



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
Instituto de Ciencias de la Salud  
*School of Health Sciences*  
**Área Académica de Medicina**  
*Department of Medicine*



## **HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO**

Relación entre la aplicación de antibiótico en los primeros 60 minutos de ingreso a urgencias y el pronóstico del paciente oncológico pediátrico con fiebre y neutropenia, implementando la escala PEWS

### **PROYECTO TERMINAL**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

**ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO:

**DRA. AYDEE RAMOS VILLANUEVA**

ASESORES DE PROYECTO TERMINAL:

ASESOR PRINCIPAL

DRA. DEYANIRA CORTES ALVA

ASESOR METODOLOGICO

DRA. EVA MARIA MOLINA TRINIDAD

DR ALBERTO VIZUETH MARTINEZ



Pachuca de Soto, Hidalgo, Diciembre, 2018

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión el Proyecto Terminal titulado:

**"RELACION ENTRE LA APLICACIÓN DE ANTIBIOTICO EN LOS PRIMEROS 60 MINUTOS DE INGRESO A URGENCIA Y EL PRONOSTICO DEL PACIENTE ONCOLOGICO PEDIATRICO CON FIEBRE NEUTROPENIA, IMPLEMENTANDO LA ESCALA PEWS"**

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

**AYDEE RAMOS VILLANUEVA**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, DICIEMBRE DEL 2018

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA  
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS  
DE LA SALUD

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

M.C. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA  
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DRA. EVA MARIA MOLINA TRINIDAD  
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ  
DIRECTORA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. ARTURO OROZCO FABRE  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. ISMAEL MEDECIGO COSTEIRA  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD  
DE PEDIATRÍA MÉDICA

M.C. ESP. DEYANIRA CORTES ALVA  
MEDICO ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIATRICA  
ASESORA CLÍNICA DEL PROYECTO TERMINAL

M.A.S.S. ALBERTO VIZUETH MARTÍNEZ  
ASESOR METODOLÓGICO DEL HOSPITAL  
DEL NIÑO DIF HIDALGO





Pachuca Hgo. a 10 de Diciembre de 2018.

ASUNTO: Impresión de Tesis.

Dra. Aydee Ramos Villanueva  
Residente de 3er año de Pediatría  
Hospital del Niño DIF.  
PRESENTE.

Por medio de la presente informo a Usted que derivado del análisis al documento de Tesis titulado: *Relación entre la aplicación de antibiótico en los primeros 60 minutos de ingreso a urgencias y el pronóstico del paciente oncológico pediátrico con fiebre y neutropenia, implementando la escala PEWS*, el cual desarrolló durante su residencia médica, es APROBADO PARA IMPRESIÓN.

Sin más por el momento quedo a sus apreciables órdenes.

Atentamente:



Dr. Alberto Vizueth Martínez.  
Jefe de Investigación del Hospital del Niño DIF.



## **Agradecimientos**

*“A mis padres y hermanos, por su apoyo incondicional”*

*“A mi asesora principal, Dra. Deyanira Cortés Alva,  
por su ejemplo de profesionalidad que nunca olvidaré”*

*“A mis pacientes, por todas sus enseñanzas”*

## Índice

1	Introducción.....	1
1.1	<i>Generalidades</i> .....	1
2	Antecedentes del Problema .....	1
2.1	<i>Definiciones</i> .....	11
2.2	<i>Epidemiología</i> .....	12
2.3	<i>Categorización de riesgo al ingreso a urgencias</i> .....	15
2.4	<i>Tratamiento antibiótico inicial</i> .....	18
2.5	<i>Evaluación inicial</i> .....	20
2.6	<i>Escala de PEWS en Urgencias</i> .....	21
3	Justificación .....	12
4	Hipótesis .....	13
5	Objetivos.....	13
5.1.	<i>Objetivo general</i> .....	13
5.2.	<i>Objetivos específicos</i> .....	13
6	Métodos .....	13

6.1.	<i>Contexto de la investigación</i> .....	13
6.2.	<i>Diseño de estudio.</i> .....	14
	Descriptivo .....	14
6.3.	<i>Selección de la población</i> .....	14
6.3.1.	<i>Criterios de inclusión</i> .....	14
6.3.2.	<i>Criterios de exclusión</i> .....	14
6.3.3.	<i>Criterios de eliminación</i> .....	14
6.4.	<i>Marco muestral</i> .....	14
6.4.1.	<i>Tamaño de la muestra</i> .....	14
6.4.2.	<i>Muestreo</i> .....	14
6.5.	<i>Definición operacional de variables</i> .....	15
6.5.1.	<i>Instrumentos de recolección</i> .....	21
6.6.	<i>Aspectos éticos</i> .....	21
6.7.	<i>Aspectos administrativos</i> .....	21
6.7.1	<i>Recursos humanos.</i> .....	21
6.7.2	<i>Presupuesto</i> .....	32
6.7.3	<i>Cronograma de actividades</i> .....	34
6.8	<i>Análisis estadístico</i> .....	25
7	<i>Resultados</i> .....	25
8	<i>Discusión</i> .....	42

9	Conclusiones.....	44
10	Bibliografía.....	45
11	Anexos.....	

## Índice de Tablas

Tabla 1. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk-Index Score .....	15
Tabla 2. Definición operacional de variables.....	27
Tabla 3. Gasto de inversión .....	32
Tabla 4. Gasto corriente .....	33
Tabla 5. Cronograma de actividades .....	34

## Abreviaturas

- EUA. Estados Unidos de América.
- MASCC. Multinational Association for Supportive Care in Cancer.
- LLA. Leucemia linfoblástica Aguda.
- SRIS. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- EORTC. European Organization for Research and Treatment
- VIH. Virus de Inmunodeficiencia Humana.
- PCR. Proteína C Reativa.
- IDSA. Infectious Diseases Society of America
- UTIP. Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.
- PEWS. Sistemas de alerta de detección pediátrica.
- UNOP. Unidad Nacional de Oncología Pediátrica

## **Resumen**

Se estima que en América Latina los pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (El padecimiento oncológico más frecuente en pediatría) reciben tratamiento con quimioterapia, en promedio, por dos años, con un promedio aproximado de 6 episodios con fiebre y neutropenia. Las infecciones en estos pacientes representan una complicación frecuente, siendo causa de la mayoría de los ingresos.

En nuestro Hospital, un porcentaje importante de ingresos a Urgencias consisten en pacientes oncológicos con diagnóstico de fiebre y neutropenia, a pesar de que se ha enfatizado en una atención inmediata a su ingreso, no hay programas específicos implementados. Es por esto, que con el fin de mejorar la detección de pacientes con características clínicas de alto riesgo para una evolución desfavorable se busca implementar la Escala PEWS, determinando la gravedad del cuadro mediante un puntaje, y de acuerdo a este, asignar un esquema antimicrobiano, determinando que debe administrarse en la primera hora.

En este estudio se analizaron 83 episodios de fiebre y neutropenia, se encontró que un alto porcentaje se encontraba con neutropenia, en fases intensivas de tratamiento, además se corroboró que hay un mal pronóstico en los pacientes que no se administró antibiótico en tiempo y forma correcta. Es por ello que se ha iniciado el uso de esta escala en el servicio de Urgencias, en un futuro se analizará si esta medida impacta en la evolución del paciente hacia los cuadros de sepsis, choque y/o muerte, días de estancia intrahospitalaria, ingreso a terapia intensiva, esperando mejorar el pronóstico.

**Palabras clave:** Fiebre, neutropenia, oncología pediátrica, sepsis, PEWS.



## **Abstract**

It is estimated that in Latin America pediatric patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (more frequent progressive treatment in pediatrics) receive treatment with chemotherapy, on average, for two years, with an average of 6 episodes with fever and neutropenia. Infections in these patients represent a frequent complication, as the cause of most of the income.

In our hospital, a significant percentage of emergency admissions consist of oncological patients diagnosed with fever and neutropenia, although emphasis has been placed on immediate attention to their admission, there are no specific programs implemented. This is why, in order to improve the detection of patients with the characteristics of a risk for an unfavorable evolution, the aim is to implement the PEWS Scale, determining the severity of the picture by means of a score, and according to this, for an antimicrobial , determining that it should be administered in the first hour.

In this study 83 episodes of fever and neutropenia will be analyzed, you will find a high percentage will be seen with neutropenia, in intensive phases of treatment, it will also be corroborated, there will be a bad prognosis in patients who will not be administered antibiotic over time and the form correct. That is why the use of this escalation began in the Emergency Department, in the future this measure will be analyzed. Impact on the evolution of the patient towards sepsis, shock and / or death, days of in-hospital stay, admission. An intensive therapy, hoping to improve the prognosis.

**Key words:** Fever, neutropenia, pediatric oncology, sepsis, PEWS.

# **1 Introducción**

## *1.1 Generalidades*

La frecuencia de cáncer infantil es baja, sin embargo, la relevancia epidemiológica radica en que representa la segunda causa de muerte en menores de 15 años<sup>1</sup>.

La frecuencia de neoplasias malignas en el mundo es de 120 a 150 nuevos casos por 1 000 000 en menores de 15 años, con tendencia a incremento<sup>2</sup>, sin embargo, la mortalidad ha disminuido, debido a los avances en técnicas diagnósticas y a los nuevos tratamientos.

En México el cáncer en niños y adolescentes representa entre el 2 y 5% de todas neoplasias registradas en todas las edades y aparece como causa de muerte en nuestro país en un tercer lugar en niños de uno a 4 años y segundo en el grupo de 5 a 14 años<sup>1</sup>. Se ha reportado un aumento en la mortalidad infantil por esta causa, en 1995 con un 3% del total de las defunciones en este grupo de edad, con un ascenso en el 2001 a un 13.1%<sup>3, 4</sup>.

En la actualidad, hasta el 70% de los pacientes con diagnóstico de cáncer logran superar la enfermedad, ya que la mayoría de los padecimientos de oncología pediátrica son quimiosensibles, sin embargo es el mismo tratamiento el cual ocasiona una toxicidad hematológica, la cual predispone a los pacientes a infecciones, siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en niños granulocitopénicos con cáncer<sup>3,4, 5</sup>.

## **2 Antecedentes del Problema**

Las enfermedades oncológicas representan un importante problema de salud a nivel mundial. Se estima que en América Latina los pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (El padecimiento oncológico más frecuente en pediatría) reciben tratamiento con quimioterapia, en promedio, por dos años, con un promedio aproximado de 6 episodios con fiebre y neutropenia<sup>6</sup>.

Las infecciones en estos pacientes representan una complicación frecuente e importante, y son una de las causas habituales de ingreso durante la enfermedad<sup>7</sup>.

Diversos factores contribuyen a este hecho, siendo grado y duración de la neutropenia los más importantes, los cuales son secundarios al tratamiento de base que estos pacientes reciben<sup>7</sup>. Se ha descrito que la incidencia y gravedad de las infecciones en estos pacientes (fiebre y neutropenia) son inversamente proporcionales al recuento absoluto de granulocitos, donde en la mayoría la incidencia de infección aumenta cuando los neutrófilos totales son menores a  $500/\text{mm}^3$ , con reporte de bacteremia y choque séptico cuando presentan neutropenia profunda. Además de la neutropenia, existen otros factores que favorecen a las infecciones, como tipo de padecimiento oncológico<sup>8</sup>, ya que hay reportes donde la neutropenia inducida por quimioterapia, se presenta de un 10 al 50% de los pacientes con tumores sólidos, y un 80% de neoplasias hematológicas<sup>9</sup>, también influyen el tipo de quimioterapia, fase de la misma, protocolo, inmunidad humoral y celular<sup>11,8</sup>. Requiriendo tratamiento aproximado de 7 a 12 días, con un costo diario aproximado en EUA de \$1500 dólares, asociándose a una mortalidad del 10%, afecta a un gran número de personas alrededor del mundo, lo que significa un importante gasto en el sector económico<sup>9</sup>.

Son estos factores los que favorecen la presencia de infecciones que ponen en peligro la vida de estos pacientes, los cuales tienen alto riesgo de desarrollar comorbilidades, como sepsis, bacteremia (la cual se presenta de un 10 al 25% de todos los pacientes, presentándose con neutropenia prolongada, mayor a 7 días, o profunda  $< 100 \text{ cel}/\text{mm}^3$ )<sup>11</sup>, neumonía, mucositis severa, choque, falla respiratoria, sangrado a cualquier nivel; alteraciones metabólicas, con un riesgo de 20 a 50% de presentar complicaciones médicas mayores, requiriendo internamientos hospitalarios prolongados, incluso modificación de esquema terapéutico inicial, con una mortalidad del 13 a 16%. Por otro lado, en pacientes no oncológicos y sin comorbilidades que presentan fiebre y neutropenia, se reporta un 2 a 5% de probabilidades de desarrollar complicaciones mayores, sin reporte de mortalidad<sup>10</sup>.

En el Hospital del Niño DIF, un porcentaje importante de ingresos durante el último año a servicio de urgencias consisten en pacientes oncológicos con diagnóstico de fiebre y neutropenia, a pesar de que se ha enfatizado en una atención inmediata a su ingreso, no se han implementado programas específicos, es por eso que se realiza el siguiente trabajo, con el fin de mejorar el pronóstico de estos pacientes.

## 2.1 Definiciones

- Fiebre: toma única de temperatura oral  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  o temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  constante durante el periodo de una hora. <sup>11</sup>
- Neutropenia: Se define como el conteo de neutrófilos absolutos  $< 500 \text{ cel/mm}^3$  o con una disminución  $< 500 \text{ cel/mm}^3$  durante las siguientes 48 horas. <sup>11</sup>
- Neutropenia profunda se usa en ocasiones para describir la neutropenia con neutrófilos absolutos menor a  $100 \text{ cel/mm}^3$ , que es mayor a 7 días. <sup>11</sup>
- Neutropenia funcional se refiere a pacientes con neoplasias hematológicas que presentan defectos cualitativos en los neutrófilos. <sup>11</sup>
- Neutropenia prolongada: Neutropenia que persiste por más de 7 días <sup>11</sup>.
- Sepsis. Presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica secundaria a una infección sospechada o confirmada <sup>12</sup>.
- Sepsis grave cuando se presentan datos de disfunción orgánica, ya sea cardiovascular, respiratoria, o se dos o más órganos <sup>12</sup>.
- Choque séptico. Se define como la condición de sepsis acompañada de disfunción cardiovascular, se trata de una forma de choque distributivo caracterizado por una inapropiada vasodilatación periférica no compensada a pesar de un gasto cardiaco preservado, e incluso elevado, presentando hipoperfusión orgánica con disminución del aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos, teniendo como consecuencia disfunción celular, alteración del metabolismo celular por hipoxia y efectos de los radicales libres o efecto de mediadores inflamatorios <sup>13</sup>.

## 2.2 Epidemiología y etiología de las infecciones

Debido a las alteraciones en inmunidad, clínicamente se documentan infecciones solo de un 20 a 30% de los episodios febriles, Los sitios más comunes de infección incluyen el tracto gastrointestinal, pulmones y piel <sup>11</sup>. Se estima que la prevalencia de sepsis en los pacientes que cursan con fiebre y neutropenia oscila entre el 12.9 y 17.4%, con una letalidad de hasta 16% <sup>14</sup>.

Un estudio reciente prospectivo observacional reportó que aproximadamente 2000 pacientes solo un 23% con fiebre y neutropenia presentó bacteremia. De ellos, un 57% se

asoció a gram positivo, 34% gram Negativo y un 9% polimicrobiano. Los agentes causales han cambiado a través del tiempo, según IDSA, el agente causal más común es *Staphylococcus coagulasa negativo*, enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella*) y Gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa* y *Stenophomonas*). Las resistencias a bacterias gram negativas son causantes de un aumento de infecciones en pacientes con fiebre y neutropenia.<sup>11</sup>

Según estudios de la MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer), se reporta que las infecciones asociadas a microorganismos gram negativos, son asociados a mayor mortalidad, presentando una clasificación de alto riesgo en un 59% de los pacientes, a comparación de un 31% en los infectados con gram positivos<sup>9</sup>.

Actualmente, se ha documentado cambios en la etiología, Haupt et al.<sup>15</sup> mostraron un incremento de 3.4% por año en la incidencia de bacteremia por Gram negativos, en un estudio en pacientes pediátricos con tumores sólidos de 1985 a 1996 realizado en un Hospital de Italia.

En América Latina se han realizado estudios que reportan las infecciones bacterianas como las más frecuentes, en donde un 15 a 25% de los pacientes con fiebre y neutropenia presentarán bacteriemia, presentándose en Nadir temprano. En esta población (Latinoamérica) también se ha observado un cambio en la epidemiología de las infecciones. En la década de los 80 se reportaba predominio de infecciones causadas por bacilos Gram negativos, posteriormente se describió un descenso en la frecuencia de estos patógenos, con un aumento en la incidencia de infecciones causadas por cocos Gram positivos, asimismo un incremento de las infecciones polimicrobianas, especialmente bacteriemias<sup>9</sup>.

Estudios realizados en Chile demuestran un predominio de infecciones causadas por cocos Gram positivos en bacteriemias de pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia (*S. coagulasa negativa* 43% y *S. Aureus* 16%)<sup>16</sup>. En Argentina existen estudios con resultados similares, sin embargo, hay prevalencia de infecciones secundarias a *S. Aureus*<sup>17</sup>.

En México, un estudio realizado en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, en 1997, Gaytán-Martínez et al. muestran un estudio prospectivo observacional en pacientes oncológicos con padecimientos hematológicos (Adultos), que estaban en

tratamiento con quimioterapia, o posterior a trasplante de Médula Ósea, se reporta *Escherichia coli* como el patógeno más frecuente en los episodios de bacteremia en pacientes con fiebre y neutropenia<sup>18</sup>.

Finalmente, en el más reciente estudio de tratamiento antibiótico empírico establecido por la Organización Europea para la investigación y tratamiento del cáncer se muestra un aumento en bacteriemias causadas por Gram negativos, de un 6.5 a 12%, es por ello que se recomienda iniciar cobertura a los mismos al ingreso a sala de urgencias<sup>19,20</sup>.

Otro estudio realizado en nuestro país, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez<sup>8</sup>, de casos y controles, se estudió a una población pediátrica con diagnóstico de LLA, con fiebre y neutropenia, tomando como variables a estudiar edad, género, peso, talla, leucocitos totales, neutrófilos totales, plaquetas, fiebre de origen desconocido, infección localizada, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), sepsis grave, choque séptico, hemocultivo positivo central o periférico tomado al ingreso. Se revisaron expedientes médicos de 100 eventos de fiebre y neutropenia, de 70 pacientes, en los cuales se encontró que los pacientes que fallecieron o presentaron complicaciones graves, a su ingreso presentaban cuenta total de neutrófilos menor a 215/mm<sup>3</sup>. Se observó, además, que, en el grupo de fallecidos, un 87% presentó datos de respuesta inflamatoria sistémica<sup>8</sup>, estos datos coinciden con estudios de Malik y col, quienes refieren 20 veces más posibilidad de fallecer cuando el paciente ingresa con choque<sup>21</sup>. El foco infeccioso más común fue el respiratorio (Neumonía 30%). En el grupo de pacientes que falleció, el 78% de los hemocultivos fueron positivos, con un 54% causado por enterobacterias, 34% *Pseudomonas* sp, 12% gram positivos<sup>8</sup>.

### 2.3 *Categorización de riesgo al ingreso*

Es importante clasificar a los pacientes con fiebre y neutropenia según el riesgo que presenten (alto o bajo) y ello nos ayudará a determinar el tipo de tratamiento a iniciar, vía de administración (oral/ IV), y duración del mismo.<sup>11</sup>

La escala de riesgo de la Asociación Multinacional para el apoyo y cuidado del Cáncer es una suma de factores de riesgo que incluyen edad del paciente, signos clínicos de

presentación aguda, comorbilidades, severidad de fiebre y neutropenia, alteraciones hemodinámicas. (Tabla 1)<sup>11</sup>

**Tabla 1.** The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk-Index Score

Characteristic	Weight
Burden of febrile neutropenia with no or mild symptoms <sup>a</sup>	5
No hypotension (systolic blood pressure >90 mmHg)	5
No chronic obstructive pulmonary disease <sup>b</sup>	4
Solid tumor or hematologic malignancy with no previous fungal infection <sup>c</sup>	4
No dehydration requiring parenteral fluids	3
Burden of febrile neutropenia with moderate symptoms <sup>a</sup>	3
Outpatient status	3
Age <60 years	2

**NOTE.** The maximum value of the score is 26. Adapted from [43]. Reproduced with permission of the American Society for Clinical Oncology.

<sup>a</sup> Burden of febrile neutropenia refers to the general clinical status of the patient as influenced by the febrile neutropenic episode. It should be evaluated on the following scale: no or mild symptoms (score of 5); moderate symptoms (score of 3); and severe symptoms or moribund (score of 0). Scores of 3 and 5 are not cumulative.

<sup>b</sup> Chronic obstructive pulmonary disease means active chronic bronchitis, emphysema, decrease in forced expiratory volumes, need for oxygen therapy and/or steroids and/or bronchodilators requiring treatment at the presentation of the febrile neutropenic episode.

<sup>c</sup> Previous fungal infection means demonstrated fungal infection or empirically treated suspected fungal infection.

Si bien, el uso de esta escala puede presentar confusiones, ya que depende del juicio clínico del examinador, existen estudios de validación para el mismo, donde se recomienda el uso de esta escala para una clasificación inicial, definiendo alto riesgo como una puntuación menor a 21.<sup>11</sup>

Las definiciones específicas de alto y bajo riesgo van referidas a pacientes que cumplan con los siguientes criterios clínicos:

- Neutropenia profunda (< 100 cel/mm<sup>3</sup>) con duración mayor a 7 días, o comorbilidades como :
  - Inestabilidad hemodinámica
  - Mucositis oral o gastrointestinal que impide alimentación o provoca diarrea aguda
  - Síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea
  - Alteraciones mentales o del estado neurológico
  - Infección relacionada a catéter

- Infiltrados pulmonares, hipoxemia o enfermedad pulmonar crónica
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal <sup>11</sup>

Se considera bajo riesgo a los pacientes con neutropenia con duración menor a 7 días, con pocas o ninguna comorbilidad y pacientes con tumores sólidos<sup>11</sup>.

En estudios avalados por la Organización Europea para la investigación y tratamiento del cáncer (EORTC) se proponen ciertos criterios para la predicción de un bajo riesgo de complicaciones durante los episodios de fiebre y neutropenia<sup>9</sup>.

Kern et al<sup>22</sup> reportan que el trasplante alogénico, falla renal, choque, insuficiencia respiratoria, administración de medicamentos vía intravenosa, VIH, infección relacionada a catéter, infección de sistema nervioso central, se asocian a un riesgo de muerte en las primeras 48 horas.

Los factores de mal pronóstico que menciona Freifeld et al. <sup>23</sup> incluyen inestabilidad hemodinámica, dolor abdominal, náusea o vómito, diarrea, alteraciones neurológicas o mentales, infección relacionada a catéter, infiltrados pulmonares, falla renal o falla hepática.

Según estudios multicéntricos realizados en Argentina, se ha validado un puntaje de riesgo de mortalidad con gran sensibilidad y especificidad, considerando el estadio de la enfermedad de base, 3 puntos, enfermedad asociada 2 puntos y bacteremia, 1 punto, catalogando como alto riesgo los niños que presentan más de 4 puntos<sup>24</sup>.

Santolaya y colaboradores elaboraron una escala para identificar los pacientes que tienen bajo riesgo de presentar una infección bacteriana invasiva y de esta manera lograr tratamientos menos agresivos que los convencionales<sup>25</sup>. En sus estudios secuenciales, son 5 parámetros para clasificar como alto o bajo riesgo PCR sérica >90 mg/L, presencia de hipotensión, conteo de plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup>, intervalo <7 días después del último ciclo de quimioterapia y tener leucemia como tipo de cáncer<sup>26</sup>.



De acuerdo al riesgo asignado, se iniciará tratamiento empírico.

En el estudio previamente mencionado en el Hospital Infantil Federico Gómez<sup>8</sup> se mostró que los factores presentes al ingreso asociados con riesgo de morir fueron: requerimiento de ventilación mecánica, con una mortalidad del 70 a 100%, presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica, hemocultivo positivo, plaquetas menores a 50 000, choque séptico, diarrea y neumonía (30% de los pacientes que fallecieron)<sup>8</sup>, coincidiendo con estudios ya mencionados de Malik et al.<sup>21</sup>

#### 2.4 *Tratamiento antibiótico inicial*

Una vez establecido el riesgo de nuestro paciente, se debe iniciar de manera inmediata el tratamiento antibiótico. En uno de los primeros estudios realizados sobre el tema, en 1962 realizado por McCabe y Jackson<sup>27,28</sup>, en los cuales se dieron combinaciones de antibióticos a pacientes con granulocitopenia, con leucemia e infecciones asociadas a organismos gram negativos, se reportaba una mortalidad de hasta 91%. 25 años después, en 1986, un estudio de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) se reporta que en pacientes que recibieron tratamiento empírico con ceftazidima más amikacina la mortalidad era del 9%<sup>29</sup>. La diferencia, es multifactorial, pero principalmente se asocia a un manejo temprano con terapia antimicrobiana<sup>9</sup>.

Actualmente la literatura indica que se deben administrar dentro de la primera hora al llegar al hospital, hay estudios que reportan que reduce la morbilidad, así como los ingresos a terapia intensiva, reduce la mortalidad, así como la incidencia de choque séptico. Por ejemplo, un estudio en Brasil, reportó que con cada hora que se espera la administración de antibióticos, aumenta el riesgo de mortalidad un 18%, a comparación de los pacientes que recibieron los antibióticos en la primera hora con una mortalidad de 3%<sup>39</sup>.

Aunque no es posible lograr una etiología infecciosa en la mayoría de los pacientes, ya que los signos y síntomas de infección son frecuentemente alterados por la capacidad inflamatoria disminuida y los hallazgos clínicos de infección pueden estar enmascarados es que puede conllevar a un retardo en el inicio con terapéutica antimicrobiana, sin embargo

se ha documentado una mejoría clínica después del tratamiento con antibióticos, sugiriendo una fuente microbiana oculta como causa de fiebre<sup>8</sup>.

Las guías IDSA nos recomiendan que los pacientes clasificados como alto riesgo requieren manejo intrahospitalario, con tratamiento antibiótico intravenoso. Se recomienda manejo con monoterapia con cobertura antipseudomonas, como cefepime, carbapenémicos (imipenem/ meropenem) o piperacilina- tazobactam. En caso de sospechar infección por gram negativos se deberá agregar a manejo aminoglucosidos y/o fluoroquinolonas<sup>11</sup>.

Sin embargo, al elegir tratamiento antimicrobiano es importante tomar en cuenta dos aspectos: el cambio en el patrón de colonización bacteriano ( en últimos años, en Europa se reporta mayor crecimiento de los cocos grampositivos sobre bacilos gram negativos). Esto como consecuencia de mayor uso de catéteres venosos centrales y administración profiláctica de antibióticos. El segundo aspecto a considerar es el desarrollo de resistencias hacia antibióticos betalactámicos como aminoglucósidos. Debido a estos motivos, las estrategias terapéuticas pueden variar según la prevalencia de agentes causales que se presenten en el Hospital<sup>7</sup>.

Tradicionalmente se recomendaba la combinación de 2 o más antibióticos, sin embargo, existen estudios donde se ha observado que el uso de monoterapia es válido y efectivo. En marzo de 2001 la Sociedad Española de Quimioterapia, recomienda uso de monoterapia con imipenem, meropenem, piperacilina- tazobactam y cefepime<sup>7</sup>. La vancomicina/ teicoplanina no se recomienda empíricamente por el riesgo de cepas resistentes con gran morbilidad, aunque hay indicaciones específicas para su uso<sup>7</sup>, como infección relacionada a catéter, piel, mucosas, neumonía o inestabilidad hemodinámica<sup>11</sup>. Sin embargo el uso de este antibiótico es controversial, la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) refiere estudios en donde el uso de la vancomicina no muestra diferencia en la mortalidad, con una elevación en el costo de manera considerable, sugiriendo su uso sólo al sospechar de una infección por bacterias gram positivas<sup>30</sup>.

Según un estudio realizado en España, tras una evaluación analítica a pacientes oncológicos con diagnóstico de fiebre y neutropenia (incluyendo tumores sólidos y padecimientos hematológicos), se instauró tratamiento empírico, en caso de que los pacientes mantuvieran

estado general conservado se inició tratamiento con monoterapia con cefepime, si presentaban cifra de neutrófilos menores a  $500/\text{mm}^3$ , se asoció al tratamiento factor estimulante de colonias de granulocitos.

A los 3 días de tratamiento se realizó una evaluación clínica, biometría hemática, hemocultivo, según evolución de cada paciente. Los resultados muestran 98 pacientes con diagnóstico de fiebre y neutropenia, de los cuales 97 se trataron. Los episodios tienen prevalencia en leucemias y linfomas, con ausencia de foco infeccioso, y predominantemente se presentó sepsis secundaria a infección por gram negativos. Se inició terapéutica inicial recomendada por este estudio en un 71.2%, continuando con monoterapia un 71.6%, Sólo 5 de 97 niños requirió re hospitalización, sin complicaciones asociadas, En conclusión, el administrar tratamiento inicial de manera precoz, sea mono o politerapia, con ajuste del mismo según evolución y acorde a sensibilidad reportada en cada paciente da lugar a un porcentaje elevado de pacientes con eficacia y seguridad posibilitando el alta precoz<sup>7</sup>.

La cobertura antimicótica se debe iniciar de manera empírica considerando pacientes con alto riesgo, que tienen fiebre persistente después de 4 a 7 días con un tratamiento antibiótico de amplio espectro y no se ha identificado foco infeccioso<sup>11</sup>.

Para realizar modificaciones en tratamiento inicial se debe tener en cuenta reportes de cultivos, con un agente aislado, fiebre persistente. Se puede valorar retiro de vancomicina después de 2 días de tratamiento si nuestro paciente no presenta evidencia de infección por gram positivo.<sup>11</sup>

## 2.5 *Evaluación inicial*

Se recomienda al ingreso toma de biometría hemática, pruebas de función renal (que incluyan creatinina, BUN), electrolitos séricos, pruebas de función hepática, bilirrubina total. Toma de 2 hemocultivos tomados de manera simultánea, de cada lumen en caso de contar con acceso venoso central, de otro modo 2 periféricos con diferente venopunción. En caso de que el paciente presente signos o síntomas respiratorios se deberá tomar tele de tórax. Toma de Proteína C reactiva, interleucinas 6 y 8 y procalcitonina no tiene

recomendaciones para toma de rutina o que ayuden a tomar decisiones en relación al inicio de manejo antibiótico.<sup>11</sup>

El resultado del metabolismo anaerobio favorecido por la hipoxia celular es el aumento en la producción del lactato sérico<sup>31</sup>. La valoración de los pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia se dificulta, debido a que los datos de hipoperfusión no son claros en las etapas iniciales de choque, en donde la posibilidad de reversibilidad es mayor<sup>32</sup>. Se ha demostrado que los niveles de lactato pueden presentarse elevados, incluso en pacientes hemodinámicamente estables, es por ello que su cuantificación se utiliza para identificar estados de choque ocultos<sup>33, 34</sup>. En la actualidad, en pacientes hematooncológicos que cursan con fiebre y neutropenia existe pobre evidencia sobre la utilidad del lactato sérico como predictor de mal pronóstico, sobre todo en la población pediátrica<sup>35, 36</sup>. Sin embargo hay estudios que muestran que un valor inicial  $> 2$  mmol / L es útil como predictor para desarrollo de choque séptico en las siguientes 48 horas<sup>37</sup>.

En un estudio realizado en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el cual se incluyeron a pacientes entre 1 mes y 11 años 11 meses, con padecimientos hematooncológicos, que cursaron con fiebre y neutropenia en un periodo de 6 meses entre diciembre 2011 y junio 2012, con medición de lactato sérico mediante gasometrías a su ingreso, se estableció utilidad del lactato como biomarcador de sepsis grave durante los episodios de fiebre y neutropenia, con un 80% de elevación del mismo en pacientes con sepsis grave<sup>38</sup>.

## 2.6 *Escala PEWS al ingreso a urgencias*

Como se ha comentado previamente, los pacientes hospitalizados de pediatría oncológica tienen un alto riesgo de presentar complicaciones. De estos pacientes, aproximadamente un 80% de los pacientes viven en países en vías de desarrollo, asociados a más de 90% de las muertes por cáncer<sup>39</sup>.

Los sistemas de alerta de detección pediátrica (PEWS) son algoritmos clínicos diseñados para el uso por el personal de enfermería, usados para una identificación temprana de deterioro clínico en pacientes hospitalizados<sup>41</sup>. La aplicación de una escala PEWS en

hospitales han mostrado descensos en paros cardiorrespiratorios fuera de las unidades de cuidados intensivos, severidad de la enfermedad en UTIP, ingresos a UTIP, además de mortalidad<sup>40, 41</sup>.

La implementación de estos programas en Hospitales con recursos limitados es de gran importancia, ya que obtenemos beneficios como un bajo costo en los internamientos, acortando las estancias intrahospitalarias, ingreso a UTIP, realizando procedimientos de manera oportuna<sup>41</sup>

En un estudio realizado de 2013 a 2015 en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP)<sup>39</sup>, en Guatemala, en pacientes con nivel socioeconómico bajo, con limitado acceso a la salud, desnutrición se modificó la escala de PEWS y algoritmo utilizado en el Hospital Infantil de Boston, llevado a cabo por enfermería, considerando aspecto general, estado mental y signos vitales de ingreso. Mediante un estudio retrospectivo de cohorte, se encontró que previo a la implementación de la escala, los pacientes que requerían ingreso a UTIP el 93% tenían PEWS alto. Posterior a la implementación de PEWS la tasa de descompensación clínica se redujo de 9.3 vs 6.5/1000días de hospital (  $p= 0.003$ ), además de que el ingreso a UTIP se redujo de 1376 a 109 días de hospitalización (21%)<sup>39</sup>.

### **3 Justificación**

Con el fin de mejorar la detección de pacientes con características clínicas de alto riesgo para una evolución desfavorable (Choque séptico, deterioro respiratorio, ingreso a UTIP, muerte) se busca implementar la Escala PEWS, determinando la gravedad del cuadro mediante un puntaje, y de acuerdo a este, asignar un esquema antimicrobiano, determinando que debe administrarse en la primera hora<sup>39,41</sup>. Se analizará si esta medida impacta en la evolución del paciente hacia los cuadros de sepsis, choque y/o muerte, días de estancia intrahospitalaria, ingreso a terapia intensiva. Registrando además, la relación que existe entre el grado de neutropenia y el puntaje PEWS que presenta al diagnóstico.

## **4 Hipótesis**

Al implementar el uso de la escala PEWS al ingreso, se podrán identificar de manera oportuna pacientes con alto riesgo de deterioro hemodinámico, iniciando un tratamiento adecuado y oportuno y con ello disminuir complicaciones, como choque séptico, falla respiratoria, ingreso a terapia intensiva y disminuir los días de estancia intrahospitalaria.

## **5 Objetivos**

### *5.1. Objetivo general*

Determinar la efectividad de la aplicación de antibióticos según riesgo asignado por la escala de PEWS, con administración en los primeros 60 minutos de ingreso a urgencias en pacientes oncológicos con LLA con fiebre y neutropenia.

### *5.2. Objetivos específicos*

Determinar la efectividad de la aplicación de antibióticos en los primeros 60 minutos de ingreso a urgencias en la dimensión complicaciones.

Determinar la efectividad de la aplicación de antibióticos en los primeros 60 minutos de ingreso a urgencias en la dimensión ingreso a terapia intensiva.

Determinar la efectividad de la aplicación de antibióticos en los primeros 60 minutos de ingreso a urgencias en la dimensión días de estancia hospitalaria.

## **6 Métodos**

### *6.1. Contexto de la investigación*

Modificando el uso de la escala PEWS:

Aplicada al ingreso a triage por personal médico (Médicos residentes de pediatría), para evaluar y dar pronóstico, con el fin de dar un esquema antibiótico, de administración en la primera hora de ingreso, tomando en cuenta esta hora desde su registro y llegada a Triage.

## 6.2. *Diseño de estudio.*

Descriptivo

## 6.3. *Selección de la población*

### 6.3.1. *Criterios de inclusión*

Se incluirá a Pacientes Oncológicos con padecimientos hematológicos (Leucemia Linfoblástica aguda) en cualquier fase de tratamiento que ingresen al servicio de urgencias con diagnóstico de fiebre y neutropenia.

### 6.3.2. *Criterios de exclusión*

Se excluirá a pacientes oncológicos con padecimientos hematológicos en los cuales se descarte el diagnóstico de fiebre y neutropenia

### 6.3.3. *Criterios de eliminación*

Se eliminarán a pacientes No oncológicos, además de oncológicos con padecimientos no hematológicos

## 6.4. *Marco muestral*

### 6.4.1. *Tamaño de la muestra*

Pacientes pediátricos con Leucemia linfoblástica aguda, en tratamiento, que ingresen a urgencias que cumplan con la definición de Fiebre y neutropenia.

### 6.4.2. *Muestreo*

Se revisaron expedientes electrónicos que ingresaron a urgencias en el periodo de febrero 2017 a febrero 2018, seleccionando a los pacientes pediátricos, oncológicos ingresados a servicio de urgencias, con diagnóstico registrado en nota médica de:

\*Fiebre y neutropenia

\*Fiebre sin foco

De cada uno de ellos se otorgó una clasificación según escala de PEWS, además de obtener las variables propuestas.

En base a los datos obtenidos se realizó un análisis estadístico.

### 6.5. Definición operacional de variables

**Tabla 2.** Definición operacional de variables

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Fuente de Información
<b>Variables sociodemográficas</b>				
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Tiempo transcurrido desde el nacimiento medido en años	Discreta	Expediente
Sexo	Género al que pertenece el paciente	El género asentado en el expediente clínico	Nominal 1 = Hombre 2 = Mujer	Expediente
<b>Quimioterapia</b>				
Fase de tratamiento	Especificar fase de tratamiento	Fase de tratamiento	Nominal 1= Ventana	Expediente



			<p>Esteroides</p> <p>2 = inducción a la remisión</p> <p>3= consolidación</p> <p>4= mantenimiento</p> <p>5= reinducción</p> <p>6= paliativos</p>	
Protocolo de quimioterapia	Exposición a quimioterapia como parte del tratamiento de la LLA	La referencia de haber sido sometido a quimioterapia, definiendo protocolo	<p>Nominal</p> <p>1 = protocolo 1</p> <p>2 = protocolo 2</p> <p>3= protocolo 3</p> <p>4= protocolo 4...28</p>	Expediente
Neutropenia	Reducción del recuento de neutrófilos sanguíneos. <sup>9</sup>	Grados de Neutropenia	<p>1= Neutropenia grado I</p> <p>2= Neutropenia grado II</p>	Expediente

			<p>3= Neutropenia grado III</p> <p>4= Neutropenia grado IV</p> <p>5= Neutropenia profunda</p>	
Nadir	<p>Aplasia medular severa en paciente, tras recibir ciclo de quimioterapia</p> <p>9.</p>	<p>Definir Nadir temprano (menor 7 días)/tardío(mayor 14 días)</p>	<p>1 = Nadir temprano</p> <p>2= Nadir tardío</p>	Expediente
<p><b><i>Características del motivo de ingreso actual</i></b></p>				

Diagnóstico de ingreso	Diagnóstico médico de ingreso	Diagnóstico médico de ingreso	Nominal 1 = Fiebre  2= Fiebre y neutropenia	Expediente
Foco clínico	Reportar si existe foco clínico aparente a momento de ingreso	Foco clínico a ingreso	1= Sin foco clínico  2= Neumonía  3 = Mucositis  4= Gastroenteritis  5= Infección de vías urinarias  6= Colitis neutropénica  7= Otro	Expediente
Riesgo asignado a ingreso	Definir riesgo según escala PEWS <sup>41</sup>	Reportar riesgo asignado a ingreso	1= Riesgo bajo  2= Riesgo medio  3= Alto riesgo	
Tiempo de administración de antibiótico	Corresponde al manejo médico que se le otorgó al paciente	Corresponde al tiempo que transcurre desde el ingreso a Triage y	Nominal  1 =0 a 60 minutos  2 = 60-120 minutos	Expediente

	durante su estancia en el servicio	administración de antibiótico	3 = más de 2 horas	
Esquema antibiotico	Tratamiento médico indicado en servicio de urgencias según clasificación PEWS	Definir esquema indicado al paciente	<p>1= Cefepima + amikacina</p> <p>2= Imipenem/meropenem + vancomicina</p> <p>3= Ceftriaxona + amikacina</p> <p>4= Antimicótico (fluconazol)</p> <p>5=Clindamicina/ceftazidima</p> <p>6= Ambulatorio (amoxicilina/acido clavulanico)</p> <p>7= Cefuroxima</p> <p>8= Cefepime + clindamicina</p> <p>9= Clindamicina</p>	Expediente

			10=Imipenem + amikacina	
<b><i>Evaluación del Pronóstico</i></b>				
Días de estancia	Total de días en hospitalización	Total de días de estancia contados a partir del ingreso a urgencias	Discreta 1= 1 a 3 días 2= 4 a 7 días 3= 7 a 14 días 4= más de 14 días	Expediente
Internamiento en UTIP	Ingreso al servicio de terapia intensiva	Ingreso al servicio de terapia durante la estancia	Nominal 0 = No ingreso a UTIP 1 = Ingreso a UTIP	Expediente
Defunción	Defunción como motivo de alta del hospital	Defunción como motivo de alta del hospital	Nominal 0 = No defunción 1 = Defunción	Expediente
Presencia de complicaciones	Complicaciones durante estancia intrahospitalaria	Refiriendo complicaciones estancia mayor a 14 días, ingreso a UTIP,	1= Sin complicaciones 2= Con complicaciones	Expediente

### 6.5.1. *Instrumentos de recolección*

Expediente electrónico *Histoclin*, computadora portátil.

### 6.6. *Aspectos éticos*

Se realizó un estudio con información obtenida de expedientes clínicos, con una plataforma que no contiene información personal por lo cual se logre la identificación de los sujetos registrados, por lo que se considera que no es necesario obtener cartas de autorización y compromiso para el uso de la información. La información obtenida de esta base de datos se utilizará únicamente para llevar a cabo los objetivos antes mencionados en este estudio.

### 6.7. *Aspectos administrativos*

#### 6.7.1 *Recursos humanos.*

Dra. Aydeé Ramos Villanueva/ Autor de trabajo de investigación/ Médico residente de tercer año de pediatría/

Dra. Deyanira Cortés Alva. Jefa del departamento de Oncología Pediátrica del Hospital del Niño DIF Hidalgo/ Oncóloga Pediatra/ Asesora principal

Dra en C. Eva María Molina Trinidad. Asesor metodológico.

Dr. Alberto Vizueth Martínez. Jefe de Investigación del Hospital del Niño DIF Hidalgo/ Asesor Hospitalario

Residentes de Pediatría del Hospital del Niño DIF Hidalgo/ Médicos de primer contacto en servicio de Urgencias del Hospital del Niño DIF Hidalgo

#### 6.7.2 *Presupuesto*

**Tabla 3.** Gasto de inversión

<b>Gasto de inversión</b>	
<b>Equipo de laboratorio</b>	-
<b>Mobiliario y equipo de oficina</b>	\$ 10,000.00
<b>Equipo de cómputo y periféricos</b>	\$13,000.00
<b>Herramientas y accesorios de laboratorio</b>	-
<b>Subtotal</b>	\$23,000.00

**Tabla 4.** Gasto Corriente

<b>Gasto corriente</b>	
<b>Trabajo de campo</b>	\$ 3,000.00
<b>Accesorios para trabajo de campo.</b>	\$1,500.00
<b>Compra y mantenimiento de animales.</b>	-
<b>Servicios del Centro de Instrumentos o equivalentes.</b>	\$2,000.00
<b>Reparación, mantenimiento de equipo, material de laboratorio, cómputo y oficina.</b>	-
<b>Inscripción a cursos de capacitación.</b>	\$1,500.00
<b>Suscripción y pago de servicio por concepto de recuperación de información vía electrónica.</b>	-
<b>Reactivos y materiales de laboratorio.</b>	-

<b>Material de oficina.</b>	\$2800.00
<b>Publicación o producción de libros y revistas.</b>	-
<b>Suscripciones y sobretiros de materiales impresos.</b>	-
<b>Envío de correspondencia dentro y fuera del país.</b>	-
<b>Transporte aéreo o terrestre relativos a eventos académicos y científicos relacionados con el proyecto de investigación motivo del financiamiento.</b>	\$18,000
<b>Inscripción, alimentación y hospedaje relativos a eventos académicos y científicos relacionados con el proyecto de investigación motivo del financiamiento.</b>	\$25,000
<b>Adquisición de libros y manuales.</b>	\$6,000.00
<b>Programas y consumibles de cómputo.</b>	\$25,000.00
<b>Impuestos y derechos de importación de relativos, material, equipo o refacciones de laboratorio.</b>	-
<b>Subtotal</b>	\$84,800.00
<b>Total</b>	\$107,800.00

### 6.7.3 Cronograma.

**Tabla 5.** Cronograma de actividades

<b>Actividades</b>	<b>Mes</b>



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<i>Registro Local de Investigación Comité de</i>												
<i>Trabajo de campo</i>												
<i>Construcción de la base de datos</i>												
<i>Análisis preliminar de resultados</i>												
<i>Resultados definitivos</i>												
<i>Elaboración de presentación oral</i>												
<i>Presentación de resultados en Sesión General</i>												
<i>Elaboración de artículo científico</i>												
<i>Envío de artículo científico</i>												

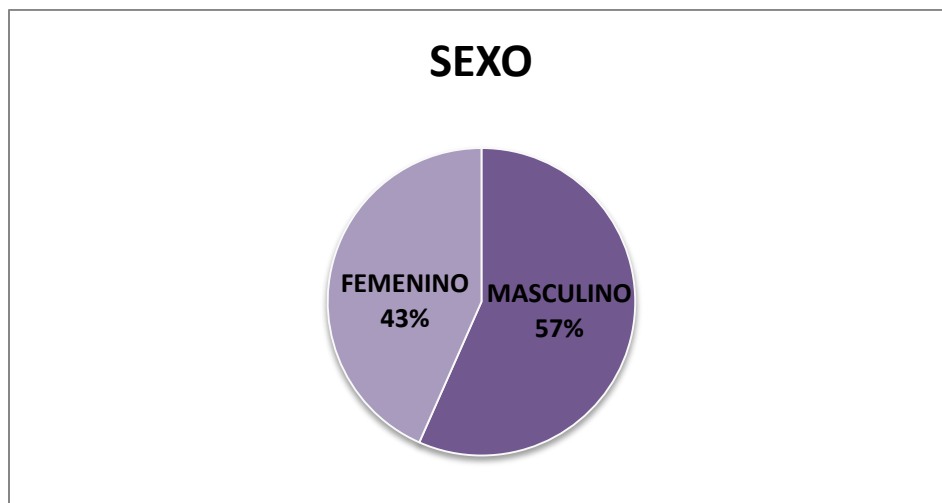
<i>Publicación de artículo científico</i>													
<i>Presentación de resultados a directivos</i>													
<i>Trabajo con directivos para aplicación operativa de resultados</i>													
<i>Aplicación operativa de resultados</i>													

### 6.8 Análisis estadístico

Se realizó una base de datos en el programa Excel que contempló las variables propuestas para el estudio, posteriormente se exportó al programa SPSS versión 21 para la realización del análisis estadístico, porcentajes, promedios, prueba de *t de student* para poblaciones mostrando resultados en tablas y gráficos.

## 7 Resultados

Durante el periodo de tiempo estudiado de un año (Febrero 2017- Febrero 2018) se recabó información de 83 eventos de pacientes con edad de 1 a 17 años con Leucemia linfoblástica aguda que cumplieron con el diagnóstico de Fiebre y Neutropenia, de los cuales 47 eventos correspondieron a sexo masculino (57%) y 36 eventos a sexo femenino (43%) (Ver Gráfico1).

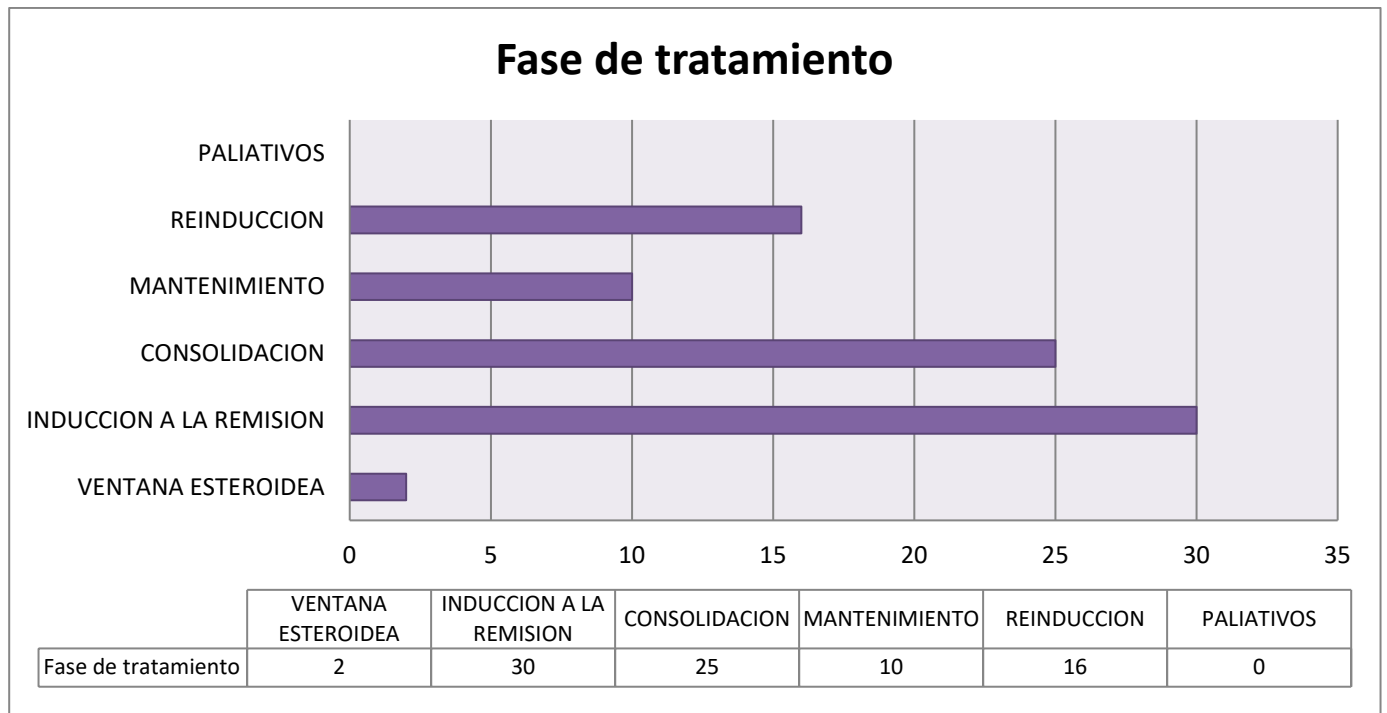


**Gráfico 1.** Distribución de sexo de pacientes pediátricos oncológicos con padecimientos hematológicos con fiebre y neutropenia.

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.

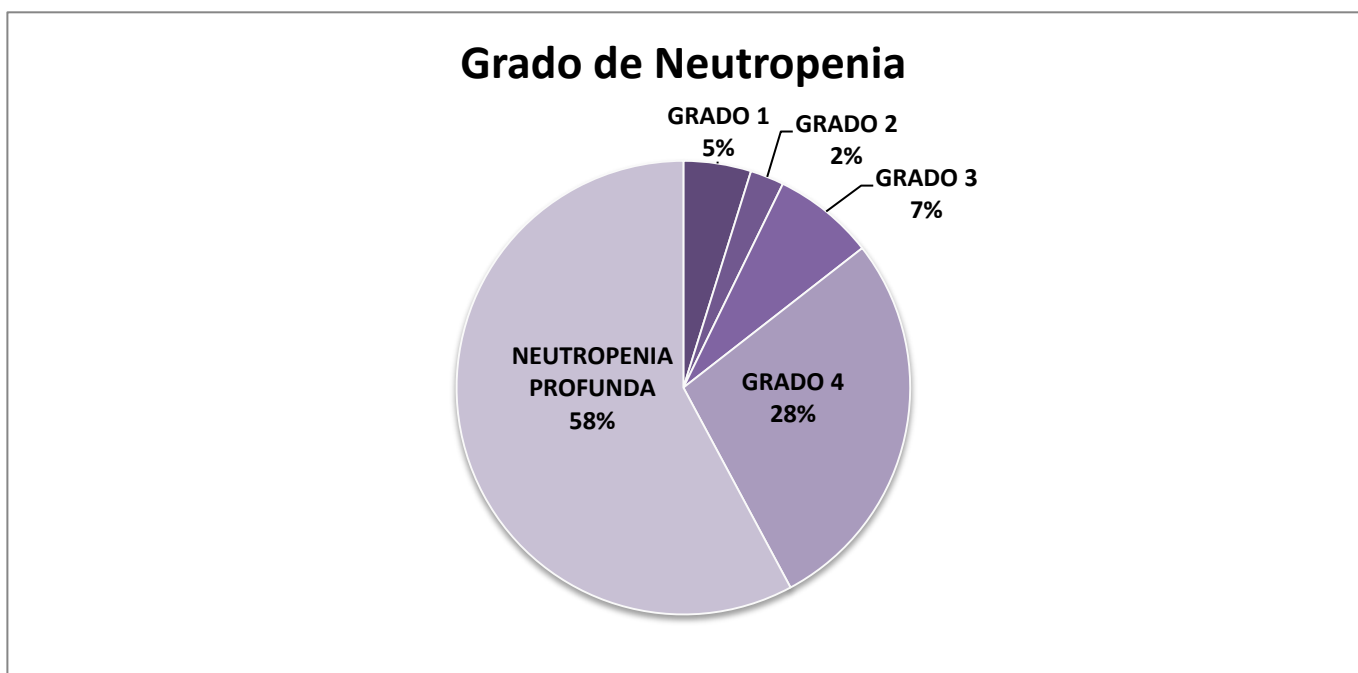
Las fases intensas de tratamiento (reinducción, inducción a la remisión) fueron en las que se encontró a la mayoría de los pacientes, con 46 casos reportados (55.5%) resumidos en Gráfico 2. En cuanto a la estadificación de la neutropenia, se reportan 48 pacientes con neutropenia profunda, con un 57.8% de los casos (Gráfico 3).

Un 85.5% de los pacientes estudiados ingresó en NADIR temprano (Gráfico 4). Un 49.3% ingresó al servicio de urgencias con diagnóstico de Fiebre y neutropenia, debido a que ingresaron con laboratorios realizados en las 72 horas previas a ingreso, el resto, 50.7% ingresó con diagnóstico de fiebre, corroborando diagnóstico con toma de laboratorios a su ingreso a urgencias (Gráfico 5).



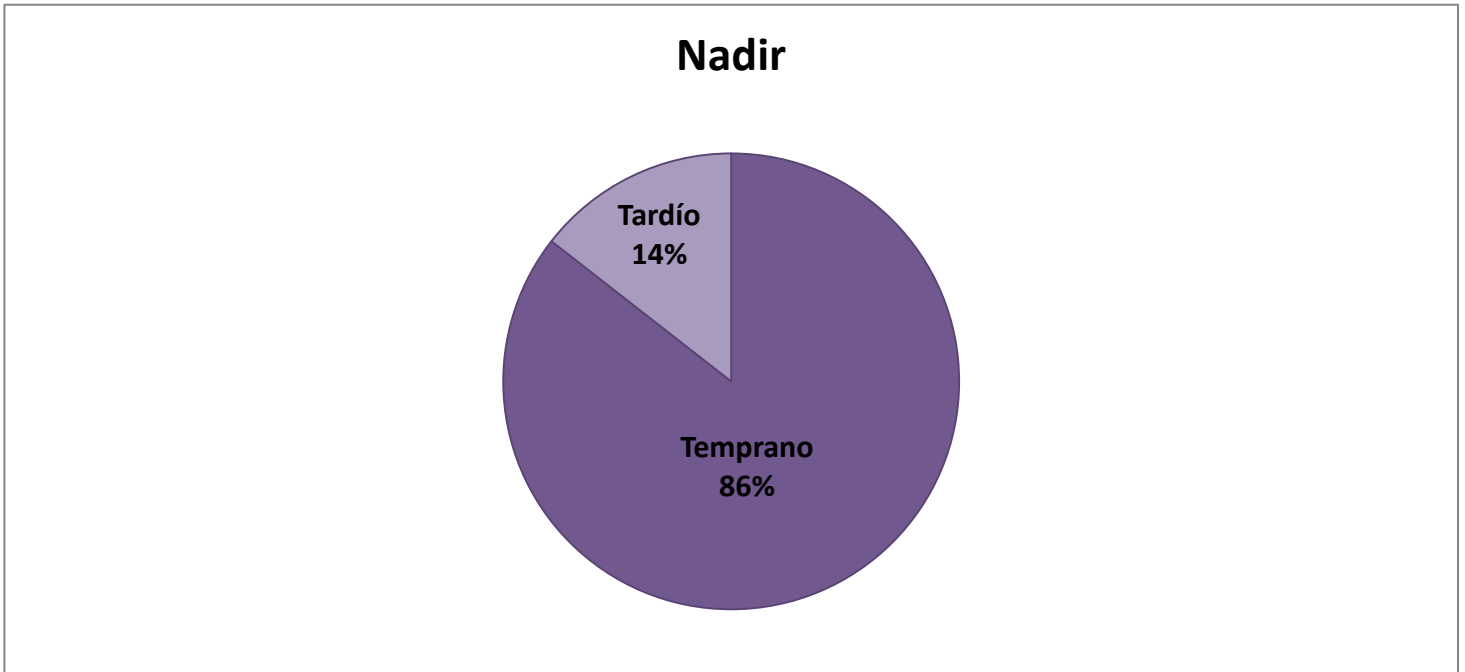
**Gráfico 2.** Fase de tratamiento en pacientes onco-hematológicos con fiebre y Neutropenia

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.



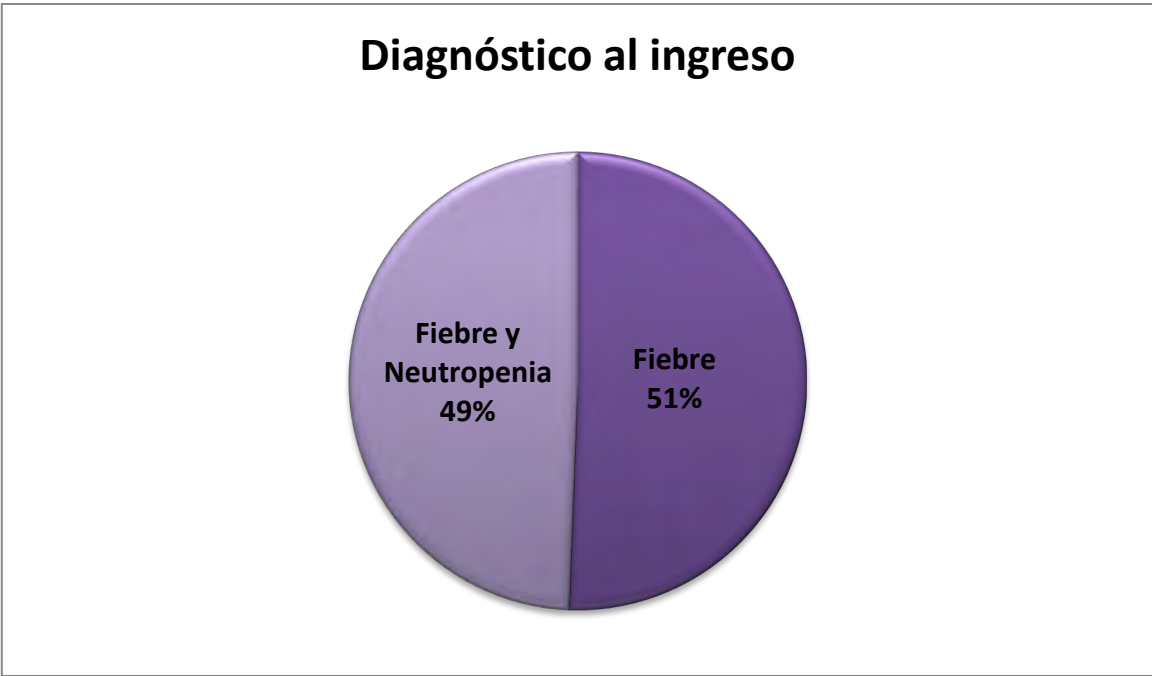
**Gráfico 3.** Grado de Neutropenia al ingreso a Urgencias

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.



**Gráfico 4.** Nadir al ingreso a Urgencias

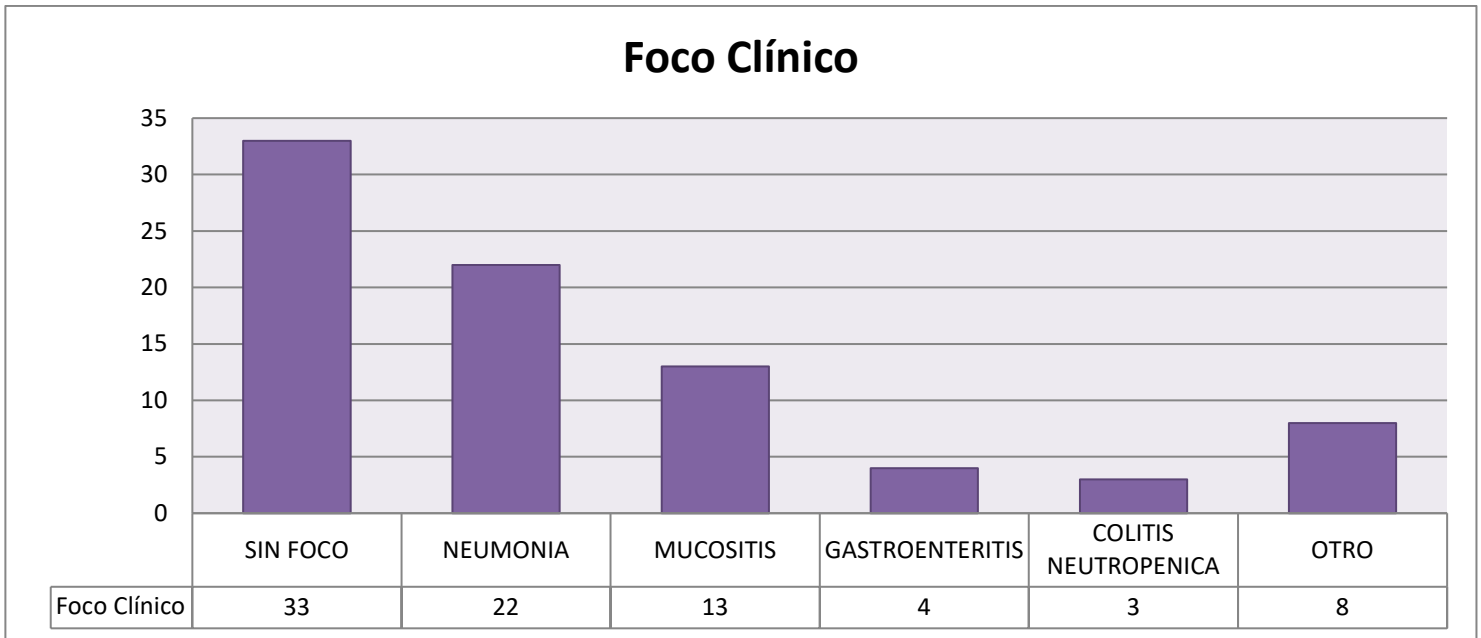
N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.



**Gráfico 5.** Diagnóstico al ingreso a Urgencias

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.

Un 39.7% de los pacientes ingresó sin foco clínico evidente, entre los que presentaban foco clínico, el principal reportado fue Neumonía con un 26.5% de los casos (Gráfico 6).



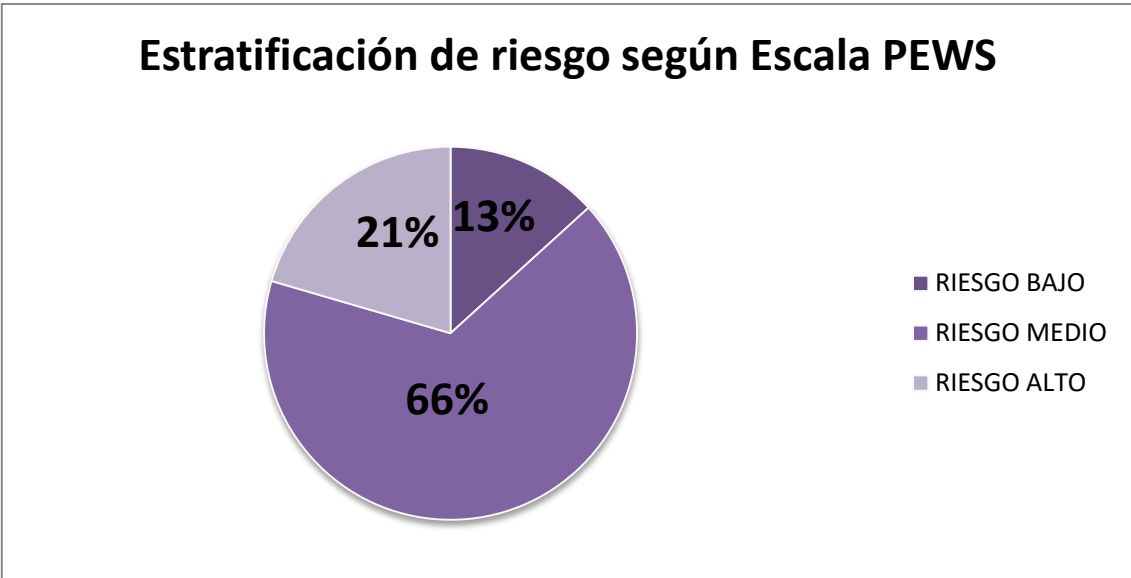
**Gráfico 6.** Foco clínico al ingreso en pacientes hemato-oncológicos con fiebre y neutropenia.

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.

En relación a la estratificación de riesgo según la escala de PEWS un 66% se clasificó con riesgo intermedio, seguido por 21% de riesgo alto y un 13% riesgo bajo.(Gráfico 7).

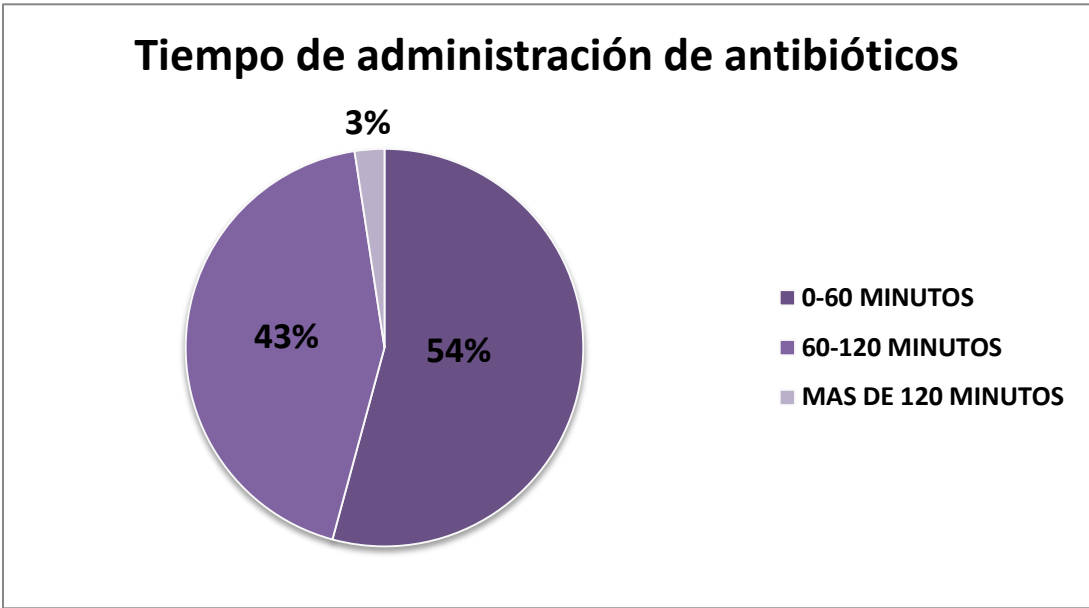
En cuanto al tiempo de administración de antibiótico se encontró que un 54.2% de los pacientes recibieron el tratamiento en los primeros 60 minutos desde su ingreso a Triage,y sólo un 2.4% recibieron su tratamiento después de 2 horas del ingreso(Gráfico 8).

El esquema antibiótico más utilizado según la clasificación de riesgo asignada fue Cefepime más Amikacina, con un 67.4%. (Gráfico 9)



**Gráfico 7.** Estratificación de riesgo al ingreso a urgencias en pacientes hemato-oncológicos con fiebre y neutropenia según escala PEWS

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.

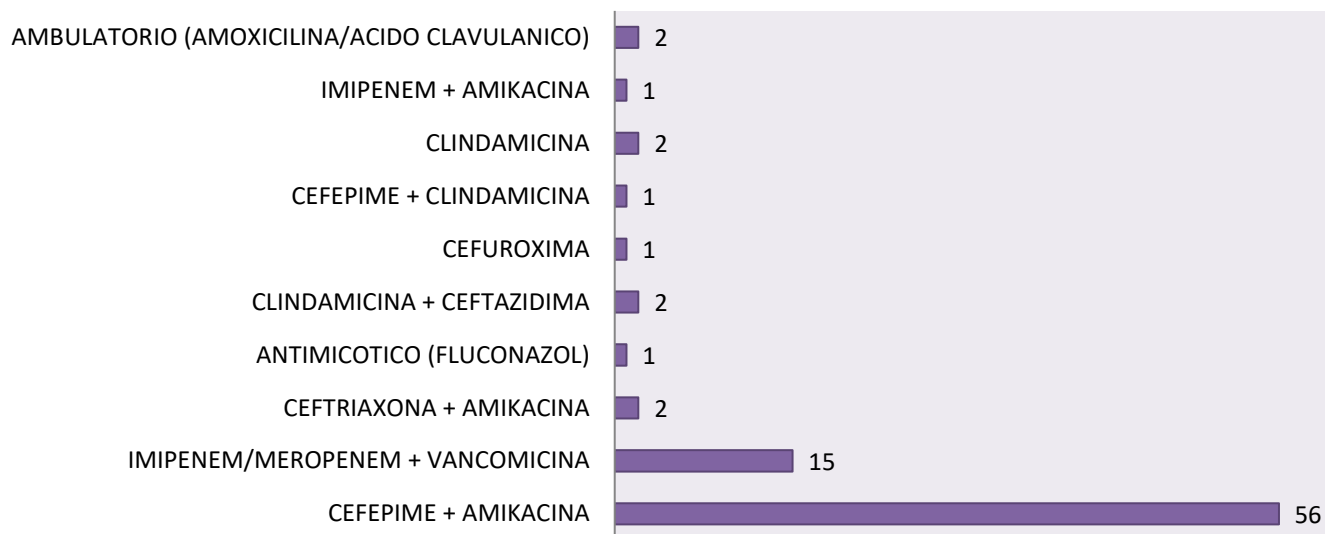


**Gráfico 8.** Tiempo de administración de antibióticos desde ingreso a Triage en pacientes onco-hematológicos con fiebre y neutropenia

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.



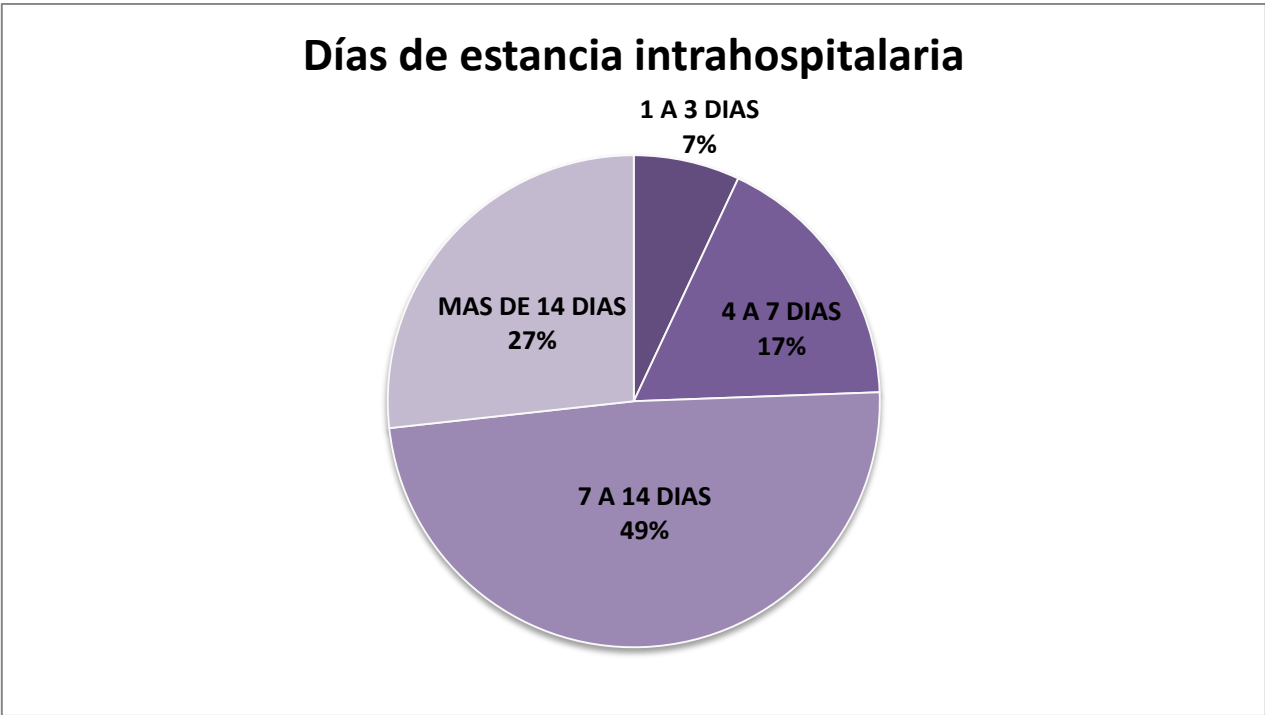
## Esquema antibiótico



**Gráfico 9.** Esquema antibiótico indicado al ingreso a urgencias a pacientes onco-hematológicos con fiebre y neutropenia

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.

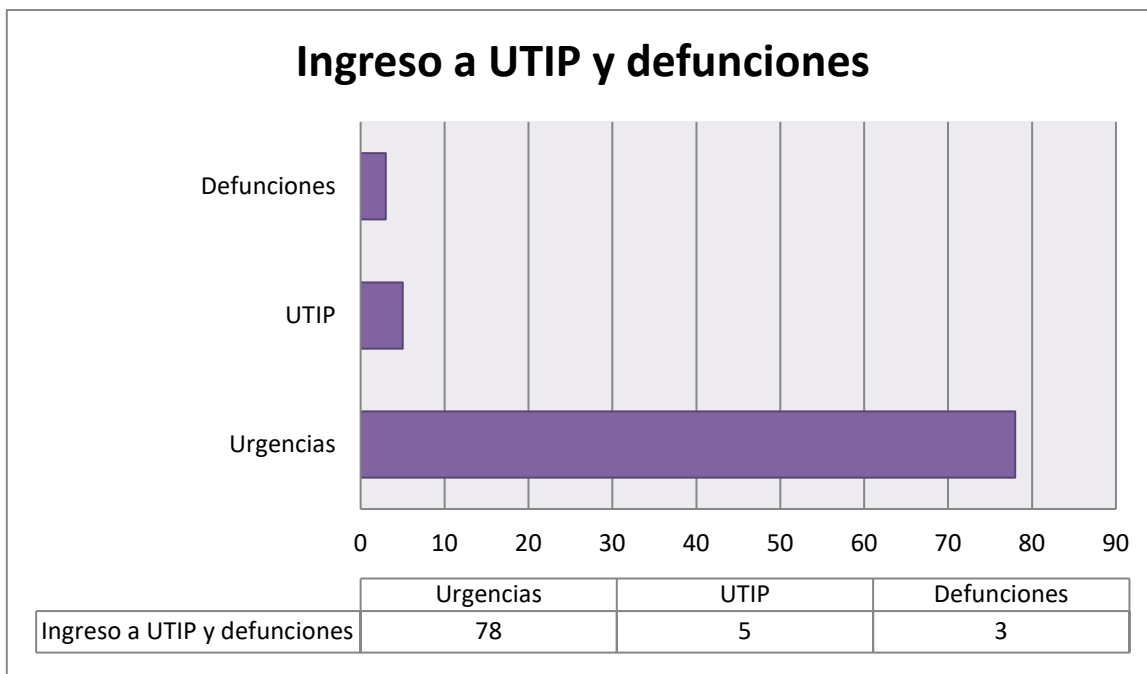
El promedio de días de estancia en estos pacientes fue de a 14 días (49%). (Gráfico 10).



**Gráfico 10.** Días de estancia hospitalaria en pacientes onco-hematológicos con ingreso a Urgencias de fiebre y neutropenia

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.

De los 83 pacientes ingresados, sólo 5 (6%) ingresaron a UTIP desde urgencias, de los cuales se reportan 3 defunciones(3.6%). (Gráfico 11)



**Gráfico 11.** Reporte de pacientes onco- hematológicos con fiebre y neutropenia que requirieron ingreso a UTIP y defunciones.

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.

**Cuadro 1.** Prescripción correcta de antibiótico en función del riesgo según escala PEWS.

Antibiótico	Porcentaje		$\chi^2$	P
	Riesgo 2	Riesgo 3		
<b>Antibiótico 1</b>	100.0	12.5	57.29	0.00
<b>Antibiótico 2</b>	0.0	87.5		

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.

**Comentario.**

Asumiendo que a los pacientes con riesgo 2 se les debe de dar el antibiótico 1 (Cefepime + Amikacina), entonces el 100% de estos pacientes tienen indicación correcta de antibiótico

Asumiendo que a los pacientes en riesgo 3 se les debe prescribir el antibiótico 2 (Imipenem/ meropenem + vancomicina), entonces el 87.5% de estos pacientes tienen prescripción correcta.

En esta población lo que se aprecia es que la correlación entre el tipo de riesgo y la aplicación correcta del tratamiento es de 0.918 con significancia estadística de  $p= 0.00$  (Correlación de Crámer).

**Cuadro 2.** Comparación de la presencia de complicaciones en el grupo con tratamiento recomendado y tratamiento no recomendado en función del *riesgo*

Complicación	Porcentaje		$\chi^2$	P	RR	IC 95%	
	Tratamiento					Inf	Sup
	Recomendado para riesgo	No recomendado para riesgo					
No complicación	49.3 <sub>(33)</sub>	25.0 <sub>(1)</sub>	0.89	0.34	1.97	0.35	10.94
Sí complicación	50.7 <sub>(34)</sub>	75.0 <sub>(3)</sub>					

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.

### Comentario

El 49.3% de los pacientes con tratamiento recomendado en función al riesgo no presentaron complicaciones y el 25.0% de los pacientes con otros tratamientos, no recomendados en función del riesgo tampoco presentaron complicaciones.

La diferencia es de 24.3% puntos porcentuales, sin embargo no se aprecia diferencia significativa ( $p= 0.34$ ), muy probablemente se deba al tamaño de muestra ( $n= 83$ ). Con una muestra mayor la significancia sería evidente.

El grupo de tratamiento no recomendado en función del riesgo es de 4.

El análisis se realizó exclusivamente con los pacientes que tienen esquema de antibiótico 1 y 2.

**Cuadro 3.** Comparación de la presencia de complicaciones en el grupo con tratamiento recomendado y tratamiento no recomendado en función del *tiempo* de aplicación

Complicación	Porcentaje		$\chi^2$	p	RR	IC 95%	
	Tratamiento					Inf.	Sup.
	Correcto para tiempo	Incorrecto para tiempo					
No complicación	54.8 <sub>(23)</sub>	37.9 <sub>(11)</sub>	1.94	0.16	1.44	0.84	2.47
Sí complicación	45.2 <sub>(19)</sub>	62.1 <sub>(18)</sub>					

$n= 83$ , Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.

### Comentario

El 54.8% de los pacientes que recibieron tratamiento correcto en función del tiempo de administración no presentaron complicaciones y el 37.9% de los pacientes con tratamiento incorrecto en función del tiempo tampoco presentaron complicaciones.

La diferencia es de 16.9%, sin embargo no se encuentra diferencia significativa ( $p= 0.08$ ), muy probablemente debido al tamaño de muestra ( $n= 3$ ).

El grupo de tratamiento correcto es de 44 pacientes y el de tratamiento incorrecto es de 29 pacientes.

El análisis se realizó exclusivamente con los pacientes que tienen esquema de antibiótico 1 y 2.

**Cuadro 4.** Comparación de la presencia de complicaciones en el grupo con tratamiento correcto y tratamiento incorrecto en función del **tiempo** de aplicación y el **riesgo**

Complicación	Porcentaje		$\chi^2$	p	RR	IC 95%	
	Tratamiento					Inf.	Sup.
	Correcto para tiempo y riesgo	Incorrecto para tiempo y riesgo					
<b>No complicación</b>	56.1 <sub>(23)</sub>	36.7 <sub>(11)</sub>	2.62	0.10	1.53	0.88	2.63
<b>Sí complicación</b>	43.9 <sub>(18)</sub>	63.3 <sub>(19)</sub>					

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.

### Comentario

El 56.1% de los pacientes con tratamiento correcto en función del tiempo y riesgo no presentaron complicaciones y el 36.7% de los pacientes con tratamiento incorrecto en función del tiempo y riesgo tampoco presentaron complicaciones.

La diferencia es de 19.4%, no obstante estadísticamente no es significativo ( $p = 0.10$ ), muy probablemente porque el tamaño de muestra no es la adecuada.

El grupo de tratamiento correcto lo integraron 41 pacientes y el grupo de tratamiento incorrecto fue de 30 pacientes.

El análisis se realizó exclusivamente con los pacientes que tienen esquema de antibiótico 1 y 2.

**Cuadro 5.** Comparación de los días de estancia por el tipo de riesgo

Días de estancia	Porcentajes Tipo de Riesgo			$\chi^2$	P
	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto		
<b>1 a 3</b>	18.2	0.0	5.9	15.28	0.018
<b>4 a 7</b>	36.4	18.2	5.9		
<b>8 a 14</b>	27.3	56.4	47.1		
<b>Más de 14</b>	18.2	25.5	41.2		

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.

Estadísticamente los días de estancia son diferentes en relación a el tipo de riesgo

**Cuadro 6.** Comparación de los días de estancia de pacientes con ingreso a UTIP y los que no ingresaron a UTIP

Días de estancia	$\chi^2$		$\chi^2$	P
	No	Sí		
<b>1 a 3</b>	3.8	0.0	3.19	0.36

<b>4 a 7</b>	17.9	20.0		
<b>8 a 14</b>	52.6	20.0		
<b>Más de 14</b>	25.6	60.0		

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.

Estadísticamente no existe diferencia en los días de estancia entre los que ingresan y no ingresan a UTIP, muy probablemente porque el grupo de ingreso es muy pequeño (5 pacientes).

**Cuadro 7.** Comparación de ingreso a UTIP con mortalidad

<b>Defunción</b>	<b>Porcentajes</b>		$\chi^2$	<b>P</b>
	<b>Ingreso a UTIP</b>			
	No	Sí		
<b>No</b>	98.7	60.0	20.21	0.00
<b>Sí</b>	1.3	40.0		

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.

El 40.0% de los pacientes que ingresan a UTIP mueren, y el 1.3% de los que no ingresan también mueren. Estadísticamente estos valores son diferentes ( $p = 0.00$ ).

**Cuadro 8.** Comparación de neutropenia profunda por tipo de riesgo

<b>Neutropenia</b>	<b>Porcentajes</b>	$\chi^2$	<b>P</b>
	<b>Tipo de Riesgo</b>		



	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto		
No	54.5	40.0	41.2	0.80	0.66
Sí	45.5	60.0	58.8		

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.

No existe diferencia de la prevalencia de neutropenia profunda por tipo de riesgo (p = 0.66)

**Cuadro 9.** Comparación de neutropenia profunda con días de estancia

Días de estancia	Porcentajes Neutropenia profunda		$\chi^2$	P
	No	Sí		
1 a 3	8.6	0.0	7.50	0.058
4 a 7	25.7	12.5		
8 a 14	40.0	58.3		
Más de 14	25.7	29.2		

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.

Los días de estancia en los pacientes con neutropenia profunda y los que no la presentaron, se encuentra en el límite significado estadístico (p = 0.058), es decir, existe un sesgo que indica la probabilidad de considerar la diferencia respecto a la respuesta de la Neutropenia indicado por los porcentajes obtenidos

**Cuadro 10.** Comparación de neutropenia profunda con complicaciones

Complicaciones	Porcentajes		$\chi^2$	P
	Neutropenia profunda			
	No	Sí		
No	37.1	52.1	1.82	0.17
Sí	62.9	47.9		

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.

No existe asociación entre neutropenia profunda y complicaciones ( $p = 0.17$ )

**Cuadro 11.** Comparación de neutropenia profunda con ingreso a UTIP

Ingreso a UTIP	Porcentajes		$\chi^2$	P
	Neutropenia profunda			
	No	Sí		
No	97.1	91.7	1.07	0.30
Sí	2.9	8.3		

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.

No existe asociación entre neutropenia profunda e ingreso a UTIP ( $p = 0.30$ )

**Cuadro 12.** Comparación de neutropenia profunda con defunción

Defunción	Porcentajes		$\chi^2$	P
	Neutropenia profunda			

	No	Sí		
No	94.3	97.9	0.76	0.38
Sí	5.7	2.1		

N= 83, Base de datos Hospital del Niño DIF Hidalgo.

No existe asociación entre neutropenia profunda y defunción ( p = 0.38)

## 8 Discusión

Los procesos infecciosos representan la principal causa de morbilidad y mortalidad en niños neutropénicos con cáncer <sup>7</sup>.

La neutropenia por sí misma es el factor de riesgo más importante para la infección, sin embargo el proceso de infección depende de varios factores predisponentes asociados. Uno de ellos, es la quimioterapia, influyendo según la etapa de tratamiento en la que se encuentren<sup>1,3</sup>.

En este estudio se observó que un 55.5% de los pacientes se encontraban en fases intensas de tratamiento (inducción a la remisión y reinducción).

La neutropenia profunda de acuerdo a otros autores es un factor de mal pronóstico <sup>8</sup>, predomina en nuestros pacientes con un 58%, los pacientes con riesgo medio la presentan en un 60%, y en pacientes con riesgo alto un 59%.

Es frecuente que los pacientes no presenten foco clínico a su ingreso, ya que la respuesta inmune se encuentra disminuida y los datos de infección pueden encontrarse enmascarados <sup>3</sup>. En nuestro estudio esto se presentó en un 39.5% de los ingresos.

De los pacientes que presentaban algún foco evidente, el principal fue neumonía con un 26.5% de los casos, similar a un estudio realizado en el Hospital Infantil de México, con un 30% de pacientes con este foco clínico<sup>8</sup>.

Otros focos clínicos reportados al ingreso fueron mucositis (15.5%), Gastroenteritis (5%), Colitis neutropénica (3.5%), entre otros (8%).

La presencia de choque al ingreso es un dato de mal pronóstico, según la escala de PEWS, corresponde a los pacientes clasificados como riesgo alto, se reportaron 21% del total de ingresos con esta clasificación<sup>10</sup>.

Como se mencionó anteriormente los signos y síntomas de infección son frecuentemente alterados por la respuesta inmune disminuida, lo cual puede favorecer el retraso de tratamiento antibiótico. En nuestra población se reportó que el 54% de los pacientes recibe antibióticos en los primeros 60 minutos de ingreso, contando el tiempo desde su ingreso a Triage. Un 43% reciben su administración de 60 a 120 minutos posterior a ingreso y un 3% en más de 120 minutos.

Comparamos el grupo que recibe el tratamiento recomendado según el riesgo asignado en función del tiempo de administración, tomando como tiempo adecuado los primeros 60 minutos de ingreso. Se encontró que en los pacientes que recibieron el tratamiento recomendado fuera del intervalo de tiempo ideal, un 62.1% presentaron complicaciones. Estos hallazgos coinciden con diversos estudios, entre ellos uno mencionado previamente realizado en Brasil, el cual reporta que con cada hora que se espera para la administración de antibióticos, aumenta el riesgo de mortalidad hasta un 18%<sup>34</sup>.

En nuestro caso, de implementar la Escala de PEWS, la elección de antibiótico se basaría en el riesgo asignado a su ingreso a urgencias, ya que analizamos los esquemas antibióticos administrados en estos pacientes el esquema antibiótico más utilizado en este grupo de pacientes fue Cefepime + Amikacina con un 67%, seguido por la elección de un carbapenémico + Vancomicina 18%. Algunos de los otros esquemas antibióticos utilizados son Ceftriaxona + amikacina (2.5%), Clindamicina + ceftazidima (2.5%), cefepime + clindamicina (1.2%), imipenem amikacina (1.2%). También se reportó inicio de monoterapia en un 3%, y el uso de antimicótico como monoterapia en un 1%. Sólo un 2.5% reportó tratamiento ambulatorio, los cuales se estadificaron en riesgo bajo, con una evolución favorable.

De acuerdo al riesgo asignado y tratamiento antibiótico sugerido encontramos que en los pacientes de riesgo medio un 100% recibió el tratamiento correcto. En pacientes con riesgo alto un 87.5% recibieron tratamiento adecuado.

Si bien un gran porcentaje de los pacientes recibió tratamiento recomendado, basado en las guías IDSA (Infectious Diseases Society of America), las cuales recomiendan cobertura antipseudomonas así como gram negativos <sup>9</sup>, hay un 15% que no recibe tratamiento recomendado, en ellos, se reportó un 75% presentó complicaciones. Asimismo, los pacientes de riesgo alto que recibieron tratamiento no recomendado (12.5%) durante su internamiento requirieron escala de tratamiento antibiótico.

En pacientes que recibieron un tratamiento no recomendado para su riesgo, y fuera del tiempo ideal, un 63.3% presentó complicaciones.

El promedio de estancia intrahospitalaria fue de 7 a 14 días en un 49% de los pacientes, de los cuales un 56% eran de riesgo medio y un 41% de riesgo alto.

Se documentó que del total de ingresos a urgencias sólo un 5% ingresó a UTIP, sin embargo, un 21% fueron clasificados como riesgo alto, los cuales eran candidatos para ingreso a esta sala, lo cual nos lleva a una deficiente valoración a su ingreso, empeorando su pronóstico.

## **9 Conclusiones**

En este estudio se encontró que la mayoría de los pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia ingresan sin foco clínico evidente, lo cual pudo retrasar el inicio de tratamiento antibiótico, si bien un alto porcentaje recibió el tratamiento en un tiempo adecuado, se corroboró que las complicaciones aumentan si no se administra de manera oportuna.

Un grupo significativo de los pacientes que se incluyeron en este estudio se encontraban en fases intensivas de tratamiento de la patología de base, lo cual debe llevar a considerar una profilaxis en pacientes que se encuentran en dichas fases de tratamiento, lo cual podría disminuir hospitalizaciones y costos.

Se observó también que las complicaciones son comunes en los pacientes con un tratamiento no recomendado para el riesgo asignado, además que durante su estancia se requirió escala de tratamiento antibiótico.

Un alto porcentaje fue clasificado como alto riesgo (66%), según las recomendaciones al uso de la escala PEWS este grupo debe ser valorado y tratado en la UTIP, sin embargo, solo un 27% de los pacientes con alto riesgo recibieron este manejo.

Algunos resultados no son significativos estadísticamente, debido a una muestra de pacientes pequeña, sin embargo los porcentajes coinciden con reportes de la literatura.

Es por ello que se sugiere el uso de la Escala de PEWS modificada, ya que con criterios clínicos simples (evaluación del estado neurológico, hemodinámico y respiratorio) el médico residente puede clasificar rápidamente al paciente, dar un tratamiento adecuado, y tendrá un plan a seguir, solicitando de manera oportuna valoración de ingreso a Terapia intensiva, en caso de que se requiera. Esto mejorará la intervención y evolución de los pacientes, lo cual conllevaría a un mejor pronóstico, disminución de días de estancia intrahospitalaria y se reducirían costos de manera significativa, esto comparando a futuro la evolución de los pacientes al usar esta Escala al ingreso a Urgencias.

## 10 Bibliografía

---

<sup>1</sup> Conyer-Tapia R, Kuri-Morales P, Macías C. Mortalidad por cáncer en México. En: Meneses-García A, Mohar-Betancourt A. Principales Neoplasias Malignas en México. 1a. Ed. Manual Moderno. México. 1999;pp1-6.

<sup>2</sup> Trichopoulos-D, Lores-L, Petridou-E. Epidemiología del cáncer. En: Devita-V, Hellman-S, Rosenberg-S. Cáncer. Principios y Práctica de Oncología. 5a Ed. Panamericana. México 1997;pp231-587. Rivera-Luna R.

<sup>3</sup> Shaw PJ. Suspected infection in children with Cáncer. JAC 49 Suppl. S1. 2002; 63-67.

<sup>4</sup> Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL., Parsons SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with Cáncer. J Pediatr Hematol Oncol 2002; 24(1): 38- 42.

<sup>5</sup> Paganini HR., Sarkis CM., De Martino MG., Zubizarreta PA y co. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. Cancer. 2000; 88: 2848-52.

- 
- <sup>6</sup> Paganini H, Santolaya María E. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Revista Chilena de Infectología* 2011 ; 28 (sup 9): 10 - 38.
- <sup>7</sup> Aliaga Vera J., Cañete Nieto A., Fernández Navarro José Ma., Verdeguer Miralles A., Castel Sánchez V. (2003). Fiebre y neutropenia en niños con cáncer: evaluación de un protocolo terapéutico con monoterapia. *Revista de Oncología Pediátrica* 2003; 5 (5); 266-71.
- <sup>8</sup> Correa Vega M., Coria Lorenzo J., Morales Aguirre J., Gómez Barreto D., Reyes López A. (2005). Factores de riesgo de mortalidad en un evento de neutropenia y fiebre en niños con leucemia. *Revista de enfermedades infecciosas en pediatría*. Vol. XVIII Núm. 73 Julio-Septiembre 2005; pág. 23-29.
- <sup>9</sup> Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 39; S32-7.
- <sup>10</sup> Talcott J., Siegel RD., Finberg R., Mayer RJ., Goldman L. The medical course of cancer with fever and neutropenia. *Arch Intern Med*. 1998; 14: 2561-67.
- <sup>11</sup> Alison G. Freifeld, Eric J. Bow, Kent A. Sepkowitz, Michael J. Boeckh, James I. Ito, Craig A. Mullen, Issam I. Raad, Kenneth V. Rolson, Jo-Anne H. Young, y John R. Wingard, Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America.
- <sup>12</sup> Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2-8.
- <sup>13</sup> Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2009;37(2):666-83.
- <sup>14</sup> Mendes AV, Salponki R, Mendonca N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis en pediatric oncology patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2):S54-63.
- <sup>15</sup> Haupt R, Romanengo M, Fears T, Viscoli C, Castagnola E. Incidence of septicemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumours: a 12-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer* 2001; 37:2413-9.
- <sup>16</sup> Santolaya M E, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán A M, Morales R, et al. Consenso de manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005; 22: S79-S111.
- <sup>17</sup> Paganini H, Aguirre C, Puppa G, Garbini C, Javier R G, Ensínck G, Febrile Neutropenia Study Group, et al. Prospective, multicentric scoring system to predict bacteremia in febrile

---

neutropenic children with cancer. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago September 17-20, 2007, Abstract N° 2424.

<sup>18</sup> Gaytán-Martínez J, Mateos-García E, Sánchez-Cortés E, González-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res* 2000; 31:388–92.

<sup>19</sup> Viscoli, C., Varnier O., Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clinical Infectious Diseases*. 2005; 40:S40-5.

<sup>20</sup> Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C., Livermore D., Mikulska M., Viscoli C., Gyssens I., Kern W., Klyasova G., Marchetti O., Engelhard D., Akova M. European Guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4<sup>th</sup> European Conference of infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013; 98.

<sup>21</sup> Malik I., Hussain M., Yousuf H. Clinical characteristics and therapeutic outcome of patients with febrile neutropenia who present in shock: need for better strategies. *J. Infect.* 2001; 42; 120-125.

<sup>22</sup> Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1999; 341:312–8.

<sup>23</sup> Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:305–11.

<sup>24</sup> Paganini H, Aguirre C, Puppa G, 33. et al. Estudio multicéntrico de validación de un score de riesgo de mortalidad en niños con neutropenia y fiebre. Congreso Argentino de Infectología Pediátrica, Mendoza, 27-30 abril, 2005.

<sup>25</sup> Santolaya M, Alvarez AM, Avilés CL, 9. et al. early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol*. 2004; 22:3784-9.

<sup>26</sup> Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, 10. et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol*. 2001;19: 3415-21.

<sup>27</sup> McCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteremia. I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962; 110:847–50.

<sup>28</sup> McCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteremia. II. Clinical, laboratory, and therapeutic observations. *Arch Intern Med* 1962; 110:865.




- 
- <sup>29</sup> The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Eng J Med* 1987; 317:1692–8.
- <sup>30</sup> Vancomycin added to empirical combination therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Infect Dis* 1991; 163:951–8.
- <sup>31</sup> Porras-García W, Ige-Afuso M, Ormeda-Villavicencio A. Depuración de lactato como indicador pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico. *Rev Soc Peru Med Intern.* 2007; 20(4):132-8.
- <sup>32</sup> Jones AE, Puskarich MA. Sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2011; 23(1):115-25.
- <sup>33</sup> Okorie ON, Dellinger P. Lactate: Biomarker and potential therapeutic target. *Crit Care Clin.* 2011; 27(2):299-326.
- <sup>34</sup> Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med.* 2005;45(5):524-8.
- <sup>35</sup> Chan FH, Carl D, Lyckholm LJ. Severe lactic acidosis in a patient with B-cell lymphoma: A case report and review of the literature. *Case Rep Med.* 2009.
- <sup>36</sup> Rondinelli PI, Ribeiro KC, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28(10): 665-70.
- <sup>37</sup> Mato AR, Luger SM, Heitjan DF, Mikkelsen ME, Olson E, Ujjani C, et al. Elevation in serum lactate at the time of febrile neutropenia (FN) in hemodynamically- stable patients with hematologic malignancies (HM) is associated with the development of septic shock within 48 hours. *Cancer Biol Ther.* 2010;9(8): 585-9.
- <sup>38</sup> Pacheco Rosas D., Huelgas Plaza A., Miranda Novales M. Lactato sérico como biomarcador de sepsis grave en niños con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014; 52 Supl 2: S24-9.
- <sup>39</sup> Aguiñik A., Mora Robles L., Forbes P., Soberanis Vázquez D., Mack R., Antillon-Klussmann F., Kleinman M., Rodriguez Galindo C. Improved outcomes after successful implementation of a Pediatric Early Warning System (PEWS) in a Resource- Limited Pediatric Oncology Hospital. *Cancer* 2017; 000:000-000. American Cancer Society.
- <sup>40</sup> Bonafide CP, Localio AR, Roberts KE, Nadkarni VM, Weirich CM, Keren R. Impact of rapid response system implementation on critical deterioration events in children. *JAMA Pediatr.* 2014;168:25-33.

<sup>41</sup> Sefton G, McGrath C, Tume L, Lane S, Lisboa PJ, Carrol ED. What impact did a Paediatric Early Warning system have on emergency admissions to the paediatric intensive care unit? An observational cohort study. *Intensive Crit Care Nurse*. 2015;31: 91-99.

## 11. Anexos

**Tabla 6.** Escala PEWS

 <b>Pediatric Early Warning Score (PEWS)</b>					
	0	1	2	3	Score
<b>Behavior</b>	Playing/ Appropriate	Sleeping	Irritable	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lethargic/confused</li> <li>OR</li> <li>Reduced response to pain</li> </ul>	
<b>Cardiovascular</b>	Pink OR capillary refill 1-2 seconds	Pale or dusky OR capillary refill 3 seconds	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grey or cyanotic</li> <li>OR</li> <li>Capillary refill 4 seconds</li> <li>OR</li> <li>Tachycardia of 20 above normal rate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grey or cyanotic AND mottled</li> <li>OR</li> <li>Capillary refill 5 seconds or above</li> <li>OR</li> <li>Tachycardia of 30 above normal rate</li> <li>OR</li> <li>Bradycardia</li> </ul>	
<b>Respiratory</b>	Within normal parameters, no retractions	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;10 above normal parameters</li> <li>OR</li> <li>using accessory muscles</li> <li>OR</li> <li>30+%FiO2 or 3+liters/min.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;20 above normal parameters</li> <li>OR</li> <li>Retractions</li> <li>OR</li> <li>40+%FiO2 or 6+liters/min.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥5 below normal parameters with retractions or grunting</li> <li>OR</li> <li>50+%FiO2 or 8+liters/min.</li> </ul>	

\*Score by starting with the most severe parameters first.  
 \*Score 2 extra for every 15-minute nebs (includes continuous nebs) or persistent post-op vomiting.  
 \*Use "liters/minute" to score regular nasal cannula.  
 \*Use "FiO2" to score a high flow nasal cannula.

Monaghan, A. (2005) Detecting and managing deterioration in children. *Paediatric Nursing*, 17, 32-35. Adapted for use at Children's of Minnesota.

	Heart Rate at rest	Respiratory Rate at rest
Newborn (birth – 1 month)	100-180	40-60
Infant (1 – 12 months)	100-180	35-40
Toddler (13 months – 3 years)	70-110	25-30
Preschool (4 – 6 years)	70-110	21-23
School Age (7 – 12 years)	70-110	19-21
Adolescent (13 – 19 years)	55-90	16-18

**Tabla 7.** Algoritmo de uso de antibióticos

0-2 PUNTOS	3-4 PUNTOS	≥ 5 PUNTOS
Riesgo bajo	Riesgo medio	Alto riesgo (Choque séptico)
-Cefepima + amikacina -Signos vitales cada 4 a 6 horas	-Cefepima + amikacina - Signos vitales cada 2 horas	-Imipenem/ meropenem + vancomicina -Signos vitales horarios Valoración por UTIP