



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

**MANEJO DE PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL E INICIATIVA
"HORA DORADA" EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS Y ONCOLOGIA
PEDIATRICA DEL H.G. DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA DEL CMN LA
RAZA DEL PERIODO OCTUBRE DEL 2020 A JUNIO DEL 2021**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. LUIS ÁNGEL SARMIENTO HERNÁNDEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE



CIUDAD DE MEXICO

NOVIEMBRE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DEDICATORIA

Dedicado con todo mi corazón a mis padres, cuya bendición diaria a lo largo de mi vida me protege y me lleva por el camino del bien. A mis hermanos, quienes han estado apoyándome incondicionalmente todos los días, y a ti, Viviana, por creer en mi capacidad y brindarme tu comprensión, cariño y amor, por ser mi fuente de inspiración y motivación que me han ayudado a poder superarme cada día más.

Gracias.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3502**,
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101

FECHA **Miércoles, 26 de octubre de 2022**

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**MANEJO DE PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL E INICIATIVA "HORA DORADA" EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS Y ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL H.G. DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA DEL CMN LA RAZA DEL PERIODO OCTUBRE DEL 2020 A JUNIO DEL 2021.**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3502-101

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Guillermo Carreaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Impedir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

Matrícula: 99011334

Servicio: Oncología pediátrica

Adscripción: Jefatura de Oncología Pediátrica HG del CMN la Raza

Dirección: Av. Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 55 44 63 33 33

Correo: s311276@hotmail.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Luis Ángel Sarmiento Hernández

Residente de Pediatría Médica HG del CMN la Raza

Servicio: Oncología pediátrica

Adscripción: Hospital General Centro Médico Nacional La Raza

Dirección: Av. Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México

E-mail: angelnesh1@gmail.com

Teléfono: 55 30 60 10 19

Matrícula: 97163009

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix

Matrícula: 10251642

Servicio: Oncología pediátrica

Adscripción: División de Pediatría del HG del CMN la Raza

Dirección: Av. Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 555 451 0690

Correo: polosan@infosel.net.mx

Dr. Miguel Ángel Villasis Keever

Investigador Titular A

Asesor metodológico

Matrícula: 8758077

Servicio: Unidad de Investigación Clínica CMNSXXI

Adscripción: Unidad de Investigación Clínica CMNSXXI

Dirección: Av. Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 55 40 67 28 32

Correo: miguel_villasis@hotmail.com

En apoyo en la elaboración del análisis estadístico.

INDICE

INDICE	5
RESUMEN	6
ANTECEDENTES	7
JUSTIFICACION	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
HIPOTESIS GENERAL	19
HIPOTESIS ESPECÍFICAS	19
OBJETIVO GENERAL	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
MATERIAL Y MÉTODOS	20
DEFINICION DE VARIABLES	21
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
CONSIDERACIONES ÉTICAS	23
RECURSOS	23
RESULTADOS	24
DISCUSION	28
CONCLUSIONES	30
PLAN DE MEJORA	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
ANEXOS	36

RESUMEN

MANEJO DE PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL E INICIATIVA “HORA DORADA” EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS Y ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL H.G. DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA DEL CMN LA RAZA DEL PERIODO OCTUBRE DEL 2020 A JUNIO DEL 2021.

Introducción:

Se define neutropenia como un conteo absoluto de neutrófilos menor de 1.000 células/mm³; un conteo de 500 células/mm³, o menos, se considera de alto riesgo para el desarrollo de infecciones. La mayor posibilidad de infección se presenta en aquellos pacientes con neutropenia severa o profunda, definida como el conteo absoluto de neutrófilos de 100 células/mm³ o menos.

Las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) definen fiebre como una temperatura oral aislada mayor que 38,3°C, o 38,0°C mantenida al menos durante una hora.

Objetivo:

Describir el manejo de una población oncológica pediátrica afectada por neutropenia febril, en los servicios de urgencias pediatría y oncología pediátrica con la iniciativa llamada “Hora Dorada”.

Material y métodos:

Lugar donde se desarrollará el estudio: Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del mes de octubre del 2020 a junio del 2021.

Diseño de estudio: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo. Serie de casos clínicos.

Población de estudio: Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer que sean hospitalizados por un cuadro de neutropenia febril durante los meses de octubre del 2020 y junio del 2021.

Análisis estadístico. Es una serie de casos clínicos, retrospectivo, de los expedientes de pacientes pediátricos con cáncer atendidos en el hospital por un episodio de neutropenia febril en el periodo de octubre del 2020 y junio del 2021. Los resultados se describirán utilizando SPSS; Tablas, promedios y medianas con sus rangos intercuartílicos o promedio y desviación estándar según la naturaleza de cada variable.

Recursos e Infraestructura:

Se tomarán los datos de expedientes clínicos y se registrarán todos los datos en la hoja de recolección de datos (anexo 1) por los doctores Luis Ángel Sarmiento Hernández y Susana Elizabeth Anaya Aguirre y para posteriormente registrarse en una base de datos electrónica. El Dr. Miguel Ángel Villasis Keever analizará la base de datos y la Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix colaborará en la discusión y conclusiones de este.

Experiencia del grupo y tiempo a desarrollarse:

Se tiene la experiencia por parte del servicio de oncología pediátrica sobre la realización de este tipo de estudios y se planea desarrollar este estudio en el periodo comprendido de octubre del 2020 a junio del 2021.

ANTECEDENTES

I. Epidemiología del cáncer y panorama en México

El cáncer es la primera causa de muerte por enfermedad a partir del primer año de edad y hasta la adolescencia a nivel mundial. El cáncer infantil más frecuente es la leucemia aguda (30%), de las cuales 80% son linfoblásticas agudas (LLA) y 18% mieloblásticas agudas (LMA). Le continúan en orden de frecuencia los Tumores del Sistema Nervioso Central (21.7%) y los Linfomas (12.7%) de los cuales los más frecuentes son la variedad No Hodgkin (62%) en los menores de 15 años. En cuanto a los tumores sólidos, entre el primer y cuarto año de vida, predominan los Tumores del Sistema nervioso simpático, Retinoblastoma, Tumores renales y tumores hepáticos.¹

Anualmente, se diagnostican alrededor del mundo aproximadamente 18 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo, de los cuales más de 200 000 casos se presentan en niños y adolescentes.¹ En países desarrollados, la supervivencia es mayor al 80%, sin embargo, en PVD esta supervivencia se calcula en un 20%.¹ Algunos de los factores que se asocian a las bajas tasas de supervivencia en PVD como el nuestro incluyen la incapacidad para tener un diagnóstico preciso y oportuno, acceso a tratamientos escaso o nulo, abandono de tratamiento, defunciones por toxicidad (como la sepsis en fiebre neutropénica) y el exceso de recidivas.¹

En México, hasta el 2017 se reportó una tasa de incidencia por millón de 89.6 Nacional, 111.4 en niños de 0 a 9 años y 68.9 en Adolescentes de 10 a 19 años; con una mayor tasa de incidencia en el grupo de 0 a 4 años (135.8 por millón). Dentro de los estados de la república que cuentan con la mayor tasa de incidencia de cáncer en la infancia se encuentran Durango con una tasa de 189.53 por millón en el grupo de 0 a 9 años, y Campeche con una tasa de 149.56 por millón en el grupo de 10 a 19 años.⁴⁰ Las entidades con mayor tasa de mortalidad en niños de 0 a 9 años incluyen a Campeche (8.6 por 100 000 habitantes) y Chiapas (6.2 por 100 000). La mayor tasa de mortalidad en México reportada por el Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) se presenta en adolescentes hombres y

en su mayoría de casos se trató de Leucemias (48%), Linfomas (12%) y Tumores del sistema nervioso central (9%).

II. La mielosupresión durante el tratamiento del Cáncer

En la actualidad, los factores de mayor impacto en la supervivencia de los pacientes con cáncer, además del diagnóstico precoz, son los tratamientos quirúrgicos más especializados y la radioquimioterapia. La acción de estos últimos, sin embargo, conlleva a una serie de efectos secundarios, ya que el efecto de estos tratamientos no solo tiene efectos sobre las células tumorales, sino también sobre el tejido sano.²

El paciente oncológico tiene un mayor riesgo de infecciones debido a un estado de inmunosupresión considerando los efectos producidos por la enfermedad y los generados por el manejo instaurado para la misma. Durante el tratamiento citotóxico, se crean alteraciones en el sistema inmune, tanto innato como adaptativo, que favorece la invasión de diferentes microorganismos.³

La toxicidad de los fármacos antineoplásicos depende de factores dependientes de los fármacos (esquema de quimioterapia, dosis de fármaco, vía de administración y vía de eliminación) y dependientes del paciente (edad, factores concomitantes). Los efectos de mielosupresión dependerán de la fase del ciclo celular en la que actúe el fármaco quimioterápico, de esta manera, se puede determinar el momento y la duración de la neutropenia; la cual normalmente inicia a los 7-9 días de iniciado el esquema quimioterápico, y adquiere su máxima expresión (nadir) a los 10-15 días, revirtiendo entre los 18-21 días.⁴

III. La neutropenia febril en el paciente pediátrico

La neutropenia febril es una complicación común en los pacientes pediátricos que reciben tratamientos citotóxicos (quimioterapia y radioterapia), cuya presentación incrementa la morbimortalidad de forma significativa.⁵

Se deben considerar ciertos aspectos especiales de la FN en los pacientes pediátricos que difieren de los adultos. Uno de ellos, radica en la intensidad de la quimioterapia administrada en los pacientes pediátricos. En los adultos, los tipos de cáncer más comunes son el de pulmón, mama, próstata y colorrectal; en contraste en el paciente pediátrico, la Leucemia linfoblástica aguda es la más común de la infancia.⁶ En consecuencia, los adultos y niños difieren en los diagnósticos de base, y, por lo tanto, en los regímenes de tratamiento quimioterápico para cada estirpe, dentro de los cuales, los pacientes pediátricos reciben regímenes terapéuticos más intensivos en comparación con los adultos, de esta manera, es más probable que los tratamientos citotóxicos produzcan FN en pacientes pediátricos.⁶

Otra característica del paciente pediátrico con neutropenia febril radica en la capacidad de reconstitución inmunológica posterior al tratamiento quimioterápico, ya que el sistema inmune

(quimiotáxis y actividad bactericida) dependerá de la edad del paciente.⁷ El estilo de vida y la nutrición son diferentes en niños en comparación a los adultos. De tal manera que las comorbilidades se presentarán de formas distintas entre estos grupos de edad, con una influencia en el pronóstico y evolución de la FN.⁷

Considerando las diferencias en la biología del huésped, los tipos de cáncer, el tratamiento y las comorbilidades, debemos tener especial interés y consideración en el paciente pediátrico con neutropenia febril.

IV. Definición y epidemiología de la Fiebre Neutropenia en pediatría.

Neutropenia: según The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) la fiebre neutropenia o “sepsis neutropénica” se define como aquel paciente con un Conteo de Neutrófilos Absolutos (CNA) <500 células/ul.^{1,8}

El CNA se calcula utilizando la siguiente fórmula: Conteo total de células blancas (células x microl) X (Porcentaje de neutrófilos + porcentaje de bandas) ÷ 100.⁸

Fiebre: en el paciente con neutropenia, la fiebre se define como una temperatura única oral >38.3°, una medición de temperatura axilar > 38.5°, una medición de temperatura >38° por más de 1 hr, o 2 elevaciones >38° durante un periodo de 12 hrs.^{1,8}

La fiebre se presenta en aproximadamente un tercio de los pacientes pediátricos que presentan neutropenia post quimioterapia o trasplante de células hematopoyéticas o tres episodios de neutropenia febril por año.⁹

La FN es la segunda causa de ingreso hospitalario en oncología pediátrica, solo después de las admisiones para administración de quimioterapia. En Estados Unidos de América (EUA) se estimó una tasa de hospitalizaciones por FN en la población pediátrica entre los años 2007 y 2014 de 13-18 por cada 100 000 habitantes.⁹ Con una mediana de Estancia Intrahospitalaria (EIH) de aproximadamente 4 a 5 días.

La Mortalidad asociada a neutropenia febril en pediatría en Chile se estima alrededor de 2-3% si los pacientes afectados reciben tratamiento antimicrobiano, con un aumento de hasta el 50% en pacientes que no recibieron terapia antimicrobiana durante las primeras 48 horas de iniciado el cuadro.²⁴ Existen varios factores que influyen sobre la mortalidad, como el tipo de malignidad, el tipo de infección, y el microorganismo causal (bacilos gramnegativos vs cocáceas Gram positivas), considerándose la sepsis, neumonía, meningitis y micosis, como las comorbilidades más asociadas a mortalidad.⁹

V. Manifestaciones clínicas y factores de riesgo de la fiebre y Neutropenia en pediatría.

En la mayoría de los pacientes con neutropenia la única manifestación de infección es la fiebre, sin embargo, se puede presentar una infección severa aun en ausencia de esta, como puede suceder, por ejemplo, en los pacientes bajo tratamiento esteroideo.¹⁰

Existen datos clínicos de inflamación que se pueden hacer evidentes durante la recuperación del CNA. Se pueden encontrar alteración en los signos vitales (hipotensión y pulsos periféricos débiles) que

pueda indicar la presencia de choque séptico, o incluso datos de baja perfusión tisular como lo son el llenado capilar retardado.¹¹

Durante la evaluación de las manifestaciones clínicas en un cuadro de FN en los pacientes oncológicos, es de suma importancia identificar los datos de sepsis y choque séptico, por lo que se debe definir estos últimos. Según el Surviving Sepsis Campaign (SCC) 2020, consenso de la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM por sus siglas en inglés), la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM por sus siglas en inglés) y el Foro Internacional de Sepsis se consideran las siguientes definiciones:

Sepsis en pediatría: Igual o más de 2 criterios basados en la edad para Síndrome de respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) bajo una sospecha o comprobación de infección.¹²

Sepsis severa en pediatría: igual o más de 2 criterios basados en la edad para SRIS, bajo una sospecha o comprobación de infección y asociado a disfunción cardiovascular, Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) o igual/mayor a dos disfunciones sistémicas no cardiovasculares.¹³

Choque séptico: sepsis asociada a disfunción cardiovascular, el cual incluye hipotensión, tratamientos con medicamentos vaso activos o perfusión alterada (llenado capilar retardado, oliguria, acidosis metabólica, elevación de lactato sérico).

Los factores de riesgo para infección severa o IBI en los pacientes oncológicos con neutropenia incluyen:

- Neutropenia inducida por tratamiento citotóxico.¹⁴
- Presencia de un Catéter venoso central (CVC), en presencia o no de neutropenia. Este riesgo disminuye en catéteres totalmente implantados (por ejemplo, metiports o porthacats).
- Lesión en barreras de la piel y mucosas (como en la mucositis post quimioterapia).
- Neutropenia funcional en enfermedades hematológicas que alteran la fagocitosis y la eliminación de patógenos.
- En caso de presentar fiebre recurrente o persistente por más de 96 horas sin identificación de causa a pesar de haber iniciado antibiótico terapia empírica se debe sospechar de infección fúngica.¹⁵

VI. Agentes causales infecciosos de la Fiebre y Neutropenia en Pediatría.

En la mayoría de los casos, las infecciones en pacientes con cáncer y neutropenia son causadas por agentes de la microbiota endógena. Otros agentes son aquellos adquiridos en el medio hospitalario, transmitidos por el aire, o encontrados en los alimentos. El rango de infecciones documentadas durante la FN varía entre el 10-40%.¹⁵ De estos, se considera que del 10 al 38% están asociados a bacteriemia, con un rango de mortalidad de hasta 40% de los casos.¹⁶

Los agentes etiológicos identificados en las bacteriemias de los episodios de FN incluyen tanto cocáceas Gram positivas como bacilos gramnegativos. Los organismos específicos aislados varían dependiendo de la institución, con una predominancia de bacilos gramnegativos en la década de los

años 70. Sin embargo, debido al empleo de antimicrobianos profilácticos y al aumento en la instalación de CVC, ha existido un cambio en este predominio de agentes infecciosos a cocáceas grampositivas.¹⁶

Los patógenos grampositivos más comunes incluyen al *Staphylococcus coagulasa negativo* (24 a 43% de bacteremias en algunas instituciones)¹, *Streptococcus* del grupo Viridians (14%) y *Staphylococcus aureus* (4%).¹⁶

Los patógenos gramnegativos más comunes incluyen a las entero bacterias (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.) que constituyen aproximadamente el 24% de las IBI, *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp.¹⁶

Los hongos deben considerarse como agente causal en aquellos cuadros de FN en pacientes oncológicos con fiebre persistente o recurrente por más de 72-96 hrs en casos de neutropenia prologada por más de 7 días.¹⁶ Los agentes típicamente encontrados incluyen a *Cándida* spp. (adquirida comúnmente posterior a cursos de antimicrobianos de amplio espectro), *Aspergillus* spp., *Zygomycetes* y *Cryptococcus* spp. La presencia de *Pneumocystis jiroveci*, como agente causal varía según el tipo de cáncer (frecuencia de hasta 45% en LLA).¹⁷

Las reactivaciones de Virus de Herpes Simple (VHS) y virus de Varicela Zoster (VVZ) son comunes en pacientes posterior a administración de quimioterapia y Corticoesteroides.¹ Las infecciones por virus respiratorios, se pueden presentar de forma esporádica y en relación con la estacionalidad. Las infecciones causadas por Citomegalovirus (CMV), Virus de Epstein barr (EBV) o Adenovirus pueden representar hasta el 4% de los cuadros de FN en estos pacientes.¹⁸

VII. Estudios de laboratorio e imagen en el abordaje del paciente pediátrico con fiebre neutropenia.

Se debe abordar a todo paciente con un episodio de NF con el objetivo de evaluar su estado general, detectar el foco infeccioso y su etiología, y medir parámetros útiles en la estratificación del riesgo.¹ Se debe solicitar a todo paciente que sea hospitalizado por sospecha de FN un hemograma completo con recuento plaquetario, electrolitos, nitrógeno ureico en sangre y creatinina, enzimas hepáticas y bilirrubina total, y cultivos de sangre y orina, así como radiografía de torax. Algunos expertos recomiendan la toma de Proteína C reactiva (PCR) cuantitativa y lactato séricos como abordaje inicial en caso de estar disponibles.¹⁹

VII.I Abordaje de la bacteremia en el paciente con fiebre neutropenia.

El abordaje microbiológico debe incluir la búsqueda de agentes infecciosos en sangre y orina, con el objetivo de orientar de manera específica el tratamiento antibiótico que se empleará. La fiebre sin foco aparente es una forma clínica frecuente que, en caso de existir sistemas u órganos comprometidos, puede existir un amplio rango de manifestaciones clínicas. En este caso, el órgano que más focaliza será el mejor sitio para la obtención de muestras.²⁰

Los hemocultivos continúan siendo el estándar de oro para el estudio de bacteremia en pacientes con cáncer y neutropenia febril; con una sensibilidad del 81% y especificidad del 92%.¹ Los hemocultivos se deben obtener lo antes posible desde la llegada del paciente con sospecha de FN y previo al inicio de antibióticos. En pacientes sin CVC, se recomienda la obtención de al menos dos hemocultivos

periféricos (por venopunción), a partir de sitios distintos y espaciados por 20-30 minutos entre cada uno. Se debe prestar especial atención en el volumen de sangre extraída, (Anexo 2) la cual es la variable que más influye en el rendimiento de dicho estudio.²¹

En caso de contar con CVC, los cultivos se deben tomar de cada lumen. La toma de muestras de una vía central junto a una vía periférica se emplea para distinguir una bacteremia real de una infección asociada a CVC.²² Aproximadamente 13% de bacteremias en pacientes con cáncer fueron detectadas solo con hemocultivos periféricos.²²

En aquellos pacientes que persisten febriles después de iniciar el tratamiento antibiótico empírico, se debe repetir la toma de hemocultivos una vez al día por los siguientes dos días y después en caso de deterioro clínico. A su vez, se recomienda la toma de nuevos hemocultivos en caso de fiebre recurrente (posterior a >24 hrs afebril).

VII.II Estudios de imagen en el paciente con fiebre neutropenia

El estudio de imagen inicial en el abordaje de la FN es la radiografía de tórax, principalmente en niños con signos y síntomas respiratorios.²³ En estos pacientes, se debe evaluar la presencia de infiltrados pulmonares, y si estos son localizados o difusos, si su instalación ha sido precoz, si es refractario a la terapia antiinfecciosa empleada o si es de aparición tardía. En algunos pacientes, la aparición de infiltrados se puede retrasar hasta presentar una recuperación de CNA.²⁴

En caso de sospecha de etiología fúngica, y alto riesgo de complicaciones, se puede considerar el empleo de Tomografía axial computarizada de alta resolución (TAC-AR), la cual es de gran utilidad para valorar datos de Invasión Pulmonar por Aspergillosis (IPA), en cuyos casos se pueden encontrar datos sugestivos como el “signo del Halo”.²⁴

En el caso de presentar dolor abdominal o diarrea (sospecha de enterocolitis neutropénica) se deberá considerar el empleo de ultrasonografía (USG) abdominal, y cultivos para agentes anaerobios, así como búsqueda de toxinas *Clostridium difficile*.²⁴

VIII. Estratificación del riesgo de Infección Bacteriana Invasiva en el paciente pediátrico con fiebre neutropenia.

Hasta principios de los años 90, el enfoque diagnóstico y de tratamiento del paciente que cursaba con un cuadro de FN asociado a tratamiento citotóxico era uniforme, basado en una pronta hospitalización con inicio de tratamiento antimicrobiano de amplio espectro, cuya duración dependía de la resolución del cuadro febril. Sin embargo, desde hace 25 años, distintos grupos investigadores han intentado adoptar un enfoque terapéutico más específico, considerando parámetros objetivos para definir qué factores predicen que un episodio de FN sea de alto o bajo riesgo para cursar con una IBI o bacteremia.²⁵

Por este motivo, se han creado los modelos de predicción de riesgo (Risk Prediction Models –RPM) y las reglas de decisión clínica (Clinical Decision Rules – CDR). Los primeros toman en cuenta datos clínicos, bioquímicos e información microbiológica y epidemiológica para predecir el riesgo de desarrollar IBI. Los segundos analizan el riesgo predicho por el RPM y recomiendan decisiones basadas en dicho riesgo. Se han desarrollado y validado múltiples esquemas de estratificación de

riesgo, en cuyo caso, la American Society of Clinical Oncology recomienda adoptar alguno de estos modelos de predicción de riesgo e incorporarlo en el protocolo de manejo clínico.²⁵

Se han identificado cinco parámetros clínicos y de laboratorio asociados de manera independiente a un riesgo significativamente mayor de desarrollar IBI: 1) concentración sérica de PCR >90 mg/dL, 2) hipotensión arterial, 3) leucemia en recaída, 4) recuento de plaquetas <50 000/mm³, e 5) intervalo entre el último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre <7 días (Anexo 3).¹ Reportándose una sensibilidad de 92%, especificidad de 76%, Valor predictivo positivo del 82% y Valor predictivo negativo del 90% para dicho RPM. Bajo este modelo podemos establecer las siguientes definiciones:

Alto riesgo: presencia de dos o más factores de riesgo, o un solo factor si este involucra la PCR, hipotensión arterial o recaída de leucemia.²⁵

Bajo riesgo: ningún factor de riesgo asociado, o presencia solo de bajo conteo plaquetario, o <7 días de intervalo de último ciclo de quimioterapia.²⁶

Es importante considerar 3 variables independientemente asociadas con sepsis grave no aparente de forma clínica durante las primeras 24 hrs de hospitalización (Anexo 3): 1) edad >12 años, 2) PCR >90 mg/dL (reportada previamente) e 3) Interleucina 8 (IL 8) >300 pg/mL.²⁷

La Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica describe además factores relacionados con bajo riesgo de IBI en niños con neutropenia febril (Anexo 4)²⁴: 1) neutropenia con duración <7 días, 2) ausencia de Catéter venoso central, 3) evidencia temprana de recuperación medular, 4) ausencia de datos de compromiso del Sistema Nervioso Central, 5) temperatura <39° al ingreso, 6) ausencia de dolor abdominal y 7) buen estado general al ingreso.²⁸

Existen ciertos tipos de cáncer que conllevan a un mayor riesgo de mortalidad durante los episodios de FN (Leucemia Mielocítica o más de una neoplasia) y a menor riesgo de mortalidad (Linfoma de Hodgkin, Osteosarcoma).²⁹

IX. Manejo del paciente pediátrico con fiebre neutropenia.

En todo niño que se presenta al servicio de emergencias se debe realizar una valoración inicial rápida y sistemática con el propósito de reconocer condiciones que ameriten intervención inmediata y que puedan poner en riesgo a vida de paciente.²⁹ Esta valoración inicial incluye el Triángulo de evaluación primaria y el ABCDE del soporte avanzado pediátrico recomendados por la American Heart Association.

Una vez que se establece que el paciente no requiere ninguna intervención inmediata, y se documenta la presencia de fiebre, ya sea durante la exploración física o en la historia clínica durante el interrogatorio, se debe determinar el recuento de neutrófilos absoluto.²⁹ Es importante durante el interrogatorio, tomar en cuenta cuando fue la última sesión para valorar el nadir de mielosupresión.²⁹

Las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) incluyen la toma de estudios de laboratorio incluyendo los cultivos de sangre y orina (previamente revisados en este documento) y la estratificación del riesgo de desarrollar IBI, para proceder al inicio de la terapia antimicrobiana, dentro de la primera hora de atención hospitalaria (“Hora dorada”), la cual es considerada la piedra angular de la terapia en los pacientes con FN.³⁰

X. Tratamiento antimicrobiano en la Neutropenia Febril en Pediatría.

La terapia antimicrobiana empírica en el paciente con Neutropenia febril debe basarse en tres factores principales: 1) categorización del riesgo del episodio, 2) manifestaciones clínicas y 3) características microbiológicas de cada institución.³¹

X.I Antibióticoterapia en episodios de neutropenia febril en pacientes de alto riesgo.

Considerando la gran variedad de agentes causales reconocidos como responsables de infecciones en estos pacientes, debe recomendarse un esquema inicial empírico intravenoso, y siempre intrahospitalario.¹ La cobertura debe incluir actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas (incluyendo *Pseudomonas* spp.).³¹

La ASCO recomienda la monoterapia con β -lactámico antipseudomonas, de entre los que se incluyen: 1) cefalosporinas de cuarta generación, 2) Carbapenémicos o 3) Betalactámicos con inhibidores de betalactamasa (Piperacilina/Tazobactam).²² Existen estudios como el de Harter y cols.², en el cual se demuestra que el empleo de Piperacilina/Tazobactam o Ceftazidima tienen la misma eficacia en el tratamiento de la FN en pacientes que recibieron altas dosis de quimioterapia o posterior al trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Sin embargo, se debe considerar el actual aumento de resistencia a Ceftazidima por bacterias gramnegativas y la débil actividad ante *Streptococcus Viridians*, por lo que algunos autores no lo recomiendan como monoterapia.³²

Se debe reservar la adición de un segundo agente contra gramnegativos o un glucopéptido para aquellos pacientes clínicamente inestables, cuando se sospeche de una infección resistente o en aquellos centros con evidencia de agentes patógenos resistentes.³³

Se recomienda a su vez, agregar un glucopéptido al tratamiento ante la sospecha de infección asociada a CVC, infección de tejidos blandos y piel en áreas de alta infección por *S. aureus* resistente a meticilina, infección osteoarticular, o en evidencia de bacteremia por cocos grampositivos (Considerar Teicoplanina sobre Vancomicina en caso de tener disponibilidad, ya que se ha reportado que alcanza concentraciones efectivas más pronta y se asocia a menos falla terapéutica que la Vancomicina). Una vez iniciada la cobertura doble se puede considerar la suspensión de aminoglucósido o glucopéptido luego de 24-72 hrs si no existe indicación microbiológica para continuar. No se recomienda la suspensión del tratamiento antibiótico instaurado si el paciente persiste con fiebre, pero se mantiene clínicamente estable.³³

En aquellos pacientes con fiebre persistente que presenten inestabilidad clínica, se recomienda escalar el tratamiento antibiótico empírico, utilizando cobertura a agentes gramnegativos resistentes y bacterias anaerobias.³³

En caso de pacientes con alergia a las penicilinas, se pueden considerar alternativas como Ciprofloxacino más Clindamicina, o Aztreonam más Vancomicina.³⁴

X.II Antibióticoterapia en episodios de neutropenia febril en pacientes de bajo riesgo.

Como lo previamente mencionado, para este grupo de riesgo se espera una menor incidencia de complicaciones. En estos pacientes se puede considerar el manejo ambulatorio inicial o cambiar de manejo intrahospitalario a ambulatorio en caso de que el hospital disponga de personal capacitado para asegurar el monitoreo constante y el seguimiento ambulatorio, así como la existencia de adecuada educación a la población para la identificación de datos de alarma y acudir de manera oportuna a una reevaluación.³⁴

La ASCO recomienda considerar la administración de antibióticos por vía oral si el paciente es capaz de tolerar esta ruta de administración de manera confiable. Si se decide dar tratamiento oral ambulatorio, las opciones recomendadas incluyen: cefixime, fluoroquinolonas como monoterapia o junto con Amoxicilina/ácido clavulánico.³⁵

En caso de hospitalización, el manejo recomendado es con Ceftriaxona (o alguna cefalosporina de 3er generación), sola o en conjunto con amikacina, de confirmarse la condición de bajo riesgo se recomienda el egreso hospitalario posterior a 24-48 hrs para continuar con manejo ambulatorio.³⁵

En caso de manejo ambulatorio de inicio, se recomienda administrar la primera dosis de manera intrahospitalaria seguido de observación por 4 hrs previo al egreso.³⁵

X.III Evaluación de la respuesta terapéutica

Se debe realizar una evaluación en todos los pacientes que cursan con episodios de FN de manera diaria, hasta que el CNA sea $\geq 500/\text{mm}^3$ y completen 48 hrs de evolución afebril. La eficacia del tratamiento antimicrobiano se evalúa luego de 72 hrs de instaurado (4to día de tratamiento).¹ Posterior a esto, se deben evaluar cada 3 días hasta la resolución del episodio.

X.IV Suspensión de los agentes antimicrobianos

En todos los pacientes, ya sea de alto o bajo riesgo, se puede considerar la suspensión de agentes antimicrobianos empíricos si los hemocultivos se mantienen negativos por >48 hrs, si han persistido afebriles por >24 hrs o en aquellos con evidencia de recuperación medular.³⁵

En los pacientes de bajo riesgo, considerar la suspensión antimicrobiana empírica si posterior a 72 hrs de iniciada la antibioticoterapia mantiene hemocultivos negativos, o en aquellos pacientes que se han mantenido afebriles por >24 hrs, a pesar de no tener recuperación medular, mientras se pueda asegurar una vigilancia continua.³⁵

X.V Tratamiento antifúngico empírico

Se debe considerar como pacientes con alto riesgo de desarrollar Enfermedad Invasiva por Hongos (EIH) a aquellos pacientes con Leucemia mieloide aguda, Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo, recaída de Leucemia aguda, niños post trasplante de células hematopoyéticas autólogas, niños con neutropenia prologada y aquellos que reciben altas dosis de Corticoesteroides.³⁵

Se recomienda iniciar tratamiento antifúngico en aquellos pacientes con fiebre recurrente o persistente por >96 hrs después el inicio de la terapia antimicrobiana empírica, en quienes aún no se identifique la fuente de la fiebre.

Se debe emplear un antifúngico con actividad para *Candida* sp, y *Aspergillus* sp., entre ellos se encuentra la Anfotericina B (liposomal, compleja, coloidal preferidas a la Anfotericina B deoxicolato por sus efectos nefrotóxicos), Equinocandinas (caspofungina, micafungina), derivados de los Triazoles (voriconazol, posaconazol).³⁶

Se recomienda continuar con el tratamiento antifúngico mínimo por 14 días¹, hasta la resolución de la neutropenia, en ausencia de evidencia de EIH.³⁷

XI. Importancia del tiempo en el inicio del tratamiento antimicrobiano, la iniciativa “Hora Dorada”.

Desde hace más de 25 años se ha enfatizado el inicio de la terapia antimicrobiana durante los primeros 60 min desde que el paciente ingresa al servicio de emergencias, considerándose una medida estándar en múltiples centros.³⁸

El principal beneficio del inicio temprano de la terapia antibiótica en la primera hora de atención es la reducción de la carga patógena y como consecuencia, la modificación de la respuesta del huésped (pro inflamatoria y anti inflamatoria).³⁸ Como resultado, la administración puede minimizar la activación de respuesta inmune (innata o adaptativa) y así disminuir la liberación de citosinas y señales proinflamatorias e incluso minimizar las anomalías de coagulación.

La importancia radica en la asociación del retraso para la administración para los antibióticos con un peor pronóstico y un aumento de la mortalidad en los pacientes con sepsis. El inicio rápido, por otro lado, se ha relacionado con un mejor pronóstico y con una tasa menor de ingreso a las Unidades de Cuidado Intensivo (UCI).³⁹

Sin embargo, pese a que en múltiples instituciones se realizan esfuerzos para cumplir con la “Hora dorada” de la administración de antibióticos, aún existe un alargamiento progresivo en el tiempo para la administración de antibióticos en muchos centros de atención.³⁹

El manejo de la toxicidad en los pacientes bajo regímenes de quimioterapia se ha vuelto una prioridad, esto debido al incremento en la mortalidad en los 30 días seguidos a la administración del tratamiento anti cáncer.⁴¹

Las deficiencias en el manejo de la neutropenia febril han remarcado múltiples retrasos que incluyen el reconocimiento del inicio de fiebre en los pacientes que han recibido tratamiento de quimioterapia por parte de los familiares, así como el atraso en la llegada de estos al centro hospitalario, ya sea por dificultades en el transporte o por las largas distancias que algunos pacientes tienen que recorrer.

Otro de los factores de atraso en el tratamiento incluyen el retardo en la atención inicial en el servicio de urgencias pediátricas, el atraso en la toma de signos vitales, la identificación de los antecedentes del paciente y la toma de muestras para corroborar el conteo absoluto de neutrófilos y poder establecer el diagnóstico rápido de neutropenia febril, para poder indicar el tratamiento antibiótico adecuado dentro de la primera hora.

A su vez, un factor muy importante en el inicio oportuno de la antibioticoterapia incluye el tener el material necesario para la toma de hemocultivos previa al inicio de antibióticos, y el tener los insumos de administración de medicamentos y los antibióticos disponibles para poder hacer uso de ellos de forma rápida y óptima.

Se han creado equipos multidisciplinarios y protocolos de atención, para disminuir los tiempos de administración de antimicrobianos.³⁸ Entre estos protocolos se encuentran:

- 1) Se recomienda a todos los pacientes oncohematológicos brindar un distintivo naranja brillante llamado "Fast-Pass" al finalizar un ciclo de quimioterapia, para brindar al personal de seguridad de alguna institución o personal médico y de enfermería del triage una alerta visual al llegar el paciente al centro de atención. Esta banda debe contener información importante, como el calibre de aguja en caso de que el paciente cuente con un catéter venoso central permanente, datos del último esquema de quimioterapia administrado, últimos laboratorios, entre otros.³⁹
- 2) Se recomienda la educación al personal médico y de enfermería para la recolección de datos importantes cuando se refiera a algún paciente con sospecha de neutropenia febril.⁴⁰
- 3) Se recomienda realizar talleres de educación al personal de enfermería de la sala de emergencias para el acceso a los catéteres intravasculares permanentes para así, evitar retrasos en el acceso vascular.⁴⁰
- 4) Se recomienda brindar educación a los padres de pacientes de recién diagnóstico sobre los conceptos básicos de la Neutropenia Febril, para así reducir los tiempos en detección de datos de alarma y acudir de manera más oportuna a los centros de atención de emergencias.⁴⁰
- 5) Se recomienda dar prioridad por el personal de farmacia para el despacho de antimicrobianos a pacientes oncohematológicos, o en su defecto, procurar una "Caja Dorada" en la cual se puedan contar con los insumos antibióticos necesarios para cada evento de FN.⁴¹
- 6) Se recomienda crear una línea telefónica de atención a los pacientes bajo tratamiento con cáncer bajo tratamiento con quimioterapia para poder brindar información oportuna ante cualquier eventualidad desarrollada en el domicilio.⁴¹

El uso de algoritmos clínicos fáciles de seguir para el personal clínico que incluyan los pasos necesarios para la administración de antibióticos dentro de la primera hora de llegada al hospital son necesarios para aumentar el índice de cumplimiento de la hora dorada en los centros de atención médica que reciban a este tipo de pacientes.

Con la implementación de dichos protocolos se busca reducir los tiempos en la atención de los pacientes oncohematológicos con cuadros de Neutropenia Febril, con la finalidad de cumplir con la "Hora Dorada", y así reducir la alta morbilidad y mortalidad asociada.^{42,43,44.}

JUSTIFICACIÓN

Los avances terapéuticos en relación con el cáncer en pediatría han sido considerables en los últimos años. Estos avances han permitido un descenso en la mortalidad, casi un 60% desde los años 60s. Sin embargo, el cáncer continúa siendo la principal causa de muerte por enfermedad a partir del primer año de vida y hasta la adolescencia.

Las complicaciones de los tratamientos quimioterápicos citotóxicos contra el cáncer son muy frecuentes, e incluso en ocasiones, esperadas. Algunas de ellas son efectos secundarios propios del tratamiento, y otros, complicaciones de esos efectos secundarios. ^{1,25.}

La neutropenia provocada por el tratamiento quimioterápico predispone a los pacientes a una variedad de infecciones bacterianas, virales y fúngicas. Estas infecciones son una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en dichos pacientes. ^{23,25.}

La sepsis durante la FN continúa siendo una complicación frecuente y potencialmente fatal. El inicio de un tratamiento adecuado e instaurado de forma temprana, durante la primera hora de atención médica ("Hora dorada" o "Golden Hour"), es considerado un factor crítico en la evolución clínica y el pronóstico en los pacientes afectados, que tiene un gran impacto en la supervivencia. ^{1,20,28.}

La administración de antibióticos durante la HD del tratamiento de la FN puede ser utilizada como un objetivo de tratamiento en las instituciones de salud. Sin embargo, la evidencia sugiere que este objetivo no se consigue a menudo.

Existen pocos estudios que examinen la prevalencia y causas de demora en el tratamiento. Por lo que en este trabajo se describe el tiempo medio de administración de antibióticos en nuestra institución, los factores que influyen para la pronta administración de estos, y con ello poder informar las estrategias para mejora de calidad.

La realización de estudios descriptivos en los que se plasmen el manejo y causas de demora en el tratamiento antimicrobiano en niños con neutropenia febril y cáncer son necesarias para ayudar a mejorar los procesos de la calidad de la atención y así evitar los desenlaces que ello conlleva.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El retraso en el inicio del tratamiento antibiótico en los pacientes con neutropenia febril se ha asociado con un peor pronóstico y un aumento en la mortalidad de los mismos.

Existen múltiples causas de retraso en la administración de medicamentos antibióticos en estos pacientes, que incluyen factores socioeconómicos y logísticos en los centros de atención médica de pacientes con cáncer que se deben identificar para poder generar planes de mejora en la calidad de atención.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el manejo de los pacientes con neutropenia febril e iniciativa “Hora dorada” en los servicios de urgencias y oncología pediátrica del Centro Médico Nacional la Raza, en el periodo comprendido entre octubre del 2020 y junio de 2021?

HIPOTESIS GENERAL

No se requiere, puesto que el presente, es un estudio de tipo descriptivo.

OBJETIVO GENERAL

Describir el manejo de los pacientes con neutropenia febril e iniciativa “Hora Dorada en los servicios de urgencias y oncología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo comprendido entre octubre del 2020 y junio del 2021.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir los tiempos de atención de un paciente con cáncer que cursa con neutropenia febril, desde su llegada al hospital, hasta la hora de administración de antibióticos.

Determinar qué porcentaje de los pacientes con cáncer y neutropenia febril recibió el tratamiento antibiótico dentro de la primera hora de arribo al hospital.

Describir que esquemas de antibióticos se administraron a los pacientes con neutropenia febril atendidos.

Describir los esquemas de quimioterapia que se administraron y que ocasionaron la neutropenia febril.

Determinar qué porcentaje de los pacientes con cáncer y neutropenia febril tuvieron aislamiento de gérmenes en los cultivos tomados a su llegada.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS:

Lugar donde se desarrolló el estudio: Servicio de Urgencias y Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del mes de octubre del 2020 a Julio del 2021.

Diseño de estudio: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo. Serie de casos clínicos.

Población de estudio: Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer que sean hospitalizados por un cuadro de neutropenia febril en Centro Médico Nacional La Raza, durante los meses de octubre del 2020 a junio del 2021.

Criterios de entrada

- a) **Criterios de inclusión:** Expedientes de pacientes pediátricos, masculino y femeninos, mayores de un mes de edad y menores de 18 años, con diagnóstico de cáncer y neutropenia febril, que se encuentren hospitalizados en el Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo comprendido entre octubre del 2020 y junio de 2021.
- b) **No inclusión:** Expedientes de pacientes pediátricos oncológicos, que cursaban con inmunodeficiencia previamente conocida, anemia aplásica, neutropenia crónica severa (congénita, cíclica, autoinmune).

Criterios de salida

- a) **Criterios de exclusión:** Expedientes de pacientes que no tengan datos completos en el expediente clínico.
- b) **Criterios de eliminación:** Expedientes de pacientes pediátricos con cáncer que no tengan neutropenia

Cálculo de la muestra

En este tipo de estudio no se requiere cálculo de la muestra.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Valor	Indicador
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas. (24,25,26)	Fenotipo descrito en el expediente de acuerdo con el aspecto genital del paciente	Cualitativa	Femenino, masculino	La registrada en el expediente clínico
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o plantas. Se expresa en meses o años. (24,25,26)	Tiempo vivido en años desde el nacimiento hasta el ingreso al servicio de Oncología Pediátrica	Cuantitativa	Años/meses	La registrada en el expediente clínico
Factor estimulante de colonias de granulocitos	Sustancia obtenida por recombinación genética, que estimula la producción de células sanguíneas. Entre los factores estimuladores de colonias, están los factores estimuladores de colonias de granulocitos (FEC-G), los factores estimuladores de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) y la promegapoyetina.	Medicamento usado para aumentar la cantidad de neutrófilos en sangre periférica.	Cualitativa	<i>Pegfilgrastim</i> <i>filgrastim</i>	La registrada en el expediente clínico
Laboratoriales al ingreso	Cuenta total de hemoglobina plaquetas, leucocitos y neutrófilos absolutos que tiene un paciente al llegar a urgencias	Cifra absoluta de hemoglobina plaquetas, neutrófilos y leucocitos que tiene un paciente al llegar a urgencias	cuantitativa	<i>Para hemoglobina en mg/dl</i> <i>Para plaquetas leucocitos y neutrófilos células por microlitro</i>	La registrada en el expediente clínico
Esquema de quimioterapia utilizado	Fármaco citotóxico empleado para el tratamiento del cáncer de acuerdo con un protocolo establecido, que puede causar efectos adversos	Medicamento utilizado para detener el crecimiento del cáncer	Cualitativa	ICE, VIP, VAC-EPI, CFA/VP16, CDDP-EPI, CFA+Epi+CD DP.	La registrada en el expediente clínico
Fecha de recibió de quimioterapia	Fecha en la que el paciente pediátrico oncológico comienza su tratamiento de quimioterapia	Fecha de registro en la que comienza el tratamiento de quimioterapia de primera línea el paciente	Cuantitativa	<i>Día, mes y año</i>	La registrada en el expediente clínico
Tipo de tumor	Estirpe histopatológica, que establece el tipo de cáncer del que se trata.	Estirpe tumoral que tiene el paciente	Cualitativo	Cualquier tumor solido	La registrada en el expediente clínico
Cuenta absoluta de neutrófilos	Número total de neutrófilos en sangre periférica, (reportada en biometría hemática), con expresión en células/mm ³ .	Valor numérico de la cifra que de neutrófilos absolutos con los que llega el paciente.	Cualitativa	Número de células por milímetro cúbico, después del término de ciclo de quimioterapia	La registrada en el expediente clínico
Neutropenia secundaria a quimioterapia	Número de neutrófilos totales < 1500 células/mm ³ dentro de los 21 días consecutivos después de Haber dado un ciclo de quimioterapia.	Cuenta baja de neutrófilos secundaria a medicamentos citotóxicos	Cualitativa dicotómica	Presente/ ausente	La registrada en el expediente clínico

Germen Aislado	Organismo microscópico (bacteria, virus, parásito unicelular, hongo), capaz de producir enfermedad, y que ha sido aislado en un medio de cultivo.	Germen bacteriano aislado en hemocultivos del paciente	Cualitativa dicotómica	Presente/ ausente (en hemocultivos centrales, periféricos, urocultivos, coprocultivos, etc.)	La registrada en el expediente clínico
Comorbilidad	Coexistencia en el mismo individuo de un trastorno inducido por una entidad distinta a la que se encuentra en cuestión.	Enfermedad asociada a la neutropenia del paciente	Cualitativa dicotómica	Presente- Ausente (por ejemplo: colitis neutropénica, choque séptico, mucositis, etc.)	La registrada en el expediente clínico
Esquema de antibióticos	Grupo de fármacos que se utilizan para detener el crecimiento bacteriano	Medicamentos para detener el crecimiento de bacterias	Cualitativa dicotómica	SI / NO	La registrada en el expediente clínico
Diferencia de tiempo desde que el paciente recibió la primera atención médica en urgencias y se inició el antibiótico	Tiempo transcurrido desde que el paciente llega a urgencias pediatría y se le comienza vía intravenosa a infundir el antibiótico.	Tiempo que transcurre desde que llega el paciente a urgencias hasta que se le infunde el antibiótico intravenoso.	Cuantitativa	minutos	La registrada en el expediente clínico

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer que cursaron con un episodio de fiebre asociado a neutropenia (neutrófilos absolutos de menos de 500/mm³), se les hizo revisión del expediente clínico para extraer los datos mediante hoja de recolección de datos. Se obtuvieron los resultados de laboratorio inicial para corroborar la neutropenia. Se verificó el episodio de fiebre, y se obtuvieron los tiempos de atención desde la llegada del paciente a la sala de triage en urgencias pediátricas, la hora de toma de muestras de laboratorio, la hora de resultados de laboratorio, la hora de indicación de antibióticos y la hora de administración de los mismos. Se identificó que esquema de quimioterapia recibió cada paciente previo al inicio de la neutropenia febril. Se verificó si los antibióticos se administraron dentro de la primera hora de llegada del paciente al servicio de urgencias.

A su vez, se revisaron los esquemas de antibióticos administrados a los pacientes estudiados, si se les administró factor estimulador de colonias de granulocitos y si se aisló algún germen en los estudios de microbiología iniciales.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El presente estudio, es de tipo descriptivo, retrospectivo, observacional, de expedientes pacientes en pediátricos con cáncer, atendidos en Centro Médico Nacional La Raza, que cursaron con un episodio de neutropenia febril severa en el periodo comprendido entre octubre del 2020 y junio de 2021.

Al tratarse de un estudio descriptivo, los resultados se presentaron mediante tablas, promedios y medianas con sus rangos intercuartílicos o promedio y desviación estándar según la naturaleza de cada variable, según los resultados obtenidos.

ASPECTOS ÉTICOS

El riesgo de la presente investigación de acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud en su ARTICULO 17, Capítulo I, Sección I, donde se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Este protocolo se considera como una investigación con riesgo Categoría I (sin riesgo): Como se trata de revisión de expedientes se garantiza la confidencialidad de los datos del paciente mediante la asignación de números o claves que los investigadores identificamos, para brindar la seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

Este tipo de estudio implica una investigación retrospectiva de expedientes clínicos, que no incluye riesgo de acuerdo con el reglamento de investigación en salud, debido a que es un estudio únicamente observacional y descriptivo. No hay conflictos de interés. El beneficio de esta investigación radica en que se conocerá el manejo de los niños con cáncer dentro de la primera hora de su llegada al hospital con la iniciativa llamada "Hora Dorada". Los participantes no recibirán ningún beneficio.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA:

Se tomaron los datos de expedientes clínicos y electrónicos, así como de los carnets de quimioterapia y se registraron todos los datos en la hoja de recolección de datos (anexo 1) por los doctores Luis Ángel Hernández Sarmiento y la Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre para posteriormente registrarse en una base de datos electrónica. El Dr. Miguel Ángel Villasis Keever analizó la base de datos y la Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix colaboró en la discusión y conclusiones de este.

Experiencia del grupo y tiempo a desarrollarse:

Se tiene la experiencia por parte del servicio de oncología pediátrica sobre la realización de este tipo de estudios, se planea incluir expedientes de pacientes pediátricos diagnosticados con fiebre y neutropenia de octubre del 2020 a junio del 2021.

FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS:

Expedientes de pacientes pediátricos con cáncer y un episodio de neutropenia febril hospitalizados en Centro Médico Nacional La Raza, durante los meses de octubre del 2020 y junio del 2021.

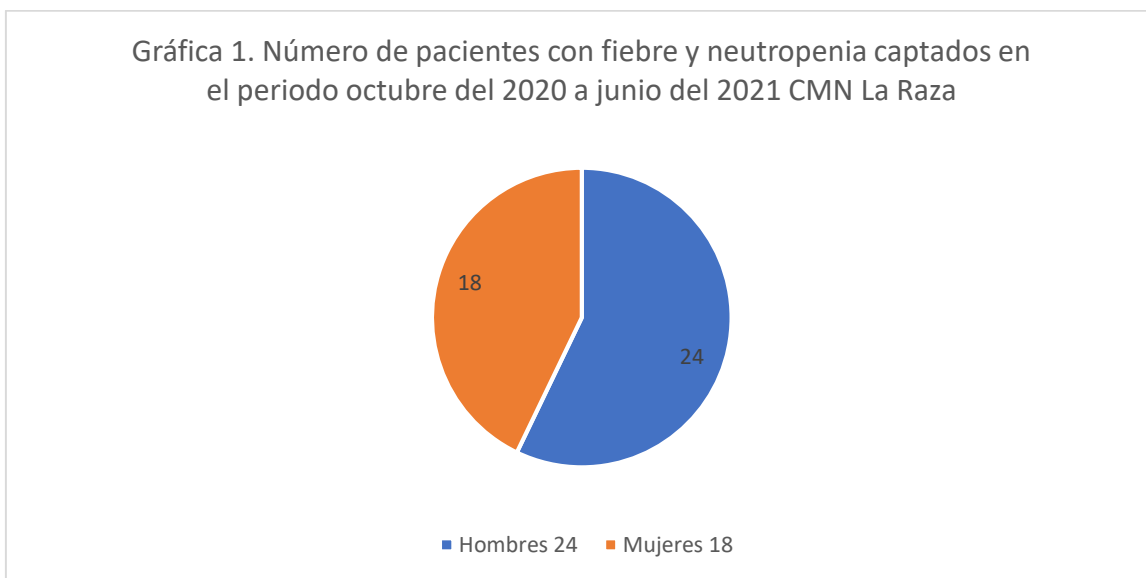
RECURSOS MATERIALES:

Hoja de recolección de datos, expedientes clínicos y electrónicos, carnet de quimioterapia, Base de datos en Excel, sistema SPSS para análisis estadístico.

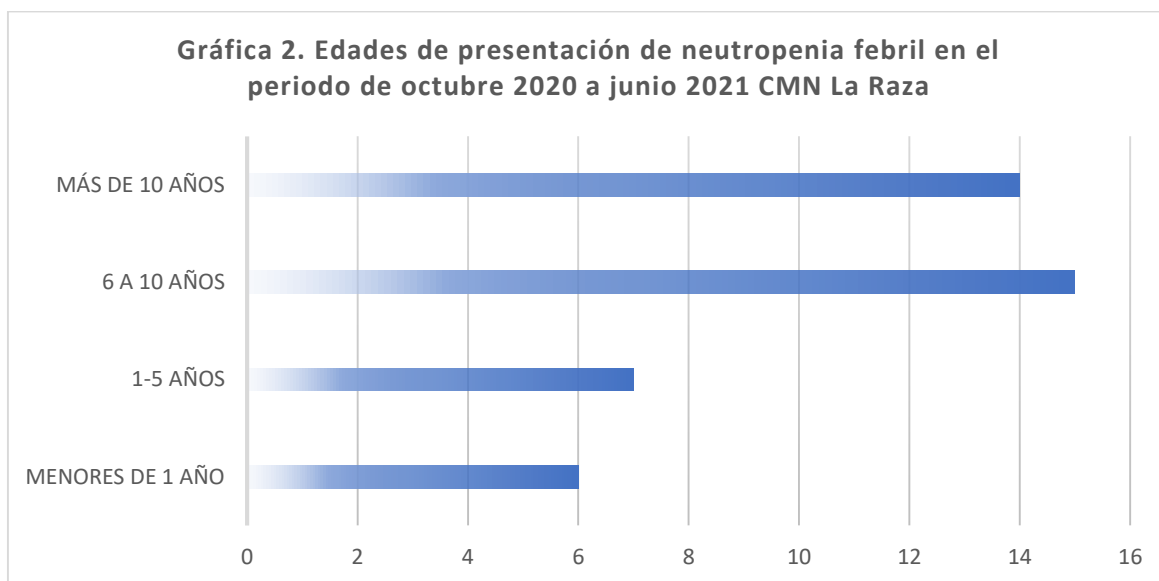
RECURSOS FINANCIEROS: No requeridos

RESULTADOS

De los pacientes estudiados, 42 cumplieron con los criterios de inclusión de este protocolo de estudio, de los cuales 24 (57%) fueron hombres y 18 (43%) fueron mujeres. Todos con diagnóstico de cáncer mas un episodio de fiebre y neutropenia, en el periodo octubre del 2020 a junio del 2021 como lo muestra la Grafica 1.



Gráfica 1. Número de pacientes con neutropenia febril, captados en el periodo de octubre del 2020 a junio del 2021 en los servicios de Urgencias y oncología pediátrica del CMN La Raza. Fuente: hoja de recolección de datos.



Gráfica 2. Edades de presentación de neutropenia febril en los pacientes captados en el periodo de octubre del 2020 a junio del 2021 en los servicios de Urgencias y Oncología pediátrica del CMN La Raza. Fuente: hoja de recolección de datos.

La edad de presentación promedio fue de 6 años 7 meses (1 año a 16 años), con una mayor presentación entre los 6 y 10 años de edad (35%).

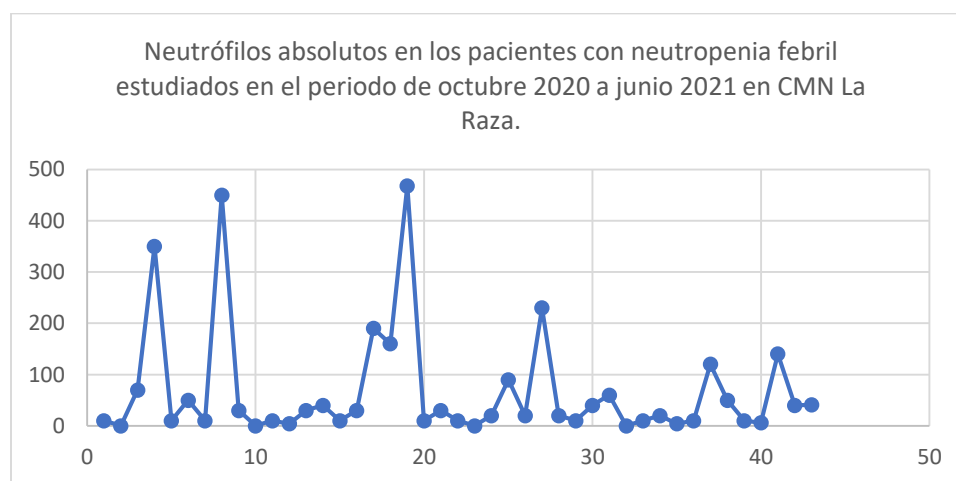
El diagnóstico de estos pacientes, así como la quimioterapia que se les otorgó se describe en la Tabla 1.

Diagnostico	Quimioterapia	Número de pacientes
Rabdomiosarcoma	VAC	8
Enfermedad de hodgkin	BEACOPP	5
Neuroblastoma	ICE	5
Tumores de sistema nervioso central	ICE	4
Sarcoma de Ewing	Protocolo nacional:IE	3
Linfoma no hodgkin	Total XV	3
Tumores de células germinales mixto testicular	PEB	3
Osteosarcoma	Euramos: IE	2
Tumor neuroectodermico primitivo	Protocolo nacional: IE	2
Retinoblastoma	ICE	2
Tumor desmoplásico	Protocolo nacional	2
Tumor de wilms	ICE	1
Tumores hepáticos	Siopel 4	1
Histiocitosis	Arac Etopósido	1

Tabla 1.-Diagnóstico y quimioterapia de niños con cáncer mas episodio de fiebre y neutropenia en el CMN La Raza de octubre del 2020 a junio del 2021. Fuente: hoja de recolección de datos.

De los pacientes estudiados, el tipo de cáncer que más se asoció a neutropenia febril fue el rabdomiosarcoma, presentado en 8 pacientes (19%), y cuyo esquema de quimioterapia incluyó a la Vincristina, Adriamicina y Ciclofosfamida, todos ellos relacionados con cuadros de neutropenia como efecto secundario a su uso. La segunda enfermedad más frecuentemente relacionada con neutropenia febril fue la enfermedad de hodgkin, presentado en 5 pacientes (12%), cuyo esquema de quimioterapia incluyó Bleomicina, Etopósido, Adriamicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazona y Prednisona.

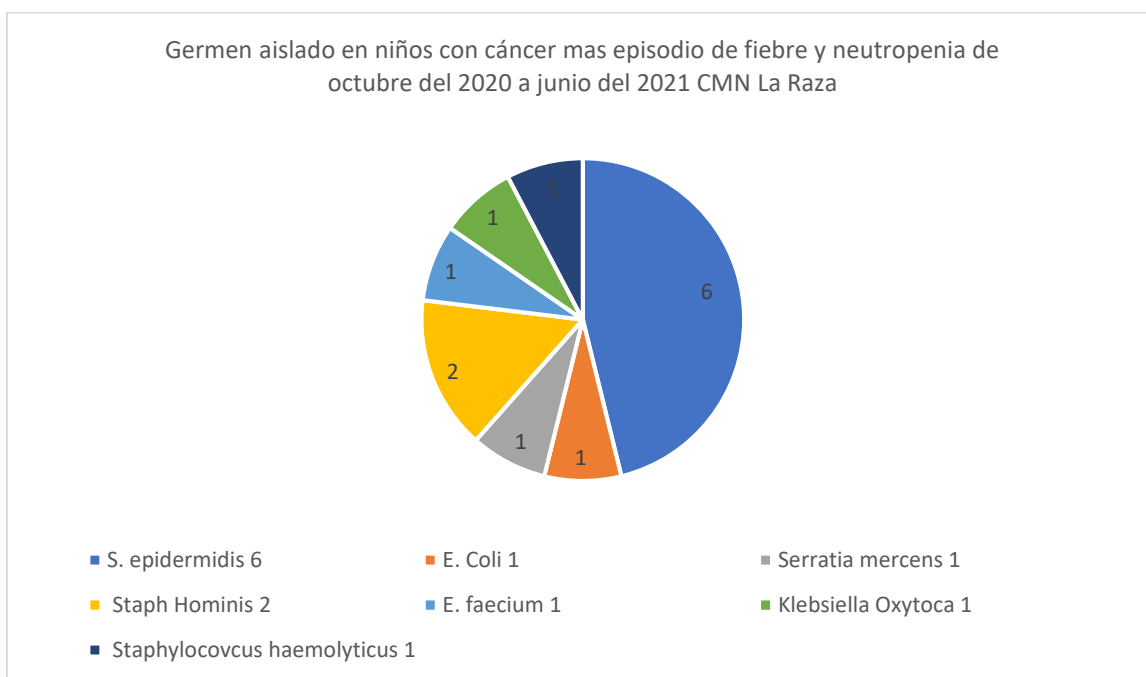
La cantidad de neutrófilos absolutos por microlitro que tuvieron los pacientes en el episodio de fiebre y neutropenia se representa en la gráfica 3.



Gráfica 3. Neutrófilos absolutos en los pacientes con neutropenia febril estudiados en el periodo de octubre de 2020 a junio 2021. Fuente: hoja de recolección de datos.

De los 42 pacientes con neutropenia febril estudiados, 34 (81%) presentaron un conteo de neutrófilos absoluto menor a 100 U/uL (neutropenia profunda) y 8 de ellos (19%) presentaron conteos de neutrófilos absolutos mayores a 100 U/uL. El menor número de neutrófilos absolutos fue de 0, presente en 3 pacientes (7%), de los cuales 1 (33%) de ellos presentó datos de choque séptico a su llegada al servicio de urgencias. El promedio de neutrófilos absoluto fue de 41, con un rango de cero a 468 U/uL.

Al 100% de los pacientes estudiados se le tomó hemocultivo previo al inicio del tratamiento antibiótico en el servicio de urgencias pediátricas. De los cuales en 13 de ellos (31%) se aisló un microorganismo, representado en la gráfica 4.



Gráfica 4. Germen aislado en los niños con cáncer más neutropenia febril en el periodo octubre 2020 a junio de 2021 CMN La Raza. Fuente: hoja de recolección de datos.

El organismo más frecuente en los aislamientos de los pacientes estudiados fue el *Staphylococcus epidermidis*, en 6 de ellos (46%).

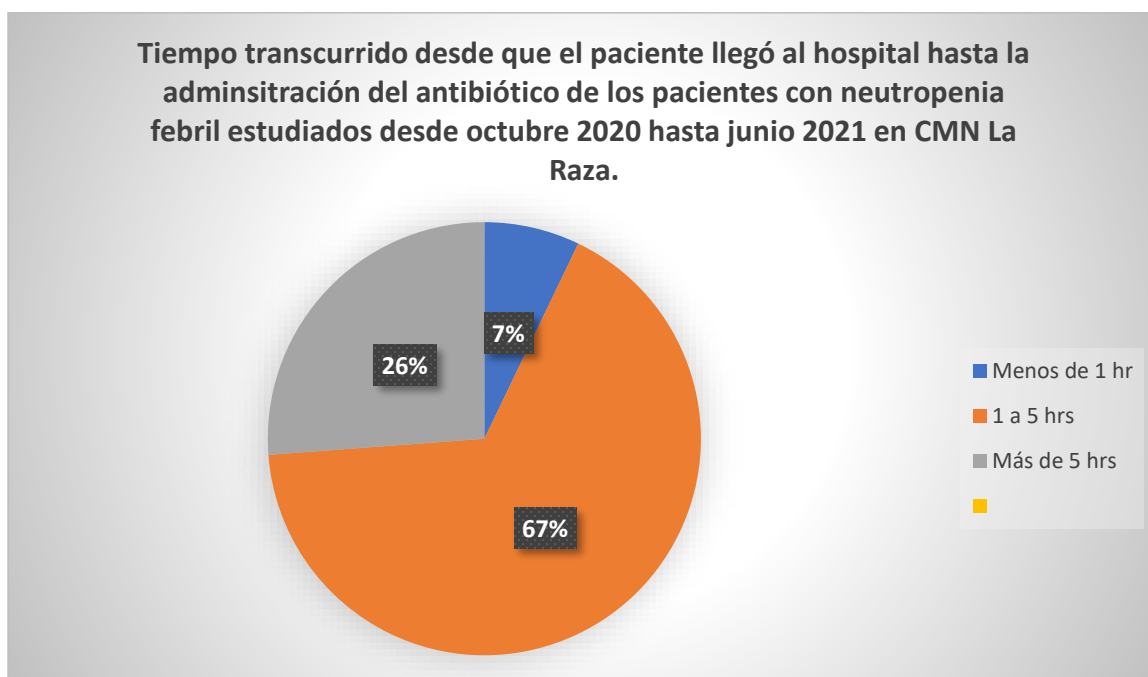
De los 42 episodios de fiebre y neutropenia capturados de octubre del 2020 a junio del 2021, a todos se les dio terapia inicial con antibióticos ceftazidima y amikacina, sin embargo, cuando se tenía ya el aislamiento del germen el tratamiento se dirigía en base al reporte del antibiograma, cepefime se dejó como monoterapia para aquellos casos de aislamiento de *Serratia* y *E. coli*, para los niños que cursaron con episodios de diarrea o colon neutropénico se les indicó piperacilina tazobactam.

De los 42 pacientes estudiados, 24 (57%) presentaron alto riesgo para desarrollar infección bacteriana severa o IBI. Los 18 pacientes restantes (43%) cursaron con bajo riesgo para desarrollar infección bacteriana severa o IBI, sin embargo, en el 100% de los pacientes estudiados se utilizó doble esquema antibiótico como tratamiento hospitalario.

Todos recibieron filgrastim como factor estimulante de colonias de granulocitos como profilaxis para evitar el episodio de fiebre y neutropenia, sin embargo, el 100% presentó neutropenia al día 8 de post quimioterapia en promedio, con un rango entre 4 a 15 días.

En 8 pacientes (19%) de los 42 estudiados, se presentó diarrea como síntoma inicial agregado, con posterior identificación de enterocolitis neutropénica en 4 de ellos (9%).

De los 42 niños con diagnóstico de cáncer mas un episodio de fiebre y neutropenia captados de octubre del 2020 a junio del 2021 en el área de urgencias pediatría, 39 pacientes (92%) no recibió la administración del antibiótico intravenoso dentro de la primera hora de atención a la llegada al hospital, como lo representado en la gráfica 5.



Gráfica 5. Tiempo transcurrido desde que el paciente llegó al hospital hasta la administración del antibiótico de los pacientes con neutropenia febril estudiados desde octubre 2020 hasta junio 2021 en CMN La Raza. Fuente: hoja de recolección de datos.

De los 42 pacientes incluidos, el 67% (28 pacientes) recibieron la administración del antibiótico entre la hora 1 y 5 posterior a su llegada al servicio de urgencias. El 26% de los pacientes recibió la administración del antibiótico posterior a 5 horas de su llegada al servicio de urgencias.

En 3 pacientes (7.1%) tomó más de 1 hora en brindarse la valoración inicial del triage en el servicio de urgencias. Siendo los tiempos de atención de dichos 3 pacientes de 2 horas 7 minutos, 2 horas 1 minuto y 1 hora 14 minutos, respectivamente.

En 23 pacientes (55%) tomó más de 1 hora en tomarse los laboratorios iniciales posterior a la valoración en triage del servicio de urgencias pediátricas una vez llegado el paciente al hospital.

En 14 pacientes (33%) tomó más de 1 hora en reportarse los resultados de laboratorio tomados en el servicio de urgencias pediatría por parte del servicio de laboratorio del hospital.

En 19 pacientes (45%) tomó más de 1 hora en administrarse el esquema de antibióticos una vez sido indicado por el personal médico a cargo. Siendo el tiempo de demora más largo de 8 horas en una ocasión.

El promedio de tiempo de administración de antibióticos intravenosos desde la llegada del paciente al hospital hasta la hora de administración de dichos antibióticos fue de **4 horas con 27 minutos**, con un rango de 50 minutos a 16 horas 21 minutos.

De los 42 pacientes captados, solo **3** de ellos (7.1%) cumplieron con la hora dorada de administración de antimicrobianos, recibiendo el esquema de antibióticos en menos de 1 hora. Los tiempos de atención de dichos pacientes incluyeron los referidos en la tabla 2.

<i>Variable de atención</i>	<i>Paciente 1</i>	<i>Paciente 2</i>	<i>Paciente 3</i>
Atención de triage desde llegada al hospital	10 minutos	5 minutos	8 minutos
Tiempo en realizar triage	13 minutos	18 minutos	10 minutos
Tiempo desde atención en triage y toma de paraclínicos	5 minutos	12 minutos	7 minutos
Tiempo de resultados de paraclínicos	15 minutos	10 minutos	16 minutos
Tiempo de indicación de antibióticos desde resultados paraclínicos.	5 minutos	8 minutos	8 minutos
Tiempo desde indicación de antibióticos hasta administración de los mismos por enfermería	2 minutos	3 minutos	11 minutos
Tiempo total	50 minutos	56 minutos	50 minutos

Tabla 2. Tiempo de atención de 3 pacientes con neutropenia febril desde su llegada al hospital hasta la hora de administración de antibióticos intravenosos en quienes se cumplió el protocolo "Hora dorada", del periodo de estudio octubre 2020 a junio 2021 en urgencias pediátricas del CMN La Raza. Fuente: hoja de recolección de datos.

DISCUSION

Los fármacos antineoplásicos utilizados para el tratamiento del cáncer inducen mecanismos de apoptosis o de muerte de células mediante la inhibición de su crecimiento, o por los daños que provocan en el ácido desoxirribonucleico, sin embargo, esta acción no está dirigida de manera específica a las células tumorales y puede tener un efecto tóxico sobre los tejidos sanos.³⁹

Uno de los efectos secundarios post quimioterapia es la neutropenia, cuya aparición se puede desarrollar en diferentes grados en los pacientes bajo tratamiento antineoplásico, pero sin asociarse estadísticamente a ningún citostático ni a la respuesta del tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos humano.

El riesgo de neutropenia febril está relacionado, en gran medida, con el régimen de quimioterapia y la intensidad de la dosis.³⁹ En este estudio el rhabdomioma fue la neoplasia más prevalente en los 42 pacientes estudiados con evento de neutropenia febril, presente en el 19% de los pacientes, y cuyo esquema de quimioterapia incluye vincristina, adriamicina y ciclofosfamida.

Las infecciones constituyen una de las complicaciones más comunes de los pacientes con padecimientos oncológicos, por lo que representan mayor morbilidad, implican mayor mortalidad y un aumento importante de los costos derivados de hospitalizaciones, uso de exámenes de laboratorio con fines diagnóstico e indicación de antimicrobianos. Las infecciones pueden, además, generar cambios en los plazos y tipos de agentes de quimioterapia contemplados en el plan original de tratamiento, lo cual influye en el resultado.¹

El protocolo “Hora dorada” consiste en la identificación temprana de los pacientes bajo quimioterapia con neutropenia febril, y la administración de tratamiento antibiótico dentro de la primera hora de llegada al hospital una vez iniciada la fiebre. Esto representa una intervención efectiva de mejora en el pronóstico de los pacientes con cáncer que cursan con neutropenia febril.

Más de la mitad de los pacientes estudiados presentaron neutropenia febril de alto riesgo para infección bacteriana invasiva, lo que representa un mayor riesgo de choque séptico.

El patrón de sensibilidad de los bacilos gramnegativos identificados en nuestra unidad, se cubrió de forma óptima con el esquema inicial de nuestra guía de práctica clínica de nuestro hospital que es una cefalosporina de tercera generación más un aminoglucósido (ceftazidima-amikacina). Sin embargo, llama la atención el predominio de cocos gram positivos en los pacientes estudiados, coincidiendo con lo mencionado en la literatura, refiriendo un cambio en la predominancia de bacilos gram negativos por cocos gram positivos debido al incremento en el uso de accesos venosos centrales, y a las lesiones en mucosas generadas como efecto secundario del uso de agentes de quimioterapia.

En este estudio se pudo identificar que el tiempo promedio para la administración de antibióticos está muy por arriba de los 60 minutos que recomienda la literatura para la “Hora dorada”, sin existir un factor predominante relacionado, se identificó un origen multifactorial; destacando, el no clasificar rápidamente a los pacientes como de alto o bajo riesgo para IBI a su ingreso es decir las etiquetas rojas y naranjas.

Otro de los factores identificados es el retraso en la toma y entrega de resultados de los estudios paraclínicos, paso fundamental en la identificación de la neutropenia en estos pacientes.

Se observó a su vez un atraso en la administración antibiótica por el personal de enfermería posterior a la indicación del tratamiento en el 45% de los casos, esto relacionado en gran parte a la falta de insumos, en este caso de antibióticos, que generan un retraso al acceso de los medicamentos para su empleo de forma oportuna.

Un bajo porcentaje de los pacientes atendidos recibió el tratamiento antibiótico dentro de la hora dorada de administración antibiótica, cabe resaltar que a pesar de que estos pacientes tuvieron atraso en la aplicación de antibióticos no tuvieron choque o desenlace fatal.

CONCLUSIONES

El manejo de los pacientes con neutropenia febril en el periodo de estudio de octubre de 2020 a junio 2021 en el servicio de urgencias y oncología pediátrica no cumplió con el protocolo de la “Hora dorada” de la administración de antibióticos en el 93% de los casos.

La diferencia de tiempo desde que recibió la primera atención medica el paciente en urgencias y el inicio de antibióticos fue en promedio de 4 horas con 27 minutos, con un rango de 50 minutos a 16 horas 21 minutos.

El 7% de los pacientes estudiados recibió el tratamiento antibiótico dentro de la primera hora de arribo al hospital, cumpliendo con la “Hora dorada”.

El esquema antibiótico inicial en el 100% de los pacientes estudiados fue el de Ceftazidima/ Amikacina.

El tipo de cáncer más prevalente en los pacientes estudiados fue el rhabdomyosarcoma, presente en el 19% de los casos, seguido del linfoma de Hodgkin, en el 12%.

Se requiere instalar un proyecto de mejora en el hospital con la finalidad de que el tiempo máximo de aplicación de antibiótico en los niños con cáncer más episodio de fiebre y neutropenia que lleguen a urgencias pediátrica sea en los primeros 60 minutos posteriores a la valoración por el médico de urgencias.

PLAN DE MEJORA DE ATENCIÓN DE PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL EN LA SALA DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA

Ante los resultados obtenidos en este estudio retrospectivo descriptivo, se observa una necesidad de instalar un proyecto de mejora en el hospital con la finalidad de que el tiempo máximo de aplicación de antibiótico en los niños con cáncer más episodio de fiebre y neutropenia que lleguen a urgencias pediátrica sea en los primeros 60 minutos posteriores a la valoración por el médico de urgencias.

Este proyecto debe incluir:

- Brindar al personal de seguridad del hospital y administrativo en el área de triage la información básica para identificar a los pacientes que se encuentren con diagnóstico de cáncer y que se encuentren bajo tratamiento de quimioterapia, para permitir el acceso rápido de los pacientes con fiebre al servicio de triage.
- Realizar un programa de capacitación al personal médico y de enfermería en el área de triage para la recolección de datos importantes cuando se refiera a algún paciente con sospecha de neutropenia febril.
- Realizar talleres de educación al personal de enfermería de la sala de urgencias para el acceso de los catéteres intravasculares permanentes para así evitar retrasos en el acceso vascular.
- Realizar un plan de trabajo conjunto entre el servicio de urgencias y laboratorio clínico, para la entrega de resultados de laboratorios de forma temprana y oportuna en los pacientes con sospecha de neutropenia febril.
- Se recomienda procurar una “Caja dorada” en el servicio de urgencias, en la cual se pueda contar con material para acceso vascular, toma de muestras de laboratorio y hemocultivos, así como antibióticos necesarios para cada evento de neutropenia febril, y reducir tiempos en la atención.
- Considerar tener un algoritmo de atención de los pacientes con sospecha de neutropenia febril en todos los consultorios de triage y en la sala de espera del mismo para la toma de decisiones oportunas en la atención de estos pacientes, mostrado en el anexo 2.
- Se recomienda contar con una línea telefónica en la sala de urgencias del Hospital para que los pacientes o sus familiares puedan comunicarse de forma oportuna al iniciar con fiebre y puedan recibir una atención más rápida a su llegada al hospital.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Santolaya ME, Rablagliati R, et al: Consenso: Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. Rev Chil Infect 2005; 22 (Supl 2) S80-S107.
- 2.- Harter C, Schultze B, et al: Piperacilin/tazobactam vs ceftazidime in treatment of neutropenic fever in patients with acute leukemia or following autologous peripheral blood stem cell transplantation: a prospective randomized trial. Bone Marrow transplantation. 2006, 37, 373-379.
- 3.- Yahav D, Paul M, et al: Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta- analysis. Lancet infect Dis 2007; 7: 338-48.
- 4.- Goldberg E, Gafter-guili A, et al: Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. European journal of cáncer. 2008. 44; 2192-2203.
- 5.- Lindbloom A, Bhadri V. et al: Respiratory viruses, a common microbiological finding in neutropenic children with fever. Journal of Clinical Virology 2010. 47, 234-237.
- 6.- Hecht J, Pillai M et al: A randomized, Placebo- Controlled Phase II Study Evaluating the Reduction of Neutropenia and Febrile Neutropenia in Patients with colorectal Cancer Receiving Pegfilgrastim with every 2 week chemotherapy. Clinical colorectal Cancer 2010, Vol 9, No 2, 95-101.
- 7.- Sung L, Phillips R, et al: Time for paediatric febrile neutropenia guidelines- children are not Little adults. European journal of cáncer. 2011. 47, 811-813.
- 8.- Guzman P, Ruiz J. Neutropenia febril en pediatría: ¿Qué punto de corte usar? Pediatría. 2012. Vol 45, No 3.
- 9.- Balushi K, Balkhari A, et al: Antimicrobial agent prescription patterns for chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with hematological malignancies at Sultan Qaboos University Hospital, Oman. Journal of infection and public health. 2013. 6,216-221.
- 10.- Kim S., Kwon J. et al: Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bacteremia in patients with neutropenic fever: factors associated with extended-spectrum B-lactamase production and its impact on outcome. Ann Hematol 2013.92, 533-541.
- 11.- Downes K., Zaourtis T. et al: Guidelines for management of Children with fever and neutropenia. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, 2013, Vol 2, No 3, 281-5.
- 12.- Ferrer R., Martin-Loeches I., et al: Empiric antibiotic treatment reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour: Results From a Guideline-Based Performance Improvement Program. Crit Care Med, 2014, 42 (8): 1749-55.
- 13.- Vidal L, Ben dor I, Paul M, Eliakim-Raz N, Pokroy E, Soares-Weiser K, Leibovici L: Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10. Art. No.: CD003992.

- 14.- Teranishi H., Ohzono N. et al: Detection of bacteria and fungi in blood patients with febrile neutropenia by real-time PCR with universal primers and probes. *J infect chemother.* 2015, 21, 189-193.
- 15.- Gonzalez Galvez M., Sosa L., et al: Abordaje del paciente pediátrico con neutropenia febril y enfermedad oncológica. *Med Uis.* 2015. 28 (3)353-62.
- 16.- Barton C., Waugh L., et al: Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *Journal of infection.* 2015. 71, S27-S35.
17. Yezefski, T., & Estey, E.: Relationship between blood cultures and antibiotic changes in neutropenic fever. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2015, 15, S198.
- 18.- Fujita M., Matsumoto T., et al: The efficacy and safety of cefepime or meropenem in the treatment of febrile neutropenia in patients with lung cancer. A randomized fase II study. *J infect Chemoter*, 2016, 22, 235-239.
- 19.- Fernández-Plaza S. & Llorente B. Bases del tratamiento del cáncer en Pediatría: principios de la terapia multimodal. *Pediatr Integral* 2016. XX (7): 465-474.
- 20.- Gonzalez N. Características clínicas y microbiológicas asociadas a la neutropenia febril. *Rev virtual Soc. Parag. Med. Int.* 2017, 4 (2): 34-41.
- 21.- Ferreiro J. et al: Quimioterapia: efectos secundarios. *Gac med Bilbao*, 2003; 100:69-74
- 22.- Lehrnbecher T., Robinson P., et al: Guideline for the management of Fever and Neutropenia in Children with Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Uptdate. *J Clin Oncol.* 2017.No 18, 35: 2082-2094.
- 23.- Khouri J., Rybicki L. et al: Neutropenic fever during peripheral blood progenitor cell mobilization is associated with decreased CD34+ cell collection and increased apheresis collection days. *J Clin Apher.* 2018; 33: 303-309.
- 24.- Rivera D., Valverde K.: et al. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de urgencias. *Rev Chilena Infectol.* 2018; 35 (1): 62-71.
- 25.- Stephanos K. & Picard L. Pediatric Oncologic Emergencies. *Emerg Med Clin N Am.* 2018, 36, 527-535.
- 26.- Baraka A. & Zakaria M. Presepsin as a diagnostic marker of bacterial infections in febrile neutropenic pediatric patients with hematological malignancies. *International Journal of Hematology.* 2018, 108: 184-191.
- 27.- Vardakas K. Z., Voulgaris G., et al: Prolonged versus short-term intravenous infusión of antipseudomonal B-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trial. *Lancet infect Dis* 2018; 18:108-20.

- 28.- Ornelas M., Nuño L., et al: The “Golden hour”: a capacity- building initiative to decrease life-threatening complications related to neutropenic fever in patients with hematologic malignancies in low and middle income countries. Global capacity building showcase. 2018; Vol 2, Supplement 1. 63-66.
- 29.- Stern_A, Carrara_E, Bitterman_R, Yahav_D, Leibovici_L, Paul_M. Early discontinuation of antibiotics for febrile neutropenia versus continuation until neutropenia resolution in people with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019, Issue 1. Art. No.: CD012184.
- 30.- Kato-Hayashi H., Niwa T., et al: Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin in febrile neutropenic patient receiving hematopoietic stem cell transplantation. J Clin Pharm Ther. 2019, 44: 888-894.
- 31.- Tan B., Ju-Ming J., et al: Global Case-Fatality Rates in Pediatrics Severe Sepsis and Septic Shock, a systematic Review and meta-analysis. JAMA Pediatrics. 2019. E1-E10.
- 32.- Claire Dupuis & Jean-Francois Timsit (2020): Antibiotics in the first hour: is there new evidence?, Expert Review of Anti-infective Therapy
- 33.- Braga L., Fernandes A., et al: Acute invasive fungal rhinosinusitis in pediatric patients with oncohematological diseases. Hematol Transfus Cell Ther, 2020.
- 34.- Yamashita C., Takesue Y., et al: Echinocandins versus non-echinocandins for empirical antifungal therapy in patients with hematological disease with febrile neutropenia: A systematic review and meta-analysis. J Infect Chemother. 2020. 26, 506-603.
- 35.- Melgar M., Reljic T., et al: Guidance Statement for the Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Patients Receiving Cancer- Directed therapy in Central América and the Caribbean. JCO Global Oncol. 2020. 6:508-517.
- 36.- Rodrigues G., de Malhaes M., et al: Improvement of 1st-hour bundle compliance and sepsis mortality in pediatrics after the implementation of the surviving sepsis campaign guidelines. J Pediatr (Rio J). 2020 JPED-928.
- 37.- Hess S. FDG-PET in fever of Unknown Origin, Bacteremia, and Febrile Neutropenia. Pet Clin. 2020. 15, 175-185.
- 38.- Hao R., Saleh M., et al: The prevalence of serious bacterial infections in neutropenic immunocompetent febrile children. American Journal of Emergency Medicine. 2021. 45, 1-6.
- 39.- Ahmed N. & Flynn P. Fever in children with chemotherapy- induced neutropenia. In UpToDate, Post, Edwards (Ed), UpToDate, Waltham, Ma. 2021
- 40.- Centro Nacional para la salud de la infancia y la adolescencia. Sitio web: <https://www.gob.mx/salud%7Ccensia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956>.
- 41.- Forde C., Scullin P. Chasing the Golden Hour- Lessons learned from improving initial neutropenic sepsis management. BMJ Quality Improvement Reports. 2017, 6: u204420.w6531.

- 42.- Allaway, Z., Phillips, R. S., et al: Nonneutropenic fever in children with cancer: A scoping review of management and outcome. *Pediatric Blood & Cancer*, 2019; e27634.
- 43.- Weiss SL, Peters MJ, et al: Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020 Feb;21(2):e52-e106.
- 44.- Weiss S., et al: Septic shock in children: Rapid recognition and initial resuscitation (First hour). In *UpToDate, Post*, Randolph A (Ed) *UpToDate*, Waltham, Ma, 2021.
45. Durán Perez, Lujano-Nicolás et al: Enterocolitis neutropénica. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2010, 73 (3):202-208.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

MANEJO DE PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL E INICIATIVA "HORA DORADA" EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS Y ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL H.G. DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA DEL CMN LA RAZA DEL PERIODO OCTUBRE DEL 2020 A JUNIO DEL 2021.

NO DE FOLIO _____

EDAD _____ SEXO _____

TIPO DE TUMOR (DIAGNOSTICO) _____

FECHA Y HORA EN QUE LLEGÓ AL HOSPITAL _____ COLOR ASIGNADO DE TRIAGE _____

HORA DE ATENCIÓN TRIAGE _____

FECHA QUE RECIBIÓ QUIMIOTERAPIA _____ ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA RECIBIDO _____

HORA DE TOMA DE MUESTRAS AL LLEGAR A URGENCIAS _____ HORA DE ENTREGA DE RESULTADOS _____

RECIBIO FACTOR ESTIMULANTE DESPUES DE LA QUIMIO _____

LABORATORIALES AL INGRESO:

HEMOGLOBINA _____ LEUCOCITOS _____ NEUTROFILOS ABSOLUTOS REPORTADOS _____ PLAQUETAS _____

SIGNOS VITALES AL INGRESO: FC _____ FR _____ TEMP _____ TA _____

COMORBILIDAD ASOCIADA _____

ESQUEMA DE ANTIMICROBIANO _____

DIFERENCIA DE TIEMPO DESDE QUE EL PACIENTE RECIBIO LA PRIMERA ATENCION MEDICA EN URGENCIAS Y SE INICIO ANTIBIOTICO _____

¿SE AISLO ALGUN MICROORGANISMO EN LOS HEMOCULTIVOS INICIALES? _____

Anexo 2. Algoritmo de atención de pacientes con neutropenia febril.

