

**LA INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS COMO FACTOR DE MAL PRONÓSTICO
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUTROPENIA FEBRIL SEVERA
SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA Y EL SIGNIFICADO DIAGNÓSTICO DE UN
SEDIMENTO DE ORINA NORMAL EN ESTE TIPO DE PACIENTES**

MARÍA PAULA GONZÁLEZ GALVIS

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
BUCARAMANGA
2015**

**LA INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS COMO FACTOR DE MAL PRONÓSTICO
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUTROPENIA FEBRIL SEVERA
SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA Y EL SIGNIFICADO DIAGNÓSTICO DE UN
SEDIMENTO DE ORINA NORMAL EN ESTE TIPO DE PACIENTES**

MARÍA PAULA GONZÁLEZ GALVIS

CÓDIGO: 2127018

Proyecto de investigación para optar al título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

Director:

Dr. Luis Miguel Sosa Ávila

Pediatra – Especialista en Infectología

Asesor epidemiológico

Luis Alfonso Díaz Martínez

Pediatra- Magister en Epidemiología

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

BUCARAMANGA

2015

AGRADECIMIENTOS

A Dios por todas las bendiciones de mi vida,

A mi familia por su constante apoyo y comprensión,

A mi esposo por ser mi guía en este camino,

A mis profesores por sus enseñanzas de vida,

A todos los que participaron en este proceso y me hicieron crecer como persona.

ÍNDICE

	Pág.
1. JUSTIFICACIÓN	16
2. OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GENERAL	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3. ESTADO DEL ARTE	19
3.1 DEFINICIONES	19
3.2 EPIDEMIOLOGIA DE LOS EPISODIOS FEBRILES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON ENFERMEDAD ONCOLÓGICA	20
3.3 AGENTE ETIOLÓGICO	22
3.4 EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL SEVERA	23
3.5 PREDICCIÓN DE RIESGO DE COMPLICACIONES	26
3.6 INFECCIÓN URINARIA EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA	29
3.7 SEGUIMIENTO	31
4. METODOLOGÍA	33
4.1 TIPO DE ESTUDIO	33
4.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	33
4.3 DESENLACE COMPUESTO: INFECCIÓN BACTERIANA SEVERA	33
4.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA	35
4.5 PROCEDIMIENTOS	36
4.6 EVALUACIÓN DEL DESENLACE COMPUESTO	37
4.7 VARIABLES Y DEFINICIONES OPERATIVAS	38

4.8 PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	44
4.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	45
4.10 ASPECTOS ÉTICOS	45
5. RESULTADOS	47
5.1 CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN	47
5.1.1 Características Socio-Demográficas	47
5.1.2 Características de la Enfermedad de Base	48
5.2 CARACTERIZACIÓN DE LOS EPISODIOS DE NEUTROPÉNIA FEBRIL	48
5.3 DESENLACES	55
5.4 FACTORES ASOCIADOS CON LA PRESENTACIÓN DE INFECCIÓN URINARIA	58
6. DISCUSIÓN	68
6.1 LIMITACIONES	73
7. CONCLUSIONES	75
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
BIBLIOGRAFÍA	81
ANEXOS	86

LISTA DE CUADROS

	Pág.
Cuadro 1. Valores de referencia – signos vitales pediátricos	34
Cuadro 2. Valores de referencia – leucocitos según edad del paciente (los valores más bajos para el percentil 5 y más altos para el percentil 95) (34)	35
Cuadro 3. Tamaño de muestra para evaluar la utilidad de la infección de vías urinarias como predictor de mal pronóstico en pacientes pediátricos con neutropenia febril severa secundaria a quimioterapia	36

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Distribución de edad de los pacientes incluidos.	47
Figura 2. Distribución según diagnóstico.	48
Figura 3. Distribución según mes de presentación	49
Figura 4. Tiempo de latencia para cada episodio.	50
Figura 5. Distribución de neutrófilos absolutos al ingreso de cada episodio.	52
Figura 6. Distribución de plaquetas al ingreso de cada episodio.	53
Figura 7. Relación entre los elementos del sedimento urinario analizados.	54

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Antimicrobianos de uso terapéutico previo al ingreso al estudio.	51
Tabla 2. Valores de plaquetas, neutrófilos absolutos y PCR al ingreso de cada episodio.	52
Tabla 3. Características del sedimento urinario	53
Tabla 4. Procesos infecciosos establecidos.	55
Tabla 5. Resultado de los urocultivos positivos: germen aislado y frecuencia.	56
Tabla 6. Resultado de los hemocultivos positivos: germen aislado y frecuencia.	56
Tabla 7. Características demográficas y clínicas de los pacientes según si tenían o no infección urinaria	59
Tabla 8. Antecedentes clínicos de los episodios de neutropenia febril severa según si tenían o no infección urinaria	59
Tabla 9. Características clínicas y de laboratorio de los episodios de neutropenia febril severa según si tenían o no infección urinaria	61
Tabla 10. Desenlaces clínicos de los episodios de neutropenia febril severa según si tenían o no infección urinaria.	62
Tabla 11. Indicadores diagnósticos de cada componente positivo del uro análisis en el diagnóstico de IVU en pacientes con neutropenia febril severa	63
Tabla 12. Indicadores diagnósticos de los nitritos positivos y otros componentes positivos del uro análisis en el diagnóstico de IVU en pacientes con neutropenia febril severa	64
Tabla 13. Indicadores diagnósticos de la esterasa positiva y la presencia de piuria en el diagnóstico de IVU en pacientes con neutropenia febril severa	64

Tabla 14. Indicadores diagnósticos de los componentes del uro análisis en el diagnóstico de IVU en pacientes con neutropenia febril severa	65
Tabla 15. Indicadores diagnósticos de los nitritos positivos u otro componente positivo del sedimento urinario en el diagnóstico de IVU en pacientes con neutropenia febril severa	66
Tabla 16. Indicadores diagnósticos de la estearasa positiva o la presencia de piuria en el diagnóstico de IVU en pacientes con neutropenia febril severa	66
Tabla 17. Indicadores diagnósticos de cualquiera de los componentes positivos del uro análisis en el diagnóstico de IVU en pacientes con neutropenia febril severa	67

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Formato para la recolección de datos iniciales del estudio la infección de vías urinarias como factor de mal pronóstico en pacientes pediátricos con neutropenia febril severa secundaria a quimioterapia y el significado diagnóstico de un sedimento de orina normal en este tipo de pacientes	86
Anexo B. Formato para la recolección de datos del seguimiento del estudio la infección de vías urinarias como factor de mal pronóstico en pacientes pediátricos con neutropenia febril severa secundaria a quimioterapia y el significado diagnóstico de un sedimento de orina normal en este tipo de pacientes	88
Anexo C. Documento de consentimiento informado	90
Anexo D. Documento de asentimiento informado	96

RESUMEN

Título: LA INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS COMO FACTOR DE MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUTROPENIA FEBRIL SEVERA SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA Y EL SIGNIFICADO DIAGNÓSTICO DE UN SEDIMENTO DE ORINA NORMAL EN ESTE TIPO DE PACIENTES *

Autor: MARÍA PAULA GONZÁLEZ GALVIS**

Palabras claves: fiebre, neutropenia, pediatría, infección, orina, pronóstico.

Descripción:

Objetivo: Determinar si la infección de vías urinarias es predictor de alto riesgo de desarrollar complicaciones graves, en pacientes pediátricos con neutropenia febril severa secundaria a quimioterapia y determinar el significado diagnóstico del sedimento urinario normal en el estudio inicial.

Materiales y métodos: Estudio de evaluación de tecnología diagnóstica con muestreo transversal, se incluyeron niños entre 2 y 18 años con diagnóstico de neutropenia febril severa asociada a quimioterapia, se comparó los pacientes con diagnóstico de infección urinaria y los que no la presentaban evaluando desenlaces de mal pronóstico y se analizó los indicadores de desempeño diagnóstico del uroanálisis.

Resultados: se captaron 107 episodios, se diagnosticó infección urinaria en 8 episodios (16%), hubo mayor frecuencia de nitritos, esterazas y piuria en los episodios con infección urinaria ($p < 0.001$), tres de los episodios de infección urinaria tenían uroanálisis normal, hubo una baja sensibilidad para todos los componentes del uroanálisis con mayor especificidad, VPN y LR positivo para todos los componentes solos o valorados en asociaciones, con mejor comportamiento para los nitritos. De los desenlaces evaluados hubo mayor frecuencia de sepsis clínica, necesidad de UCI y letalidad en los pacientes con infección urinaria ($p = 0.023$, $p = 0.01$ y $p < 0.001$).

Conclusión: El estudio inicial en este tipo de paciente debe incluir uroanálisis y urocultivo, se debe considerar cualquier signo de inflamación en el uroanálisis patológico, la infección urinaria es factor de mal pronóstico en el paciente con fiebre y neutropenia.

* Proyecto de grado

** Facultad de salud. Escuela de Medicina. Director: Dr. Luis Miguel Sosa Ávila

ABSTRACT

Title: URINARY TRACT INFECTION (UTI) AS A PREDICTOR OF POOR PROGNOSIS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH SEVERE FEBRILE NEUTROPENIA RELATED TO CHEMOTHERAPY AND THE DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF A NORMAL URINE SEDIMENT IN THIS TYPE OF PATIENTS*

Author: MARÍA PAULA GONZÁLEZ GALVIS**

Key words: fever, neutropenia, pediatrics, infection, urine, prognosis.

Summary:

Objective: To define if the urinary tract infection is a high risk predictor of severe complications in the pediatric patient with febrile neutropenia related with chemotherapy and to establish the diagnostic significance of normal urine sediment in the initial study

Methods: Cross-sectional study of diagnostic technology. We included children from 2 to 18 years old, with severe febrile neutropenia related to chemotherapy, we compared patients with and without urinary tract infection and evaluated poor prognosis outcomes and analyzed diagnostic efficiency of urinalysis.

Results: We included 107 episodes, UTI was diagnosed in 8 episodes (16%), there was a higher frequency of nitrites, esterase and pyuria in the urinary tract infection episodes, ($p < 0.001$), three episodes of UTI had normal urinalysis, we found a low sensitivity for all components of urinalysis with greater specificity, NPV and LR + for all components alone or evaluated associations, with a better performance for nitrites. From the outcomes assessed we found more clinical sepsis, need of ICU and mortality in patients with urinary tract infection ($p = 0.023$, $p = 0.01$ y $p < 0.001$).

Conclusion: The initial evaluation in this type of patient should include uroanalysis and urine culture; we should consider any sign of inflammation in the uroanalysis as pathologic; UTI is a bad prognosis factor in patients with fever and neutropenia.

* Graduate project

** Faculty of Health. School of Medicine. Director: Dr. Luis Miguel Sosa Ávila

LA INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS COMO FACTOR DE MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUTROPENIA FEBRIL SEVERA SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA Y EL SIGNIFICADO DIAGNÓSTICO DE UN SEDIMENTO DE ORINA NORMAL EN ESTE TIPO DE PACIENTES

1. JUSTIFICACIÓN

La neutropenia febril inducida por quimioterapia en el paciente oncológico, es una situación frecuente, que puede producir complicaciones serias, generando una alta morbimortalidad (1). Por esta razón debe ser considerada una urgencia, que amerita un estudio oportuno y completo para identificar el origen de la infección, e instaurar un tratamiento de forma rápida y dirigida (2). Actualmente se utiliza la clasificación de alto o bajo riesgo de presentar una infección bacteriana grave o invasiva basada en una serie de criterios, los cuales contemplan, entre otros, la evidencia de foco infeccioso a nivel de mucosas, el compromiso pulmonar, los resultados de proteína C reactiva y el recuento de plaquetas (3,5). Teniendo en cuenta estudios donde se señala, que el tracto urinario es una fuente de infección importante en el paciente con neutropenia febril inducida por quimioterapia (6,7); vemos necesario establecer la relación que existe entre la infección de vías urinarias y la probabilidad de desarrollar complicaciones médicas severas secundarias a la infección.

Debido a que en este tipo de pacientes los hallazgos en el sedimento urinario pueden ser normales, en el contexto de una infección del tracto urinario (7, 8), se recomienda en diferentes consensos y protocolos de estudio del paciente con neutropenia febril oncológica, el abordaje completo con las dos herramientas: uroanálisis y urocultivo (9), situación que no se aplica en nuestra institución, razón por la cual es necesario determinar el significado diagnóstico del sedimento de orina normal y correlacionar los resultados del sedimento urinario con los

resultados del uro cultivo en paciente pediátrico con neutropenia febril severa inducida por quimioterapia.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar si la infección de vías urinarias es predictor de alto riesgo de desarrollar complicaciones graves, en pacientes de 2 a 18 años con neutropenia febril severa secundaria a quimioterapia.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar la relevancia del estudio de la infección del tracto urinario durante un episodio febril asociado a neutropenia en paciente pediátrico con enfermedad oncológica.
- Determinar el significado diagnóstico del sedimento urinario normal en el estudio inicial del paciente pediátrico con neutropenia febril de origen oncológico.
- Correlacionar los resultados del sedimento urinario con los resultados del urocultivo en el paciente pediátrico con neutropenia febril de origen oncológico.

3. ESTADO DEL ARTE

El paciente oncológico se encuentra más expuesto a padecer infecciones debido a su estado de inmunosupresión, ya sea por los efectos producidos por su enfermedad de base, o por el manejo instaurado para la misma. Durante el tratamiento antineoplásico los agentes cito tóxicos son administrados con otras terapias inmunosupresoras, como los corticoesteroides y la radioterapia (2, 10) lo cual produce efectos secundarios múltiples en el organismo, creando alteraciones principalmente en el sistema inmune, tanto innato como adaptativo, favoreciendo la invasión por diferentes microorganismos. Uno de los principales efectos es el compromiso tanto cuantitativo como funcional a nivel de los neutrófilos, en donde los agentes cito tóxicos causan una alteración en la quimiotaxis, función bactericida, producción de agentes superóxidos y disminución en el número de neutrófilos y monocitos; siendo así, la neutropenia, una situación frecuente en este tipo de pacientes, la cual se relaciona en forma directa con el riesgo de infección (5).

Debido a esto, la infección en los pacientes oncológicos, continua siendo una situación que lleva a una alta morbimortalidad, ameritando un estudio oportuno y completo para identificar el origen de la infección y la instauración de un tratamiento de forma rápida y dirigida; por lo cual se han creado modelos predictores de riesgo que permiten al clínico tomar decisiones en cuanto al manejo del paciente (11).

3.1 DEFINICIONES

Fiebre: Registro de temperatura axilar de 38,3°C o mayor en una medida o una temperatura de 38,0°C o mayor en dos medidas consecutivas separadas por 1 hora, o una temperatura mayor de 38,1°C durante al menos 1 hora (9,12).

A pesar de la mayor sensibilidad de la temperatura rectal, se prefiere la medición de la temperatura axilar teniendo en cuenta el riesgo potencial de translocación bacteriana principalmente si el paciente cursa con mucositis (10).

Neutropenia: Se denomina número absoluto de neutrófilos a la suma de segmentados y cayados. La neutropenia se puede definir, de acuerdo al recuento absoluto de estas células, de la siguiente manera:

- a. Leve ($1500-1000 /\text{mm}^3$).
- b. Moderada ($1000-500/\text{mm}^3$).
- c. Grave ($< 500/\text{mm}^3$).

Teniendo en cuenta esto, se tomará como neutropenia severa un recuento de neutrófilos menor o igual a $500/\text{mm}^3$ o conteo entre 500 y $1000/\text{mm}^3$ con una caída brusca entre el 25% y 50% del valor en la última semana (5).

Las anteriores son definiciones operativas, que permiten al personal médico tomar decisiones, que disminuirán la probabilidad de complicaciones. Sin embargo debe primar el criterio clínico, teniendo en cuenta que muchos pacientes oncológicos pueden tener un alto riesgo de presentar una infección, a pesar de tener conteos normales de neutrófilos, debido a alteraciones no cuantitativas, sino cualitativas de los mismos, termino al cual se le ha denominado neutropenia funcional (13)

3.2 EPIDEMIOLOGIA DE LOS EPISODIOS FEBRILES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON ENFERMEDAD ONCOLÓGICA

La fiebre en niños recibiendo quimioterapia, es una complicación que genera una amenaza para la vida del paciente oncológico (1). Es la segunda causa de ingreso hospitalario de pacientes en oncología pediátrica, después de las admisiones para quimioterapia; aumentando la estancia hospitalaria que se puede prolongar hasta

por 13 días (14,15), incrementando así no solo los costos sino también la calidad de vida del paciente afectado.

La neutropenia febril es más común en pacientes con neoplasias hematolinfoides, fenómeno observado tanto en estudios internacionales como locales, en un estudio realizado en el hospital universitario de Santander entre enero del 2007 y 2008, el 78% de los episodios correspondieron a pacientes con enfermedades hematolinfoides (12,13)

Como etiología de la fiebre, los estudios indican que hasta en el 50 al 80% de los casos es debido a una infección (16). La mayoría de los eventos son infecciones leves, la infección severa ocurre en menos del 25% de los casos (4).

La bacteriemia se reporta con una frecuencia del 10 al 24 % (16), la identificación del sitio de infección se logra en 30-50% de los casos (17, 18), La mayoría de los episodios son clasificados como fiebre de origen indeterminado. Cuando se ha podido reconocer el origen, generalmente obedece a infecciones del tracto respiratorio inferior (6, 16, 17). También se reporta con frecuencia compromiso a nivel de tracto gastrointestinal, con infecciones que varían desde gastroenteritis, mucositis y esofagitis, hasta enterocolitis neutropénica o tiflitis; otros lugares identificados en diferentes estudios, corresponden a infecciones a nivel de piel y tejido blando, y menos frecuentemente, reporte de infecciones a nivel de sistema nervioso central como meningitis (9). Estudios nacionales muestran estadísticas similares, como en el estudio descriptivo realizado en 1999 en el centro hematológico infantil de la universidad de Antioquia, donde se reportó como foco de infección principal la bronconeumonía en 81,8% de los pacientes, mucositis entre 15 y 35% (dependiendo de la intensidad de la quimioterapia instaurada), infección de tejido blando (4,5%) enfermedad diarreica aguda (4,5%) y otros como sinusitis, osteomielitis y flebitis(17), lo cual varía un poco de lo encontrado en el

HUS (enfermedad diarreica aguda 15%, mucositis y tiflitis 12% , infección de tejidos blandos 10%, neumonía 7%, infección de vías urinarias 2,5%) (12).

A pesar de encontrar en estudios locales que la infección de vías urinarias es un sitio poco frecuente de infección, en otros estudios se señala, que el tracto urinario es una foco de infección importante en el paciente con neutropenia febril inducida por quimioterapia, reportando una frecuencia de hasta el 26%(7, 18,19), encontrando que cuando se han aislado gérmenes gram negativos y hongos, la gran mayoría de casos se relacionan con infecciones a este nivel (6, 7)

3.3 AGENTE ETIOLÓGICO

El aislamiento del germen es importante para definir el tratamiento específico y obtener mejores respuestas a la terapéutica instaurada, sin embargo, solo se puede realizar en el 10-30% de los casos (10, 9), el cual aumenta hasta al 40% en pacientes que además cursan con sepsis (mediante métodos de aislamiento convencional: cultivos). Cuando el agente causal se ha podido aislar, los gérmenes más frecuentemente detectados en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo de infección bacteriana invasiva, son *E. coli*, *S. aureus*, y *P. aeruginosa*, (20), en donde la *P. aeruginosa* se ha reportado hasta en 5% de los casos en niños (3).

Sin embargo los estudios reportan diferentes microorganismos, dependiendo de diversos factores, como la procedencia del caso, en donde se encontró que en la países desarrollados los organismos gram positivos son los más frecuentemente aislados (21), reemplazando a los gérmenes gram negativos, con poca prevalencia de aislamientos poli microbianos; por otra parte en países de bajos ingresos, los datos reportados son diversos con gran frecuencia de aislamiento de gérmenes gram negativos y poli microbianos (12, 19). En Colombia, el Instituto Nacional de Cancerología en el año 2003, determino que en la mayoría, los

gérmenes implicados fueron los cocos Gram positivos, con el 52% (*S. aureus*, *S. epidermidis*), bacilos gram negativos en el 36% (*E. coli*, *E. faecalis* y *K. pneumoniae*) y levaduras y micelios (12%).

Otros factores relacionados con el cambio en la microbiología de la infección, en el paciente neutropénico febril, es el uso cada vez más frecuente de catéteres intravenosos, lo cual aumenta la frecuencia de cocos gram positivos, principalmente el *S. aureus* coagulasa negativo (9). Entre otros factores de riesgo para gérmenes gram positivos se incluye la mucositis inducida por quimioterapia y la profilaxis antibiótica (21).

Por otro lado, se debe tener en cuenta la neutropenia profunda y prolongada (neutrófilos menor de 100 y duración mayor a 7 días) (13) debido a que se ha encontrado que es un factor de riesgo importante para infección fúngica invasiva, con una frecuencia hasta del 20 %, (9, 22) siendo la tasa de confirmación del patógeno solo del 10% (22, 14), donde gérmenes como *Candida* y *Aspergillus* son los más frecuentes (12,14). Reporte de algunos estudios indican que en casos de infección fúngica documentada, la orina fue el sitio más común de aislamiento (6). Entre otros gérmenes relacionados, se reporta que de los pacientes pediátricos recibiendo quimioterapia, el 15-20% desarrollará una infección por *P. jiroveci* si no reciben profilaxis (23). Así mismo entre el grupo de virus son comunes las reactivaciones de virus de herpes, citomegalovirus y varicela.

3.4 EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL SEVERA

La anamnesis completa y un examen físico minucioso son herramientas muy útiles, siendo pilares diagnósticos en el momento de evaluar al paciente febril y neutropénico (14). Es necesario preguntar por potenciales exposiciones en casa y colegio, reconocidos nexos epidemiológicos para algunos patógenos, determinar

uso previo de antibiótico, comorbilidades de base y manifestaciones clínicas que nos guíen hacia un foco infeccioso en particular.

Siempre examinar al paciente de pies a cabeza, con énfasis en las áreas de mayor riesgo de infección; siendo muy importante el complejo de oídos, nariz y garganta, debido a la posibilidad de infección por gérmenes como *Aspergillus* y *Mucor*, evaluar tracto respiratorio, lesiones en piel teniendo en cuenta que la varicela y el Herpes zoster pueden dar manifestaciones inespecíficas e incluso no dar ninguna lesión en piel, presentándose solo como dolor o hipoestesia en el área afectada (10); también examinar trayectos de catéteres, abdomen en búsqueda de signos de tiflitis y región perineal.

Sin embargo no hay que olvidar que la reacción inflamatoria de estos pacientes es muy escasa, lo cual hace que las claves clínicas para identificar un foco de infección sean muy sutiles o incluso nulas, pudiendo ser la fiebre el único dato que nos indique que estamos ante una infección grave (8, 21), por lo cual en estos casos las herramientas diagnósticas de laboratorio son de gran utilidad.

En el momento de realizar la aproximación diagnóstica del paciente febril con neutropenia asociada a quimioterapia, no hay unificación de criterios para determinar que laboratorios se les debe realizar (24).

Se recomienda realizar previo al inicio del manejo antibiótico o de hospitalizar al paciente: cuadro heático con diferencial de leucocitos y plaquetas, creatinina, BUN, electrolitos, transaminasas, proteína C reactiva, examen general de orina y 2 hemocultivos; en caso de tener catéter central se realizará toma simultánea, una central y otra periférica, en caso de no tenerlo, se tomarán 2 muestras periféricas separadas (9, 13, 14).

En el caso del estudio de la infección del tracto urinario, en algunos protocolos se realiza solo examen general de orina y el urocultivo solo se recomienda en algunos casos como la presencia de síntomas urinarios, el resultado de un parcial de orina patológico o el uso de un catéter a nivel vesical intermitente o permanente (8, 13, 14). Sin embargo, Teniendo en cuenta la posibilidad de tener un examen general de orina completamente normal en el escenario de una infección del tracto urinario, algunos consensos sugieren realizar de forma rutinaria un urocultivo asociado al examen general de orina para descartar o confirmar el diagnóstico (5,9, 25).

Otros laboratorios por su parte, se realizarán según la sintomatología y necesidad del paciente:

Directo y cultivo de materia fecal: En caso de pacientes con diarrea, así como incluir una prueba para la toxina de *Clostridiumdifficile* y examen parasitológico dada la alta prevalencia de parásitos en nuestro medio (5,13).

Muestra de tejido blando: Si nos encontramos ante una infección de tejido blando, se recomienda obtener una muestra mediante punción y aspiración, así como biopsia de piel si la presentación clínica son lesiones nodulares, teniendo en cuenta la posibilidad de una embolia séptica o fungemia (5,9,13).

Estudio microbiológico de las mucosas: En caso de mucositis grado III debida a la alta posibilidad de encontrarse ante una lesión por herpes virus o una sobre infección bacteriana que requiera terapia específica; en caso de sospecha de esofagitis se indica realizar biopsia de la mucosa para su estudio histológico y microbiológico respectivo (9).

Punción lumbar: En caso de sospecha clínica de infección del sistema nervioso central (5,8, 9, 13,)

Radiografía de tórax: Se debe realizar si el paciente presenta síntomas respiratorios con el fin de descartar neumonía (13). Teniendo en cuenta que los hallazgos radiográficos pueden ser inespecíficos y no mostrar las imágenes típicas de consolidación neumónica hasta que haya recuperación del número de neutrófilos (5), podría ser necesario el uso de otras imágenes diagnósticas como el TAC, recomendado en caso de la persistencia de fiebre y la sospecha de foco pulmonar en ausencia de infiltrados a la radiografía.

Gram y cultivo de esputo: en caso de tos productiva (9,13), solo se procesarán muestras que tengan menos de 25 células epiteliales por campo de menor aumento (9)

Lavado bronco alveolar: En caso de infiltrados de etiología incierta, persistencia de sintomatología clínica a pesar del manejo instaurado o si hay aparición de infiltrados pulmonares después del 7 día de tratamiento (9, 13)

Ecografía abdominal: en caso de sospecha de tiflitis.

Otros estudios como TAC de senos paranasales, abdomen y pelvis se realizarán según lo indique la clínica.

3.5 PREDICCIÓN DE RIESGO DE COMPLICACIONES

El uso de una terapia antimicrobiana empírica de forma temprana, ha mejorado el pronóstico del paciente neutropénico febril, con disminución de la morbimortalidad (2,13). Para poder realizar un manejo dirigido se crearon modelos predictivos o pronósticos, para identificar aquellos pacientes que estarán en alto riesgo de tener complicaciones y así determinar la necesidad de antibioticoterapia, el tipo de antimicrobiano, la duración y ubicación (hospitalaria o ambulatoria) del tratamiento. Con el uso de estos modelos, se puede determinar aquellos pacientes que se

beneficiarían de un manejo menos agresivo, disminuyendo costos y mejorando la calidad de vida del paciente pediátrico con neutropenia febril asociada a enfermedad oncológica.

Dentro de las complicaciones que pueden presentar, la muerte tiene una frecuencia variable, desde el 1 al 3% pudiendo llegar hasta 12% en algunos reportes (19); sin embargo como indicadores de severidad de enfermedad, también se han usado marcadores como requerimiento de admisión a UCI, duración de la admisión y de la fiebre, bacteriemia e infección bacteriana invasiva(2,27), la cual puede definirse como sepsis clínica o confirmada por laboratorio, determinada por el aislamiento microbiológico de un microorganismo de un sitio estéril (en caso de ser contaminante de la piel se debe aislar en 2 oportunidades o acompañarse de fiebre, escalofrío o hipotensión) o confirmación molecular de infección bacteriana. (20)

A pesar de los numerosos estudios que proponen diferentes modelos predictores de riesgo en el paciente pediátrico con neutropenia febril asociada a enfermedad oncológica, ninguno de ellos ha mostrado superioridad con respecto a otro. (27)

Entre los parámetros más frecuentemente usados, se encuentran los propuestos en el estudio realizado en el 2001 por Santolaya y colaboradores (3), el cual toma 5 factores evaluados al ingreso, identificados como los que mayor predicen una infección bacteriana invasiva y riesgo de complicaciones.

Se mencionan a continuación:

- PCR sérica > 90 mg/L
- Presencia de hipotensión arterial de acuerdo a tablas definidas según talla y edad

- Recaída de leucemia: reaparición de la enfermedad en médula ósea u otros sitios
- Recuento plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$
- < 7 días última Quimioterapia e inicio fiebre

Otros factores asociados a alto riesgo de infección bacteriana invasiva y complicaciones:

- Enfermedad no controlada (segundo tumor, segundo tratamiento, enfermedad genética asociada, tratamiento muy mielo tóxico (citostaticos).
- Foco determinado (compromiso perianal, mucositis grave definida por Intenso eritema y ulceraciones o áreas blanquecinas. Gran dolor que impide comer, beber e incluso deglutir saliva, neumopatía, celulitis extensa) (5).
- Comorbilidad asociada (hipoglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia, sangrado incoercible, hipertensión arterial, insuficiencia renal, insuficiencia hepática) (5).
- Episodio de neutropenia febril intranosocomial
- Neutropenia profunda (menos de 100 neutrófilos por milímetro cubico) y neutropenia prolongada (más de 7 días con neutropenia)(13)

Entre los pacientes considerados de bajo riesgo se encuentran:(5,9)

- PCR baja
- Enfermedad de base en remisión.
- Neutropenia que aparece después de más de 10 días de realizada la quimioterapia.
- Ausencia de hipotensión
- Paciente mayor de 12 meses de edad.

- Ausencia de signos (hipoglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia, sangrado incoercible, hipertensión arterial, insuficiencia renal, insuficiencia hepática).
- Episodio de neutropenia febril extra nosocomial.

A pesar de las diferentes propuestas hay 2 criterios que se han descrito como los más útiles en el momento de predecir bajo riesgo: conteo absoluto de monocitos mayor a 100 células por mm cubico, y temperatura menor a 39 °C(27, 28).

Teniendo en cuenta que la fiebre es un signo poco específico de infección y que en algunos de los casos obedece a causas diferentes, como la enfermedad de base (malignidad), medicamentos y transfusiones sanguíneas, las investigaciones recientes han tratado de identificar nuevas herramientas que permitan diferenciar el riesgo de una infección bacteriana, debido a la rápida elevación de la procalcitonina en comparación con la PCR, se ha propuesto esta como marcador de inflamación y predictor de riesgo, en donde se ha demostrado que niveles elevados en el momento del ingreso (principalmente si estos se encuentran por encima de 2 ng/ml) se pueden relacionar con infección bacteriana invasiva en el paciente con neutropenia y fiebre (29) y puede ayudar a diferenciar la fiebre de causa infecciosa de la no infecciosa (30); sin embargo, es importante anotar que el número pequeño de pacientes reportado en estos estudios hace difícil la interpretación de estos resultados.

3.6 INFECCIÓN URINARIA EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

La infección urinaria es un foco de infección importante en el paciente con neutropenia y fiebre inducida por la quimioterapia (31), una causa importante de morbilidad y complicaciones.

La Infección urinaria es una patología frecuente en la infancia con una prevalencia de 1-3 % en las mujeres y 1 % en los hombres, con un cambio en la prevalencia según edad. Está demostrado que en pacientes inmunocomprometidos, la infección urinaria es más común y tiene secuelas más severas.

Aunque los reportes indican que en pacientes con neutropenia febril asociada a la quimioterapia, la infección del tracto respiratorio inferior es una de las más frecuentes, en diferentes estudios se ha identificado la infección urinaria como un foco importante (16) con una prevalencia que va desde el 10 al 26 % (6,18), siendo ésta más frecuente en la fase de inducción/consolidación más que en la de mantenimiento

En paciente inmunocomprometido los patógenos oportunistas son los más frecuentemente encontrados; sin embargo, la *E. coli* sigue siendo uno de los principales patógenos, asociado a *Klebsiella* y *Enterococofaecalis*; los virus también son frecuentemente encontrados en este tipo de pacientes, principalmente en aquellos que reciben inmunosupresores. Adicional a la vía ascendente como mecanismo de infección, en el paciente inmunocomprometido es frecuente encontrar una ITU secundaria a diseminación hematógica, ocasionando una bacteriuria por gram positivos. En casos donde se documenta una fungemia, la orina ha sido el sitio más frecuente de aislamiento, lo cual hace necesario el análisis de la orina en búsqueda de cilindros de hongos. (6).

El diagnóstico de infección de vías urinarias, según las guías recientes de la academia americana de pediatría, se realiza en base a un urocultivo positivo tomado en adecuadas condiciones. El uroanálisis, no puede reemplazar el resultado del urocultivo para confirmar una ITU, sin embargo, puede sugerir la presencia de esta patología teniendo en cuenta principalmente 3 parámetros: nitritos positivos, esterasa leucocitaria y gram de orina sin centrifugar (32). El conteo de más de 10 leucocitos por campo de alto poder (piuria), es un dato que

generalmente se toma como positivo en el estudio de un paciente con sospecha de infección de vías urinarias.

La prueba de nitritos para determinar una infección de vías urinarias tiene pobre sensibilidad ya que requiere de bacterias que tengan la capacidad de reducir nitratos y necesita que la orina permanezca por lo menos 4 horas en la vejiga (32).

Como ya se mencionó, en el estudio inicial del paciente oncológico recibiendo quimioterapia que desarrolla neutropenia febril, no se realiza de forma rutinaria el cultivo de orina, sin embargo la infección de vías urinarias en estos pacientes puede presentarse con síntomas inespecíficos, y en algunos casos solo manifestándose con fiebre, razón por la cual, si no se realizan los estudios de uroanálisis y urocultivo pertinentes, puede pasar desapercibida (31).

Adicionalmente se ha evidenciado como, a causa de la pobre respuesta inflamatoria con la que cursan este tipo de pacientes, la piuria puede estar ausente a pesar de cursar con una infección del tracto urinario comprobada por urocultivo (7), generando un interrogante: ¿es el reporte de un examen general de orina normal, suficiente criterio para descartar una infección urinaria, en el paciente pediátrico con enfermedad oncológica y neutropenia febril severa inducida por quimioterapia?

3.7 SEGUIMIENTO

Se recomienda realizar seguimiento del paciente al segundo día de iniciada la terapia, en este momento se clasificará como evolución desfavorable, si presenta uno o más de los siguientes parámetros: inestabilidad hemodinámica, aparición de un nuevo foco infeccioso o persistencia de foco infeccioso presente al ingreso, proteína C reactiva en ascenso o sin disminución significativa (tomando como significativa una reducción de más del 30% del valor reportado el día anterior),

cultivos de control positivos y fiebre persistente sin tendencia a disminuir (más de 38 grados en 2 tomas diarias), es importante para la evaluación de la persistencia de la fiebre, tener en cuenta, que la duración habitual de la fiebre en niños con neutropenia febril de alto riesgo es de 5 a 7 días y de 2 a 3 días en episodios de bajo riesgo. (9)

Posteriormente, la evaluación se realizará cada 3 días hasta la resolución del episodio, considerada como una recuperación del conteo de neutrófilos (>500 células por milímetro cubico) y que el paciente cumpla más de 48 horas sin fiebre. (9)

En caso de determinar que nos encontramos ante un paciente con una evolución desfavorable y pobre respuesta a la terapéutica instaurada, se debe realizar un minucioso examen físico para identificar un foco infeccioso, tomar nuevas muestras de cultivos y toma de exámenes especiales según la sospecha clínica de enfermedad como ecocardiograma en paciente con cateter venoso central, tomografías, entre otros.

4. METODOLOGÍA

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio de evaluación de tecnología diagnóstica con muestreo transversal

4.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente entre 2 y 18 años con control de esfínteres captados de los servicios de urgencias y hospitalización de pediatría del Hospital Universitario de Santander y de la Clínica San Luis
- Diagnóstico de enfermedad oncológica que recibieron quimioterapia con un episodio de neutropenia febril severa.
- Consentimiento informado firmado por los padres o acudientes.
- Asentimiento informado por parte del paciente si tiene entre 7 y 18 años
- Fiebre no relacionada a transfusión o fiebre medicamentosa.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con reporte de urocultivo contaminado.

4.3 DESENLACE COMPUESTO: INFECCIÓN BACTERIANA SEVERA

Se tomó como desenlace un evento que indicara infección bacteriana severa, para propósito del estudio se consideraron las definidas a continuación:

1. Muerte
2. Requerimiento de UCIP

3. Sepsis clínica: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en la presencia o como resultado de una infección probada o sospechada (34). Considerando síndrome de respuesta inflamatoria sistémica como 2 de los siguientes, uno de ellos correspondiente al conteo leucocitario o temperatura:

- T >38. 5 o < 36 a nivel axilar
- Taquicardia (> 2 DE por encima de lo normal para la edad en ausencia de estímulo externo, droga o dolor, sostenida por más de 0.5 hs), o para niños menores de 1 año bradicardia definida como FC < p10 para la edad en ausencia de estímulo vagal, beta-bloqueadores, enfermedad congénita cardiaca.
- Taquipnea > 2 DE por encima de lo normal para la edad
- Leucocitosis o leucopenia (no secundaria a quimioterapia) o > 10% de neutrófilos inmaduros

Cuadro 1. Valores de referencia – signos vitales pediátricos

Signos vitales pediátricos(36)		AIEPI(37)	
Edad	Taquicardia	Bradicardia	Taquipnea (respiraciones/min)
	(latidos/min)	(latidos/min)	
Prematuro	> 170	<120	
0 - 3 m	>150	<100	60
3 - 6 m	>120	<90	50
6 - 12 m	>120	<80	
1 - 3 a	>110	<70	40
3 - 6 a	>110	<65	
6 - 12 a	>100	<60	20
12 a	>100	<55	

Cuadro 2. Valores de referencia – leucocitos según edad del paciente (los valores más bajos para el percentil 5 y más altos para el percentil 95) (34)

Grupo etáreo	Conteo de leucocitos por mm cúbico
0 días a 1 semana	>25.000
1 semana a 1 mes	>19.500 o < 5.000
1 mes a 1 año	>17.500 o < 5.000
2 años a 5 años	>15.500 o < 6.000
6 años a 12 años	>13.500 o < 4.500
13 años a 18 años	>11.000 o <4.500

4.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Considerando la literatura, la prevalencia de infección urinaria es de 10 hasta 25%, se tomó como prevalencia en nuestro medio un valor de 15%, por lo cual se calcularon 167 episodios de neutropenia febril severa, para mostrar estadísticamente con un valor predictivo positivo del 80% que la infección de vías urinarias es predictor de alto riesgo de complicaciones graves (muerte, sepsis, necesidad de UCI) en pacientes con neutropenia febril severa, asociada a quimioterapia.

Cuadro 3. Tamaño de muestra para evaluar la utilidad de la infección de vías urinarias como predictor de mal pronóstico en pacientes pediátricos con neutropenia febril severa secundaria a quimioterapia

VALOR PREDICTIVO POSITIVO					
PREVALENCIA DE INFECCIÓN URINARIA		60%	70%	80%	90%
	5%	250	334	500	1000
	10%	125	167	250	500
	15%	84	112	167	334
	20%	63	84	125	250
	25%	50	67	100	200

Durante el tiempo del estudio se pudo recoger 107 episodios de neutropenia febril severa que fueron analizados.

4.5 PROCEDIMIENTOS

1. Se realizó el diagnóstico de neutropenia febril severa por el médico o hematooncólogo tratante, y se identificaron los elegibles.
2. Se realizó el consentimiento informado escrito a los padres o acudientes.
3. Se realizó el asentimiento informado para los niños con uso de razón.
4. Se tomaron al ingreso al estudio los exámenes rutinarios en paciente con neutropenia febril, consistentes en cuadro hemático con diferencial de leucocitos, recuento de plaquetas, proteína C reactiva, 2 hemocultivos, uno de ellos del catéter si lo poseía y uno periférico, de lo contrario se realizaron 2 hemocultivos periféricos, cultivo de otros sitios dependiendo de los síntomas presentados por el paciente y la decisión del pediatra y hematooncólogo tratante.

5. A todos los pacientes que ingresaron al estudio se les tomó pruebas de examen general de orina y urocultivo, teniendo en cuenta que en los mayores de 2 años y con control de esfínteres la muestra fue tomada por micción espontánea.
6. Se procesó la muestra en el servicio de bacteriología de la institución correspondiente para examen general de orina y urocultivo.
7. Con la información obtenida inicialmente, se aplicó el formato de recolección de datos inicial.
8. Posteriormente se aplicó el formato de recolección de datos de seguimiento hasta el fin del seguimiento.

4.6 EVALUACIÓN DEL DESENLACE COMPUESTO

La periodicidad del CH, PCR y otros estudios en el seguimiento del paciente se realizaron según la decisión del hematooncólogo o pediatra tratante, de acuerdo a la evolución clínica.

La evaluación de los pacientes se realizó a partir de datos de la historia clínica:

- A las 48 horas: se evaluaron los resultados a los procedimientos y se definieron parámetros de alto o bajo riesgo.
- Al día 5: se evaluó la evolución y se determinó según parámetros clínicos y paraclínicos si esta era favorable o desfavorable.
- Al día 7: se evaluó la resolución de la fiebre.
- Cada 3 días hasta la resolución de la fiebre

El fin del seguimiento se realizó cuando se presentó uno de los siguientes parámetros:

- Aparición de alguno de los desenlaces
- Resolución de la fiebre (afebril por más de 48 horas)

- Conteo de neutrófilos > 500 células por milímetro cubico

4.7 VARIABLES Y DEFINICIONES OPERATIVAS

NOMBRE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	FUENTE	CODIFICACIÓN
VARIABLE SOCIO DEMOGRÁFICA				
Edad	Edad en años cumplidos hasta el ingreso al estudio valor límite de 0-18 años.	cuantitativa, discreta	Datos de historia clínica	
Género	Clasificación fenotípica realizada al ingreso por el medico	Cualitativa, dicotómica, nominal.	Examen físico	Hombre : 0 Mujer : 1
Lugar de procedencia	Lugar donde el paciente vive	Cualitativa, nominal	Datos de historia clínica	
Momento de ingreso al estudio	Ubicación del paciente en el momento del ingreso al estudio – hospitalización o urgencias	Cualitativa, nominal, dicotómica	Datos de la historia clínica	Hospitalización: 1 Urgencias : 2
VARIABLES CLÍNICAS				
Diagnóstico de enfermedad oncológica de base	Se refiere a la enfermedad de origen oncológico con la cual cursa el paciente.	Cualitativa, nominal	datos tomados de la historia clínica	
Temperatura axilar	nivel de temperatura registrada por enfermería o por personal medico	cuantitativa continua	Datos de historia clínica	
Fiebre	Temperatura axilar por encima de 38,3 °C en una medición aislada, más de 38,0 °C durante al menos una hora o 2 registros mayores de 38,1 °C en el lapso de 12 horas	Cualitativa, nominal, dicotómica	Tomado de la historia clínica, reporte de enfermería o medico	Si: 1 No: 0

NOMBRE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	FUENTE	CODIFICACIÓN
Días desde el inicio de fiebre	Número de días desde el primer episodio de fiebre y el ingreso al estudio.	Cuantitativa, continua de razón.	Datos de historia clínica	
Fiebre persistente	Temperatura > 38 °C en dos tomas diarias durante el seguimiento	Cualitativa, nominal, dicotómica	Datos de historia clínica	Si: 1 No: 0
Signos de localización de infección urinaria	Entendidos como la presencia de disuria, frecuencia, pujo, tenesmo	cualitativa, nominal, dicotómica	datos tomados de historia clínica,	si: 1 No: 0
Alteración del estado de consciencia	Presencia de irritabilidad, somnolencia, estupor o coma	cualitativa, nominal, dicotómica	Datos de historia clínica	si: 1 No: 0
Llenado capilar	se refiere al tiempo en segundos que retorna la circulación al lecho distal después de una digito presión	cualitativa, nominal	Datos de historia clínica	0.5 a 2 segundos : 0 > 2 segundos: 1 inmediato: 2
VARIABLES DE CONFUSIÓN				
Recaída de leucemia	reaparición de la enfermedad en médula ósea u otros sitios	Cualitativa, nominal	Datos tomados de historia clínica	Si: 1 No: 0
Tiempo de latencia	Número de días desde la última quimioterapia hasta el ingreso al estudio	Cuantitativa, continua de razón.	Datos de historia clínica	
Historia de UTI recurrente (36)	Recurrencia definida como 2 o más episodios de ITU superior, un episodio de ITU superior + 1 o más episodio de ITU inferior, o más de 3 episodios de ITU inferior	nominal, cualitativo, dicotómico	Datos de historia clínica, interrogatorio a los padres	si: 1 no: 0
Malformación	Se refiere a la presencia de	nominal,	datos de la	si: 1

NOMBRE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	FUENTE	CODIFICACIÓN
de tracto urinario	cualquier alteración anatómica o funcional renal y/o de la vía urinaria diagnosticada previamente o durante la hospitalización actual	cualitativo, dicotómico	historia clínica, interrogatorio a los padres	no: 0
Catéter vesical permanente o intermitente	Uso de catéter vesical permanente o intermitente por indicación médica	nominal, cualitativo, dicotómico	Datos de la historia clínica	si: 1 no: 0
Antimicrobiano previo	Se refiere al uso de antimicrobiano previos a la recolección de la muestra-	nominal, cualitativo, dicotómico	Datos recolectados de la historia clínica	si: 1 no: 0
Tipo de antimicrobiano previo	Se refiere a el nombre genérico del medicamento antimicrobiano usado antes de la toma de la muestra	nominal cualitativo	Recolectado de historia clínica	
Motivo del inicio de antimicrobiano previo	Causa por la cual recibió manejo antibiótico o antimicótico antes de la toma de la muestra	cualitativo, nominal, dicotómico	Datos recolectados de la historia clínica	profiláctico: 0 terapéutico: 1
Neutropenia profunda(13)	Paciente con neutrófilos absolutos <100	cualitativa, nominal, dicotómica	Datos obtenidos de la historia clínica	si: 1 No: 0
Neutropenia prolongada(13)	Se refiere a un episodio de neutropenia con una duración > 7 a días	cualitativa, nominal, dicotómica	Datos tomados de la historia clínica	si: 1 no : 0
Foco infeccioso identificado	Se refiere a la identificación de una infección que explica la fiebre después de una historia clínica completa, examen físico y paraclínico en cualquier momento del estudio	cualitativa, nominal	Datos de historia clínica	Compromiso perianal: 1 Mucositis severa : 2 Neumonía,: 3 celulitis : 4

NOMBRE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	FUENTE	CODIFICACIÓN
	Entiéndase mucositis severa o grado III como : Intenso eritema y ulceraciones o áreas blanquecinas. Gran dolor que impide comer, beber e incluso deglutir saliva			
Otro foco infeccioso	Se refiere a otro foco infeccioso identificado diferente a la infección de vías urinarias	Cualitativa, nominal	Datos de la historia clínica	
Sangrado incoercible	se refiere a un episodio de sangrado que no ceda espontáneamente o no pueda ser controlado con maniobras mecánicas	cualitativo, nominal, dicotómico	datos de historia clínica	si: 1 No: 0
Recuento de plaquetas inicial	Número absoluto de plaquetas	cuantitativo, discreto, de razón	Datos de laboratorio al ingreso al estudio	
Recuento de plaquetas seguimiento	Número absoluto de plaquetas tomando el valor más bajo reportado durante el seguimiento	cuantitativo, discreto, de razón	Datos de laboratorio durante el seguimiento	
Nivel de PCR inicial	valor de PCR en mg/dl	cuantitativo, continua, de razón	Datos de laboratorio al ingreso al estudio	
Nivel de PCR seguimiento	valor de PCR en mg/dl, tomando el valor más alto durante el seguimiento	cuantitativo, continua, de razón	Datos de laboratorio al 4 día de enfermedad o posterior	

NOMBRE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	FUENTE	CODIFICACIÓN
VARIABLES DE LABORATORIO				
Neutrófilos absolutos	Número absoluto de neutrófilos, tomando como dato el valor más bajo reportado	cuantitativo, discreto	Datos de laboratorio	
Germen aislado en hemocultivo	<p>Se refiere al tipo de germen aislado en un hemocultivo considerado como positivo según denominación de hemocultivo con significado clínico (23)</p> <p>Los organismos considerados contaminantes de la piel (s. coagulasa negativos, difteriodes, bacillos, propionibacterium spp y micrococcus) deben ser aislados en 2 hemocultivos tomados en diferentes ocasiones, y además requieren que el paciente presente concomitantemente fiebre, escalofrío, hipotensión, y si es menor de 12 meses de edad apnea o bradicardia.</p>	Cualitativo, nominal.	Datos de historia clínica y laboratorio	
Neutropenia severa	Recuento de neutrófilos menor o igual a 500/mm ³ o conteo entre 500 y 1000 /mm ³ con una caída brusca entre el 25% y 50% del valor en la última semana.	cuantitativo, discreto, de razón	Datos de laboratorio al ingreso al estudio	

NOMBRE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	FUENTE	CODIFICACIÓN
Resultados de cultivos: Urocultivo positivo	aislamiento de un germen patógeno en orina limpia con más de 100.000 Unidades formadoras de colonias	Cualitativa, nominal, dicotómica	Datos tomados de laboratorio e historia clínica y resultado de laboratorio	si: 1 no: 2
Germen aislado en urocultivo	Se refiere al tipo de germen aislado en un urocultivo considerado como positivo según denominación anterior	Cualitativo, nominal.	Datos de historia clínica y laboratorio	
Nitritos	Se refiere al Resultado reportado al examen general de orina en la muestra inicial	nominal, cualitativo, dicotómico	Datos del laboratorio	si: 1 no: 0
esterasa leucocitaria	Se refiere al Resultado reportado al examen general de orina en la muestra inicial	nominal, cualitativo, dicotómico	Datos del laboratorio	positivo: 1 negativo: 0
recuento de leucocitos en orina	Se refiere al Resultado reportado al examen general de orina.	nominal, cualitativo, dicotómico	Datos del laboratorio	si: 1 no: 0
VARIABLES DE DESENLACE				
Muerte	Declaración por parte de personal médico de defunción del paciente	Cualitativa, nominal, dicotómica	Datos de historia clínica	Si: 1 No: 0
Sepsis clínica	Presencia de 2 o más de los siguientes: T >38.5 o < 36, Taquicardia (> 2 DE por encima de lo normal para la edad en ausencia de estímulo externo, droga o dolor. O para niños menores de 1 año bradicardia definida como FC < p10 para la edad en ausencia de estímulo vagal, beta-bloqueadores, enfermedad	Cualitativa, nominal, dicotómica	Datos de historia clínica y laboratorio	Si: 1 No: 0

NOMBRE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	FUENTE	CODIFICACIÓN
	<p style="text-align: center;">congénita cardiaca, Taquipnea > 2 DE por encima de lo normal para la edad , Leucocitosis o leucopenia (no secundaria a quimioterapia) o > 10% de neutrófilos inmaduros en la presencia o como resultado de una infección probada o sospechada</p>			
Requerimiento de UCIP	Solicitud de traslado a unidad de cuidados intensivo pediátrico por parte de personal médico, en cualquier momento del estudio, a pesar de no llegar a ser trasladado.	Cualitativa, nominal, dicotómica	Datos de historia clínica	Si: 1 No: 0

4.8 PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Se calificó como infección del tracto urinario al diagnóstico realizado por el médico tratante, considerando un resultado del urocultivo con un recuento de más de 100.000 UFC en una muestra de orina (33), o un resultado en la gammagrafía con diagnóstico de pielonefritis aguda a pesar de tener un urocultivo negativo (35).

Se consideró sugestivo de infección urinaria al examen general de orina con (33):

- Nitritos positivos
- Esterasa leucocitaria positiva
- Presencia de bacterias en el gram de orina sin centrifugar
- Más de 10 leucocitos por campo de alto poder en orina sin centrifugar y más de 5 leucocitos por campo en orina centrifugada.

4.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se digitaron en la base de datos de Microsoft Excel® 2010; posteriormente se depuró la información para detectar inconsistencias y se realizó corrección de errores de digitación.

El análisis estadístico se hizo inicialmente con la descripción de la población captada, ateniéndose a la distribución de datos, ya sea para estimar promedios o medianas, así como proporciones, agrupando las características de las variables según fuese lo indicado. Luego se comparó los pacientes que tenían una infección urinaria frente a los que no para evaluar las posibles diferencias, particularmente en aquellas variables captadas al primer momento de la evaluación; para ello se utilizaron, según fuese la situación, las pruebas χ^2 , t de student o de Wilcoxon, considerando como significativo cualquier prueba con $\alpha < 0.05$.

El análisis de la relación entre el sedimento urinario e infección de vías urinarias se realizó mediante análisis de los indicadores de desempeño diagnóstico, incluyendo sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud con sus intervalos de confianza, así como concordancia más allá del azar (κ media de Cohen). Para ellos se compararon entre los resultados de cada elemento del sedimento urinario, solos y de forma conjunta (conjuntos incluyentes y excluyentes) versus y la existencia de IVU definida por los urocultivos y/o las pruebas de imágenes.

4.10 ASPECTOS ÉTICOS

El actual protocolo de investigación se formuló de acuerdo con los principios establecidos en la declaración de Helsinki y la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993, por medio de los cuales es posible clasificarla como una investigación de riesgo mínimo ya que los procedimientos realizados en el paciente incluido en el

estudio no difieren de los que usualmente se aplican a un paciente con neutropenia febril severa secundaria a quimioterapia que no entrase en el estudio. Adicionalmente, el procesamiento del urocultivo no requiere de una muestra adicional a la proporcionada durante la toma del examen general del orina.

Con todo, dado que son menores de edad, se contará con el Consentimiento Informado y por escrito del su representante legal y asentimiento del menor (artículos 6 y 14).

Para garantizar la confidencialidad debida, a cada registro captado se le asignó un código según el paciente para el manejo de la información en la base de datos; así se protege la privacidad del individuo (artículo 8). Al momento de difundir los resultados se presentaron como datos colectivos. Se mantendrá el anonimato, la privacidad y confidencialidad de la información, siguiendo las directrices según la ley 1581 de 2012 y el decreto 1377 de 2013 que regulan los asuntos de protección de datos personales.

Prevalece el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y su bienestar (artículo 5). En todas las situaciones de intervención fue la decisión del médico tratante la que se adelantó, como si fuese un paciente no incluido en el estudio.

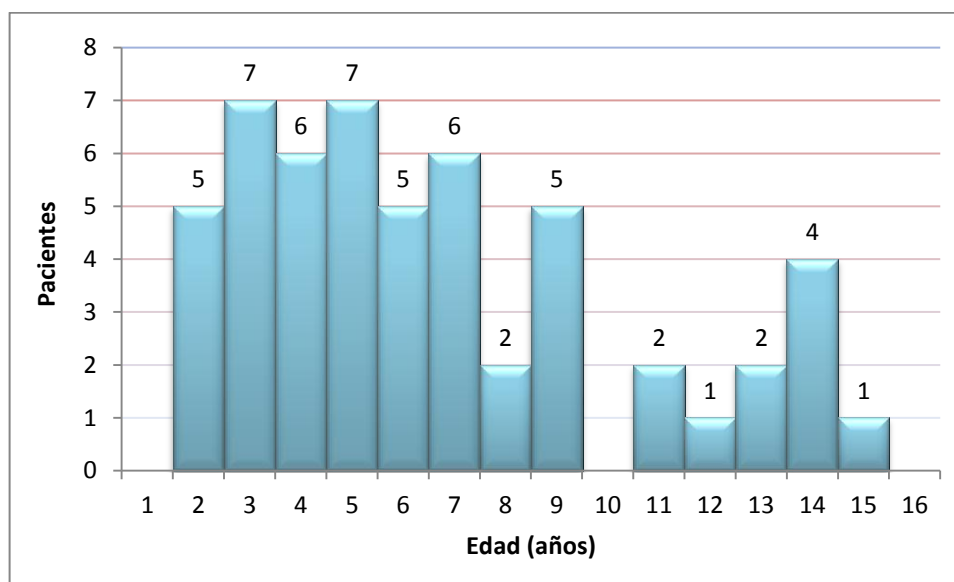
Este estudio fue aprobado por el comité de ética institucional de la clínica San Luis y el comité de ética en investigación científica de la Universidad Industrial de Santander (CIENCI-UIS), avalando el proyecto como investigación de riesgo mínimo.

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN

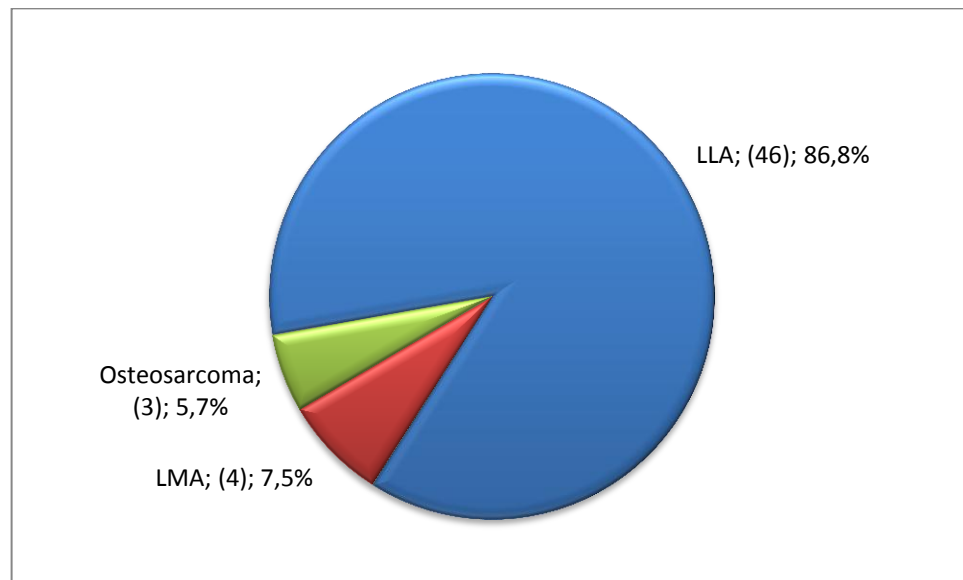
5.1.1 Características Socio-Demográficas. Durante el periodo de recolección de la muestra 53 pacientes cumplían los criterios de ingreso al estudio; ellos presentaron 107 episodios de neutropenia febril severa que fueron susceptibles de seguimiento. Del total de pacientes, 27 (50.9%) residían en el área metropolitana de Bucaramanga, 16 (30.1%) pertenecían a otros municipios de Santander y 10 (18.8%) residían en otros lugares fuera de Santander. Los pacientes eran 25 (47.2%) mujeres y 28 (52.8%) varones; la edad mínima al ser incluidos fue de 2 años y la máxima de 15 años (mediana 6 años, RIQ entre 4 y 9; figura 1).

Figura 1. Distribución de edad de los pacientes incluidos.



5.1.2 Características de la Enfermedad de Base. La mayoría de los pacientes tenían enfermedad linfoproliferativa: 46 (86.8%) leucemia linfóide aguda, 4 (7.5%) leucemia mieloide aguda, y 3 (5.7%) osteosarcoma. (Figura 2). En 24(22,0%) de los episodios, los pacientes tenían diagnóstico de una recaída de su enfermedad oncológica de base.

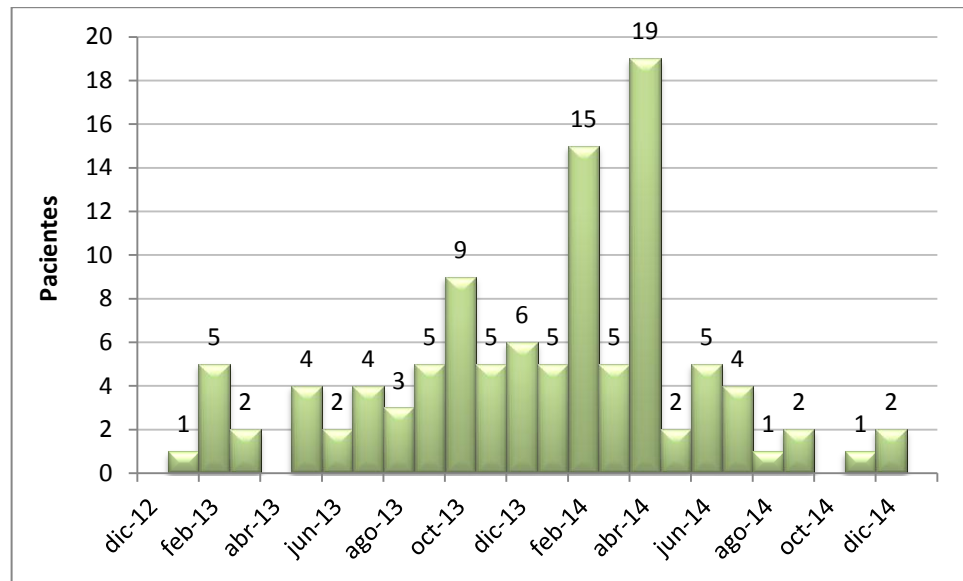
Figura 2. Distribución según diagnóstico.



5.2 CARACTERIZACIÓN DE LOS EPISODIOS DE NEUTROPÉNIA FEBRIL

Los pacientes fueron captados desde Enero de 2013 a Diciembre del 2014, el periodo que más casos reportó fue en febrero con 20 (18.5%) episodios y el que menos reporto casos fue agosto con 4 (3.7%) episodios (figura 3).

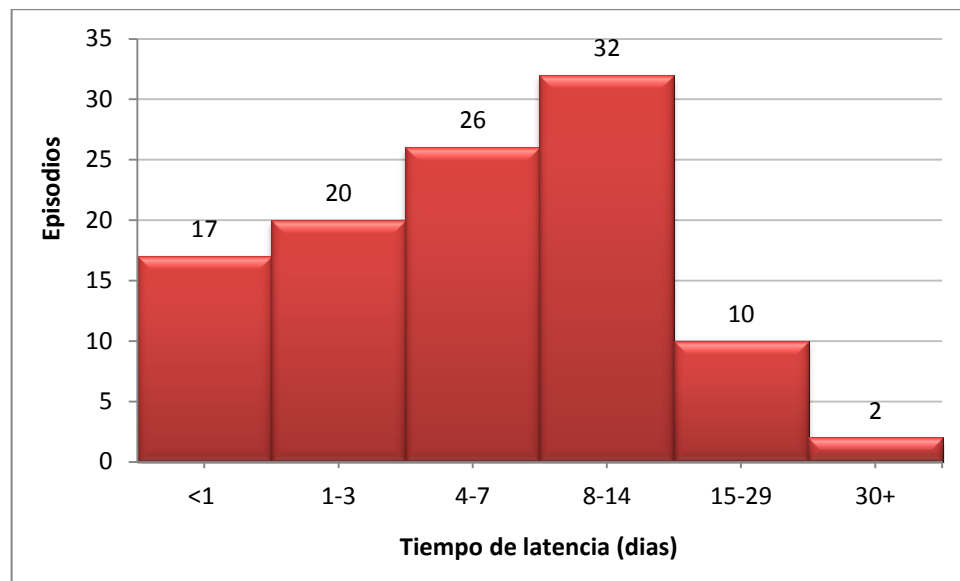
Figura 3. Distribución según mes de presentación



En 27 (25.0%) episodios los pacientes se encontraban hospitalizados en el momento del ingreso al estudio, y 80 (74.0%) consultaron por urgencia.

De los 107 episodios de neutropenia febril severa, 63 (58.5%) se presentaron en los primeros 7 días posterior a la quimioterapia, 44 (41.5%) de los episodios se presentaron después de los 7 días de haber recibido la quimioterapia. El tiempo desde la última quimioterapia hasta el inicio de la fiebre tuvo una mediana de 6 días con un mínimo de 0 días y máximo de 40 días, recorrido intercuartil (RIQ) entre 2 y 10 días (figura 4).

Figura 4. Tiempo de latencia para cada episodio.



Tres (3.8%) pacientes tenían antecedente de infección de vías urinarias; uno de ellos aportó seis episodios de neutropenia febril y los otros dos uno solo cada uno.

Ninguno de los pacientes tenía antecedentes de cateterismo vesical o malformación del tracto urinario.

En 59 (55,0%) de los episodios, los pacientes habían recibido antibiótico antes del ingreso al estudio, todos en los siete días previos; en 41(69,0%) de los episodios este era profiláctico (todos los pacientes con fluconazol, trimetoprim / sulfametoxazole y nistatina), y en 18(30,0%) terapéutico para un proceso infeccioso previamente diagnosticado (tabla 1).

Tabla 1. Antimicrobianos de uso terapéutico previo al ingreso al estudio.

ANTIMICROBIANO	NÚMERO	PORCENTAJE
ANTIBIÓTICOS		
Piperacilina/ tazobactam	5	8.4%
Ampicilina/sulbactam	1	1.6%
Amoxicilina	1	1.6%
Cefepime	1	1.6%
Ciprofloxacina	1	1.6%
Clindamicina	1	1.6%
Meropenem	1	1.6%
ANTIMICÓTICOS		
Voriconazol	4	6.7%
ANTIVIRALES		
Ganciclovir	2	3.3%

En 81 (75,0%) de los casos había pasado 1 día desde el inicio de la fiebre al momento de consulta, con un máximo de 7 días de duración de la fiebre en un episodio al momento de la consulta. La mediana de temperatura al ingreso fue de 38.5 °C con una temperatura mínima de 36.8 °C y máxima de 40.0 °C (recorrido intercuartil 38.1 °C a 38.9 °C).

Ningún paciente presentaba sangrado incoercible al ingreso del estudio o durante la evolución; en dos de los episodios (1.8%) los pacientes presentaron alteración del estado de consciencia; 5 (4.6%) tenían llenado capilar > 2 segundos, 2 (1.8%) llenado capilar inmediato y 100 (93.4%) no presentaron alteraciones con respecto a sus parámetros de perfusión.

En la tabla 2 se encuentran las medidas resumen de los valores de neutrófilos absolutos, PCR y plaquetas al ingreso al estudio. Cinco episodios (4.6%) eran de neutropenia febril severa con más de 500 neutrófilos absolutos pero habían

presentado una caída superior al 25% en la última semana y 19 (17.8%) no tenían neutrófilos reportados en el cuadro hemático automatizado (figura 5). A su vez, 46 (43.0%) episodios se presentaron con PCR >90 md/dL y 17 (15.9%) menos de 6 mg/dL. Finalmente, 65 (60.8%) episodios cursaban con menos de 50 000 plaquetas/mm³ (figura 6)

Tabla 2. Valores de plaquetas, neutrófilos absolutos y PCR al ingreso de cada episodio.

Variable	Mínimo	Máximo	Mediana	Recorrido intercuartílico
Neutrófilos absolutos	0,0	958,0	92,0	19,0 – 280,0
Proteína C reactiva (mg/dL)	1,0	384,0	53,0	24,0 – 110,0
Plaquetas (por mm3)	1 000	344 000	35 000	11 000 – 93 100

Figura 5. Distribución de neutrófilos absolutos al ingreso de cada episodio.

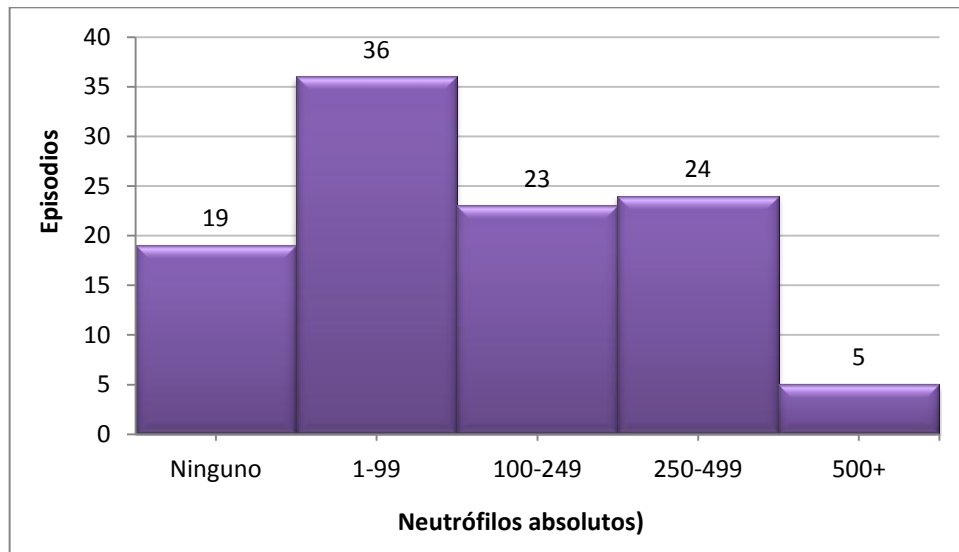
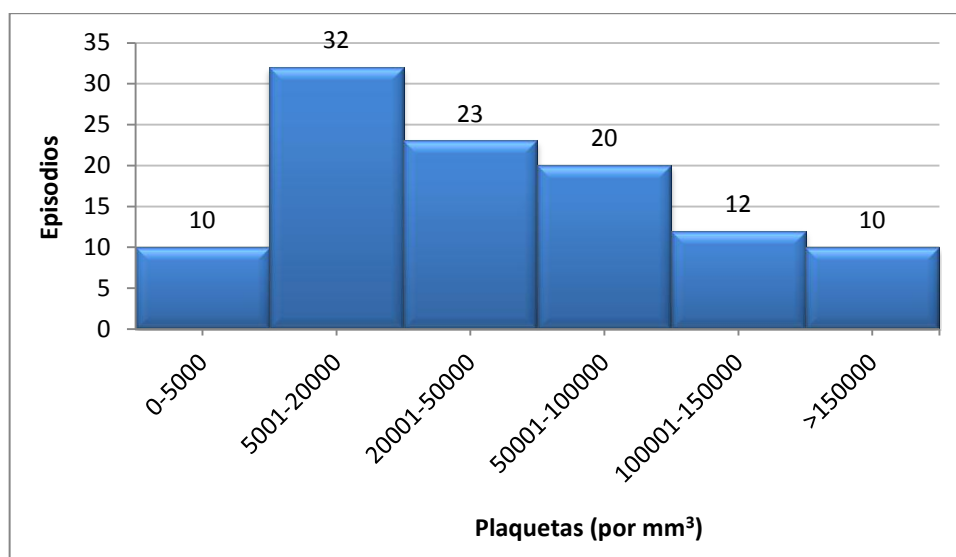


Figura 6. Distribución de plaquetas al ingreso de cada episodio.

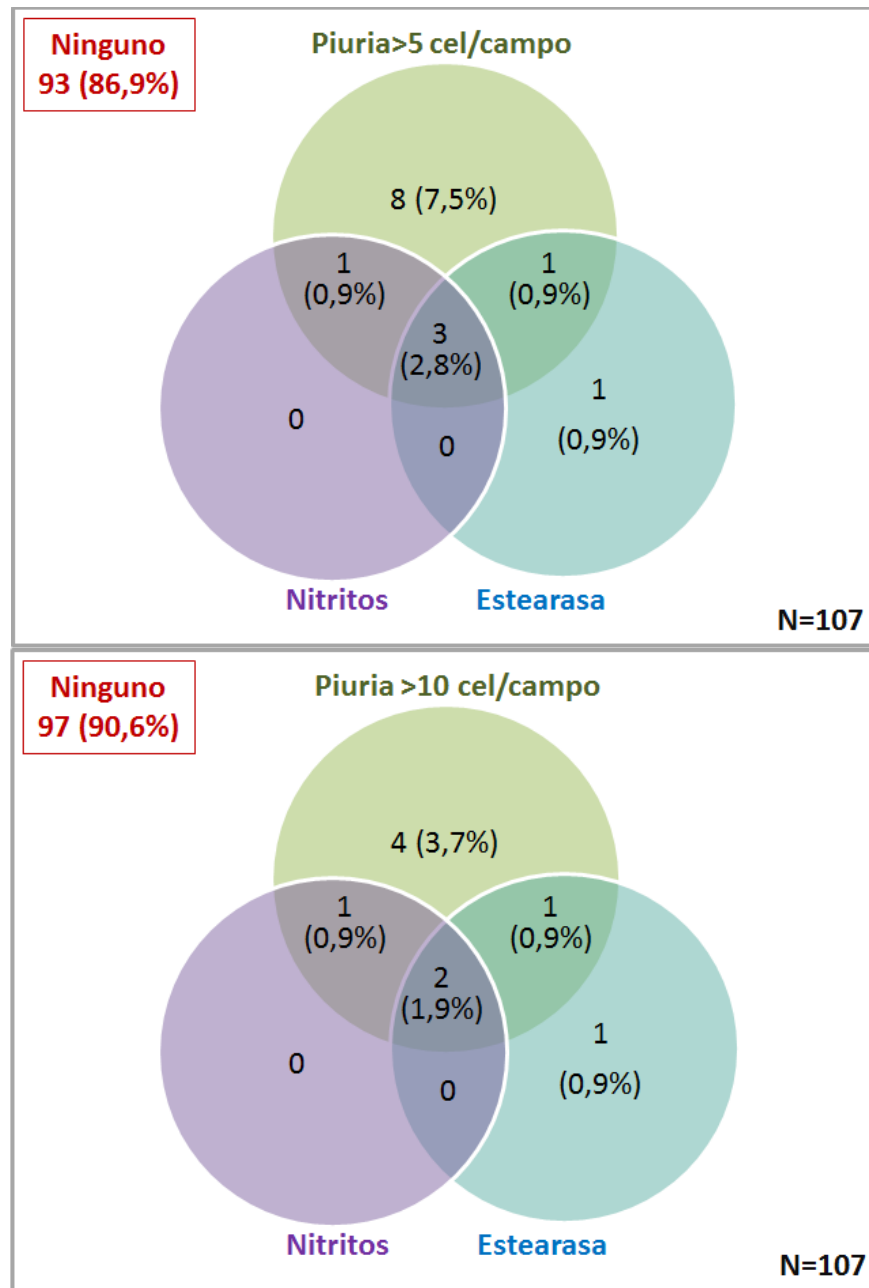


La frecuencia de los elementos del sedimento urinario por micción espontánea se aprecian en la tabla 3; 13 (12.1%) episodios se presentaron con piuria >5 leucocitos/campo, 7 (6.3%) con piuria >10 leucocitos/campo. Tres (2.8%) pacientes tenían los tres elementos positivos considerando piuria >5 células/campo o 2 (1.9%) si la piuria considerada es de >10 células por campo.

Tabla 3. Características del sedimento urinario

Característica	Episodios	Porcentaje
Nitritos positivos	4	3.7%
Esterasas positivas	5	4.6%
Leucocituria (células/campo)		
0-5	94	87.9%
6-10	6	5.6%
11-19	4	3.7%
20+	3	2.8%

Figura 7. Relación entre los elementos del sedimento urinario analizados.



Cien (93.5%) de los episodios correspondían a neutropenia febril de alto riesgo ya que cumplían uno o más criterios de severidad.

5.3 DESENLACES

En 50 (46.7%) episodios se pudo identificar un proceso infeccioso; de estos, 13 (12.2%) tenían más de un foco (tabla 4). A su vez, 13 (12.2%) episodios fueron declarados como con sepsis clínica, pero en tres de ellos no se pudo identificar un proceso infeccioso local o sistémico.

Tabla 4. Procesos infecciosos establecidos.

Proceso infeccioso	Episodios	Porcentaje entre episodios de neutropenia febril con proceso infeccioso identificado (n=50)	Porcentaje entre todos los episodios de neutropenia febril (n=107)
Procesos sistémicos			
Bacteremia	12	24.0%	11.2%
TBC diseminada	1	2.0%	0.9%
Citomegalovirus	1	2.0%	0.9%
Proceso focalizados			
ORL	15	30.0%	14.0%
Respiratorio inferior	13	26.0%	12.2%
Gastrointestinal	8	16.0%	7.8%
Infección urinaria	8	16.0%	7.8%
Piel y tejido blando	4	8.0%	3.7%
Sitio de catéter	1	2.0%	0.9%

Los procesos infecciosos específicos pero distintos a infección urinaria detectados más frecuentes fueron bacteremia (12 episodios), neumonía (12 episodios),

sinusitis (6 episodios), mucositis (6 episodios), colitis (4 episodios) y enfermedad diarreica aguda invasiva (4 episodios).

En la tabla 5 y 6 se reporta la frecuencia y el tipo de gérmenes aislados en los urocultivos y hemocultivos.

Tabla 5. Resultado de los urocultivos positivos: germen aislado y frecuencia.

GERMEN AISLADO	Episodios	Porcentaje entre episodios de neutropenia febril con germen aislado en urocultivo (N=5)	Porcentaje entre episodios todos los episodios de neutropenia febril (N=107)
Escherichia coli	2	40.0%	1.9%
Klebsiella pneumoniae	2	40.0%	1.9%
Pseudomonas aeruginosa	1	20.0%	0.9%

Tabla 6. Resultado de los hemocultivos positivos: germen aislado y frecuencia.

GERMEN AISLADO	Episodios	Porcentaje entre episodios de neutropenia febril con germen aislado (N=12)	Porcentaje entre episodios todos los episodios de neutropenia febril (N=107)
Escherichia coli	3	25.0%	2.8%
Klebsiella pneumoniae	3	25.0%	2.8%
Acinetobacter Baumannii	2	16.6%	1.7%
Acinetobacter spp	1	8.3%	0.9%

GERMEN AISLADO	Episodios	Porcentaje entre episodios de neutropenia febril con germen aislado (N=12)	Porcentaje entre episodios todos los episodios de neutropenia febril (N=107)
Pseudomonas aeruginosa	1	8.3%	0.9%
Staphylococcus saprophyticus	1	8.3%	0.9%
Streptococcus mitis	1	8.3%	0.9%

De los ocho episodios documentados de neutropenia febril severa asociada a infección urinaria, seis tenía tan solo la infección urinaria, y dos tenía otro proceso infeccioso asociado (neumonía y tiflitis).

Los ocho casos de IVU se dieron en pacientes diferentes; a este diagnóstico se llegó por medio de urocultivo positivo en 5 episodios y en tres más por imagenología luego que la evolución del paciente no fuese la esperada: Dos casos presentaron examen general de orina inicial interpretado como patológico, con urocultivo negativo, ante persistencia de fiebre se ampliaron estudios, el tercer caso corresponde a un episodio con examen general de orina y urocultivo inicial negativo, por persistencia de fiebre y dolor en hipocondrio izquierdo y lumbarse ampliaron estudios; de los tres episodios dos se encontraban tomando antibiótico (ciprofloxacina y piperacilinatazobactam) una semana antes del ingreso al estudio y uno de ellos no.

Ocho (7.5%) de los 107 episodios de neutropenia febril severa requirieron en algún momento de la evaluación de atención en unidad de cuidado intensivo.

La letalidad de los cuadros de neutropenia febril severa estuvo representada en tres fallecimientos: 2.8% de los episodios y 5.7% de los pacientes.

Los casos letales están representados por un episodio que ingreso a la institución con un cuadro de choque séptico, en el cual se diagnosticó infección de vías urinarias, con aislamiento de una *Escherichiacoli* tanto en urocultivo como en los dos hemocultivos; un segundo episodio con diagnóstico de colitis neutropenica asociado a infección de vías urinarias con aislamiento de *pseudomonasaeruginosa* en el urocultivo y el tercer episodio corresponde a una colitis neutropenica sin aislamiento de germen, solo uno de los episodios se encontraba hospitalizado al momento de presentar la infección.

5.4 FACTORES ASOCIADOS CON LA PRESENTACIÓN DE INFECCIÓN URINARIA

Los cuadros de infección urinaria son más frecuentes en las niñas, pero no se encontraron diferencias en cuanto a la edad, la procedencia y la patología oncológica de base (tabla 7). Tampoco se halló asociación con el antecedente de IVU, estar hospitalizados, estar en recaída, el tiempo de latencia y el uso de antibióticos previo al estudio, analizando esto último como un todo o medicamento por medicamento (tabla 8).

Tabla 7. Características demográficas y clínicas de los pacientes según si tenían o no infección urinaria

Característica	Infección de la vía urinaria		Estadístico
	Si (n=8)	No (n=50)	
Edad (años)*	5.5 (3.5-13.0)	6.0 (4.0-9.0)	Z=-0.212; p=0.832
Sexo			$X^2 = 0.150$, 1 gl, p=0.013
Masculino	1 (12.5%)	27 (60.0%)	
Femenino	7 (87.5%)	18 (40.0%)	
Residencia			$X^2 = 1.411$, 2 gl, p=0.494
Bucaramanga	5 (62.5%)	22 (48.9%)	
Otros Santander	2 (25.0%)	8 (17.8%)	
Otros departamentos	1 (12.5%)	15 (33.3%)	
Diagnóstico			$X^2 = 1.236$, 2 gl, p=0.539
Leucemia linfoide aguda	6 (75.0%)	40 (88.9%)	
Leucemia mieloide aguda	1 (12.5%)	3 (6.7%)	
Osteosarcoma	1 (12.5%)	2 (4.4%)	

*Presentado como mediana y RIQ

Tabla 8. Antecedentes clínicos de los episodios de neutropenia febril severa según si tenían o no infección urinaria

Característica	Infección de la vía urinaria		Estadístico
	Si (n=8)	No (n=99)	
Historia de IVU previa	1 (12.5%)	1 (2.2%)	$X^2 = 1.976$, 2 gl, p=0.160
Estaba hospitalizado	1 (12.5%)	26 (26.3%)	$X^2 = 0.743$, 1 gl, p=0.389
Estaba en recaída	3 (37.5%)	21 (21.2%)	$X^2 = 1.139$, 1 gl, p=0.288
Tiempo de latencia (días)*	2.5 (0.0-6.5)	6.0 (3.0-11.0)	Z=1.474; p=0.141
Antibiótico previo/menos de una semana	4 (50.0%)	55 (55.6%)	$X^2 = 0.092$, 1 gl, p=0.761
Antibiótico previo terapéutico	3 (37.5%)	15 (15.2%)	$X^2 = 3.753$, 2 gl, p=0.153
Fluconazol previo	1 (12.5%)	25 (25.3%)	$X^2 = 0.671$, 2 gl, p=0.715
Trimetoprim/Sulfametoxazole	2 (25.0%)	40 (40.4%)	$X^2 = 0.950$, 2 gl, p=0.622

Característica	Infección de la vía urinaria		Estadístico
	Si (n=8)	No (n=99)	
previo			
Nistatina previa	1 (12.5%)	5 (5.1%)	$X^2 = 1.036$, 2 gl, p=0.596
Piperacilina/Tazobactam previo	1 (12.5%)	4 (4.0%)	$X^2 = 1.473$, 2 gl, p=0.479
Voriconazol previo	1 (12.5%)	3 (3.0%)	$X^2 = 2.152$, 2 gl, p=0.341
Ganciclovir previo	1 (12.5%)	1 (1.0%)	$X^2 = 5.683$, 2 gl, p=0.058

*Presentado como mediana y RIQ

Es más frecuente que los pacientes con infección urinaria y neutropenia febril manifiesten disuria; sin embargo, no se encontraron diferencias entre los demás síntomas irritativos del tracto urinario como tenesmo, pujo y frecuencia urinaria. La temperatura al ingreso del estudio tiende a ser más baja en los pacientes con infección de vías urinarias; la mayoría consulta en los primeros días del cuadro febril, pero no hay diferencias significativas en ninguno de los dos aspectos entre los dos grupos (tabla 9).

No se encontró asociación entre los parámetros de laboratorio como neutrófilos absolutos al ingreso del estudio, proteína C reactiva inicial y su variación durante el seguimiento, así como el recuento plaquetario (Tabla 9).

La mayoría de los pacientes cumplían criterios de neutropenia febril de alto riesgo al ingreso al estudio, no se encontraron diferencias en cuanto a este parámetro entre los pacientes con infección de vías urinarias y los que no la presentaban. (Tabla 9).

En cuanto al análisis del espécimen de orina se encontró más frecuencia de nitritos positivos, esterasa y piuria entre los pacientes en los que se diagnosticó posteriormente IVU; la IVU fue igual de significativa con piuria más de 5 leucocitos

por campo en la muestra de orina, como más de 10 leucocitos por campo (tabla 9).

3 de los 8 episodios de infección de vías urinarias tenían un examen de orina completamente normal con la detección de la infección urinaria dos por urocultivo positivo y una por imagenología.

Tabla 9. Características clínicas y de laboratorio de los episodios de neutropenia febril severa según si tenían o no infección urinaria

Característica	Infección de la vía urinaria		Estadístico
	Si (n=8)	No (n=99)	
Días de fiebre*	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-2.0)	Z=0.862; p=0.389
Disuria	2 (25.0%)	1 (1.0%)	X ² = 15.632, 1 gl, p<0.001
Temperatura (°C)*	38.0 (38.0-38.5)	38.5 (38.1-39.0)	Z= 1.842; p=0.065
Llenado capilar			
Aumentado	-	2 (2.0%)	X ² = 1.328, 2 gl, p=0.515
Normal	7 (87.5%)	93 (93.9%)	
Retrasado	1 (12.5%)	4 (4.0%)	
Neutrófilos absolutos*	74 (23-261)	92 (19-280)	Z= 0.036; p=0.972
PCR inicial (mg/dL)*	90.0 (38.5-154.5)	51 (24.0-110.0)	Z=-0.926; p=0.354
PCR 2º día*	48.0 (24.0-199.0) [n=7]	56.5 (12.0-115.0) [n=82]	Z=-0.742; p=0.458
Variación porcentual PCR al 2º día*	0.0 (-30.2 a 29.2)	0.0 (-50.0 a 100.0)	Z=-0.222; p=0.824
Plaquetas (por mm ³)*	42 550 (10 485 a	34 000 (11 000 a	Z=-0.136; p=0.892

Característica	Infección de la vía urinaria		Estadístico
	Si (n=8)	No (n=99)	
	101 (100%)	93 (100%)	
Neutropenia febril de alto riesgo	7 (87.5%)	93 (93.9%)	$X^2 = 0.502$, 2 gl, $p=0.479$
Nitritos	4 (50.0%)	-	$X^2 = 51.422$, 1 gl, $p<0.001$
Esterasas	3 (37.5%)	2 (2.0%)	$X^2 = 20.917$, 1 gl, $p<0.001$
Leucocituria			
0-5 por campo	3 (37.5%)	91 (91.9%)	$X^2 = 25.263$, 3 gl, $p<0.001$
6-10 por campo	2 (25.0%)	4 (4.0%)	
11-20 por campo	1 (12.5%)	3 (3.0%)	
21+ por campo	2 (25.0%)	1 (1.0%)	
Piuria>5 por campo	5 (62.5%)	8 (8.1%)	$X^2 = 20.847$, 1 gl, $p<0.001$
Piuria>10 por campo	3 (37.5%)	3 (4.0%)	$X^2 = 13.554$, 1 gl, $p<0.001$

*Presentado como mediana y RIQ

Se presentaron más episodios con sepsis clínica entre los pacientes con infección de vías urinarias con una diferencia significativa; de la misma forma fue mayor la necesidad de UCI en este grupo de pacientes como la letalidad (tabla 10).

Tabla 10. Desenlaces clínicos de los episodios de neutropenia febril severa según si tenían o no infección urinaria.

Característica	Infección de la vía urinaria		Estadístico
	Si (n=8)	No (n=99)	
Sepsis clínica	3 (37.5%)	10 (10.1%)	$X^2 = 5.201$, 1 gl, $p=0.023$
Necesidad de UCI	3 (37.5%)	5 (5.1%)	$X^2 = 11.267$, 1 gl, $p=0.001$
Letalidad	2 (25.0%)	1 (1.0%)	$X^2 = 15.63$, 1 gl, $p<0.001$

*Presentado como mediana y RIQ

En tabla 11 encontramos los parámetros diagnósticos de cada una de los componentes del uro análisis, hallando una alta especificidad con baja sensibilidad

en los tres componentes, los cuales van de la mano con VPP y razón de verosimilitud (LR) negativa bajos y VPN y LR positivo altos, siendo mejor el comportamiento para nitritos y esterasa que para las dos formas de evaluar la piuria. Todos con indicador de concordancia más allá del azar adecuados.

Tabla 11. Indicadores diagnósticos de cada componente positivo del uro análisis en el diagnóstico de IVU en pacientes con neutropenia febril severa

Prueba	Nitritos		Esterasa		Piuria>5		Piuria>10	
	IVU		IVU		IVU		IVU	
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
Positivo	4	-	3	2	5	8	3	4
Negativo	4	99	5	97	3	91	5	95
Sensibilidad	50.0 (9.1-90.9)		37.5 (0.0-77.3)		62.5 (22.7-100)		37.5 (0.0-77.3)	
Especificidad	100 (99.5-100)		98.0 (94.7-100)		91.9 (86.1-97.8)		96.0 (91.6-100)	
VPP	100 (83.5-100)		60.0 (7.1-100)		33.5 (8.2-68.8)		42.9 (0.0-86.7)	
VPN	96.1 (83.5-100)		95.1 (91.4-99.8)		96.8 (92.7-100)		95.0 (90.2-99.8)	
LR+	Indefinido		18.56 (3.61-95.48)		7.73 (3.29-18.17)		9.28 (2.50-34.47)	
LR-	0.50 (0.25-1.00)		0.64 (0.37-1.09)		0.41 (0.17-1.00)		0.65 (0.38-1.12)	
Kappa	0.649 (0.333-0.965)		0.429 (0.081-0.776)		0.423 (0.145-0.701)		0.355 (0.027-0.683)	

Al considerar como una prueba positiva las diferentes combinaciones de nitritos, esterasa y piuria, ya sea por parejas o las tres en común (tabla 12 a 14), la sensibilidad, el VPN y LR negativo empeoran, mientras que especificidad, VPP y LR positivo mejoran, aunque hay dificultades de este último dadas la ausencia de falsos positivos en las combinaciones con nitritos, teniendo peor comportamiento las combinaciones de esterasa con piuria.

Tabla 12. Indicadores diagnósticos de los nitritos positivos y otros componentes positivos del uro análisis en el diagnóstico de IVU en pacientes con neutropenia febril severa

Prueba	Nitritos+Esterasa		Nitritos+Piuria>5		Nitritos+Piuria>10	
	IVU		IVU		IVU	
	Si	No	Si	No	Si	No
Positivo	3	-	4	-	2	-
Negativo	5	99	4	99	6	99
Sensibilidad	37.5 (0.0-77.3)		50.0 (9.1-90.9)		25.0 (0.0-61.33)	
Especificidad	100 (99.5-100)		100 (99.5-100)		100 (99.5-100)	
VPP	100 (83.3-100)		100 (83.5-100)		100 (75.0-100)	
VPN	95.2 (90.6-99.8)		96.1 (83.5-100)		94.3 (89.4-99.2)	
LR+	Indefinido		Indefinido		Indefinido	
LR-	0.63 (0.37-1.07)		0.50 (0.25-1.00)		0.75 (0.50-1.12)	
Kappa	0.526 (0.169-0.883)		0.649 (0.333-0.965)		0.382 (0.004-0.759)	

Tabla 13. Indicadores diagnósticos de la esterasa positiva y la presencia de piuria en el diagnóstico de IVU en pacientes con neutropenia febril severa

Prueba	Esterasa+Piuria>5		Esterasa+Piuria>10	
	IVU		IVU	
	Si	No	Si	No
Positivo	3	1	2	1
Negativo	5	98	6	98
Sensibilidad	37.5 (0.0-77.3)		25.0 (0.0-61.3)	
Especificidad	99.0 (96.5-100)		99.0 (96.5-100)	
VPP	75.0 (20.1-100)		66.7 (0.0-100)	
VPN	95.2 (90.5-99.8)		97.2 (89.3-99.2)	
LR+	37.13 (4.34-317.29)		24.75 (2.51-	

Prueba	Esterasa+Piuria>5		Esterasa+Piuria>10	
	IVU		IVU	
	Si	No	Si	No
			244.36)	
LR-	0.63 (0.37-1.08)		0.76 (0.51-1.13)	
Kappa	0.474 (0.120-0.828)		0.337 (-0.028 a 0.702)	

Tabla 14. Indicadores diagnósticos de los componentes del uro análisis en el diagnóstico de IVU en pacientes con neutropenia febril severa

Prueba	Nitritos+Esterasa+Piuria>5		Nitritos+Esterasa+Piuria>10	
	IVU		IVU	
	Si	No	Si	No
Positivo	3	-	-	-
Negativo	5	99	8	99
Sensibilidad	37.5 (0.0-77.3)		0.0 (0.0-36.9)	
Especificidad	100 (99.5-100)		100 (96.3-100)	
VPP	100 (83.3-100)		Indefinido	
VPN	95.2 (90.6-99.8)		92.5 (87.1-98.0)	
LR+	Indefinido		Indefinido	
LR-	0.63 (0.37-1.07)		Indefinido	
Kappa	0.526 (0.169-0.883)		Indefinido	

Finalmente, cuando se considera como positivo un análisis de orina con evidencia de nitritos, o esterasa o piuria ya sea por parejas o las tres en común, se aprecia que los indicadores de la combinación de nitritos o esterasa positiva son similares o mejores que los nitritos solos. (Tabla 15 a 17).

Tabla 15. Indicadores diagnósticos de los nitritos positivos u otro componente positivo del sedimento urinario en el diagnóstico de IVU en pacientes con neutropenia febril severa

Prueba	Nitritos o Esterasa		Nitritos o Piuria>5		Nitritos o Piuria>10	
	IVU		IVU		IVU	
	Si	No	Si	No	Si	No
Positivo	4	2	5	8	5	8
Negativo	4	97	3	91	3	91
Sensibilidad	50.0 (9.1-90.9)		62.5 (22.7-100)		62.5 (22.7-100)	
Especificidad	98.0 (94.7-100)		91.9 (86.1-97.8)		91.9 (86.1-97.8)	
VPP	66.7 (20.6-100)		38.5 (8.2-68.8)		38.5 (8.2-68.8)	
VPN	96.0 (96.7-100)		96.5 (8.2-68.8)		96.5 (8.2-68.8)	
LR+	24.75 (5.36-115.09)		7.73 (3.29-18.17)		7.73 (3.29-18.17)	
LR-	0.51 (0.26-1.02)		0.41 (0.17-1.00)		0.41 (0.17-1.00)	
Kappa	0.542 (0.218-0.866)		0.423 (0.115-0.701)		0.423 (0.115-0.701)	

Tabla 16. Indicadores diagnósticos de la estearasa positiva o la presencia de piuria en el diagnóstico de IVU en pacientes con neutropenia febril severa

Prueba	Estearasa o Piuria>5		Estearasa o Piuria>10	
	IVU		IVU	
	Si	No	Si	No
Positivo	5	9	4	5
Negativo	3	90	4	94
Sensibilidad	62.5 (22.7-100)		50.0 (9.6-90.9)	
Especificidad	90.9 (84.7-97.1)		95.0 (90.1-99.8)	
VPP	35.7 (7.0-64.4)		44.4 (6.4-82.5)	

Prueba	Estearasa o Piuria>5		Estearasa o Piuria>10	
	IVU		IVU	
	Si	No	Si	No
VPN	96.8 (92.7-100)		45.9 (91.5-100)	
LR+	6.88 (3.02-15.65)		9.90 (3.30-29.74)	
LR-	0.41 (0.17-1.01)		0.53 (0.26-1.05)	
Kappa	0.397 (0.125-0.669)		0.425 (0.115-0.735)	

Tabla 17. Indicadores diagnósticos de cualquiera de los componentes positivos del uro análisis en el diagnóstico de IVU en pacientes con neutropenia febril severa

Prueba	Nitritos o Estearasa o Piuria>5		Nitritos o Estearasa o Piuria>10	
	IVU		IVU	
	Si	No	Si	No
Positivo	5	9	5	5
Negativo	3	90	3	94
Sensibilidad	62.5 (22.7-100)		62.5 (22.7-100)	
Especificidad	90.9 (84.7-97.1)		95.0 (90.1-99.8)	
VPP	35.7 (7.0-64.4)		50.0 (14.0-86.0)	
VPN	96.8 (92.7-100)		96.9 (93.0-100)	
LR+	6.88 (3.02-15.65)		12.38 (4.51-33.93)	
LR-	0.41 (0.17-1.01)		0.39 (0.16-0.97)	
Kappa	0.397 (0.125-0.669)		0.515 (0.223-0.808)	

No es posible construir un modelo multivariado predictivo que incluya todas las variables asociadas en las tablas anteriores dado que no hay falsos positivos en la prueba de nitritos en orina; y si se incluyen los valores de estearasa y piuria, estos dos elementos desaparecen del modelo dado el número escaso de pacientes y la colinealidad que hay entre esterasas y piuria.

6. DISCUSIÓN

La neutropenia febril inducida por quimioterapia en el paciente oncológico, es una situación frecuente, que puede producir complicaciones serias, generando una alta morbimortalidad (1). Razón por la cual debe ser considerada una urgencia, que amerita un estudio oportuno y completo para identificar el origen de la infección, e instaurar un tratamiento de forma rápida y dirigida (2).

Según lo reportado en la literatura, la neutropenia febril se presenta más en pacientes con neoplasias hemato linfoides, en nuestro estudio el 94.3% de los episodios correspondían a leucemias linfoides o mieloides, lo cual podría explicarse debido al uso de quimioterapia más agresiva en este tipo de neoplasias. (12,13)

De los episodios documentados el 74% eran captados en el servicio de urgencias como consulta de atención inicial, lo cual implica que los episodios de neutropenia febril en nuestro estudio en la mayoría de los casos no fueron de origen nosocomial.

La identificación del origen de la infección se logra en pocas ocasiones (30-50% de los casos) (17,18), en el caso de nuestro estudio se pudo identificar el foco infeccioso en el 46.7% de los casos.

Se pudo aislar el germen en 14.7% de los episodios (10 % en hemocultivos, 4.7% urocultivos), lo cual corresponde a lo reportado en la literatura donde describen que el aislamiento del germen se realiza en un 10-30% (9,10)

En los estudios de Klaasen y Santolaya (15,20) Los gérmenes más frecuentemente detectados en los hemocultivos este tipo de pacientes, son: S.

aureus, *E. faecalis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *Klebsiellapneumoniae*, *Acinetobacter* y *P. aeruginosa*.

Se describe que en países desarrollados los organismos gram positivos son los más frecuentemente aislados (21), reemplazando a los gérmenes gram negativos (57% y 34% respectivamente) (15); Por otra parte en países de bajos ingresos hay una mayor frecuencia de gérmenes gram negativos y asilamientos polimicrobianos(12, 19). Los gérmenes más frecuentemente aislados en el estudio en los hemocultivos y urocultivos corresponden a Gram negativos tipo *E. coli*, *Klebsiellapneumonie*, *Acinetobacterbaumannii*, y *Pseudomonasaeruginosa*, lo cual concuerda con los estudios reportados en la población en vía de desarrollo.

Al igual que lo que se reporta en diferentes estudios (6, 9, 16, 17) el foco infeccioso más frecuentemente encontrado en nuestro trabajo fue el tracto respiratorio: superior y ORL (14%), tracto respiratorio inferior (12.2%), bacteriemia (11.2%), tracto gastrointestinal (7.8%), infección urinaria (7.8%) y por ultimo piel y tejido blando (3.7%).

La infección de vías urinarias en nuestro estudio fue más frecuente en el género femenino, acorde a los datos encontrados de infección de vías urinarias en la población general (32,35), esto indica que a pesar de su condición de inmunosupresión no hay un aumento de riesgo por género de sufrir IVU.

Es de resaltar que la frecuencia de infección de vías urinarias en nuestro estudio es mayor a la alcanzada en reportes locales, como en el estudio de Rueda y colaboradores (12) donde se reporta una frecuencia de 2.5%; Sin embargo en diferentes trabajos internacionales se ha identificado la infección urinaria como un foco importante, con prevalencia que varía desde 10 al 26% (6, 7, 16, 18, 19), lo cual se ajusta a lo encontrado en el nuestro; adicionalmente encontramos que la frecuencia de la infección de vías urinarias es igual a la del tracto gastrointestinal,

lo que difiere de otras series donde la infección del tracto gastrointestinal es más habitual (12,17), esto implica que al ser un foco de infección importante debe realizarse una búsqueda activa del mismo.

En el paciente inmunosuprimido la *Escherichiacoli* sigue siendo uno de los principales patógenos causantes de infección de vías urinarias, seguido por la *Klebsiella* y el *Enterococofecalis* (6), similar a los observado en nuestro trabajo donde aislamos a nivel urinario en orden de frecuencia *E. coli*, *Klebsiella* y por último *Pseudomonasaeruginosa*.

Una década atrás la letalidad del paciente pediátrico con neutropenia febril era del 10%, actualmente se reporta una frecuencia que oscila entre 2-6% en niños (3, 38), lo cual evidencia el impacto favorable del diagnóstico oportuno y el manejo adecuado, en nuestro estudio la letalidad fue de 3 casos (5.7% de los pacientes), a pesar de correlacionarse con las estadísticas reportadas en otras revisiones, sigue siendo sustancial y necesita de una mejor aproximación.

En cuanto al abordaje diagnóstico de la infección de vías urinarias en el paciente con neutropenia febril severa secundaria a quimioterapia, Las guías indican solo realizar urocultivo en caso de que presente algún factor de riesgo como infección urinaria recurrente, malformación de tracto urinario o cateterismo vesical, así como a los que tengan alguna manifestación sintomática del tracto urinario o tengan un examen de orina patológico (13, 14, 38).

Al evaluar estos aspectos, en nuestro estudio la mayoría de los pacientes con IVU no tenían ningún antecedente (solo 1 paciente con IVU había presentado eventos previos) por lo que no debería ser tomado este aspecto como único predictor de esta infección.

Diferentes reportes indican que la infección de vías urinarias en el paciente con neutropenia febril puede presentarse con síntomas inespecíficos, en algunos casos manifestándose solo con fiebre (31), en el caso de nuestro estudio la mayoría de los pacientes con IVU presentaban disuria, es de resaltar que a los diagnosticados por gammagrafía no presentaban estas manifestaciones, teniendo en cuenta esto, los síntomas urinarios deben ser tomados como base para el estudio exhaustivo de este foco, sin embargo no deben ser usados para descartar esta infección en caso de su ausencia.

Con respecto al uroanálisis, la mayoría de los pacientes con IVU en nuestro estudio tenían un examen general de orina con esterasa positiva, nitritos positivos y/o piuria tomada ya sea como más de 5 leucocitos por campo o más de 10 leucocitos por campo, con una p significativa al compararlos con los pacientes que no presentaban IVU ($p < 0.001$ en todos los casos), sin embargo 3 de los 8 episodios tenían un examen de orina completamente normal con la detección de la infección urinaria dos por urocultivo positivo y una por imagenología, este hallazgo indica que un uroanálisis normal no es un argumento suficiente que descarte la infección urinaria durante un episodio de neutropenia, recomendación dada también en otros estudios que evalúan el mismo aspecto (31)

En cuanto al análisis de validez diagnóstica los estudios en población general reportan para nitritos una sensibilidad de 58%, con especificidad de 99% y LR positivo de 15.9 con LR negativo de 0.51 y para esterasa una sensibilidad de 84% y especificidad de 77% LR positivo 5.5 y negativo de 0.25, esto implica que los nitritos me ayudan a confirmar la enfermedad pero su ausencia no la descarta, y las esterases al detectarse no implican necesariamente enfermedad (32). En nuestro trabajo al analizar la validez de cada uno de los componentes (nitritos, esterasa y piuria), se encuentra una baja sensibilidad para todos, lo cual indica que el examen general de orina no puede ser usado como método de tamizaje en estos pacientes ya que no permite descartar con certeza a quienes no cursan con

IVU, razón por la cual debe continuarse utilizando el urocultivo en la evaluación inicial de este tipo de pacientes.

Teniendo en cuenta los diferentes indicadores, en nuestro trabajo se observa que el que mejor comportamiento y valor tiene al momento de analizar una muestra de orina son los nitritos, con ningún falso positivo encontrado, al igual que lo reportado por la literatura (32), esto indica que un resultado positivo debe alarmar al médico ante la posibilidad de tener una IVU más un resultado negativo no me la descartaría.

En el caso de la esterasa y la piuria, los indicadores de validez encontrados en el presente estudio, ya sean solos o en asociación con los demás parámetros, me ayudarían a discriminar los que probablemente si tienen la infección, sin poder confirmarla y su negatividad no me excluiría la enfermedad, contrario a lo evidenciado en estudios de la población general (32,35).

En las guías de estudio de IVU en la población general recomiendan tomar como significativo más de 10 leucocitos por campo en la muestra de orina sin centrifugar y más de 5 leucocitos por campo en la muestra centrifugada (32,35). Como hallazgo llamativo en nuestro estudio, el punto de corte para piuria mayor de 5 es mejor indicador para detectar la infección que el recuento de más de 10 leucocitos por campo, similar al punto de corte tomado en otros estudios que evalúan la infección urinaria en pacientes con neutropenia febril (7, 31)

Estos dos hallazgos previamente mencionados, pueden ser explicados por la falta de respuesta inflamatoria adecuada ante una infiltración bacteriana y a la leucopenia encontrada en estos pacientes, lo cual limitaría el número de leucocitos disponibles para ser excretados en la orina, aun en la presencia de una infección local (7, 31).

Finalmente la combinación de elementos (nitritos, esterasa o piuria) son mejores para detectar los pacientes con una posible infección urinaria.

Muchos estudios han evaluado los factores de riesgo para que un paciente con neutropenia febril presente complicaciones, y así determinar el tipo de manejo que se instaurará, en el 2001 Santolaya y colaboradores (3) realizaron un predictor de alto riesgo tomando 5 parámetros evaluados al ingreso (PCR >90mg/dl, hipotensión, recaída de leucemia, plaquetas < 50.000 y menos de 7 días de la última quimioterapia), otros autores describen factores de riesgo adicionales como comorbilidades asociadas (5), neutropenia profunda y prolongada (4) y episodio de neutropenia febril intrahospitalaria, sin encontrar superioridad entre uno u otro predictor de riesgo (29).

La mayoría de los pacientes con infección de vías urinarias cumplían criterios de alto riesgo al ingreso al estudio, sin embargo no se encontraron diferencias significativas en este parámetro entre los pacientes con IVU y los que no la presentaban. Como hallazgo importante evidenciamos una mayor cantidad de episodios con sepsis clínica, necesidad de UCI y una mayor letalidad en los pacientes con infección de vías urinarias con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.023$, $p=0.001$, $p<0.001$ respectivamente), esto indicaría que los últimos tres desenlaces evaluados estarían relacionados directamente con presentar una infección de vías urinarias, implicando que el tener este diagnóstico debe ser valorado como un signo de alarma el cual predice una evolución más tórpida y mayor posibilidad de presentar complicaciones.

6.1 LIMITACIONES

En 55% de los episodios los pacientes habían recibido antibiótico antes del ingreso al estudio, lo cual podría disminuir la probabilidad de obtener un urocultivo

positivo, a pesar de esto no se presentaron diferencias significativas entre los episodios con infección de vías urinarias y los que no la presentaban.

Es probable que el número bajo de episodios con infección de vías urinarias le reste precisión al estudio, lo cual pudo verse reflejado en los intervalos de confianza tan amplios, sin embargo no le disminuyó poder al estudio ya que se lograron establecer diferencias.

Potencialmente puede que haya un sesgo de selección que es imposible de estimar, dados por ciertos pacientes que conocemos se perdieron siendo susceptibles de ser elegidos, debido a que solo se realizó urocultivo o uroanálisis y no los dos en conjunto por lo que no se pudieron comparar.

7. CONCLUSIONES

La infección de vías urinarias es frecuente en pacientes con neutropenia febril severa asociada a quimioterapia y lleva a una alta morbi mortalidad, razón por la que debe investigarse de forma exhaustiva en todos los casos; el estudio debe incluir examen de orina y urocultivo de forma inicial, ya que los resultados de los diferentes componentes evaluados en el uroanálisis (nitritos, esterasa y piuria) ayudarían a detectar la infección, más no a descartarla. Recomendamos continuar la evaluación de una posible infección urinaria en aquellos pacientes con una evolución tórpida que tengan algún dato ya sea clínico (ej. síntomas irritativos, puño percusión positiva) paraclínico (uro análisis inicial anormal) o antecedente relacionado con mayor riesgo de infección urinaria, a pesar que el urocultivo inicial sea negativo. Se necesitan estudios adicionales evaluando este tipo de pacientes que presentan evolución tórpida con gammagrafía renal para confirmar esta recomendación.

Finalmente proponemos disminuir el corte a 5 leucocitos por campo en la muestra de orina para considerarse significativo, ya que no hay una respuesta inflamatoria adecuada en este tipo de pacientes, por lo que cualquier signo de inflamación en el uro análisis debe ser considerado patológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhi-Yong KE, Ling XU. A prospective study of febrile episodes in inpatient children on chemotherapy, *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:968-970
2. Phillips RS, Sutton AJ. Predicting infectious complications in neutropenic children and young people with cancer. *Systematic rev* 2012; 1:8 2-10.
3. Santolaya ME, Álvarez AM, Becker A, Cofré J. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J ClinOncol* 2001;19:34, 15-21.
4. Dubos, F., Delebarre, M. Predicting the risk of severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Currentopinion in hematology* 2012; 19:1 39-43.
5. Del Pont JM, Casanueva E. Comité Nacional de Infectología Pediátrica, Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril. *Arch Argent Pediatr* 2010; 9:47-70
6. Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes. *Pediatr Hematol Oncol* 2008,25:385-92.
7. Klaassen IL, Bijlsma M, Bo A. Pyuria Is Absent During Urinary Tract Infections in Neutropenic Patients. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:868–870.
8. Urabe, a. Clinical features of the neutropenic host: definitions and initial evaluation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004; 39:1, 53-55.

9. Santolaya M, Rabagliati R, Bidart T. Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005;22:79-113
10. Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin N Am* 2009;27:525-44
11. Moons KG, Patrick Royston. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ* 2009; 338:375
12. Rueda E, Trujillo M, Díaz L. La neutropenia severa febril en niños con cáncer. Estudio descriptivo en el Hospital Universitario de Santander, *Salud UIS* 2010; 42:103-11
13. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz K. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52: e56-e93.
14. Jaramillo AC, Valencia MI, Aristizábal M. Neutropenia febril en pacientes pediátricos: un enfoque diagnóstico y terapéutico. *Iatreia* 2009;22: 3 235-245
15. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000;18:1012-1019
16. Gençer S, Slepici T. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Journal of Infection* 2003; 47: 65-72.
17. Ramírez L, Blanco N, Hernández M. Episodios de neutropenia febril en niños con neoplasias malignas. *Infectio* 2003;7: 137-146.

18. Tezcan G, Kupesiz A, Ozturk F. Episodes of fever and neutropenia in children with cancer in a tertiary care medical center in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23: 217-29.
19. Gupta S, Bonilla M, Gamero M. Microbiology and Mortality of Pediatric Febrile Neutropenia. *J pediatr Hematol Oncol* 2011;33: 276-280.
20. Santolaya ME, Farfán MJ. Diagnosis of bacteremia in febrile neutropenic episodes in children with cancer: microbiologic and molecular approach. *The Pediatr Infect Dis* 2011;30:957-961.
21. Paul M, Gafter-gvili A, Leibovici L. The Epidemiology of Bacteremia with Febrile Neutropenia: Experience from a Single Center, *IMAJ* 2007;9:424–429.
22. Yalda L, Brücher R. Infección micótica profunda en niños con cáncer, neutropenia y fiebre, en Chile. *Rev Méd Chile* 2002;130:1139-1146.
23. Shankar SM, Nania JJ. Management of *Pneumocystisjiroveci* pneumonia in children receiving chemotherapy. *Paediatr Drugs*. 2007;9(5):301-9.
24. Centre, N. C. Full evidence review Neutropenicsepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients, September 2012.
25. Clinical Practice Guideline (CPG) Overview Fever and Neutropenia CPG Overview. Children's Hospital Boston, 2008
26. Phillips RS, Sutton AJ, Riley, RD, Chisholm, JC. Predicting infectious complications in neutropenic children and young people with cancer. *Systematic rev* 2012; 1:8 2-10.

27. Phillips, B., Wade, R., Stewart, L. a, & Sutton, A. J. Systematic review and meta-analysis of the discriminatory performance of risk prediction rules in febrile neutropaenic episodes in children and young people. *European journal of cancer* . 2010; doi:10.1016/j.ejca.2010.05.024
28. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J ClinOncol*. 1996; 14(3):919-24
29. Martinez AM, Perez JM. Procalcitonin and C-Reactive Protein Serum Levels As Markers of Infection in a Pediatric Population With Febrile Neutropenia and Cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 2009;26:414-425.
30. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection* 2008 36:396-407.
31. Sandoval, C., Sinaki, B., Weiss. Urinary tract infections in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Pediatric hematology and oncology* 2012; 29(1), 68-72.
32. Newman, T. B. The new American Academy of Pediatrics urinary tract infection guideline. *Pediatrics* 2011; 128(3) 572-5.
33. Gaynes, R. Definitions and epidemiology of nosocomial intravascular catheter-related (primary) bloodstream infections, *Uptodate* 2014.
34. Goldstein, B., Giroir, B., & Randolph, A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical*

Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies, 2005; 6(1), 2-8.

35. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long term management, United Kingdom's National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guideline on UTI, 2007

36. Behrman, Kliegman, Jenson. Nelson Textbook of Pediatrics. 199th Edition.

37. AIEPI - Curso clínico para profesionales de la salud. 2010. - WHO.

38. Matloob M, Fadoo Z. Febrile neutropenia in pediatric cancer patients: Experience from a tertiary health care facility of Pakistan. Pediatric infectious disease 2014, 6:89-93

BIBLIOGRAFÍA

AIEPI - Curso clínico para profesionales de la salud. 2010. - WHO.

Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes. *Pediatr Hematol Oncol* 2008,25:385-92.

Behrman, Kliegman, Jenson. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 199hEdition.

Centre, N. C. Full evidence review Neutropenicsepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients, September 2012.

Clinical Practice Guideline (CPG) Overview Fever and Neutropenia CPG Overview. Children's Hospital Boston, 2008

Del Pont JM, Casanueva E. Comité Nacional de Infectología Pediátrica, Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril. *Arch Argent Pediatr* 2010; 9:47-70

Dubos, F., Delebarre, M. Predicting the risk of severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Current opinion in hematology* 2012; 19:1 39-43.

Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz K. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52: e56-e93.

Gaynes, R. Definitions and epidemiology of nosocomial intravascular catheter-related (primary) bloodstream infections, *Uptodate* 2014.

Gençer S, Slepici T. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Journal of Infection* 2003; 47: 65-72.

Goldstein, B., Giroir, B., & Randolph, A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 2005; 6(1), 2-8.

Gupta S, Bonilla M, Gamero M. Microbiology and Mortality of Pediatric Febrile Neutropenia. *J pediatr Hematol Oncol* 2011;33: 276-280.

Jaramillo AC, Valencia MI, Aristizábal M. Neutropenia febril en pacientes pediátricos: un enfoque diagnóstico y terapéutico. *Iatreia* 2009;22: 3 235-245

Klaassen IL, Bijlsma M, Bo A. Pyuria Is Absent During Urinary Tract Infections in Neutropenic Patients. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:868–870.

Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B. “Low-risk” prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J ClinOncol* 2000;18:1012-1019

Martinez AM, Perez JM. Procalcitonin and C-Reactive Protein Serum Levels As Markers of Infection in a Pediatric Population With Febrile Neutropenia and Cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 2009;26:414-425.

Matloob M, Fadoo Z. Febrile neutropenia in pediatric cancer patients: Experience from a tertiary health care facility of Pakistan. *Pediatric infectious disease* 2014, 6:89-93

Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin N Am* 2009;27:525-44

Moons KG, Patrick Royston. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ* 2009; 338:375

Newman, T. B. The new American Academy of Pediatrics urinary tract infection guideline. *Pediatrics* 2011; 128(3) 572-5.

Paul M, Gafter-gvili A, Leibovici L. The Epidemiology of Bacteremia with Febrile Neutropenia: Experience from a Single Center, *IMAJ* 2007;9:424–429.

Phillips RS, Sutton AJ, Riley, RD, Chisholm, JC. Predicting infectious complications in neutropenic children and young people with cancer. *Systematic rev* 2012; 1:8 2-10.

Phillips RS, Sutton AJ. Predicting infectious complications in neutropenic children and young people with cancer. *Systematic rev* 2012; 1:8 2-10.

Phillips, B., Wade, R., Stewart, L. a, & Sutton, A. J. Systematic review and meta-analysis of the discriminatory performance of risk prediction rules in febrile neutropaenic episodes in children and young people. *European journal of cancer* . 2010; doi:10.1016/j.ejca.2010.05.024

Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J ClinOncol*. 1996; 14(3):919-24

Ramírez L, Blanco N, Hernández M. Episodios de neutropenia febril en niños con neoplasias malignas. *Infectio* 2003;7: 137-146.

Rueda E, Trujillo M, Díaz L. La neutropenia severa febril en niños con cáncer. Estudio descriptivo en el Hospital Universitario de Santander, Salud UIS 2010; 42:103-11

Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. Infection 2008 36:396-407.

Sandoval, C., Sinaki, B., Weiss. Urinary tract infections in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. Pediatric hematology and oncology 2012; 29(1), 68-72.

Santolaya M, Rabagliati R, Bidart T. Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. Rev Chil Infect 2005;22:79-113

Santolaya ME, Álvarez AM, Becker A, Cofré J. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. J Clin Oncol 2001;19:34, 15-21.

Santolaya ME, Farfán MJ. Diagnosis of bacteremia in febrile neutropenic episodes in children with cancer: microbiologic and molecular approach. The Pediatr Infect Dis 2011;30:957-961.

Shankar SM, Nania JJ. Management of Pneumocystisjiroveci pneumonia in children receiving chemotherapy. Paediatr Drugs. 2007;9(5):301-9.

Tezcan G, Kupesiz A, Ozturk F. Episodes of fever and neutropenia in children with cancer in a tertiary care medical center in Turkey. Pediatr Hematol Oncol 2006;23: 217-29.

Urabe, a. Clinical features of the neutropenic host: definitions and initial evaluation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004; 39:1, 53-55.

Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long term management, United Kingdom's National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guideline on UTI, 2007

Yalda L, Brücher R. Infección micótica profunda en niños con cáncer, neutropenia y fiebre, en Chile. *Rev Méd Chile* 2002;130:1139-1146.

Zhi-Yong KE, Ling XU. A prospective study of febrile episodes in inpatient children on chemotherapy, *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:968-970

ANEXOS

Anexo A. Formato para la recolección de datos iniciales del estudio la infección de vías urinarias como factor de mal pronóstico en pacientes pediátricos con neutropenia febril severa secundaria a quimioterapia y el significado diagnóstico de un sedimento de orina normal en este tipo de pacientes

Día de ingreso al estudio (d/m/a):			
IDENTIFICACIÓN			
Nombre del paciente:			
HC:		código:	
Edad en años	Género: FM	Municipio:	
Momento de ingreso al estudio: Hosp: Urg:			
ANTECEDENTES			
Diagnóstico de enfermedad oncológica de base:			
En caso de leucemia: recaída de leucemia: Si: No:			
Fecha de última quimioterapia:			
Infecciones urinarias recurrentes Si: No:		Requerimiento de cateterismo vesical intermitente / permanente Si: No:	
Malformación del tracto urinario: Si: No:			
Uso de antimicrobiano antes del ingreso al estudio: Si: No:			
Menos de 1 semana desde la última toma de antimicrobiano: Si: No:			
Motivo de inicio: Profiláctico: Terapéutico:		Nombre de antimicrobiano:	
REVISIÓN POR SISTEMAS			
Días desde el inicio de la fiebre:		Sangrado incoercible: Si: No:	
Disuria	Frecuencia urinaria	pujo	tenesmo

EXAMEN FÍSICO			
Temperatura:			
Llenado capilar:	inmediato	< 2 segundos	>3 segundos
Alteración del estado de conciencia: SI: No:			
Foco infeccioso identificado:			
Mucositis severa:	Neumonía:	Celulitis extensa:	Compromiso perianal:
Otro foco:			
RESULTADO DE LABORATORIO			
Neutrófilos absolutos:			
PCR (mg/dl):		Plaquetas:	
EXAMEN GENERAL DE ORINA			
Nitritos : Positivo Negativo	esterasa leucocitaria: Positivo Negativo	recuento de leucocitos	gram de orina sin centrifugar Positivo Negativo
RESULTADO DE CULTIVOS			
Resultado de urocultivo: Positivo Negativo		Germen aislado:	
Hemocultivo número 1: Positivo: Negativo:		Hemocultivo número 2: Positivo: Negativo:	
Germen aislado		Germen aislado	

Anexo B. Formato para la recolección de datos del seguimiento del estudio la infección de vías urinarias como factor de mal pronóstico en pacientes pediátricos con neutropenia febril severa secundaria a quimioterapia y el significado diagnóstico de un sedimento de orina normal en este tipo de pacientes

SEGUIMIENTO A LAS 48 HS, 5 DÍA Y 7 DÍA			
HC:		Código:	
REVISIÓN POR SISTEMAS			
Sangrado incoercible: Si: No:			
Disuria	Frecuencia urinaria	pujo	tenesmo
EXAMEN FÍSICO			
Temperatura:			
Persistencia de fiebre: Si: No:			
Llenado capilar:	inmediato	< 2 segundos	>3 segundos
Alteración del estado de conciencia: Si: No:			
Foco infeccioso identificado:			
Mucositis severa:	Neumonía:	Celulitis extensa:	Compromiso perianal:
Otro foco identificado			
RESULTADO DE LABORATORIO			
PCR (mg/dl):		Plaquetas:	
EXAMEN GENERAL DE ORINA			
Nitritos : Positivo Negativo	esterasa leucocitaria: Positivo Negativo	recuento de leucocitos	Gram de orina sin centrifugar Positivo Negativo

RESULTADO DE CULTIVOS	
Resultado de urocultivo: Positivo Negativo	Germen aislado:
Hemocultivo número 1: Positivo: Negativo:	Hemocultivo número 2: Positivo: Negativo:
Germen aislado	Germen aislado
DESENLACE	
Muerte: Si: No:	Requerimiento de UCIP: Si: No:
Sepsis clínica: Si: No:	
Día de egreso del estudio:	
Día de resolución de neutropenia:	Día de resolución de la fiebre:



**FACULTAD DE SALUD- ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO PEDIATRÍA**

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

La infección de vías urinarias como factor de mal pronóstico en pacientes pediátricos con neutropenia febril severa secundaria a quimioterapia y el significado diagnóstico de un sedimento de orina normal en este tipo de pacientes

Consentimiento informado para ingreso de los pacientes al estudio de la infección de vías urinarias como factor de mal pronóstico en pacientes pediátricos con neutropenia febril severa secundaria a quimioterapia y el significado diagnóstico de un sedimento de orina normal en este tipo de pacientes

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del Investigador Principal: Dra. María Paula González Galvis

Nombre de la Organización: Grupo PAIDOS

Nombre del Proyecto y Versión: La infección de vías urinarias como factor de mal pronóstico en pacientes pediátricos con neutropenia febril severa secundaria a quimioterapia y el significado diagnóstico de un sedimento de orina normal en este tipo de pacientes

Según la Resolución 008430 de 4 de Octubre de 1993 por la cual se establecen las normas para la investigación en salud en Colombia, usted deberá conocer acerca de esta investigación y aceptar participar en ella si lo considera

conveniente. Por favor lea con cuidado y haga las preguntas que desee hasta su total comprensión.

Se le dará una copia del Documento completo de consentimiento Informado

INFORMACIÓN:

El paciente con enfermedad oncológica tiene diferentes grados de compromiso del sistema inmune, debido a esto tiene alta probabilidad de desarrollar infecciones, algunas más graves que otras, produciendo mayores complicaciones en el paciente, razón por la cual debe ser considerada una urgencia, que amerita un estudio completo para identificar el origen de la infección, e instaurar un tratamiento de forma rápida y dirigida, para así mejorar el pronóstico y calidad de vida del paciente.

En diferentes estudios se señala, que el tracto urinario es una fuente de infección importante en el paciente con neutropenia febril inducida por quimioterapia; vemos necesario establecer la relación que existe entre el cultivo urinario y la identificación de los pacientes con riesgo de desarrollar una enfermedad grave.

Debido a que en este tipo de pacientes los hallazgos en el parcial de orina pueden ser normales, aunque estén cursando con una infección de vías urinarias, se recomienda en diferentes protocolos hacer además cultivo de orina; Sin embargo, esto no se realiza en nuestro medio, por lo que es necesario determinar el significado diagnóstico de un examen de orina normal y correlacionar los resultados con los resultados del cultivo de orina para así definir la necesidad de implementar este estudio dentro del abordaje inicial en el paciente pediátrico con neutropenia febril severa secundaria a quimioterapia.

Su hijo o hija ha sido invitado a participar de este estudio porque presenta un cuadro de neutropenia febril. Los datos que usted nos aportará para el estudio, serán completamente confidenciales (la información sobre el paciente como edad, procedencia y sobre algunas características clínicas de lo que está ocurriendo actualmente se mantendrá en privado y total anonimato). La información se guardará en una base de datos y serán identificados con un código; en ningún momento con nombres propios ni número de identificación.

Al autorizar la participación del paciente se iniciarán los exámenes pertinentes los cuales no son diferentes de los que se aplican a un paciente con esta enfermedad que no entrase en el estudio. El procesamiento del urocultivo no requiere de una muestra aparte a la proporcionada durante la toma del parcial de orina, esto quiere decir que no se le realizarán procedimientos adicionales que afecten la integridad física o mental del paciente. Tampoco tendrá costo adicional para Usted.

De igual manera queremos aclarar que la participación en este estudio, no producirá cambios en la atención del paciente, así como en su manejo médico o farmacológico.

Como representante legal del paciente, usted está en el derecho de rechazar la participación de este en el estudio. En caso de que Ud. no desee participar, o quiera retirarse en cualquier momento, no habrá problemas con la atención de su hijo(a), quién será atendido como regularmente se hace.

A Quién Contactar en Caso de Dudas:

En caso de dudas sobre la investigación, a continuación encontrará el número de teléfono y correo electrónico de la investigadora principal:

Nombre del Investigador Principal: Dra. María Paula González Galvis

Teléfono: 3157860837 – 3012110210

Correo electrónico: m-paulag@hotmail.com

De igual forma, para preguntas, aclaraciones o inquietudes cerca de los aspectos éticos de esta investigación, puede comunicarse con el comité de ética para la investigación científica de la UIS, en horas hábiles al teléfono: 6344000 ext. 3208, o enviar un correo electrónico a la dirección: comitedetica@uis.edu.co

Finalmente, y no menos importante, para seguir adelante con el estudio es necesario que usted respalde con su firma el presente formato, en el que se certifica que se la ha informado y contestado todas las inquietudes al respecto.

Declaración del Participante: confirmo que he recibido, leído y comprendido la información sobre los objetivos, derechos, procedimientos y aspectos éticos implicados en este estudio, de igual forma, he tenido la oportunidad de hacer preguntas antes de tomar mi decisión y puedo solicitar más información en cualquier momento. Bajo estas condiciones doy mi consentimiento como representante legal para que mi hijo (a) participe en este estudio.

Yo, _____ identificado (a) con la CC _____, como representante legal de _____ identificado con el documento _____, Autorizo su participación en el estudio de la infección de vías urinarias como factor de mal pronóstico en pacientes pediátricos con neutropenia febril severa secundaria a quimioterapia y el significado diagnóstico de un sedimento de orina normal en este tipo de pacientes

Firma del representante legal: _____

La firma puede ser sustituida por

Huella digital

Huella en casos que se amerite



La infección de vías urinarias como factor de mal pronóstico en pacientes pediátricos con neutropenia febril severa secundaria a quimioterapia y el significado diagnóstico de un sedimento de orina normal en este tipo de pacientes

Nombre del testigo 1

Firma

Relación que guarda con el participante _____

Fecha de la firma _____

Nombre del testigo 2

Firma

Relación que guarda con el participante _____

Fecha de la firma _____

Nombre del Investigador principal: María Paula González Galvis

Firma _____

La infección de vías urinarias como factor de mal pronóstico en pacientes pediátricos con neutropenia febril severa secundaria a quimioterapia y el significado diagnóstico de un sedimento de orina normal en este tipo de pacientes



**FACULTAD DE SALUD- ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO PEDIATRÍA**

DOCUMENTO DE ASENTIMIENTO INFORMADO

La infección de vías urinarias como factor de mal pronóstico en pacientes pediátricos con neutropenia febril severa secundaria a quimioterapia y el significado diagnóstico de un sedimento de orina normal en este tipo de pacientes

Documento de asentimiento informado para pacientes entre 7 y 18 años neutropenia febril severa asociada a quimioterapia que asisten a los servicios de urgencias y hospitalización de pediatría del Hospital Universitario de Santander y de la Clínica San Luis, a quienes se les invita a participar en el estudio

Nombre del Investigador Principal: María Paula González Galvis

Nombre de la Organización: Grupo PAIDOS

Nombre del Proyecto: La infección de vías urinarias como factor de mal pronóstico en pacientes pediátricos con neutropenia febril severa secundaria a quimioterapia y el significado diagnóstico de un sedimento de orina normal en este tipo de pacientes

Se le dará una copia del Documento completo de Asentimiento Informado

A continuación, vamos a explicarle en qué consiste la investigación y puede hacer todas las preguntas que quiera y le explicaremos lo que no entienda.

Objetivo: ¿Porqué se está haciendo esta investigación?

Lo que buscamos es saber si los pacientes con bajas defensas por la quimioterapia y fiebre, que cursan con una infección urinaria, tienen mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave y también definir la utilidad del examen general de orina como único estudio para descartar la infección urinaria.

Elección de participantes: ¿Por qué me pide a mí participar?

Queremos incluirlo en el estudio, porque usted cumple los requisitos, que son tener entre 2 y 18 años, haber recibido quimioterapia y tener fiebre en estos momentos.

La participación es voluntaria: ¿Tengo que hacer esto? ¿Puedo elegir no participar en la investigación? ¿Puedo cambiar de idea?

Ya hemos hablado con sus papás sobre lo que deseamos realizar y usted puede hablar con ellos antes de tomar una decisión. La participación es completamente voluntaria, por lo tanto usted puede elegir estar o no estar dentro del grupo de investigación. Si va a participar en el estudio, también sus padres deben aceptarlo. Si no quiere participar, no es obligatorio hacerlo, sin importar si sus padres lo aceptaron. El no participar no alterará la atención y el tratamiento que debemos hacerle para su enfermedad. De igual forma, si decide aceptar participar, puede cambiar de idea más tarde y respetaremos su decisión.

Se mantendrá el anonimato, la privacidad y la confidencialidad de la información: ¿La gente se enterará de mi enfermedad y podrá saber sobre mi información personal?

Nadie, aparte del equipo de investigación, podrá conocer los datos correspondientes a su evaluación, los cuales, además, no figurarán con su nombre ni con su identificación, sino con un número.

Compartir los resultados: ¿Me informará de los resultados?

Todos los datos que obtengamos podremos compartírsela si usted quiere, en determinados momentos de la investigación. De ser posible le contaremos al final, para qué nos han servido los resultados recogidos de usted y los demás pacientes que deseen participar. Una vez finalice el estudio y hayamos analizados los datos,

el trabajo total deberá ser publicado en una revista, idealmente de circulación internacional, pues deseamos compartir nuestros hallazgos con otras personas que estén trabajando en los mismos aspectos para que ellos se beneficien de nuestros resultados y nos aporten ideas que sirvan a nuestros pacientes, sin embargo, como ya se indicó, la información suministrada será totalmente confidencial y se mantendrá en total anonimato.

A Quien Contactar: ¿Con quién puedo hablar para hacer preguntas?

En caso de dudas sobre la investigación, a continuación encontrará el número de teléfono y correo electrónico de la investigadora principal:

Nombre del Investigador Principal: Dra. María Paula González Galvis

Teléfono: 3157860837 – 3012110210

Correo electrónico: m-paulag@hotmail.com

De igual forma, para preguntas, aclaraciones o inquietudes cerca de los aspectos éticos de esta investigación, puede comunicarse con el comité de ética para la investigación científica de la UIS, en horas hábiles al teléfono: 6344000 ext. 3208, o enviar un correo electrónico a la dirección: comitedetica@uis.edu.co

Si eligió ser parte de esta investigación, también le daremos una copia de esta información para usted. Puede pedir a sus padres que lo examinen si quiere.

Formulario de Asentimiento

“Entiendo que la investigación consiste en que tomaran datos de la historia clínica que se ha realizado en la atención inicial y durante mi hospitalización, y me harán preguntas así como a mis padres. Entiendo que no me tendrán que tomar muestras diferentes a las que se me hacen para el estudio de mi enfermedad”.

“Sé que puedo elegir participar en la investigación o no hacerlo. Sé que puedo retirarme cuando quiera. He leído esta información (o se me ha leído la información) y la entiendo. Me han respondido las preguntas y sé que puedo hacer preguntas más tarde si las tengo. Entiendo que cualquier cambio se discutirá conmigo.

Bajo estas condiciones acepto participar en la investigación”

: _____

O

No deseo participar en la investigación y no he firmado el asentimiento que sigue: _____

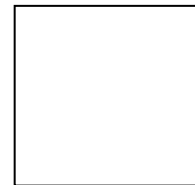
Solo si el participante asiente:

Nombre del participante o
Su representante legal

Firma

La firma puede ser sustituida por
Huella en casos que se amerite

Huella digital



Fecha: _____

Día/mes/año

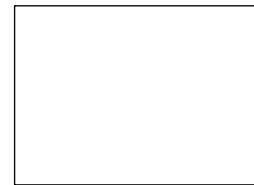
La infección de vías urinarias como factor de mal pronóstico en pacientes pediátricos con neutropenia febril severa secundaria a quimioterapia y el significado diagnóstico de un sedimento de orina normal en este tipo de pacientes

En caso de analfabetismo

Declaración del testigo:

“He sido testigo de la lectura exacta del documento de asentimiento informado al participante potencial y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas, certifico que después de haber sido contestadas sus inquietudes, esta persona entiende la naturaleza, el propósito, los procedimientos, derechos y aspectos éticos implicados en este estudio. Confirmando que ha dado su asentimiento libremente”.

Huella dactilar del representante legal



Fecha _____

Día/mes/año

Nombre del testigo 1

Firma

Relación que guarda con el participante _____

Fecha de la firma _____

Nombre del testigo 2

Firma

Relación que guarda con el participante _____

Fecha de la firma _____

Nombre del Investigador principal: María Paula González Galvis

Firma _____

Fecha _____