



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
AREA ACADEMICA DE MEDICINA
HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO**



**“IMPACTO EN LA MORBIMORTALIDAD DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS Y NEUTROPENIA EN BASE A FACTORES QUE
INTERVIENEN EN EL RETRASO DE LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICO EN
LA PRIMERA HORA DE FIEBRE”**

QUE PRESENTA EL MEDICO CIRUJANO

JUAN CARLOS FLORES GARCÍA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MÉDICA

**M.C. ESP. NOÉ PEREZ GONZÁLEZ.
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MÉDICA**

**M.C. ESP. BEATRIZ ADRIANA SANCHÉZ REYES
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA PEDIATRICA
ASESORA CLÍNICA DEL PROYECTO TERMINAL**

**M.C. Y MTRO. EN C. HORACIO GABRIEL DORANTES PEÑA
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2020

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:

"IMPACTO EN LA MORBIMORTALIDAD DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS Y NEUTROPENIA EN BASE A FACTORES QUE INTERVIENEN EN EL RETRASO DE LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICO EN LA PRIMERA HORA DE FIEBRE"

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

JUAN CARLOS FLORES GARCÍA

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2020

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA 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 ACADEMICA DE MEDICINA

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

M.C. Y MTRO EN C. HORACIO GABRIEL DORANTE
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO



POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. MONICA LANGARICA BULOS
DIRECTORA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

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

M.C. ESP. NOÉ PEREZ GONZÁLEZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE PEDIATRÍA MÉDICA

M.C. ESP. BEATRIZ ADRIANA SANCHEZ REYES.
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA PEDIATRICA
ASESORA CLÍNICA DEL PROYECTO TERMINAL



AGRADECIMIENTOS.

Principalmente a Dios por permitirme tener y disfrutar a mi familia, por guiarme siempre en el camino y cuidarme en todo momento.

Gracias a mi familia porque no hay mejor equipo que se pueda formar, a mi Mamá **Verónica** por siempre apoyarme en toda decisión que tomo y brindarme el más puro y sincero amor, a mis hermanos **Sergio, Javier y Miguel** por siempre estar para mí, apoyarme y acompañarme en cada decisión y proyecto, porque siempre tienen la palabra y el consejo correcto. A mi sobrino **Mauro**, por ser mi inspiración para ser siempre el mejor pediatra. A mi abuelita **Esther**, por siempre estar incondicionalmente conmigo y apoyarme en todo momento. Gracias

Gracias a mis asesores: **Dra Beatriz Adriana Sanchez Reyes** y al **Dr Horacio Gabriel Dorantes Peña** por permitirme cumplir con excelencia en el desarrollo de esta tesis, por creer en mí y su inmensa bondad y apoyo, así como en su vasto conocimiento que fortalecieron mis cimientos.

A mis amigos y mis hermanos de residencia, por que rendirse nunca fue opción mientras estuvimos juntos, porque su apoyo fue incondicional y sus oídos permanecieron siempre presentes. Gracias.

A todos los niños que viven con cáncer, los que continúan luchando esta batalla y aquellos a quien les gano, gracias, por enseñarme a diario que rendirse no es opción, por demostrarme la valentía, por ser unos verdaderos guerreros y por no darse por vencidos en ningún momento. A todos sus papas, por demostrarme que no hay amor más sincero que el de un padre a sus hijos, Gracias.

Porque este proyecto es por ustedes y para ustedes.

Finalmente agradezco a quien lee este apartado y más de mi tesis, por permitir a mis experiencias, investigaciones y conocimiento, incurrir dentro de su repertorio de información mental.

Les agradezco, y hago presente mi gran afecto hacia ustedes.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
Antecedentes.....	1
Justificación.....	2
Objetivos.....	2
Planteamiento del problema.....	2
Hipótesis.....	3
Metodología.....	3
Definición operacional de variables.....	4
Marco teórico.....	6
Consideraciones éticas.....	17
Análisis.....	18
Discusión.....	23
Conclusiones.....	24
Recomendaciones.....	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

INTRODUCCIÓN.

El presente estudio tiene como objetivo el dar a conocer los factores que intervienen para que se administre el antibiótico en la primer hora de fiebre que presentan los pacientes con neoplasias hematológicas con toxicidad hematológica y el impacto en la morbimortalidad e ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos, ya que de acuerdo con el algoritmo establecido se pretenden disminuir tiempos que retrasen la administración del mismo. Se plantea realizar un método de investigación observacional longitudinal retrospectivo de acuerdo en base a los registros recabados en el servicio de urgencias dentro del Hospital del Niño DIF Hidalgo.

ANTECEDENTES.

El término «cáncer infantil» generalmente se utiliza para designar distintos tipos de cáncer que pueden aparecer en los niños antes de cumplir los 15 años, los tipos más comunes son la leucemia, linfoma y los tumores sólidos como el Neuroblastoma y el tumor de Wilms.

En los países de ingresos altos, más del 80% de los niños afectados de cáncer se curan, pero en muchos países de ingresos medianos y bajos la tasa de curación es de aproximadamente 20%.

Cada año se diagnostica cáncer aproximadamente en 300 000 niños y representa entre un 0,5% y un 4,6% de la carga total de morbilidad por esta causa y una de las principales causas de mortalidad en las Américas, ya que en el 2008, causo 1,2 millones de muertes, un 45% de las cuales ocurrieron en América Latina y el Caribe.

Las tasas mundiales de incidencia oscilan entre 50 y 200 por cada millón de niños en las distintas partes del planeta; se espera que la mortalidad por cáncer en las Américas aumente hasta 2,1 millones en el 2030.

8.8 millones de muertes ocurridas en 2015 se atribuyen al cáncer, casi una de cada seis defunciones en el mundo por esta enfermedad, con una estimación del costo total atribuible a la enfermedad en 2010 de 1.16 billones de dólares.

Las causas de las menores tasas de supervivencia en los países de ingresos medianos y bajos son la incapacidad de obtener un diagnóstico preciso, la inaccesibilidad de los tratamientos, el abandono del tratamiento, la muerte por toxicidad (efectos secundarios) y el exceso de recidivas, en parte debidas a la falta de acceso a medicamentos y tecnologías esenciales.

La intensificación de los esquemas antineoplásicos se ha visto acompañada de un incremento en las complicaciones asociadas al tratamiento. Los eventos infecciosos durante la neutropenia asociada a quimioterapia, son las complicaciones más frecuentes.

JUSTIFICACIÓN.

La complicación Hermato-infecciosa más frecuente en niños con neoplasias hematológicas secundaria al uso de agentes de quimioterapia es fiebre y neutropenia, teniendo un gran impacto en la mortalidad de dichos pacientes.

Es crucial la administración de antibióticos de manera empírica durante la primera hora en que se presenta fiebre, ya que posterior a la misma la multiplicación exponencial bacteriana incrementa el riesgo de sepsis severa y el ingreso hospitalario prolongado así como admisión a servicios de terapia intensiva.

Se evaluarán los factores que intervienen en el retraso en la administración del antibiótico, los cuales consisten en tiempo de traslado al servicio de urgencias desde el área donde inicia la fiebre, tiempo de recepción, tiempo de la evaluación primaria, disponibilidad del antibiótico y el tiempo promedio para la administración de antibiótico en la primer hora de fiebre en el servicio de urgencias del Hospital del Niño DIF Hidalgo; de acuerdo a los registros recabados en dichos servicios.

OBJETIVO.

Objetivo General.

“Evaluar el impacto de los factores que intervienen en el retraso de la administración de antibióticos en la primer hora de fiebre en pacientes pediátricos con neoplasias hematológicas con neutropenia”.

Objetivos Específicos.

- Determinar si el tiempo de traslado, recepción, atención y administración de antibiótico influyen en los días de hospitalización, ingreso a terapia intensiva y muerte.
- Identificar si el acceso al antibiótico y material de insumo en la primera hora de fiebre influyen en el tiempo de administración de antibiótico y en los días de hospitalización, ingreso a terapia intensiva y muerte.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El Hospital del Niño DIF Hidalgo es el único centro de Referencia de Cáncer en la edad pediátrica a nivel estatal, por lo que conlleva también el manejo del tratamiento con quimioterapia y las complicaciones asociadas a ella. Las dos complicaciones secundarias a la quimioterapia son el síndrome de lisis tumoral y la presencia de fiebre asociada a neutropenia, la última conlleva un alta morbimortalidad, aumento en los días de estancia hospitalaria y de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.

Es por ello la importancia del estudio de los pacientes que presentan fiebre asociada a neutropenia y los factores que influyen para la administración de antibiótico durante la primer hora de inicio de fiebre, ya que de acuerdo a la literatura internacional, disminuye los días de estancia hospitalaria y los ingresos a Unidad de Cuidados Intensivos, así como la mortalidad

en dichos pacientes; si se identifican los factores que retrasan la administración del antibiótico, para mejorar la supervivencia de los pacientes con complicaciones.

HIPÓTESIS.

A menor presencia de factores que intervienen el retraso en la administración del antibiótico disminuye la morbimortalidad e ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos de los pacientes con neoplasias hematológicas con fiebre y neutropenia

MÉTODO.

Se realizó un estudio cuantitativo, observacional, transversal, retrolectivo, descriptivo y analítico, en un periodo de tiempo de 1 año, comprendido de Junio de 2019 a Junio de 2020 en pacientes con leucemia aguda que presentaron la definición operacional de fiebre y neutropenia. Con base en los expedientes electrónicos del Hospital del Niño DIF. El universo lo constituyeron todos los pacientes con leucemia aguda registrados de Junio de 2019 a Junio de 2020 en el Hospital del Niño DIF. La muestra fue determinada por conveniencia y conformada por todos los pacientes con leucemia aguda que fueron ingresados con diagnóstico de fiebre y neutropenia y que cumplieron los criterios de inclusión en el servicio de urgencias.

Se analizaron todos los expedientes de los pacientes con leucemia aguda de 2019 a 2020 y se seleccionó a aquellos que hayan tenido ingreso al servicio de urgencias por presentar fiebre y neutropenia. De cada uno de los eventos, tomados como independientes, se revisó los tiempos registrados en el servicio de urgencias, tiempo de primer atención médica, indicación de antibiótico y administración del mismo, así como los días de estancia hospitalaria o si se ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos.

Los resultados se presentaron en tablas y gráficas para su mejor entendimiento. Para procesar los resultados se utilizó el programa Microsoft Office Excel 2017. Se realizó estadística básica para la descripción de los resultados.

Tamaño de la muestra.

Fue realizado por conveniencia en donde se incluyeron todos los pacientes que cursan con diagnóstico de base de neoplasia hematológica y que acudieron al servicio de urgencias con fiebre y se corroboró neutropenia del periodo comprendido de Junio 2019 a Junio 2020.

VARIABLES.

Tabla 1			
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL	TIPO	UNIDAD DE MEDIDA CLASIFICACIÓN DE O
Hora Dorada	Tiempo que transcurre desde la llegada del paciente al hospital (registro) hasta la primera dosis de antibióticos.	Cuantitativa Nominal	- Minutos.
Neoplasias Hematológicas	Grupo de enfermedades que provienen de la expansión clonal de células hematopoyéticas, determinando el estado de diferenciación de la transformación celular el fenotipo de la enfermedad.	Cualitativa Nominal	- LLA - LMA - Linfomas.
Cuenta de neutrófilos	Los neutrófilos (granulocitos) son la principal defensa del cuerpo contra infecciones bacterianas e infecciones micóticas.	Cuantitativa Discreta	Eosinofilos. Neutrófilos. Basófilos.
Fiebre	Elevación de la temperatura por arriba de la variación normal diaria, la cual se modifica de acuerdo con la edad, temperatura rectal >38°C, axilar >37.5°C.	Cuantitativa continua	Temperatura en °C
Quimioterapia.	Técnica terapéutica que consiste en la administración de sustancias químicas para el tratamiento de la enfermedad.	Cualitativa	- Inducción a la remisión. - Consolidación. - Mantenimiento
Tiempo de Administración del antibiótico	Tiempo transcurrido en que se inicia la administración del antibiótico.	Cuantitativa	Minutos.
Grado neutropenia	Grado 1 Neutrófilos de 1500 a 2000 cel. /mm ³ . Grado 2 Neutrófilos de 1000 a 1500 cel. / mm ³ . Grado 3 Neutrófilos de 500 a 1000 cel. /mm ³ . Grado 4/ Neutropenia Severa Neutrófilos < 500 cel. /mm ³ Neutropenia profunda Neutrófilos <100 cel. /mm ³	Cualitativa Ordinal	1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3 4. Grado Severa 4/ 5. Profunda

Tiempo de recepción	de	Tiempo transcurrido en que el paciente llega al servicio de urgencias y se captura en el sistema en el área de recepción.	Cuantitativa	Minutos.
Tiempo de atención	de	Tiempo transcurrido en que el paciente se registra en el sistema y se realiza la evaluación primaria por el médico.	Cuantitativa.	Minutos.
Tiempo de traslado	de	Tiempo en el que el paciente se traslada del lugar de inicio de la fiebre a la recepción del servicio de urgencias	Cuantitativa	Minutos
Hospitalización		Tiempo en que el paciente permanece dentro del hospital hasta concluir su tratamiento.	Cuantitativa	Día
Terapia Intensiva		Área donde se brinda atención a paciente que tienen alguna condición de salud que pone en riesgo la vía y por tal razón necesitan control y monitorización continua.	Cualitativa.	1. No 2. Si
Defunción.		Muerte de una persona.	Cualitativa.	1. No 2. Si
Número de eventos de Fiebre y Neutropenia.	de de y	Temperatura oral aislada mayor de 38.3°C, o 38°C mantenida durante al menos una hora. La temperatura axilar es una media de 0.6°C menor que la temperatura oral, aunado a pacientes con cuenta absoluta de neutrófilos <500 cel. /mm ³ o que debido al ciclo de quimioterapia previo se espera un descenso en las siguientes 48 horas.	Cuantitativa	1. >1

MARCO TEÓRICO.

El cáncer en los niños es una enfermedad rara que sólo representa entre 0,5 y 3 % de todas las neoplasias malignas en el mundo; con una incidencia reportada en los Estados Unidos de 1 caso por cada 7,000 niños menores de 15 años. Sin embargo, constituye un importante problema de salud pública, por la alta probabilidad de muerte a edades tempranas y por el impacto social en los niños, sus padres y sus familias. En general, las leucemias son la principal causa de cáncer pediátrico, seguidas de los tumores malignos del sistema nervioso central y los linfomas, y corresponden al 30 % de las neoplasias malignas que se presentan en menores de 15 años; de estas, aproximadamente, el 75 % son leucemia linfocítica aguda (LAL) y del 15 al 20% son leucemia mieloide aguda (LAM).^{1,3} Según las últimas estimaciones hechas por Globocan 2018, cada año se diagnostican aproximadamente 18 millones de casos nuevos de cáncer en todo el mundo de los cuales, más de 200 000 ocurren en niños y adolescentes. La incidencia anual (por millón de habitantes) para la LAL es de 30.9, y de 5.6 para las LAM o de 3.1 y 0.56 casos por cada 100 000 habitantes, respectivamente. En la República Mexicana, es la primera causa de muerte en pacientes de 5-14 años, 18 000 a 23 000 casos en tratamiento activo y en vigilancia y cada 4 horas en promedio se reporta un fallecimiento por cáncer infantil.

De acuerdo con datos del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) las tasas de incidencia (por millón) hasta el 2017 fueron: 89.6 Nacional, 111.4 en niños de 0-9 años, y 68.1 en Adolescentes (10-19 años). Por grupo de edad, el grupo de 0-4 años presentó la mayor tasa de incidencia con 135.8, mientras que el grupo de adolescentes entre los 15 y los 19 años tuvo la menor incidencia con 52.6.

Según datos actuales del RCNA, los estados de la República con mayor tasa de incidencia por cáncer en la infancia (0-9 años) fueron Durango (189.53), Colima (187.42), Aguascalientes (167.36), Sinaloa (163.4) y Tabasco (158.9), en la adolescencia (10-19 años) fueron Campeche (149.56), Colima (117.2), Aguascalientes (106), Nuevo León (99.79) y Morelos (98.73).

Respecto a la mortalidad (por 100 000 habitantes) los adolescentes entre 15-19 años tuvieron la mayor tasa de mortalidad con 6.88 mientras que en la menor fue para el grupo de 0-4 años con 4.35. Las entidades federativas con mayor tasa de mortalidad en niños de 0-9 años son Campeche, Chiapas, Aguascalientes, Colima y Tabasco y en Adolescentes de 10 a 19 años en Campeche, Tabasco, Chiapas, Oaxaca e Hidalgo.

De acuerdo al RCNA la mayoría de los casos fueron Leucemias (48%), Linfomas (12%) y Tumores del Sistema Nervioso Central (9%), con una sobrevivencia de 57%.

Patogénesis y causas

La leucemia es el resultado de una expansión de células malignas hematopoyéticas o linfocíticas; la proliferación celular leucémica es generalmente monoclonal. Existen factores genéticos y medioambientales que pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad, pero en la mayoría de los niños las causas siguen siendo desconocidas. Algunos niños con ciertas condiciones tienen un incremento en el riesgo de desarrollar leucemia; el trastorno congénito mayormente asociado es el síndrome de Down, en el cual el riesgo relativo de desarrollar leucemia es 15 veces mayor que el de la población general. Se estima que 1% de los niños con síndrome de Down desarrollan leucemia a los 5 años de edad. Los recién nacidos con síndrome de Down que manifiestan enfermedad mieloproliferativa transitoria tienen al menos un 25% de posibilidades de desarrollar un subtipo particular de ANLL llamado leucemia aguda megacarioblástica. Algunos otros trastornos asociados con un incremento en el riesgo de

desarrollar leucemia incluyen ataxia telangiectasia y otros síndromes de inmunodeficiencia, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, síndrome de Klinefelter, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Wiscott-Aldrich, y Neurofibromatosis.

Ciertos factores medioambientales tienen un rol establecido en la leucemogénesis humana. Los sobrevivientes japoneses de la bomba atómica tuvieron un riesgo 20 veces mayor de contraer leucemia mielógena aguda, por lo general en un período de 6 a 8 años después de la exposición, lo cual demuestra que la exposición a grandes dosis de radiación ionizante contribuye a un incremento en el riesgo de desarrollar la enfermedad. La exposición prenatal a los rayos X, y la exposición del feto a una radiación intensa dentro de los primeros meses de desarrollo también pueden implicar un riesgo hasta 5 veces mayor de contraer leucemia linfocítica aguda. La exposición postnatal a altas dosis de radiación como las que se usaban previamente en la radioterapia de la tinnea capitis y los pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia por otros tipos de cáncer tienen un ligero riesgo de contraer un segundo cáncer, generalmente una leucemia mielógena aguda, más tarde en la vida. Los agentes alquilantes, un tipo de medicamento quimioterapéutico que incluye la Ciclofosfamida y las epipodofilotoxinas tienen más probabilidades de estar asociados con un segundo cáncer que otros medicamentos quimioterapéuticos. Los pacientes que reciben tratamiento intensivo para suprimir su función inmunológica (sobre todo los pacientes con trasplantes de órganos) tienen mayor riesgo de contraer cáncer, especialmente del sistema linfóide. El rol de los agentes químicos en la patogénesis de la leucemia está mejor establecido por la asociación de ocurrencia de ANLL posterior a la exposición a derivados del benceno en individuos susceptibles. La exposición al humo del tabaco, solventes orgánicos, y pesticidas, entre otros agentes se han asociado con un incremento en el riesgo relativo de desarrollar leucemia, pero las relaciones causales exactas requieren de estudios adicionales. La exposición materna a pesticidas y agentes químicos se ha asociado con un incremento en el riesgo de ALL en niños con síndrome de Down. Las infecciones virales se han implicado en la patogénesis de ciertas leucemias humanas raras, pero ningún agente viral ha demostrado tener un rol causal definitivo en los subtipos más frecuentes de ALL.

El incremento en la incidencia de ALL en niños de países desarrollados ha impulsado la realización de estudios que analizan la posible relación entre la ALL y la frecuencia de infecciones durante la infancia. Se ha observado un incremento en el riesgo de leucemia en niños con un mayor nivel socioeconómico y con una menor exposición a agentes infecciosos durante la niñez, lo cual ha sugerido la posibilidad de una predisposición a desarrollar leucemia como resultado de la falta de estimulación del sistema inmunológico por los agentes infecciosos más comunes en la infancia. Otro estudio observó un incremento en la ocurrencia de leucemia en niños con antecedente de infecciones documentadas en el periodo neonatal, lo cual generó la hipótesis de que éstas infecciones tempranas son un indicador de una posible respuesta inmunológica anormal, con un posterior incremento en el riesgo de desarrollar leucemia.

Tratamiento y pronóstico

En la era previa a la quimioterapia, la media de supervivencia para un niño con diagnóstico reciente de leucemia era de 3 meses, y la principal causa de muerte era hemorragia masiva o sobreinfección bacteriana. Actualmente la supervivencia a cinco años de los niños con leucemia linfóide aguda es del 85%, en la mayoría de países europeos y 80% en los Estados Unidos. Las principales causas de falla del tratamiento incluyen: la recaída, la muerte por toxicidad y el abandono o interrupción del tratamiento. (13, 15) El trasplante de médula ósea, utilizado para cierto tipo de leucemias también ha contribuido a una mejora en la supervivencia de los pacientes. Algunos factores determinantes en el pronóstico de los niños con leucemias

agudas están relacionados con la biología, los subtipos de leucemia y los factores de índole social. Estos últimos han marcado diferencias en los países en desarrollo, donde existen dificultades para el diagnóstico e inicio del tratamiento oportuno con el consecuente fracaso del tratamiento. Los regímenes de quimioterapia generalmente se dividen en tres fases:

- Inducción
- Intensificación (consolidación)
- Mantenimiento

- Inducción:

La meta en esta fase es alcanzar una completa remisión de la leucemia y optimizar las posibilidades de que se mantenga la remisión. El régimen de inducción con tres fármacos (Vincristina, Prednisona /Dexametasona y L-asparaginasa) además de terapia intratecal (IT), ha dado resultados en las tasas de remisión completa de más del 95%. En pacientes considerados de alto riesgo, un régimen de inducción más intenso (con 4 ó 5 agentes) da un mejor resultado de supervivencia; y los pacientes considerados de "alto riesgo" generalmente reciben terapia de inducción que incluye una antraciclina además de la Vincristina, Prednisona/Dexametasona y L-asparaginasa (14). Para los pacientes con ALL, los principales determinantes clínicos de un incremento de riesgo en la recurrencia, son la edad, y la concentración de blastos circulantes. Los pacientes menores de un año y los mayores de 10 años tienen peor pronóstico, así como los pacientes con conteo leucocitario mayor de $50.0 \times 10^3/\text{mcl}$ (15).

Algunas alteraciones inmunológicas, citogenéticas y moleculares también han sido identificadas como factores de riesgo. El cromosoma Philadelphia (Ph), una translocación citogenética que involucra los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, ocurre en 3-5% de los pacientes con ALL. El sitio de translocación involucra al proto-oncogen *abl*, con la producción de una proteína de fusión anormal (*bcr abl*) con actividad de tirosin cinasa. Los pacientes con ALL que manifiestan el cromosoma Ph tienen una peor respuesta a la quimioterapia convencional en comparación con los niños que no tienen dicha alteración. El cromosoma Ph también está presente en 50% de los pacientes con CML y raramente ocurre en ANNL.

En general, los pacientes lograrán una remisión completa en las primeras 4 semanas. Los pacientes que requieren más de 4 semanas para lograr una remisión tienen un pronóstico precario. El resultado también es menos favorable para los pacientes que muestran más del 25% de blastos en la médula ósea o blastos persistentes en la sangre periférica después de 1 semana de terapia de inducción intensiva, los protocolos del Children's Cancer Group (CCG) basan su decisión de tratamiento en la respuesta de la médula ósea en el 7^{mo} día (para protocolos de alto riesgo) o en la respuesta de la médula ósea en el 14^{vo} día (para protocolos de riesgo promedio).

- Intensificación (consolidación)

Una vez lograda una remisión, le sigue un período de tratamiento sistémico. La intensidad de la quimioterapia post inducción inmediata varía de manera considerable, se utiliza Metotrexato intermedio o de alta dosis, fármacos similares a los usados para lograr la remisión, combinaciones diferentes de fármacos de resistencia cruzada poco conocida hasta la combinación de fármacos utilizada en la terapia de inducción, el uso extendido de altas dosis de L- asparaginasa, o combinaciones de las arriba mencionadas. En los niños con enfermedad de riesgo promedio, se ha hecho un intento de limitar la exposición a fármacos, tales como la antraciclina y agentes alquilantes, los cuales están relacionados con un aumento en el riesgo de desarrollar efectos tóxicos tardíos. El tratamiento de pacientes de alto riesgo, generalmente incluye bloques de terapia intensificada, tales como las de bloques de

intensificación tardía (re inducción/re consolidación) usada por el Children's Cancer Group (CCG) y por el grupo alemán Berlín-Frankfurt-Munster (BFM).

- **Mantenimiento**

La terapia de mantenimiento en la mayoría de los protocolos incluye Mercaptopurina diaria oral y Metotrexato semanal de forma oral. Si el paciente no ha tenido irradiación craneal, generalmente se le administra quimioterapia intratecal durante la terapia de Mantenimiento.

Con frecuencia se agregan pulsos de Vincristina y Prednisona/Dexametasona al régimen de mantenimiento estándar. Se prefiere la Dexametasona sobre la Prednisona en los pacientes jóvenes con LLA en base a los datos obtenidos en el estudio CCG, en el que se comparó la Dexametasona con la Prednisona en niños de 1 a 9 años de edad con LLA de bajo riesgo. Los pacientes que recibieron Dexametasona tuvieron mucha menor cantidad de recaídas del SNC y una tasa de supervivencia libre de enfermedades significativamente mejor. La quimioterapia de mantenimiento generalmente continúa hasta los 2 o 3 años de remisión completa continua. El extender la duración de la terapia de mantenimiento a 5 años, no mejora los resultados.

Los avances en el tratamiento de soporte y el manejo de las complicaciones también han contribuido a la mayor tasa de remisiones; la disponibilidad de hemoderivados ha sido un importante adyuvante en el tratamiento de los pacientes con leucemia de reciente diagnóstico. El reconocimiento de la importancia en la implementación de cobertura antibiótica de amplio espectro en el paciente neutropénico febril también ha ayudado a disminuir la morbilidad y mortalidad por infecciones. El soporte nutricional adecuado es esencial, particularmente cuando los pacientes con leucemia requieren terapia intensiva.

Al finalizar su tratamiento, los pacientes presentan además riesgo tanto de recurrencia de la enfermedad como de complicaciones secundarias al tratamiento a largo plazo, dependiendo del tipo de leucemia y de los tratamientos empleados.

Complicaciones

Los niños con cáncer presentan diferente tipo y gravedad de inmunocompromiso, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben. La intensificación de los esquemas antineoplásicos se ha visto acompañada de un incremento en las complicaciones asociadas al tratamiento. Aunque existe una gran variedad de complicaciones, las de mayor frecuencia son el síndrome de lisis tumoral, muchas veces presente al momento del diagnóstico y que puede conducir a una insuficiencia renal; la hiperleucocitosis, que es capaz de producir enfermedad por lisis tumoral o por un síndrome de hiperviscosidad, que se manifiesta por complicaciones pulmonares y neurológicas, siendo la más grave de ellas la hemorragia intracraneal.

Los niños que reciben tratamiento con fármacos antineoplásicos/citotóxicos experimentan neutropenia como una consecuencia directa del mismo, un tercio de ellos desarrollan fiebre o tres episodios de neutropenia febril por año (1). Fiebre y neutropenia es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en pacientes pediátricos con cáncer. (8).

La presencia de fiebre y neutropenia puede amenazar la vida y requiere atención inmediata, ya que es considerada una emergencia oncológica. (1) por lo que hay que referir a pacientes con sospecha de sepsis neutropénica inmediatamente a un segundo o tercer nivel de atención (12)

La neutropenia se define de acuerdo a nivel de neutrófilos séricos menor de 1000 cel. /mm³. De acuerdo a sus niveles, se clasifican como neutropenia severa en una cuenta absoluta menor de 500 cel. /mm³ y neutropenia profunda con una cuenta menor de 100 cel. /mm³. (2) La Neutropenia es mayor a mayor dosis de toxicidad por agentes citotóxicos en pacientes con cáncer que predispone a infecciones severas. (9)

La fiebre se define con una temperatura oral mayor de 38.3°C o temperatura mayor de 38°C mantenida durante una hora (2).

Definición de fiebre y neutropenia: nuevo historial de fiebre o documentado de >38.5°C o 38-38.4°C en dos ocasiones con una hora de diferencia, cuenta absoluta de neutrófilos <500/mm³ y diagnóstico de cáncer o de otras condiciones de neutropenia. (8)

Definición de tiempo de antibióticos: el tiempo en minutos desde la presentación en triage (urgencias), registró (clínica) o admisión (admisión directa) a la primera dosis de antibióticos parenterales. (8)

Asignación de riesgo:

Se han identificado una serie de elementos comunes que son informativos para la estadificación del riesgo. Estos incluyen los factores específicos del paciente (edad, tipo de malignidad, estatus de la enfermedad), factores específicos del tratamiento (tipo y duración de la quimioterapia); factores específicos del episodio, tanto clínicos (intensidad de la fiebre, hipotensión, mucositis) como de laboratorio (biometría hemática, proteína C reactiva). De acuerdo a las guías de neutropenia febril de IDSA (Infectious Diseases Society of America), inicialmente se deberá evaluar el riesgo de complicaciones por una infección severa, dicha evaluación permitirá determinar el tipo de antibiótico empírico, la vía de administración (vía oral, intravenoso), el lugar donde recibirá el tratamiento (hospitalizado, ambulatorio), y la duración del tratamiento (16). Los pacientes catalogados como de alto riesgo deben admitirse al hospital de manera inicial para recibir tratamiento antibiótico empírico.

Tabla 1 **Criterios de alto riesgo y bajo riesgo en pacientes con neutropenia y fiebre adultos**

Alto riesgo	Bajo riesgo
<ul style="list-style-type: none"> -Evidencia de insuficiencia hepática (aminotransferasas >5 veces lo normal) o insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) -Neutropenia profunda (< 100 células mm³) y prolongada (> 7 días) -Comorbilidades: hipotensión, neumonía, dolor abdominal, cambios neurológicos -Nivel sérico de PCR >90 mg/L -Recuento de plaquetas <50 000/mm³ -Nadir temprano o intervalo entre el inicio de la última quimioterapia y la fiebre de menos de 7 días -Temperatura ≥39°C en la presentación -Edad >12 años -Nivel sérico de interleucina 8 >300 pg. /mL -Presencia de bacteriemia 	<ul style="list-style-type: none"> -Neutropenia de corta duración (<7 días) -Sin o con pocas comorbilidades

Tabla 2 Factores de alto riesgo de infección bacteriana invasora, sepsis y/o mortalidad en niños con cáncer, neutropenia y fiebre.(5)

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°C axilar.
 Signos clínicos de Sepsis.
 Compromiso respiratorio y/o intestinal
 Co Morbilidad asociada.
 Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) < 100 cel. / mm³
 Recuento Absoluto de Monocitos (RAM) <100 cel. /mm³
 Recuento de plaquetas > 50 000 cel./ mm³
 PCR >90 mg/dl
 IL-8 >300 pg. /ml
 Presencia de bacteriemia.

Riesgo de bacteriemia	Riesgo de sepsis.	Riesgo de mortalidad.
RAM > 100 mg/ mm ³	Mayor de 12 años	Edad <1 año o >12 años.
Radiografía de tórax normal	PCR cuantitativa >90mg/ dl	Presencia de bacteriemia o sepsis.
Ausencia de co morbilidad.	IL-8>300 pg. / ml	Hipotensión arterial.
PCR >90 mg/dl		Neumonía.
		Comorbilidad

Las Hospitalizaciones por fiebre con neutropenia han incrementado aproximadamente cerca de 50% en las décadas recientes, con un interés en estratificar riesgo para identificar a los pacientes con alto riesgo de mortalidad y potencialmente complicables. (11)

Hay un incremento significativo de la estancia hospitalaria y los costos por la hospitalización con una estancia promedio de 5 días, con mayor incidencia en el grupo de edad de 15-19 años, diagnóstico reciente de leucemia y otras comorbilidades; en el caso contrario, el menor periodo de hospitalización se corrobora en el grupo de edad de 5-9 años, diagnóstico de tumores de hueso y otitis media. Los costos elevados de la hospitalización se corroboraron en diagnósticos recientes de leucemia, comorbilidades (sepsis, neumonía, infección de tracto urinario, meningitis, gastroenteritis, micosis e infecciones de piel y tejidos blandos: con costos bajos en tumores de hueso y otitis media. (11)

La prevención y el apropiado manejo de fiebre y neutropenia puede evitar las complicaciones (hipotensión, falla renal aguda, respiratoria o cardiaca) en un 25 a 30% (3).

La fiebre puede ser el único signo de infección severa en pacientes con cáncer, porque los signos y síntomas de inflamación están típicamente atenuados por la cuenta reducida de neutrófilos. (7) Tratamientos sistémicos para el manejo del cáncer puede suprimir la habilidad de la médula ósea para responder a la infección, particularmente con quimioterapia sistémica e incluso la radioterapia puede causar dicha supresión. (12)

Los efectos inmunosupresores de la terapia contra el cáncer son asociados a déficits inmunológicos humorales y celulares que predispone a tipos específicos de infección. (9)

El uso de catéter venoso central asociado a una respuesta inadecuada a la infección (neutropenia y disminución de la respuesta celular) secundario a una intensa quimioterapia, incrementa el riesgo de infección severa en pacientes con cáncer. (7)

Abordaje inicial

El diagnóstico preciso en estos pacientes puede ser un reto, se debe estar pendiente de signos clínicos sugerentes, así como estudios complementarios para poder asegurar un tratamiento exitoso (17).

Historia clínica detallada:

Se debe interrogar de inicio el tipo de enfermedad de base, la quimioterapia recibida, infecciones y hospitalizaciones previas, profilaxis y tratamientos antimicrobianos recibidos. Síntomas específicos, información sobre profilaxis antimicrobiana, exposición a infecciones, infecciones previas documentadas, colonización por patógenos, coexistencia de causas no infecciosas de fiebre como administración de hemoderivado, comorbilidades presentes (16).

Exploración física:

Medición de la temperatura corporal, medición de signos vitales, la presencia de fiebre por sí sola es un signo de alarma de infección (18). Realizar una búsqueda cuidadosa de signos en piel (especialmente sitios de procedimientos o catéteres), oro faringe, conductos auditivos región periodontal, tracto alimentario, pulmones, periné, uñas, etc.

Pruebas de laboratorio iniciales (16,5)

1. Biometría hemática completa con diferencial de leucocitos (repetir al menos cada 3 días).
2. Niveles séricos de creatinina y urea (repetir al menos cada 3 días).
3. Electrolitos séricos.
4. Pruebas de función hepática.
5. Marcadores séricos de inflamación (PCR, interleucinas, procalcitonina): Resultados inconsistentes en estudios, no se recomienda su utilización para la guía de decisiones.

Cultivos (16,5)

Al menos 2 hemocultivos.

1. En caso de contarse con catéter venoso central, se deben tomar muestras de cada uno de los lúmenes. Además de una muestra de sangre periférica.
2. Si no cuenta con catéter venoso central: 2 hemocultivos de diferentes sitios de venopunción
3. El hemocultivo debe contener no más de 1% del volumen total sanguíneo (70 ml/kg). Algunos autores recomiendan 2 ml en lactantes, 4 ml en preescolares y 6 ml en escolares.
4. Otros cultivos de sitios sospechosos de infección según hallazgos clínicos.

Pruebas de gabinete (16,5)

1. Radiografía de tórax, solamente para pacientes con signos o síntomas respiratorios, algunos autores la recomiendan de inicio.
2. TAC de tórax cuando se sospeche la presencia de neumonía fúngica.
3. USG y TAC abdominal cuando se sospeche colitis neutropénica.
4. Ecocardiograma en sospecha de endocarditis.
5. RMN en candidiasis diseminada.

Reactantes de fase aguda:

Los reactantes de fase aguda merecen un apartado especial, ya que constituyen un área de controversia sobre su utilidad en pacientes con fiebre y neutropenia, aunque IDSA no recomienda su utilización, existen muchos otros autores que si la recomiendan. Los más ampliamente utilizados en pacientes oncológicos son la PCR y la procalcitonina (19).

Existen quienes justifican su utilización con la finalidad de precisar el diagnóstico, ya que los signos y síntomas en estos pacientes son pocos y en caso de no ser diagnosticado a tiempo, se corre el riesgo de una infección mortal (19).

Se ha reconocido que la PCR se eleva en los procesos inflamatorios y que puede ser sugerente bajo ciertas circunstancias de una infección bacteriana frente a una viral con reportes de sensibilidad del 89% y especificidad del 77% con valores mayores de 20 mg/L y también se ha reportado sensibilidad del 100% y especificidad del 76.6% con valores mayores de 40 mg/L. Sin embargo, otros estudios demuestran con valores >50 mg/L una sensibilidad del 24% con una especificidad del 100%. Lo anterior, puede ser especialmente importante en los pacientes oncológicos, ya que la actividad cancerígena, así como la quimioterapia y la transfusión de hemoderivados elevan poco sus valores séricos (18). Sin embargo existen quienes la consideran como un marcador pobre para el diagnóstico diferencial (20). En un estudio realizado en CMN siglo XXI, se encontró como significativo para infección bacteriana y de utilidad un punto de corte de PCR de 60 mg/L, igualmente encontraron que con valores <30 mg/L ningún paciente cursó con cuadro infeccioso y con valores >100 mg/L, todos los pacientes cursaron con cuadro infeccioso (19).

Se ha propuesto a la procalcitonina (pro hormona de la calcitonina producida durante una infección sistémica) como marcador para el diagnóstico de infecciones bacterianas activas incluso de más utilidad que la PCR al igual que para infecciones por hongos, la cual se eleva hasta 24-48 horas de iniciado el proceso inflamatorio. Se ha reportado que la procalcitonina se eleva más rápido (entre las primeras 8-24 horas de iniciado el proceso inflamatorio) que la PCR y que es un marcador independiente a esta. Su elevación >0.5ng/ml se ha reportado como significativa de sepsis de origen bacteriano en pacientes con fiebre y neutropenia, especialmente en los pacientes con procesos oncológicos hematológicos, algunos autores prefieren utilizar como punto de corte 1.2 mg/ml con una sensibilidad de 65% (algunos estudios reportan sensibilidad hasta del 90%) y una especificidad de 96%, aunque muchos autores consideran que su utilización rutinaria todavía no puede ser recomendada (19).

Otros marcadores propuestos como útiles son la interleucina 6 y la interleucina 8, la cual también se incrementa antes que la PCR con un valor significativo >60 ng. /L. Se ha propuesto la interleucina 8 como el mejor marcador de infección bacteriana con una sensibilidad hasta del 100% y aún más en combinación con la procalcitonina (19).

La mortalidad asociada a neutropenia febril en pediatría se sitúa alrededor de 2-3% si los pacientes reciben tratamiento antimicrobiano y hasta 50% si no reciben tratamiento durante las primeras 48 horas de iniciado el cuadro, datos de mortalidad en Estados Unidos de América (6) en comparación con Perron et al; que refiere con una mortalidad de hasta 20% por episodio, el riesgo de infección bacteriana incrementa cuando la cuenta de neutrófilos absolutos desciende por debajo de 500/mm³, y aproximadamente en 20-30% de los episodios de fiebre y neutropenia se identifica un proceso infeccioso. (9) Está bien establecido que el tratamiento antimicrobiano oportuno disminuye la mortalidad por una infección bacteriana seria en forma considerable (20%). En contraste 70% de los niños admitidos con fiebre tienen alto riesgo de infección bacteriana invasiva y de ellos, un 25% tienen riesgo de presentar sepsis severa (5), con una mayor mortalidad en el grupo de edad 15 a 19 años (OR 2.23, 95%

P=.002) y la gran parte de la mortalidad se asocian con comorbilidades infecciosas como micosis, meningitis, neumonía y sepsis. (11)

La administración del tratamiento antibiótico está asociado con todas las causas de mortalidad en 28 días, y cada hora de retraso en su administración incrementa el riesgo de muerte en un 18%, en el estudio de Gaieski et al disminuyo el riesgo de mortalidad un 70%, y los pacientes en los que se les administro el tratamiento <30 minutos tienen menor riesgo de mortalidad que de los que se administran en 31 a 60 minutos. (7)

En el estudio de Fletcher et al encontró que si se administra el antibiótico en <60 minutos comparados a los que se administró de 61 a 120 minutos, se asoció con una baja incidencia de mortalidad hospitalaria, admisión a cuidados intensivos y resucitación con fluidos >40 mililitros kilogramo en menos de 24 horas (1). Con una mortalidad de 0.7%, admisión a UTIP 4.7% y resucitación con fluidos 10.1% (8).

Las infecciones invasoras por hongos son una causa importante de morbimortalidad en pacientes neutropénico, generando una mortalidad de hasta 30% (1). Supone un alto costo en cuanto a su atención, especialmente porque con frecuencia implican hospitalizaciones prolongadas secundarias a complicaciones asociadas.

En pacientes oncológicos que reciben quimioterapia, se debe tomar en cuenta la fecha de la última sesión para valorar el nadir de mielosupresión, cada esquema de quimioterapia tiene su propio nadir. Sin embargo, en términos generales, es de 7 a 10 días y la recuperación suele ser 5 días después del mismo, esperando en estos días la presencia de neutropenia a la cual se pudiera asociar fiebre. Los pacientes con tumores hematológicos desarrollan fiebre en 80% en al menos un ciclo de quimioterapia (tumores sólidos 10-50%) (6).

Se debe de identificar el foco infeccioso de entrada el cual puede ser vía respiratoria, tracto genitourinario, piel, tracto gastrointestinal y catéteres venosos en los pacientes con neutropenia. A partir del año 2012, se ha observado un aumento en los reportes de infección por bacilos gramnegativos, así como de los episodios de bacteriemia por microorganismos multirresistentes; lo que puede estar asociado a la introducción de nuevos tratamientos quimioterapéuticos, neutropenias de mayor intensidad y duración, presión de selección bacteriana por el uso de profilaxis antimicrobiana, mayor uso de catéteres venosos centrales y prolongación de la estancia hospitalaria. En ausencia de una explicación alternativa, sin foco infeccioso evidente, se debe asumir que la presencia de fiebre en un paciente oncológico con neutropenia y quimioterapia, es resultado de una infección (1).

La prevalencia relativa de distintos patógenos varía entre los países, e incluso entre los centros hospitalarios en una misma ciudad, por lo que es altamente recomendable realizar una vigilancia epidemiológica en forma estricta de los microorganismos identificados, y sus patrones de susceptibilidad antimicrobianos, para realizar una terapia empírica racional y acorde a la realidad institucional (3).

La IDSA (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas) recomienda que los pacientes con fiebre y neutropenia a quienes no se ha determinado si es de riesgo alto o bajo de desarrollar sepsis con una hora de fiebre documentada, deberán recibir tratamiento intravenoso inicial de manera empírica durante su evaluación. (1).

Las bacterias conforman 85-90% de los patógenos asociados con fiebre en pacientes neutropénico, los cuales deben ser tratados empíricamente con antibióticos de amplio

espectro y a las dosis terapéuticas máximas inmediatamente al primer signo de infección (1), 21% de los niños con fiebre y neutropenia presentan bacteriemia y solo 11% presentan otras complicaciones (10)

Esto se hace para evitar la mortalidad asociada al retraso en el tratamiento de los pacientes que tienen una infección seria. Una amplia variedad de bacterias Gram positivas y Gram negativas pueden ser responsables de estas infecciones, teniendo en cuenta el riesgo del paciente, organismos más probables, sensibilidad de los patógenos aislados localmente, potenciales sitios de la infección, amplio espectro que incluya cobertura antipseudomonas, estabilidad clínica y uso reciente de antibióticos. (1)

El tiempo de administración de antibióticos está bien establecido para determinar la mortalidad en pacientes con sepsis severa o choque séptico, se recomienda la administración de antibióticos durante la primera hora de inicio de la fiebre (7) Una hora de retraso en la administración del antibiótico resulta en aproximadamente 8 horas más de estancia hospitalaria (9).

El inicio del tiempo de antibióticos no se asocia a la admisión a la UTIP, los predictores para su ingreso son bacteriemia, diagnóstico de LMA, leucopenia, incremento de la creatinina sérica y la presentación al llegar a urgencias. Los días de estancia hospitalaria se asociaron a edad <12 meses, diagnóstico de LLA en inducción o intensificación, diagnóstico de LMA, leucopenia, bacteriemia (8).

La presencia de BUN elevado es un marcador de hipovolemia y se ha identificado con un factor pronóstico independiente para mortalidad y hospitalización en terapia. (9)

Las razones más comunes que retrasan la administración del antibiótico son que los antibióticos son prescritos por los doctores pero su administración es retrasada, tiempo prolongado para la evaluación por el personal, falta de consciencia de la evolución natural del curso de sepsis y neutropenia, falla en el servicio de urgencias para almacenar la terapia antimicrobiana y falta de un protocolo para fiebre y neutropenia. (9)

Los siguientes esquemas de tratamiento antibiótico empírico inicial para el manejo del paciente neutropénico febril se consideran apropiados por estar basados en resultados de estudios randomizados controlados:

Monoterapia con beta lactámicos con espectro antipseudomonas, Imipenem/ Cilastatina, Meropenem o Piperacilina con tazobactam, (7) No administrar amino glucósidos como monoterapia o en terapia dual como tratamiento empírico inicial a menos que haya indicaciones específicas o locales microbiológicas. (12)

Combinación de antibióticos: amino glucósido con cefalosporina con cobertura antipseudomonas, aminoglicosido más penicilina antipseudomonas o ciprofloxacina con una penicilina antipseudomonas; o 3 adiciones de vancomicina o teicoplanina a la monoterapia o combinación antibiótica. (1)

Vancomicina es recomendado como parte del manejo empírico inicial solo en casos de inestabilidad hemodinámica, infección asociada a catéter, neumonía, inestabilidad hemodinámica o infección de piel y tejidos blandos, durante la primera hora de inicio de la fiebre. (7)

Alrededor del 20% de los pacientes neutropénico febriles desarrollan infecciones fúngicas invasivas producidas por *Cándida* spp. O *Aspergillus* spp por el día 20 de neutropenia (1). El manejo empírico antifúngico con Anfotericina B se recomienda en pacientes con fiebre persistente después de 4 días de tratamiento con antibióticos de amplio espectro. Y la profilaxis antifúngico con fluconazol está indicado en paciente que presenta neutropenia prolongada (>7 días). (7)

No escalar esquema antibiótico empírico inicial en pacientes con fiebre que no responde, a menos que haya deterioro clínico o una indicación microbiológica (12)

La justificación de la administración temprana de antibióticos incluye la progresión rápida de la infección y la inhabilidad de distinguirlo con y sin infección severa en la evaluación inicial. Evitando incremento en la mortalidad, días de estancia hospitalaria, meningitis bacteriana, choque séptico y fiebre en pacientes con trasplante de órganos sólidos. (8)

Es crucial la administración de antibióticos de manera empírica durante la primera hora por lo que es preciso identificar los factores que intervienen en el retraso en la administración del antibiótico. (3)

Profilaxis:

La profilaxis con fluoroquinolonas debe considerarse para pacientes de alto riesgo en quienes se espere neutropenia profunda y prolongada (< de 100 células/mm³, por más de 7 días). Las quinolonas mejor evaluadas son levofloxacino y ciprofloxacino y se consideran como equivalentes, aunque se prefiere levofloxacino en situaciones con incremento en el riesgo de mucositis oral. Generalmente no se recomienda adicionar agentes activos contra bacterias Gram positivas.

No se recomienda la profilaxis antibacteriana de rutina para pacientes de bajo riesgo en quienes se espera una duración de neutropenia menor de 7 días.

CONSIDERACIONES DE ETICA.

De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, 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. Clasificándose dicho estudio en Investigación sin riesgo ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética en Investigación del Hospital del Niño DIF Hidalgo, con número de registro de protocolo: EP2020-04-01

Se realizó un estudio con información obtenida de expedientes clínicos. Se realizó en una plataforma que no contiene información personal por la cual se logre la identificación de los sujetos registrados, por lo 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 estudio.

ANÁLISIS.

De acuerdo a los objetivos establecidos previamente en esta investigación, se identificarán los factores que se asocian a retraso de la administración de esquema antimicrobiano y el impacto que tiene en los días de estancia hospitalaria y la mortalidad.

Inicialmente se identificaron como tema de interés la neoplasia hematológica que con más frecuencia presento episodios de fiebre y neutropenia, identificándose con mayor predominio la presencia de Leucemia Linfoblastica Aguda 77% respecto a Leucemia Mieloblastica Aguda en un 23% (Figura 1). En cuanto a la distribución por sexo, hay una variación mínima entre ambos sexos, con predominio en el sexo masculino en un 52% (Grafico 1) y de acuerdo a la fase de tratamiento hay una clara evidencia que la fase de tratamiento con más incidencia es en consolidación (Grafico 2).

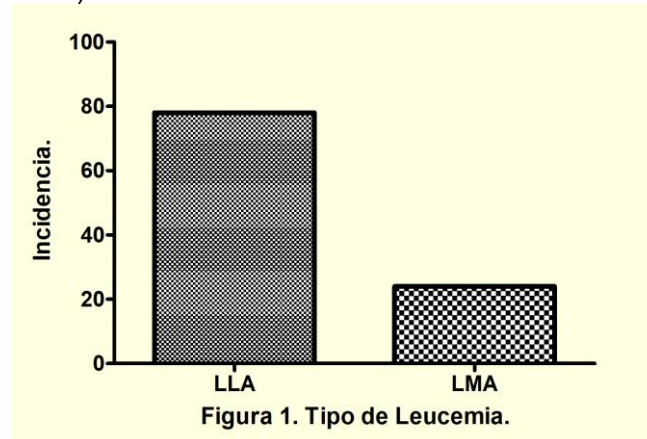


Grafico 1 Incidencia por sexo.

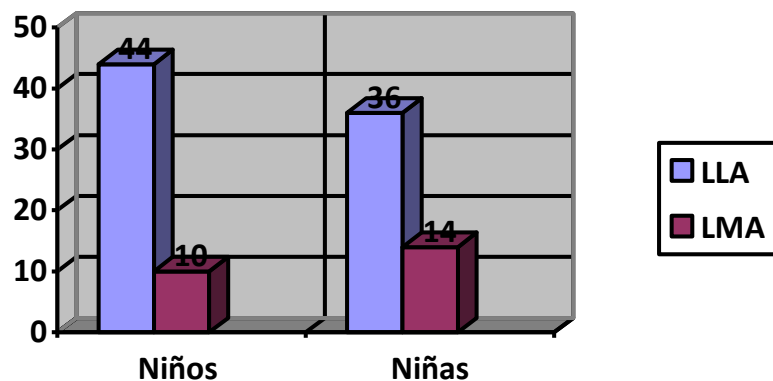
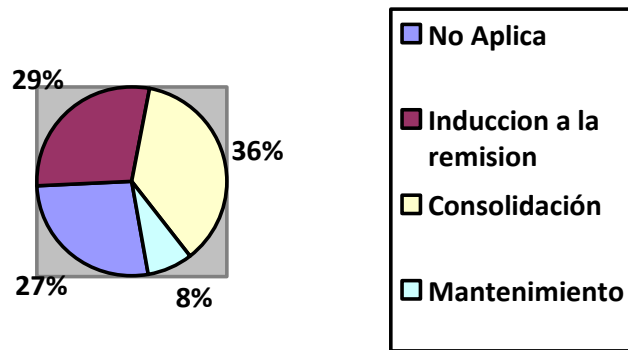


Grafico 2. Fase de tratamiento.



Al establecerse el tipo de neoplasia hematológica más frecuente, fase de tratamiento y el predominio del sexo, se identificaron como factores que influyen en la administración de antibiótico dentro de las primeros 60 minutos, de acuerdo a lo establecido en las guías internacionales de fiebre y neutropenia, de donde se estableció el tiempo para administrarse el antibiótico.

Se identificaron tiempos claves los cuales son:

** El tiempo en que se llevó a cabo la recepción del paciente hasta el tiempo en establecer la prescripción. Figura 2

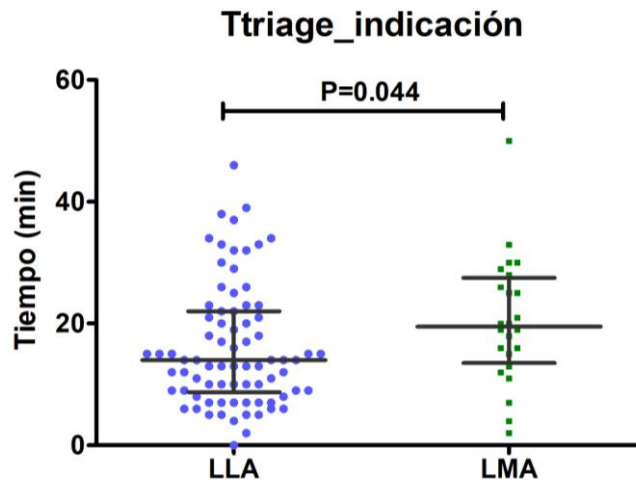


Figura 2.

Donde se evidencia que en la Leucemia Linfoblástica Aguda hay un adecuado tiempo en cuanto al ingreso en urgencias a la indicación de la prescripción del antibiótico, registrándose un total de 91 pacientes (87.5%) en menos de 30 minutos, en el periodo de 30 a 60 minutos se registraron 13 pacientes (12.5%), con un máximo de registro de 50 minutos y un promedio de 16.9 minutos.

** El tiempo en que se lleva a cabo la indicación hasta la hora de inicio de la administración del antibiótico. Figura 3

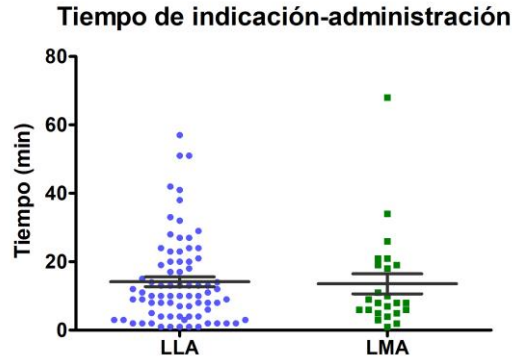


Figura 3

En cuanto al tiempo de indicación al tiempo de administración se registran 93 pacientes (89.4%) donde se realizó la indicación en menos de 30 minutos, en el grupo de 30 a 60 minutos se registraron 9 pacientes (8.6%) y 2 pacientes (2%) se realizó en más de 60 minutos. Registrándose un tiempo máximo de 68 minutos y un promedio de 13.9 minutos.

** El tiempo en que se realiza el primer registro en el hospital hasta la administración del mismo. Figura 4

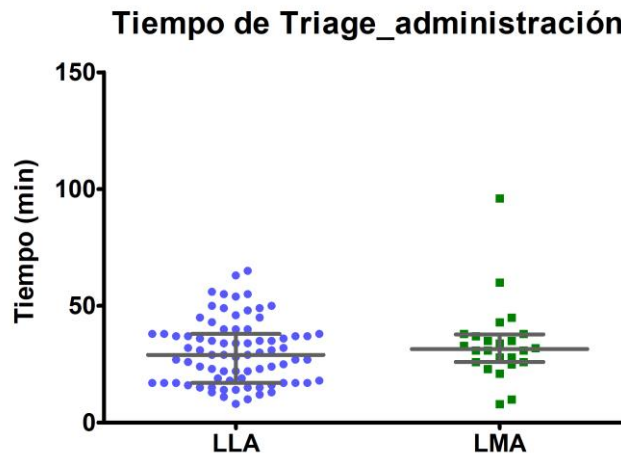


Figura 4.

El tiempo establecido entre la primera evaluación en el área de triage hasta la administración de antibiótico se registraron 51 pacientes (49%) en menos de 30 minutos, del periodo de 30 a 60 minutos con 48 pacientes (46.1%), y en 5 pacientes (4.8%) en más de 60 minutos, con un registro máximo de 96 minutos y un promedio de 30.9 minutos.

** El tiempo en que se presenta o documenta fiebre hasta el traslado para obtener el primer contacto. Figura 5

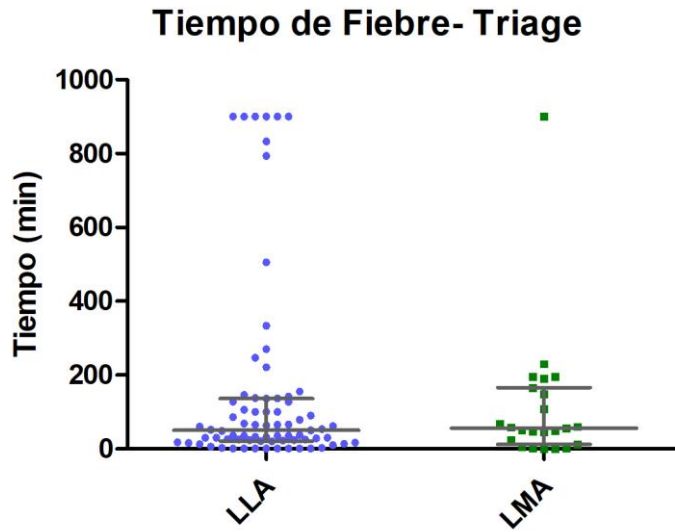


Figura 5.

En la serie comprendida para este trabajo de investigación, se identificó que el mayor tiempo que se toma comprende en la forma extra hospitalaria ya que en ambas neoplasias, es evidente que hay un gran periodo de tiempo, mayor de 40 minutos, desde el lugar en donde se identifica el primer pico febril hasta su registro en el área de triage para la primer evaluación.

** El tiempo en que se realiza el registro en el servicio de urgencias hasta la primera evaluación médica. Figura 6

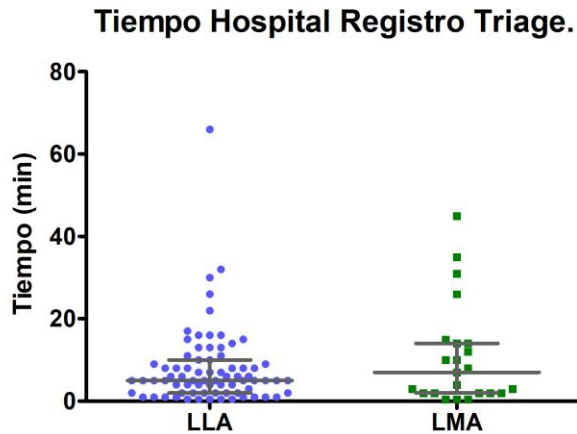


Figura 6.

El tiempo comprendido desde el registro en el Hospital hasta la primera evaluación médica, se registró en 94 pacientes (90.3%) en menos de 30 minutos, del periodo de 30 a 60 minutos se registraron 4 pacientes (3.8%) y en más de 60 minutos se documentaron 6 pacientes (5.7%), con un registro máximo de 66 minutos y un promedio de 37.3 minutos.

** El tiempo en el que se documenta la presencia de fiebre hasta la administración de esquema antimicrobiano Figura 7

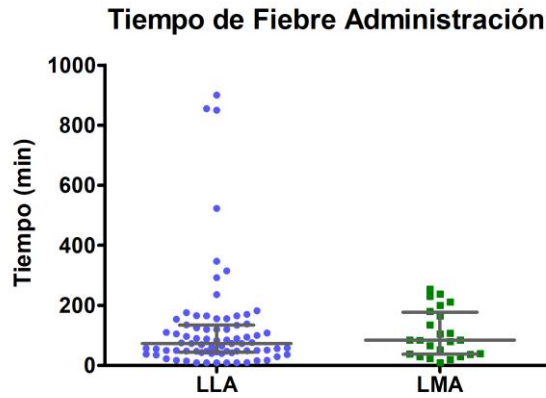


Figura 7.

El periodo establecido desde el primer pico febril documentado hasta la administración del antibiótico rebasa con más de 60 minutos a la media en ambas neoplasias hematológicas, justificando la importancia de este estudio de investigación, ya que se debe de determinar el factor en el cual está implicando dicho retraso en la administración del antibiótico.

** El tiempo en que se llega a urgencias hasta el tiempo en que se administró el antibiótico. Figura 8

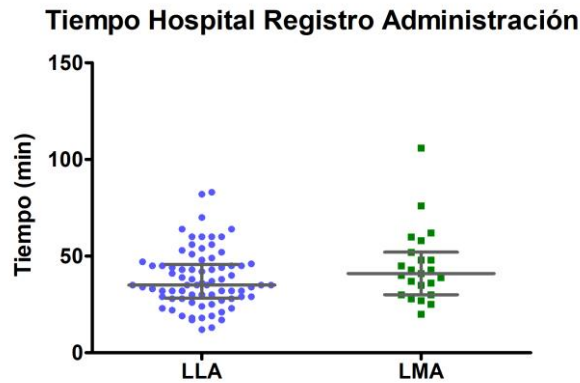


Figura 8.

En ambas neoplasias, el periodo comprendido de la llegada al hospital a la administración del antibiótico, se documenta a 32 pacientes (30.7%) en menos de 30 minutos, en el periodo de 30 a 60 minutos se documentaron 60 pacientes (57.7%) y en más de 60 minutos existió un registro de 12 pacientes (11.6%, con un registro máximo de 106 minutos y un promedio de 68 minutos).

Del universo de la investigación (104 pacientes) se documentó un ingreso a la UCI del 3.8% y defunciones del 2.8%, con una media de 14 días de estancia hospitalaria y 17 de estancia en UCI.

DISCUSION.

El Hospital del Niño DIF Hidalgo, al ser el único centro de referencia a nivel estatal, tiene el compromiso constante de valorar y actualizar las estadísticas en cuanto a los nuevos casos diagnosticados, las defunciones y la incidencia en el número de eventos secundarios asociados a la quimioterapia, ya sea síndrome de lisis tumoral o fiebre y neutropenia.

El presente estudio se encuentra enfocado en valorar las estrategias tomadas del periodo de Junio 2019 a Julio 2020 para el manejo del paciente con neoplasia oncológica que cursa con fiebre y neutropenia para la correcta administración del antibiótico durante los primeros 60 minutos de fiebre documentada e identificar los factores que influyen para retrasar su administración, se cuenta con estudios de investigación previos en los que se documenta la incidencia y la morbilidad y mortalidad asociados a dichos cuadros.

En el estudio de investigación realizado en el periodo comprendido de 9 años (2005 a 2014) se notifica la presencia de un 54.7% de pacientes con fiebre y neutropenia profunda a su ingreso al hospital, también se hace referencia a una mortalidad del 61.9% asociada a alguna complicación infecciosa con predominio en sexo masculino (21).

En otro estudio de investigación comprendido por 10 años (2004 a 2014), se documentó la presencia de fiebre y neutropenia en un 79%, de los cuales 95% se presentó en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y 5% en pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda; identificándose también que en 78% el tiempo de traslado hacia el hospital fue mayor de 60 minutos. Se reporta una mortalidad del 11% con un ingreso a UCI de 2 de cada 10 pacientes; la mayor incidencia de fiebre y neutropenia en pacientes en fase de tratamiento de inducción a la remisión. (22)

CONCLUSIONES.

La finalidad del presente trabajo de investigación es la identificación de los factores que condicionan un retraso en la administración del antibiótico dentro de los primeros 60 minutos de documentarse la presencia de fiebre, ya que a partir de Junio 2019 se implementó un nuevo algoritmo para el manejo de los pacientes con fiebre y neutropenia que cursan con enfermedad de base alguna neoplasia hematológica.

Cabe mencionar que la mayor incidencia de los eventos de fiebre y neutropenia se documentó en Leucemia Linfoblástica Aguda en consolidación como fase de tratamiento, sin mostrar diferencia en ambos sexos.

Se cuantificaron los tiempos establecidos en el servicio de urgencias desde el momento en que se registra el paciente, la primera evaluación médica, la prescripción del antibiótico y la administración del mismo, concluyendo que de acuerdo al algoritmo establecido, se documentó que el principal factor que hace que el antibiótico se administre después de 60 minutos son las condiciones extra hospitalarias, habrá que hacer un estudio de investigación para identificar las condiciones extra hospitalarias que ocasionan dicho retraso.

En cuanto a los factores hospitalarios se registra que el tiempo más prolongado se documentó en el tiempo de registro del paciente hasta la administración del antibiótico, identificando en segundo lugar el tiempo comprendido en la primer evaluación médica en triage y la administración, también se identificó que hay más pacientes en el tiempo de registro hasta la administración del antibiótico que se realizó en más de 60 minutos.

Realizando una comparación con estudios de investigación previos, es evidente la disminución de las defunciones e ingresos a UCI secundario a fiebre y neutropenia, con una incidencia en el presente estudio de investigación del 2.8% de defunciones y 3.8% de ingresos a UCI, con un promedio de 14 días de estancia hospitalaria, coincidiendo con la bibliografía internacional la disminución de los ingresos a UCI, fase de tratamiento en ese momento y el desenlace fatal, sin mostrar predominio por algún sexo.

RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS

Se recomienda estudio de investigación con estos mismos objetivos pero que identifiquen los factores extra hospitalarios que condicionan un retraso en la administración del antibiótico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Defort G. Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril. ArchPediatr Urug. 2009; 80(1):37-41.
2. Miedema K, Tissing W, et al. Risk- adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients- A national multicentre study. European Journal of Cancer. 2016; 53: 16-24.
3. Mueller E, Walkovich K, Yanik G and Clark S. Variation in Management of Fever and Neutropenia Among Pediatric Patients With Cancer: A Survey of Providers in Michigan, Pediatric Hematology and Oncology, 32:5, 331-340
4. Reyna-Figueroa J, Lagunas-Martinez A, Martinez Matsumoto P, Madrid- Marina V. Procalcitonina como biomarcador diagnostico de sepsis en el niño con cancer, neutropenia y fiebre: revisión de la literatura. Arch Argent Pediatr. 2015; 113(1): 46-52.
5. Santolaya M, Alvarez A, Aviles C, et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty- four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever. The pediatric infections disease journal 2008; 27(6): 538-543.
6. Rivera D, Valverde K, Avila M. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. Rev. Chil. Infectol. Vol 35; No 1: 2008.
7. Regis R, Goldani L. Cohort study of the impact of time to antibiotic adminstracion on mortality in patients with febrile neutropenia.
8. Flether M, Hodgkiss H, et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer. Pediatr Blood Cancer 2013; 60:1299.1306.
9. Perron T, Emara M and Ahmed S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. BMC Health services Research 2014, 14:162.
10. Salstrom J, Coughlin R, et al. Pediatric patients who recive antibiotics for fever and neutropenia in less than 60 min have dreased intensive care needs. Pediatr Blood Cancer 2015; 62:807-815.
11. Lekshminarayan A, Bhatt P, et al. National trends in hospitalization for fever and neutropenia in children with cancer, 2007-2014. The Journal of pediatrics.
12. Neutropenic sepsis: prevention and manage in people with cancer. NICE, Clinical guideline.
13. Vera AM, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. Biomédica 2012;32:355-64

14. Zapata M, Klünder M, Cicero C, Rivera R, Ortega F, Cortés G, Dorantes E. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(3):218-225
15. Hutter J.J. Childhood Leukemia. *Pediatr.Rev.*2010;31;234-241
16. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, et. Al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious Disease Society of America. *CID*. Febrero 2011; 52: e56-e93.
17. Rizo-Ríos P, Sánchez-Cervantes F, González-Rivera A, Betancourt-Cravioto M, Meneses-García A, Mohar A, et al. Mortalidad por leucemias en menores de 20 años, México 1998-2002. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2005; 62: 9-18.
18. Yong D, Lee Y, Ahn S, Hee Y, Soo K. The Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Early Diagnostic Markers of Bacteremia in Cancer Patients with Febrile Neutropenia. *Cancer Res Treat*. 2011; 43(3): 176-180.
19. Carvalho L, Bittencourt H, Tibúrcio AF, Lúcio A, Teixeira MM, Cerqueira J, Nobre V. Plasma levels of procalcitonin and eight additional inflammatory molecules in febrile neutropenic patients. *CLINICS* 2011; 66(10): 1699-1705.
20. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001, National Cancer Institute. Bethesda, MD. <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2001,2004>.
21. Teran Quintero DL. Complicaciones infecciosas detectadas en el último evento hospitalario relacionadas con muerte en niños con leucemia tratados en el Hospital del niño DIF en el periodo comprendido de octubre de 2004 a Octubre de 2014. Tesis; 2016.
22. Rubio J, Etiología y curso clínico de los eventos infecciosos en los niños con leucemia aguda en el Hospital del niño DIF de Pachuca, Hidalgo, de Septiembre de 2004 a Septiembre de 2014. Tesis; 2016.
23. Expediente electrónico del Hospital del Niño DIF Hidalgo.