



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**



HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

TRABAJO TERMINAL

**“IMPACTO EN LA MORBIMORTALIDAD DEL PACIENTE ONCOLÓGICO FEBRIL
PREVIO Y POSTERIOR A LA IMPLEMENTACIÓN DE LA HORA DORADA EN EL
ÁREA DE URGENCIAS DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO EN EL PERIODO
COMPENDIDO DE 2018 A 2020”**

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

QUE PRESENTA LA MEDICO CIRUJANO

LOEZA SORIANO KARLA JAZMÍN

**M. C. ESP Y SUB. ESP. JORGE IVÁN SUÁREZ SOTO
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA E INFECTOLOGÍA MÉDICA
DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL**

**DRA. EN DPH ROSARIO BARRERA GALVEZ
CODIRECTORA METODOLÓGICA DEL TRABAJO TERMINAL**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2022

DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO INTERNO DE LA COORDINACION DE POSGRADO DEL AREA ACADEMICA DE MEDICINA, AUTORIZA LA IMPRESIÓN DEL TRABAJO TERMINAL TITULADO:

“IMPACTO EN LA MORBIMORTALIDAD DEL PACIENTE ONCOLÓGICO FEBRIL PREVIO Y POSTERIOR A LA IMPLEMENTACIÓN DE LA HORA DORADA EN EL ÁREA DE URGENCIAS DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE 2018 A 2020”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA QUE SUSTENTA LA MÉDICO CIRUJANO:

KARLA JAZMÍN LOEZA SORIANO

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2022

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

DRA. EN PSIC. REBECA MARIA ELENA GUZMÁN SALDAÑA
DIRECTORA DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARÍA TERESA ROSA LOZADA
COORDINADORA DE POSGRADO

DRA. DPH ROSARIO BARRERA GALVEZ
CODIRECTORA METODOLÓGICA
DEL TRABAJO TERMINAL

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. Y SUB ESP. RUBEN GENARO HURTADO DEL ÁNGEL
DIRECTOR DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. Y SUB ESP. FELIPE ARTEAGA GARCÍA
COORDINADOR DE ENSEÑAZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. NOE PÉREZ GONZÁLEZ
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRÍA MÉDICA

M. C. ESP. Y SUB ESP. JORGE IVÁN SUAREZ SOTO
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA E INFECTOLOGÍA MÉDICA
DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL

Oficio de autorización de impresión



H.N.D.D.G.Of.No.116/IX/2022

Pachuca de Soto, Hgo., a 05 de octubre de 2022.

M.C. Karla Jazmín Loeza Soriano
Residente de tercer año de la Especialidad en Pediatría
PRESENTE

Asunto: autorización de impresión de tesis

Por medio de la presente hago de su conocimiento que, derivado de la revisión de su proyecto de investigación titulado: "IMPACTO EN LA MORBIMORTALIDAD DEL PACIENTE ONCOLÓGICO FEBRIL PREVIO Y POSTERIOR A LA IMPLEMENTACIÓN DE LA HORA DORADA EN EL ÁREA DE URGENCIAS DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE 2018 A 2020" y con número de registro en el Hospital del Niño DIF Hidalgo correspondiente al trabajo de tesis del programa de Especialidad en Pediatría Médica de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, ha sido aprobada su impresión.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.



ATENTAMENTE

Dr. Rubén Genaro Hurtado del Ángel
Director del Hospital del Niño DIF Hidalgo



c.c.p. Expediente
FA/JRPM/

Carretera México-Pachuca Km 82, col. Venta Prieta, C.P.42083
Pachuca de Soto Hidalgo
Tel: 771 717 9580

Agradecimientos

Al Hospital Niño DIF Hidalgo, que fue mi casa por estos tres años, tiempo en el que tuve la oportunidad de conocer y aprender de grandes profesionales y personas, que me otorgó el conocimiento necesario para ejercer una hermosa especialidad.

A los niños y su padres que me permitieron formar parte de su diagnóstico y tratamiento y aprender en cada uno de los casos que tuve la oportunidad de intervenir, gracias a ellos he podido aprender a ser mejor persona y profesional.

A la Dra. Elianneth Rey Helo, Oncóloga Pediatra, sin la cual no hubiera sido posible realizar este trabajo, una gran persona y médico.

Al Dr. Jorge Iván Suarez Soto, Infectólogo Pediatra, que me brindó el apoyo necesario para concluir correctamente este trabajo terminal.

A la Dra. DPH Rosario Barrera Galvez, mi codirectora metodológica del trabajo terminal, gracias a usted pude por su tiempo, apoyo y colaboración, así como por las revisiones y sugerencias para hacer posible este trabajo terminal.

A mi Chavita, mi mejor amitz, eres la mejor persona que me pude haber encontrado en este lugar, gracias por todas esas pláticas, palabras de aliento, apoyo incondicional, pero sobretodo por esas risas innumerables que me otorgaste, la clave para superar ciertas situaciones, siempre tendrás mi amistad para lo que necesites, te quiero mucho.

A Karen, mi amiga y compañera de guardia, con quien tuve la oportunidad de trabajar codo a codo la mayor parte de la residencia, quien me soportó en mis momentos mas caóticos a plena guardia, solo ella y yo sabemos lo que pasamos, gracias por estar y

compartir tantas experiencias y también por esos momentos de relajación que nos merecíamos, te aprecio bastante.

A Jesus Josue Posadas Vázquez, mi esposo, sé que fue difícil en innumerables situaciones, pero a pesar de ello siempre fuiste mi apoyo principal, sin ti no hubiera sido posible superar los momentos más difíciles de mi residencia, siempre tuviste las palabras y los consejos para ayudarme a continuar, pero sobretodo por el amor que siempre me has dado, muchas gracias, te amo muchísimo.

A mi mamá, sin la cual yo no hubiera llegado hasta este lugar, que siempre me ha dado ese apoyo y ese amor materno cuando lo necesito, esas palabras de aliento que llegan en el preciso momento, quien me otorgó la inteligencia emocional y la fuerza suficiente para superar situaciones difíciles, siempre será mi mejor amiga, gracias por darme la vida y por apoyarme en cada paso para seguirla viviendo, la amo muchísimo.

A mis hermanos, Isaac y Daniela, saben que son un impulso muy grande para superarme en cada momento, que siempre seré su apoyo incondicional y estaré para ustedes en cada momento que me necesiten, los amo mucho.

INDICE

| | |
|--|----|
| Glosario de términos..... | 8 |
| Relación de cuadros, gráficas e ilustraciones..... | 9 |
| Abreviaturas..... | 10 |
| Resumen..... | 11 |
| Abstract..... | 12 |
| 1. Introducción..... | 13 |
| 2. Planteamiento del problema..... | 20 |
| 2.1 Pregunta de investigación..... | 20 |
| 3. Justificación..... | 21 |
| 4. Objetivos de la investigación..... | 22 |
| 4.1 Objetivo general..... | 22 |
| 4.2 Objetivos específicos..... | 22 |
| 5. Hipótesis..... | 23 |
| 6. Marco teórico..... | 24 |
| 7. Marco referencial..... | 37 |
| 8. Metodología de la investigación..... | 39 |
| 8.1 Diseño de investigación..... | 39 |
| 8.2 Población..... | 39 |
| 8.3 Muestreo..... | 39 |
| 8.4 Límites de tiempo y espacio..... | 39 |
| 8.5 Criterios de selección..... | 39 |
| 8.6 Instrumentos de evaluación..... | 40 |
| 8.7 Recolección de datos..... | 41 |
| 8.8 Procedimiento de recolección de datos..... | 41 |
| 8.9 Consideraciones éticas y legales..... | 42 |
| 9. Resultados..... | 44 |
| 9.1 Datos sociodemográficos..... | 44 |
| 9.2 Datos del instrumento..... | 49 |
| 10. Discusión..... | 56 |

| | |
|--|----|
| 11. Conclusiones y recomendaciones | 58 |
| Bibliografía | 59 |
| Anexos | 62 |
| Anexo “A” Oficio de autorización del Comité de Ética | 62 |
| Anexo “B” Operacionalización de variables | 63 |
| Anexo “C” Consentimiento informado | 67 |
| Anexo “D” Instrumento | 68 |

Glosario de términos

- **Fiebre:** Registro único de temperatura axilar $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38^{\circ}\text{C}$ con una separación, entre ambas determinaciones, de al menos una hora
- **Neutropenia:** Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 céls/mm³ o < 1.000 céls/mm³ cuando se predice una caída a una cifra < 500 céls/mm³ en las 24 ó 48 horas siguientes
- **Proteína C reactiva (PCR):** Se ha demostrado que su elevación se correlaciona con la presencia de infección bacteriana. Aumenta a partir de las 8 horas de comenzada la infección y alcanza su máximo entre las 24 y 48 horas del comienzo de la misma. Una cifra mayor a 90 mg/L es un predictor significativo de infección bacteriana invasora.
- **Procalcitonina y citoquinas:** Son marcadores sensibles para la predicción precoz de sepsis en niños con NF. Su elevación es precoz y permite la detección rápida de la infección sistémica.
- **Hemocultivos:** En todos los niños con NF se recomienda tomar una serie de al menos dos hemocultivos periféricos, de punciones diferentes, separados cada uno de ellos por 20 minutos, y una serie de hemocultivos a través de cada lumen del CVC, en aquellos pacientes que lo tienen. La cantidad de sangre a extraer deberá ser proporcional a la cantidad de medio de cultivo del frasco, siendo en general aceptable una dilución de 1/5 a 1/10. El volumen recomendado en niños es entre 2 y 5 ml; en adolescentes es de 10 ml, similar al recomendado en adultos.
- **Sepsis:** síndrome clínico caracterizado por alteraciones fisiológicas y bioquímicas desencadenadas por una infección y que generan una respuesta inmune inadecuada que acaba provocando alteraciones en la microcirculación y disfunción de órganos diana.

Relación de cuadros, gráficas e ilustraciones

| No. Cuadro, Grafica | Descripción | Pág. |
|----------------------------|---|-------------|
| Cuadro 1 | Etiologías probables según la condición de fondo del paciente | 27 |
| Cuadro 2 | Parámetros clínicos y de laboratorio asociados con sepsis grave, infección bacteriana invasora, mortalidad y estancia hospitalaria prolongada | 29 |
| Gráfica No.1 | Sexo de los pacientes 2018-2019 | 45 |
| Gráfica No.2 | Sexo de los pacientes 2019-2020 | 45 |
| Gráfica No.3 | Edad de los pacientes 2018-2019 | 46 |
| Gráfica No.4 | Edad de los pacientes 2019-2020 | 46 |
| Gráfica No.5 | Tipos de cáncer 2018-2019 | 47 |
| Gráfica No.6 | Tipos de cáncer 2019-2020 | 47 |
| Gráfica No.7 | Fases de tratamiento de LLA 2018-2019 | 48 |
| Gráfica No.8 | Fases de tratamiento de LLA 2019-2020 | 48 |
| Gráfica No.9 | Tiempo de administración de antibiótico 2018-2019 | 49 |
| Gráfica No.10 | Tiempo de administración de antibiótico 2019-2020 | 49 |
| Gráfica No.11 | Toma de hemocultivos en las primeras 24 horas 2018-2019 | 50 |
| Gráfica No.12 | Toma de hemocultivos en las primeras 24 horas 2019-2020 | 50 |
| Gráfica No.13 | Presencia de sepsis 2018-2019 | 51 |
| Gráfica No. 14 | Presencia de sepsis 2019-2020 | 51 |
| Gráfica No.15 | Intervención crítica 2018-2019 | 52 |
| Gráfica No.16 | Intervención crítica 2019-2020 | 52 |
| Gráfica No. 17 | Traslado a UTIP 2018-2019 | 53 |
| Gráfica No. 18 | Traslado a UTIP 2019-2020 | 53 |
| Gráfica No. 19 | Días de estancia hospitalaria 2018-2019 | 54 |
| Gráfica No. 20 | Días de estancia hospitalaria 2019-2020 | 54 |

| No. Cuadro, Grafica | Descripción | Pág. |
|---------------------|-------------------|------|
| Gráfica No. 21 | Muertes 2018-2019 | 55 |
| Gráfica No. 22 | Muertes 2019-2010 | 55 |

Abreviaturas

| Abreviaturas | Descripción |
|--------------|--|
| NF | Neutropenia febril |
| IDSA | Sociedad Americana de enfermedades infecciosas |
| UTIP | Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica |
| NCCN | Red Nacional Comprehensiva de Cáncer de los Estados Unidos |
| RAN | Recuento absoluto de neutrófilos |
| RAM | Recuento absoluto de monocitos |
| SARM | Staphylococcus aureus resistente a meticilina |
| CVC | Catéter venoso central |
| SNC | Estafilococos coagulasa negativos |
| PCR | Proteína C reactiva |
| VSG | Velocidad de sedimentación globular |
| TCPH | Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas |
| TAC | Tomografía axial computada |
| TTA | Tiempo hasta los antibióticos |
| IAAS | Infección asociada a la atención de la salud |
| IPI | Infección presente al ingreso |
| UTIP | Unidad de terapia intensiva pediátrica |

Resumen

Introducción: La neutropenia es uno de los factores predisponentes para el desarrollo de infecciones en el paciente oncológico. El tratamiento antimicrobiano inmediato se ha utilizado como estrategia para disminuir la morbimortalidad, ya que los pacientes que reciben tratamiento antimicrobiano en las primeras 48 horas tienen mejor pronóstico, situando la mortalidad en 2 a 3%, mientras que se ha reportado una mortalidad de hasta 50% en pacientes que no reciben antibiótico en dicho tiempo. **Objetivo:** Esta investigación tiene como objetivo determinar el impacto en la morbimortalidad del paciente oncológico febril previo y posterior a la implementación de la Hora Dorada en el área urgencias del Hospital DIF Hidalgo en el periodo comprendido de 2018 a 2020. **Material y Métodos:** Se realizó en el área de urgencias del Hospital Niño DIF Hidalgo. Es un estudio cuantitativo, descriptivo y retrospectivo. Se realizó búsqueda de expedientes que cumplieran con los criterios de inclusión y posteriormente se realizó recolección de datos. **Resultados** Se realizó análisis de expedientes de 224 pacientes, 100 de Junio de 2018 a Junio 2019 y 124 de Junio de 2019 a Junio de 2020, mismos periodos que abarcan previo y posterior al inicio de la Hora Dorada, con un predominio de edad de 10 a 14 años en 2018-2019 y de 0 a 4 años en 2019-2020; se observa un predominio de LLA así como la fase de inducción a la remisión en esta enfermedad. Posterior a la hora dorada, se observa un cambio radical en el tiempo de administración de antibiótico menor a 60 minutos en 91% de los pacientes, se realizó toma de hemocultivos en 100% de los pacientes, así mismo se observa disminución de necesidad intervenciones críticas en 10%, respecto al año previo en 22%, traslados a UTIP con 2% respecto al año previo en 4%, y muertes de 2% respecto a 4%. No se observaron cambios en los días de estancia hospitalaria, predominando en ambos periodos 8-14 días; en cuanto a los eventos de sepsis se encuentran con predominio en 2019-2020, sin embargo, se asocia a incremento de detección por hemocultivos. **Conclusiones** posterior al proceso de Hora Dorada se observa una disminución de la morbimortalidad, necesidad de intervenciones críticas, traslados a UTIP y muertes

Palabras clave: Paciente oncológico; Fiebre y neutropenia; Hora dorada.

Abstract

Introduction: Neutropenia is one of the predisposing factors for the development of infections in cancer patients. Immediate antimicrobial treatment has been used as a strategy to reduce morbidity and mortality, since patients who receive antimicrobial treatment in the first 48 hours have a better prognosis, with mortality ranging from 2% to 3%, while mortality of up to 50% has been reported in patients who do not receive antibiotics in that time. **Objective:** This research aims to determine the impact on the morbidity and mortality of the febrile cancer patient before and after the implementation of the Golden Hour in the emergency area of the DIF Hidalgo Hospital in the period from 2018 to 2020. **Material and Methods:** It was carried out in the emergency area of the Hospital Niño DIF Hidalgo. It is a quantitative, descriptive, and retrospective study. A search was made for files that met the inclusion criteria and data collection was subsequently carried out. **Results** An analysis of the files of 224 patients was carried out, 100 from June 2018 to June 2019 and 124 from June 2019 to June 2020, the same periods that cover before and after the start of the Golden Hour, with a predominance of age of 10 to 14 years in 2018-2019 and from 0 to 4 years in 2019-2020; a predominance of ALL is observed as well as the remission induction phase in this disease. After the golden hour, a radical change was observed in the antibiotic administration time of less than 60 minutes in 91% of the patients, blood cultures were taken in 100% of the patients, and a decrease in the need for critical interventions was observed. in 10%, compared to the previous year in 22%, transfers to PICU with 2% compared to the previous year in 4%, and deaths of 2% compared to 4%. No changes were observed in the days of hospital stay, prevailing in both periods 8-14 days; Regarding sepsis events, they are found predominantly in 2019-2020, however, it is associated with an increase in detection by blood cultures. **Conclusions** After the Golden Hour process, a decrease in morbidity and mortality, the need for critical interventions, transfers to the PICU and deaths are observed.

Keywords: Cancer patient; Fever and neutropenia; golden hour

1. Introducción

El cáncer es la segunda causa de muerte en niños mayores de 5 años en el mundo. La incidencia de cáncer infantil en América Latina es de 12 casos/100,000 niños menores de 15 años de edad. Una de las principales complicaciones asociadas al cáncer es el compromiso del sistema inmune, a causa de la enfermedad y por su tratamiento, lo que predispone a contraer complicaciones infecciosas con elevada morbimortalidad. La situación clínica más frecuente y relevante desde el punto de vista infectológico es la neutropenia febril (NF), cuya concurrencia impacta negativamente el pronóstico de la enfermedad oncológica de base, retrasando los protocolos de quimioterapia y aumentando la letalidad de los pacientes. Durante el tratamiento con quimioterapia, un niño con cáncer presenta en promedio de 6 a 8 episodios de NF, requiriendo en cada episodio hospitalización, tratamientos antibióticos, exámenes de laboratorio, imágenes y eventualmente ingreso a unidades de cuidados intensivos (1).

En México hay cerca de 5,000 a 6,000 casos nuevos de cáncer anualmente en niños de entre 0 a 18 años. El cáncer es la primera causa de muerte por enfermedad de niños de 1 a 15 años. La probabilidad de supervivencia reportada a 5 años en México es cercana al 50% y la muerte relacionada a tratamiento es de 12%, la cual es altamente influenciada por infecciones, otras toxicidades y abandono a tratamiento (2).

Infecciones y neutropenia

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés), define la neutropenia como el recuento de neutrófilos menor a 500/mm³ o menor a 1,000 cel./mm³ que se prevea que disminuirá en las próximas 48 horas a 500 cel./mm³ y fiebre, como una toma aislada de temperatura >38.3°C o >38°C al menos durante una hora. La neutropenia es uno de los factores predisponentes para el desarrollo de infecciones en el paciente, anexado a otros factores como la alteración de barreras mucocutáneas, exposición a patógenos intrahospitalarios, alteración de otros mecanismos de sistema inmune celular. Entre el 48 al 60% de los pacientes neutropénicos que inicia con un

síndrome febril tienen una infección y de ellos, hasta el 20% con una cuenta de neutrófilos menor de 500 presenta también bacteriemia (3).

Neutropenia febril en el paciente oncológico

Los pacientes oncológicos que reciben tratamiento con fármacos antineoplásicos o citotóxicos, experimentan neutropenia como consecuencia directa del mismo. Aproximadamente 1/3 de niños con cáncer y quimioterapia desarrollan fiebre durante un periodo neutropénico o tres episodios de neutropenia febril por año. Algunos factores que influyen para agravar el pronóstico son alteración de barreras mucocutáneas, tratamientos antibióticos previos, uso de catéteres vasculares, exposición a patógenos hospitalarios, alteración de otros mecanismos de sistema inmune celular o humoral (3). Durante estos episodios, la bacteriemia sigue siendo una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad por complicaciones graves (4).

La neutropenia ocasiona un cambio significativo de la respuesta inflamatoria y por lo tanto mayor dificultad para identificar infecciones. La etiología infecciosa se documenta sólo en el 20-30% de estos pacientes. El hemocultivo es el pilar diagnóstico de bacteriemia (4).

En cuanto a la etiología, en los últimos 40 años se ha producido una fluctuación en el espectro epidemiológico de los microorganismos aislados en el torrente sanguíneo obtenido de pacientes neutropénicos febriles. En las primeras etapas de desarrollo de quimioterapia citotóxica, en las décadas de 1960 y 1970 predominaron los patógenos gramnegativos, luego durante las décadas de 1980 y 1990 los microorganismos grampositivos se volvieron más comunes. Una encuesta de 49 hospitales entre 1995 y 2000 mostró que los organismos grampositivos representaban el 62 a 76% de total de las infecciones, en comparación con el 14 a 22% causado por los gramnegativos (5). Actualmente, los estafilococos coagulasa negativos son los aislados sanguíneos más comunes en la mayoría de los centros (6). Se cree que esta transición de organismos

se debe a mayor utilización de catéteres permanentes con un punto de entrada listo para flora cutánea (5).

Los patógenos bacterianos más comunes en pacientes neutropénicos son (6):

- Grampositivos: estafilococos coagulasa negativos, *Staphylococcus aureus*, incluidas las cepas resistentes a meticilina; *Enterococcus spp*, incluidas las cepas resistentes a vancomicina; *Streptococos del grupo viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.
- Gramnegativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Pseudomona aeruginosa*, *Citrobacter spp*, *Acinetobacter spp*, *Stenotrophomona maltophila*.

Las infecciones por hongos se presentan más comúnmente en pacientes con inmunosupresión profunda o prolongada, como en el caso de tratamiento con regímenes mielosupresores, dosis altas de esteroides, neutropenia prolongada y ciclos de antibióticos de amplio espectro, los patógenos más comunes son (*Cándida* y *Aspergillus*). Las infecciones fúngicas suelen ocurrir más tardíamente y se producen como una infección secundaria (7).

Es imprescindible identificar el riesgo del paciente oncológico para presentar infección bacteriana invasiva. Para categorizar el riesgo del paciente, Santolaya y colaboradores elaboraron una escala de riesgo (8):

Alto riesgo:

- Edad >12 años
- Tipo de cáncer: leucemia, enfermedad de base en inducción, recaída o segundo tumor
- Intervalo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre <7 días
- Predicción de duración de la neutropenia >7 días

- Fiebre $>39^{\circ}\text{C}$ axilar
- Signos clínicos de sepsis
- Compromiso respiratorio y/o intestinal
- Comorbilidad asociada
- Neutrófilos absolutos <100 células/mm³
- Monocitos absolutos <100 células/mm³
- Recuento de plaquetas $<50,000$ células/mm³
- Proteína C reactiva sérica >90 mg/dl
- Interleuquina-8 >300 pg./ml
- Presencia de bacteriemia

Bajo riesgo:

- Predicción de la duración de la neutropenia <7 días
- Ausencia de catéter venoso central
- Evidencia temprana de recuperación medular
- Enfermedad de base en remisión
- Ausencia de signos y/o síntomas de compromiso de SNC
- Temperatura $<39^{\circ}\text{C}$ a ingreso, ausencia de dolor abdominal
- Buen estado general

Atención de la neutropenia febril en el paciente oncológico

La evaluación inicial consiste en empezar con una historia clínica para recabar la información sobre estado del cáncer subyacente, el tiempo desde su última quimioterapia, la exposición a diversas fuentes de infecciones en el hogar, establecer si el paciente está recibiendo de forma profiláctica o empírica antibióticos, corticoides, agentes inmunosupresores, factores estimulantes de colonias, etc. Se recomienda también realizar un examen físico minucioso con atención en áreas que pueden ocultar infección, como cavidad oral, faringe, esófago, pulmón, región perineal incluyendo zona anal, piel, sitios de punción (8).

En todo paciente con neutropenia febril se recomienda solicitar antes de iniciar el manejo antibiótico, determinación de biometría hemática con diferencial de leucocitos y plaquetas, pruebas de función renal, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, reactantes de fase aguda como proteína C reactiva, examen general de orina y dos hemocultivos; en caso de tener catéter central, se realiza toma simultánea, una central y otra periférica; en caso contrario se toman dos muestras periféricas (9).

Todos los pacientes que cursan con neutropenia febril deben ser evaluados de forma diaria hasta que el conteo de neutrófilos sea mayor a 500 células/mm³ y se encuentren afebril; la eficacia del tratamiento dirigido deberá ser evaluado después de 72 horas en pacientes de alto riesgo y en 24 a 48 horas en pacientes de bajo riesgo (8).

El tratamiento antimicrobiano inmediato se ha utilizado como estrategia para disminuir la morbimortalidad, ya que los pacientes que reciben tratamiento antimicrobiano en las primeras 48 horas tienen mejor pronóstico, situando la mortalidad en 2 a 3%, mientras que se ha reportado una mortalidad de hasta 50% en pacientes que no reciben antibiótico en dicho tiempo, debido al crecimiento exponencial de los microorganismos y la presencia de fiebre (10). El esquema antimicrobiano inicial recomendado debe ser de amplio espectro y tener actividad contra *Pseudomonas*: cefalosporina de tercera o cuarta generación (Ceftazidima, Cefepime), antibióticos penicilínicos de amplio espectro (piperacilina-tazobactam) o carbapenémicos (meropenem, Imipenem-cilastatina) (12).

Para mejorar la calidad de la atención y disminuir el tiempo de la administración de antibióticos se crearon medidas en varios centros del mundo como (11):

- Educar al personal de emergencias y a los médicos para recabar datos importantes cuando se refiera a un paciente en quien se sospecha neutropenia febril
- Realizar talleres de educación a todo el personal de enfermería para el acceso a catéteres intravasculares permanentes, y con ello evitar retrasos en su acceso

- Coordinar con el personal de farmacia para el despacho inmediato de antibióticos en pacientes oncológicos y en algunos centros, disposición del fármaco cerrado en el área de urgencias.

En el pasado, la tasa de mortalidad relacionada con la neutropenia febril en pacientes pediátricos era superior al 90%, mientras que se ha informado que las tasas de mortalidad actuales se han reducido. En los países desarrollados, la tasa de mortalidad oscila entre 0,7 y 3,9% (12).

En un escenario ideal, todos los pacientes con neutropenia febril se deben evaluar rápidamente y recibir la primera dosis de antibiótico dentro de los primeros 60 minutos de la llegada al servicio de urgencias, con lo cual se disminuyen complicaciones infecciosas (choque séptico), días de estancia hospitalaria, reducción de costos y morbimortalidad del paciente oncológico.

La Hora Dorada, es un proceso de mejora basado en evidencia para reducir la morbimortalidad en el paciente oncológico, promueve la colaboración entre equipos de diferentes entornos, instituciones y organizaciones. La Colaborativa integró a 23 hospitales y cerca de 150 profesionales de la salud mexicanos, quienes trabajaron voluntariamente por 18 meses, entre mayo de 2019 y noviembre de 2020, para lograr una meta: aumentar en 50% el porcentaje de pacientes hemato-oncológicos pediátricos febriles (HOPf) que se presentan a urgencias y reciben la primera dosis de antibióticos en un tiempo igual o menor a 60 minutos; un estándar de calidad, “1er Colaborativa MAS – Hora Dorada: Minutos que Salvan Vidas” (2).

La meta surge de la necesidad de disminuir la tasa de morbimortalidad asociada al tratamiento de los niños con cáncer en México, el reconocimiento de brechas importantes en la adopción e implementación de estrategias de terapia de apoyo basadas en la evidencia y la afirmación colectiva de que los retrasos en la detección de

fiebre y la administración de antibióticos ocurren frecuentemente en las instituciones de salud en México por fallas en el sistema que son abordables y corregibles (2).

2. Planteamiento del problema

Las infecciones son de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedades oncológicas tratados con quimioterapia, sus eventos adversos se relacionan con una reducción de la calidad de vida, así como un aumento en los costos terapéuticos. Los factores de riesgo de presentar infecciones en el paciente oncológico son: tipo de patología, inmunocompromiso, estado nutricional, procedimientos invasivos (colocación de catéteres venosos, urinarios), intervenciones quirúrgicas, hospitalizaciones frecuentes y prolongadas y la posibilidad de sobreinfecciones con gérmenes hospitalarios multirresistentes (12).

La neutropenia febril presenta rápida evolución, por lo que se recomienda iniciar tratamiento de manera dirigida con antibióticos de amplio espectro durante los primeros 60 minutos del ingreso hospitalario. El retraso para la administración de antimicrobianos se relaciona con peor pronóstico (10).

La hora dorada es una estrategia de mejora de la calidad que consiste en reducir el tiempo transcurrido desde la evaluación inicial hasta la administración de antibióticos en pacientes febriles de oncología a ≤ 60 minutos en el departamento de urgencias. En el Hospital Niño DIF Hidalgo fue implementada en junio de 2019, sin embargo, no existe información estadísticamente significativa que sustente su implementación, por lo que surge la pregunta de investigación:

2.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto de la implementación de la hora dorada en la morbilidad y mortalidad de los pacientes oncológicos con neutropenia febril del Hospital Niño DIF Hidalgo durante el periodo comprendido de junio de 2018 a junio de 2020?

3. Justificación

La neutropenia es el factor de riesgo más frecuente que predispone a infección en el paciente oncológico; entre el 48 al 60% de los pacientes neutropénicos que inician con un síndrome febril sufren infección y hasta en un 20% pueden padecer bacteriemia. Es esencial su manejo antibiótico temprano, ya que puede disminuir la morbimortalidad del paciente oncológico, así como los días de hospitalización y mejorar el pronóstico.

En el Hospital del Niño DIF Hidalgo, se implementó el protocolo de Hora Dorada en junio de 2019, como estrategia de mejora de calidad. Sin embargo, no se cuenta con una investigación estadística sobre el impacto real en la morbimortalidad en el paciente oncológico con neutropenia febril.

Este protocolo pretende dar a conocer un panorama estadístico comparativo de la morbimortalidad previo y posterior a la implementación de la hora dorada, determinar la disminución de las complicaciones, días de estancia intrahospitalaria y mortalidad con la aplicación de antibiótico de manera temprana. Asimismo, este protocolo permitirá determinar el éxito de su aplicación o si es necesario hacer modificaciones.

4. Objetivos de la investigación

4.1 Objetivo general

Evaluar el impacto en la morbilidad y mortalidad del paciente oncológico febril previo y posterior a la implementación de la hora dorada en el área de urgencias del Hospital Niño DIF Hidalgo en el período comprendido del 2018 al 2020.

4.2 Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas
2. Obtener la frecuencia y tipo de infecciones
3. Evaluar el efecto sobre los días de estancia hospitalaria y la frecuencia de sepsis, pacientes referidos a UTIP, intervenciones críticas y toma de hemocultivos
4. Comparar la mortalidad anual

5. Hipótesis

H1.

La implementación de la hora dorada disminuye la morbimortalidad del paciente oncológico en el área de urgencias

H0.

La implementación de la hora horada no disminuye la morbimortalidad del paciente oncológico en el área de urgencias

6. Marco teórico

La Red Nacional Comprehensiva de Cáncer de los Estados Unidos (NCCN) define la neutropenia como cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) <500 neutrófilos/mm³ o $<1,000$ neutrófilos/mm³ y una predicción de que disminuirán a <500 neutrófilos/mm³ en las siguientes 48 horas. La neutropenia puede progresar a NF cuando la temperatura es $>38.3^{\circ}\text{C}$ tomada de manera oral o una temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ que dure por un periodo de al menos 1 hora (12).

De acuerdo a la intensidad, la neutropenia febril se puede clasificar (10):

- Leve: 1,000 a 1,500 neutrófilos absolutos
- Moderada: 500 a 1,000 neutrófilos absolutos
- Grave: <500 neutrófilos absolutos
- Profunda: <100 neutrófilos absolutos

La neutropenia febril (NF) es una complicación muy frecuente en pacientes que se encuentra en tratamiento con quimioterapia, tanto en tumores sólidos como hematológicos, éstos últimos presentan frecuencia de hasta 80% en neutropenia febril con una tasa de mortalidad de hasta 11%. Las complicaciones infecciosas son todavía causa importante de morbimortalidad en pacientes con enfermedades hematooncológicas tratados con quimioterapia, especialmente en esquemas intensivos, estos eventos propician una reducción importante de la calidad de vida, así como aumento significativo de costos del tratamiento (12).

La fiebre en el contexto de neutropenia secundaria a mielosupresión es una complicación que puede amenazar la vida y requiere atención inmediata, la importancia radica en que este grupo de pacientes tiene alto riesgo de desarrollar enfermedades bacterianas invasoras, así como el riesgo de morbilidad y mortalidad se correlaciona directamente con la intensidad y duración de la neutropenia. La mortalidad asociada a

neutropenia febril en pediatría se sitúa en 2-3% si los pacientes reciben tratamiento antimicrobiano, mientras que se ha reportado mortalidad de hasta 50% en pacientes que no recibieron antibioterapia durante las primeras 48 horas. Algunos factores que influyen sobre la mortalidad son el tipo de malignidad, el tipo de infección y el microorganismo causal, por otro lado el retraso en la administración de antimicrobianos se ha relacionado con peor pronóstico (10).

La etiología infecciosa documentada se encuentra en sólo el 20 a 30% de los pacientes neutropénicos febriles. El hemocultivo sigue siendo el pilar de diagnóstico de bacteriemia. Las tasas de aislamiento utilizando la técnica convencional varían entre el 25 al 80% según la situación clínica (13).

Organismos causales

LA FN puede ser causada por cualquier patógeno adquirido en la comunidad, también se deben considerar infecciones oportunistas. Las bacterias son el agente más común, también son comunes en los niños las infecciones virales, en la FN prolongada se deben recordar infecciones por hongos y es importante recordar posibilidad de causa no infecciosas de fiebre en pacientes que no mejoran con antimicrobianos (14).

Bacterias

Los cocos gram positivos son el patógeno más común que se encuentra en FN, especialmente los comensales cutáneos secundarios al mayor uso de catéteres centrales y antibióticos profilácticos, el uso cada vez mayor de profilaxis con fluoroquinolonas se ha asociado con tasas crecientes de resistencia selectiva debido a la presión intestinal selectiva. Los microorganismos gramnegativos son menos frecuentes, sin embargo pueden conducir a un curso clínico más fulminante debido a las endotoxinas y otros factores de virulencia. Las infecciones polimicrobianas están cada vez más documentadas (14).

Virus

Se observan los mismos patógenos virales adquiridos en la comunidad que son comunes en pacientes pediátricos. Comúnmente incluyen Influenza, virus sincitial respiratorio, rinovirus, adenovirus y coronavirus. Éstos patógenos pueden progresar a infecciones de vías respiratorias inferiores más rápidamente que en inmunocompetentes, su duración y gravedad suelen ser directamente proporcionales a la duración de neutropenia (14).

Hongos

Más comunes en pacientes con neutropenia profunda y prolongada, en aquellos pacientes con regímenes mielosupresores, dosis altas de esteroides, neutropenia prolongada y ciclos prolongados de antibióticos de amplio espectro; los más comunes son *Candida* y *Aspergillus*. *Candida* puede traslocarse a través de la pared intestinal dañada en la mucositis, siendo *Candida albicans* la más común. *Candida glabrata* y *Candida tropicalis* son más comunes en pacientes que han recibido profilaxis con azoles. Con la profilaxis antimicótica que se usa ampliamente las infecciones por moho (más frecuentes *Aspergillus spp* y *Fusarium*) son cada vez más comunes. Las esporas de *Aspergillus* a menudo inhalan del medio ambiente y maduran en el trato respiratorio e inferior, el SNC, los huesos y la piel pueden verse particularmente afectados (14).

Infecciones endémicas

Personas de áreas con enfermedades infecciosas bacterianas endémicas como la tuberculosis e infecciones fúngicas como *Histoplasma*, *Blasmtomyces* y *Coccidioides* son propensos a una nueva infección o reactivación de una infección latente cuando reciben quimioterapia (14).

Infecciones posteriores a TCMH

Los niños y jóvenes que se han sometido, corren riesgo de contraer todo tipo de infecciones, especialmente una infección por hongos, dada la naturaleza prolongada de su neutropenia. También tienen riesgo de reactivación de determinadas infecciones

latente en serotipos como el virus de varicela zoster (VZV), virus de herpes simple (HSV), virus Espstein Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV) (14).

Cuadro No.1: Etiologías probables según la condición de fondo del paciente

| | |
|--|---|
| Paciente oncológico con septicemia | <p>Cocos gram positivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Staphylococcus aureus</i> (incluyendo SARM) ○ <i>Staphylococcus epidermidis</i> <p>Bacilos gramnegativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Escherichia coli</i> ○ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ○ <i>Klebsiella spp</i> ○ <i>Enterobacter spp</i> |
| Catéter venoso central | <p><i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> <i>Streptococo grupo viridans</i> <i>Staphylococcus aureus</i></p> |
| Lesiones en piel | <i>Staphylococcus aureus</i> |
| Lesiones en mucosas (úlceras, aftas) | <p><i>Streptococo grupo viridans</i> Anaerobios estrictos</p> |
| Antecedente de tratamiento prolongado con antimicrobianos de amplio espectro y corticoesteroides | <p><i>Cándida albicans</i> <i>Cándida tropicalis</i></p> |
| Dolor pleurítico, hemoptisis, efusión pleural o infiltrado pulmonar localizado | <i>Aspergillus spp</i> |
| Pacientes con inmunosupresión celular, linfomas y leucemias | <p>Considerar virus respiratorios:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Adenovirus ○ Virus respiratorio sincitial ○ Parainfluenza ○ Metaneumovirus |

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Influenza ○ Herpesvirus ○ Herpes simple ○ Varicela-zóster ○ Citomegalovirus ○ Epstein-Barr |
|--|---|

Fuente: Rivera-Salgado D; Valverde-Muñoz K; Ávila-Agüero M. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. Revista Chilena de Infectología. 2018; 35 (1): 62-71.

Durante la década de los 80's se reporta un predominio de infecciones causadas por bacilos gramnegativos (p. ej.: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*). Posteriormente se observó un descenso en su frecuencia y un aumento relativo de cocos gram positivos, las que actualmente tienen una frecuencia entre 45 a 70% (p. ej: *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus grupo viridans*). Asimismo, se pudo observar un incremento de las infecciones polimicrobianas, especialmente bacteriemias (8).

Categorización de riesgo del paciente (15):

Los principales factores de riesgo que se deben considerar al ingreso del paciente con diagnóstico de neutropenia febril y que indican mal pronóstico son los siguientes:

Ingreso

- Presentación aguda de neutropenia
- Duración de neutropenia
- Bacteriemia
- Mal estado general
- Menor de 1 año
- Leucemia o linfoma
- Celulitis en cara, alrededor del catéter o perineal
- Gingivitis necrosante

- Mucositis grave
- Enteritis
- Dificultad respiratoria grave
- Enfermedad de base no controlada
- Compromiso de médula ósea por enfermedad de base
- Expectativa de tener neutropenia mayor de 7 días
- Presencia de signos de enfermedad concomitante (falla renal, insuficiencia hepática, falla cardíaca, sangrados de difícil control, etc)
- Proteína C reactiva (PCR) >90 mg/dl
- Plaquetas <50,000/mm³
- RAN o RAM <100/mm³
- Quimioterapia reciente (últimos 7 días)

A las 48 horas

- Hemocultivo positivo
- Estado febril
- Foco clínico sin control
- Signos de enfermedad asociada

Cuadro No. 2: Parámetros clínicos y de laboratorio asociados con sepsis grave, infección bacteriana invasora, mortalidad y estancia hospitalaria prolongada (10):

| Estudio | Parámetro | Asociación |
|----------------|--|---|
| Santolaya 2001 | -Proteína C reactiva >90 mg/L -Hipotensión arterial -Recaída de leucemia -Plaquetas <50,000/mcl -<7 días desde la última quimioterapia | Aumento de riesgo de enfermedad bacteriana invasora |

| | | |
|----------------|--|---|
| Santolaya 2008 | <ul style="list-style-type: none"> -Edad >12 años -PCR >90 mg/L -Interleuquina-8 >300 mcg/mL | Aumento de riesgo de sepsis grave no aparente clínicamente durante las primeras 24 horas de hospitalización |
| Basu 2005 | <ul style="list-style-type: none"> -Raza no blanca -Edad <1 año o >12 años -Leucemia mielocítica -Más de una neoplasia -Presencia de bacteriemia o septicemia -Complicaciones asociadas -Hipotensión arterial | Aumento de riesgo de mortalidad y estancia hospitalaria más de 5 días |

Fuente: Rivera-Salgado D; Valverde-Muñoz K; Ávila-Agüero M. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. Revista Chilena de Infectología. 2018; 35 (1): 62-71.

Otros puntos a considerar para clasificar a un pacientes como de alto riesgo son (10):

- Neutropenia profunda (RAN <10⁹ células/mm³(prevista por más de 7 días
- Evidencia de insuficiencia hepática (con alteraciones de aminotransferasas >5 valores normales)
- Insuficiencia renal (definida como una depuración de creatinina <30 ml/min)
- Existencia de alguna comorbilidad que incluye, pero no se limita a:
 - Inestabilidad hemodinámica
 - Mucositis oral o gastrointestinal que interfiere con la deglución
 - Causa síntomas gastrointestinales, como diarrea severa, incluidos dolor, náuseas y vómitos
 - Alteraciones neurológicas o cambios en el estado mental
 - Infección de catéter intravascular, especialmente del túnel

- Aparición de nuevo infiltrado pulmonar o hipoxemia o enfermedad pulmonar crónica subyacente

Factores relacionados con bajo riesgo de infección bacteriana invasora en niños con neutropenia febril (10):

- Neutropenia con duración esperada de <7 días
- Ausencia de catéter venoso central
- Evidencia temprana de recuperación medular (>100 monocitos/mcl)
- Ausencia de datos de compromiso de sistema nervioso central
- Temperatura <39°C al ingreso
- Ausencia de dolor abdominal
- Buen estado general al ingreso

Diagnóstico

Historia clínica.

El diagnóstico se realiza por motivos clínicos y de laboratorio, los antecedentes de importancia adicionales incluyen (14):

- Tipo y duración de quimioterapia reciente. Cualquier paciente que haya recibido quimioterapia en las 6 semanas previas tiene riesgo de FN.
- Síntomas que sugieran una posible fuente de infección, por ejemplo, tos, coriza, cefalea, síntomas urinarios
- Interrogar si alguien más en la familia está enfermo, contactos infecciosos conocidos
- Comorbilidades subyacentes
- Medicamentos actuales incluidos los profilácticos e inmunosupresores
- Documentar presencia de catéter venoso central, catéter puerto, que pueden ser una fuente de infección

- Verificar historial de vacunación
- Revisar si hay diagnósticos previos confirmados microbiológicamente y los patrones de resistencia observados si se dispone de resultados de cultivo

Examen

El examen físico completo es crucial en todos los pacientes, se debe realizar al menos una vez al día mientras el paciente no se encuentre bien. A menudo no se encuentra foco de infección por la falta de neutrófilos, afecta la capacidad del sistema inmunológico para producir pus, eritema y dolor localizado. Por lo que la revisión periódica repetida es esencial y los signos sutiles no deben pasarse por alto ni descartarse como irrelevantes. El examen debe incluir, pero no limitarse a (14):

- Signos vitales (temperatura, frecuencia respiratoria, presión arterial, frecuencia cardíaca), evaluación de inestabilidad hemodinámica
- Temperatura oral o timpánica, no medir temperatura rectal para no comprometer la integridad de la mucosa rectal, puede inducir a una bacteriemia por gramnegativos incluso con un traumatismo leve
- Signos cutáneos de celulitis, absceso o deterioro inminente de la integridad de la piel, incluso alrededor del CVC (si está presente), el perineo y los pliegues cutáneos labiales
- Examen de la boca, en búsqueda de mucositis o gingivitis. Examinar los oídos, la nariz y la garganta en busca de signos de infección de tracto respiratorio superior, otitis media y sinusitis
- Un examen respiratorio cuidadoso, puede encontrarse con frecuencia respiratoria elevada como signo sutil de infección
- Auscultación cardíaca, en búsqueda de nuevos soplos o alteraciones
- Examen abdominal, que incluya búsqueda de fisura anal, buscar hepatoesplenomegalia

Paraclínicos

Los análisis de sangre deben incluir bioquímica hemática completa, pruebas de función renal, funcionamiento hepático, reactantes de fase aguda, como PCR, VSG, procalcitonina, considerar gasometría venosa para lactato venoso, si el paciente no se encuentra bien, para evaluar la sepsis. Los hemocultivos deben tomarse de cada luz disponible de un CVC, el muestreo repetido de hemocultivos puede ser útil, especialmente en el caso del crecimiento de un comensal cutáneo como los estafilococos coagulasa negativos (SCN) ya que es probable que el crecimiento repetido de los mismos microorganismos refleje un verdadero patógeno en lugar de contaminación (14).

En comparación con la PCR, la procalcitonina tiene la ventaja de que alcanza su valor máximo a las 6 horas de estímulo infeccioso y es un marcador muy específico, aunque poco sensible, capaz de diferenciar entre infección viral y bacteriana (10).

Las imágenes empíricas para pacientes asintomáticos generalmente no están indicadas, sin embargo se pueden considerar las siguientes modalidades:

- Radiografía de tórax, si hay signos o síntomas respiratorios, o se considera si el foco de infección no está claro, puede no mostrar cambios si el paciente está profundamente neutropénico y debe interpretarse con precaución. Si no se observan cambios patológicos en la radiografía a pesar de los síntomas respiratorios, se debe considerar la realización de una TAC de tórax.
- Se puede considerar la ecografía abdominal a las 72 horas de fiebre, para valorar si existe afectación fúngica del riñón y/o hígado (14).

Otras pruebas (14):

- Realizar una tira reactiva de orina, urocultivo en todos los niños menores de 5 años. A los niños mayores se les debe tomar una muestra de orina si la historia revela síntomas de localización o anomalías subyacentes al tracto urinario.
- Enviar frotis de las mucosas que se encuentren inflamados o con secreción, especialmente secreción purulenta, para cultivo.
- Los nuevos diagnósticos incluida la reacción en cadena de polimerasa en sangre, secreciones respiratorias u otros fluidos corporales, pueden permitir un diagnóstico más rápido y una terapia antimicrobiana más dirigida que puede ser de menor duración. En caso de diarrea debe motivar la consideración de una colitis neutropénica, posibilidad de una infección por *Clostridium difficile* (especialmente en pacientes con TCPH) y una infección por gramnegativos.
- El diagnóstico por hongos, se debe considerar en un paciente que presenta fiebre aún tras 72 horas de manejo antimicrobiano, su diagnóstico puede ser muy difícil y las modalidades de investigación podrían incluir ecografía abdominal, TAC de tórax, senos paranasales, broncoscopia y lavado alveolar para identificar hifas o biopsia de lesiones sospechosas.

Tratamiento

Trabajos recientes han abordado modificaciones simples en la práctica que tienen el potencial de mejorar resultados generales (16).

La evaluación rápida y el inicio de antibióticos empíricos son esenciales para prevenir las complicaciones de la bacteriemia. Esto se basa en el tiempo de replicación de las bacterias comunes, ya que la mayoría tiene un tiempo de generación de 30 a 90 minutos en estudios con animales e in vitro. En un estudio retrospectivo en América del Norte, el 29.9% de los niños con tiempo hasta los antibióticos (TTA) mayor de 60 minutos fueron

admitidos en la UTIP en comparación con el 12.6% en la cohorte de TTA menor de 60 minutos. El estudio también mostró una tendencia no significativa hacia una mayor mortalidad en los niños que recibieron antibióticos después de 60 minutos. También mostró una tendencia no significativa hacia una mayor mortalidad en los niños que recibieron antibióticos después de los 60 minutos (17).

Todos los pacientes con episodios categorizados como de alto riesgo deben hospitalizarse y recibir antimicrobianos por vía intravenosa. Varios estudios comparativos han ensayado diferentes estrategias de tratamiento con eficacia semejante: monoterapia, terapia combinada con aminoglucósidos y cualquiera de los anteriores con o sin terapia anti cocos grampositivos (8).

Los antibióticos deben iniciarse lo antes posible, dado que los datos existentes respaldan la mejora de los resultados con una terapia rápida, además no deben retrasarse debido a un retraso en la adquisición de cultivos o tomas de muestra (5).

Existe una discusión sobre qué tratamiento antibiótico empírico es apropiado, cuándo y cómo se debe modificar la terapia antibiótica empírica inicial y cuándo suspender el tratamiento antibiótico empírico. Las guías actualizadas recomiendan el inicio de monoterapia antibiótica empírica con un B-lactámico antipseudomonas, una cefalosporina de cuarta generación o un carbapenémico para la neutropenia febril de alto riesgo. La adición de un segundo antibiótico como glucopéptido debe reservarse en circunstancias especiales (18).

Se recomienda el uso de Vancomicina en (8):

- Los pacientes con sospecha clínica de infección asociada a CVC

- Infección de piel y tejidos blandos en regiones geográficas donde exista una tasa de *S. aureus* resistente a meticilina de la comunidad mayor a 15%
- Infección osteoarticular
- Infección en los tres últimos meses por *S. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación
- Evidencia de sepsis y bacteriemia por cocos grampositivos, previo a conocer la identificación final y la susceptibilidad de la cepa.

Tratamiento combinado (B-lactámico más aminoglucósido) sin terapia anti cocos grampositivos: En todo paciente con un episodio de alto riesgo se recomienda considerar en el tratamiento antimicrobiano empírico cobertura frente a *P. aeruginosa*. La combinación de B lactámico de amplio espectro (Ceftazidima, Cefepime, Meropenem, Imipenem y Piperacilina-Tazobactam) con un aminoglucósido (Amikacina o Tobramicina) han sido regimenes recomendados, con la ventaja de ampliar espectro antibacteriano, posee un rápido efecto bactericida y reducir la emergencia de cepas resistentes a antimicrobianos durante el tratamiento. Existen condiciones donde la terapia combinada es recomendada: sospecha de infección asociada a catéter, evidencia de sepsis e infección conocida por *P. aeruginosa* (8).

7. Marco referencial

La neutropenia febril es una complicación frecuente en aquellos niños que reciben tratamientos con quimioterapia. Hasta un tercio de los episodios de neutropenia posquimioterapia cursan con fiebre. Esto supone 0.76 episodios de fiebre por cada 30 días de neutropenia. Diversos estudios señalan que la infección es grave hasta en 25% de los episodios, con una mortalidad global situada en torno al 3%. La evidencia indica que un tratamiento antimicrobiano adecuado y precoz disminuye la mortalidad por infección bacteriana. Por otro lado el retraso de la administración de antimicrobianos se correlaciona con peor pronóstico. En cuanto a la estancia hospitalaria se establece una media de 5 a 19.7 días por episodio, la cual no es directamente modificada por el TTA, sin embargo si influyen otros factores como hemoglobina, plaquetas, linfocitos, PCT y neutrófilos al ingreso (19).

Las infecciones son una de las principales causas de mortalidad en pacientes con neoplasias malignas, especialmente en aquellos con neutropenia La neutropenia no solo afecta la capacidad del paciente para resistir y responder a la infección, sino que también altera la presentación de la infección con signos sutiles o no localizados. A menudo la fiebre es la primera y ocasionalmente la única indicación de infección en pacientes con neutropenia. Las pautas recomiendan los antibióticos empíricos tempranos en el contexto que se ha sugerido que la TTA mejora la duración de estancia hospitalaria, mortalidad. Se ha demostrado que es importante el tiempo de administración de antibióticos sin embargo, los retrasos moderados no afectaron resultados (20).

En un estudio transversal prospectivo realizado en 2013, se demostró que posterior a la implementación de la Hora Dorada se consiguió una disminución significativa de TTA, se demostró una menor tasa de ingresos a la UTIP, sin embargo inicialmente no hubo impacto en la duración de la estancia hospitalaria o la mortalidad (21).

En otro estudio realizado en 2015 se encontró que la administración de antibiótico antes de 60 minutos disminuyó la necesidad de consulta o ingreso a UTIP en un 20%, la mortalidad se observó de 3.9% si TTA es mayor a 60 minutos y de 0.7% si TTA es menor de 60 minutos (22).

Se realizó un estudio con el objetivo de determinar el tiempo de administración de antibióticos en pacientes adultos con cáncer con neutropenia febril y evaluar la relación entre el tiempo de administración de antibiótico y la duración de estancia hospitalaria, monitorización en UCI y la mortalidad hospitalaria. Se encontró relación entre el retraso en la administración de antibióticos, y una estancia hospitalaria más prolongada, un retraso en una hora en la administración de antibiótico, resulto en un aumento de aproximadamente 8 horas en la duración de estancia hospitalaria, por otro lado no se identificó una asociación significativa entre el ingreso a la UCI o la mortalidad hospitalaria (23).

8. Metodología de la investigación

8.1 Diseño de investigación

Estudio cuantitativo, descriptivo y retrospectivo, en la comparación del impacto en la morbimortalidad de los pacientes oncológicos con neutropenia febril del Hospital Niño DIF Hidalgo previo y posterior a la aplicación de la Hora Dorada.

8.2 Población

Se obtuvo una población de paciente con diagnóstico oncológico diagnosticados con neutropenia febril en el periodo de junio de 2018 a junio de 2020 en el Hospital del Niño DIF Hidalgo.

8.3 Muestreo

No se aplicó una muestra, se realizó revisión de expedientes de acuerdo a los criterios de selección sobre pacientes que ingresaron al Hospital del Niño DIF Hidalgo con diagnóstico oncológico, edad de 0 a 17 años 11 meses que reciben atención médica en esta unidad por diagnóstico oncológico, en el periodo comprendido del 1 de Junio de 2018 al 30 de Junio de 2020.

8.4 Límites de tiempo y espacio

Pacientes que ingresen al servicio de urgencias con diagnóstico de neutropenia febril del periodo comprendido entre 1 de junio de 2018 al 30 de junio de 2020

8.5 Criterios de selección

Todos los expedientes electrónicos de pacientes que ingresen al servicio de urgencias del Hospital Niño DIF Hidalgo, que cuenten con diagnóstico oncológico, que ingresen con neutropenia febril del periodo de 1 de Junio de 2018 a 30 de Junio de 2020.

a. Criterios de inclusión

- Paciente oncológico en tratamiento de 0 a 17 años 11m de edad que recibe atención médica en el Hospital Niño DIF Hidalgo.
- Ingreso al servicio de urgencias con fiebre $>38^{\circ}$ C, que desarrolle fiebre en menos de 1 hora de su llegada o el familiar haya corroborado la fiebre en su domicilio
- Con neutropenia corroborada con biometría hemática de <500 células/mm³ o $<1,000$ células/mm³ que se prevea disminuirá a menos de 500 células/mm³
- Que haya presentado neutropenia febril en el periodo de 1 de junio de 2018 al 30 de junio de 2020

b. Criterios de exclusión

- Paciente oncológico en cuidados paliativos
- Paciente oncológico febril en estado de choque séptico a su ingreso a urgencias
- Paciente oncológico febril sin neutropenia determinada por biometría hemática

c. Criterios de eliminación

- Paciente oncológico febril que no cuente con la información necesaria de su seguimiento en el Hospital

8.6 Instrumentos de evaluación

Se realizó revisión de expedientes clínicos que se registran en el sistema del Hospital del Niño DIF “Histoclin”.

8.7 Recolección de datos

Los datos fueron obtenidos de la revisión de expediente electrónico del “Histoclin” para seleccionar a aquellos que cumplan con los criterios de inclusión.

1. Se realizó un algoritmo de atención para los pacientes oncológicos que ingresan al servicio de urgencias con fiebre y neutropenia
2. Se informó a todos los médicos (adscritos y residentes) sobre el algoritmo y su implementación a partir de junio de 2019
3. Se realizó una búsqueda en los estados de salud de los años 2018 a 2020 para encontrar a los pacientes oncológicos que ingresaron al área de oncología y unidad de terapia intensiva pediátrica con diagnóstico de fiebre y neutropenia
4. Una vez encontrados a los pacientes, se realizará una recolección de número de expedientes de estos
5. Con el número de expediente se buscará la nota de ingreso al servicio de urgencias para determinar si cuenta con los criterios de selección de nuestro estudio
6. Al contar con los criterios de ingreso, se realizará recolección de los datos pertinentes para el estudio
7. Con la información obtenida se realizará un análisis descriptivo de la edad, los diagnósticos de base, la fase de tratamiento oncológico, tiempo de administración de antibiótico desde su registro a urgencias, presencia de sepsis, morbilidad y mortalidad en el año previo y posterior al inicio de la Hora Dorada en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, con el objetivo de valorar su impacto.

8.8 Procedimiento de recolección de datos

Se realizará un análisis descriptivo sobre el impacto de la Hora Dorada en la morbimortalidad de pacientes oncológicos del Hospital Niño DIF Hidalgo.

Se realizó una base de datos en el software Microsoft Excel para su análisis estadístico descriptivo.

8.9 Consideraciones éticas y legales

Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud

Artículo 17.- 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. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 MI, en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas

y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento.

III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre mayor al 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

Artículo 65.- Para los efectos de este Reglamento, se entiende por investigación farmacológica a las actividades científicas tendientes al estudio de medicamentos y productos biológicos para uso en humanos, respecto de los cuales no se tenga experiencia previa en el país, que no hayan sido registrados por la Secretaría y, por lo tanto, no sean distribuidos en forma comercial, así como los medicamentos registrados y aparobados (sic DOF 06-01-1987) para su venta, cuando se investigue su uso con modalidades, indicaciones, dosis o vías de administración diferentes de las establecidas, incluyendo su empleo en combinaciones.

De acuerdo al artículo 65 del Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, nuestro protocolo no entra como una investigación farmacológica debido a que utilizaremos medicamentos ya aprobados por la Secretaria de Salud, debido a lo expresado en el artículo 17 de dicha ley, la clasificaríamos como una investigación con riesgo mínimo, al utilizar un algoritmo de tratamiento basado en medicamentos, vía, dosis y duración de infusión ya establecidas tanto en guías internacionales como nacionales.

Los datos personales obtenidos serán considerados como reservados, resguardados y confidenciales, en los términos de las leyes aplicables, por lo que no serán divulgados y

se utilizarán única y exclusivamente para llevar a cabo y cumplir con las actividades expresamente conferidas por la Universidad.

Se analizarán eventos de fiebre y neutropenia, no pacientes en específico.

9. Resultados

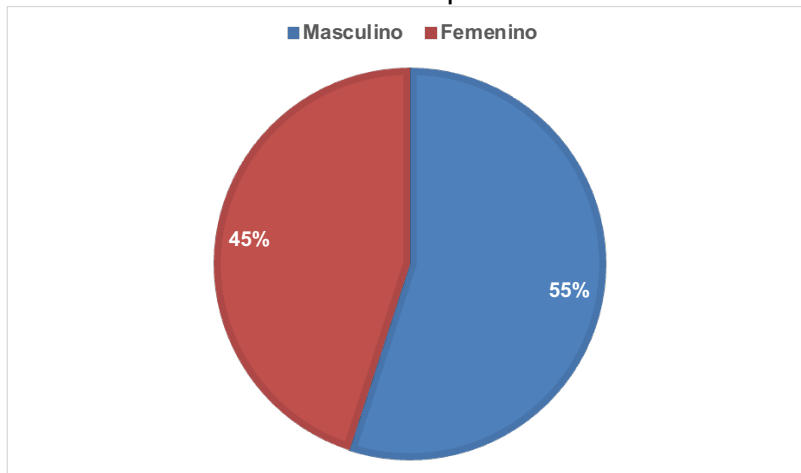
En este apartado se realiza el análisis de los datos captados en el sistema del Histoclin de 224 expedientes validos en el periodo del 2018 al 2020.

9.1 Datos sociodemográficos

Se muestran los datos de los pacientes registrados en el Sistema de Histoclin y en dos tiempos, uno del año 2018 al 2019, donde no se realizaba el proceso de la Hora Dorada, y dos el año 2019 al 2020 donde ya se aplicaba el proceso de la Hora Dorada y se pueden ver las diferencias.

Como primer punto se identifica el sexo de los participantes en los dos tiempos.

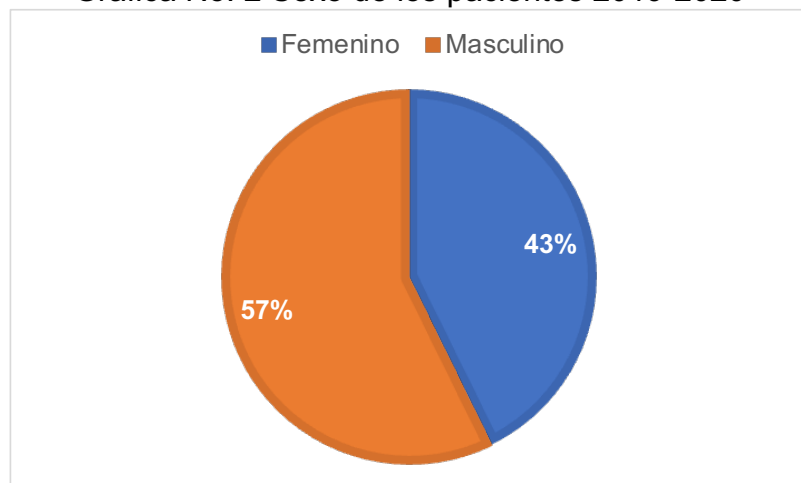
Gráfica No. 1 Sexo de los pacientes 2018-2019



Fuente: N=100 Histoclin 2018-2019 Hospital del Niño DIF Hidalgo

En el periodo de 2018 a 2019 podemos observar predominio de pacientes masculinos, de un total de 100 pacientes, 55 pacientes son masculinos y 45 pacientes son femeninos.

Gráfica No. 2 Sexo de los pacientes 2019-2020

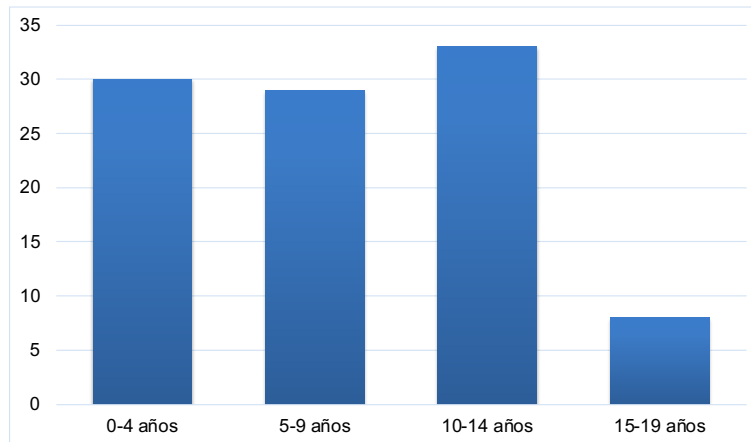


Fuente: N=124 Histoclin 2019-2020 Hospital del Niño DIF Hidalgo

De la misma manera en el periodo de 2019 a 2020 predominó el sexo masculino, de un total de 124 pacientes, 71 son masculinos y 53 son femeninos.

En el Hospital del Niño DIF Hidalgo se atendieron 224 pacientes oncológicos de 2018 a 2020 que cursaron con fiebre y neutropenia, un total 126 masculinos y 98 femeninos.

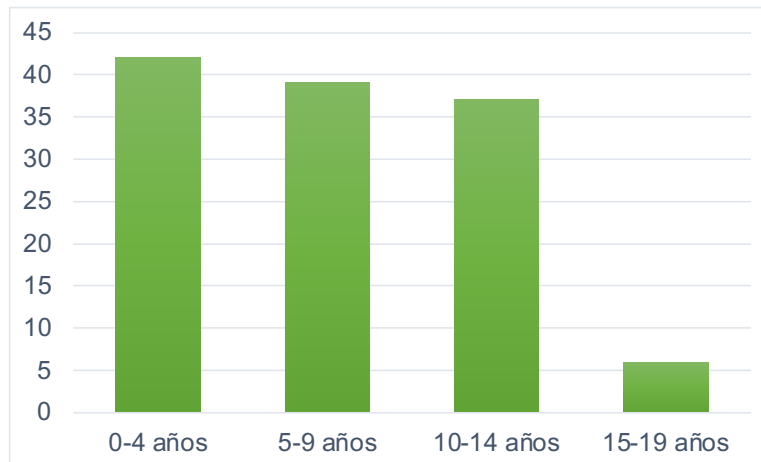
Gráfica No. 3 Edad de los pacientes 2018-2019



Fuente: N=100 Histoclin 2018-2019 Hospital del Niño DIF Hidalgo

En el periodo de 2018 a 2019 se encuentra un predominio de pacientes de 10 a 14 años con un total de 33 pacientes de 100 (33%), seguidos de 0 a 4 años (30%) y posteriormente 5 a 9 años (8%) y finalmente de 15 a 19 años (8%).

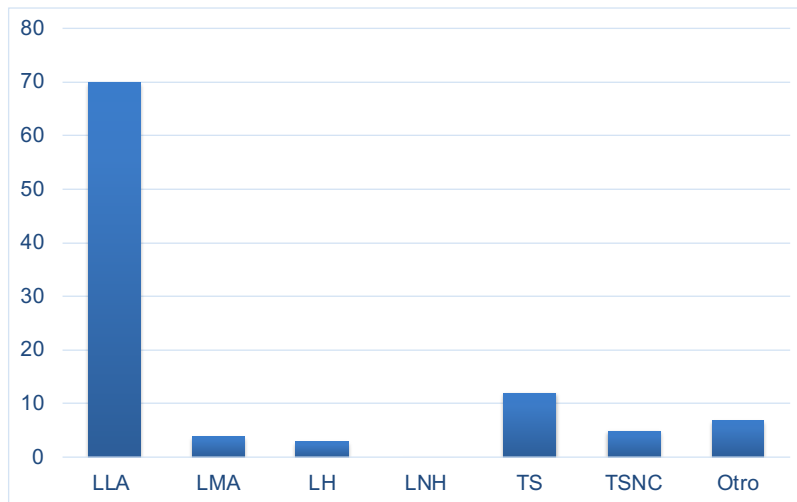
Gráfica No. 4 Edad de los pacientes 2019-2020



Fuente: N=124 Histoclin 2019-2020 Hospital del Niño DIF Hidalgo

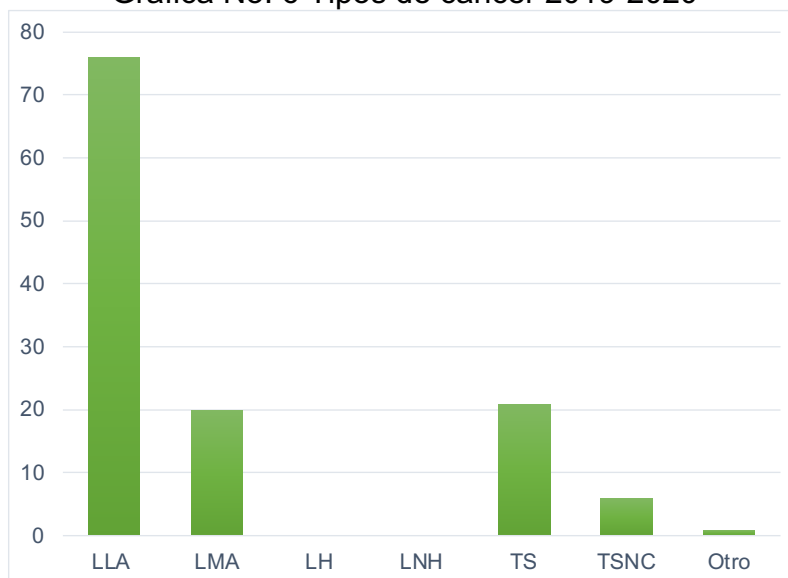
En contraste con el periodo de 2019 a 2020, en donde se encuentra un predominio de los 0 a 4 años (33.8%), seguido de 5 a 9 años (31.4%), posterior 10 a 14 años (29.8%) y finalmente 15 a 19 años (4.83%).

Gráfica No. 5 Tipos de cáncer 2018-2019



Fuente: N=100 Histoclin 2018-2019 Hospital del Niño DIF Hidalgo

Gráfica No. 6 Tipos de cáncer 2019-2020



Fuente: N=124 Histoclin 2019-2020 Hospital del Niño DIF Hidalgo

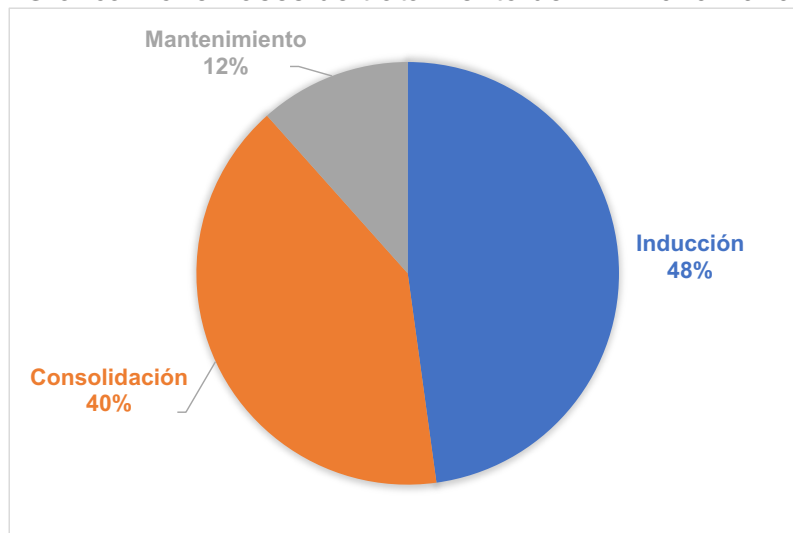
Se observa en ambos años un predominio de pacientes con leucemia linfoblástica aguda, con un total de 70 pacientes (70%) en el periodo de 2018-2019 y 76 pacientes (61.2%) en el periodo de 2019-2020, este número concuerda con la bibliografía, siendo el tipo de cáncer más frecuente, así mismo siendo uno de los principales factores de riesgo para presentar fiebre y neutropenia.

Gráfica No. 7 Fases de tratamiento de LLA 2018-2019



Fuente: N=100 Histoclin 2018-2019 Hospital del Niño DIF Hidalgo

Gráfica No. 8 Fases de tratamiento de LLA 2019-2020

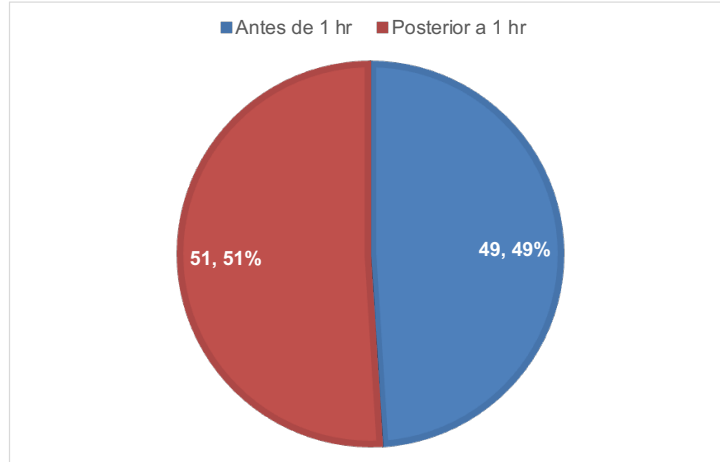


Fuente: N=124 Histoclin 2019-2020 Hospital del Niño DIF Hidalgo

En ambos periodos podemos observar predominio de pacientes en fase de inducción a la remisión, con un porcentaje de 61% en el periodo de 2018-2019 y un porcentaje de 48% lo que de acuerdo con la bibliografía es un factor de riesgo alto para fiebre y neutropenia.

9.2 Datos del instrumento

Gráfica No. 9 Tiempo de administración de antibiótico 2018-2019



Fuente: N=100 Histoclin 2018-2019 Hospital del Niño DIF Hidalgo

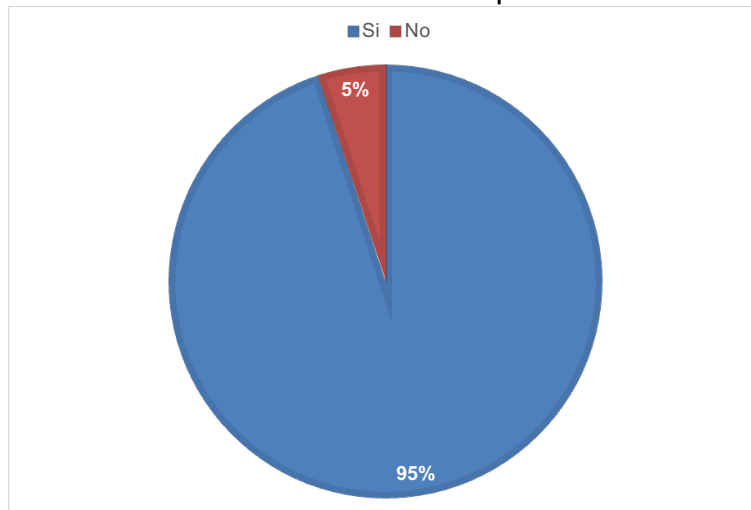
Gráfica No. 10 Tiempo de administración de antibiótico 2019-2020



Fuente: N=124 Histoclin 2019-2020 Hospital del Niño DIF Hidalgo

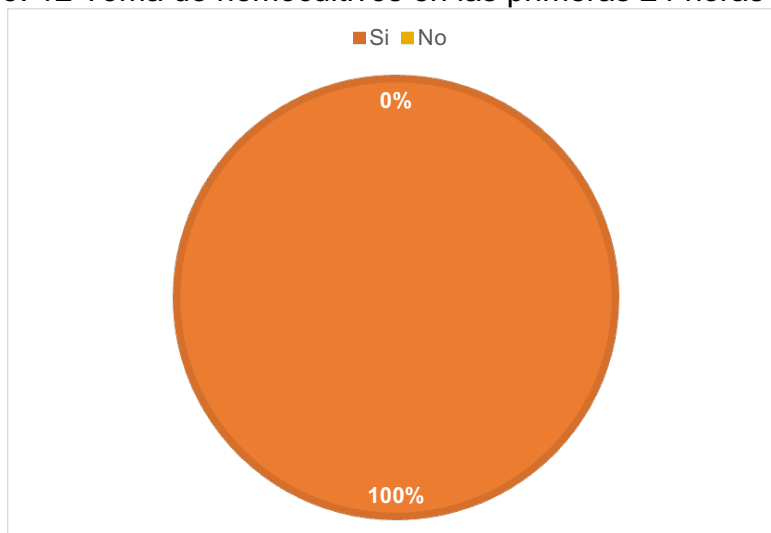
Se puede apreciar un cambio importante en cuanto a la administración oportuna de antibióticos durante los primeros 60 minutos posterior al registro de los pacientes en urgencias con el inicio de la Hora Dorada, en el año previo a su instauración se encontró inicio del antibiótico en los primeros 60 minutos sólo en 49 pacientes (49%), en contraste con el año en que se inició en donde se aprecia un total de 113 pacientes (91%).

Gráfica No. 11 Toma de hemocultivos en las primeras 24 horas 2018-2019



Fuente: N=100 Histoclin 2018-2019 Hospital del Niño DIF Hidalgo

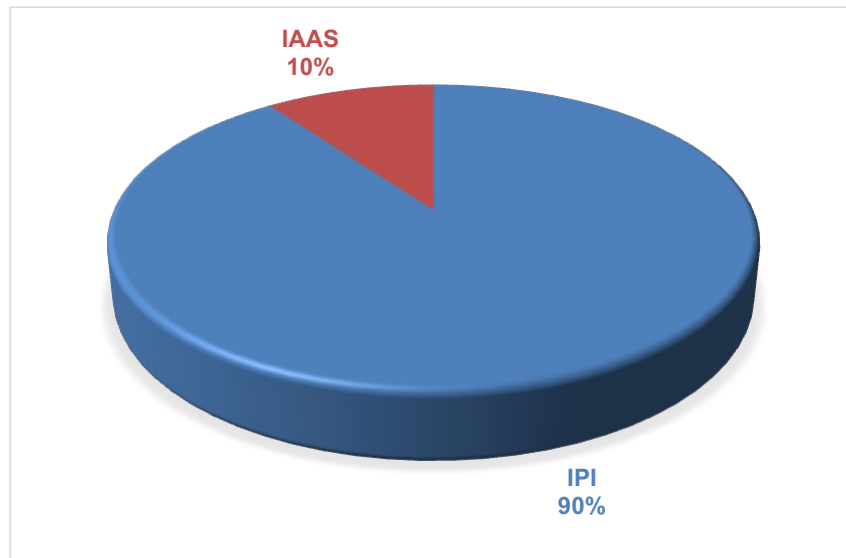
Gráfica No. 12 Toma de hemocultivos en las primeras 24 horas 2019-2020



Fuente: N=124 Histoclin 2019-2020 Hospital del Niño DIF Hidalgo

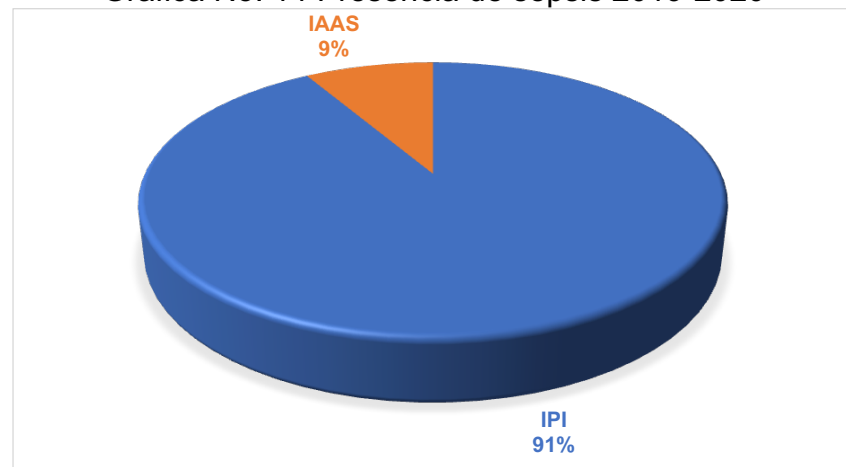
De acuerdo con el proceso de Hora Dorada, entre las acciones que se deben realizar durante el abordaje de fiebre y neutropenia, una de ellas, es realizar toma de hemocultivos dentro de las primeras 24 horas de ingreso a urgencias, lo cual también se modificó posterior al inicio del proceso, ya que previo a ello se observa toma de hemocultivos en 95 pacientes en el primer periodo, en contraste con el 100% posterior a su inicio.

Gráfica No. 13 Presencia de sepsis 2018-2019



Fuente: N=100 Histoclin 2018-2019 Hospital del Niño DIF Hidalgo

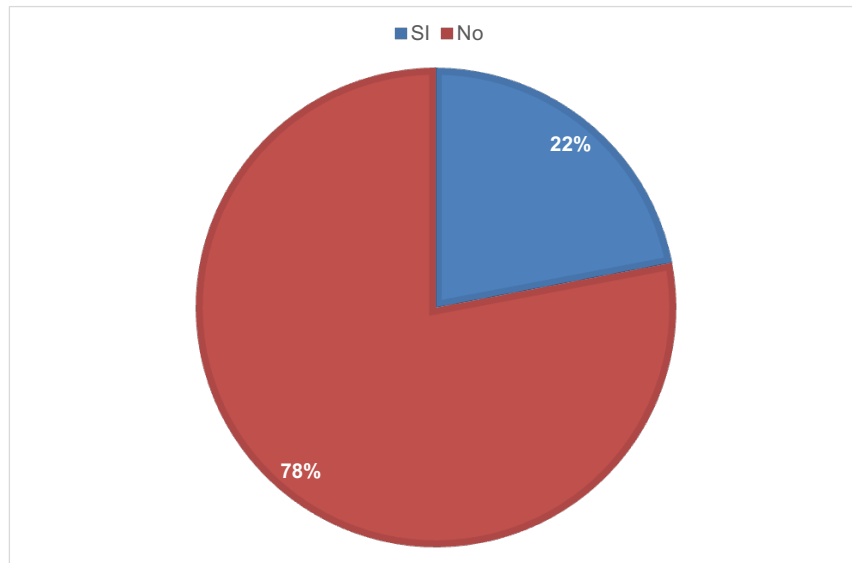
Gráfica No. 14 Presencia de sepsis 2019-2020



Fuente N=124 Histoclin 2019-2020 Hospital del Niño DIF Hidalgo

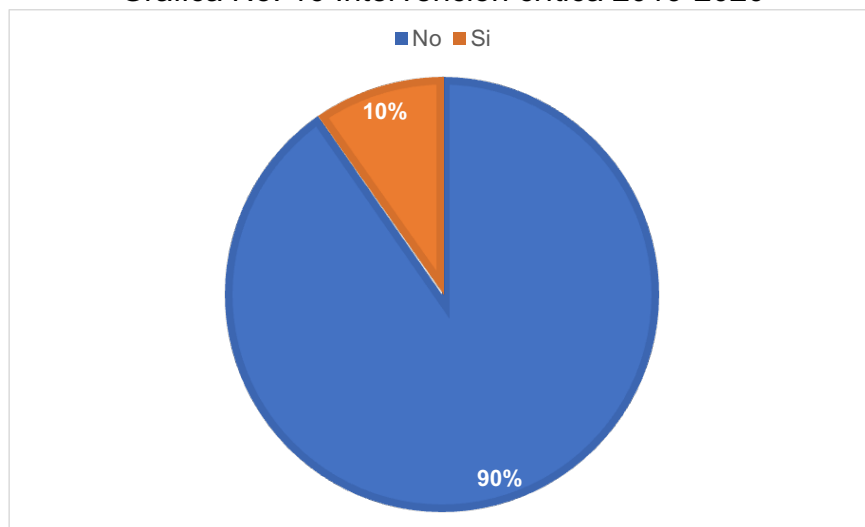
Se observa un incremento de eventos de sepsis, sin embargo, se atribuye a incremento de detección de estos por medio de hemocultivos realizados. Se realizó detección de sepsis en un total de 10 pacientes en periodo 2018-2019 (1 paciente con IAAS y 9 IPI), en contraste con un total de 47 pacientes en el periodo de 2019-2020 (4 pacientes con IAAS y 43 pacientes con IPI).

Gráfica No.15 Intervención crítica 2018-2019



Fuente: N=100 Histoclin 2018-2019 Hospital del Niño DIF Hidalgo

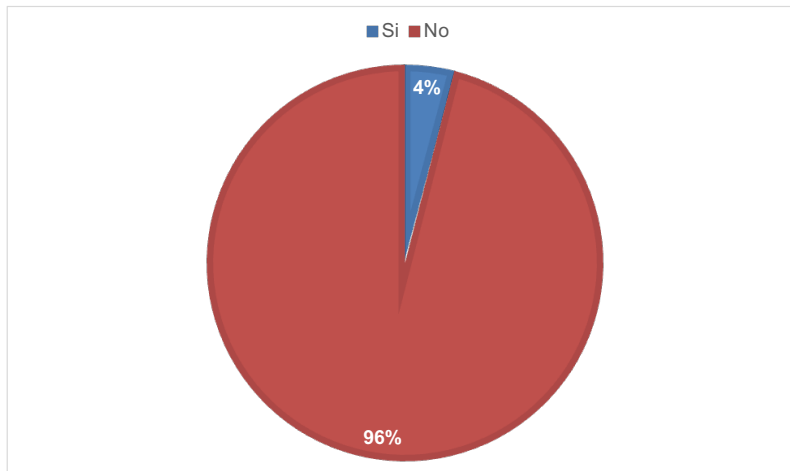
Gráfica No. 16 Intervención crítica 2019-2020



Fuente: N=124 Histoclin 2019-2020 Hospital del Niño DIF Hidalgo

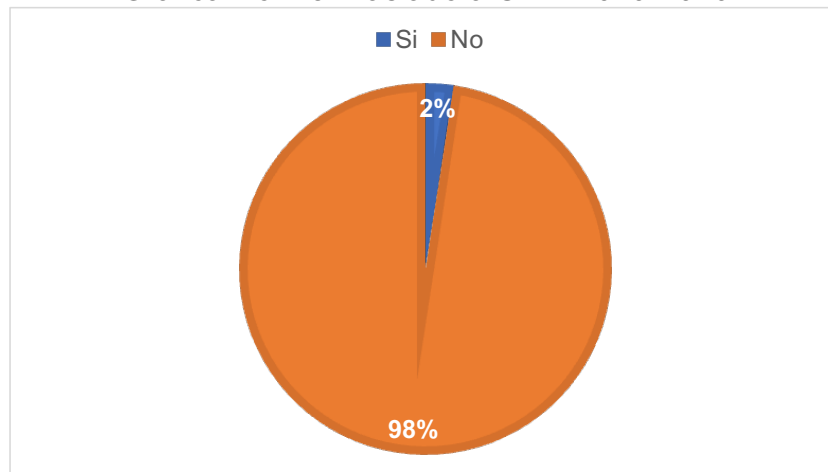
En cuanto a intervenciones críticas (valoración por unidad de terapia intensiva pediátrica, inicio de apoyo aminérgico, etc), se encontró predominio en el periodo de 2018 a 2019 con un total de 22 de 100 y en periodo de 2019 a 2020 un total de 12 de 224 pacientes, es decir, se encontró menor necesidad de intervenciones críticas posterior al inicio de Hora Dorada.

Gráfica No. 17 Traslado a UTIP 2018-2019



Fuente: N=100 Histoclin 2018-2019 Hospital del Niño DIF Hidalgo

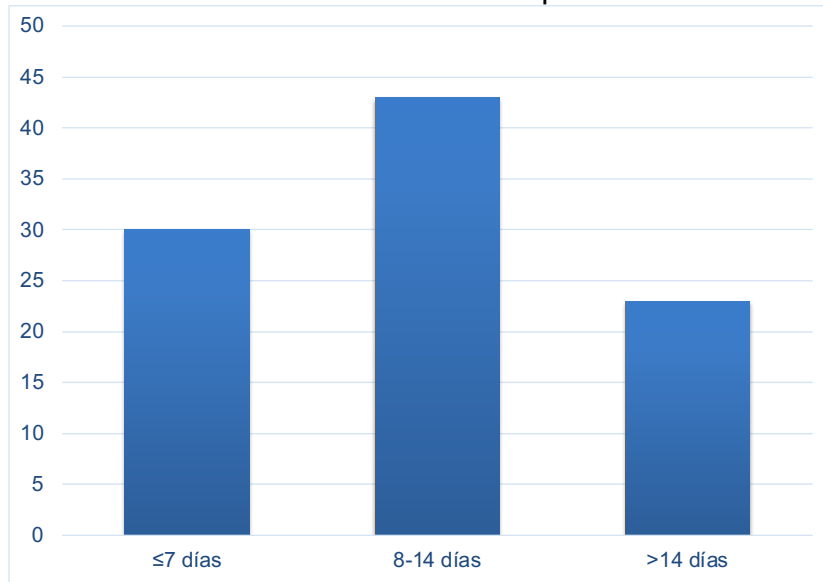
Gráfica No. 18 Traslado a UTIP 2019-2020



Fuente: N=124 Histoclin 2019-2020 Hospital del Niño DIF Hidalgo

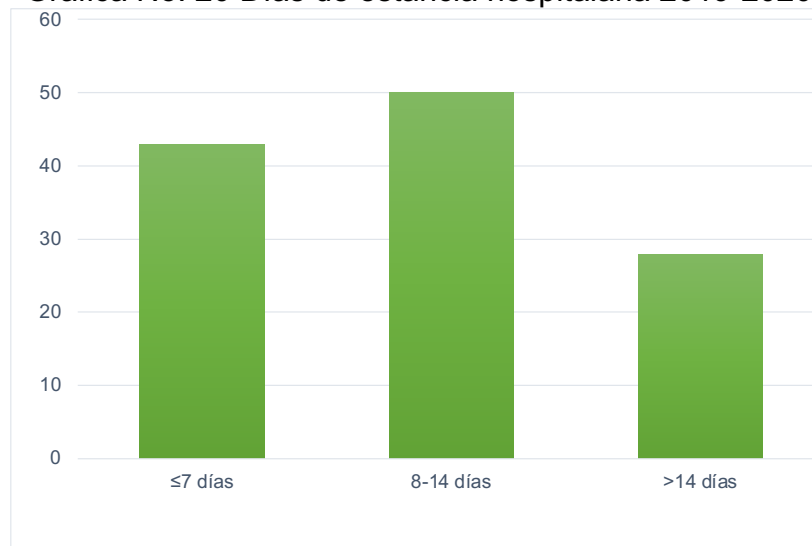
En cuanto a los traslados a unidad de terapia intensiva pediátrica se observa similitud en cuanto al porcentaje, sin embargo, se debe tomar en cuenta que la muestra de pacientes del periodo de 2019-2020 es mayor, en el periodo de 2018-2019 se encontró necesidad de traslado a UTIP en 4 de 100 pacientes y en el periodo de 2019-2020 se realizó traslado a UTIP en 3 de 121 pacientes.

Gráfica No. 19 Días de estancia hospitalaria 2018-2019



Fuente: N=100 Histoclin 2018-2019 Hospital del Niño DIF Hidalgo

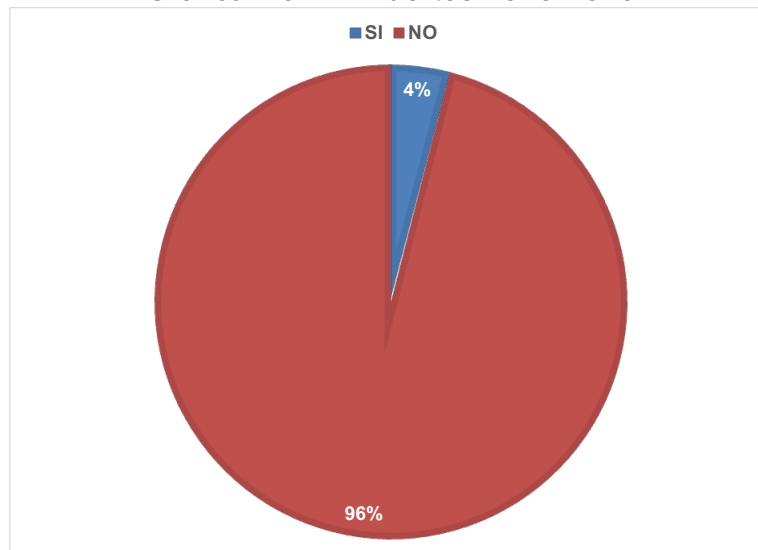
Gráfica No. 20 Días de estancia hospitalaria 2019-2020



Fuente: N=124 Histoclin 2019-2020 Hospital del Niño DIF Hidalgo

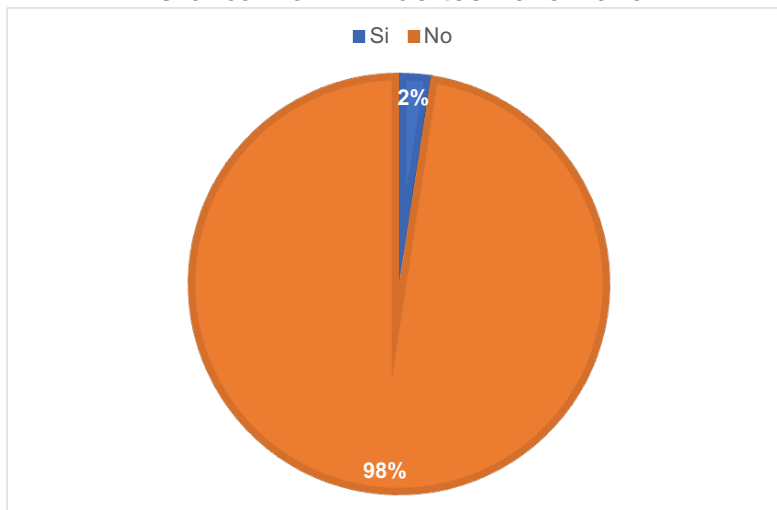
En cuanto a los días de estancia hospitalaria, no se encuentra mayor modificación de un periodo respecto al otro, se observa un predominio de estancia de 8-14 días, con un total del periodo 2018-2019 de 43 pacientes de 100 (43%), y un total del periodo 2019-2020 de 50 pacientes de 124 (40%).

Gráfica No. 21 Muertes 2018-2019



Fuente: N=1200 Histoclin 2018-2019 Hospital del Niño DIF Hidalgo

Gráfica No. 22 Muertes 2019-2020



Fuente: N=1200 Histoclin 2019-2020 Hospital del Niño DIF Hidalgo

Se encuentra mayor mortalidad en el periodo de 2018-2019 con presencia de 4 muertes de 100 pacientes (4%), respecto al periodo 2019-2020 con presencia de muertes en 124 pacientes (2.4%), lo cual demuestra disminución de mortalidad con el inicio de la Hora Dorada.

10. Discusión

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar el impacto en la morbimortalidad del paciente oncológico febril previo y posterior a la implementación de la hora dorada. Se demostró una relación importante en el tiempo de administración de antibiótico y la necesidad de intervenciones críticas, así como los traslados a UTIP, en menor medida la reducción de mortalidad, sin embargo, no se observó relación entre la disminución de administración de antibiótico con la presencia de sepsis y los días de estancia hospitalaria.

La sepsis es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes oncológicos pediátricos, en particular durante los periodos de neutropenia, que es una complicación de la terapia inmunosupresora administrada a pacientes oncológicos y hematológicos (17).

Varios artículos señalan que, en pacientes oncológicos con neutropenia febril y shock séptico, retraso en el inicio del tratamiento con antibióticos dirigidos contra el microorganismo causal se asocia con un aumento de la mortalidad de los pacientes en la UTIP (24).

En un estudio de 2014 en donde se buscaba el efecto de los administración de los antibióticos en pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia menor a 60 minutos, sobre los días de estancia, duración de la fiebre, uso de estudios de imagen para búsqueda de infecciones ocultas, bacteriemia, consulta o ingresos a UTIP y mortalidad, se demostró una reducción significativa de 20% en la necesidad de atención a nivel de UTIP, también se encontró una disminución de mortalidad de 0.7% si el TTA es menor de 60 minutos y de 3.9% si TTA es mayor de 60 minutos, así como una menor necesidad de consulta o admisión a UTIP, ocasionando también un ahorro de costos (22).

Diversos estudios demuestran disminución en la tasa de ingreso a UTIP, sin embargo, no se encontró impacto inicial en la duración de la estancia hospitalaria o la mortalidad (21).

Un estudio realizado en 2014 se encontró que incluso un tiempo de administración de antibiótico menor a 30 minutos, tenían tasas de mortalidad más bajas que los pacientes en quienes se administraba antibiótico de los 31 a los 60 minutos (25).

En un estudio realizado en 2011, se evaluó el cumplimiento de guías de práctica clínica y cómo modifica el tiempo de obtener resultados de recuento absoluto de neutrófilos y tiempo de administración para los antibióticos, posterior a la administración de pautas, la recurrencia de choque séptico, ingreso a la UTIP y muerte se redujo significativamente del 26,8% al 6,5%. Sin embargo, se atribuye, no sólo a la administración temprana de antibióticos, sino también a la conciencia del personal médico sobre el manejo de los pacientes (26).

Un metaanálisis realizado en 2015 concluye que la administración de antibiótico de las 3 horas posterior a la revisión inicial en servicio de urgencias o 1 hora posterior al reconocimiento del choque no se asocia con mejoría significativa en la mortalidad, destaca que el verdadero impacto de la administración de antibióticos es en las primeras fases de la atención de sepsis (27).

11. Conclusiones y recomendaciones

Conclusión

En este estudio podemos concluir que desde el inicio del proceso de la hora dorada disminuyó la morbimortalidad del paciente oncológico con fiebre y neutropenia en el Hospital del Niño DIF Hidalgo.

Las medidas aplicadas permitieron reducir el tiempo de administración de antibiótico, de acuerdo con lo comentado en la bibliografía, con un rango de 60 minutos desde su ingreso al servicio de urgencias, con ello, se pretende disminuir el crecimiento exponencial de los microorganismos, reduciendo las complicaciones tales como choque séptico y muerte. La realización de los hemocultivos en las primeras 24 horas ayudaron a identificar los crecimientos bacterianos y con ello dirigir la antibioticoterapia.

Así mismo, la administración oportuna de antibióticos y terapia dirigida con la identificación, disminuyeron la necesidad de intervenciones críticas por complicaciones, y con ello disminuyó la necesidad de traslados a terapia intensiva pediátrica y por lo tanto la mortalidad.

Recomendaciones

Es un proceso de alto impacto en la población oncológica, que se considera vulnerable debido al estado de inmunocompromiso que presentan, por lo tanto, se debe de mantener capacitación constante a todo el personal tanto médico y administrativo, sobre la identificación y aceleración de la atención de estos pacientes, ya que como se puede observar, un retraso en el tiempo de administración de antibiótico puede derivar en complicaciones del paciente y consecuentemente incrementos de costos de estancia hospitalaria y por intervenciones requeridas.

Bibliografía




1. Álvarez AM, Álvarez-Olmos MI, Camacho G, Claverie X, Contardo V, Coronell W, Epelbaum C, Garces C, Gómez S, Gutiérrez V, López-Medina E, López P, Mariño C, Perez P, Rabello M, Rosanova MT, Santolaya ME, Torres JP, Zubieta M. Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021. [Management of episodes of febrile neutropenia in children with cancer. Consensus of the Latin American Society of Pediatric Infectious Diseases 2021]. *Rev Chilena Infectol.* 2021 Dec;38(6):857-909.
2. Colaborativa MAS. (s/f). St. Jude Global. Recuerdo el 26 de septiembre de 2022, de <https://global.stjude.org/en-us/colaborativamas/la-problematica.html>
3. Manterola A; Romero P; Martínez E; Villafranca E; Arias F; Domínguez M; Martínez M. Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer. *An Sist. Sanit. Navar.* 2004. Vol 27, Suplemento 3.
4. Kara, S; Tezer, H; Poat, M; et.al. Risk factors for bacteriemia in children with febrile neutropenia. *Turkish journal of medical sciences.* 2019; 49 (4), 1198-1205.
5. White, L; Ybarra, M. Neutropenic Fever. *Hematology/oncology clinics or North America.* 2017. 31 (6), 981-993.
6. Freifeld, A. G., Bow, E. J., Sepkowitz, et. al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52(4), e56–e93.
7. Davis, K; Wilson S. Febrile neutropenia in paediatric oncology. *Paediatrics and child health.* 2020. 30 (3), 93-07.
8. Paganini H; Santolaya de P M. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la sociedad latinoamericana de infectología pediátrica. *Revista chilena de infectología.* Chile. 2011; 28 (Supl 1): 10-38.
9. Ku B. C; Bailey C; Balamuth F. Neutropenia in the Febrile Child. *Pediatric emergency care.* 2016. 32 (5), 329-334.

10. Rivera-Salgado D; Valverde-Muñoz K; Ávila-Agüero M. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. *Revista Chilena de Infectología*. 2018; 35 (1): 62-71.
11. Kar, Y; Ozdemir Z; Bor, O. Evaluation of febril neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Turk pediatri arsivi*. 2017. 52 (4), 2013-2020
12. Rivas Llamas J. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gaceta mexicana de Oncología. Médico*. 2016; 15 (4): 212-221
13. Bedir Demirdağ T, Cura Yayla BC, Fettah A, Kanık Yüksek S, Kara SS, Kaya Z, et. Al. Risk factors for bacteremia in children with febrile neutropenia. *Turk J Med Sci*. 2019 Aug 8;49(4):1198-1205.
14. Davis K, Wilson S. Febrile neutropenia in paediatric oncology. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2020 Mar;30(3):93-97.
15. Lopez Pio, Lopez Eduardo. Neutropenia febril en pediatría. *Asociación Colombiana de Infectología*. 2008; 12 (1): 64-71
16. Bravo Galarza IP, Hernandez Negrete EL, Ortiz Pineda TA, Ruilova Gavilanes KM. Neutropenia febril en pacientes oncológicos pediátricos. *RECIMAUC*. 2021; 5 (1) 130-139
17. Adnum K, Cohn RJ, Hunstead P, Londall W, Maurice L, O'Meara M, Pennington V, Senner A, Stark K, Vedi A, Wakefield C. Management of fever and neutropenia in children with cancer. *Support Care Cancer*. 2015 Jul; 23 (7):2079-87
18. Lehrnbecher T. Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. *Curr Opin Pediatr*. 2019; 31 (1): 35-40
19. Díaz-Merchán R, Dominguez-Pinilla N, Pérez-Heras I, Raynero-Mellado R. Neutropenia febril posquimioterapia. Estancia hospitalaria y experiencia en nuestro medio. *An Pediatr*. 2020; 92 (3) 141-146.
20. Daniels LM, Durani U, Barreto JN, O'Horo JC, Siddiqui MA, Park JG, et al. Impact of time to antibiotic on hospital stay, intensive care unit admission, and mortality in febrile neutropenia. *Support Care in Cancer*. 2019; 27 (11) 4171-4177.
21. Aristizábal P, Caniza MA, González M, Loera RA, Nuño VL. 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. *Blood Adv.* 2018 Nov 30; 2 (1): 63-66.
22. Coughlin RL, Pool K, Salstrom JL. et al. Pediatric patients who receive antibiotics for fever and neutropenia in less than 60 min have decreased intensive care needs. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(5): 807-815.
23. Ahmed S, Emara M, Perron T. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Health Serv Res.* 2014; 14:162.
24. McCavit T, Winick N. Time-to-Antibiotic Administration as a Quality-of-Care Measure in Children With Febrile Neutropenia: A Survey of Pediatric Oncology Centers. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 58: 303-305
25. Goldani LZ, Rosa RG. Cohort study of the impact to time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58 (7): 3799-3803.
26. Anurathapan U, Butttthep P, Hongeng S, Maleewan V, Pakakasama S, et. Al. Clinical practice guidelines for children with cancer presenting with fever to the emergency room. *Pediatrics International.* 2011; 53 (6): 902-905
27. Jones AE, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Sterling SA. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2015 Sep; 43(9):1907-15.

Anexos

Anexo “A” Oficio de autorización del Comité de Ética



HNDH-CEI. Of. No. 14/01/2021

M.C. Karla Jazmín Loeza Soriano.
Residente de pediatría de primer año
Hospital del Niño DIF Hidalgo
Presente

Pachuca de Soto, Hgo., a 11 de enero de 2021.

Número de registro de protocolo de Investigación

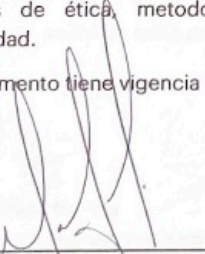
Por este medio le informo que se ha revisado su protocolo de investigación bajo los preceptos establecidos por la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud y la NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Por tanto, se aprueba la ejecución del proyecto de investigación con número de solicitud CICEICB-2020-24 y titulado: **“Impacto en la morbilidad del paciente oncológico febril previo y posterior a la implementación de la Hora Dorada en el área de urgencias del Hospital del Niño DIF Hidalgo en el periodo comprendido de 2018 a 2020”**, otorgando el número de registro:

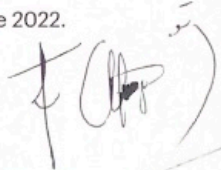
CICEICB-EP2020-16

Se le solicita que, a partir de la fecha, indique este número en todos los documentos de difusión científica derivados de esta investigación y al finalizar su proyecto, deberá notificar vía oficio la terminación del mismo a los Comités de Investigación del Hospital del Niño DIF Hidalgo. Finalmente, se le invita que realice las actividades de Investigación en el Hospital de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas y a los preceptos de ética, metodología científica y bioseguridad, apegados a la normatividad.


Este documento tiene vigencia hasta el 28 de febrero de 2022.

Atentamente


Dra. Mónica Langerica Bulos
Directora del hospital del Niño DIF
Presidenta del Comité de Investigación
y del Comité de Bioseguridad


Dr. Felipe Arteaga García
Coordinador de Enseñanza e inv.
Presidente del Comité de Ética en Inv.

FAG/ASJO/mbr*



Bvd. Felipe Ángeles Km 84.5, Venta Prieta,
42083 Pachuca de Soto, Hgo.
Tel. 01 (771) 717 9580

Anexo “B” Operacionalización de variables

| Variable | Definición conceptual y operacional | Tipo | Unidad de medida o clasificación |
|------------------------------------|--|-----------------------|--|
| Edad | Tiempo transcurrido desde nacimiento a la fecha | Cuantitativa discreta | Años |
| Sexo | Condición orgánica que distingue a los hombres y mujeres | Cualitativo nominal | Masculino o femenino |
| Municipio | División territorial administrativa en que se organiza un estado | Cualitativo nominal | Municipios pertenecientes del Estado de Hidalgo |
| Tipo de cáncer | Lugar de origen y composición de cáncer (crecimiento anormal de células) | Cualitativo nominal | Leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, linfoma de Hodgkin, Linfoma no Hodgkin, tumores sólidos, tumor de sistema nervioso central, otros |
| Fecha de diagnóstico | Día en que es diagnosticado con cáncer | Cualitativo ordinal | Día, mes y año |
| Fase o ciclo de tratamiento | Etapas de tratamiento para erradicación de cáncer | Cualitativo ordinal | Consolidación, intensificación, inducción, mantenimiento |
| Fiebre | Temperatura documentada por familiar en el hogar o por personal de salud en la unidad de urgencias o equivalente | Cuantitativa continua | Centígrados |
| Neutropenia | Reducción de recuento de neutrófilos sanguíneos menor de 500 cels/mm ³ | Cuantitativa discreta | Células por milímetro cúbico |
| Fecha de ingreso | Día en que acude paciente acompañado de sus padres a solicitar atención | Cualitativo ordinal | Día, mes y año |
| Fecha y hora de ingreso | Fecha y hora documentada en el expediente clínico de su hora de ingreso | Cualitativa ordinal | Día, mes, año y hora |

| Variable | Definición conceptual y operacional | Tipo | Unidad de medida o clasificación |
|---|---|-----------------------|----------------------------------|
| Fecha y hora de registro | Fecha y hora documentada en el expediente clínico de su hora de registro | Cualitativa ordinal | Día, mes, año y hora |
| Fecha y hora de triage | Fecha y hora en que se realiza una evaluación de riesgo clínico para poder manejar adecuadamente y con seguridad a paciente en la sala de urgencias | Cualitativa ordinal | Día, mes, año y hora |
| Fecha y hora de primera evaluación | Fecha y hora de primer contacto de paciente con alguien del personal de salud capacitado para dar inicio a la hora dorada y quien documenta en el expediente clínico su evaluación médica | Cualitativa ordinal | Día, mes, año y hora |
| Fecha y hora de indicación de antibiótico | Fecha y hora documentada en el expediente clínico de la indicación de antibiótico | Cualitativa ordinal | Día, mes, año y hora |
| Fecha y hora de administración de antibiótico | Fecha y hora documentada en el expediente clínico de la administración de primera dosis de antibiótico | Cualitativa ordinal | Día, mes, año y hora |
| Tiempo de la indicación a la administración de antibiótico (TIA) | Tiempo que transcurrió desde la indicación a la administración de la primera dosis de antibiótico | Cuantitativa continua | Horas, minutos y segundos |
| Tiempo de triage a la indicación del antibiótico (TTI) | Tiempo que transcurrió desde la evaluación del triage a la indicación de antibiótico | Cuantitativa continua | Horas, minutos y segundos |
| Tiempo de triage a la administración de primera dosis de antibiótico (TTA) | Tiempo que transcurrió desde la evaluación del triage a la administración de la primera dosis de antibiótico | Cuantitativa continua | Horas, minutos y segundos |

| Variable | Definición conceptual y operacional | Tipo | Unidad de medida o clasificación |
|--------------------------------|---|-----------------------|---|
| Antibiótico | Sustancia que tiene la capacidad de eliminar o de interrumpir el crecimiento y la proliferación de diversos microorganismos patógenos | Cualitativa nominal | Meropenem, Vancomicina, Piperacilina-Tazobactam, Amikacina, Cefepime, Ceftriaxona |
| Toma de hemocultivo | Tiempo que transcurre desde la evaluación inicial en la sala de urgencias hasta la toma de al menos dos hemocultivos en tomas separadas en sitios anatómicos diferentes | Cualitativa ordinal | Día, mes, año y hora |
| Resultado hemocultivo | Resultado obtenido de a toma de hemocultivos | Cualitativa nominal | Positivo y negativo |
| Tipo de infección | Invasión o multiplicación de agentes patógenos en los tejidos de un organismo | Cualitativa nominal | Infección presente a ingreso o Infección asociada a los cuidados de la salud |
| Sepsis | Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en presencia o como resultado de una infección sospechada o comprobada | Cualitativa nominal | Si, No |
| Traslado a UTIP | Paciente febril que consultó urgencias y requirió ser trasladado a la UTIP en <48 horas | Cualitativa nominal | Si, No |
| Días de hospitalización | Tiempo transcurrido desde el ingreso a la unidad hospitalaria hasta su egreso | Cuantitativa continua | Meses, días |
| Egreso | Es el procedimiento técnico administrativo que se efectúa cuando el paciente abandona la unidad hospitalaria | Cualitativa nominal | Mejoría, voluntario, defunción |
| Fecha muerte de | Día en que el paciente fallece | Cualitativo ordinal | Día, mes y año |
| Causa muerte de | Muerte que ocurre hasta 30 días posterior a ingreso en un paciente oncológico | Cualitativo nominal | Infección, hemorragia, error médico, toxicidad |

| Variable | Definición conceptual y operacional | Tipo | Unidad de medida o clasificación |
|----------|-------------------------------------|------|---|
| | | | relacionada a tratamiento, abandono de tratamiento, enfermedad progresiva, otra. |

Anexo “C” Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: *“Impacto en la morbimortalidad del paciente oncológico febril previo y posterior a la implementación de la hora dorada en el área de urgencias del hospital del niño dif hidalgo en el periodo comprendido de 2018 a 2020”*

Investigador principal: Karla Jazmín Loeza Soriano

Objetivos:

- Determinar el impacto en la morbimortalidad del paciente oncológico febril previo y posterior a la implementación de la hora dorada en el área de urgencias del Hospital Niño DIF Hidalgo en el período comprendido del 2018 al 2020.
- Evaluar el efecto sobre la presencia y el tipo de infecciones, necesidad de ingreso a UTIP, intervenciones críticas y comparar la tasa de mortalidad anual

El (la) que suscribe Sr. _____, en calidad de representante legal de _____, manifiesto que leí la información contenida en este documento y doy mi consentimiento para que se utilicen los datos de su expediente clínico electrónico.

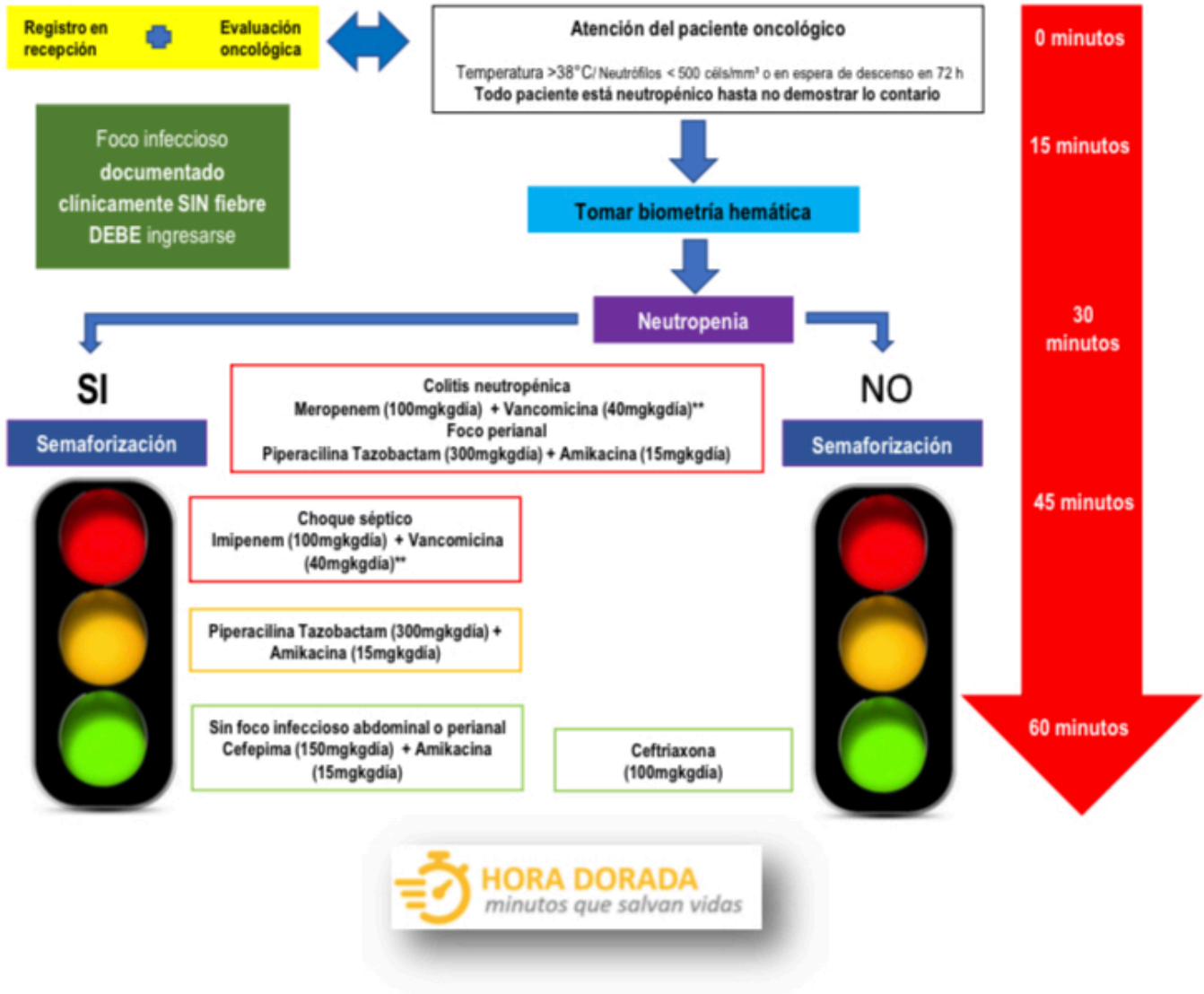
Entiendo que la recolección de datos forma parte de un estudio de investigación médica realizado por la Dra. Karla Jazmín Loeza Soriano, cuantitativo, descriptivo y retrospectivo, denominado “Impacto en la morbimortalidad del paciente oncológico febril previo y posterior a la implementación de la hora dorada en el área de urgencias del hospital del niño DIF hidalgo en el periodo comprendido de 2018 a 2020”.

Toda la información obtenida será confidencial, los datos recogidos se introducirán en una base de datos para realizar análisis estadístico, sus datos personales no aparecerán en ningún documento del estudio.

Anexo “D” Instrumento

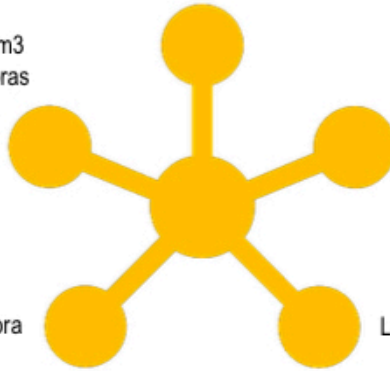


Algoritmo del paciente oncológico febril + Hora Dorada



Neutropenia




- Cuenta absoluta < 500 cél/mm³
- Se espera descenso en 72 horas



Valoración del paciente oncológico < 10 minutos

Anotar al paciente en bitácora de Hora Dorada

Llenar tarjeta de Hora Dorada

| VALORACIÓN ONCOLÓGICA + TEMPERATURA | | | | |
|---|--|---|--|--|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Neurológico/ Comportamiento  | *Jugando *Alerta *Apropiado para la edad | *Somnoliento *Inquieto pero consolable | *Irritable – inconsolable *Poco cooperador | *Letárgico *Confundido *Poca respuesta al dolor |
| Cardiovascular  | *Rosado *Llenado capilar 1 – 2” *FC esperada para la edad | *Palidez *Llenado capilar 3” *FC ≥ 10 latidos/minuto por encima para la edad | *Grisáceo *Llenado capilar 4” *FC ≥ 20 latidos/minuto por encima para la edad | *Grisáceo *Moteado *Llenado capilar ≥ 5” *FC ≥30 latidos/minuto por encima para la edad |
| Respiratorio  | *Dentro de parámetros para la edad *Sin datos de dificultad respiratoria *Saturación > 95% | *FR ≥ 10 respiraciones/minuto por encima para la edad de lo normal *Uso de músculos accesorios *Saturación 90 – 94% sin oxígeno | *FR ≥ 20 respiraciones/minuto por encima de lo normal *Retracciones *Saturación 88 – 89% sin oxígeno | *Abajo de los parámetros normales con retracción *Quejido *Saturación < 90% con oxígeno |



0 - 2 puntos



3 - 4 puntos



≥ 5 puntos





Con foco infeccioso agregar:

| | Estudios | Tratamiento |
|--|---|--------------------------------------|
| Candidiasis | KOH | Fluconazol |
| Lesiones vesiculares | | Aciclovir |
| Esofagitis | Dolor retroesternal, disfagia | Fluconazol |
| Senos paranasales, celulitis periorbitaria, úlceras nasales, proptosis | Tomografía | Vancomicina |
| Diarrea | Cultivo de heces, CPS (3), Toxinas A y B, GDH, Rotavirus (evaluable de acuerdo al paciente) | Metronidazol |
| Lesiones o nódulos en piel | Cultivo – aspiración | Vancomicina |
| Meningitis | Citoquímico | Vancomicina + Meropenem + Ampicilina |
| Encefalitis | Tomografía LCR | Asociar aciclovir |
| Infección Influenza, VSR*, Parainfluenza, Adenovirus | Rx tórax Panel viral | Osetamivir + Antibióticos |

* Una Sonda Respiratoria

HEMOCULTIVOS
(*de acuerdo tabla 1)

- 1) Si no tiene catéter puerto, tomar **2 hemocultivos periféricos de diferente sitio**
- 2) Si tiene catéter puerto: hemocultivo central y hemocultivo periférico **(1)**

Cuantitativos y simultáneos

****INDICACIONES USO DE VANCOMICINA**

- 1) Sospecha de infección asociada a catéter venoso central
- 2) Infección de piel y tejidos blandos
- 3) Infección osteoarticular
- 4) Choque séptico
- 5) Infección por microorganismos meticilino-resistentes
- 6) Mucositis grado IV

Tabla 1 CANTIDAD DE SANGRE EN LOS HEMOCULTIVOS BASADO EN EL PESO DEL PACIENTE

| Peso (kg) | Volumen ml | Volumen (ml) | | | |
|-----------|------------|--------------------------------------|----------|--|----------|
| | | 1er juego de hemocultivos (aerobios) | | 2do juego de hemocultivos (anaerobios) | |
| | | 1er bote | 2do bote | 1er bote | 2do bote |
| <3.9 | 1 | 0.5 | 0.5 | | |
| 4-7.9 | 3 | 1.5 | 1.5 | | |
| 8-13.9 | 6 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| 14-18.9 | 12 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 19-25.9 | 16 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 26-39.9 | 20 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 40-53.9 | 32 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| 54 | 40 | 10 | 10 | 10 | 10 |



Clasificación del paciente oncológico febril de acuerdo a los criterios de Santolaya en el área de hospitalización de urgencias



Paciente de Alto Riesgo

- *Edad > de 12 años
- *Tipo de cáncer: leucemia, enfermedad de base en inducción, recaída o segundo tumor
- *Intervalo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre < 7 días
- *Predicción de duración de la neutropenia > 7 días
- *Fiebre > 39°C axilar
- *Signos clínicos de sepsis
- *Compromiso respiratorio y/o intestinal
- *Comorbilidad asociada
- *RAN* ≤ 100 céls/mm³ RAM* ≤ 100 céls/mm³
- *Recuento de plaquetas ≤ 50.000 céls/mm³
- *Proteína C reactiva sérica ≥ 9 mg/L
- *Presencia de bacteriemia

*Neutrófilos absolutos (RAN) / Monocitos absolutos (RAM)

Paciente de Bajo Riesgo

- Que no cuente con ningún criterio de alto riesgo
- Neutrófilos >500 RAN*
- Fiebre < 39°C
- Clínicamente bien y con síntomas virales
- Estabilidad hemodinámica
- Padres confiables
- Proteína C reactiva negativa (< 9 mg/dL)

*Neutrófilos absolutos

Mucositis - Clasificación de la OMS

- 1.-Dolor con o sin eritema
- 2.-Eritema/úlceras/ ingesta de sólidos
- 3.-Eritema/edema/úlceras/ ingesta de líquidos solamente
- 4.-Eritema/úlceras /no tolera líquidos ni sólidos / soporte parenteral

Estudios complementarios

- a) Proteína C reactiva
- b) Examen general de orina chorro medio + cultivo
- c) Pruebas de función hepática y renal
- d) Electrolitos séricos completos
- e) Tiempos de coagulación + fibrinógeno**
- f) Procalcitonina**

**Paciente en estado de choque o semaforización roja