



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

**“CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE LA *HORA DORADA* EN
PACIENTES ONCOLÓGICOS CON FIEBRE E IMPACTO EN LA
MORTALIDAD Y DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA EN UN
HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA**

**EN:
PEDIATRÍA**

**P R E S E N T A:
DRA. NADIA PAOLA JIMÉNEZ REYNA**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA**

**ASESOR METODOLÓGICO:
DRA. ERIKA RAMÍREZ CORTÉS**

Ciudad de México, Julio 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COLABORADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA

FIRMA: _____



INVESTIGADORES ASESORES

DRA. ERIKA RAMÍREZ CORTÉS

FIRMA: _____



INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. NADIA PAOLA JIMÉNEZ REYNA

FIRMA: _____



AUTORIZACIONES



DR. ARMANDO ANAYA CORONA
DIRECCION MEDICA DE GESTION
Star Médica

DR. ARMANDO ANAYA CORONA
DIRECTOR MÉDICO
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO



DR. MANUEL ENRIQUE SORIANO AGUILAR
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO



DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA
TUTOR DE TESIS
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por ayudarme a alcanzar mis sueños, esperarme con comida después de regresar del hospital y escuchar todo lo que me había pasado en la guardia.

A mis amigos, por acompañarme en esta aventura llamada residencia.

Al Hospital Infantil Privado que me dio la oportunidad de formarme como especialista y adquirir las habilidades necesarias para desempeñar mi práctica profesional diaria.

A mis asesores de tesis que tuvieron la mejor disposición para aclarar mis dudas y enseñarme.

A mis compañeros de generación, con quienes siempre trabajé en equipo.

A los papás de todos los niños que día a día ponen la salud de sus hijos en nuestras manos.

A los doctores que creyeron en mí y pacientemente me enseñaron cómo realizar algún procedimiento que no había hecho antes.

ÍNDICE

ÍNDICE	5
RESUMEN ESTRUCTURADO	7
ABSTRACT	8
ABREVIATURAS	9
INTRODUCCIÓN	10
MARCO TEÓRICO	12
<i>Epidemiología</i>	12
<i>Definición de Neutropenia</i>	12
<i>Factores de riesgo</i>	13
<i>Clasificación de Riesgos</i>	13
<i>Infecciones</i>	15
<i>Evaluación inicial</i>	16
<i>Exámenes de laboratorio y gabinete</i>	16
<i>Importancia de la “Hora Dorada” en el paciente oncológico febril</i>	18
<i>Tratamiento empírico para pacientes de alto riesgo</i>	19
<i>Terapia combinada</i>	21
<i>Tratamiento empírico en pacientes de bajo riesgo</i>	22
<i>Reevaluación, ajuste y duración del tratamiento</i>	23
<i>Duración del tratamiento</i>	26
<i>Alta temprana</i>	27
<i>Otras consideraciones</i>	27
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	30
JUSTIFICACIÓN	30
OBJETIVOS	31
<i>Objetivo General</i>	31
<i>Objetivos Específicos</i>	31

DISEÑO DEL ESTUDIO	31
POBLACIÓN	32
<i>Población Objetivo</i>	32
<i>Población de Estudio</i>	32
CRITERIOS DE SELECCIÓN	32
<i>Criterios de Inclusión</i>	32
<i>Criterios de Exclusión</i>	32
MATERIAL Y MÉTODOS	33
<i>Material</i>	33
<i>Métodos</i>	33
TAMAÑO DE LA MUESTRA	33
VARIABLES DEL ESTUDIO	33
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	38
CONSIDERACIONES ÉTICAS	38
FACTIBILIDAD	39
PRESUPUESTO	39
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	39
RESULTADOS	39
DISCUSIÓN	42
CONCLUSIÓN	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

RESUMEN ESTRUCTURADO

El protocolo de la *Hora Dorada* tiene como objetivo reducir la mortalidad, días de estancia hospitalaria e ingreso a áreas críticas en el paciente oncológico febril. Este protocolo consiste en la administración de antibiótico en los primeros 60 minutos posteriores a la llegada del paciente.

El objetivo de la tesis fue determinar el tiempo transcurrido entre la llegada de un paciente oncológico febril al hospital, observar los factores que retrasan la administración del tratamiento, comparar la mortalidad y días de estancia hospitalaria entre los pacientes en los que se cumplió en protocolo y en los que no.

Se analizaron 36 episodios de fiebre en el paciente oncológico del Hospital Star Médica Infantil Privado del 2018 al 2022. Se encontró que el tiempo transcurrido del ingreso del paciente hasta la administración del antibiótico tuvo una mediana de 250 minutos (mínimo 10 minutos; máximo 770 minutos). Los factores identificados que retrasan la administración del antibiótico es el tiempo transcurrido desde el ingreso y la emisión por escrito de la indicación, puncionar el catéter para tomar la biometría hemática y posteriormente administrar el antibiótico, ya que se registró una mediana de 111.5 minutos (mínimo 27 minutos; máximo 1266 minutos). El promedio de días de esquema antibiótico y de estancia hospitalaria fue de 6.5 ± 3.2 días y 7.5 ± 4.3 días, respectivamente. En el 100% de los pacientes se registró egreso hospitalario por mejoría y sólo el 5.5% de los pacientes requirieron ingreso a áreas críticas.

En ninguno de los pacientes se clasificó el episodio como de alto o bajo riesgo y sólo en 7 pacientes de los 36 episodios analizados se otorgó alta precoz con régimen ambulatorio. Al determinar el tiempo transcurrido en la administración de antibiótico e identificar los factores que retrasan el protocolo de la *Hora Dorada* permitirá realizar cambios para mejorar la calidad en la atención brindada a nuestros pacientes.

ABSTRACT

The Golden Hour protocol aims to reduce mortality, days of hospital stay and admission to critical areas in the febrile oncologic patient. This protocol consists of the administration of antibiotics in the first 60 minutes after the patient's arrival.

The aim of the thesis was to determine the time elapsed between the arrival of a febrile oncologic patient at the hospital, to observe the factors that delay the administration of treatment, and to compare mortality and days of hospital stay between patients who complied with the protocol and those who did not.

Thirty-six episodes of fever in the oncology patient at Star Médica Hospital Infantil Privado from 2018 to 2022 were analyzed. We found that the elapsed time from patient admission to antibiotic administration had a median of 250 minutes (minimum 10 minutes; maximum 770 minutes). The factors identified that delay antibiotic administration are the time elapsed from admission and the issuance of the written indication, puncturing the catheter, taking the blood biometry, with a median of 111.5 minutes (minimum 27 minutes; maximum 1266 minutes) and then administering the antibiotic. The mean number of days on the antibiotic regimen was 6.5 ± 3.2 days and hospital stay was 7.5 ± 4.3 days. Hospital discharge due to improvement was recorded in 100% of the patients and only 5.5% of the patients required admission to critical areas.

In none of the patients was the episode classified as high or low risk and only 7 patients of the 36 episodes analyzed were discharged early on an outpatient basis. Determining the time elapsed in the administration of antibiotics and identifying the factors that delay the Golden Hour protocol, we will be able to make changes to improve the quality of care provided to our patients.

ABREVIATURAS

RAN: Recuento absoluto de neutrófilos

BUN: Nitrógeno uréico en sangre

CeNSIA: Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

LMA: Leucemia mieloide aguda

TCH: Trasplante de células hematopoyéticas

CPH: Células progenitoras hematopoyéticas

IVU: Infección de vías urinarias

EGO: Examen general de orina

PCR: Proteína C reactiva

PCT: Procalcitonina

UTIP: Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

SNC: Sistema nervioso central

TC: Tomografía computarizada

IV: Intravenoso

MRSA: Estafilococo resistente a la meticilina

NFAR: Neutropenia febril de alto riesgo

NFBR: Neutropenia febril de bajo riesgo

INTRODUCCIÓN

Una de las complicaciones más frecuentes en el paciente oncológico es la fiebre y neutropenia inducidas por quimioterapia. Por un lado, la neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de < 500 células/microL o un RAN que se espera que disminuya a < 500 células/microL durante las próximas 48 horas. Por otro lado, la fiebre se define como una sola temperatura oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$, una temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ durante más de una hora o dos elevaciones $> 38^{\circ}\text{C}$ durante un período de 12 horas (1).

Se estima que la incidencia de fiebre y neutropenia posterior a quimioterapia es de 10 a 60% en pacientes oncológicos o postrasplante de células hematopoyéticas. (1,2). Presentar sepsis, meningitis, neumonía y micosis se asocia a mayor mortalidad.

Cuando un paciente acude al servicio de urgencias con esta complicación, requiere un abordaje minucioso pero rápido para identificar el foco infeccioso y así determinar la mejor terapia a utilizar. Se conoce como hora dorada al inicio del tratamiento antibiótico de amplio espectro dentro de los primeros 60 minutos. Se ha visto que el inicio temprano del tratamiento disminuye la mortalidad, días de estancia hospitalaria e ingreso a la unidad de cuidados intensivos. (1, 8)

La infección más comúnmente identificada es la bacteriemia (20 – 50%), seguida de un proceso gastrointestinal o en mucosa oral, y con menor frecuencia un proceso infeccioso respiratorio, urinario o de piel y tejidos blandos.

Los laboratorios solicitados en la evaluación inicial son biometría hemática completa, electrolitos, función renal (creatinina, BUN), reactantes de fase aguda, pruebas de función hepática y hemocultivos. Los estudios adicionales como urocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo o técnicas de diagnóstico molecular se obtendrán sólo si la condición clínica del paciente lo sugiere.

El tratamiento dependerá de la categoría de riesgo en la que clasifiquemos a nuestro paciente, para en aquellos pacientes de alto riesgo sin sospecha de infección resistente, se puede administrar beta lactámicos con acción anti-pseudomónica, dependiendo de la epidemiología local. Se reservará el uso de carbapenémicos para pacientes con inestabilidad hemodinámica. (6)

Ante un paciente con inestabilidad hemodinámica o posible infección por bacterias resistentes, se recomienda terapia combinada que cubra grampositivos, gramnegativos y anaerobios. (3)

Los pacientes de bajo riesgo deberán ser hospitalizados para vigilancia por al menos 24 horas, si después de este tiempo continúan siendo de bajo riesgo, el tratamiento puede ser parenteral-oral con o sin alta precoz o manejo ambulatorio posterior a las 24 horas de observación (4). Los medicamentos utilizados en estos pacientes son ciprofloxacino más amoxicilina con ácido clavulánico.

Se continuará con el tratamiento antibiótico hasta que los hemocultivos sean negativos durante más de 48 horas, el paciente se mantenga sin fiebre durante al menos 24 horas y el RAN sea de más de 500 células/microL.

Debe considerarse agregarse un antimicótico como voriconazol, anfotericina B o caspofungina si el paciente permanece con fiebre recurrente o fiebre que persiste durante más de 96 horas después del iniciar antibiótico de amplio espectro, no identificar el origen de la fiebre y un RAN que no aumenta. Se continuará con antimicótico hasta la resolución de la neutropenia y no tener evidencia de infección fúngica invasiva (1).

MARCO TEÓRICO

Epidemiología

De acuerdo a datos obtenidos del CeNSIA, el cáncer es una causa importante de morbimortalidad en niños y adolescentes de todo el mundo. El tipo de cáncer infantil más común en nuestro país es la leucemia con un 48%, seguido de linfomas (12%) y tumores del sistema nervioso central (9%). Se estima que por cada 100,000 habitantes, la tasa de mortalidad atribuida a esta enfermedad para el grupo de 0 a 4 años es de 4.35%, de los 5 a los 14 años es de 4.60% y asciende a 6.88% en adolescentes de 15 a 19 años.

La sobrevida nacional es de 57% contra un 90% en los países de primer mundo (5). La fiebre bajo el contexto de neutropenia es una de las principales complicaciones en el paciente oncológico ya que la inmunidad comprometida por la patología de base se ve aún más afectada por los medicamentos utilizados como parte del tratamiento haciendo que el paciente sea más susceptible a infecciones graves. La incidencia de fiebre y neutropenia posterior a quimioterapia en los pacientes con malignidades hematológicas es de 80% y de 10 – 50% en los tumores sólidos (2).

Definición de Neutropenia

En el paciente neutropénico, se define fiebre a una temperatura oral única $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$, una temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ durante más de una hora o dos elevaciones $> 38^{\circ}\text{C}$ durante un período de 12 horas. No es recomendable medir la temperatura vía rectal debido a la alta posibilidad de infección secundaria a traumatismo de la mucosa.

Respecto al sitio de medición, se prefiere la temperatura oral a otros sitios no rectales. Se puede medir la temperatura axilar, en caso de no poder obtenerse vía oral.

La neutropenia se define como un RAN de < 500 cel/mmol o un RAN que disminuirá a < 500 cel/mmol durante las próximas 48 horas. Para estimarlo se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{RAN} = \text{recuento total de glóbulos blancos (células/microL)} \times (\text{porcentaje de neutrófilos} + \text{porcentaje de bandas}) \div 100$$

Factores de riesgo

Los factores de alto riesgo para infección bacteriana invasora, sepsis y/o mortalidad en niños oncológicos con neutropenia febril son los siguientes:

- Factores demográficos: edad ≥ 12 años, leucemia, enfermedad en fase de inducción, recaída o segundo tumor, encontrarse en los 30 – 100 días posteriores al trasplante de células hematopoyéticas (TCH).
- Factores relacionados a la quimioterapia: inicio de la fiebre en los primeros 7 días posteriores al término del último ciclo de quimioterapia (6).
- Factores hematológicos: RAN < 500 células/microL, neutropenia que se prevé que dure > 7 días, neutropenia profunda < 100 células/microL, recuento de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ (6).
- Factores clínicos: insuficiencia hepática (TGO > 5 veces los valores normales), insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min), inestabilidad hemodinámica, mucositis oral o gastrointestinal que interfiere con la deglución, colitis neutropénica, alteraciones neurológicas de nueva aparición, datos de infección del catéter intravascular (eritema, sensibilidad en el sitio de inserción), aparición de nuevo infiltrado pulmonar, hipoxemia o enfermedad pulmonar crónica subyacente.

Clasificación de Riesgos

Se considera bajo riesgo de infección grave a los pacientes en los que se espera que la neutropenia remita antes de 7 días, sin alteraciones en la función renal o hepática y que no presentan alguna comorbilidad (inestabilidad hemodinámica, mucositis,

síntomas gastrointestinales). Sin embargo, estos pacientes pueden entrar en la clasificación de alto riesgo al desarrollar alguna característica de ese grupo (1).

Algunos de los esquemas de quimioterapia con riesgo de > 20% de causar fiebre y neutropenia son los siguientes (4):

- Metotrexato, vinblastina, doxorubicina, cisplatino (MVAC)
- Bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona (BEACOPP)
- Ifosfamida, carboplatino y etopósido (ICE)
- Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) con o sin rituximab
- Dexametasona, cisplatino y citarabina (DHAP)
- Etopósido, metilprednisolona, cisplatino y citarabina (ESHAP)
- Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona (HyperCVAD) + rituximab
- Mesna, doxorubicina, ifosfamida y dacarbazina (MAID) o doxorubicina
- Vinblastina, ifosfamida, cisplatino y etopósido (VeIP) o sin etopósido (VIP)

Los esquemas con riesgo intermedio (10 – 20%) son:

- Irinotecan y cisplatino
- Doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD)
- Etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina (EPOCH) +/- quimioterapia intratecal
- ACOD (CHOP modificado: doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona)
- Cisplatino + etopósido
- Etopósido y carboplatino o cisplatino

Se estima que el riesgo de presentar infección con un RAN entre 1000 – 500 cel/mmol es de 15%, de 20 – 35% con un conteo entre 500 – 100 cel/mmol y con menos de 100 cel/mmol, el riesgo aumenta a un 50% (5).

Infecciones

Los sitios más afectados son tracto gastrointestinal, mucosa oral, respiratoria, urinaria y de piel o tejidos blandos. La principal fuente de patógenos en pacientes con neutropenia febril son microorganismos endógenos y estos pueden ser modificados por tratamientos antibióticos o por la propia quimioterapia. Aproximadamente el 50% se pueden adquirir durante la hospitalización (5).

Dentro de los microorganismos gram positivos aislados más comúnmente son los colonizadores habituales de la piel como *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus saprophyticus*; *Streptococcus viridans* y *Staphylococcus aureus* (incluyendo resistente a la meticilina). Respecto a los gram negativos, el 50% son microorganismos aerobios como *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp* y *Enterobacter spp*. Los agentes virales más comunes son virus respiratorios, seguidos de los de la familia de Herpes.

Posterior a un tratamiento antibiótico prolongado, es común que los pacientes con neutropenia prolongada puedan cursar con infección por hongos, el más común es *Candida spp*, sin embargo, puede ser el patógeno subyacente desde el inicio. Otros hongos aislados son *Aspergillus spp*, *Fusarium spp*, *Zygomycetes* y *Cryptococcus spp* (1).

La bacteriemia por anaerobios es poco común (menos del 5%), el riesgo aumenta en pacientes con colitis neutropénica, infecciones intrabdominales, abscesos perirrectales o enfermedad periodontal.

El uso de terapia profiláctica y la instalación de catéteres venosos permanentes, ha aumentado el predominio a microorganismos grampositivos. En los últimos años, se ha visto un aumento de microorganismos productores de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE), así como menor sensibilidad a vancomicina, particularmente *enterococcus faecium* (5).

Evaluación inicial

El objetivo de la evaluación inicial del paciente con fiebre y neutropenia es identificar si el paciente presenta alguna condición grave que pongan en peligro la vida y pueda progresar a muerte como insuficiencia respiratoria o estado de choque siguiendo el modelo de evaluación de valoración de la vía aérea (A), respiración (B) y circulación (C). Una vez que se descarta alguna de estas situaciones se procede a obtener el recuento absoluto de neutrófilos y a identificar un sitio probable de infección como la piel, pliegues cutáneos, genitales, zona anal, orofaringe, boca, oídos y catéteres con el fin de seleccionar la mejor terapia empírica (2,5).

En ocasiones no será tan evidente el foco infeccioso, ya que la respuesta inflamatoria puede llegar a ser escasa. Es importante tener en cuenta las causas no infecciosas de fiebre como reacción postransfusional, disautonomía o fiebre por medicamentos.

Durante la evaluación inicial, se debe interrogar por la fecha de la última sesión de quimioterapia para determinar si se encuentra en el nadir de mielosupresión. Generalmente, el período de mayor riesgo de neutropenia es 7 – 10 días posterior a la última dosis de quimioterapia, recuperándose 5 días después del mismo. También se ha visto, que los ciclos de quimioterapia en tumores sólidos causan períodos más reducidos de neutropenia en comparación a los de malignidades hematológicas.

Exámenes de laboratorio y gabinete

Los estudios de laboratorio y gabinete básicos que deben obtenerse son: biometría hemática con conteo diferencial, electrolitos, creatinina, BUN, pruebas de función hepática, bilirrubina total, hemocultivos de cada lumen del catéter central, en caso de que el paciente sea portador y cultivos de sangre periférica, ya que es útil para diferenciar la bacteriemia verdadera de la infección relacionada al catéter. Obtener dos o más hemocultivos permite diferenciar entre contaminación de la muestra o bacteriemia en caso de que el microorganismo aislado sea algún estafilococo coagulasa negativo.

La muestra para examen general de orina debe ser tomada con la técnica de chorro medio. Debe tomarse en cuenta que sólo el 20 – 30% de los pacientes cursarán con piuria aunque si tengan IVU.

La determinación de PCR cuantitativa debe ser parte de la evaluación inicial, el valor para clasificar como infección de alto riesgo es de 90 mg/L. No hay evidencia que la PCT sea superior a la PCR para determinar la etiología y tiene un costo económico mayor (3,6). La PCR aumenta a valores significativos en el segundo o tercer día de la infección y puede elevarse por otras causas como neoplasia o daño tisular. La PCT, alcanza su valor máximo a las 6 horas del inicio de la infección.

Los exámenes que no se consideran de rutina pero que se recomienda realizar si se sospecha que ese pueda ser el posible foco son coprocultivo ante un paciente con diarrea. En caso de sospecha etiológica probable de *Clostridium difficile*, realizar test de toxina A y B o si se sospecha de *Cryptosporidium* y *Microsporidium*, tinción para su búsqueda. En caso de sospecha de colitis neutropénica, está indicado el abordaje con ultrasonido abdominal y hemocultivo para anaerobios (1,2).

La punción lumbar para obtener muestras de líquido cefalorraquídeo se realizará sólo si se sospecha de infección de sistema nervioso central obteniendo al menos tres muestras para citoquímico, tinción de Gram directa y cultivo.

La radiografía de tórax y el análisis molecular del virus respiratorios, incluyendo SARS-CoV-2 se reserva para pacientes con síntomas respiratorios (1,3), ya que se ha visto que la incidencia de neumonía es de < 5% en pacientes asintomáticos. Se debe tomar en cuenta que la aparición de infiltrados puede no estar presente en el momento por el recuento bajo de neutrófilos.

Ante la sospecha de Aspergilosis, en la TC torácica de alta resolución, se puede observar un macronódulo rodeado de tejido con apariencia en vidrio esmerilado (signo del halo) y también se recomienda la detección de galactomanano. La sensibilidad de

éste es de 76% en detección sanguínea y 78 – 82% en lavado broncoalveolar. En pacientes con NFAR con infiltrados pulmonares, se recomienda realizar detección de galactomanano en suero y en lavado bronquioalveolar. El valor de corte para el diagnóstico en suero es de 0.5 y en lavado es de 1.0. Esta combinación es útil para realizar un diagnóstico temprano de infección fúngica invasiva, se estima que la sensibilidad es de 93% y la especificidad es de 95%.

Importancia de la “Hora Dorada” en el paciente oncológico febril

En los últimos 20 años se han logrado múltiples avances en el tratamiento del paciente oncológico, los de mayor impacto han sido los que reducen la mortalidad y morbilidad, lo cual se logra implementando mejoras en el tratamiento y prevención de infecciones.

El protocolo de la *Hora dorada* establece que tras la llegada hospitalaria del paciente, realizar la evaluación inicial, estabilizar al paciente en caso de ser necesario, tomar hemocultivos y administrar el antibiótico debe tomar menos de 60 minutos. Sin embargo, llevar a cabo el protocolo puede verse afectado por varios factores. En un estudio realizado por Yoshida y cols. encontraron que la administración del antibiótico se realizaba con mayor rapidez si el paciente previamente ya se conocía con neutropenia por contar con biometría hemática de seguimiento, de lo contrario, a su llegada hospitalaria, se solicitaba una biometría hemática para realizar el conteo absoluto de neutrófilos, esto sumado a la falta de comunicación y el tiempo que toma solicitar los medicamentos a farmacia, terminaban causando un retraso de hasta 85 minutos (10).

No existen guías específicas que mencionen el tiempo óptimo para la administración de antibiótico en el paciente oncológico febril, sin embargo se ha visto que la administración de antibiótico en los primeros 60 minutos de la llegada de un paciente oncológico con sospecha de infección, se asocia a menor tasa de ingreso a áreas críticas y disminuye la mortalidad (7), por lo que es de suma importancia vigilar que se cumplan estos tiempos para mejorar el pronóstico de los pacientes.

Tratamiento empírico para pacientes de alto riesgo

El inicio de la terapia empírica se realizará de acuerdo con la estadificación del riesgo siempre dentro de los primeros 60 minutos posteriores a la admisión hospitalaria del paciente, ya que se ha visto que disminuye el ingreso a unidad de cuidados intensivos pediátricos y la mortalidad (8,9).

Si el paciente se encuentra clínicamente estable y sin sospecha de infección resistente se sugiere monoterapia de amplio espectro con un antipseudomónico como cefepime, meropenem o piperacilina-tazobactam. El Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica recomienda reservar los carbapenémicos para pacientes con sepsis (6).

Si el paciente es receptor de TCH, el antibiótico de elección es el cefepime en vez de meropenem o de piperacilina-tazobactam, ya que se ha visto que los dos últimos erradican la microbiota intestinal beneficiosa aumentando el riesgo de mortalidad y de enfermedad de injerto contra huésped.

Se ha visto que la monoterapia es igual de eficaz que la terapia combinada, sin embargo, la monoterapia se asocia a menores efectos adversos. Las tasas de mortalidad son similares con monoterapia y terapia combinada. No se recomienda la monoterapia con aminoglucósidos como tratamiento empírico por aumento en la resistencia, riesgo a nefrotoxicidad y requerir control de niveles del fármaco.

El uso de monoterapia con vancomicina no se asocia a un beneficio clínico, se ha visto que la tasa de morbilidad y la mortalidad es similar cuando se incluye o no vancomicina en el régimen antibiótico inicial. Se reservará el uso de vancomicina para pacientes en estado choque, neumonía, infección asociada catéter, mucositis grado IV. infección de piel y tejidos blandos.

Las dosis para la terapia empírica inicial en pacientes con función renal y hepática conservada son las siguientes:

Medicamento	Dosis
Cefepime	50 mg/kg IV cada 8 horas hasta un máximo de 2 g por dosis
Meropenem (para pacientes de >3 meses de edad)	Infecciones del sistema nervioso no central: 20 mg/kg IV cada 8 horas hasta un máximo de 1 g por dosis (en infusión en caso de bacterias resistentes)
	Infección del sistema nervioso central: 40 mg/kg IV cada 8 horas hasta un máximo de 2 g/dosis
Piperacilina-tazobactam (dosis según piperacilina)	a. Menores de 2 meses de edad: 80 mg/kg IV cada 6 horas b. Entre 2 a 9 meses de edad: 80 mg/kg IV cada 8 horas c. Mayores de 9 meses: - Peso < 40 kg: 100 mg/kg IV cada 6 a 8 horas (máximo de 16 g/día) - Peso ≥ 40 kg: 3 g IV cada 6 horas

En caso de alergia a la penicilina se puede utilizar ciprofloxacino o aztreonam más vancomicina (1).

Terapia combinada

Ante un paciente con inestabilidad hemodinámica, infección localizada o posible infección por bacterias resistentes, se recomienda terapia combinada que cubra grampositivos, gramnegativos y anaerobios (3). No debe de utilizarse en combinación vancomicina y piperacilina-tazobactam, ya que se asocia con alto riesgo de lesión renal aguda.

- Sospecha de bacterias gramnegativas y MRSA: añadir aminoglucósidos o fluoroquinolonas.
- Colonización o infección previa por bacterias resistentes a vancomicina: añadir linezolid.
- Antecedentes de infección por enterobacterias resistentes a los carbapenémicos: ceftazidima-avibactam.
- Dolor abdominal, dolor rectal, inflamación perineal o rectorragia: añadir metronidazol si aún no ha añadido meropenem o piperacilina-tazobactam.
- Infección por *C. difficile*:
 - o Episodio inicial no grave: metronidazol
 - o Episodio inicial grave: vancomicina oral
 - o Episodio recurrente: agregar vancomicina oral o fidaxomicina oral
- Cuando en la lectura preliminar del cultivo el resultado es bacterias gramnegativas, se recomienda cambiar a carbapenémicos si no se eligió desde un inicio y añadir un aminoglucósido. Si el resultado es grampositivos, añadir vancomicina o linezolid en caso de colonización o infección previa por grampositivos resistentes a vancomicina.
- Meningitis o nueva aparición de signos y síntomas neurológicos sugestivos de meningitis: cefepime o meropenem más vancomicina. Si se usa meropenem, la dosis es de 40 mg/kg IV cada ocho horas (máximo de 2 g por dosis).
- Neumonía documentada radiográficamente: si se sospecha de MRSA agregar vancomicina.
- Sospecha clínica de infección relacionada con el catéter venoso central: añadir vancomicina.

- Infección de piel o tejidos blandos en cualquier sitio: añadir vancomicina, clindamicina o linezolid.
- Paciente colonizado por MRSA, *S. pneumoniae* resistente a penicilina y/o cefalosporinas o antecedente de infección por neumococos resistentes a penicilina: añadir clindamicina, vancomicina, clindamicina o linezolid .
- Tratamiento profiláctico con quinolonas durante el periodo de neutropenia afebril: añadir vancomicina, clindamicina o linezolid.

Tratamiento empírico en pacientes de bajo riesgo

Los pacientes de bajo riesgo se deberán hospitalizar para iniciar terapia antimicrobiana. Se recomienda evitar el uso de betalactámicos con acción anti-pseudomónica, carbapenémicos y vancomicina. Está indicada la monoterapia con cefalosporinas parenterales de tercera generación como ceftriaxona o cefotaxima.

Posterior a 24 horas de observación, se debe evaluar nuevamente los factores de riesgo para comprobar que no existan datos de inestabilidad hemodinámica, empeoramiento de la infección o fiebre persistente. En caso de continuar siendo un paciente de bajo riesgo, las alternativas de tratamiento pueden ser parenteral-oral con o sin alta precoz o manejo ambulatorio posterior a 24h de observación (6).

Los criterios de selección de pacientes para régimen ambulatorio incluyen todos los siguientes (10):

- Tolerancia a la vía oral y capaz de tomar el medicamento
- Contar con un cuidador y teléfono
- No ocupar más de una hora en el traslado al hospital en caso de empeoramiento clínico.
- Acudir a seguimiento ambulatorio diario
- Tanto el cuidador como el paciente aceptan el tratamiento oral ambulatorio
- No encontrarse con tratamiento profiláctico con fluoroquinolonas

El tratamiento oral recomendado es ciprofloxacino con amoxicilina-clavulanato o cefixima. En pacientes de bajo riesgo, la terapia oral es igual de eficaz que la intravenosa (1,6). Está justificado suspender el tratamiento antibiótico si se confirma una infección viral. En la mayoría de los casos, el porcentaje de pacientes con alto riesgo de infección grave es bajo y se ha visto que la terapia ambulatoria reduce el riesgo de infección nosocomial, disminuye los costos y mejora la percepción de bienestar del paciente y su familia.

En un estudio realizado por Gil-Veloz, et al., en un hospital de tercer nivel en México, se evaluó la seguridad tratamiento ambulatorio y el alta temprana en pacientes de bajo riesgo con fiebre y neutropenia, concluyeron que posterior a recibir antibiótico intravenoso y obtener resultados de cultivo negativos, era seguro cambiar a régimen vía oral hasta completar esquema antibiótico con evaluación diaria (11). Resultados similares se reportan en el resto de la literatura. En un búsqueda realizada por Rivas Ruiz, et al., en donde se incluyeron estudios de Cochrane, MEDLINE y Embase desde el año de 1980 hasta 2018, se encontró que la eficacia del tratamiento y la mortalidad comparada con el tratamiento hospitalario no difiere y reduce el tiempo de hospitalización (6,12).

Reevaluación, ajuste y duración del tratamiento

La reevaluación y estadificación del riesgo asignado al ingreso deberá realizarse a las 24 horas de hospitalización. Diariamente se evaluará el estado general, curva térmica, nuevos focos infecciosos y el estado hemodinámico. Se realizará biometría hemática seriada para evaluar observar si hay recuperación en el RAN y PCR cuantitativa diaria, la cual se espera que disminuya.

Los hemocultivos se repetirán en caso de evolución desfavorable para buscar patógenos no cubiertos con la terapia empírica inicial. La reevaluación para determinar si un paciente cursa con evolución clínica favorable se realizará posterior a las 72 horas de tratamiento antibiótico en el paciente de alto riesgo y a las 48 horas en el de bajo riesgo.

La evolución clínica favorable se define como estabilidad clínica y hemodinámica, temperatura < 38°C, curva de PCR en descenso al menos de 30% por día y sin evidencia de nuevos focos infecciosos.

Las recomendaciones en el manejo de los pacientes con neutropenia febril son las siguientes:

NFAR con evolución favorable

- Hemocultivos negativos y evolución favorable: continuar con terapia empírica inicial, suspender terapia combinada en caso de haberla iniciado. No está justificada la toma de hemocultivos seriados de control.
- Hemocultivos de ingreso positivos y evolución favorable: guiar el tratamiento con base al patógeno aislado y susceptibilidad, desescalando a un menor espectro, siempre y cuando no exista otro foco infeccioso que justifique continuar con amplio espectro. Se repetirán los hemocultivos hasta tener un resultado negativo.
- Si el paciente persiste febril pero estable y con disminución de un 30% al día en los valores de la PCR, no está justificado escalar el antibiótico a pesar de que el paciente aún curse con neutropenia. No agregar glucopéptidos de manera empírica.
- En caso de infección respiratoria viral positiva e infección bacteriana descartada, se deberá suspender el tratamiento antimicrobiano.

En el caso de paciente de alto riesgo pero evolución clínica desfavorable:

- Sospechar una infección por microorganismos resistentes no cubiertos por el esquema empírico inicial o una sobreinfección bacteriana.
- Agregar cobertura para gram negativos resistentes y cocáceas grampositivas.
- Si el paciente evoluciona desfavorablemente y se evidencia infección viral, no suspender el tratamiento antibiótico.
- Considerar infección por hongos.

NFAR con evolución desfavorable

Sin importar el resultado del hemocultivo inicial, se deberán hacer nuevas reevaluaciones con estudios de gabinete y microbiológicos para detectar infección por bacterias, hongos y virus no cubiertos con el tratamiento empírico inicial o sobreinfección bacteriana en caso de:

- Persistencia de fiebre durante 72 horas o reaparición de fiebre posterior a 48 horas afebril.
- Datos de inestabilidad hemodinámica, deterioro clínico o sepsis.
- Elevación de PCR mayor o igual a 30% respecto al registro previo
- Nuevo foco infeccioso

Como ya se comentó previamente, se deberá agregar cobertura contra gramnegativos resistentes y cocáceas grampositivas. Si el paciente cursa infección respiratoria viral pero con evolución desfavorable, no se deberá suspender el tratamiento antibiótico

NFBR con evolución favorable

A las 24 y 48 horas de inicio de tratamiento antibiótico, se reevaluarán los factores de riesgo. Si el paciente tiene hemocultivos de ingreso negativos y una evolución clínica favorable está justificado el cambio de tratamiento a vía oral, ya sea de forma hospitalaria o ambulatoria. Hace falta mayor evidencia para recomendar el inicio de tratamiento vía oral desde el ingreso (6).

El régimen vía oral puede ser con amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofoxacino o cefixima y como ya se comentó previamente, optar por el alta precoz, es decir transcurridas 24 horas, reduce costos e impacta de menor manera en la calidad de vida del paciente y su familia. En caso de documentar infección viral, se deberá suspender el antibiótico.

NFBR con evolución desfavorable

- En caso de evolución desfavorable, se realizará un nuevo abordaje con toma de laboratorios y se reajustará el tratamiento.

- Si el paciente se encuentra estable a pesar de continuar con fiebre a las 48 horas de evaluación, no está justificado ampliar el esquema antibiótico.
- No está recomendado manejo ambulatorio en pacientes con fiebre sin foco hasta que permanezca 24 horas afebril.
- En caso de identificar el foco infeccioso y/o microorganismo, ajustar tratamiento de acuerdo a los reportes de antibiograma o susceptibilidad de acuerdo al sitio de infección.

Duración del tratamiento

No existen recomendaciones específicas de la duración que debe de tener el tratamiento con antibióticos en estos pacientes. Este tema ha generado interés ya que en las guías de Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en pacientes oncológicos de 2011(13) se recomendaba suspender el antibiótico hasta evidenciar recuperación medular, sin embargo, esto favorece aparición de microorganismos resistentes, probable compromiso de la función hepática y renal, por lo que es seguro suspender el tratamiento una vez que han cedido los datos de infección, independientemente del RAN (6,9,14). Se ha visto que la recuperación medular no causa un efecto en el aumento de la mortalidad.

El Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la fiebre y neutropenia de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021 sugiere que se puede suspender el tratamiento antibiótico posterior a 72 horas de su inicio en pacientes sin foco clínico, hemodinámicamente estables y sin fiebre independientemente del recuento absoluto de neutrófilos y cuánto se espere que dure la neutropenia. Si el paciente permanece neutropénico, se recomienda hospitalización durante 24 a 48 horas adicionales para vigilancia para que en caso de volver a presentar fiebre, se realice un nuevo cribado (6).

Por otro lado, la Declaración de orientación para el manejo de la neutropenia febril en pacientes pediátricos que reciben terapia dirigida contra el cáncer en América Central y el Caribe recomienda para los pacientes con NFAR sin mostrar evidencia de

recuperación de la médula, posterior a tener hemocultivos negativos a las 48 horas y permanecer sin fiebre durante al menos 24 horas, el estado de recuperación de la médula no es un factor considerar en los pacientes con NFBR mientras muestren hemocultivos negativos a las 72 horas, permanezcan afebriles durante al menos 24 horas (14).

Alta temprana

Para pacientes con NFBR se recomienda alta temprana (dentro de las 24 – 36 horas) si tienen hemocultivos negativos a las 24 – 36 horas y han permanecido sin fiebre durante menos 24 horas, sin importar el estado de recuperación de la médula cuando se puede garantizar un seguimiento correcto.

En el caso de los pacientes con NFAR el alta temprana puede realizarse dentro de las 72 horas si a las 48 horas los resultados de los hemocultivos son negativos, permanecieron afebriles por 24 horas y hay evidencia de recuperación de la médula (14).

Otras consideraciones

a) Adición de terapia antifúngica

Considerar infección por hongos ante un paciente con fiebre persistente de ≥ 96 horas y neutropenia posterior al inicio del tratamiento empírico. Se ha visto que la infección fúngica aumenta la mortalidad en estos pacientes.

Los pacientes con mayor riesgo a presentar infección por hongos son:

- Leucemia mieloide aguda
- Leucemia linfoblástica aguda en recaída o de alto riesgo
- Neutropenia con duración de más de 10 días
- Quimioterapia altamente mielosupresora
- Encontrarse recibiendo altas dosis de prednisona (≥ 20 mg por día o ≥ 2 mg/kg por día para pacientes de menos de 10 kg) durante más de 14 días

- Receptor de trasplante alogénico de CPH
- Enfermedad de injerto contra huésped

Los estudios que deben solicitarse para el abordaje son: galactomanano, beta-D glucano y reacción en cadena de la polimerasa, cultivo para hongos en sangre y orina. La Declaración de orientación para el manejo de la neutropenia febril en pacientes pediátricos que reciben terapia dirigida contra el cáncer en América Central y el Caribe recomienda no realizar de manera rutinaria tomografía de tórax, abdomen ni de senos paranasales en niños sin síntomas o manifestaciones clínicas de infección a esos niveles.

El tratamiento se puede realizar con Anfotericina B, equinocandinas como caspofungina o derivados de triazol como voriconazol. Los agentes se elegirán de acuerdo con la administración de profilaxis antimicótica que haya recibido el paciente y si tiene compromiso de la función renal o hepática.

En el caso de los pacientes con profilaxis antimicótica, se recomienda que el tratamiento sea de diferente familia al recibido. Para los niños con insuficiencia renal o hepática, se recomiendan las formulaciones lipídicas de anfotericina. Se mantendrá la terapia antimicótica hasta la resolución de la neutropenia y no mostrar evidencia de infección fúngica invasiva (1).

b) Profilaxis antimicrobiana

Se recomienda profilaxis antibiótica a nivel sistémico en niños con LMA y LLA recidivante en tratamiento con quimioterapia intensiva la cual se espera que cause neutropenia grave (RAN < 500/ μ L) durante al menos 7 días, ya que se ha visto que disminuye los episodios de bacteriemia, infecciones por *C. difficile* y menor tiempo de exposición a otros antibióticos de amplio espectro. El tiempo sugerido de uso debe limitarse al período esperado de neutropenia severa (15).

El agente preferido es Levofloxacino (15,16), el ciprofloxacino puede ser una alternativa, sin embargo, tiene una menor actividad contra grampositivos, lo cual puede reducir el efecto benéfico de la profilaxis. Se recomienda revisar la epidemiología de la resistencia local para tomar decisiones respecto a la profilaxis con fluoroquinolonas. Se ha visto que el trimetoprim-sulfametoxazol puede aumentar la resistencia en los organismos colonizadores.

Se evitará el uso profiláctico de antibióticos sistémicos en los siguientes contextos:

- Pacientes con LLA de reciente diagnóstico, no se sugiere uso rutinario de terapia antibiótica profiláctica.
- Pacientes en quienes no se espera que cursen con neutropenia severa durante al menos 7 días.
- Como rutina en pacientes sometidos a trasplante autólogo o alogénico de células madre hematopoyéticas.

La profilaxis viral con aciclovir se administrará en pacientes con detección comprobada de virus del herpes simple con neutropenia por el riesgo de reactivación viral. La profilaxis antifúngica se realiza en pacientes con alto riesgo de neutropenia profunda o cursar con neutropenia y haber tenido infección previa por aspergillus y empiezan con neutropenia, deben recibir profilaxis. El medicamento más utilizado es fluconazol. Los pacientes con LMA o síndrome mielodisplásico en tratamiento con quimioterapia, tienen mayor riesgo de infección por hongos, el microorganismo causante depende de la prevalencia del hospital (16).

c) Administración con factores estimulantes de granulocitos

No hay evidencia que sustente ampliamente que los pacientes de alto riesgo o con neutropenia prolongada (más de siete días) puedan beneficiarse del uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos, sin embargo, se ha visto que a comparación de placebo, reducen la duración de la hospitalización, los días de antibióticos intravenosos y el tiempo de duración de la neutropenia (1).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El paciente oncológico que se presenta con fiebre y neutropenia, requiere hospitalización para comenzar dentro de los primeros 60 minutos el tratamiento antibiótico con el fin de disminuir la mortalidad. Como ya se comentó previamente, la mortalidad es de 1 – 2% con tratamiento oportuno, mientras que sin recibir antibiótico en las primeras 48 horas, la mortalidad asciende hasta el 50%, por lo que es importante observar la situación actual del manejo del paciente con fiebre y neutropenia en nuestro hospital.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿En el servicio de oncología del Hospital Star Médica Infantil Privado se aplica la primera dosis de antibiótico en los primeros 60 minutos posteriores a la llegada al servicio del paciente oncológico con fiebre?

JUSTIFICACIÓN

En nuestro hospital se reciben pacientes con diferentes tipos de neoplasias para administración de quimioterapia. Una de las complicaciones más comunes posteriores a este tratamiento, son las infecciones y su principal manifestación es la presencia de fiebre. Ante la inmunidad afectada por la patología de base y por los medicamentos, el paciente se encuentra en riesgo de infecciones graves. Se ha visto que iniciar el antibiótico de amplio espectro en los primeros 60 minutos de la llegada de un paciente oncológico febril, disminuye el riesgo de mortalidad, días de estancia hospitalaria e ingreso a unidades de cuidados críticos, esto se le conoce como protocolo de la “Hora Dorada”.

Es necesario evaluar el proceso llevado a cabo cuando se recibe a un paciente con fiebre en nuestra institución, con el fin de determinar el tiempo de administración del antibiótico, el foco infeccioso más comúnmente aislado y observar cómo impacta en la

mortalidad y días de estancia hospitalaria del paciente. Al analizar nuestras fortalezas y áreas de oportunidad, podremos optimizar la toma de decisiones para mejorar la calidad de la atención brindada.

OBJETIVOS

Objetivo General

Describir el tiempo transcurrido entre la llegada de un paciente oncológico febril al hospital y la aplicación de la primera dosis de antibiótico.

Objetivos Específicos

- Determinar el tiempo promedio en minutos entre la indicación y la aplicación del antibiótico.
- Identificar si los laboratorios solicitados a los pacientes son los mínimos necesarios establecidos por la literatura.
- Describir el foco infeccioso más comúnmente aislado.
- Describir el número de pacientes oncológicos febriles que requirieron ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.
- Describir la mortalidad en los pacientes oncológicos con fiebre.
- Determinar la mortalidad en los pacientes en los que se cumplió el protocolo de la "Hora Dorada" versus en los que no se siguió el protocolo.
- Describir el número de días de estancia hospitalaria en los pacientes en los que se cumplió el protocolo de la "Hora Dorada" versus en los que no se siguió el protocolo.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio analítico que cuenta con las siguientes características:

- Descriptivo: únicamente se describieron los hallazgos encontrados en los expedientes clínicos de pacientes oncológicos ingresados con el diagnóstico de fiebre.

- Transversal: se recabaron los datos de cada paciente en un solo momento, al ingreso hospitalario.
- Observacional: no se realizó ninguna intervención, únicamente se obtuvieron los datos del expediente clínico que refleja la práctica clínica de los médicos.
- Retrospectivo: se incluyeron los pacientes que recibieron abordaje diagnóstico y tratamiento en hospitalización, y cuyos datos se encuentran en el expediente clínico.

POBLACIÓN

Población Objetivo

Pacientes pediátricos oncológicos con diagnóstico de fiebre ingresados a hospitalización.

Población de Estudio

Pacientes pediátricos oncológicos con diagnóstico de fiebre que ingresan a hospitalización en el Hospital Infantil Privado StarMédica en el periodo comprendido de 2018 a 2022.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- Pacientes pediátricos menores de 18 años.
- Pacientes oncológicos con diagnóstico de fiebre.
- Pacientes con documentación de neutropenia.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con otro factor desencadenante de fiebre independiente a la neutropenia (fiebre por medicamentos o asociada a transfusión).

MATERIAL Y MÉTODOS

Material

- Los recursos que utilizados para la realización del estudio:
- Hoja de captura Excel prediseñada
- Computadora con paquete Microsoft Office 2016 Versión 16.61
- Paquete estadístico SPSS v.25
- Expediente clínico de Star Médica Hospital Infantil Privado

Métodos

El estudio se realizó con la información de los pacientes de hospitalización de Star Médica Hospital Infantil Privado Star Médica en el periodo comprendido de 2018 a 2022. Se realizó una búsqueda de pacientes oncológicos con el diagnóstico de fiebre y neutropenia inducida por quimioterapia.

Se realizó una revisión exhaustiva de los expedientes para obtención y registro de las variables consideradas relevantes para el estudio descritas más adelante. Se identificaron 36 episodios.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por ser un estudio descriptivo no se realizó el cálculo del tamaño de la muestra.

Se realizó con base a un muestreo no probabilístico por conveniencia de casos consecutivos.

VARIABLES DEL ESTUDIO

A continuación, se presenta el listado de variables con su respectiva definición conceptual u operacional correspondiente:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento	Años de vida	Cuantitativa, discreta,	Años de vida

Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres y mujeres	Masculino, femenino	Cualitativa, nominal,	0 = Hombre 1 = Mujer
Neoplasia de base	Neoplasia diagnosticada en el paciente	LLA, germinoma pineal bifocal, histiocitosis de células de Langerhans	Cualitativa, nominal	0 = LLA 1 = Sarcoma de ewing 2 = Histiocitosis de células de Langerhans 3 = Germinoma pineal bifocal
Última quimioterapia utilizada	Medicamento antineoplásico utilizado	Metotrexato, vincristina, ciclofosfamida, etopósido	Cualitativa, nominal	0 = Metotrexate 1 = Citarabina 2 = Mercaptopurina 3 = Imatinib 4 = Vincristina 5 = Doxorubicina 6 = Dexrazoxano 7 = Ciclofosfamida 8= Etopósido 9 = Asparaginasa 10 = Hidrocortisona 11= Dexametasona 12 = Asparaginasa pegilada 13 = Vinblastina 14 = Prednisona 15 = Ifosfamida
Fecha de la última quimioterapia administrada	Tiempo en el que fue administrada la quimioterapia más reciente	Días	Cuantitativa, continua	Días
Días transcurridos desde la última quimioterapia	Número de días que han pasado desde la administración de la última quimioterapia	Días	Cuantitativa, discreta	Días
Diagnóstico de ingreso y egreso	Diagnóstico dado al principio y al final de la hospitalización	Etiología	Cualitativa, nominal,	Diagnóstico de ingreso y egreso
Fecha de ingreso	Día en la que se registró la llegada del	Día	Cuantitativa, discreta	Días

	paciente			
Fecha de egreso	Día en la que se registró el alta del paciente	Día	Cuantitativa, discreta	Días
Tiempo de llegada a admisión	Hora registrada en la hoja de admisión cuando el paciente realiza su registro de ingreso	Minutos	Cuantitativa, continua	Minutos
Hora de emisión de indicación por escrito	Hora en la que fueron impresas las indicaciones	Minutos	Cuantitativa, continua	Minutos
Hora de administración del antibiótico	Hora registrada en las hojas de enfermería en la que se aplicó el antibiótico	Minutos	Cuantitativa, continua	Minutos
Tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la administración del antibiótico	Cantidad de minutos que pasaron desde el ingreso del paciente hasta que se inició el antibiótico	Minutos	Cuantitativa, continua	Minutos
Tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la toma de BH	Cantidad de minutos que pasaron desde el ingreso del paciente hasta que se realizó la toma de BH	Minutos	Cuantitativa, continua	Minutos
Recuento absoluto de neutrófilos	Cantidad estimada de neutrófilos al multiplicar el número de leucocitos, sumar la diferencia entre el porcentaje de neutrófilos más el porcentaje de bandas y dividirlo entre 100	Número de neutrófilos resultantes expresado en cel/mmol	Cuantitativa, continua	Número de neutrófilos cel/mmol

Antibiótico administrado	Agente utilizado para combatir la infección por bacterias.	Régimen utilizado	Cualitativa, nominal	1 = Meropenem 2 = Cefepime 3 = Vancomicina 4 = Teicoplanina 5 = Metronidazol 6 = Ceftazidima 7 = Amikacina 8 = Levofloxacino 9 = Azitromicina 10 = Ceftriaxona 11 = Ninguno
Días de antibiótico	Número de días de administración de antibiótico que requirió el paciente	Días	Cuantitativa, discreta	Días
Días de estancia hospitalaria	Tiempo que transcurrió desde el ingreso del paciente hasta su egreso	Días	Cuantitativa, discreta	Días
Motivo de egreso	Razón por la que se otorgó el alta del paciente	Mejoría, defunción	Cualitativa, nominal	0 = Mejoría 1 = Defunción
Ingreso a áreas críticas	Si el paciente ameritó o no ingreso a terapia intensiva	Si, no	Cualitativa, nominal	0 = No 1 = Si
Sitio de cultivo	Lugar del cuerpo del que se obtuvo un cultivo	Hemocultivo central o periférico, urocultivo, coprocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo	Cualitativa, nominal	0 = Hemocultivo Aerobio Central 1 = Hemocultivo Anaerobio Central 2 = Hemocultivo Aerobio Periférico 3 = Hemocultivo Anaerobio Periférico 4 = Urocultivo 5 = Coprocultivo 6 = Ninguno 7 = Cultivo De

				Secreción 8 = Cultivo De Punta De Catéter
Microorganism o aislado	Agente aislado en el cultivo pertinente para su identificación	Bacteria, hongo o virus	Cualitativa, nominal	0 = Sin Desarrollo 1 = <i>Clostridium Difficile</i> 2 = <i>E Coli</i> BLEE 3 = <i>Morganella Morganii</i> 4 = <i>Burkholderia Cepacia</i> 5 = <i>Staphylococcus Epidermis</i> 6 = Sin Cultivo 7 = <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>
Foco infeccioso aislado	Lugar del cuerpo identificado como sitio de infección principal	Gastrointestinal, respiratorio, bacteremia, tejidos blandos	Cualitativa, nominal	0= Vías Urinarias 1 = Gastrointestinal 2 = Respiratorio 3 = Tejidos Blandos 4 = No Identificado 5 = Sepsis
Clasificación de episodio de neutropenia febril	Estratificación del episodio de neutropenia febril	Alto riesgo, bajo riesgo	Cualitativa, nominal	0 = Bajo Riesgo 1 = Alto Riesgo
Régimen ambulatorio	Antibiótico vía oral administrado para continuar tratamiento en domicilio	Amoxicilina con ácido clavulánico, ciprofloxacino	Cualitativa, nominal	0 = No 1 = Si
Estudios básicos para el abordaje	Estudios necesarios para el abordaje de fiebre y neutropenia	BH, QS con PFH, pruebas de función renal, electrolitos séricos, EGO, hemocultivo central y periférico para aerobios y anaerobios,	Cualitativa, nominal	0 = No 1 = Si

		PCR y PCT		
Portador de catéter puerto o catéter venoso central	Si el paciente cuenta o no con catéter para administración del medicamentos	Catéter tipo puerto o catéter venoso central	Cualitativa, nominal	0 = No 1 = Si
Inicio de antimicótico	Si el paciente requirió o no administración de antimicótico	Régimen utilizado	Cualitativa, nominal	0 = No 1 = Si

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para todas las variables se realizó un análisis descriptivo. Las variables numéricas continuas se sometieron a pruebas de normalidad para reportarlas de acuerdo con su distribución, promedios y desviación estándar si presentaron distribución normal o mediana con mínimos y máximos si presentaron distribución no normal. Las variables cualitativas se reportaron con frecuencias y porcentajes. Debido a que el objetivo principal fue conocer el tiempo transcurrido entre la llegada del un paciente oncológico febril al hospital y la aplicación de la primera dosis de antibiótico se realizaron pruebas de normalidad para reportar el tiempo en minutos de acuerdo con la distribución.

Para identificar la asociación entre la mortalidad en pacientes pacientes en los que se cumplió el protocolo de la *“Hora Dorada”* versus en los que no se siguió el protocolo se construyeron tablas de contingencia.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio está apegado a la declaración de Helsinki, promoviendo y asegurando el respeto a todos los seres humanos, protegiendo su salud y derechos individuales. La Ley General de Salud establece que deben utilizarse los datos con confidencialidad y con fines no lucrativos. Para esta investigación no se utilizó consentimiento informado debido a que los datos obtenidos fueron a través de expedientes clínicos, sin realizar pruebas experimentales.

FACTIBILIDAD

Este estudio fue factible realizar en Star Médica Hospital Infantil Privado, ya que se cuenta con el servicio de Oncología Pediátrica y el ingreso de pacientes con complicaciones es continuo durante todo el año.

PRESUPUESTO

Esta investigación utilizó material que se encontraba disponible para el investigador, no se requirió de presupuesto para su realización.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio es que, al tratarse de un estudio retrospectivo basado en la información del expediente clínico, pudiera presentarse un sesgo de reporte y no se cuente con toda la información requerida o suficientemente documentada para considerarse válida.

RESULTADOS

En nuestra institución se encontraron 52 pacientes que en este momento reciben tratamiento oncológico, de los cuales, 18 pacientes tuvieron al menos un episodio de fiebre durante su tratamiento. Registrando un total de 36 eventos de fiebre en el paciente oncológico.

El 25% de los pacientes (n =9) fueron de género masculino, el 75% (n = 27) de género femenino. La mediana de edad fue 3 años (mínimo 2 años; máximo 16 años). La neoplasia más frecuentemente descrita fue la Leucemia Linfocítica Aguda con el 86.1% (n = 31). Se identificó que el 94.4% (n = 34) de los pacientes era portador de

catéter puerto o catéter venoso central. La descripción demográfica de la muestra se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia demográfica de la muestra (n = 36)

Característica	n (%)
Edad	3 (2 – 16)
Género, n (%)	
Masculino	9 (25)
Femenino	27 (75)
Neoplasia	
LLA	31 (86.1)
Sarcoma de Ewing	3 (8.3)
Histiocitosis de Células de Langerhans	1 (2.8)
Germinoma Pineal Bifocal	1 (2.8)

LLA, Leucemia Linfocítica Aguda

En el 63.9% de los cultivos no se reportó desarrollo de microorganismo y en el 11.1% no se solicitó cultivo. El microorganismo que se identificó con mayor frecuencia fue *Clostridioides difficile*, seguido por *E. coli* BLEE en el 5.6% (n = 2) de los pacientes, respectivamente. El foco infeccioso más frecuente fue gastrointestinal (9%), seguido de vías urinarias (4%) y tejidos blandos (4%). En la Tabla 2 se especifica el foco infeccioso y microorganismo reportado.

De acuerdo con la clasificación de episodio de alto o bajo riesgo, se registró que el 58.3% (n = 21) de los pacientes contaban con clasificación de alto riesgo y el 41.7% (n = 15), con bajo riesgo. En el 58.3% de la población se registró un episodio subsecuente.

Tabla 2. Frecuencia de microorganismos y foco infeccioso (n = 36)

Característica	n (%)
Microorganismo	
Sin desarrollo	63.9 (23)
<i>Clostridioides difficile</i>	5.6 (2)
<i>E. coli</i> BLEE	5.6 (2)
<i>Morganella morganii</i>	2.8 (1)
<i>Burkholderia cepacia</i>	5.6 (2)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2.8 (1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2.8 (1)
Sin cultivo	11.1 (4)
Foco infeccioso	
Vías urinarias	11.1 (4)
Gastrointestinal	25 (9)
Respiratorio	3 (8.3)
Tejidos blandos	11.1 (4)
Sepsis	13.9 (5)
No identificado	22.2 (8)

Se identificó que el tiempo transcurrido del ingreso del paciente hasta la administración del antibiótico tuvo una mediana de 250 minutos (mínimo 10 minutos; máximo 770 minutos); en cuanto al tiempo transcurrido desde el ingreso y la toma de la biometría hemática, se registró una mediana de 111.5 minutos (mínimo 27 minutos; máximo 1266 minutos). Se reportó el cambio de antibiótico inicial en el 52.8% (n = 19) e ingreso a áreas críticas en el 5.6% (n = 2) de los pacientes. En el 100% de los pacientes se registró egreso hospitalario por mejoría. El promedio de días de esquema antibiótico fue 6.5 ± 3.2 días y de estancia hospitalaria, 7.5 ± 4.3 días.

En el 16.7% de la población se identificó que se realizaron los estudios básicos de abordaje.

El esquema administrado con mayor frecuencia fue cefepime (52.7%), en monoterapia (38.8%) o en combinación (13.8%).

En el 11.1% se administró régimen ambulatorio. El inicio de antimicótico se realizó en el 3% de la población.

En la Tabla 3 se describen el resto de las características de los pacientes.

Tabla 3. Frecuencia del manejo de los pacientes (n = 36)

Característica	n (%)
Estudios básicos de abordaje	16.7 (6)
Régimen ambulatorio	11.1 (4)
Alta precoz	19.4 (7)
Reingreso	13.9 (5)
Portador de catéter puerto o central	94.4 (34)
Inicio de antimicótico	1 (3)

DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo de investigación fue determinar el tiempo transcurrido entre la llegada de un paciente oncológico febril al hospital y la aplicación de la primera dosis de antibiótico y observar si este tiempo se correlacionó con el número de días de estancia hospitalaria y la mortalidad comparando los datos de los pacientes en los que se cumplió el protocolo y en los que no, en el periodo comprendido entre 2018 a 2022 en nuestra institución.

El protocolo actual a seguir cuando llega un paciente oncológico febril es realizar el registro en admisión, subir directamente a hospitalización evitando el paso por urgencias para disminuir el riesgo de infección, el médico de guardia se comunica con el médico tratante o infectólogo, posterior a corroborar indicaciones, se emite la indicación por escrito, enfermería realiza la solicitud del antibiótico a farmacia, se punciona el catéter puerto para toma de laboratorios y administración de medicamentos. Previo a administrar el antibiótico, el médico tratante solicita esperar a los resultados, casi siempre, preliminares de biometría hemática y posteriormente se realiza la administración de antibiótico.

Para responder la pregunta de investigación se analizaron 36 episodios de fiebre en pacientes oncológicos en nuestra institución. Se encontró que el tiempo transcurrido del ingreso del paciente hasta la administración del antibiótico tuvo una mediana de 250 minutos (mínimo 10 minutos; máximo 770 minutos), sólo en un paciente se administró el antibiótico durante los primeros 60 minutos posteriores al ingreso, lo cual indica que

no se está cumpliendo el protocolo de la *Hora dorada*, por lo que no se puede comparar el beneficio de la aplicación del protocolo de la *Hora Dorada*. En el 100% de los pacientes se registró alta por mejoría y sólo el 5.5% (n = 2) de los pacientes requirieron ingreso a áreas críticas. Los factores identificados que retrasan la administración del antibiótico es el tiempo transcurrido desde que el paciente ingresa en admisión para realizar su registro, posteriormente, emitir la indicación por escrito para la administración de antibiótico (mediana de 55 minutos, tiempo mínimo de 126 minutos, máximo de 741), esto asociado también al retraso en la toma de la biometría hemática, ya que se registró una mediana de 111.5 minutos (mínimo 27 minutos; máximo 1266 minutos).

Al realizar la revisión de expedientes, se identificó que al corroborar que el paciente cursa con neutropenia, no se clasificó el episodio como de alto o bajo riesgo. Para fines de la investigación, se realizó la búsqueda de los criterios para clasificar los episodios encontrando que el 58.3% (n = 21) de los pacientes contaban con clasificación de alto riesgo y el 41.7% (n = 15) eran de bajo riesgo. Se otorgó alto riesgo por cursar con síntomas gastrointestinales (16.6%, n = 6), mucositis (2.8%, n = 1), síntomas neurológicos (2.8%, n = 1) y datos de infección localizada (5.5% , n= 2) y el resto de los pacientes no presentaron factores de riesgo para NFAR.

Se otorgó alta precoz en 7 pacientes, de los cuales, 5 eran episodios de NFBR. Sólo en 5 de esos pacientes se administró régimen ambulatorio. Una limitación fue que en los expedientes no se especificó el antibiótico utilizado para continuar ambulatoriamente, por lo que no se puede comparar si se están siguiendo las recomendaciones de tratamiento oral con Ciprofloxacino con amoxicilina-clavulanato o cefixima (1, 6).

Respecto a los estudios básicos para el abordaje sugeridos por la literatura actual, se encontró que sólo se realizaron en el 16.7% de la población. Los estudios no solicitados fueron biometría hemática (n = 1), química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática y renal (n = 14), reactantes de fase aguda (n = 11) y examen general de orina (n = 12). Referente a los cultivos, en 4 pacientes no se tomó ningún cultivo, sólo en dos pacientes se realizaron hemocultivos centrales y periféricos aerobios-anaerobios y en 11 pacientes, únicamente se realizaron hemocultivos centrales aerobios o anaerobios. Una limitante es que en los resultados de hemocultivo

ni en las notas de evolución se especifica si la toma de hemocultivos centrales se realizó de cada lumen del catéter y que al no realizar hemocultivos centrales y periféricos para aerobios y anaerobios, no se puede distinguir entre verdadera bacteriemia e infección relacionada con el catéter (1), lo cual, tiene un impacto importante en la decisión del antibiótico a administrar.

Se aisló *Clostridium difficile* (n =2) y *E. coli* BLEE (n =2) en el 5.6% de la población, identificados mediante panel gastrointestinal y urocultivo, respectivamente. Otros microorganismos aislados fueron *Pseudomonas aeruginosa* (n=1), *Morganella morganii* (n=1), la cual sólomente era sensible a ertapenem y meropenem y *Staphylococcus epidermidis* (n=1) sensible a vancomicina. Esto permite conocer un poco de la epidemiología local, sin embargo, al ser una muestra pequeña, no permite generalizar a la población total.

La neoplasia más frecuentemente descrita fue LLA en un 86.1% de los pacientes (n= 31) y el antineoplásico más comúnmente asociado fue citarabina (n=10), seguido de asparaginasa (n=8), vincristina (n=7) y metotrexate (n=6), el resto eran otros esquemas que incluían doxorubicina, dexrazoxano, etopósido, vinblastina, ifosfamida y esteroides como prednisona o hidrocortisona, lo cual concuerda con los medicamentos reportados en la literatura que cursan con un riesgo > 20% de causar fiebre y neutropenia (4).

Respecto al tratamiento, el esquema administrado con mayor frecuencia fue cefepime (52.7%), ya sea como monoterapia (38.8%) o en combinación (13.8%). Como lo indican las recomendaciones actuales (6), sólo se inició carbapenémico en un paciente con sepsis y microorganismo aislado en hemocultivo sensible a carbapenémicos (meropenem y ertapenem).

Sólo en un paciente se reportó un microorganismo productor de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE), sin embargo, se observó que el antibiótico de elección aún cuando fuera un episodio subsecuente de fiebre en el mismo en ese año, fue cefepime, por lo que tal como lo propone Teranishi et al., se sugiere el ciclado de antibióticos para disminuir la prevalencia de bacterias tipo BLEE (17).

CONCLUSIONES

En nuestros resultados, no se puede comparar la evolución ni el beneficio de la Hora Dorada en nuestros pacientes debido a que no se cumplió el protocolo, por lo que es necesario replantear los procesos de atención en este grupo de pacientes en nuestra institución.

Se deberá considerar la atención de estos pacientes en urgencias, ya que es el área que cuenta con mayores recursos humanos y materiales para la atención. Para llevarlo a cabo se requiere capacitar a médicos y personal de enfermería de urgencias. También se propone realizar un algoritmo por escrito de los pasos a seguir ante la llegada de un paciente oncológico febril para unificar el proceso, ya que está comprobado que esto reduce la posibilidad de errores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahmed NM, Flynn PM. Fever in children with chemotherapy-induced neutropenia. UptoDate. 2022. Disponible en: <https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/fever-in-children-with-chemotherapy-induced-neutropenia/print?search=Fiebreenniñosconneutropeniai...1/52OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com>
2. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero ML. Neutropenia febril en niños con cáncer- manejo en el servicio de emergencias. *Infectología Práctica. Rev Chilena Infectol.* 2018;35(1):62–71.
3. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol.* 2017;35(18):2082–94. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016>.
4. Rivas Llamas JR. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2016 Jul 1;15(4):212–21.
5. Attinà G, Tepedino R, Ruggiero A. Management of febrile neutropenia in children with cancer. *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy.* 2021;15(2):115–23.
6. Santolaya ME, Contardo V, Torres JP, López-Medina E. Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021. *Rev Chilena Infectol.* 2021;38(6):857–909.
7. Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA, Aguilar M, Carmona A, Cassinello J, et al. Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2017 Aug 1;35(7):451–60.
8. Gobierno de México. Cáncer Infantil en México. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. 2019.
9. Schmidt-Hieber M, Teschner D, Maschmeyer G, Schalk E. Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial de-escalation and discontinuation. *Expert Review of Anti-Infective Therapy.* 2019 Dec 2;17(12):983–95.
10. Yoshida H, Leger KJ, Xu M, Migita RT, Rutledge JC, Pollard JA, et al. Improving Time to Antibiotics for Pediatric Oncology Patients With Suspected Infections An Emergency

Department-Based Quality Improvement Intervention. *Pediatric Emergency Care*. 2018;34(1):47–52. Disponible en: <http://links.lww.com/PEC/A234>

11. Gil-Veloz M, Pacheco-Rosas DO, Solórzano-Santos F, Villasís-Keever MA, Betanzos-Cabrera Y, Miranda-Novales G. Early discharge of pediatric patients with cancer, fever, and neutropenia with low-risk of systemic infection. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2018 Nov 1;75(6):352–7.
12. Rivas-Ruiz R, Villasis-Keever M, Miranda-Novales G, Castelán-Martínez OD, Rivas-Contreras S. Outpatient treatment for people with cancer who develop a low-risk febrile neutropenic event (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 Mar 19;2019(3).
13. Paganini H, Santolaya ME. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infect*. 2011;28(1):10–38.
14. Melgar M, Reljic T, Barahona G, Camacho K, Chang A, Contreras J, et al. Guidance Statement for the Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Patients Receiving Cancer-Directed Therapy in Central America and the Caribbean. *JCO Global Oncology*. 2020;508–17.
15. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for antibacterial prophylaxis administration in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Jul 1;71(1):226–36.
16. Lucas AJ, Olin JL, Coleman MD. Management and Preventive Measures for Febrile Neutropenia. *P&T*. 2018;43(4):228–32.
17. Teranishi H, Koga Y, Nishio H, Kato W, Ono H, Kanno S, et al. Clinical efficacy of cycling empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2017 ;23(7):463–7.