



**CHMH**  
CENTENARIO HOSPITAL  
MIGUEL HIDALGO

**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**DESCRIPCIÓN DE COSTOS DE LAS PRUEBAS DE  
LABORATORIO UTILIZADAS EN LA EVALUACIÓN DE  
LOS EVENTOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN EL  
PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO DEL  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**TESIS**

**PRESENTADA POR**

**Carolina Díaz Villalpando**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA**

**ASESOR (ES)**

**Dr. Jorge Alberto Ruiz Morales  
Dra. Jociela Sánchez Domínguez**

**Aguascalientes, Ags., 18 de enero de 2019**



**CHMH**

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO**  
**JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**  
**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

Fecha: 18 de Enero 2019

**P R E S E N T E**

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente CAROLINA DÍAZ VILLALPANDO, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**"DESCRIPCIÓN DE COSTOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO UTILIZADAS  
EN LA EVALUACIÓN DE LOS EVENTOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN EL  
PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL  
HIDALGO"**

Me permito informarle que una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**

**DR. JORGE ALBERTO RUIZ MORALES**  
**ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO**

c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación, CHMH.  
c.c.p. Médico residente.  
c.c.p. Archivo



**CHMH**

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

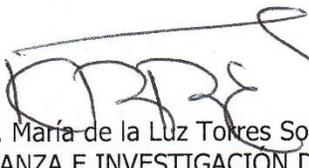
**CARTA DE ACEPTACIÓN**

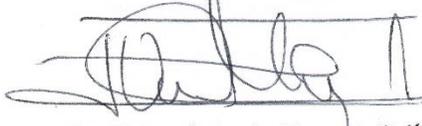
**DESCRIPCIÓN DE COSTOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO UTILIZADAS EN LA EVALUACIÓN DE LOS EVENTOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

TESIS DE POSGRADO QUE SE REALIZA PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA PRESENTADA POR

  
Dra. Carolina Díaz Villalpando



  
Dra. María de la Luz Torres Soto  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

  
Dr. Victor Antonio Monroy Colín  
PROFESOR TITULAR DEL POSGRADO  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

  
Dr. Jorge Alberto Ruiz Morales  
ONCÓLOGO PEDIATRA. MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA  
ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO



**CHMH**

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO



CRBE

Dra. María de la Luz Torres Soto  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Dr. Victor Antonio Menroy Colín  
PROFESOR TITULAR DEL POSGRADO  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Dr. Jorge Alberto Ruiz Morales  
ONCÓLOGO PEDIATRA. MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA  
ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO



UNIVERSIDAD AUTONOMA  
DE AGUASCALIENTES

CAROLINA DÍAZ VILLALPANDO  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA  
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

**“DESCRIPCIÓN DE COSTOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO UTILIZADAS EN LA EVALUACIÓN DE LOS EVENTOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:  
**Especialista en Pediatría**

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**  
**“SE LUMEN PROFERRE”**  
Aguascalientes, Ags., a 23 de Enero de 2019.

**DR. JORGE PRIETO MACÍAS**  
**DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

c.c.p. M. en C. E. A. Imelda Jiménez García / Jefa de Departamento de Control Escolar  
c.c.p. Archivo



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar gracias a Dios que me permitió concluir este proceso a pesar de las dificultades, que me llenó de compañía y amor en múltiples compañeros de trabajo y pacientes. En segundo lugar a mis padres, su inversión ha dado frutos; gracias por siempre estar conmigo, apoyándome, alentándome y en múltiples ocasiones sosteniéndome, por ser mi inspiración y mi fortaleza; mi admiración completa hoy y siempre, gracias por brindarme lo mejor: educación y valores.

Gracias a mis compañeros de generación por su amistad, cariño y apoyo siempre, por su compañía en cada proceso de nuestra formación.

No puedo dejar de lado a mis profesores, a todos los médicos adscritos que compartieron su experiencia y sus conocimientos; y por preocuparse por nuestra formación y nuestra persona. En especial a mis asesores el Dr. Jorge Alberto Ruiz Morales y la Dra. Jociela Domínguez Sánchez por su apoyo en la realización de este trabajo, la orientación, las facilidades y su paciencia.

A todos los pacientes de los cuales aprendí más que de los libros, por su enorme cariño y sus atenciones.

A la institución que dejamos atrás como el Centenario Hospital Miguel Hidalgo “viejo” y al nuevo también por ser nuestro hogar y testigo del aprendizaje, horas de desvelos, buenas y malas experiencias, tristezas y alegrías.

Y a nuestra casa de estudios, la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

## DEDICATORIA

Dedicatoria especial a mi hijo, quien ha soportado mi ausencia casi diaria durante todo este tiempo y en numerosas fechas especiales, entre muchas otras cosas. Confío en que la inversión realizada me dará más de las ganancias esperadas y deseo que seas el hijo más orgulloso de su mamá. Te amo André Gael.



ÍNDICE GENERAL

Índice general	i
Índice de tablas	ii
Índice de gráficas	ii
Acrónimos	iv
Resumen	vi
Abstract	vii
Introducción	1
Marco teórico	1
Justificación	21
Planteamiento del problema	21
Pregunta de investigación	22
Objetivo general	22
Objetivo secundario	22
Material y métodos	22
Tipo de estudio	22
Definición del universo	22
Variables	22
Análisis estadístico	23
Resultados	24
Discusión	41
Conclusiones	43
Referencias bibliográficas	44
Anexos	47

**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Tipos de desenlace observado en los eventos de FN _____	<b>28</b>
Tabla 2. Total de tomas de las pruebas de laboratorio en el grupo de mejoría clínica sin cambio de antibiótico _____	<b>31</b>
Tabla 3. Costo de las pruebas de laboratorio que se utilizan en el abordaje del paciente con FN. Se muestra el costo por evento _____	<b>31</b>
Tabla 4. Distribución de los eventos según los motivos por las que se realiza el cambio de antibiótico _____	<b>33</b>
Tabla 5. Total de tomas de las pruebas de laboratorio en el grupo de cambio de antibiótico. _____	<b>35</b>
Tabla 6. Indicación de agregar otro antibiótico, foco de infección y manejo antibiótico empleado con el número de eventos para cada caso _____	<b>37</b>
Tabla 7. Total de tomas de las pruebas de laboratorio en el grupo donde se agrega antibiótico _____	<b>39</b>

**ÍNDICE DE GRÁFICAS**

Algoritmo 1. Exploración etiológica en niños con FN e infiltrado pulmonar _____	<b>7</b>
Algoritmo 2. Terapia antimicrobiana empírica inicial según estratificación de riesgo de los episodios de FN _____	<b>11</b>
Algoritmo 3. Terapia antimicrobiana empírica inicial según estratificación de riesgo y factores de bajo y alto riesgo de los episodios de FN en el CHMH _____	<b>14</b>
Gráfica 1. Distribución por género de los eventos de FN _____	<b>24</b>
Gráfica 2. Distribución por tipo de cáncer de los 69 eventos de fiebre y neutropenia _____	<b>25</b>
Algoritmo 4. Decisión del uso de antibiótico en FN en el CHMH basado en escenarios clínicos para alto riesgo _____	<b>26</b>
Gráfica 3. Distribución de la forma de presentación clínica al ingreso de los eventos de FN _____	<b>26</b>
Gráfica 4. Distribución porcentual de la forma de presentación clínica de los eventos de FN _____	<b>27</b>
Gráfica 5. Distribución porcentual del tipo de desenlace de los eventos de FN _____	<b>28</b>

Gráfica 6. Distribución de medias para RAN en tomas seriadas en el grupo de mejoría clínica sin cambio de antibiótico_____	29
Gráfica 7. Distribución de medias para PCT en tomas seriadas en el grupo de mejoría clínica sin cambio de antibiótico_____	30
Gráfica 8. Distribución de medias para PCR en tomas seriadas en el grupo de mejoría clínica sin cambio de antibiótico_____	30
Gráfica 9. Costo por cantidad de tomas de BHC y reactantes y costo total de 105 tomas en el grupo de mejoría clínica sin cambio de antibiótico_____	32
Gráfica 10. Distribución de medias para RAN en tomas seriadas en el grupo de cambio de antibiótico_____	34
Gráfica 11. Distribución de medias para PCT en tomas seriadas en el grupo de cambio de antibiótico_____	34
Gráfica 12. Distribución de medias para PCR en tomas seriadas en el grupo de cambio de antibiótico_____	35
Gráfica 13. Costo por cantidad de tomas de BHC y reactantes y costo total de 94 tomas en el grupo de cambio de antibiótico_____	36
Gráfica 14. Distribución de medias para RAN en tomas seriadas en el grupo donde se agrega antibiótico_____	37
Gráfica 15. Distribución de medias para PCT en tomas seriadas en el grupo donde se agrega antibiótico_____	38
Gráfica 16. Distribución de medias para PCR en tomas seriadas en el grupo donde se agrega antibiótico_____	38
Gráfica 17. Costo por cantidad de tomas de BHC y reactantes y costo total en el grupo donde se agrega antibiótico_____	39
Gráfica 18. Costo por grupo según el desenlace y toma de muestras y costo total de los 69 eventos de FN_____	40

## ACRÓNIMOS

LLA: Leucemia linfoblástica aguda  
INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía  
FN: fiebre y neutropenia  
PCR: proteína C-Reactiva  
PCT: procalcitonina  
IL-8: interleucina 8  
VSG: velocidad de sedimentación globular  
SNC: Sistema Nervioso Central  
RAN: recuento absoluto de neutrófilos  
RAM: recuento absoluto de monocitos  
IDSA: Infectious Diseases Society of America  
ASCO: American Society of Clinical Oncology  
SLIPE: Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica  
CVC: catéter venoso central  
VHS: Virus Herpes Simple  
CMV: Citomegalovirus  
BHC: Citometría hemática completa  
PFR: pruebas de función renal  
ES: electrolitos séricos  
PFH: pruebas de función hepática  
EGO: examen general de orina  
LCR: líquido cefalorraquídeo  
ADN: ácido desoxirribonucleico  
RCP: reacción en cadena de polimerasa  
Céls: células  
TAC: Tomografía axial computarizada  
RM: Resonancia magnética  
LBA: Lavado bronco alveolar  
BPA: Biopsia pulmonar abierta  
ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay. Técnica de inmunoensayo  
ADV: adenovirus

VHA: Virus hepatitis A

VHC: Virus hepatitis C

TCMH: Trasplante de células madre hematopoyéticas

IBI: Infección bacteriana invasora

EFI: Enfermedad fúngica invasora

LMA: Leucemia mieloblástica aguda

GM: galactomanano

CHMH: Centenario Hospital Miguel Hidalgo

UTI: unidad de terapia intensiva

TMP/SMX: trimetoprima/sulfametoxazol

CBC: complete blood count

CRP: C-reactive protein

ESR: erythrocyte sedimentation rate



## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La FN es la complicación más frecuente y peligrosa en pacientes oncológicos pediátricos en quimioterapia. En la evaluación de los eventos de FN, además de la historia clínica y exploración física, se utilizan pruebas de laboratorio: BHC, PCR, PCT, IL-8, VSG que no han demostrado su utilidad en estudios clínicos y representa en muchas ocasiones un gasto innecesario. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio de cohorte retrospectivo, observacional. Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 14 para el análisis de datos, se realizó un análisis descriptivo y de frecuencias. **RESULTADOS:** Se describen los costos de un total de 69 eventos. Calculando costo de BHC, PCT y PCR por evento y el total para cada grupo (mejoría clínica sin cambio de antibiótico, cambio de antibiótico y se agrega antibiótico). Costo por evento: 561 pesos mexicanos. Se observó que siguiendo el algoritmo, se otorga terapia empírica inicial con éxito en el 53.6%, en un 34.7% se cambió antibiótico y se agregó antibiótico en un 11.5%. Los cambios de antibiótico y el agregar otro antibiótico fue por la evolución clínica (fiebre persistente, aislamiento en cultivos y elevación de procalcitonina aislada); o bien donde se agrega antibiótico por la identificación de foco infeccioso. **CONCLUSIÓN:** La decisión de la terapia empírica inicial es por clínica guiándonos por escenarios clínicos según el algoritmo de manejo con las distintas rutas en base a la evolución clínica. Siendo necesario revalorar la toma de pruebas de laboratorio, realizarlas en casos seleccionados y no de manera rutinaria.

**PALABRAS CLAVE:** Fiebre, neutropenia, procalcitonina, proteína C- reactiva, costos

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** FN is the most frequent and dangerous complication in pediatric cancer patients in chemotherapy. In the evaluation of FN events, in addition to the clinical history and physical examination, laboratory tests are used: BHC, PCR, PCT, IL-8, VSG that have not proven their usefulness in clinical studies and represent many times a unnecessary expense **MATERIAL AND METHODS:** Retrospective, observational cohort study. The statistical package STATA version 14 was used for the data analysis, a descriptive and frequency analysis was carried out. **RESULTS:** The costs of a total of 69 events are described. Calculating cost of BHC, PCT and PCR per event and the total for each group (clinical improvement without change of antibiotic, change of antibiotic and antibiotic is added). Cost per event: 561 Mexican pesos. It was observed that following the algorithm, initial empirical therapy was given successfully in 53.6%, in 34.7% antibiotic was changed and antibiotic was added in 11.5%. The antibiotic changes and the addition of another antibiotic was due to the clinical evolution (persistent fever, isolation in cultures and elevation of isolated procalcitonin); or where antibiotic is added by the identification of infectious focus. **CONCLUSION:** The decision of the initial empirical therapy is by clinic guiding us by clinical scenarios according to the management algorithm with the different routes based on clinical evolution. It is necessary to reassess the taking of laboratory tests, perform them in selected cases and not routinely.

**KEY WORDS:** Fever, neutropenia, procalcitonin, C-reactive protein, cost

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años la supervivencia libre de evento y global en los pacientes pediátricos con cáncer ha mejorado en forma importante, siendo hasta del 92% en el caso de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). Pese a un incremento en la supervivencia del paciente oncológico pediátrico, la morbimortalidad asociada a efectos secundarios de la quimioterapia continúa siendo importante, siendo la fiebre y neutropenia la complicación más frecuente y peligrosa.

En México, como muestran Estadísticas de mortalidad 2015 del INEGI, la distribución porcentual de las defunciones en la etapa escolar de 5 a 14 años, ubica a la leucemia la como la principal causa de muerte.

En la evaluación de los eventos de fiebre y neutropenia (FN), además de la historia clínica y exploración física, se utilizan varias pruebas clínicas; dentro de estas se encuentran la citometría hemática completa (BHC), proteína C Reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), interleucina 8 (IL-8), velocidad de sedimentación globular (VSG). No todas las pruebas han demostrado su utilidad en estudios clínicos y el realizarlas todas representa un gasto innecesario. En el presente estudio se realiza una evaluación económica parcial mediante la descripción de costos de las pruebas de laboratorio utilizadas en la evaluación de los pacientes con fiebre y neutropenia.

## MARCO TEÓRICO

Hablando de cáncer infantil se ha estimado la incidencia de 5 a 6,000 casos nuevos por año. En los últimos años la supervivencia libre de evento y global en los pacientes pediátricos con cáncer ha mejorado en forma importante, siendo hasta del 92 % en el caso de la LLA. Pese a un incremento en la supervivencia del paciente oncológico pediátrico, la morbimortalidad asociada a efectos secundarios de la quimioterapia continúa siendo importante, la mielosupresión representa una toxicidad sistémica mayor, siendo la FN la complicación más frecuente y peligrosa; pues constituye una urgencia oncológica, además de un aumento importante de los costos derivados de hospitalizaciones, uso de exámenes de laboratorio con fines diagnósticos, e indicación de antimicrobianos.<sup>1</sup>

En México, como muestran Estadísticas de mortalidad 2015 del INEGI, la distribución porcentual de las defunciones en la etapa escolar de 5 a 14 años, ubica a la leucemia como la primera y segunda causa, en el sexo femenino y masculino respectivamente (10.6% y 9.2%). El promedio anual de

muerres por cáncer infantil es de 2,150 defunciones según el reporte del Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia en el 2015.

El Registro de Cáncer en niños y adolescentes de Abril 2015 reporta que la distribución de los tipos de cáncer más frecuentes ubican a la leucemia en el primer lugar con un 50.8%, linfoma con un 12.7%, Sistema Nervioso Central (SNC) 9%, Germinal 6.2%, sarcomas de tejidos blandos 4.9%, óseos 4.7%, renales 3.7%, neuroblastoma 2%, hepático 1.6%, carcinoma y melanoma 1% y otros 0.5%.

A partir de la segunda mitad del siglo XX, los avances en el manejo de cáncer de órganos hematopoyéticos ha mejorado de forma considerable el pronóstico de curación sobre todo para LLA. M Esparza-Aguilar, et al publicaron en el 2015 en un artículo titulado "Outcome disparities in 11,410 mexican children with cancer: fundamental knowledge to direct public health policy", que del 2006 al 2015 se observó una sobrevida a 5 años del 51.8%, las causas de muerte por grupo de enfermedad ubican a las infecciones en el segundo lugar con un 13%.

Se estima que en un periodo de dos años de tratamiento quimioterápico de un paciente con LLA, en promedio, presenta alrededor de seis episodios de FN produciendo una significativa morbimortalidad. Por tanto, el abordaje que oriente a un diagnóstico, el inicio de un tratamiento y las medidas de prevención de las infecciones constituyen un verdadero desafío, aunado a los costos que derivan de las intervenciones realizadas.<sup>2</sup>

Podemos definir la **NEUTROPENIA** como el recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $<500$  céls/mm<sup>3</sup> o  $<1,000$  céls/mm<sup>3</sup> cuando se predice una caída a una cifra  $<500$  céls/mm<sup>3</sup> en las 24 o 48 horas siguientes.<sup>2</sup>

Las guías de IDSA (Infectious Diseases Society of America) y la ASCO (American Society of Clinical Oncology) del 2018, definen Neutropenia severa cuando RAN es  $<500$  céls/mm<sup>3</sup>, y neutropenia profunda  $<100$  céls/mm<sup>3</sup>.<sup>2,3</sup>

La definición de **FIEBRE** como temperatura axilar  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ , oral  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  o dos determinaciones de  $38^{\circ}\text{C}$  con una diferencia de una hora entre ambas mediciones.<sup>2</sup>

La fiebre es un signo común en pacientes con cáncer, 60-70% de los casos tiene origen infeccioso. Otras causas de fiebre a considerar son la actividad tumoral, efectos adversos de ciertos fármacos, reacción transfusional o crisis adrenal. En un periodo de neutropenia el riesgo de infección grave es mayor. La sintomatología o signos de infección en estos pacientes es poca, pues la reacción inflamatoria es escasa o está ausente y el paciente no focaliza adecuadamente las infecciones; la

fiebre suele ser el único síntoma en la mayoría de las ocasiones y por sí sola, signo de alarma de infección.<sup>2</sup>

Hay aspectos del huésped y del entorno que difieren entre adultos y niños; el tipo de neoplasia, tratamiento terapéutico, diferencias significativas en la inmunidad, la capacidad de reconstitución inmune después de la quimioterapia y las comorbilidades; los niños reciben un tratamiento más intensivo, por tanto, son más propensos a producir FN. De ahí la importancia de la realización de lineamientos para el manejo de esta complicación en la edad pediátrica.<sup>4</sup>

Se han validado seis esquemas de estratificación de bajo riesgo en diferentes poblaciones pediátricas en Estados Unidos de América, Reino Unido, Brasil, Sudamérica y 2 en Europa; sin embargo; no es posible realizar una recomendación de aplicación de una de ellas, pues ninguna es claramente más efectiva o confiable que las otras, se requiere de su validación, tomando en cuenta el área geográfica y temporal, en su mayoría se toma como factores de alto riesgo el tipo de neoplasia, características clínicas del evento de FN y en cuanto a pruebas de laboratorio sólo los parámetros derivados de una citometría hemática completa como recuento absoluto de monocitos, recuento absoluto de neutrófilos, hemoglobina y recuento de plaquetas, sólo en dos de ellos incluyen los niveles de PCR: el realizado por Santolaya et al en el 2005 y Amman et al en el 2003; ninguno de estos esquemas hace mención sobre la determinación de PCT. (Anexo 1)<sup>5-7</sup>

Lineamientos desarrollados por Santolaya et al en 2005,<sup>1</sup> tomándose como base para la realización del Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) en el 2011,<sup>2</sup> ha demostrado alta efectividad y que ha sido modificada según estudios microbiológicos locales y utilizada en nuestro hospital como guía para abordaje y manejo de los episodios de FN.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Los pacientes con FN son susceptibles a infecciones bacterianas, fúngicas y virales. La infección bacteriana es la más frecuente y grave. Se estima que un 15-25% de los niños con FN presentarán bacteriemia y un porcentaje similar infecciones bacterianas localizadas.<sup>2</sup>

En las últimas dos décadas se ha observado un cambio en la epidemiología en pacientes con FN, se atribuyen a factores como nuevos tratamientos quimioterápicos, mayor intensidad y duración de la neutropenia, presión de selección creada por el uso de profilaxis antimicrobiana, uso mayor de

catéteres venosos centrales (CVC), mayor número de procedimientos invasores y mayor tiempo de internación.<sup>2</sup>

La mayoría de las infecciones son causadas por especies de la microbiota endógena, patógenos adquiridos en el medio hospitalario, transmitidos por aire o alimentos.<sup>1</sup>

La prevalencia de los patógenos varía entre los países, incluso entre centros hospitalarios; por lo que se recomienda realizar vigilancia epidemiológica de agentes infecciosos y patrones de susceptibilidad a antimicrobianos en forma constante.<sup>2</sup>

En cuanto a infecciones bacterianas en los últimos años se observó un aumento en infecciones causadas por bacterias grampositivas, con una frecuencia entre 45 y 70%, destacando *S. coagulasa negativa* y *S. aureus*. También se visualizó un incremento en las infecciones polimicrobianas (bacteriemias).

Las causadas por bacilos gramnegativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y emergencia de patógenos habituales pero con cambios en sus patrones de susceptibilidad a antimicrobianos como *Enterococcus spp* resistentes a vancomicina, *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina y/o cefalosporinas de tercera generación. *S. viridans* con resistencia a  $\beta$ -lactámicos y bacilos gramnegativos productores de  $\beta$  lactamasas de espectro extendido.<sup>1,2</sup>

Infecciones fúngicas de presentación secundaria y sólo el 5% como infecciones iniciales principalmente *Candida spp*; hasta un 80-90%<sup>1</sup>, seguida por *Aspergillus* y en los últimos años *Zygomycetes* (resistencia a antifúngicos habituales). *Pneumocystis jiroveci* poco frecuente, hasta un 45% en LLA.

Infecciones virales causadas por virus herpes simple (VHS), reactivaciones de infección por citomegalovirus (CMV), virus respiratorios con patrón estacional y<sup>1,2,10</sup> por último infecciones por anaerobios como *Bacteroides fragilis*.

## DIAGNÓSTICO

Al ingreso se debe realizar la evaluación clínica completa y se considera clave para realizar una categorización de riesgo, detectar posibles focos de infección y orientar hacia la etiología del episodio.

En el interrogatorio de ingreso se debe de tomar en cuenta aspectos como: tipo de enfermedad de base y quimioterapia recibida, predicción del tiempo de neutropenia con involucro del oncólogo

pediatra tratante, infecciones padecidas antes de la consulta y/o hospitalizaciones previas, antecedentes epidemiológicos de enfermedades transmisibles, profilaxis o tratamientos antimicrobianos recibidos. Aunado al interrogatorio, de relevancia inicial la medición de la temperatura corporal, toma correcta de signos vitales y debe realizarse una exhaustiva, minuciosa, detallada y repetida exploración física.<sup>1,2</sup>

Aproximadamente el 50% de los pacientes presentará foco clínico de infección, por lo que debe enfatizarse en el examen físico repetido y enfocarse en el aparato respiratorio (incluyendo senos paranasales), faringe, abdomen, zona de inserción de CVC, piel y sus anexos, tejidos blandos, periné y genitales externos, región perivaginal en el sexo femenino y todas las áreas donde haya habido disrupción de la barrera cutánea y mucosa. La fiebre sin foco es la forma clínica más frecuente.

Es frecuente como hallazgo la presencia de **mucositis oral** que se clasifica en grados:

- Grado 1 o incipiente: Mucosa oral enrojecida, brillante y con posibles áreas blanquecinas, encías aumentadas de volumen, lengua saburral, roja, seca y edematosa. Con ardor espontáneo y continuo.
- Grado 2 o moderado. Al grado 1, se agregan úlceras localizadas. Comer es difícil, por lo que el paciente se resiste por la presencia de dolor.
- Grado 3 o grave. Intenso eritema y ulceraciones o áreas blanquecinas. Comer y beber, e incluso deglutir saliva ocasiona gran dolor e incapacita al paciente.<sup>1,2</sup>

## LABORATORIO Y GABINETE

La realización de exámenes de laboratorio está orientada a tres propósitos: evaluar su estado general, detectar foco infeccioso y su etiología probable y medir parámetros útiles en la predicción de riesgo.

Se recomienda realizar:

- Citometría hemática completa, con recuento plaquetario (BHC)
- Pruebas de función renal (PFR) y electrolitos séricos (ES)
- Pruebas de función hepática (PFH)
- Proteína C reactiva cuantitativa (PCR)
- Radiografía de tórax
- Examen general de orina (EGO)

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Hemocultivos periféricos (2 espaciados 20-30 min y de distintos sitios de punción) y hemocultivo central si el paciente posee CVC (de cada lumen)
  - Urocultivo

La precisión del agente etiológico en general es escasa, alcanzando aproximadamente el 20% en infecciones bacterianas y 10% en infecciones fúngicas.

Si se evidencia sintomatología específica o en la exploración física algún foco etiológico probable se orientará a la toma de estudios específicos para demostrarlo.

Por ejemplo:

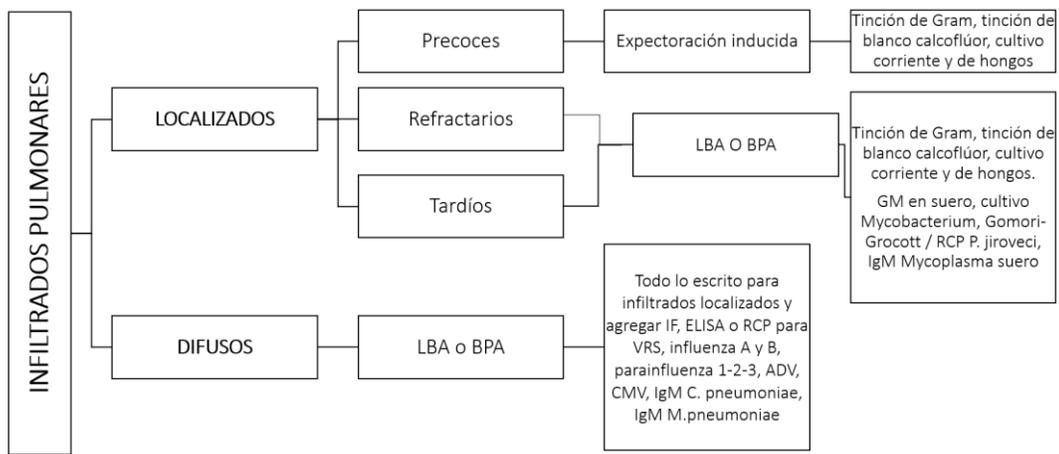
- **SNC:** muestra de LCR para citoquímico, tinción de Gram, cultivo, coaglutinación con látex, detección de ADN de diferentes microorganismos con la realización de reacción en cadena de polimerasa (RCP). Es importante que el paciente tenga recuento plaquetario  $\geq 50,000$  céls/mm<sup>3</sup>.
- **Piel, anexos y tejidos blandos:** lesiones cutáneas (vesículas, úlceras, pústulas, nódulos) se debe obtener una biopsia, eritema o celulitis (poco frecuente la presencia de pus) la realización de punción aspirativa. Tanto la biopsia como la punción aspirativa para estudio por anatomía patológica, microbiología y biología molecular.
- **Aparato respiratorio:** estudio por imágenes tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM) y búsqueda de virus respiratorios. La realización de lavado bronco alveolar (LBA) o biopsia pulmonar abierta (BPA) según el caso. Para lo que se diseñó un algoritmo diagnóstico (algoritmo 1) diferenciando el tipo de infiltrados y el tiempo de instalación.
- **Tracto gastrointestinal:**
  - Mucositis, la grado 3 con probable infección bacteriana o fúngica.
  - Esofagitis, causales: *Candida sp*, VHS y CMV. Toma de biopsia de mucosa esofágica para estudio histológico y microbiológico.
  - Gastroenteritis: coprocultivo (*E. coli* entero patógena, *Salmonella sp*, *Shigella sp*, *Campylobacter sp*, *Yersinia sp* y toxinas de *Clostridium difficile A y B*), RCP múltiple para *E. coli*, ELISA para rotavirus, Adenovirus (ADV) entéricos, RCP para calicivirus y tinciones parasitarias específicas.
  - Enterocolitis neutropénica o tiflitis: neutropenia severa, fiebre, dolor abdominal intenso, difuso o localizado en fosa ilíaca derecha, diarrea con o sin sangre. A realizar Radiografía

abdominal, ecografía o TAC que evidencien el engrosamiento de la pared intestinal y hemocultivos (*E. coli*, *Klebsiella sp*, *Pseudomonas sp*, *Streptococcus sp*, *Bacillus sp*, *Enterococcus sp*, *Clostridium sp* y *Bacteroides sp*).

Grosor de pared >4-5mm diagnóstico, >10mm mayor mortalidad.

**Hepatitis:** puede ser parte del compromiso de múltiples órganos, reflejo de una sepsis, PFH elevadas y falla funcional. Endemia o brote de virus de hepatitis A (VHA), solicitar IgM para VHA; ADV, virus de hepatitis C (VHC) y algunos virus de la familia Herpesviridae (CMV, Epstein-Barr, herpesvirus 6).

- **Endocarditis:** en presencia de soplo cardíaco o infección relacionada a CVC, bacteriemia o fungemia. El ecocardiograma como búsqueda de focos secundarios. <sup>1,2</sup>



Algoritmo 1. Exploración etiológica en niños con FN e infiltrado pulmonar. <sup>1,2</sup>

### ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

En los últimos 10 a 15 años, se ha trabajado en distintos grupos de investigación para los pacientes con FN sean manejados con un enfoque más racional y proporcional a la gravedad de cada uno de sus episodios, basándose en la medición de parámetros objetivos. <sup>1,2</sup>

Los factores a considerar en la estratificación del riesgo tomándose en cuenta factores del paciente (edad, tipo de malignidad, estado de la enfermedad), factores del tratamiento (tipo y momento de la quimioterapia) y factores específicos del episodio (la altura de la fiebre, hipotensión, mucositis, BHC

y PCR), se excluye de bajo riesgo el grado de compromiso medular o gravedad de la mielosupresión y a pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).<sup>1,2,6</sup>

➔ **Infección bacteriana invasora probable** se define como la ausencia de hemocultivos positivos, o uno o ambos de los siguientes criterios:

- Hallazgos clínicos o paraclínicos sugerentes de sepsis, o
- Afección orgánica específica con inestabilidad hemodinámica

➔ **Infección bacteriana invasora (IBI) confirmada** corresponde a uno o ambos de los siguientes criterios:

- Bacteriemia, es decir, uno o más hemocultivos positivos para un patógeno bacteriano, con excepción de *Staphylococcus coagulasa negativo*, que requiere dos o más hemocultivos positivos; o
- Cultivos positivos obtenidos desde sitios estériles.<sup>7</sup>

La actualización y consenso del 2011 por SLIPE define como **factores de alto riesgo de infección bacteriana invasora (IBI), sepsis y/o mortalidad en niños con cáncer, neutropenia y fiebre:**

- Edad > de 12 años.
- Tipo de cáncer: leucemia, enfermedad de base en inducción, recaída o segundo tumor.
- Intervalo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre < 7 días.
- Predicción de duración de la neutropenia > 7 días.
- Fiebre > 39°C axilar.
- Signos clínicos de sepsis.
- Compromiso respiratorio y/o intestinal.
- Co-morbilidad asociada.
- RAN  $\leq 100$  céls/mm<sup>3</sup>.
- RAM  $\leq 100$  céls/mm<sup>3</sup>.
- Recuento de plaquetas  $\leq 50,000$  céls/mm<sup>3</sup>.
- PCR  $\geq 9$  mg/dl.
- IL-8 >300 pg/ml.
- Presencia de bacteriemia.

Y en sentido inverso, **pacientes de bajo riesgo de IBI:**

- Predicción de la duración de la neutropenia < 7 días.
- Ausencia de CVC.
- Evidencia temprana de recuperación medular.
- Enfermedad de base en remisión.
- Ausencia de signos y/o síntomas de compromiso SNC.
- Ausencia de dolor abdominal.
- Buen estado general del paciente. <sup>1,2</sup>

### TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO EMPÍRICO INICIAL

La elección del tratamiento debe basarse en tres factores principales: la estratificación del riesgo, la presentación clínica y las manifestaciones clínicas que orienten a un foco infeccioso, las características epidemiológicas institucionales, incluyendo patrones de resistencia; y ésta se verá influenciada por los factores antes comentados sumándose otros como la infraestructura local para respaldar los diferentes modelos de atención, la disponibilidad y el costo de los medicamentos. <sup>1,2,5</sup>

#### → EPISODIO DE ALTO RIESGO:

El tratamiento debe ser intrahospitalario y por vía intravenosa. Se describe manejo en **monoterapia** con cefalosporinas de tercera o cuarta generación con acción anti-pseudomónica (CEFTAZIDIMA, CEFEPIME), carbapenémicos (MEROPENEM), penicilinas anti-pseudomónicas (PIPERACILINA/TAZOBACTAM O TICARCILINA/ÁCIDO CLAVULÁNICO) que han sido igualmente efectivas para el tratamiento de los episodios de FN que los tratamientos combinados con aminoglucósidos.

Se recomienda carbapenémicos en monoterapia en las siguientes condiciones:

- Choque séptico
- Enterocolitis neutropénica
- Sepsis de origen abdominal
- Infección por *Bacillus cereus*
- Administración parenteral de alguna cefalosporina de tercera generación los 7 días previos

**Tratamiento combinado**  $\beta$ -lactámicos de amplio espectro (CEFTAZIDIMA, CEFEPIME, MEROPENEM, IMIPENEM, PIPERACILINA/TAZOBACTAM) más aminoglucósidos (AMIKACINA O TOBRAMICINA), se describen como ventajas; ampliar el espectro antibacteriano, rápido efecto bactericida y reducir la emergencia de cepas resistentes. Sin embargo, no se ha podido documentar el beneficio frente a

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

bacilos gramnegativos y se ha relacionado a mayor cantidad de efectos adversos (nefrototoxicidad). Sólo se recomienda: en sospecha de infección asociada a catéter, evidencia de sepsis e infección conocida por *P. aeruginosa*.<sup>1,2</sup>

**Tratamiento combinado con terapia contra bacterias grampositivas:**  $\beta$ -lactámicos con acción anti estafilocócica (OXACILINA/CLOXACILINA/CEFAZOLINA) inicial se basa en la vigilancia epidemiológica local o el uso de glucopéptidos (VANCOMICINA O TEICOPLANINA) limitándose a situaciones específicas:

- Sospecha clínica de infección asociada a CVC
- Infección de piel y tejidos blandos (alta tasa de *S. aureus* resistente a meticilina de > al 15%)
- Infección osteo-articular
- Infección en los 3 últimos meses por *S. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación
- Evidencia de sepsis y bacteriemia por bacterias grampositivas previo a conocer la identificación final y la susceptibilidad de la cepa.<sup>1,2</sup>

→ EPISODIO DE BAJO RIESGO:

Se recomienda tratamiento con ceftriaxona sola o más amikacina.

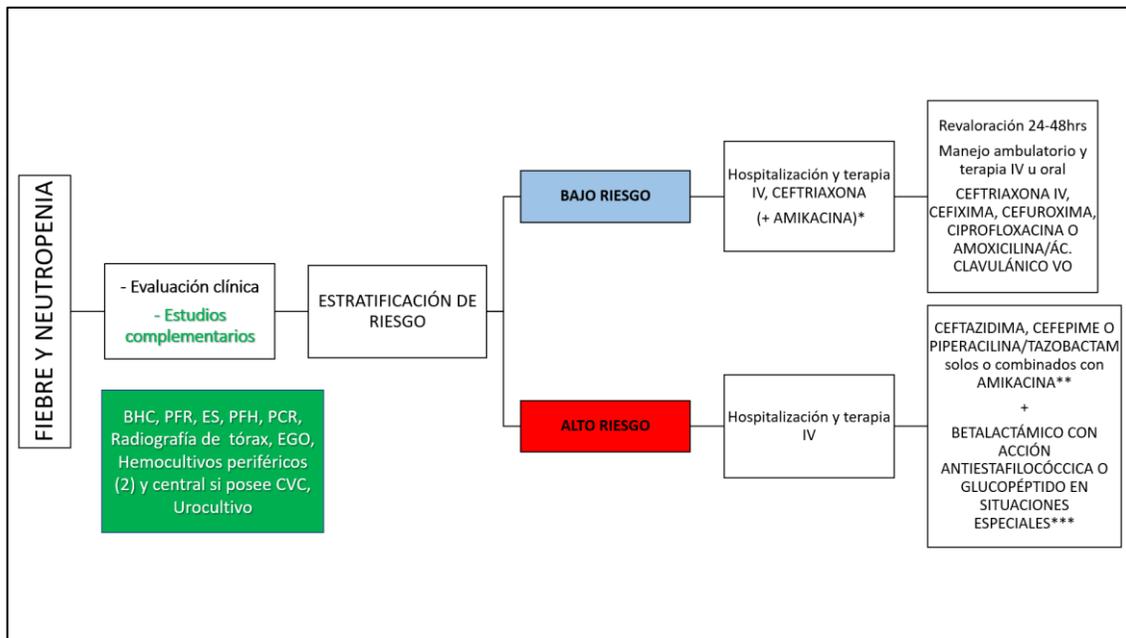
Diversos estudios prospectivos y randomizados han demostrado que los episodios de FN de bajo riesgo pueden ser tratados con eficacia utilizando nuevas modalidades terapéuticas como tratamientos acortados, secuenciales orales y/o ambulatorios. Para esto deben revalorarse a las 24 horas de haber comenzado el tratamiento parenteral y en caso de persistir con criterios de bajo riesgo podrá rotarse el tratamiento vía oral (CEFIXIMA, ACETIL-CEFUROXIMA O CIPROFLOXACINA) y completar el tratamiento en esta modalidad; o mantener terapia ambulatoria IV con antimicrobianos de utilización cada 24 horas (CEFTRIAXONA).

Lo anterior siempre y cuando el hospital a cargo cuente con capacidad de respuesta los siete días a la semana, 24 horas al día, personal entrenado y población educada en estar alerta frente a signos clínicos que impliquen la necesidad de acudir a revaloración.

Lo que permite mejor evolución psico emocional, es decir mejor calidad de vida y menores costos para los pacientes y servicios de salud.<sup>1,2,5</sup>

Es de relevancia considerar manejo oral ambulatorio si el niño es capaz de tolerar esta vía de administración de manera confiable; pues existen problemas como la disponibilidad de

medicamentos como líquido oral, la palatabilidad, cooperación de niños pequeños, la mucositis y la absorción gastrointestinal alterada.<sup>5-7</sup> Todo lo anterior se resumen en el algoritmo 2.



**Algoritmo 2.** Terapia antimicrobiana empírica inicial según estratificación de riesgo de los episodios de FN. \*Opcativo. \*\*Considerar características epidemiológicas del lugar. \*\*\* Agregar vancomicina a los pacientes con: sospecha clínica de infección asociada a CVC, infección de piel y tejidos blandos en áreas donde exista una tasa de *S. aureus* resistente a meticilina de la comunidad > al 15%, infección osteo-articular, infección en los tres últimos meses por *S. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de 3ª generación, evidencia de sepsis y bacteriemia por cócáceas grampositivas, previo a la identificación final y evaluación de susceptibilidad.<sup>1,2</sup>

Debemos siempre tomar en cuenta a pacientes con leucemia de reciente diagnóstico que aún no reciben tratamiento quimioterápico y con blastos en sangre periférica, ante la presencia de fiebre, foco clínico y/o signos de sepsis debe iniciarse tratamiento antimicrobiano empírico.<sup>1,2</sup>

### SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON FN

En el seguimiento de la FN, los pacientes deben ser evaluados de forma diaria hasta que el RAN sea  $\geq 500$  céls/mm<sup>3</sup> y se encuentren sin fiebre.

La eficacia del tratamiento antimicrobiano empírico se deberá evaluar luego de las 72 horas, es decir, al 4º día en pacientes de alto riesgo y a las 24-48 horas en episodios de bajo riesgo.

La evolución se catalogará tomando como base el control de distintas variables:

- 1) CLÍNICA: control del estado general y estado hemodinámico, curva térmica y hallazgos del examen físico.

- 2) LABORATORIAL: determinación de PCR diaria, los tres primeros días. RAN, RAM y recuento plaquetario 2 veces por semana (a considerar la frecuencia en situaciones especiales), hasta que la cifra de RAN  $\geq 500$  céls/mm<sup>3</sup>, RAM  $\geq 100$  céls/mm<sup>3</sup> y plaquetas  $\geq 50,000$  céls/mm<sup>3</sup>.
- 3) MICROBIOLÓGICA: según resultados microbiológicos ajustar tratamiento antimicrobiano; repetir muestra de exámenes positivos hasta lograr negativización.

La media de duración de la fiebre en episodios de alto riesgo es entre 5 y 7 días y en episodios de bajo riesgo de 2 a 3 días. <sup>1,2</sup>

Se categorizará como **evolución clínica favorable y desfavorable**.

- En caso de que la **evolución clínica favorable** en alto riesgo sin evidencia microbiológica de cóceas grampositivas o *P. aeruginosa* se sugiere el retiro de la cobertura con glucopéptidos o antimicrobianos si hubieran sido indicados al ingreso.
- En caso de **evolución clínica desfavorable**, inestabilidad hemodinámica, fiebre persistente ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$  en dos tomas diarias), aparición de nuevo foco infeccioso sugerente de IBI, mediciones seriadas de PCR sin reducción significativa (30% del valor observado el día anterior) o en aumento, persistencia de cultivos positivos luego de 72 horas de tratamiento.
- Es importante considerar el inicio de tratamiento antifúngico empírico luego de permanecer con fiebre 72 horas posterior al haber recibido tratamiento antimicrobiano adecuado, ante el riesgo de una **enfermedad fúngica invasora**.

### ENFERMEDAD FÚNGICA INVASORA (EFI)

El riesgo de EFI es mayor en: pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA), neutropenia prolongada y profunda que reciben terapia antibacteriana de amplio espectro, pacientes con daño de la mucosa oral y presencia de lesiones de piel, residentes de regiones endémicas de ciertas especies de hongos, portadores de CVC, niños con un proceso febril nuevo durante la recuperación de la neutropenia, con imágenes parenquimatosas sospechosas de una EFI en pulmones, senos paranasales, hígado, bazo, riñones y SNC. Antes del inicio de la terapia empírica realizar examen clínico detallado, fondo de ojo, búsqueda de hifas o pseudohifas en orina, hemocultivos, determinación seriada de galactomanano (GM) de *Aspergillus spp* en sangre, estudio de diversos parénquimas por TAC, LBA, biopsia o cultivos de acuerdo a la orientación clínica del foco infeccioso. Las causas más frecuentes de EFI son *Candida spp* y *Aspergillus spp*, el antifúngico más factible contra *Candida* es anfotericina B deoxicolato con la limitación de su nefrotoxicidad; formulaciones lipídicas

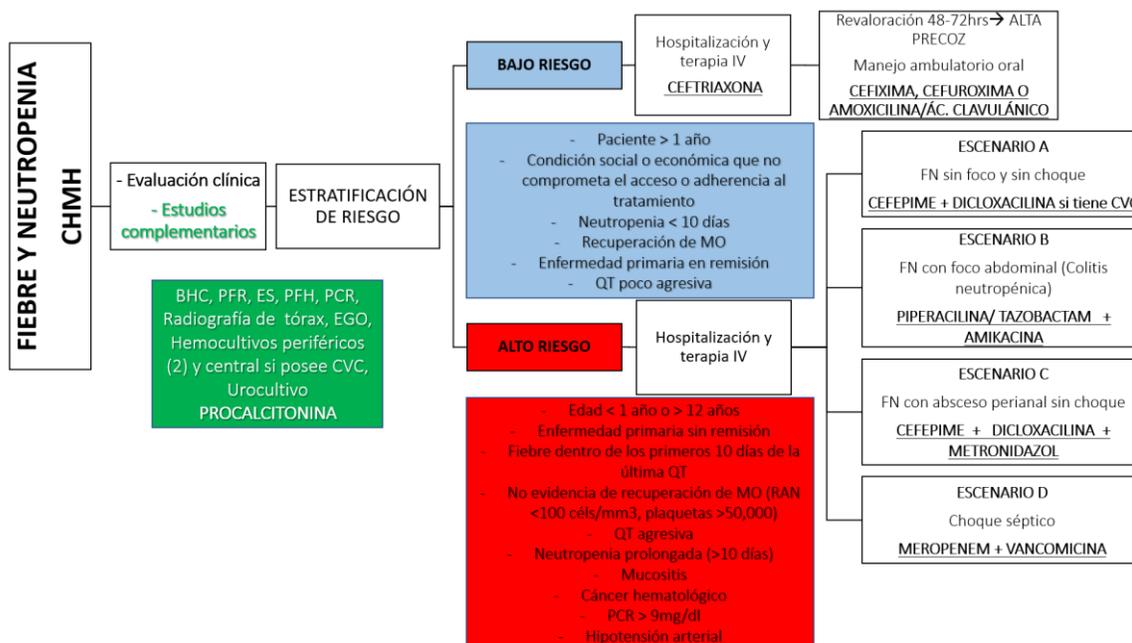
de anfotericina B no lo son, aunque su limitación es el costo. Fluconazol no tiene actividad frente al *Aspergillus*, no usar en pacientes que lo hayan recibido como profilaxis. Es de elección en sospecha de *Aspergillus* el uso de voriconazol y de segunda línea anfotericina liposomal y caspofungina. Y en zigomicosis dosis altas de anfotericina liposomal o posaconazol. La duración de tratamiento en una EFI demostrada deberá ser por lo menos de 4 a 6 semanas o la lesión se haya resuelto; y en caso de no demostrarse se suspenderá luego de terminar la búsqueda del agente etiológico con un máximo de 14 días y haya recuperado RAN  $>500$  céls/mm<sup>3</sup>.

Si un paciente ha tenido una EFI demostrada, se debe iniciar profilaxis antifúngica secundaria eficaz durante episodios sucesivos de neutropenia post quimioterapia. <sup>1,2,6,7</sup>

#### DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

- EPISODIOS DE ALTO RIESGO: la terapia antimicrobiana se suspenderá hasta que el paciente esté al menos 24-48hrs afebril y con evidencia de recuperación de médula ósea,<sup>7</sup> o con un RAN en ascenso ( $\geq 500$  céls/mm<sup>3</sup>) por dos días consecutivos completando al menos 7 días de tratamiento. Pacientes afebriles pero neutropénicos no esta definida la duración, se recomienda continuar hasta los 14 días, y se suspenderá, aunque permanezca neutropénico. <sup>1,2,7</sup>
- EPISODIOS DE BAJO RIESGO: de acuerdo a la evolución de la curva térmica, aparición de foco clínico, resultados de microbiología y evolución del RAN. Recibirán tratamiento hasta permanecer 24 horas sin fiebre y RAN en ascenso  $> 100$  céls/mm<sup>3</sup>. Ante diagnóstico de infección viral y ausencia de criterios de gravedad se justifica suspender el tratamiento antimicrobiano. <sup>1,2</sup>

Utilizando y adaptando el modelo latinoamericano, realizada la última actualización en el 2011,<sup>2</sup> en el CHMH se ha logrado diferenciar los episodios de FN de manera adecuada sólo con BHC, características clínicas del evento y tipo de cáncer hasta en un 75% de los episodios siguiendo la protocolización de los pacientes y se han definido varios escenarios para la elección de la terapia antimicrobiana empírica inicial (ver algoritmo 3).



**Algoritmo 3.** Terapia antimicrobiana empírica inicial según estratificación de riesgo y factores de bajo y alto riesgo de los episodios de FN en el CHMH. MO: médula ósea. QT: quimioterapia. **SE DEBE INICIAR TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EN LA PRIMERA HORA DE INTERNAMIENTO, PREVIA TOMA DE CULTIVOS.**

### BIOMARCADORES EN FN

La sepsis nosocomial es una de las principales causas de muerte en el niño con fiebre y neutropenia, la sospecha de sepsis en el niño tiene como consecuencia el incremento en el costo de la atención médica (uso de antibióticos, recursos diagnósticos, cultivos, estancia hospitalaria prolongada).

Hay numerosos procesos celulares implicados en la sepsis y ha sido difícil encontrar un biomarcador de diagnóstico confiable y específico para sepsis.<sup>9,10</sup>

Se define como biomarcador como una característica que debe medir y evaluar objetivamente (ser un indicador de) los procesos biológicos normales o la respuesta farmacológica a una intervención terapéutica; y deben medirse de manera precisa y reproducible. Se pueden utilizar como herramienta de diagnóstico, determinar la evolución o estadificación de la enfermedad, pronóstico y respuesta a la intervención. Mas de 100 moléculas distintas se han sugerido como biomarcadores en sepsis.<sup>11</sup>

Dada la baja identificación del agente etiológico en pacientes con FN son necesarias otras pruebas de diagnóstico como los biomarcadores que reúnan las características de rapidez, bajo costo, alta sensibilidad y especificidad y que no sean alteradas por la enfermedad de base.<sup>10</sup>

La PCR, PCT y VSG son los biomarcadores más utilizados para fortalecer y establecer el pronóstico de la sepsis; tanto la PCR como la VSG son baratas y suelen estar disponibles en hospitales, aunque su sensibilidad y especificidad son variables.<sup>10</sup> Aunado a que no están validadas de manera universal para la estratificación de riesgo en FN.

La determinación de procalcitonina y citoquinas como marcadores sensibles para la predicción precoz de sepsis no se encuentran disponibles en todos los centros de atención de niños oncológicos; un estudio en Chile realizado en 601 episodios de FN se vio que la interleucina 8 (IL-8) >200 pg/ml al ingreso y >300 pg/ml a las 24 horas fue buen predictor de sepsis, lo que no sucedió con procalcitonina (PCT).<sup>2</sup>

Existen controversias sobre la utilidad de la PCT; en nuestro hospital se realiza de forma rutinaria al diagnóstico y como guía para el manejo antimicrobiano por lo que es importante la evaluación de la utilidad, así como el costo que representa su utilización.

#### **PCR**

La PCR es una proteína que se encuentra en el plasma sanguíneo, sintetizada y liberada por el hígado; su producción es parte de la respuesta de fase aguda no específica a la mayoría de las formas de inflamación, infección y daño tisular. Es capaz de diferenciar entre infecciones virales y bacterianas. Los procesos neoplásicos, la quimioterapia, las transfusiones de derivados sanguíneos incrementan poco su concentración sérica. Aumenta a partir de las 8 horas de comenzada la infección y alcanza su máximo entre las 24-48 horas del comienzo de la misma.<sup>11</sup>

Numerosos estudios han reportado alta sensibilidad y especificidad de la PCR para el diagnóstico de sepsis, valores elevados al ingreso a unidades de terapia intensiva (UTI) se correlacionan a mayor riesgo de insuficiencia orgánica y muerte, contrastadamente otros estudios han demostrado que los niveles de PCR no son indicativos de supervivencia en pacientes con sepsis.

En nuestro país específicamente en pacientes con FN se realizó un estudio sobre la utilidad de la determinación de PCR para el diagnóstico de infección bacteriana, realizado en el Centro Médico Nacional Siglo XXI y publicado en el 2012, donde se incluyeron 127 episodios de FN, categorizándose en 4 grupos: grupo I, infección microbiológicamente documentada; grupo II, infección clínicamente documentada; grupo III, fiebre por otras causas; y grupo IV, pacientes con neutropenia sin fiebre (grupo control). Las medianas de PCR fueron 28.2mg/dl para el grupo I, 20.5mg/dl el grupo II, 2.73 mg/dl para el grupo III y 0.51mg/dl, para el grupo IV. Obteniéndose una sensibilidad del 94%, especificidad del 94%, valor predictivo positivo 96% y valor predictivo negativo de 92% con un valor

de PCR de 6mg/dl; por lo que se considera la PCR como una prueba útil y económica para el diagnóstico de infección bacteriana.<sup>11</sup>

## PCT

La PCT es una proteína de 116 aminoácidos con un peso molecular de 13 kDa y es un precursor de la calcitonina producida por las células C de la glándula tiroides, que es escindida intracelularmente por enzimas proteolíticas en la hormona activa, la secuencia de aminoácidos es idéntica a la hormona calcitonina. Ambas proteínas (PCT y calcitonina) se originan a partir del mismo gen (CALC-1) en el cromosoma 11 (11p 15.4).<sup>9</sup>

En individuos normales o sanos es raro que se secrete por las células, la concentración en sangre es muy baja (<0.1ng/mL); por otro lado durante una infección bacteriana se producen una serie de eventos moleculares que incrementa los niveles de PCT en sangre más de 1,000 y hasta 5,000 veces. Y durante la sepsis la procalcitonina no tiene actividad hormonal.

Descrito desde 1993 como un biomarcador específico de sepsis, utilizado tanto para el diagnóstico, pronóstico y guía de tratamiento de sepsis, sepsis grave y choque séptico. Los niveles de PCT (>0.5, >2ng/mL) tienen un alto valor predictivo positivo para el diagnóstico de las entidades antes comentadas; y por el contrario, las concentraciones plasmáticas normales o muy bajas (<0.25, <0.5ng/mL) tienen un alto valor predictivo negativo para descartar una inflamación sistémica grave o sepsis. En sepsis graves o choque séptico, se observan con frecuencia concentraciones plasmáticas de 2.0 a 10 ng/mL e incluso valores superiores.<sup>13,14</sup>

A partir del 2011, se habían publicado 46 estudios que evaluaban la eficacia de la PCT como biomarcador en sepsis.

Se produce elevación de PCT dentro de 2-4 horas, a menudo alcanza valores altos en 8-24 horas, que persiste siempre que el proceso inflamatorio continúe (es decir, días o semanas). Con la recuperación, estos niveles se normalizan.<sup>13-16</sup>

La gravedad de la respuesta inflamatoria sistémica y su correlación con niveles elevados de PCT se han tomado como un signo de alarma, indica un alto riesgo de disfunción orgánica debido a la inflamación sistémica que requiere un tratamiento inmediato. Por tanto los niveles altos se relacionan con un mayor riesgo de mortalidad, el aumento persistente o la no disminución en los niveles se ha relacionado con tasas de mortalidad más alta.<sup>17</sup>

Estudios argumentan que los niveles iniciales de PCT no son confiables como biomarcador diagnóstico, pero las concentraciones seriadas de PCT pueden tener valor en el seguimiento de los

resultados de la sepsis, han reportado una mejora significativa en el aclaramiento del PCT en los sobrevivientes en comparación con los no sobrevivientes y se ha sugerido que los niveles de PCT tienen el potencial de diferenciar entre sepsis y SIRS resultantes de una inflamación estéril. Un metanálisis concluyó que no hay algoritmos para la guía del tratamiento de la sepsis grave con niveles de PCT bien establecidos y que es necesario definir valores de corte confiables de los niveles de PCT para guiar las decisiones terapéuticas. <sup>12</sup>

El Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril, publicado 2014 y realizado en adultos menciona que las concentraciones de PCT son útiles en el diagnóstico diferencial de fiebre, la determinación de la severidad de la infección bacteriana o fúngica y para identificar a los pacientes en alto riesgo de mortalidad relacionada con TCMH; en éstos últimos pacientes recomienda la determinación de PCT tres veces por semana después del inicio del régimen de acondicionamiento hasta el egreso del paciente, iniciar antibioticoterapia cuando las concentraciones PCT  $>0.25\text{ng/ml}$ ; y valores menores a éste como rango para suspensión de tratamiento antibiótico. <sup>18</sup>

Sin embargo un estudio realizado en el 2017, por Hemming et al, se comentan siete estudios previos que analizaron PCT en niños con fiebre y neutropenia, los estudios incluyen entre 29 y 278 pacientes, los valores de corte de PCT variaron entre 0.5 y  $2\text{ng/dl}$  con sensibilidades entre 93 y 96.5% en tres de los estudios, con especificidad de 70.6 a 97%; las altas sensibilidades pueden deberse a valores de corte que se eligieron para maximizar el valor de PCT después de análisis de datos. No hay algoritmo de decisión de manejo en cuanto a los niveles iniciales de PCT, las determinaciones en varios días ya se han examinado, Santolaya et al, mostró que los niveles de PCT no discriminaban entre la sepsis grave y la infección no grave en el momento del ingreso, pero sí en el segundo día. Stryjewski et al tampoco mostró asociación con los niveles de PCT y sepsis al ingreso, pero sí mostró una asociación a las 24 y 48hrs. <sup>20</sup>

En nuestra población existen escasos estudios que hablen de los aspectos económicos. Jiménez-Aguilar y colaboradores evaluaron la utilidad de la procalcitonina para el diagnóstico y monitoreo del tratamiento de sepsis en niños. El estudio incluyó 431 pruebas y demostró: alta especificidad, baja sensibilidad (por el método semicuantitativo) y permitió monitorear el efecto de la antibioticoterapia. En el hospital Pediátrico Iztapalapa en la Ciudad de México, para la atención y tratamiento de pacientes con sospecha clínica de sepsis, la Secretaría de Salud invierte anualmente \$373,502.70

únicamente en antibióticos y aproximadamente \$62,667,000 en el subsidio de los costos por estancia hospitalaria en la terapia intensiva de neonatología debido a los beneficios sociales de los que gozan los derechohabientes, como son seguro popular, gratuidad y exención del pago para los trabajadores de la Secretaría de Salud. Todos estos costos se pueden reducir significativamente si guiamos la antibioticoterapia con el uso de PCT: hasta en \$266,755 en antibióticos y \$30,030,000 en subsidios de estancia hospitalaria.<sup>12</sup>

No se ha probado la eficacia de nuevos biomarcadores y, antes de introducir nuevas pruebas para pacientes, es importante que se demuestre su beneficio por encima de las características existentes, en particular debido a la creciente importancia de las pruebas de diagnóstico racional y la elección inteligente.

### **EVALUACIÓN ECONÓMICA EN SALUD**

El alza creciente de los costos en salud ha creado la necesidad de evaluar económicamente las intervenciones de salud con el objetivo de priorizar aquellos que ofrecen un mejor valor o beneficio en relación a sus costos en un contexto local. La economía es la ciencia que estudia el comportamiento humano como una relación entre fines y medios escasos que tienen usos alternativos; por tanto, el problema económico se presenta toda vez que se debe asignar eficientemente los recursos disponibles. Así surge un concepto fundamental; el del costo de oportunidad, que representa aquello a lo que renunciamos para obtener una cosa; es decir, que cada vez que se toma una decisión por optar por una alternativa, son muchas otras las que quedan descartadas.<sup>28</sup>

Se define a una evaluación económica a una técnica cuantitativa desarrollada por economistas que permite evaluar programas que generalmente son de financiamiento público, con el propósito de promover el uso más eficiente de los recursos en un ambiente de escasez.<sup>30</sup> Una evaluación económica es un análisis comparativo de distintas alternativas de acción en términos de sus costos y consecuencias; lo cual impone el desafío de medir ambos componentes en forma conjunta, cuyo resultado principal se expresa como la razón incremental de costo-efectividad.

Existen diversos tipos de evaluaciones económicas en salud, sin embargo, todas deben comparar al menos dos alternativas de intervención en términos de sus costos y efectividad. Los beneficios y costos a considerar en dicha comparación dependerán de la perspectiva de análisis que adopte el

investigador. Las metodologías recomendadas para la evaluación económica en salud son las técnicas de costo efectividad, costo utilidad y costo beneficio.

La determinación de costos es un proceso esencial en evaluaciones económicas de intervenciones en salud. La definición de COSTO es el valor de los recursos que son necesarios para producir una intervención, prestación o programa de salud. El proceso de costeo se hace en términos monetarios.  
22, 27

Es importante resaltar que, si la evaluación económica no compara los costos y consecuencias de dos o más alternativas, esta debe denominarse como parcial; e involucran los estudios de: descripción de costos, descripción de costo-consecuencia y análisis de costos.

- Descripción de costos: se caracteriza porque no compara cursos alternativos de acción siendo el principal propósito el reporte de costos asociados a una determinada intervención
- Descripción de costo-consecuencia: agrega a lo anterior la descripción de outcomes, sin embargo, tampoco considera la evaluación de alternativas terapéuticas.
- Análisis de costos, sí compara distintos cursos de acción, pero examinando solamente la relación entre costos en desmedro de las consecuencias.

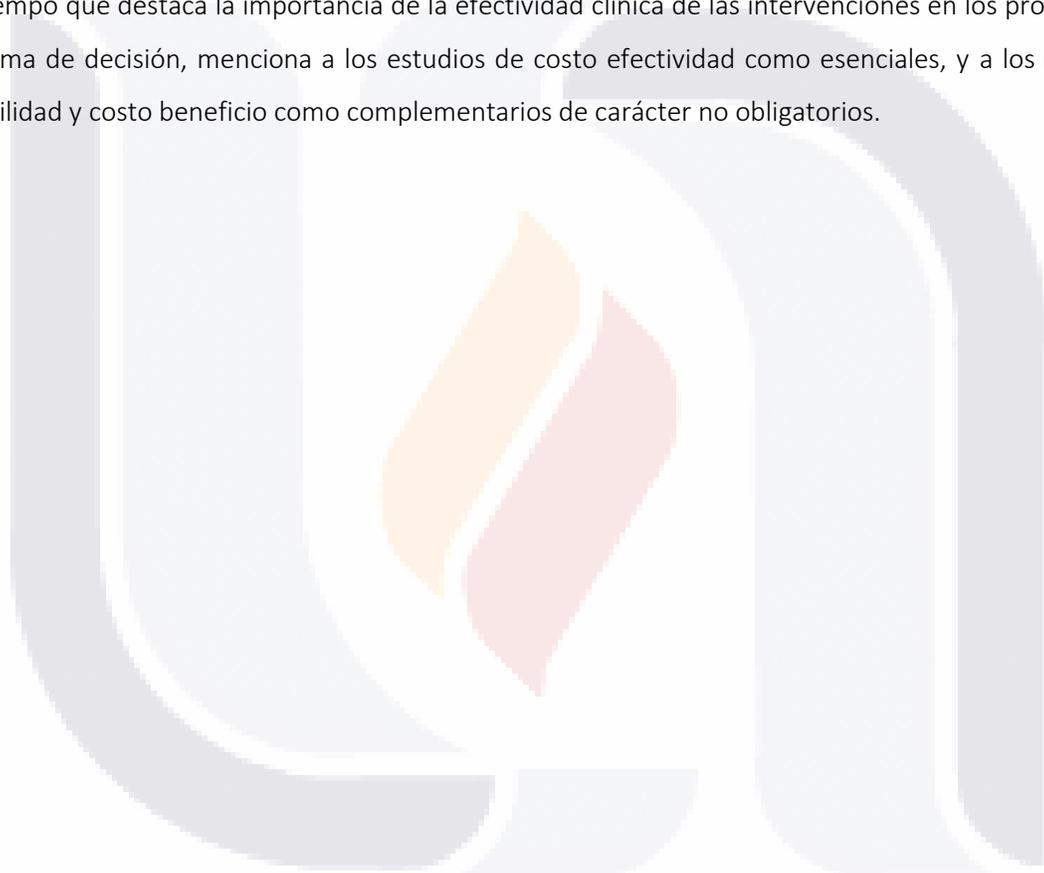
En cuanto al término costo-efectividad, debe ser vista como cuatro tipos principales: análisis de costo-minimización, análisis costo-efectividad, análisis costo-utilidad y análisis costo-beneficio.

- Análisis costo-minimización: compara exclusivamente los costos de dos intervenciones alternativas bajo el supuesto que ambas proveen un nivel de beneficio equivalente.
- Análisis costo-efectividad: los beneficios de las estrategias a evaluar no son equivalentes y son medidos en unidades naturales de morbilidad, mortalidad o calidad de vida; son unidimensionales.
- Análisis costo-utilidad: es multidimensional, considera como beneficio una unidad común que considera tanto la calidad como la cantidad de vida obtenida como consecuencia de una intervención.
- Análisis costo-beneficio: requiere que las consecuencias de la intervención sean expresadas en términos monetarios, lo que permite al analista hacer comparaciones directas entre distintas alternativas por medio de la ganancia monetaria neta o razón de costo-beneficio.<sup>21, 22</sup>

Los estudios de costo beneficio tienen la ventaja que las consecuencias de los programas e intervenciones en salud a evaluar se expresan en las mismas unidades que los costos, es decir

unidades monetarias. Esta condición facilita a los analistas las comparaciones directas de los costos incrementales con las consecuencias incrementales en unidades conmensurables de medición (pesos, dólares, libras esterlinas u otra moneda local), lo que traduce en un beneficio social neto de la intervención del estudio. En adición, los resultados de estos estudios se caracterizan porque pueden servir para apoyar la toma de decisión no sólo dentro del sector salud, sino que también en otras áreas de la economía como podría ser transporte o medio ambiente.<sup>29</sup>

La guía mexicana de evaluaciones económicas (Consejo de Salubridad General, 2008) al mismo tiempo que destaca la importancia de la efectividad clínica de las intervenciones en los procesos de toma de decisión, menciona a los estudios de costo efectividad como esenciales, y a los de costo utilidad y costo beneficio como complementarios de carácter no obligatorios.



## JUSTIFICACIÓN

El manejo inicial con antibióticos de los pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia en el servicio de urgencias del CHMH, se basa en la presencia de neutropenia y escenarios clínicos. En estudio previo del CHMH titulado “Características clínicas y de laboratorio de los eventos de fiebre y neutropenia en los pacientes oncológicos pediátricos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo” siguiendo esta conducta terapéutica se logró 0% de mortalidad en pacientes con fiebre y neutropenia.<sup>32</sup>

Las guías internacionales para el manejo de paciente con fiebre y neutropenia, no consideran el uso de procalcitonina como biomarcador útil para el tratamiento, en dichas guías sólo se menciona la utilidad de la citometría hemática (recuento absoluto de neutrófilos, monocitos, Hb y plaquetas).

En el estudio previo antes comentado sobre el manejo de fiebre y neutropenia se observó que no hay utilidad en el uso de PCR y PCT en el manejo inicial, pues la decisión es clínica y por medio de la BHC, además de que se toman BH, PCR y PCT en forma seriada sin una indicación clara, variando la toma de muestras de 2 hasta 5 veces.

Dado el gran número de tomas de BHC, PCR y PCT sin una indicación clara se decidió realizar la descripción del costo de dichas muestras.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento del paciente pediátrico con cáncer es caro y multidisciplinario.

- Seguro popular (gastos catastróficos) cubre estudios para diagnóstico de la neoplasia y quimioterapia.
- Seguro popular (gastos catastróficos) no cubre complicaciones asociadas a quimioterapia.
- Es necesario identificar las pruebas de laboratorio con utilidad para el manejo de la fiebre y neutropenia para disminuir los costos.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los costos de las pruebas de laboratorio de los eventos de fiebre y neutropenia de los pacientes oncológicos pediátricos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el periodo de noviembre de 2015 a diciembre de 2016?

### OBJETIVO GENERAL

Describir los costos de las pruebas de laboratorio de los eventos de fiebre y neutropenia en el paciente oncológico pediátrico del Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el periodo de noviembre de 2015 a diciembre de 2016.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

Describir el comportamiento de citometría hemática completa y reactantes de fase aguda (PCT y PCR) en las tomas seriadas de éstos paraclínicos.

### MATERIAL Y MÉTODOS

#### TIPO DE ESTUDIO

- Es un estudio de cohorte retrospectivo, observacional y descriptivo.

#### DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

- Se incluyeron los costos de las pruebas de laboratorio (BHC, PCR y PCT) de los eventos de fiebre y neutropenia de pacientes oncológicos pediátricos que ingresaron al Centenario Hospital Miguel Hidalgo de noviembre de 2015 a diciembre de 2016.

#### MUESTRA

- Muestreo no probabilístico por conveniencia

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico oncológico, con RAN <500 céls/mm<sup>3</sup>, fiebre documentada.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no cumplen criterios de fiebre y neutropenia.
- Pacientes que no cuentan con BHC, PCR, PCT.

#### VARIABLES DEPENDIENTES

Tipo de desenlace:

- Mejoría clínica sin cambio de antibiótico

- Cambio de antibiótico
- Agregar un antibiótico

#### VARIABLES INDEPENDIENTES

- Costo de Citometría hemática completa
- Costo de Proteína C reactiva
- Costo de Procalcitonina
- Edad
- Sexo
- Diagnóstico oncológico de base
- Recuento absoluto de neutrófilos
- Recuento absoluto de monocitos
- Recuento de plaquetas
- Nivel de PCR
- Nivel de PCT

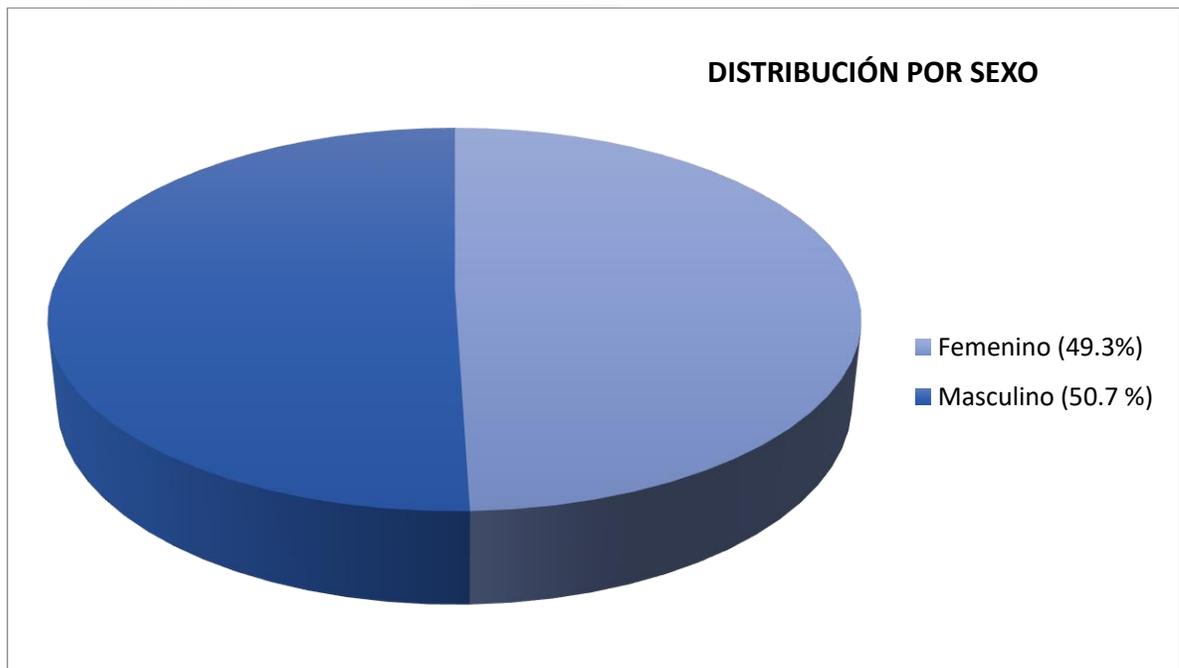
#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Estadística descriptiva con el paquete estadístico STATA versión 14.
  - Medidas de tendencia central: media.
  - Porcentajes.
  - Tablas de distribución de frecuencias y gráficos para variables categóricas y nominales.

## RESULTADOS

En el presente estudio se analizaron los costos de las pruebas de laboratorio utilizadas para el abordaje de los eventos de fiebre y neutropenia en los pacientes oncológicos que están bajo tratamiento con quimioterapia.

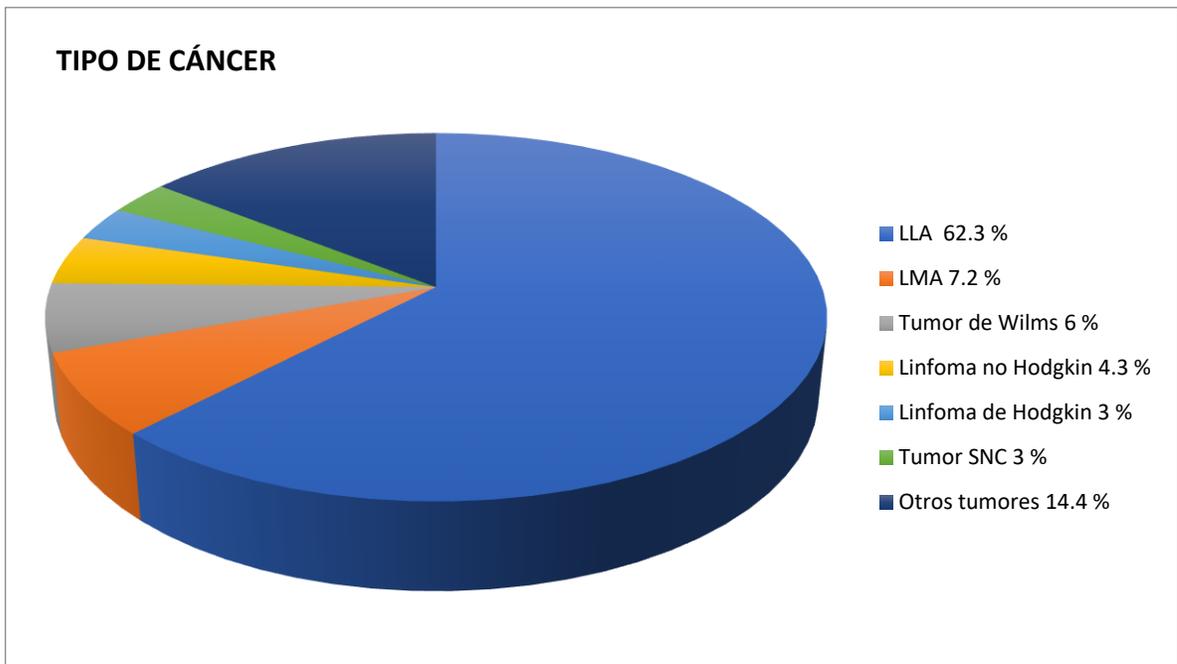
Fueron un total de 69 eventos de fiebre y neutropenia, de los cuales 34 fueron del sexo femenino (49.3%). Gráfica 1.



**Gráfica 1.** Distribución por sexo de los eventos de FN.

La edad promedio del total de pacientes fue de 7.9 años +/- 4.3 años. La duración del tiempo desde que ingresa al servicio de urgencias hasta que se inicia el antibiótico fue de 2.9 hrs +/- 2.1 hrs

La grafica 2 muestra la distribución por tipo de cáncer, del total de eventos 42 (62.3%) fueron leucemias linfoblásticas agudas y el resto distribuidos entre leucemias mieloides agudas, tumor de Wilms, linfoma no hodgkin, linfoma de hodgkin tumores del SNC y otros.

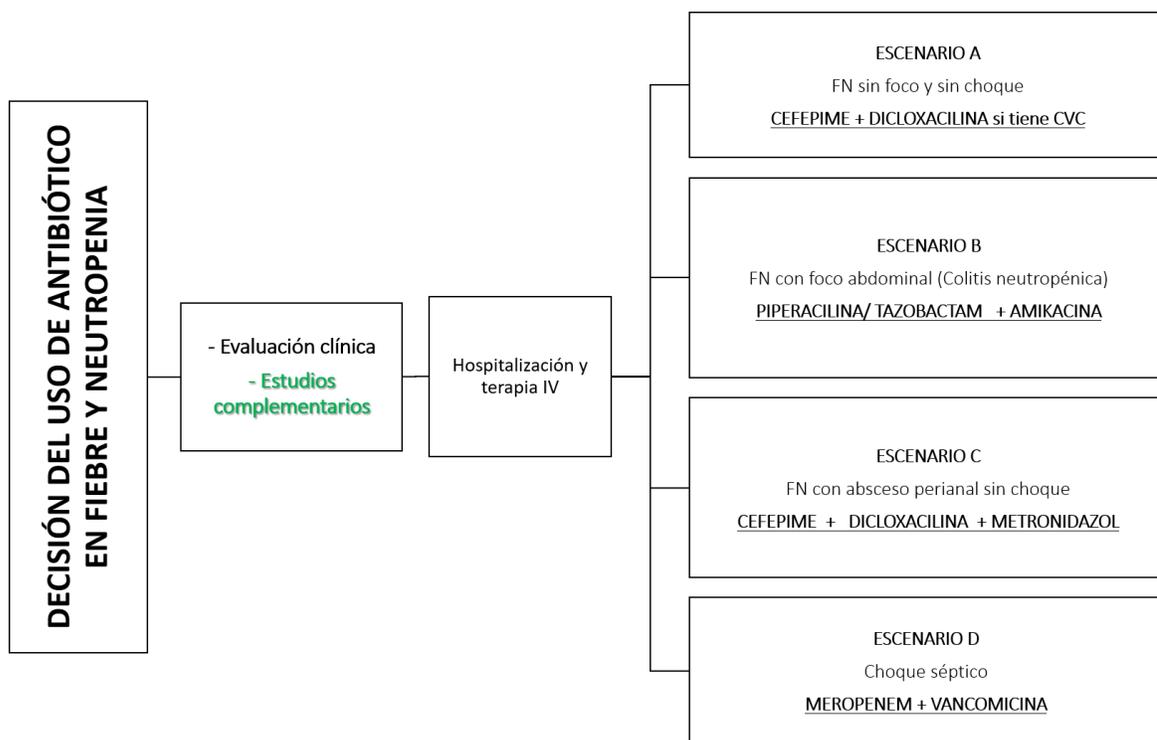


**Gráfica 2.** Distribución por tipo de cáncer de los 69 eventos de fiebre y neutropenia.

Como ya se ha mencionado anteriormente el abordaje inicial de los pacientes oncologicos con fiebre y neutropenia secundaria a quimioterapia requiere de:

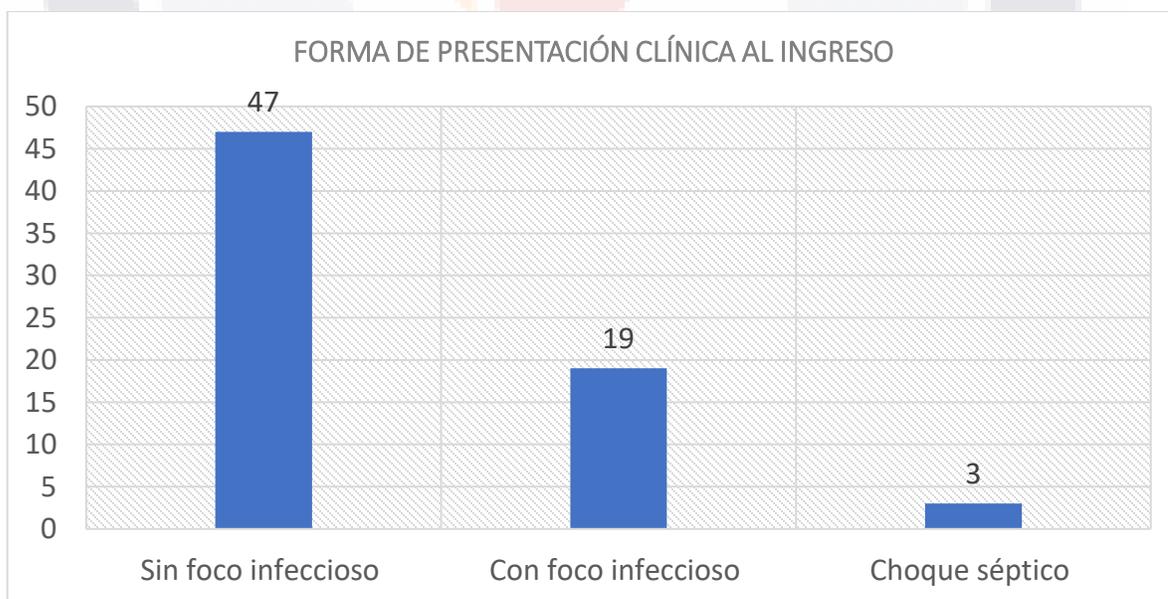
- 1.- Historia clinica completa: interrogatorio y exploración fisica.
- 2.- Toma de BHC
- 3.- Determinación de PCR
- 4.- Determinación de PCT
- 5.- Hemocultivos: central (en presencia de catéter puerto), y periférico
- 6.- Urocultivo
- 7.- Coprocultivo
- 8.- Otros cultivos de acuerdo si existe algun foco infeccioso
- 8.- Radiografía de tórax
- 9.- Ultrasonido abdominal en la sospecha de colitis neutropénica

El manejo inicial intrahospitalario de los pacientes con fiebre y neutropenia (RAN < menor de 500 céls/mm<sup>3</sup> o menor de 1,000 céls/mm<sup>3</sup> pero que se estima disminuirá en las próximas 24–48 hrs a < de 500 céls/mm<sup>3</sup>) se basa en las guías de manejo del servicio de urgencias pediatricas del Centenario Hospital Miguel Hidalgo esta basado en escenarios clínicos para los episodios de alto riesgo (A,B,C,D) como se resume en el siguiente algoritmo.

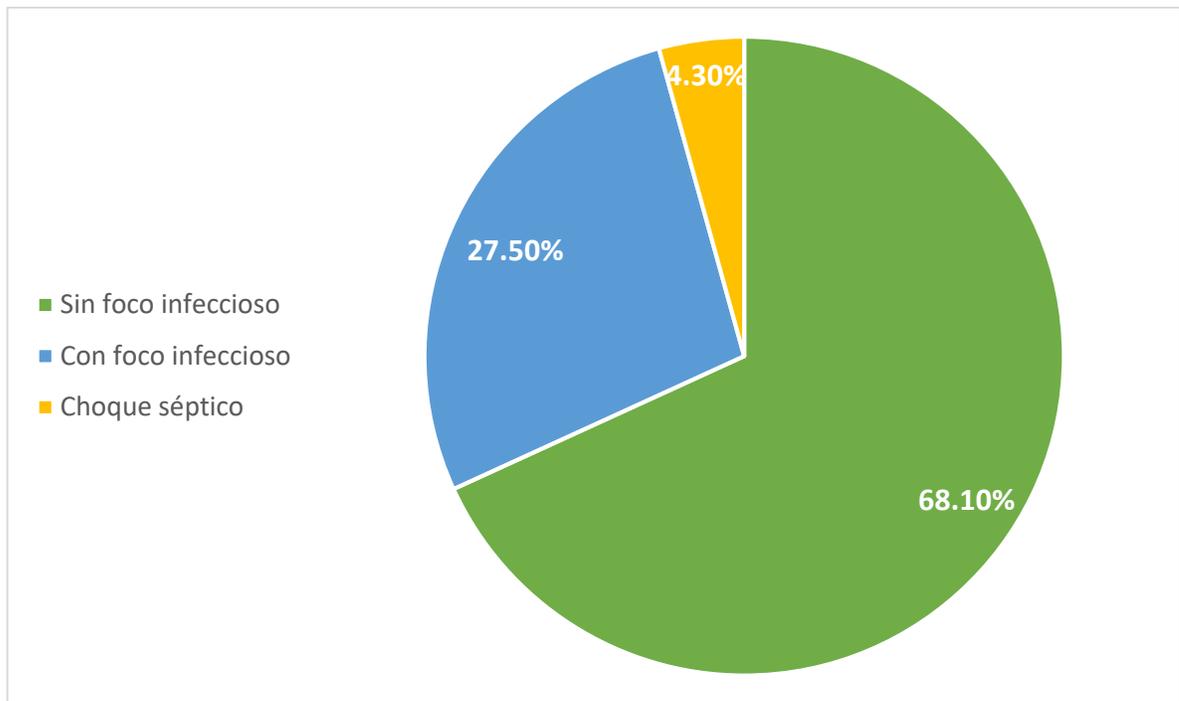


Algoritmo 4. Decisión del uso de antibiótico en FN en el CHMH basado en escenarios clínicos para alto riesgo.

Del total de eventos 3 (4.3 %) se presentaron con choque séptico, 19 ( 27.5 %), y el resto sin foco infeccioso identificable. Gráfica 3 y 4.



Gráfica 3. Distribución de la forma de presentación clínica al ingreso de los eventos de FN.



**Gráfica 4.** Distribución porcentual de la forma de presentación clínica de los eventos de FN.

De acuerdo al cuadro inicial de los pacientes se inicio el esquema de quimioterapia siendo el mas frecuente el cefepime en monoterapia en 32 eventos (46.3 %) y en segundo lugar la combinación de cefepime con dicloxacilina, clindamicina o metronidazol.

Como se puede observar la decisión inicial para el uso de antibioticos en los pacientes oncológicos con FN esta determinado por la clínica y por la neutropenia (uso de BHC) y en este estudio siguiendo las guías del servicio de urgencias pediátricas la mortalidad fue de 0% durante el intervalo de estudio.

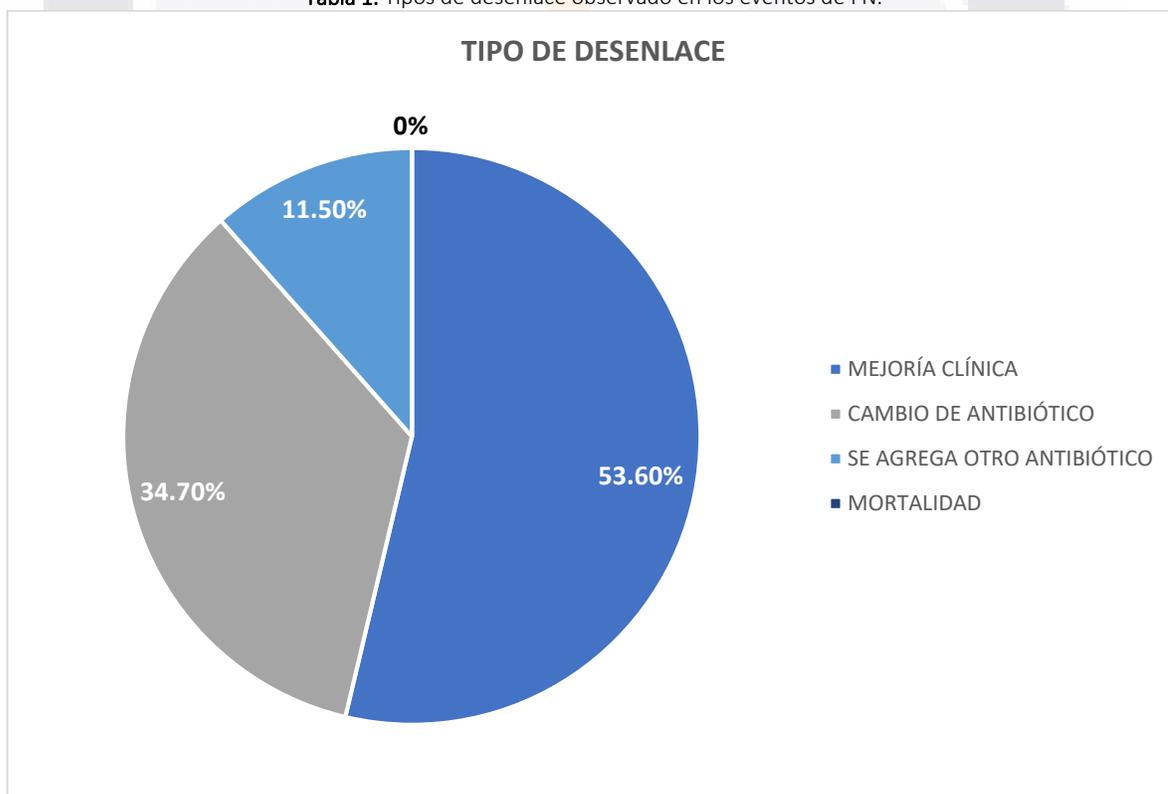
Se obtuvieron según el tipo de desenlace de cada evento de FN 3 grupos:

1. MEJORÍA CLÍNICA SIN CAMBIO DE ANTIBIÓTICO: evolución favorable con terapia antimicrobiana empírica inicial sin cambio de antibiótico.
2. CAMBIO DE ANTIBIÓTICO: se realiza cambio de manejo antimicrobiano por distintos motivos (fiebre con o sin elevación de PCT y PCR, aislamiento en cultivos, aumento de PCT asintomático).
3. SE AGREGA ANTIBIÓTICO: por la identificación de foco infeccioso se agrega otro manejo antimicrobiano.

De los 69 eventos se observó mejoría clínica sin cambio de antibiótico en 37 eventos (53.6%), se realizó cambio de antibiótico en 24 eventos (34.7%), se agregó antibiótico en 8 eventos (11.5%). Y solo se especifica que no hubo mortalidad dentro del intervalo de estudio. Como se resume en la tabla 1 y en la gráfica 5 se muestra la distribución porcentual.

TIPO DE DESENLACE	EVENTOS (n=69)
MEJORÍA CLÍNICA SIN CAMBIO DE ANTIBIÓTICO	37 (53.6%)
CAMBIO DE ANTIBIÓTICO	24 (34.7%)
SE AGREGA ANTIBIÓTICO	8 (11.5%)
MORTALIDAD	0 (0%)

Tabla 1. Tipos de desenlace observado en los eventos de FN.



Gráfica 5. Distribución porcentual del tipo de desenlace de los eventos de FN.

Se analizó el comportamiento de las pruebas de laboratorio para cada tipo de desenlace se toman medidas de tendencia central como medias para RAN, niveles de PCR y PCT en las tomas seriadas de dichos paraclínicos para cada grupo.

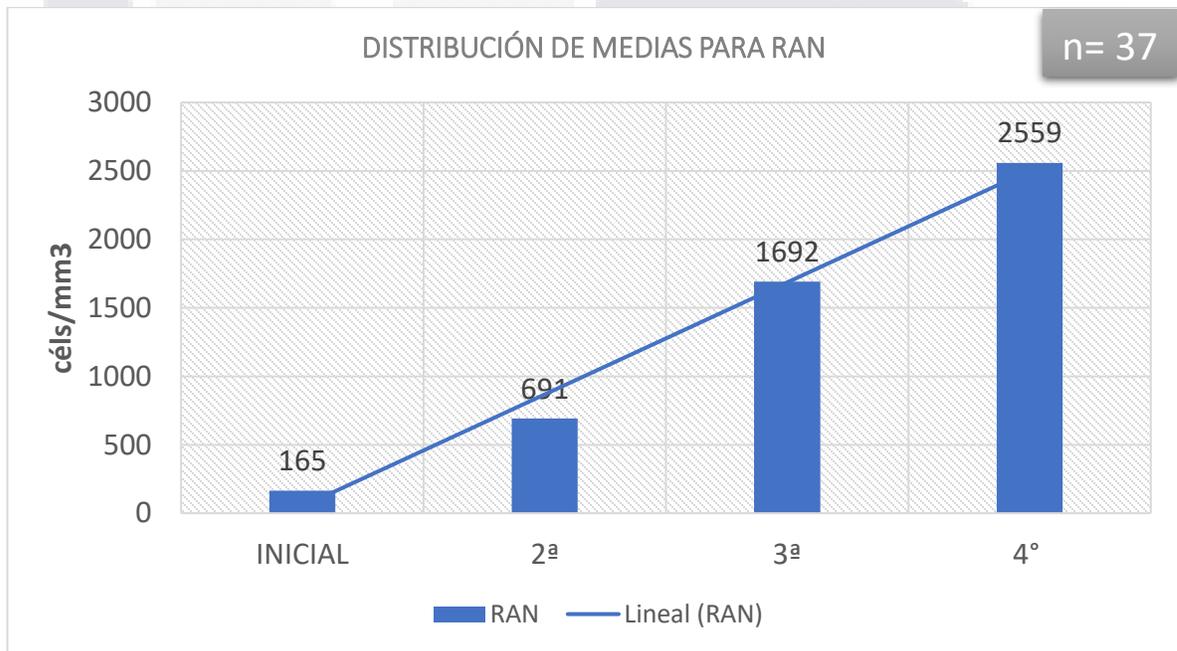
➔ GRUPO DE MEJORÍA CLÍNICA SIN CAMBIO DE ANTIBIÓTICO

Encontrándose para medias de RAN inicial en 165 céls/mm<sup>3</sup>, 2ª toma 691 céls/mm<sup>3</sup>, 3ª toma 1,692 céls/mm<sup>3</sup>, 4ª toma 2,559 céls/mm<sup>3</sup>. Como se describe en la gráfica 6.

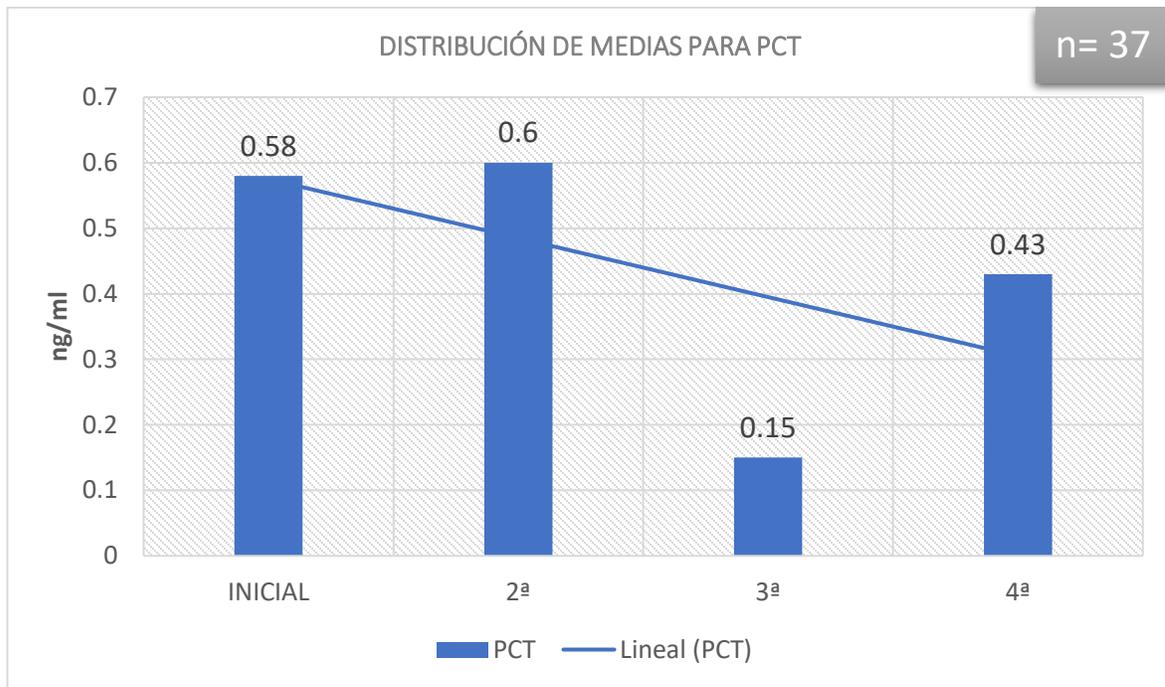
Para niveles de PCT se observó: inicial 0.58 ng/ml, 2ª toma 0.6ng/ml, 3ª toma 0.15ng/ml, 4ª toma 0.43ng/ml. Ver gráfica 7.

Y por último niveles de PCR: inicial 5.54mg/dl, 2ª toma 3.64mg/dl, 4ª toma 0.97mg/dl. Ver gráfica 8.

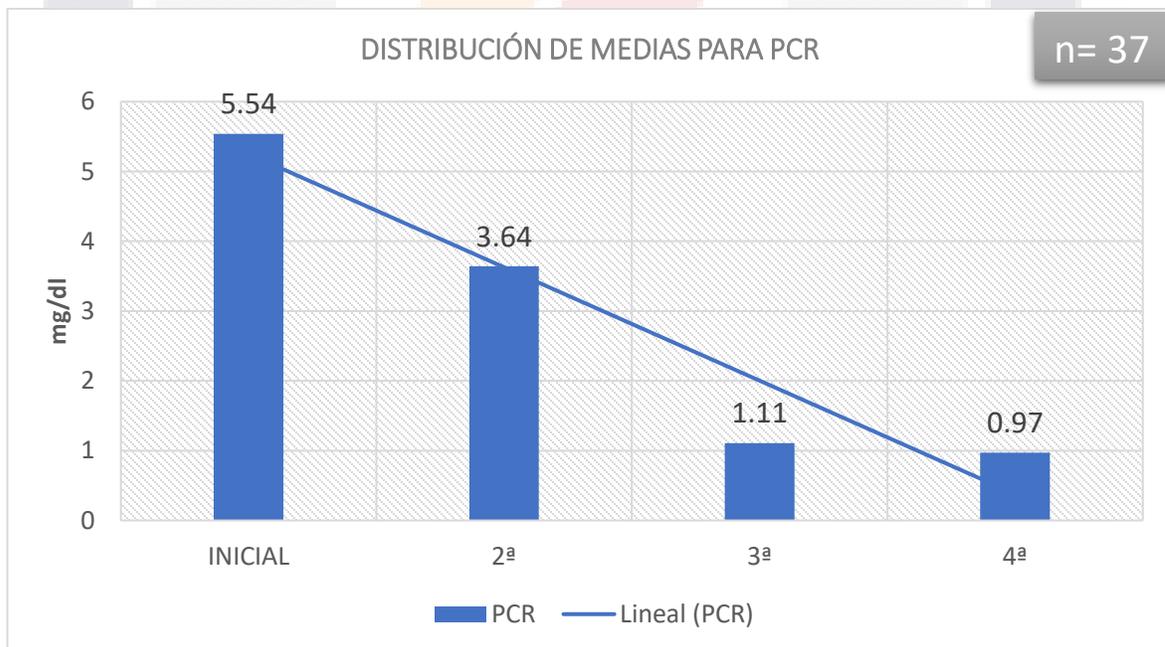
En la tabla 2 se muestra la cantidad de tomas seriadas por cada paciente y el total de tomas para este grupo.



Gráfica 6. Distribución de medias para RAN en tomas seriadas en el grupo de mejoría clínica sin cambio de antibiótico.



Gráfica 7. Distribución de medias para PCT en tomas seriadas en el grupo de mejoría clínica sin cambio de antibiótico.



Gráfica 8. Distribución de medias para PCR en tomas seriadas en el grupo de mejoría clínica sin cambio de antibiótico.

MEJORÍA CLÍNICA SIN CAMBIO DE ANTIBIÓTICO (n=37)		
Número de tomas	Número de pacientes	Total de tomas
2	14	28
3	15	45
4	8	32
<b>TOTAL</b>		<b>105</b>

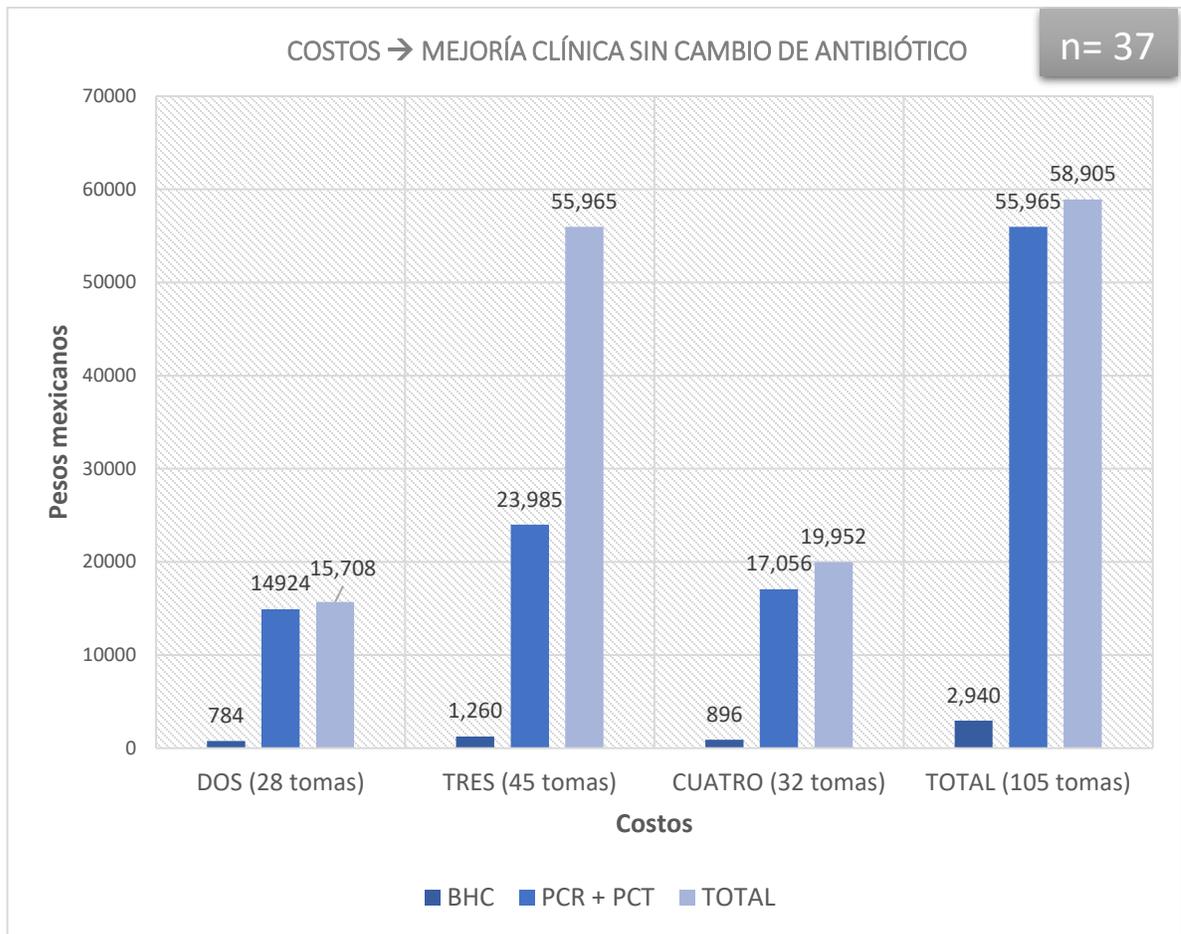
**Tabla 2.** Total de tomas de las pruebas de laboratorio en el grupo de mejoría clínica sin cambio de antibiótico.

La tabla 3 muestra el costo por prueba del paciente con FN, siendo \$561.00 por evento considerando BHC y reactantes de fase aguda (PCR y PT).

PRUEBA DE LABORATORIO	COSTO
BHC	\$28.00
PCR	\$33.00
PCT	\$500.00
<b>COSTO TOTAL POR EVENTO</b>	<b>\$561.00</b>

**Tabla 3.** Costo de las pruebas de laboratorio que se utilizan en el abordaje del paciente con FN. Se muestra el costo por evento.

Y en base a la tabla anterior se realiza el cálculo de costos como se muestra en gráfica 9. Con un total para las 105 tomas realizadas sólo con realización de BHC 2,940 pesos, para PCR y PCT 55,965 pesos con un total de 58,905 pesos para los 37 eventos de FN con mejoría clínica sin cambio de antibiótico. Ver gráfica 9.



**Gráfica 9.** Costo por cantidad de tomas de BHC y reactantes y costo total de 105 tomas en el grupo de mejoría clínica sin cambio de antibiótico.

Se puede observar que con el manejo empírico inicial ante un cuadro de FN el 53.6% de los pacientes presentaron una mejoría clínica, no requirieron otros cambios en el manejo de acuerdo a guías y por tanto se considera necesario revalorar la toma de pruebas de laboratorio, a excepción de la citometría hemática completa para la vigilancia de los datos de recuperación medular y/o necesidad de transfusión de hemoderivados.

En pacientes con mejoría clínica los valores de PCT y PCR en las tomas seriadas no presentan cambios, no hay variaciones importantes ni tampoco impactan en la toma de decisiones.

Dado lo anterior y ya que representa un gasto importante es necesario revalorar la toma de pruebas de laboratorio seriadas en este grupo de pacientes.

### ➔ GRUPO DE CAMBIO DE ANTIBIÓTICO

Dentro de este grupo encontramos 24 eventos, correspondientes a un 34.7%. Observándose fiebre y elevación de PCR y PCT en 7 pacientes (29.1%), aumento de PCT en 5 pacientes (20.8%), la aparición solo de fiebre en 10 pacientes (41.6%) y solo en 2 pacientes por aislamiento en cultivos (8.3%). En la tabla 4 se describen estos motivos por las que se realizó el cambio de manejo antibiótico, el número de eventos por cada motivo y el porcentaje correspondiente.

CAMBIO DE ANTIBIÓTICO	
MOTIVO	NÚMERO DE EVENTOS (n=24)
FIEBRE Y ELEVACIÓN DE RFA	7 (29.1%)
AUMENTO PCT (ASINTOMÁTICO)	5 (20.8%)
FIEBRE SIN ELEVACIÓN DE RFA	10 (41.6%)
AISLAMIENTO EN CULTIVOS	2 (8.3%)

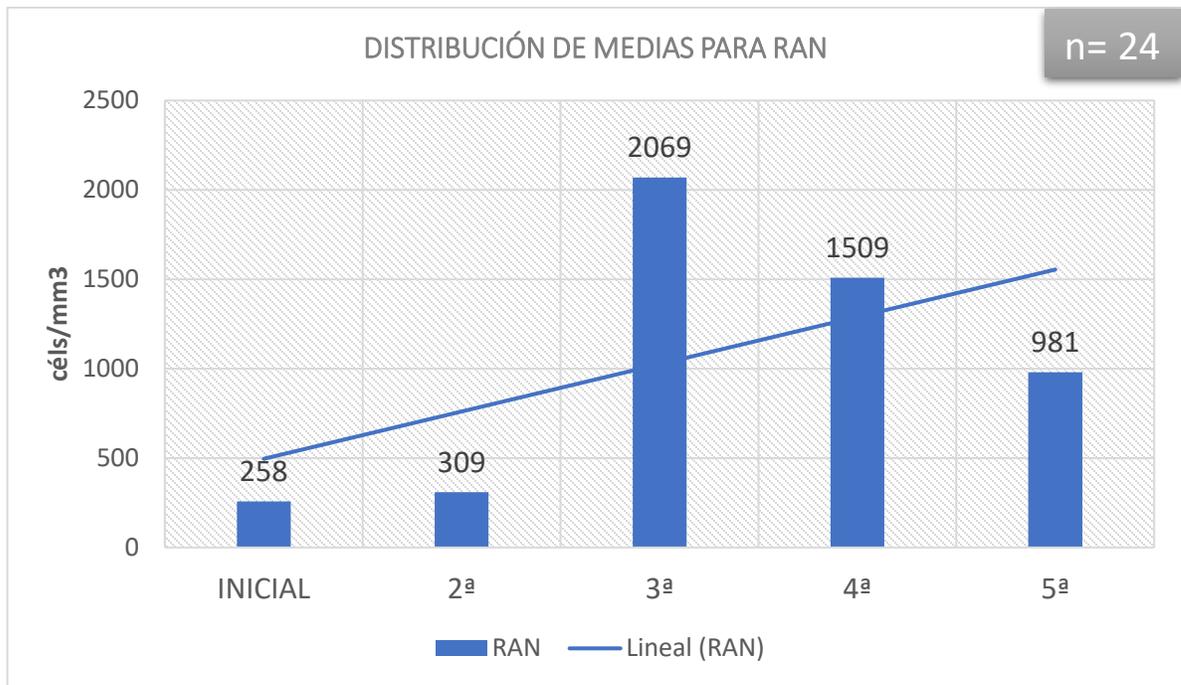
**Tabla 4.** Distribución de los eventos según los motivos por las que se realiza el cambio de antibiótico.

Para este grupo se observa el comportamiento de las medias para cada prueba de laboratorio de la siguiente manera:

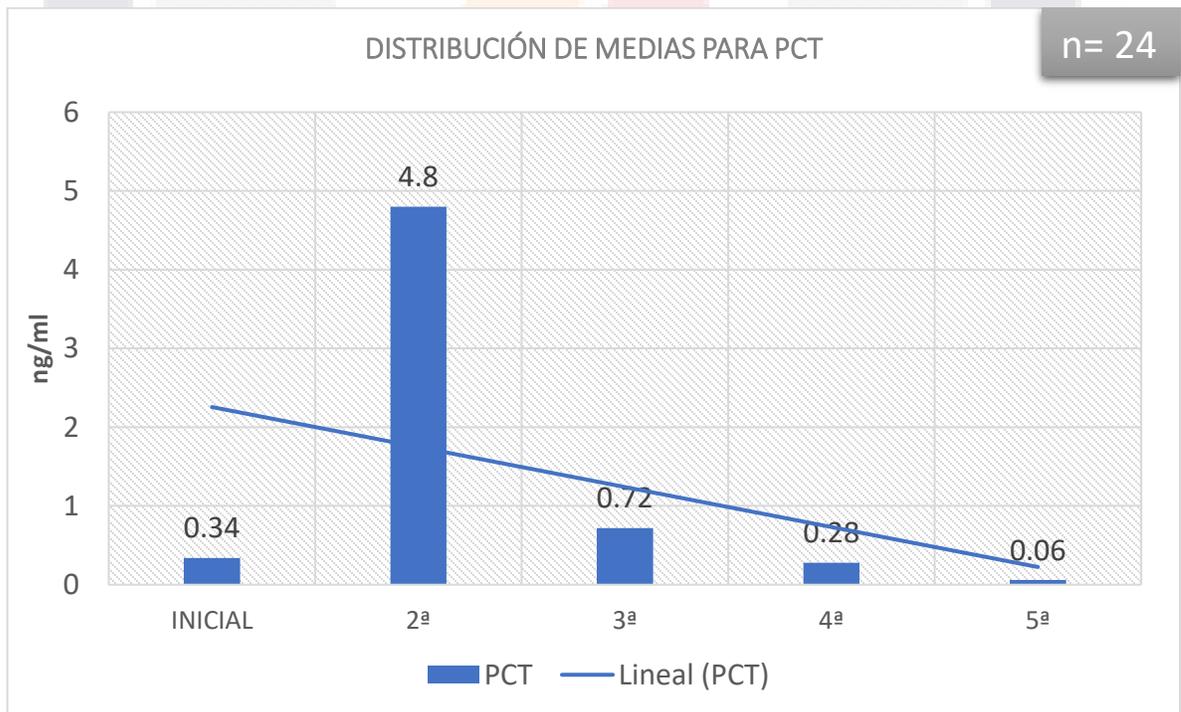
Para el RAN de manera inicial 258 céls/mm<sup>3</sup>, 2<sup>a</sup> toma 309 céls/mm<sup>3</sup>, 4<sup>a</sup> toma 1,509 céls/mm<sup>3</sup>, 5<sup>a</sup> toma 981 céls/mm<sup>3</sup>. Ver gráfica 10.

En PCT observamos en la toma inicial un valor de 0.34 ng/ml, 2<sup>a</sup> toma 4.8 ng/ml, 3<sup>a</sup> toma 0.72 ng/ml, 4<sup>a</sup> toma 0.28 ng/ml, 5<sup>a</sup> toma 0.06 ng/ml, con un valor considerado positivo en la segunda toma y un descenso posterior con el cambio de manejo antibiótico. Ver gráfica 11.

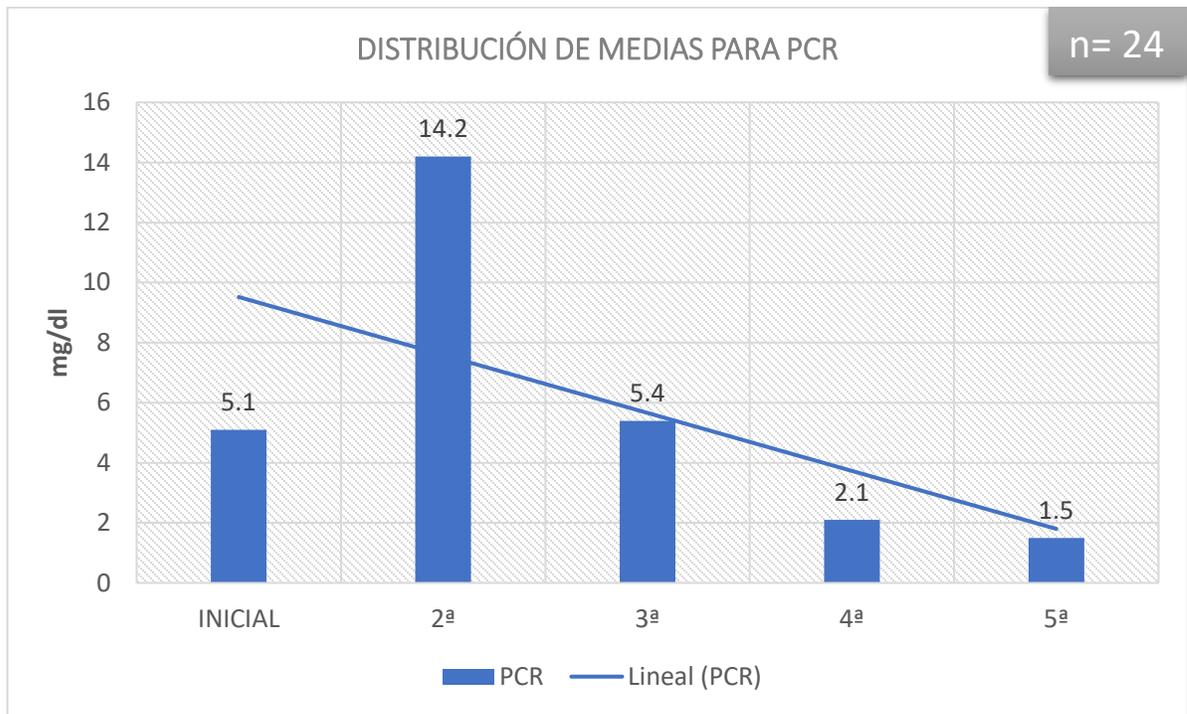
Para PCR es un comportamiento similar a PCT con valores iniciales en 5.1mg/dl, 2<sup>a</sup> toma 14.2mg/dl, 3<sup>a</sup> toma 5.4mg/dl, 4<sup>a</sup> toma 2.1mg/dl, 5<sup>a</sup> toma 1.5mg/dl. Como puede observar en la gráfica 12.



Gráfica 10. Distribución de medias para RAN en tomas seriadas en el grupo de cambio de antibiótico.



Gráfica 11. Distribución de medias para PCT en tomas seriadas en el grupo de cambio de antibiótico.



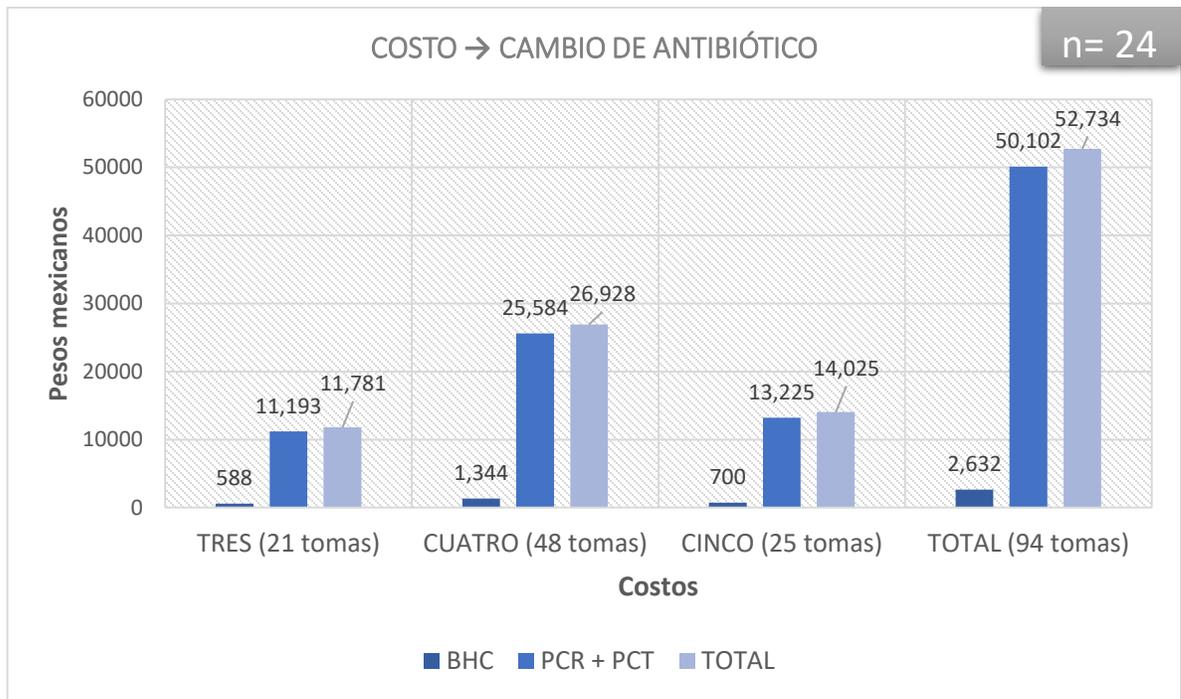
**Gráfica 12.** Distribución de medias para PCR en tomas seriadas en el grupo de cambio de antibiótico.

De igual manera para este grupo se calcularon los costos de las tomas realizadas tomando en cuenta los costos de la tabla 3. En el grupo de cambio de antibiótico el total de tomas fueron 94 y se desglosan en la tabla 5.

CAMBIO DE ANTIBIÓTICO (n=24)		
Número de tomas	Número de pacientes	Total de tomas
3	7	21
4	12	48
5	5	25
<b>TOTAL</b>		<b>94</b>

**Tabla 5.** Total de tomas de las pruebas de laboratorio en el grupo de cambio de antibiótico.

Calculándose los costos de las 94 tomas, solo con realización de BHC 2,632 pesos, para PCT y PCR 50,102 con un total de las tres pruebas de laboratorio de 52,734 pesos. Ver gráfica 13.



**Gráfica 13.** Costo por cantidad de tomas de BHC y reactantes y costo total de 94 tomas en el grupo de cambio de antibiótico.

En el grupo de pacientes donde se realiza cambio de antibiótico la principal razón es la presencia de fiebre persistente en las primeras 72 hrs, con o sin elevación de reactantes, y un pequeño grupo (5 pacientes) permanecieron afebriles sin manifestaciones clínicas; en estos el cambio de antibiótico se debió a elevación de reactantes, específicamente PCT.

Se puede concluir de lo anterior que el principal motivo de cambio se debió a una cuestión clínica, la fiebre.

En este mismo grupo cuando hay fiebre persistente y elevación de reactantes, se inicia el nuevo antibiótico con lo cual desaparece la fiebre y los reactantes de fase aguda tienden a normalizarse. Por lo cual se considera que si el paciente se mantiene afebril no hay necesidad de repetir los reactantes de forma seriada.

➔ GRUPO DONDE SE AGREGA ANTIBIÓTICO

Dentro de este grupo encontramos 8 eventos, correspondientes a un 11.5%. En la tabla 6 se describe el foco infeccioso identificado, el manejo antibiótico que se agregó y el número de casos para cada uno.

INDICACIÓN	TOTAL DE EVENTOS (n=8)
Artritis séptica (vancomicina)	1
Neumonía (vancomicina)	2
Mucositis grado III-IV (vancomicina)	2
Neumonía (fluconazol, oseltamivir)	1
Neumonía sospecha de P. jiroveci (TMP/SMX)	1
Mucositis grado II (clindamicina)	1

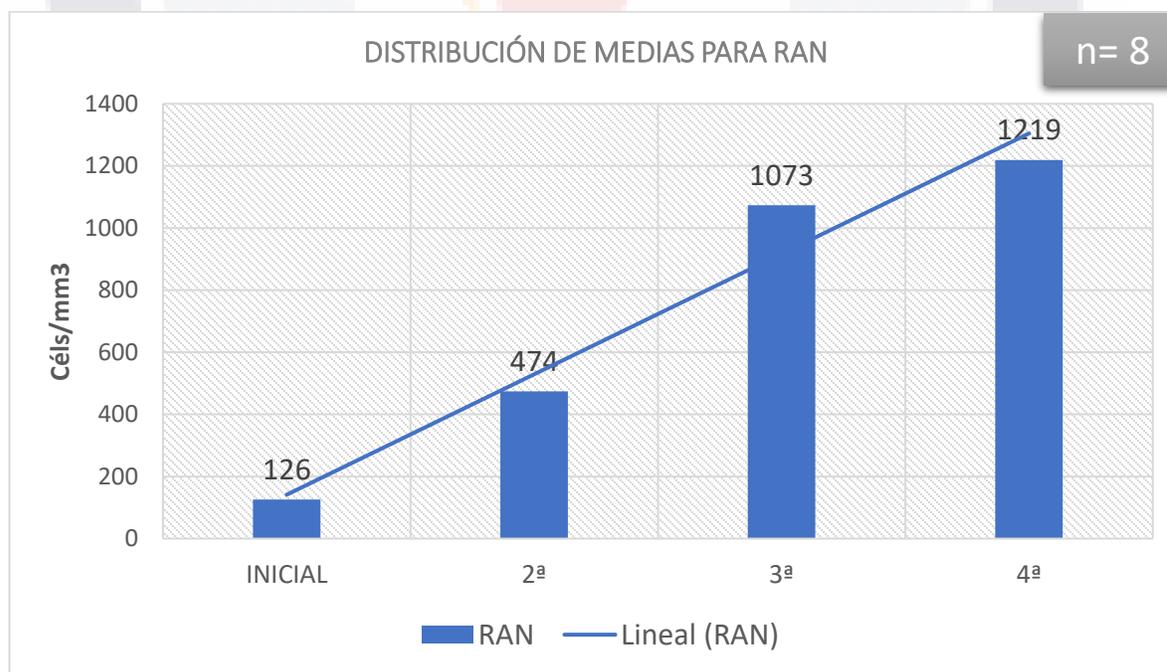
**Tabla 6.** Indicación de agregar otro antibiótico, foco de infección y manejo antibiótico empleado con el número de eventos para cada caso.

Se encontró para este grupo el comportamiento en las pruebas de laboratorio de la siguiente forma:

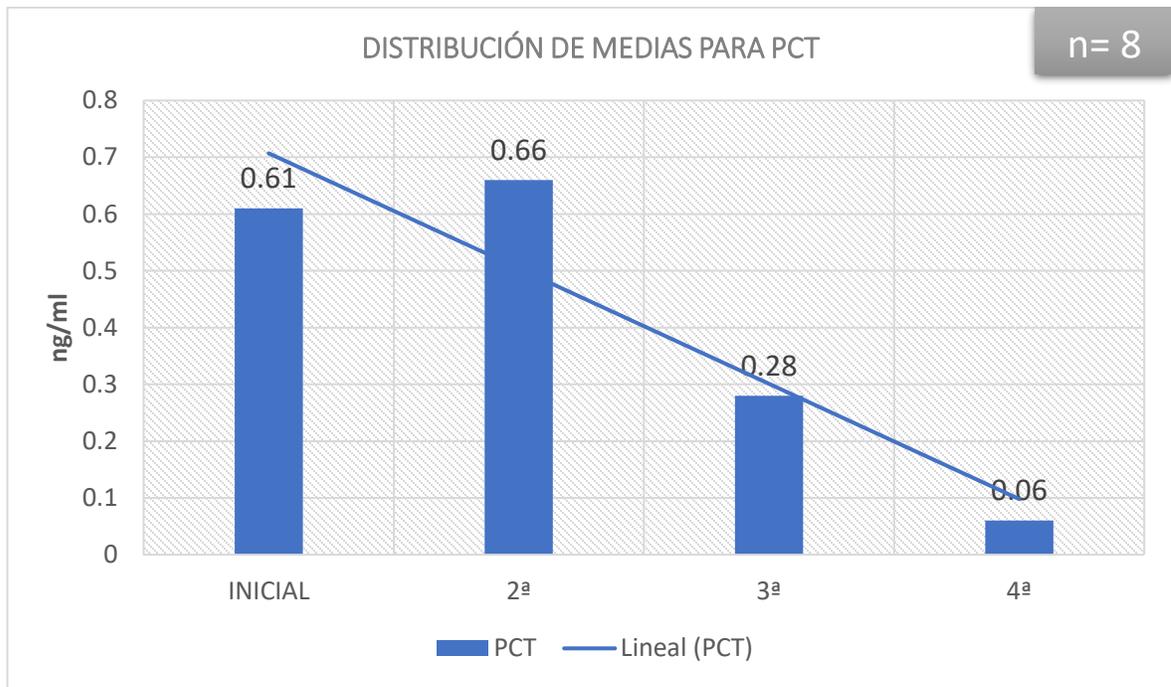
Para RAN de manera inicial valores de 125 céls/mm<sup>3</sup>, 2<sup>a</sup> toma 474 céls/mm<sup>3</sup>, 3<sup>a</sup> toma 1,073 céls/mm<sup>3</sup>, 4<sup>a</sup> toma 1,219 céls/mm<sup>3</sup>. Ver gráfica 14.

En cuanto a PCT valores iniciales de 0.61 ng/ml, 2<sup>a</sup> toma 0.66ng/ml, 3<sup>a</sup> toma 0.28ng/ml y 4<sup>a</sup> toma 0.06 ng/ml. Ver gráfica 15.

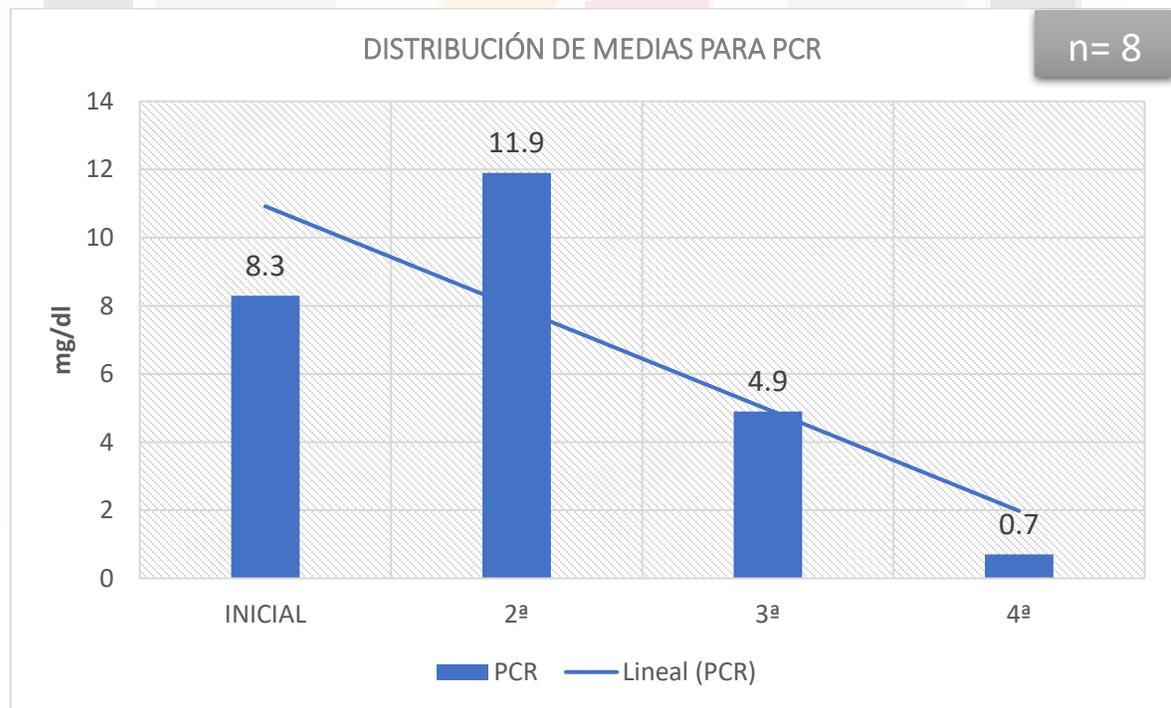
Para los valores de PCR en la toma inicial 8.3 mg/dl, 2<sup>a</sup> toma 11.9 mg/dl, 3<sup>a</sup> toma 4.9 mg/dl, 4<sup>a</sup> toma 0.7mg/dl. Ver grafica 16.



**Gráfica 14.** Distribución de medias para RAN en tomas seriadas en el grupo donde se agrega antibiótico.



Gráfica 15. Distribución de medias para PCT en tomas seriadas en el grupo donde se agrega antibiótico.

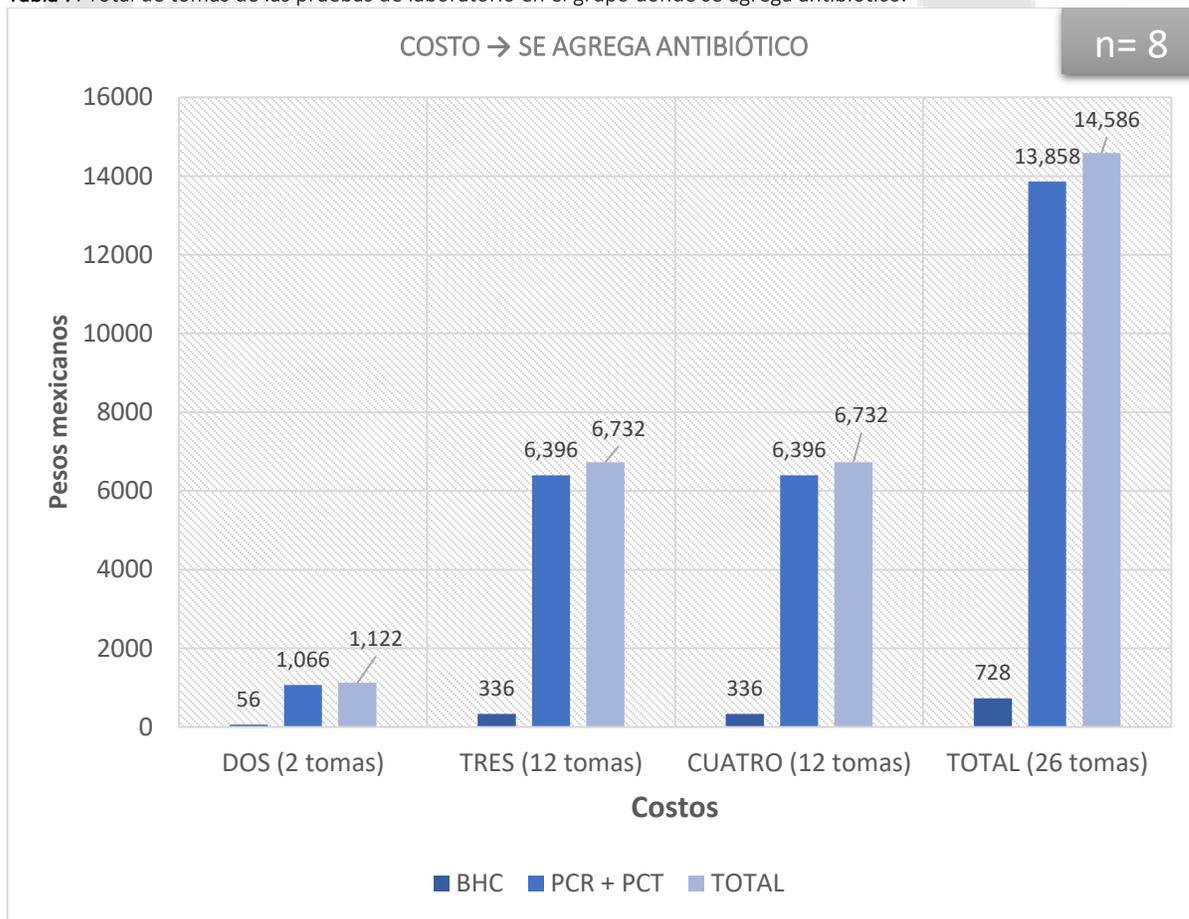


Gráfica 16. Distribución de medias para PCT en tomas seriadas en el grupo donde se agrega antibiótico.

Para este grupo de 8 eventos fueron un total de 26 tomas. Ver tabla 7. Y el cálculo de costos para las tomas realizadas (en base a la tabla 3) en el total de 26 tomas, se obtuvo para BHC 728 pesos, para PCR y PCT 13,858 pesos para un total de 14,586 pesos (Gráfica 17).

SE AGREGA ANTIBIÓTICO (n=8)		
Número de tomas	Número de pacientes	Total de tomas
2	1	2
3	4	12
4	3	12
TOTAL		26

Tabla 7. Total de tomas de las pruebas de laboratorio en el grupo donde se agrega antibiótico.

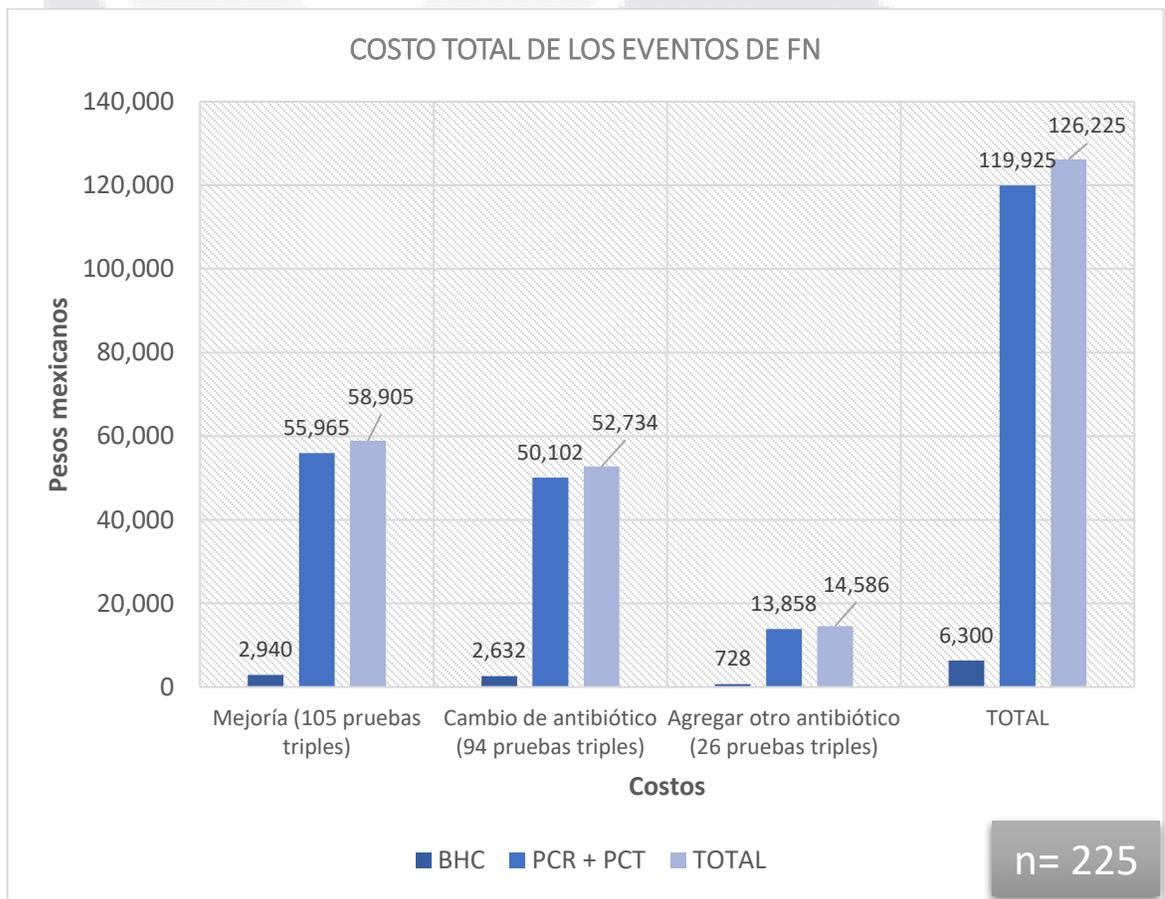


Gráfica 17. Costo por cantidad de tomas de BHC y reactantes y costo total de 26 tomas en el grupo donde se agrega antibiótico.

En el grupo de pacientes donde se agrega antibiótico la indicación principal es que durante los primeros días de estancia intrahospitalaria se detecta foco infeccioso y se da manejo dirigido a éste;

sin importar los reactantes de fase aguda, en este mismo caso creemos que no se requiere de la toma seriada de pruebas de laboratorio y cabe mencionar que todos los valores se mantienen sin cambios significativos.

En base al cálculo y los hallazgos previos se tiene un total de 225 tomas de pruebas de laboratorio (BHC, PCR, PCT) en el manejo de los 69 eventos de FN en el intervalo de estudio. Con ello se realizó el cálculo total de estos eventos, encontrándose un costo total de 126,225 pesos, correspondientes sólo a BCH 6,300 pesos y a PCT y PCR 119,925 pesos. (Gráfica 18).



**Gráfica 18.** Costo por grupo según el desenlace y toma de muestras y costo total de los 69 eventos de FN.

## DISCUSIÓN

La identificación temprana de la sepsis en pacientes con neutropenia febril sigue siendo complicada debido a signos clínicos y de pruebas de laboratorio poco claras. Se han utilizado marcadores inflamatorios distintos como prueba única y en combinación con resultados muy variables.

El presente estudio realiza una evaluación económica parcial mediante la descripción de costos generados con el uso de PCT, PCR y BHC, así como el comportamiento de cada prueba de laboratorio, con el objetivo de reportar el gasto que implica esta intervención en los eventos de FN del CHMH.

Se evaluaron 69 eventos de FN y que según el desenlace se dividieron en 3 grupos, mejoría clínica inicial sin cambio de antibiótico, cambio de antibiótico y se agrega antibiótico.

Se puede observar que con el manejo empírico inicial ante un cuadro de FN el 53.6% de los pacientes presentaron una mejoría clínica, no requirieron otros cambios en el manejo y por tanto se considera necesario revalorar la toma de pruebas de laboratorio, a excepción de la citometría hemática completa para la vigilancia de los datos de recuperación medular y/o necesidad de transfusión de hemoderivados.

En pacientes con mejoría clínica los valores de PCT y PCR en las tomas seriadas no presentan cambios, no hay variaciones importantes ni tampoco impactan en la toma de decisiones. Dado lo anterior y ya que representa un gasto importante es necesario revalorar la toma de pruebas de laboratorio en este grupo de pacientes.

En el grupo de pacientes donde se realiza cambio de antibiótico la principal razón es la presencia de fiebre persistente en las primeras 72 hrs, con o sin elevación de reactantes, y un pequeño grupo (5 pacientes) permanecieron afebriles sin manifestaciones clínicas; en estos el cambio de antibiótico se debió a elevación de reactantes, específicamente PCT. Se puede concluir de lo anterior que el principal motivo de cambio se debió a una cuestión clínica, la fiebre.

En este mismo grupo cuando hay fiebre persistente y elevación de reactantes, se inicia el nuevo antibiótico con lo cual desaparece la fiebre y los reactantes de fase aguda tienden a normalizarse. Por lo cual se considera que si el paciente se mantiene afebril no hay necesidad de repetir los reactantes de forma seriada.

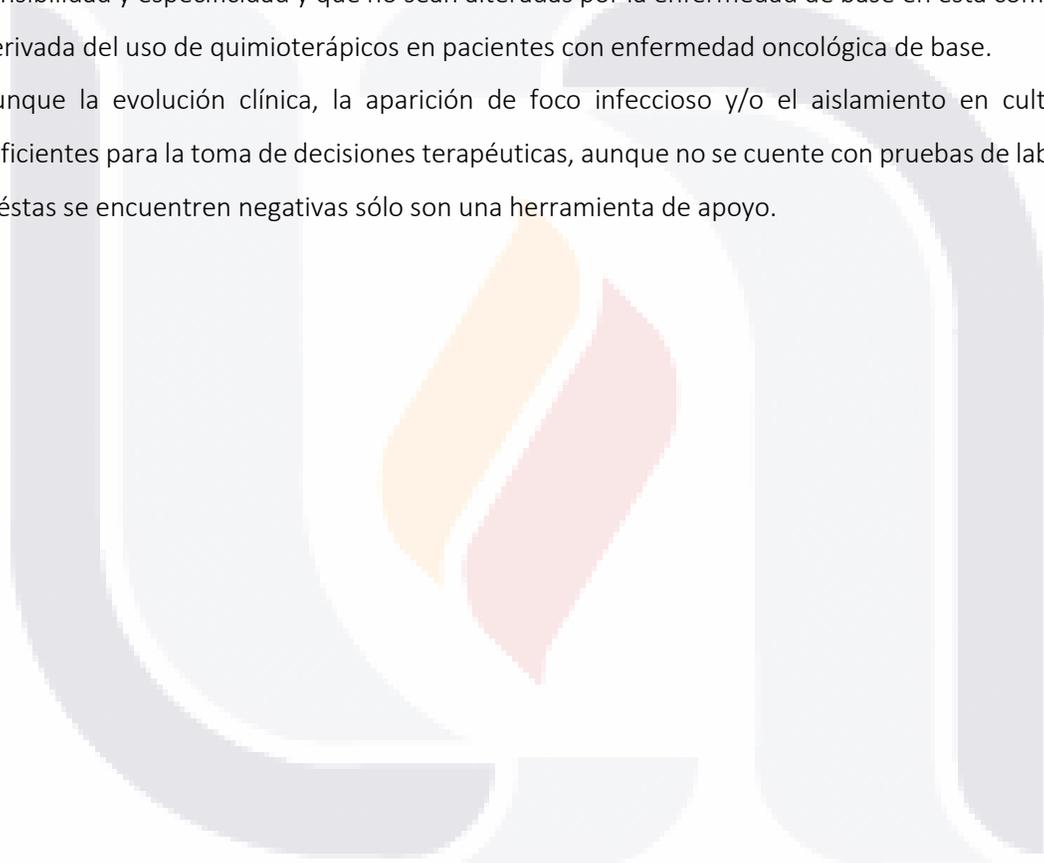
En el grupo de pacientes donde se agrega antibiótico la indicación principal es que durante los primeros días de estancia intrahospitalaria se detecta foco infeccioso y se da manejo dirigido a éste; sin importar los reactantes de fase aguda, en este mismo caso creemos que no se requiere de la toma

seriada de pruebas de laboratorio y cabe mencionar que todos los valores se mantienen sin cambios significativos.

El costo que se genera de la realización de las pruebas de laboratorio por evento de FN es de 561 pesos (BHC, PCT y PCR), para los 69 eventos varía la cantidad de tomas por evento desde 2 hasta 5 tomas, se obtiene una cantidad de 225 tomas seriadas, con un total de 126,225 pesos.

Es necesaria la realización de nuevos estudios que proporcionen información acerca de los biomarcadores que cumplan con las características de disponibilidad, rapidez, bajo costo, alta sensibilidad y especificidad y que no sean alteradas por la enfermedad de base en esta complicación derivada del uso de quimioterápicos en pacientes con enfermedad oncológica de base.

Aunque la evolución clínica, la aparición de foco infeccioso y/o el aislamiento en cultivos son suficientes para la toma de decisiones terapéuticas, aunque no se cuente con pruebas de laboratorio o éstas se encuentren negativas sólo son una herramienta de apoyo.

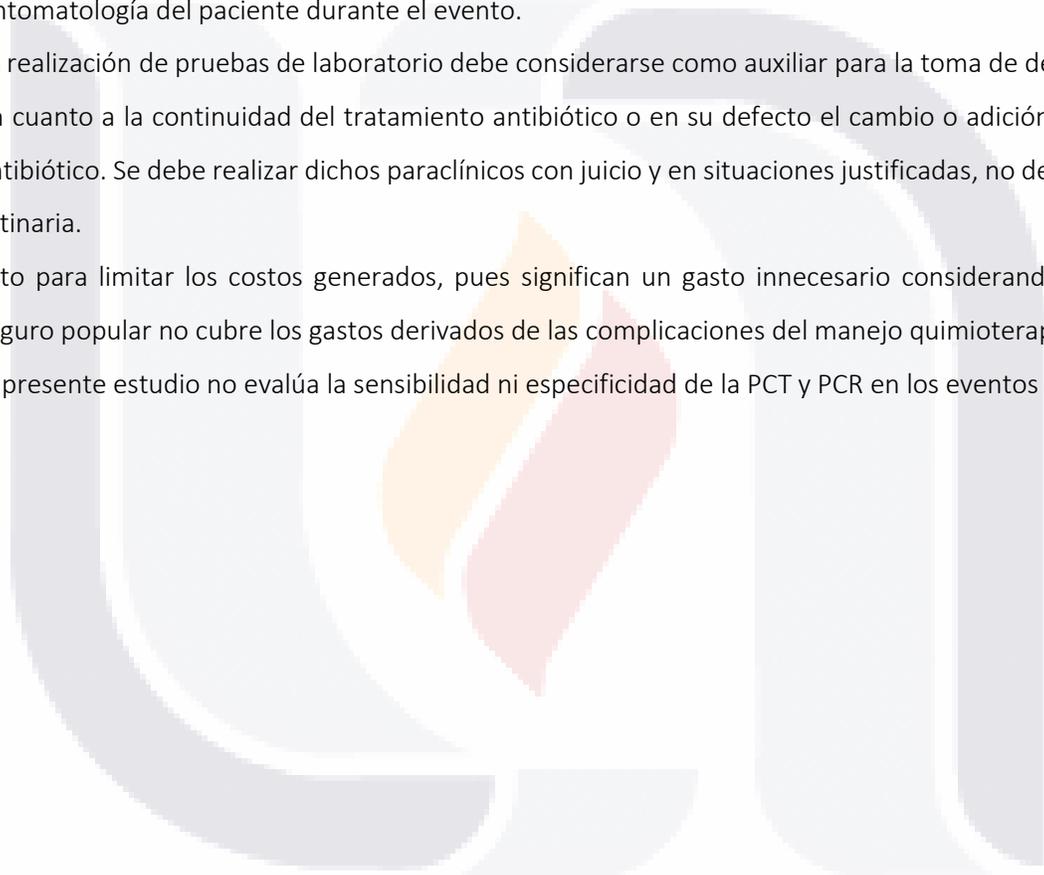


## CONCLUSIONES

La decisión de la terapia empírica inicial es en base a la clínica y los parámetros derivados de una BHC, guiándonos por escenarios clínicos según el algoritmo de manejo en los eventos de FN de alto riesgo, el manejo posterior continúa siendo en base a la evolución como aislamiento microbiológico; la persistencia de fiebre y la aparición de foco infeccioso. Siendo en necesario en múltiples ocasiones revalorar la toma de pruebas de laboratorio, pues, aunque éstas estén en rangos de negatividad (sin tener parámetros bien establecidos para FN) se seguirá guiando la toma de decisiones por la sintomatología del paciente durante el evento.

La realización de pruebas de laboratorio debe considerarse como auxiliar para la toma de decisiones en cuanto a la continuidad del tratamiento antibiótico o en su defecto el cambio o adición de otro antibiótico. Se debe realizar dichos paraclínicos con juicio y en situaciones justificadas, no de manera rutinaria.

Esto para limitar los costos generados, pues significan un gasto innecesario considerando que el seguro popular no cubre los gastos derivados de las complicaciones del manejo quimioterapéutico. El presente estudio no evalúa la sensibilidad ni especificidad de la PCT y PCR en los eventos de FN.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santolaya de P ME, Rabagliati B R, Bidart H T, Payá G E, Guzmán D AM, Morales I R, et al. Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia / Consensus. Revista chilena de infectología. 2005;22(suppl 2):79--113.
2. Paganini H, Santolaya de P ME, Álvarez M, Araña Rosaínz MdJ, Arteaga Bonilla R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica / Diagnosis and treatment of febrile neutropenia in pediatric cancer patients: Consensus of the Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Revista chilena de infectología. 2011;28(suppl 1):10--38.
3. Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update Summary. JOURNAL OF ONCOLOGY PRACTICE. 2018;14(4):250--6.
4. Sung L, Phillips R, Lehnbecher T. Time for paediatric febrile neutropenia guidelines - children are not little adults. European Journal of Cancer. 2011;47(6):811-3.
5. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons SK. Evaluation of Risk Prediction Criteria for Episodes of Febrile Neutropenia in Children With Cancer. 2002. p. 38--42.
6. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with Cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(35):4427-38
7. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Amman RA, Bauchemin M, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. Journal of Clinical Oncology. 2017;35:2082-2094
8. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O'Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. J Clin Oncol. 2001 Jul 15;19(14):3415-21.
9. van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP, van der Poll T. Biomarkers in Sepsis. Critical Care Clinics. 2018;34(1):139--52.

10. Reyna-Figueroa J, Lagunas-Martínez A, Martínez-Matsumoto P, Madrid-Marina V. Procalcitonina como biomarcador diagnóstico de sepsis en el niño con cáncer, neutropenia y fiebre: revisión de la literatura. Arch Argent Pediatr 2015;113(1):46-52
11. Penagos-Paniagua M, Villasís-Keever MÁ, Miranda-Navales MG, Tapia-Marcial A, Rivera-Márquez H, Bernaldez-Ríos R, et al. Utilidad de la proteína C reactiva para el diagnóstico de infección bacteriana en el paciente pediátrico con cáncer, fiebre y neutropenia / Usefulness of C-reactive protein in the diagnosis of bacterial infection in the pediatric patient with cancer, fever and neutropenia. Boletín médico del Hospital Infantil de México. 2012;69(5):376--83.
12. Jiménez-Aguilar IA. Aspectos económicos del uso de procalcitonina. Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio.
13. Samsudin I, D VS. Clinical Utility and Measurement of procalcitonin. Clin Biochem Rev. 2017;38:10.
14. Meisner M. Update on Procalcitonin Measurements. Annals of Laboratory Medicine. 2014;34(4):263-73.
15. Ruiz-Alvarez M, Garcia-Valdecasas S, Sanchez M, De Pablo R, Cambronero J, Franco P, et al. Clinical utility of the procalcitonin measurement in the diagnosis of sepsis. Clinical Chemistry. 2005;51:A109-A10.
16. Iankova I, Thompson-Leduc P, Kirson NY, Rice B, Hey J, Krause A, et al. Efficacy and Safety of Procalcitonin Guidance in Patients With Suspected or Confirmed Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2018. p. 691--8.
17. Becker KL, Snider R, Nysten ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. 2008. p. 941--52.
18. Rivas-Llamas R, et al. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. Revista de Hematología. 2014;15(Supl.2): S207-S268
19. Matwiyoff GN, Prah JD, Miller RJ, Carmichael JJ, Amundson DE, Seda G, et al. Immune regulation of procalcitonin: a biomarker and mediator of infection. 2012. p. 401--9.
20. Hemming V, Jakes AD, Shenton G, Phillips B. Prospective cohort study of procalcitonin levels in children with cancer presenting with febrile neutropenia. BMC PEDIATRICS. 2017;17.
21. Zárate V. Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación / Economic evaluations in healthcare: Basic concepts and classification. Revista médica de Chile. 2010;138(suppl 2):93--7.

22. Castillo RM, et al. Departamento de Economía de la Salud. Ministerio de Salud de Chile. *Guía metodológica para la evaluación económica de intervenciones en salud en Chile*. Chile, marzo 2013.
23. Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CL, Becker A, King A, Mosso C. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty- four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. *PediatrInfectDis J* 2008; 27:538-43
24. Rackoff W, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfield PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J ClinOncol* 1996; 14: 919-24
25. Robert SP, Alex JS, Richard DR, Julia CC, Susan VP, Lesley AS, Predicting infectious complications in neutropenic children and young people with cancer (IPD protocol) Phillips et al. *SystematicReviews* 2012, 1:8
26. Consejo de Salubridad General, Instituto Nacional de Salud Pública. (2008). *Guía Para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica Para la Actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México*. Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca México.
27. Adam T, Koopmanschap MA, Evans DB. (2003). Cost-effectiveness analysis: ¿can we reduce variability in costing methods? *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 19:2, 407–420.
28. Castillo-Riquelme M. (2010). El uso de modelos matemáticos en evaluación económica de intervenciones de salud. *Rev Med Chile* 2010; 138 (supl 2): 98-102.
29. World Health Organization - WHO. (2003). *Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis*. Editado por Tan-Torres T, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans D, Murray C. WHO: Geneva.
30. Castillo-Riquelme y Zárate, Editores. (2010). *Evaluaciones Económicas de Intervenciones en Salud*. *Revista Médica de Chile*. Vol 138- Suplemento N°2 (p: 65-107)
31. Goodacre S, McCabe C. An introduction to economic evaluation. *Emerg Med J* 2002; 19 (3): 198-201.
32. Antonio Ibarra de la Torre. “Características clínicas y de laboratorio de los eventos de fiebre y neutropenia en los pacientes oncológicos pediátricos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo”. UAA. 2017.

ANEXOS

Anexo 1. Tabla de estratificación de riesgo pediátricas validadas

ESTRATEGIAS DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PEDIÁTRICAS VALIDADAS						
	Rackoff et al (1996)	Alexander et al (2002)	Rondinelli et al (2006)	Santolaya et al (2001)	Ammann et al (2003)	Ammann et al (2010)
<b>FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE Y LA ENFERMEDAD</b>	Ninguno	LMA, linfoma de Burkitt, LLA en inducción, enfermedad progresiva, recidiva con afectación medular	2 puntos para catéter venoso central; 1 punto por edad $\leq 5$ años	Leucemia recidivante; quimioterapia dentro de los 7 días del episodio	Afectación de la médula ósea, catéter venoso central, leucemia de células pre-B	4 puntos para quimioterapia intensiva más que en mantenimiento
<b>FACTORES ESPECÍFICOS DEL EPISODIO</b>	Recuento absoluto de monocitos	Hipotensión, taquipnea/hipoxia, nuevos cambios en el Rx tórax, estado mental alterado, mucositis severa, vómitos o dolor abdominal, infección focal, otra razón clínica para el tratamiento hospitalario	4.5 puntos por sitio clínico de infección; 2.5 puntos para no IVAS; 1 punto cada uno para la fiebre $\geq 38.5^\circ \text{C}$ , hemoglobina $\leq 70 \text{ g/L}$	PCR $\geq 90 \text{ mg/L}$ ; hipotensión, plaquetas $\leq 50,000$	Ausencia de signos clínicos de infección viral, PCR $> 50 \text{ mg/L}$ , Leucocitos $< 500 /\text{UL}$ , Hb $< 100 \text{ g/l}$	5 puntos para Hb $\geq 90 \text{ g/L}$ ; 3 puntos cada uno: Leucocitos $< 300/\text{UL}$ , plaquetas $< 50,000$
<b>FORMULACIÓN DE REGLAS</b>	RAM $\geq 100/\text{ul}$ , bajo riesgo de bacteremia; TCMH, alto riesgo	Ausencia de cualquier factor de riesgo, bajo riesgo de complicación médica grave; TCMH, alto riesgo	Puntaje total $\leq 6$ , bajo riesgo de complicación infecciosa grave; TCMH, alto riesgo	Cero factores de riesgo, solo plaquetas bajas, o solo $< 7$ días después de la quimioterapia, bajo riesgo de infección bacteriana invasiva	Tres o menos factores de riesgo, bajo riesgo de significativo infección; TCMH, alto riesgo	Puntaje total $< 9$ , bajo riesgo de resultado adverso de FN; TCMH, alto riesgo
<b>DEMOSTRÓ VALIDEZ</b>	Estados Unidos; Madsen et al (2002)	Reino Unido, Dommett et al (2009)	Brasil; Rondinelli et al (2006)	Sudamérica; Santolaya et al (2002)	Europa; Ammann et al (2010); Macher et al (2010)	Europa; Miedema et al (2011)
LMA. Leucemia mieloblástica aguda. LLA Leucemia linfoblástica aguda. TCMH. Trasplante de células madre hematopoyéticas. RAM. Recuento absoluto de monocitos. IVAS. Infección de vías aéreas superiores. PCR. Proteína C reactiva. WBC.						
Tomado y traducido de Lehrnbecher et al, Guideline for the management of fever and neutropenia in children with Cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(35):4427-38 7						