atención inicial de estos pacientes en situación de neutropenia febril.

### **5.2 Objetivo Principal:**

Realizar un score de gravedad del paciente oncológico que acude por síndrome febril en contexto de neutropenia.

### **5.3 Objetivos secundarios:**

- Describir la incidencia de esta patología y el resultado de las pruebas complementarias.
- Determinar un protocolo de tratamiento según el score de gravedad.
- Conocer los gérmenes aislados más frecuentemente en pacientes oncológicos.
- Conocer la rentabilidad diagnóstica de las pruebas complementarias realizadas durante la evolución del cuadro.
- Conocer la supervivencia de los pacientes oncológicos con neutropenia febril e infecciones graves que han sido valorados con el score de gravedad específico y compararlo con la supervivencia previa a su implantación.

## **6. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS**

Establecer un protocolo de actuación en urgencias para pacientes oncológicos que consultan por síndrome febril.

## **7. DISEÑO Y MÉTODO:**

### **MATERIAL Y MÉTODOS:**

#### **7.1. Centro de realización del estudio**

Servicio de Urgencias del Hospital Regional Universitario de Málaga (Hospital Materno-Infantil)

#### **7.2. Tipo de estudio, descripción de la muestra**

Se llevará a cabo un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, en pacientes oncológicos que consultan por síndrome febril en contexto de neutropenia en urgencias de un hospital de tercer nivel, durante el tiempo de 5 años naturales (1 enero 2020 – 31 diciembre 2024).

#### **7.3. Población de estudio, criterios de inclusión y exclusión**

- Población a estudio: Niños que consulten en el servicio de Urgencias de nuestro hospital por síndrome febril en pacientes oncológicos con neutropenia.
- Criterios de inclusión: Se incluirán en el estudio todos aquellos pacientes entre 0 y 14 años que acudan al servicio de Urgencias de nuestro hospital cuyo motivo de consulta sea “fiebre en paciente oncológico” o “neutropenia febril”, y que hayan firmado el consentimiento informado, tras entrega y explicación detallada del mismo (Anexo 1 y 2).
- Criterios de exclusión:
  - Pacientes mayores de 14 años
  - Ausencia del consentimiento informado firmado por parte del paciente (>12 años) o familiares/tutores del mismo.

#### **7.4. Método de muestreo**

Muestreo de casos consecutivos.

### **7.5. Desarrollo del estudio**

Se registrarán todos los pacientes que acudan a Urgencias con el motivo de consulta “fiebre en paciente oncológico” o “neutropenia febril”. Se recogerán en una tabla una serie de variables demográficas, clínicas, exploratorias, sobre las pruebas complementarias solicitadas y sus resultados.

Se recogerá también si el paciente ingresa o es tratado ambulatoriamente y la antibioterapia prescrita.

Una vez concluido el tiempo de estudio (2020-2024, ambos inclusive), se analizarán los datos y se compararán las distintas variables de las distintas patologías (según el diagnóstico final).

### **7.6. Método de recogida de datos**

Se recogerán en una hoja de datos (ver anexo 3) disponible en Urgencias, las variables demográficas, la clínica que presenta y la exploración llevada a cabo por el primer médico que atienda al paciente. Para evitar posibles sesgos de selección, esta parte de la tabla se realizará previamente a conocer el diagnóstico final.

En la misma tabla se recogerá también los resultados de las pruebas complementarias, si es que éstas se han realizado, utilizando para ello el informe realizado por el radiólogo o el resultado de la analítica o cultivo.

Por último, se recogerá el tratamiento realizado y el diagnóstico final. En caso de haber algún paciente que reconsulte en el plazo de 1 semana, se tendrá en cuenta el diagnóstico final.

### **7.7. Variables (anexo 3)**

Se recogerán en una hoja de datos (ver anexo 3) y posteriormente se trasladarán a una base de datos para su posterior análisis.

Se recogerán variables:

- Epidemiológicas de cada paciente (edad, sexo, grado de neutropenia, quimioterapia reciente, patología de base, portador de catéter, manipulación previa del catéter)
- Clínicos (motivo de consulta, horas de evolución de la fiebre y de otros síntomas-dificultad respiratoria, tos, cefalea, vómitos, diarrea, síndrome miccional, dolor abdominal, exantemas...)

- De la exploración sistemática por órganos y aparatos
- De pruebas complementarias (hemograma, bioquímica, frotis faríngeo, urocultivo, sistemático de orina, hemocultivo central/periférico, virus respiratorios, serología, pruebas de imagen)
- Correlación entre neutropenia grave y valores de PCR/PCT
- Antibioterapia empírica: cefepime, ceftazidima, piperacilina-tazobactam, meropenem, imipenem
- Ingreso o tratamiento ambulatorio
- Pruebas complementarias durante el ingreso: hemograma, PCR, PCT, nuevos hemocultivos...
- Tiempo de ingreso
- Precisa UCI durante su ingreso
- Mortalidad
- Diagnóstico final (bacteriemia oculta, sepsis de origen viral, fúngico o bacteriano, neumonía, infección relacionada con el catéter...)

### **7.8 Análisis de datos:**

Se introducirán los datos en el programa SPSS para análisis estadístico.

Las variables cualitativas se expresarán como porcentajes; las variables cuantitativas con distribución normal como media y desviación estándar ( $\mu \pm DE$ ); y las variables cuantitativas con distribución diferente a la normalidad como mediana y rango intercuartílico ( $Me \pm RIC$ ).

Se realizará un análisis estadístico descriptivo de las variables del estudio.

Se realizará un análisis comparativo entre el grupo de neutropenia grave y valores de PCR/PCT, considerando diferencias significativas una  $p \leq 0.05$ .

## 8. LIMITACIONES:

- Las propias limitaciones de un estudio observacional descriptivo
- Estudio unicéntrico, que puede obligar a prolongar el estudio para lograr el tamaño muestral necesario.
- Posible mayor gravedad de los casos por tratarse de un hospital de tercer nivel, por lo que podemos sobreestimar la frecuencia de neutropenia febril.
- Subjetividad de los síntomas expresados por el niño o familiares
- Subjetividad del médico al realizar la exploración clínica, que varía dependiendo de la experiencia del mismo

## 9. PLAN DE TRABAJO Y CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

(Anexo 4)

- **Reunión inicial:** Se explicará el proyecto de investigación a todo el personal de Pediatría que trabaje (de forma continuada o eventual en guardias) en Urgencias.
- **Fase de reclutamiento y recogida de datos:** por parte del equipo médico de Urgencias. Cada día se designará un responsable de recogida de datos, que se encargará del reclutamiento de pacientes que cumplan los requisitos para participar en el proyecto, recogiendo así mismo el consentimiento informado. El tiempo de recogida de variables será desde el 1 de enero de 2020 hasta el 31 diciembre de 2024
- **Introducción de datos en programa SPSS:** por parte del investigador principal. Este trabajo se realizará durante 30 días.

- **Análisis de los datos recogidos:** por parte del estadístico del hospital, quien, durante un periodo de 2 meses, analizará los datos aplicando el estudio estadístico indicado.
- **Redacción del trabajo de investigación:** por parte del investigador principal, durante un tiempo de 2 meses.
- **Divulgación de resultados:** Tras obtener los resultados, se difundirán en forma de comunicación a congresos y publicación en revistas científicas.

## **10. MEDIOS DISPONIBLES:**

### **Recursos humanos:**

Equipo de urgencias pediátricas del Hospital Materno-Infantil de Málaga. Cada día se asignará a un responsable que se encargará de la inclusión en el estudio de aquellos pacientes que reúnan los requisitos para formar parte del mismo.

### **Material inventariable:**

Equipo informático (ordenador portátil, software (SPSS)).

### **Material fungible:**

Extracción de analíticas, laboratorio de análisis clínico y microbiología.

### **Formación y difusión de resultados:**

Formación en congresos, cursos de formación sobre el tema; revistas científicas; foros de expertos. Difusión de resultados mediante publicaciones en congresos, revistas, ponencias, etc.

## 11. PRESUPUESTO:

CONCEPTO	PRESUPUESTO
<b>Bienes y servicios:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Equipo informático (ordenador + impresora)</li><li>● Programa SPSS</li><li>● Material de oficina</li></ul>	1200 euros 4000 euros 300 euros
<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Equipo investigador (médicos FEAs y residentes de Pediatría del servicio de Urgencias)</li><li>● Estadístico</li></ul>	El estudio será realizado por dicho personal de forma desinteresada 500 euros
<b>Formación y difusión de resultados:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Inscripciones a congresos</li><li>● Inscripción a revistas científicas</li></ul>	3000 euros 2000 euros
<b>TOTAL:</b>	<b>11000 euros</b>

## 12. EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR:

La investigadora principal (M<sup>a</sup> Carmen López Castillo) es Licenciada en Medicina por la Universidad de Granada. Actualmente es Facultativo especialista de Área Pediatría-Neonatología en el Hospital Materno-Infantil de Málaga (hospital de tercer nivel). Así mismo, actualmente se encuentra cursando un Máster en Urgencias y Emergencias en Pediatría, por la Universidad Internacional de Andalucía (UNIA).

El equipo de Urgencias del Hospital Materno-Infantil de Málaga, así como los oncólogos pediátricos de dicho hospital, tienen amplia experiencia en el tema que ocupa este proyecto, habiendo participado en foros de debate e impartido sesiones en congresos como la SEUP.

### **13. ASPECTOS ÉTICOS:**

Se solicitará la aprobación del comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Regional Universitario de Málaga antes de iniciar el estudio.

Durante la realización del estudio se conservarán los principios recogidos en la Declaración de Helsinki.

La protección de datos del paciente queda asegurada según la ley orgánica 5/1992 de 29 de octubre, de regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal (BOE 1992 nº 262).

Los datos recogidos para realización del estudio se obtendrán de las historias clínicas, anamnesis, exploración y pruebas complementarias realizadas en el servicio de Urgencias del Hospital Regional Universitario de Málaga. Estos datos se recogerán y se introducirán en la base de datos asociados a un código y no al nombre del paciente, con el objetivo de salvaguardar su derecho a la confidencialidad.



**14. ANEXOS:**

**ANEXO 1:**

**DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INCLUSIÓN EN ESTUDIO  
PROSPECTIVO DESCRIPTIVO DE NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTE  
ONCOLOGICO:**

D/Dña. .... con DNI nº... ..... como padre/madre/tutor de  
..... manifiesta que ha sido informado/a por el/la Dr./Dra.  
....., con CNP ..... sobre el estudio que se llevará a cabo de forma  
prospectiva y descriptiva en el Hospital Regional Universitario de Málaga sobre neutropenia  
febril en pacientes oncológicos.

El abajo firmante (padre/madre/tutor legal), cuyos datos figuran arriba, da su consentimiento  
para la inclusión de datos personales, epidemiológicos, clínicos y de pruebas  
complementarias en dicho estudio, que se llevará a cabo entre el 1 de enero de 2020 y el 31  
de diciembre de 2024.

En cualquier momento del estudio podrá revocar este consentimiento, sin derivarse ninguna  
consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida.

El paciente y/o su representante legal

Facultativo

En Málaga, a

**ANEXO 2:**

**DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MAYORES DE 12 AÑOS PARA INCLUSIÓN EN ESTUDIO PROSPECTIVO DESCRIPTIVO SOBRE NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTE ONCOLÓGICO:**

D/Dña. .... con DNI nº... ..... como paciente manifiesta que ha sido informado/a por el/la Dr./Dra....., con CNP.....sobre el estudio que se llevará a cabo de forma prospectiva y descriptiva en el Hospital Regional Universitario de Málaga sobre neutropenia febril en pacientes oncológicos.

El abajo firmante (padre/madre/tutor legal), cuyos datos figuran arriba, da su consentimiento para la inclusión de datos personales, epidemiológicos, clínicos y de pruebas complementarias en dicho estudio, que se llevará a cabo entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2024.

En cualquier momento del estudio podrá revocar este consentimiento, sin derivarse ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida.

El paciente y/o su representante legal

Facultativo

En Málaga,

**ANEXO 3: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

Datos identificativos (pegatina)		
<b>Fecha de visita</b>		
<b>Paciente</b>		Edad: ..... Fecha de nacimiento: ..... Raza : Blanca <input type="checkbox"/> Otra <input type="checkbox"/>
<b>Antropometría</b>		Peso Talla
<b>Antecedentes</b>	Patología de base	<input type="checkbox"/>
	Portador de catéter	Si No
	Manipulación catéter	Si No
	Quimioterapia	Si <input type="checkbox"/> No
	Grado neutropenia	Cifra:
<b>Anamnesis</b>	Horas de clínica	..... (nº horas)
	Fiebre y grado	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Tos o mocos	Si <input type="checkbox"/> No
	Lesiones orales	Si <input type="checkbox"/> No
	Náuseas o vómitos	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Dolor abdominal	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Diarrea	Si No
	Cefalea	Si No <input type="checkbox"/>
	Síntomas miccionales	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Exantemas	Si <input type="checkbox"/> No
	Otros	
<b>Exploración</b>	Conjuntivitis	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Aftas orales, queilitis, mucositis	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Soplos	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Crepitantes, roncus, sibilantes, hipoventilación	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

	Masas abdominales	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Exantemas	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
<b>Pruebas complementaria</b>	Hemograma	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Neutropenia	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Grado neutropenia	Cifra <input type="checkbox"/>
	Anemia	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Trombopenia	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
	PCR y cifra	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	PCT y cifra	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Uroanálisis	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Alterado	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Hemocultivo central/periférico	SI NO Central periférico
	Frotis faríngeo	Si <input type="checkbox"/> No
	Virus respiratorios	Si <input type="checkbox"/> No
	Serología	Si <input type="checkbox"/> No
	Radiografía de tórax	Si <input type="checkbox"/> No
	Otra pruebas imagen	
<b>Ingreso</b>	Ingreso	Si <input type="checkbox"/> No
<b>Tratamiento</b>	Especificar	
<b>Evolución</b>	Hemocultivo	Positivo Negativo Germen:
	Hemograma de control	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	PCR control	Horas: Cifra
	PCT control	Horas: Cifra
	Resultado serología	
	Resultado virus respiratorios	

	Resultado frotis faríngeo	
	Precisa UCI	Si No
<b>Diagnóstico final</b>	Diagnóstico final	-Infección relacionada con catéter -Mucositis -Infección tracto urinario -Bacteriemia oculta -Neutropenia febril sin foco -Neumonía -Otros (especificar):
<b>Muerte</b>	Muerte por el episodio	Si No

**ANEXO 4: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:**

