



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



**HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO**

**TRABAJO TERMINAL**

**“EFECTIVIDAD DE HORA DORADA EN PACIENTES CON LEUCEMIA  
LINFOBLÁSTICA AGUDA Y NEUTROPENIA FEBRIL, EN DOS PERIODOS DE  
TIEMPO EN HNDH”**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN**

**PEDIATRÍA MÉDICA**

**QUE PRESENTA LA MÉDICO CIRUJANO**

**GABRIELA PAOLA CAMPUZANO REVILLA**

**M.C. ESP. Y SUB. ESP. JUAN PABLO NUÑEZ MONDRAGÓN  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA Y ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA  
DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL**

**DR. EN C. DANIEL LÓPEZ HERNÁNDEZ  
CODIRECTOR METODOLÓGICO DEL TRABAJO TERMINAL**

**PACHUCA DE SOTO, HIDALGO, OCTUBRE 2025**

DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO INTERNO DE LA COORDINACIÓN DE POSGRADO DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA, AUTORIZA LA IMPRESIÓN DEL TRABAJO TERMINAL TITULADO:

**“EFECTIVIDAD DE HORA DORADA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y NEUTROPENIA FEBRIL, EN DOS PERIODOS DE TIEMPO EN HNDH”**

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

**GABRIELA PAOLA CAMPUZANO REVILLA**

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO, OCTUBRE DEL 2025

**POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO**

**M.C. JOSÉ ANTONIO HERNÁNDEZ VERA**  
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**M.C. ESP. ALFONSO REYES GARNICA**  
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

**DR. EN C. OSVALDO ERIK SÁNCHEZ HERNÁNDEZ**  
COORDINADOR DE POSGRADO

**DR. EN C. DANIEL LÓPEZ HERNÁNDEZ**  
CODIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL



**POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO**

**MTRO. CÉSAR GUTIÉRREZ CHÁVEZ**  
DIRECTOR DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

**M.C. ESP. PERLA PÉREZ TÉLLEZ GIRÓN**  
COORDINADORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

**M.C. ESP. PERLA PÉREZ TÉLLEZ GIRÓN**  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA

**M.C. ESP. Y SUB. ESP. JUAN PABLO NUÑEZ MONDRAGÓN**  
DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL



HOSPITAL DEL NIÑO DIF



Pachuca de Soto, Hgo., a 13 de octubre de 2025  
HNDIF.D.CEI-No.OF. 3286/X/2025

**M.C. GABRIELA PAOLA CAMPUZANO REVILLA**  
**Residente de tercer año de la Especialidad en Pediatría**  
**PRESENTE**

**ASUNTO: AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE PROYECTO**

Por medio de la presente hago de su conocimiento que, derivado de la revisión de su proyecto de investigación titulado: **“EFECTIVIDAD DE HORA DORADA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y NEUTROPENIA FEBRIL, EN DOS PERIODOS DE TIEMPO EN HNDH”** y con número de registro en el Hospital del Niño DIF Hidalgo correspondiente al trabajo terminal del programa de Especialidad en Pediatría de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, ha sido aprobado para su impresión.

  
MTRO. CÉSAR GUTIÉRREZ CHÁVEZ  
DIRECTOR DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF  
HIDALGO

  
M. C. ESP. PERLA PÉREZ TÉLLEZ GIRÓN  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN  
PEDIATRÍA MÉDICA

  
M.C. ESP. Y SUB ESP. JUAN PABLO NÚÑEZ  
MONDRAGÓN  
DIRECTOR DE TRABAJO TERMINAL

  
DR. EN C. DANIEL LÓPEZ HERNÁNDEZ  
CODIRECTOR METODOLÓGICO



C.c.p. Expediente  
CGCH/PM/PRG/JRM



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



## **AGREDECIMIENTOS**

A mi esposo Francisco, mi mayor apoyo y motivación. Gracias por no dejarme soltar mi sueño de convertirme en especialista, por tu paciencia infinita y por estar siempre a mi lado en cada paso de este camino.

A mi madre Gabriela, mi mayor ejemplo de fortaleza, quien me ha apoyado en toda mi formación. Nunca terminaré de agradecer todo lo que haces por mí.

A mi padre José Jaime, cuyo recuerdo me sigue impulsando diariamente a alcanzar todas mis metas.

A mis abuelos Paula y Raúl, cuyas bendiciones me acompañan cada día.

A mi hermano Jaime, mi compañero de vida, gracias por estar presente en mis mejores y peores momentos.

A mi sobrina Barbarita, mi inspiración más pura para seguir creciendo y mejorando cada día.

A mi mejor amiga Diana, por saber cómo animarme aun en los momentos más difíciles.

A todos mis maestros, en especial al Dr. Pablo Núñez, quien fue fundamental no solo en la elaboración de esta tesis, sino también en mi formación como especialista.

A esta institución, por abrirme las puertas y permitirme iniciar mi camino como pediatra.

A mis pacientes, mis niños, quienes me han enseñado tanto; no solo de pediatría, sino también de resiliencia, valentía y fortaleza.

A Dios, quien con su infinita bondad, me permitió transformar cada obstáculo en aprendizaje y cada reto en una oportunidad de crecer.

## 1. ÍNDICE GENERAL

	<b>Página</b>
Abreviaturas	8
Resumen	9
Abstract	10
Marco teórico	11
Justificación	18
Planteamiento de problema	18
Pregunta de investigación	19
Hipótesis	19
Objetivo general	20
Objetivos específicos	20
Metodología	21
Diseño del estudio	25
Selección de la población	25
Criterios de inclusión	25
Criterios de exclusión	25
Criterios de eliminación	26
Marco muestral	26
Tamaño de la muestra	26
Muestreo	26
Definición operacional de las variables	27
Instrumentos de la recolección	29
Aspectos éticos	30
Análisis estadísticos	31
Resultados	32
Discusión	42
Conclusiones	44
Referencias	44
Anexos	47

## 2. ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>Página</b>
<b>Figura 1:</b> Primer algoritmo de tratamiento de neutropenia febril en paciente oncológico febril en Servicio de Urgencias HNDH.	16
<b>Figura 2:</b> Segundo algoritmo de tratamiento de neutropenia febril en paciente oncológico febril en Servicio de Urgencias HNDH.	17
<b>Figura 3:</b> Tercer algoritmo de tratamiento de neutropenia febril en paciente oncológico febril en Servicio de Urgencias HNDH.	17
<b>Figura 4:</b> Cédula de identificación de caso de neutropenia febril en el expediente clínico electrónico HDNH.	22
<b>Figura 5:</b> Días de estancia intrahospitalaria en ambas cohortes.	40

### 3. ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Página</b>
<b>Tabla 1.</b> Nomenclaturas	8
<b>Tabla 2:</b> Estrategia institucional de implementación y capacitación de la Hora Dorada en HNDH.	23
<b>Tabla 3:</b> Variables del estudio.	27
<b>Tabla 4:</b> Distribución de las principales variables clínicas, microbiológicas y sociodemográficas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril, antes y después de la implementación de la estrategia Hora Dorada.	36
<b>Tabla 5:</b> Comparación de los resultados microbiológicos y de los esquemas antimicrobianos iniciales entre las cohortes 2015-2017 y 2020-2023 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril.	38
<b>Tabla 6:</b> Comparación de los desenlaces clínicos entre las cohortes pre y post implementación de la estrategia Hora Dorada en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril.	41

#### 4. ABREVIATURAS

NF	Neutropenia Febril
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
HNDH	Hospital del Niño DIF Hidalgo
MAS	Mejorando la Atención de la Salud
IDSA	Sociedad Americana de enfermedades infecciosas
ESMO	Sociedad Europea de Medicina Oncológica
SEIP	Sociedad Española de Infectología Pediátrica
UTIP	Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica
CVC	Cáteter Venoso Central
PCR	Proteína C Reactiva
PCT	Procalcitonina
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IFI	Infección fúngica invasiva
GM	Galactomanano
BDG	1 1-3-β-D-glucano (BDG).
MASCC	Asociación Multinacional para la Atención de Apoyo en el Cáncer
CISNE	Índice Clínico de Neutropenia Febril Estable
$\chi^2$	Chi Cuadrada
IC	Intervalo de confianza
RIC	Rango Intercuartílico
DE	Desviación estándar
SJTXIII	San Judas Total VXIII
SJTXV	San Judas Total XV
BFM 95	Berlin Frankfurt Münster 95
HIM 2003	Hospital Infantil de México 2003
TTA	Tiempo en el Triage (o equivalente) y la Administración de la primera dosis de Antibiótico)

**Tabla 1.** Nomenclaturas



## 5. RESUMEN

**Introducción:** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia oncohematológica más frecuente en la infancia y su tratamiento con quimioterapia intensiva se asocia a complicaciones entre ellas infecciosas, en las que destaca la neutropenia febril (NF), la cual es la primera causa de morbi-mortalidad prevenible en dichos pacientes. La estrategia de “Hora dorada” enfatiza la administración de antibióticos en la primera hora intrahospitalaria del paciente. **Metodología:** Se realizó un estudio retrospectivo comparativo mediante la revisión de 622 expedientes electrónicos en el sistema Histoclin del Hospital del Niño DIF Hidalgo (HNFH), en la cual se seleccionaron 205 de episodios de NF en pacientes con LLA entre las dos cohortes 2015 al 2017 previo a la implementación de “Hora dorada” y posterior del 2021 al 2023 posterior a la implementación de “Hora dorada”. Se aplicó estadística descriptiva para caracterizar variables demográficas, clínicas y del manejo de la complicación; así mismo se realizó estadística inferencial (Chi cuadrada) para comparar desenlaces clínicos entre las cohortes, considerando significativo  $p < 0.05$ . **Resultados:** La edad promedio fue de 9.6 años ( $DE \pm 4.4$ ), con predominio masculino (53.7%). El riesgo alto fue el más frecuente (77.6%). En la primera cohorte predominaron esquemas quimioterapéuticos BFM95 y en la segunda el SJTXV (92%). Tras la implementación de la “Hora Dorada”, la cobertura antibiótica en la primera hora aumentó del 0% al 100%, se estandarizó el uso de cefalosporina de cuarta generación + aminoglucósido (66.3%), y la toma de hemocultivos se incrementó hasta casi el total de la muestra con 99%. La estancia hospitalaria promedio se redujo de 15 a 10 días, con mayor proporción de casos resueltos en menos de 7 días ( $p = 0.022$ ). La mortalidad descendió del 7.7% al 2.0%, con diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.56$ ). **Conclusión:** La implementación del protocolo “Hora dorada” presenta una necesidad en la atención pediátrica de los eventos de neutropenia febril al permitir un tratamiento oportuno y estandarizado. Estos hallazgos respaldan a la implementación de “Hora dorada” como una intervención replicable y necesaria para mejorar los desenlaces clínicos en la oncología pediátrica en México.

## 6. ABSTRACT

**Introduction:** Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common oncohematological neoplasm in childhood and its treatment with intensive chemotherapy is associated with complications including infectious complications, most notably febrile neutropenia (FN), which is the leading cause of preventable morbidity and mortality in these patients. The "Golden Hour" strategy emphasizes the administration of antibiotics in the patient's first hour in the hospital.

**Methodology:** A comparative retrospective study was conducted by reviewing 622 electronic records in the Histoclin system of the Hospital del Niño DIF Hidalgo (HNFH), in which 205 episodes of FN in patients with ALL were selected between the two cohorts 2015 to 2017 prior to the implementation of "Golden Hour" and later from 2021 to 2023 after the implementation of "Golden Hour". Descriptive statistics were used to characterize demographic, clinical, and complication management variables; inferential statistics (Chi square) were also performed to compare clinical outcomes between cohorts, with a  $p < 0.05$  level being significant.

**Results:** The mean age was 9.6 years ( $SD \pm 4.4$ ), with a male predominance (53.7%). High risk was the most frequent (77.6%). BFM95 chemotherapy regimens predominated in the first cohort, and SJTXV (92%) in the second. After the implementation of the "Golden Hour," antibiotic coverage in the first hour increased from 0% to 100%, the use of fourth-generation cephalosporin + aminoglycoside was standardized (66.3%), and blood cultures increased to almost the entire sample at 99%. The average hospital stay was reduced from 15 to 10 days, with a higher proportion of cases resolved in less than 7 days ( $p = 0.022$ ). Mortality decreased from 7.7% to 2.0%, a statistically significant difference ( $p = 0.56$ ).

**Conclusion:** The implementation of the "Golden Hour" protocol is necessary in the pediatric care of febrile neutropenia events, allowing for timely and standardized treatment. These findings support the implementation of "Golden Hour" as a replicable and necessary intervention to improve clinical outcomes in pediatric oncology in Mexico.

## 7. MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCION

La leucemia linfoblástica es la forma más común de enfermedad hematológica maligna en la infancia, causada por la desregulación del crecimiento de células clonales linfoides, entre las más comunes la pre-B (80%-85%), dentro del tratamiento se incluyen protocolos de quimioterapia las cuales presentan una actividad mielo tóxica, que desencadenan complicaciones entre ellas la fiebre y neutropenia<sup>1</sup>. La fiebre y neutropenia esta asociada al aumento de la mortalidad y morbilidad, sobre todo cuando presenta retraso en la administración de antibiótico<sup>2,3</sup>.

De acuerdo a las definiciones ya descritas por el Sociedad Americana de enfermedades infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés), se define como una determinación de la temperatura oral con una determinación mayor a 38.3 grados o mayor a 38 grados con duración mayor a una hora, con neutrófilos absolutos <500 células/mm<sup>3</sup><sup>4,5</sup>.

El pronóstico de las enfermedades onco hematológicas han mejorado por el manejo a las complicaciones, tales como la fiebre y neutropenia la cual es la principal causa de mortalidad infecciosa en niños con leucemia aguda, donde la principal etiología con el 84% de los casos, son las infecciones sanguíneas<sup>6</sup>. Se reporta que aproximadamente el 50% de los pacientes con neutropenia febril progresan a sepsis y 10% progresan a choque séptico. La mortalidad se encuentra en rangos de 5% hasta 20%, aunque puede alcanzar hasta 50% en presencia de choque séptico<sup>7,8</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos, existe una incidencia de 173.7 casos por millón en 2014. De acuerdo a la estadística nacional la incidencia de cáncer en menores de 18 años es de 150 casos por millón de habitantes al año, donde la leucemia aguda es el tipo más frecuente, representando el 50% de los casos, y representa la segunda causa de muerte en niños de 4 y 15 años. La tasa de mortalidad en México esta reportada en 5.2 de cada 100 000 al año, superior a la registrada en países de ingresos medios. Según los últimos datos del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RNCA) del 2019 la sobrevivencia Nacional de niños y adolescentes es de 57.5%<sup>9</sup>.

La fiebre y neutropenia es una complicación frecuente y potencialmente letal en pacientes con neoplasias hematológicas, que mas del 50% de los pacientes con neutropenia febril desarrollarán sepsis, entre el 20 al 30% progresarán a sepsis grave y entre el 5 al 10% desarrollarán shock séptico. En cuanto a la mortalidad, de acuerdo a lo establecido en la literatura en pacientes con neoplasias hematológicas con diagnostico de sepsis grave puede tener una mortalidad del 35%, el shock séptico cerca del 47% y la falla multiorganica la mortalidad puede llegar hasta un 85%<sup>10</sup>.

## **FISIOPATOLOGÍA**

Los pacientes con neoplasias hematológicas presentan mayor susceptibilidad a infecciones secundario a la interacción de patógeno, virulencia y grado de inmunosupresión. Los principales factores se dividen en tres grupos, los factores asociados a la enfermedad por el reemplazo de la médula ósea normal por células inmaduras, lo cual provoca neutropenia, inhibición de la respuesta de linfocitos T, deficiencia de inmunoglobulinas IgG e IgM; los factores relacionados con el paciente favorecido por la desnutrición, factores socioeconómicos y acceso limitado a infraestructura médica; y por ultimo los factores relacionados al tratamiento donde la quimioterapia intensiva produce neutropenia prolongada y mucositis, afectando las barreras mucosas, disminución de microbiota intestinal asociada al uso de antibióticos de amplio espectro y favoreciendo la colonización por microorganismos multirresistentes, así como el uso de catéter venoso central, el cual aumenta el riesgo a infección por gram positivos<sup>11</sup>.

## **FACTORES DE PREDICCIÓN DE DESCENLACES NEGATIVOS**

En los pacientes pediátricos oncológicos con neutropenia febril pueden presentar diversos factores clínicos, de laboratorio y relacionados con el tratamiento que influyen en el riesgo de sepsis y complicaciones graves. En cuanto a los antecedentes clínicos se incluye intervalos cortos de quimioterapia ( $\leq 7$  días) y el uso de catéter venoso central. En cuanto a la severidad y duración de la neutropenia en caso de recuento de neutrófilos  $< 100/\text{mm}^3$ , puede asociarse a mayor riesgo de bacteremia. Entre las alteraciones de laboratorio, destacan la trombocitopenia ( $< 20,000/\text{mm}^3$ ), la anemia severa (Hb  $< 7$  g/dL), la hipoalbuminemia ( $< 2.5$  g/dL) y la elevación de la proteína C reactiva (PCR  $> 90$  mg/L) como predictores de infecciones invasivas; marcadores metabólicos como lactato sérico  $> 3$  mmol/L y bicarbonato  $< 17$  mmol/L se relacionan con choque séptico y muerte. Los signos clínicos iniciales (fiebre elevada  $> 38.5$ - $39$  °C, hipotensión, taquicardia y taquipnea) también han demostrado ser indicadores tempranos de bacteriemia y progresión a sepsis grave. La intensidad de tratamiento tales como enfermedad con recaída o infiltración medular aumenta de manera significativa el riesgo de complicaciones infeccioso<sup>6</sup>.

Existe en la bibliografía una clasificación del riesgo biológico, donde además de los factores de riesgo tradicionales se agregan el recuento de glóbulos blancos  $> 50\,000$  en el momento del diagnóstico, histología de células T y enfermedad extramedular<sup>1</sup>.

En la literatura se han propuesto distintas escalas para estratificar el riesgo en pacientes con neutropenia febril. El índice de Asociación Multinacional para la Atención de Apoyo en el Cáncer (MASCC por sus siglas en inglés) es el más utilizado para identificar pacientes de bajo riesgo que podrían beneficiarse de manejo ambulatorio; sin embargo, su sensibilidad y especificidad han mostrado gran variabilidad y no incluye factores clínicos importantes, lo que limita su utilidad.

Posteriormente se desarrolló el Índice clínico de neutropenia febril estable (CISNE, por sus siglas en inglés) diseñado para predecir complicaciones en pacientes con tumores sólidos estables, con mejor capacidad discriminativa que MASCC, aunque restringido a poblaciones específicas. En conjunto, estas herramientas aportan valor, pero su aplicación sigue siendo complementaria para la valoración de los pacientes<sup>12,13</sup>.

## ETIOLOGÍA

En la mayoría de los episodios de neutropenia febril no es posible identificar un agente causal específico, se estima que alrededor de 30% de los casos corresponden a infecciones documentada. El perfil microbiológico en cuanto a las etiologías bacterianas más frecuente son los cocos gram positivos, tales como *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Enterococcus*. Sin embargo, los bacilos gramnegativos resistentes, entre ellos *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, los cuales se asocian con mayor riesgo de complicaciones y desenlaces adversos. Además, aunque en menor proporción, también se han descrito etiologías de origen viral, sobre todo virus respiratorios, así como etiología fúngica principalmente *Candida spp.* y *Aspergillus spp.*, sobre todo en casos de neutropenia profunda y prolongada<sup>14</sup>.

Actualmente se emplea el acrónimo ESKAPE para referirse a los principales patógenos multirresistentes que representan un reto clínico significativo: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*. Este término resume a los microorganismos que con mayor frecuencia se aíslan en entornos hospitalarios y que están asociados a infecciones graves y elevada resistencia antimicrobiana<sup>15</sup>.

## DIAGNÓSTICO

De acuerdo al consenso de manejo de neutropenia febril de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) el abordaje inicial del niño oncohematológico con neutropenia febril debe incluir la anamnesis dirigida, una exploración clínica completa y toma de signos vitales para detectar de forma oportuna la sepsis. Así como el uso de paraclínicos como hemograma, perfil bioquímico y biomarcadores inflamatorios (PCR, PCT, IL-6, IL-8), así como la obtención de hemocultivos de catéter centrales y de ser posible un hemocultivo venoso periférico. También se sugiere tomar muestra de orina no invasiva, así como realizar pruebas de virus respiratorios y radiografía de torax en caso de síntomas respiratorios<sup>16,17</sup>. Se aconseja tomar cultivos adicionales según la sospecha clínica, incluyendo muestras de piel, tejidos blandos, articulaciones, cavidad pleural, pericárdica, ascítica, tejido óseo, líquido cefalorraquídeo (LCR) y cualquier fluido proveniente de drenajes o

abscesos. En el caso de lesiones cutáneas, se sugiere realizar biopsia para estudio histopatológico, microbiológico (tinciones y cultivos) y de biología molecular<sup>18</sup>.

En solo un pequeño porcentaje de los pacientes con NF presentan un aislamiento positivo, por lo que se tienen que emplear antibióticos de amplio espectro de manera empírica, lo que aumenta el riesgo de sobretratamiento. Por ello nuevas tecnologías de diagnóstico rápido como PCR respiratorias y gastrointestinales están siendo estudiadas para integrarlas para complementar el diagnóstico y guiar a un uso racional de antibióticos<sup>19</sup>.

Los pacientes con neutropenia tienen un alto riesgo de infecciones fúngicas invasivas (IFI), las etiologías más comunes son el aspergilosis y candidiasis. Los biomarcadores recomendados son el galactomanano (GM) y el 1-3-β-D-glucano (BDG). En cuanto al GM es útil y específico para *Aspergillus*, con sensibilidad variable (70% en neoplasias hematológicas, pero solo 43% bajo profilaxis antifúngica). El 1-3-β-D-glucano (BDG): recomendado para candidiasis invasiva y otras micosis (*fusariosis*, *pneumocystis*). Puede detectar infección incluso con hemocultivo negativo y anticiparse al diagnóstico clínico en ~10 días. Tiene sensibilidad combinada de 76.8% y especificidad de 85.3%<sup>20</sup>.

## TERAPÉUTICA

De acuerdo a lo establecido en la guía del manejo en fiebre y neutropenia de los pacientes pediátricos realizada por la Sociedad Americana de Oncología clínica (ASCO por sus siglas en inglés), recomienda en episodios de alto riesgo se recomienda iniciar con monoterapia con β-lactámico antipseudomónico, como una cefalosporina de cuarta generación (ej. Cefepime) o un carbapenémico. En pacientes con inestabilidad clínica, sospecha clínica de resistencia bacteriana, o en centros con alta prevalencia de patógenos resistentes, se recomienda la adición de un segundo agente anti-gramnegativo o un glucopéptido (ej. vancomicina), lo anterior de acuerdo a la epidemiología local y de acuerdo al historial médico del paciente. Realizar el seguimiento y suspender la cobertura de gramnegativos o glucopéptidos empíricos en las 24-72 horas si no existe aislamiento microbiológico que lo justifique<sup>21,22</sup>.

En pacientes de bajo riesgo existen recomendaciones donde el tratamiento antibiótico empírico oral se puede implementar, como opciones recomendadas se describe el uso de fluoroquinolonas tales como el moxifloxacino o levofloxacino, o en alternativa el uso de ciprofloxacino combinado con amoxicilina-clavulanato, pueden ser manejos seguros y eficaces para el manejo ambulatorio<sup>23</sup>.

Los datos epidemiológicos y agentes causantes de infecciones de NF varían significativamente según la región geográfica y con la presencia de microbiología intrahospitalaria, por lo que se recomienda que cada hospital desarrolle un perfil microbiológico propio para implementación de estrategias de tratamiento<sup>24</sup>.

## **PROTOCOLO HORA DORADA (COLABORATIVA MAS)**

En México por año se diagnostican entre 5, 000 y 6, 00 casos nuevos de cáncer infantil en la población de 0 a 18 años. Lo que representa un problema prioritario de salud pública ya que es la primera causa de muerte por enfermedad en niños de 1 a 15 años. A pesar de los avances en el tratamiento, la supervivencia a 5 años en el país es del 50%, muy por debajo de la media internacional de 84%, con una mortalidad del 12% relacionada al tratamiento, en contraste con cifras internacionales del menos 2%. La elevada mortalidad deriva de los factores prevenibles como las infecciones, por lo que diversas prácticas demuestran ser efectivas en reducir complicaciones y mejorar la supervivencia: la implementación de escalas de valoración de alerta temprana y la administración oportuna de antibióticos en neutropenia febril. En este contexto surge la colaborativa Mejorando la Atención de la Salud (MAS), que integra proyectos para la optimización de terapias de apoyo, que no solo disminuyen la toxicidad del tratamiento, sino que tienen impacto positivo en la supervivencia de pacientes pediátricos con cáncer en México<sup>25</sup>.

## **PROTOCOLO DE HORA DORADA EN HNDH**

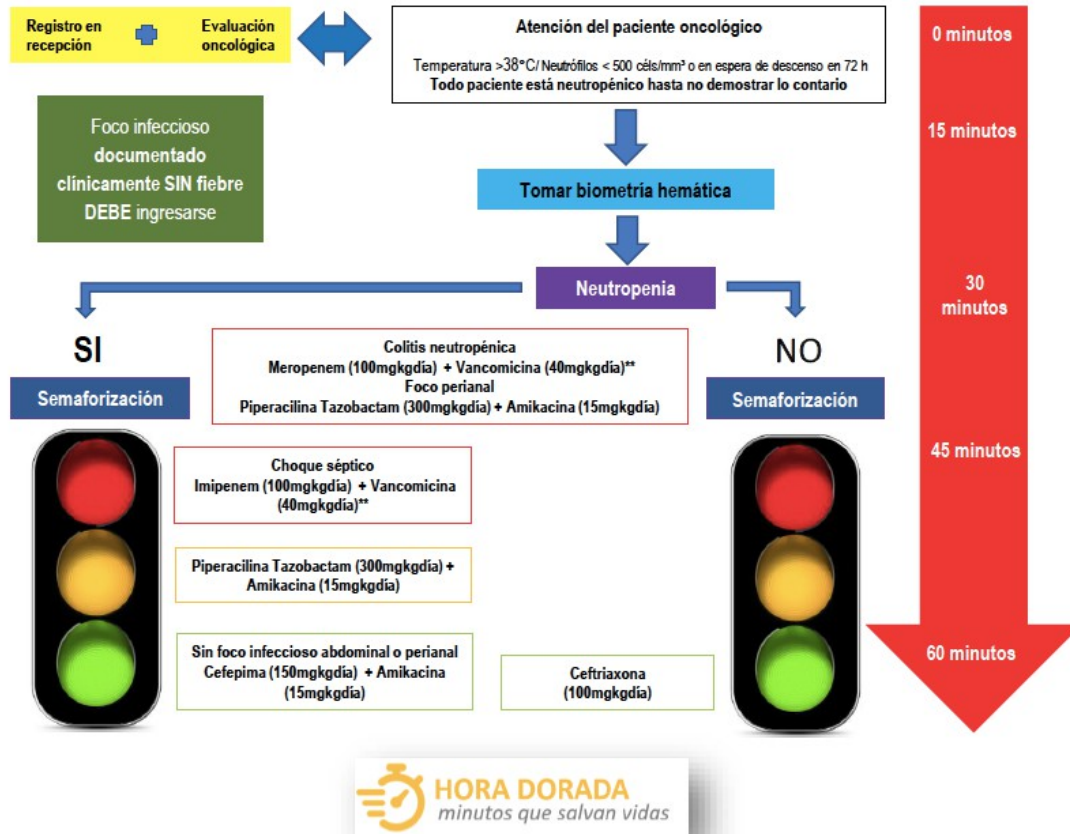
En nuestro contexto hospitalario se ha implementado el programa de atención de pacientes pediátricos con enfermedades onco hematológicas, conocido como “Hora dorada”, el cual es un término ya utilizado en otras áreas medicas para enfatizar la importancia de un tratamiento inmediato y adecuado en los primeros 60 minutos del inicio de una emergencia médica grave, en el Hospital del niño DIF se ha utilizado el término “Hora dorada” para iniciar un esquema antibiótico en los primeros 60 minutos del inicio de fiebre en un paciente con o sin neutropenia.

Históricamente se han utilizado los siguientes algoritmos para la atención de los pacientes con diagnósticos oncohematológicos que han presentado episodios de fiebre y neutropenia:

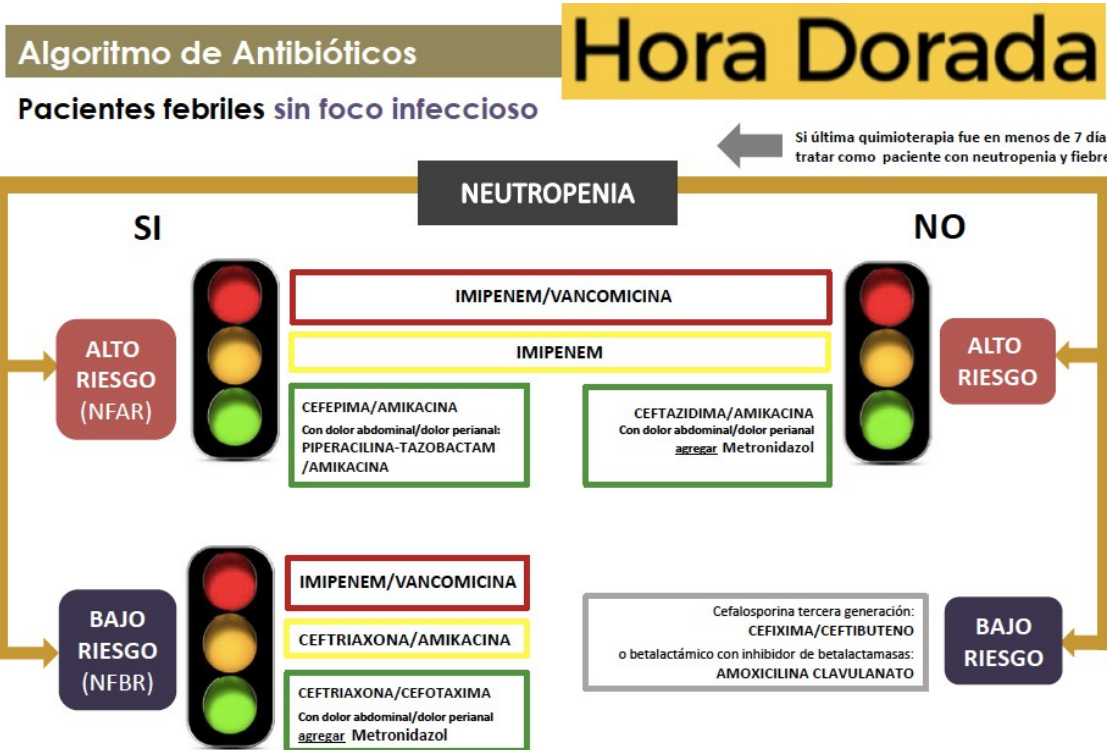




## Algoritmo del paciente oncológico febril + Hora Dorada



**Figura 1:** Primer algoritmo de tratamiento de neutropenia febril en paciente oncológico febril en Servicio de Urgencias HNDH.



**Figura 2:** Segundo algoritmo de tratamiento de neutropenia febril en paciente oncológico febril en Servicio de Urgencias HNDH.



**Figura 3:** Tercer algoritmo de tratamiento de neutropenia febril en paciente oncológico febril en Servicio de Urgencias HNDH.

## **8. JUSTIFICACIÓN**

La leucemia linfoblástica aguda (LLA), es uno de los tipos más frecuentes de enfermedades onco hematológicas en la práctica médica, así como en nuestro medio hospitalario, lo anterior obliga a crear un enfoque multidisciplinario que busca maximizar la eficacia terapéutica y minimizar las complicaciones.

La implementación del protocolo "Hora Dorada" en el Hospital del Niño DIF Hidalgo se ha propuesto como una estrategia para optimizar el manejo de los episodios de fiebre y neutropenia en pacientes onco hematológicos. Este protocolo no solo facilita la evaluación rápida de la severidad de estos eventos, sino que también guía la selección de un tratamiento antibiótico adecuado, crucial para combatir las infecciones que amenazan la vida.

Evaluar la efectividad del programa en dos cohortes temporales (antes y después de su implementación) no solo proporcionará datos valiosos sobre su impacto, sino que también contribuirá al desarrollo de mejores prácticas en el manejo de pacientes con LLA y neutropenia febril. Esta investigación busca, por tanto, no solo mejorar la atención a los pacientes en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, sino también ofrecer un modelo replicable que pueda ser implementado en otras instituciones de salud. A través de este estudio, se espera proporcionar evidencia que respalde la adopción de protocolos de tratamiento estandarizados, que puedan resultar en una atención más eficiente y en una disminución de las complicaciones asociadas a la neutropenia febril, mejorando así la calidad de vida y las tasas de supervivencia de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

## **9. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el contexto hospitalario del Hospital del Niño DIF Hidalgo, la prevelancia de pacientes con diagnósticos onco hematológicos obliga a una investigación continua, así como exhaustiva de las principales complicaciones, como lo son los eventos de fiebre y neutropenia.

Para el abordaje de esta problemática, se utilizan estrategias tales como el protocolo "Hora Dorada", entendido como la primera intervención en el primer período de atención crítica tras un evento médico, en este caso la neutropenia febril, para mejorar el desenlace clínico del paciente, de acuerdo a la severidad del evento de fiebre y neutropenia, facilitando así la elección del esquema antibiótico inicial de los pacientes con diagnóstico onco hematológico.

La evaluación de la efectividad del programa "Hora dorada" en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda analizando dos cohortes temporales diferentes: de 2015 a 2017, antes de la implementación del programa y posterior de 2021 a 2023, tras su inicio, lo anterior nos permitirá evaluar la utilidad del mismo y su impacto en la morbi-mortalidad de los pacientes, contribuyendo en la mejora en la atención médica.

## **10. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La implementación del protocolo de “Hora Dorada” en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril en el Hospital del Niño DIF Hidalgo reduce la mortalidad y la estancia hospitalaria en comparación con el periodo previo a su aplicación?

## **11. HIPÓTESIS**

### **11.1. H0:**

No existen diferencias entre la proporción de la mortalidad en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril, entre las dos cohortes del 2015 al 2017, previo a la implementación de hora dorada, y del 2021 al 2023 posterior a la implementación de hora dorada.

### **11.2. H1:**

Existen diferencias entre la proporción de la mortalidad en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril, entre las dos cohortes del 2015 al 2017, previo a la implementación de hora dorada, y del 2021 al 2023 posterior a la implementación de hora dorada.

## **12. OBJETIVOS**

### **12.1 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar el impacto de la implementación de la estrategia Hora Dorada en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que presentaron neutropenia febril, mediante la comparación en la mortalidad entre dos cohortes del 2015 al 2017 y del 2021 al 2023.

### **12.2. OBJETIVOS PARTICULARES**

1. Evaluar los registros de la base de datos de expedientes electrónicos de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril, considerando sus características sociodemográficas, edad y sexo, en dos cohortes correspondientes a los periodos del 2015 al 2017 y del 2021 al 2023.
2. Describir la proporción de pacientes según el riesgo asignado, la fase de tratamiento y el protocolo oncológico implementado, en dos cohortes correspondientes a los periodos del 2015 al 2017 y del 2021 al 2023.
3. Exponer los esquemas antimicrobianos iniciales utilizados en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril, así como los focos infecciosos identificados, comparando su distribución entre las cohortes correspondientes a los periodos del 2015 al 2017 y del 2021 al 2023.
4. Documentar la frecuencia de aislamientos bacterianos positivos obtenidos mediante hemocultivos realizados dentro de las primeras 24 horas posteriores al evento de neutropenia febril.
5. Analizar y comparar los desenlaces clínicos de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presentaron neutropenia febril, considerando su ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), los días de estancia intrahospitalaria y la mortalidad, en ambas cohortes analizadas del 2015 al 2017 y del 2021 al 2023.

### **13. METODOLOGÍA**

El estado de Hidalgo de acuerdo al INEGI hasta el 2020 cuenta con una población de 3,082841, de los cuales el 48.1% son hombres y el 51.9% son mujeres, y el 18% corresponde a menores de 19 años. El hospital del Niño DIF Hidalgo, con una área de influencia para los 84 municipios de conforman al estado de Hidalgo, para la población no derechohabiente, que corresponde al 40% (no afiliados). El Hospital del Niño DIF Hidalgo es un Hospital pediátrico público mas grande del estado, con 162 camas, con una tasa de ingreso anual del 90%, es el único Hospital que tiene un área certificada y acreditada para brindar atención a pacientes Pediátricos con Cáncer. El centro de Oncohematología esta dividido en tres áreas: consulta externa de Oncología y hematología que atendió 1800 consulta anuales; un área de Hospitalización con 18 camas censables y 6 aislados. La sala de pacientes hospitalizados tiene una ocupación del 85% con una relación enfermera paciente 1:4. Y una área de de aplicación de quimioterapia ambulatoria atendiendo en el año 2024 un total de 16909 quimioterapias ambulatorias. El servicio de Oncohematologia cuenta con 4 oncólogos pediatras y 2 Hematologos pediatras.

De acuerdo a las proporciones reportadas en el Hospital del Niño DIF Hgo. La neoplasias hematológicas malignas fueron las más frecuentes en un 60%. Dentro de las causas mas frecuentes de morbi-mortalidad las infecciones ocupan el principal problema, el cual tiene un impacto en las tasas de supervivencia en la unidad de aproximadamente 42- 55% de mortalidad.

En el 2016 surge MAS (México en Alianza con St. Jude) como una red oficial de colaboración entre México y St. Jude. con el objetivo de mejorar las tasas de supervivencia infantil a nivel mundial en alianza con OMS. En el 2019 se inicia la implementación de la iniciativa Hora Dorada en el Hospital del Niño DIF Hidalgo. Con la finalidad de administrar la primera dosis de antibiótico a todo paciente oncológico en tratamiento con quimioterapia que ingrese a urgencias con fiebre o antecedente de fiebre, un un tiempo no mayor a 60 minutos posterior a su llegada. Fue necesario de formar un equipo teniendo una capacitación avalada por alianza MAS, el equipo fue dirigido por un líder con funciones particulares, un enfermera(o) educador y una coordinadora de investigación Clínica (CIC), dentro de las funciones del equipo fue capacitar al personal de los distintos turnos (Pediatras, residentes, enfermeras, estudiantes). Se realizo un manual de horada y un algoritmo el cual se adapto a las necesidades de la unidad Hospitalaria.

#### **Estrategia de Mejora**

Durante un período de 3 años, el equipo implementó una estrategia con el objetivo de disminuir los eventos de mortalidad en pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia con leucemia linfoblástica aguda, se tomó un grupo control que fue seleccionado antes de la implementación de la hora dorada, la meta era disminuir en un 30% la tasa de mortalidad, la frecuencia de mortalidad en pacientes que no

recibían los antibióticos durante la primera hora era del 60%. El periodo se dividió en tres sub fases:

1. Fase de capacitación, con el apoyo de la iniciativa MAS, se inicia “capacitación” al enfermero educador y líder del proyecto. En una segunda fase de capacita a medicos de Pediatria de urgencias, médicos rotantes, enfermeras del servicio, área de recepción, intendencia, camilleros, mediante evaluaciones de casos clínicos y evaluaciones. Una vez que se cubriera mas del 80% capacitación, se pasó al siguiente periodo.

2. Se inicia con un algoritmo piloto de implementación en el área de urgencias, los cuales fueron adaptados a las necesidades del servicio, infraestructura y personal de salud.

3.- En el expediente clínico electrónico se implemento también un formato fácil y sencillo para llenar en todos los pacientes con evento de fiebre y neutropenia, para después ingresar los datos a la plataforma.

CÉDULA DE IDENTIFICACIÓN DEL CASO FEBRIL	
Fecha y Hora de Primer Contacto con el servicio de Urgencias	Fecha y Hora: 08/10/2025 11:56:00 Servicio: AISLADOS ONCOLOGIA Motivo de Consulta: LLA células B + Sepsis de foco abdominal con aislamiento de
1. ¿El paciente presentó fiebre en casa?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
2. Fecha y Hora de Inicio de la Fiebre en casa	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> : <input type="text"/> : <input type="text"/>
3. Cuantificación de la Fiebre en casa	<input type="text"/> °C <input type="checkbox"/> NO se midió
4. Temperatura registrada a la llegada de Urgencias	<input type="text"/> °C
5. ¿Tardó >3hrs en acudir a Urgencias a partir de la detección de la fiebre?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO
6. En caso afirmativo, especificar motivo:	Otros <input type="text"/> PRESENTO FIEBRE EN URGENCI/
7. Fecha y Hora de INDICACIÓN de la primera dosis de antibiótico	08/10/2025 22:12
8. Fecha y Hora de ADMINISTRACIÓN de la primera dosis de antibiótico	08/10/2025 22:21
9. Cuenta absoluta de Neutrófilos	<input type="text"/>
10. Toma de al menos un hemocultivo	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

**Figura 4:** Cédula de identificación de caso de neutropenia febril en el expediente clínico electrónico HDNH.



Estrategia	Previo a 2019	Fase de capacitación	Fase de inicio y evolución de estrategia
Capacitación líderes	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Líder de hora dorada.</li> <li>-Enfermera (o) educador.</li> <li>-Coordinador de Investigación clínica (CIC).</li> </ul>	X	
Capacitación a personal de salud involucrado	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Enfermería</li> <li>-Médicos residentes.</li> <li>-Médicos pediatras.</li> <li>-Personal de apoyo (Recepción, camillera, intendencia, personal de servicios farmacéuticos, laboratorio).</li> </ul>	X	
Evaluación y tramite de suministros (medicamentos, agujas de catéter puerto, punzocats)	Taller, curso.	X	
Diseño de algoritmo y aplicación	Análisis de la problemática e aplicación de algoritmo (UTIP, Infectología y Hematologica-Oncología).		X

**Tabla 2:** Estrategia institucional de implementación y capacitación de la Hora Dorada en HNDH.

Elementos de las fases de la planeación para su implementación. El cambio fue el inicio de la capacitación al equipo líder y posteriormente a los distintos personal de salud involucrado en el proceso.

### **Recopilación de datos**

Las características del evento de fiebre y neutropenia y las variables de los resultados clínicos asociados fueron recolectados en un formulario del expediente clínico electrónico por el coordinador clínico de investigación (CIC) y enfermero educador. El formulario incluía datos demográficos, fecha y hora de la indicación del antibiótico, foco infeccioso, grado de neutropenia, evolución del evento y desenlace, días de estancia intrahospitalaria, e ingreso a unidad de cuidados intensivos y muerte.

Las capacitaciones al personal de salud, y para determinar si tenía las competencias se realizaron evaluaciones mensuales con caso clínico y análisis retrospectivos de los casos, tenían que tener un puntaje mayor 80%.

### **Medidas y definiciones**

La principal medida del proceso para comparar ambas cohortes para determinar la efectividad de la intervención. Se definió protocolo hora dorada a todo paciente con fiebre, asociado a neutropenia y que se haya aplicado esquema antimicrobiano antes de la primera hora de ingreso al área de triage.

La fiebre, la neutropenia, días de estancia intrahospitalaria, muerte se definieron mediante los conceptos establecidos.

## **14. DISEÑO DE ESTUDIO**

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo y comparativo, basado en revisión de expedientes clínicos electrónicos, en el que se analizaron pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que presentaron neutropenia febril, comparando dos cohortes: una previa y otra posterior a la implementación del protocolo Hora Dorada.

## **15. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN**

Se incluyeron pacientes pediátricos de 0 a 18 años con diagnóstico confirmado de leucemia linfoblástica aguda (LLA) que ingresaron al Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital del Niño DIF Hidalgo (HNDH) y que presentaron al menos un episodio de neutropenia febril (temperatura corporal  $>37.8$  °C y conteo absoluto de neutrófilos  $<500$  células/mm<sup>3</sup>) durante los periodos establecidos para el análisis, mediante la revisión de expedientes clínicos en el sistema Histoclin.

El tamaño de la muestra no fue calculado de manera operacional, ya que se incluyeron todos los casos que cumplieron con los criterios de inclusión, por lo que se trató de un muestreo censal de los eventos de neutropenia febril registrados en los periodos de estudio.

## **16. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Diagnóstico confirmado: Pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en tratamiento activo con diagnóstico confirmado onco hematológico
- Evento de fiebre y neutropenia: Paciente que presenta evento de neutropenia (recuento de neutrófilos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup>) y fiebre (temperatura  $>37.8^{\circ}\text{C}$ )
- Edad: Paciente pediátrico de 0 a 18 años.

## **17. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Otras Neoplasias Hematológicas: Pacientes con diagnósticos de neoplasias hematológicas distintas a la LLA.
- Otras Neoplasias Sólidas: Pacientes con diagnóstico de sarcoma, osteosarcoma, neuroblastoma, etc.
- Pacientes en segunda línea de tratamiento: Paciente que tuvo fracaso a la primera línea del tratamiento.
- Pacientes en cuidados paliativos: Pacientes que han firmado carta de cuidados de paliativos.

## **18. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Inconsistencia de Datos: Pacientes con datos clínicos incompletos o inconsistentes en la historia médica que impidan una evaluación precisa.
- No Adherencia al Protocolo: Pacientes que no sean tratados de acuerdo con el protocolo "Hora Dorada" tras su implementación
- Paciente que se egresa del servicio de urgencias: Paciente quien no ingresa a hospitalización.

## **19. MARCO MUESTRAL**

El marco muestral estuvo constituido por los registros clínicos electrónicos almacenados en el sistema Histoclin del Hospital del Niño DIF Hidalgo, correspondientes a pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) que presentaron episodios de neutropenia febril en los periodos de 1 de enero de 2015 a 31 de diciembre de 2017 (antes de la implementación del protocolo Hora Dorada) y de 1 de enero de 2021 al 31 de diciembre de 2023 (posterior a su implementación).

## **20. TAMAÑO DE LA MUESTRA**

El tamaño final de la muestra estuvo constituido por 205 eventos de neutropenia febril en pacientes con diagnóstico confirmado de leucemia linfoblástica aguda, obtenidos tras la revisión de 622 expedientes electrónicos en el sistema Histoclin. De estos, 104 eventos correspondieron al periodo 2015-2017 (previo a la implementación del protocolo Hora Dorada) y 101 eventos al periodo 2021-2023 (posterior a la implementación).

El número de casos incluidos dependió directamente de los registros que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión definidos, por lo que no fue necesario realizar un cálculo estadístico del tamaño de muestra. En consecuencia, la muestra se consideró de tipo no probabilística por conveniencia.

## **21. MUESTREO**

El estudio utilizó un muestreo de tipo censal, considerando todos los casos registrados que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión, durante los periodos establecidos para ambas cohortes, con el propósito de analizar de manera exhaustiva la totalidad de los eventos de neutropenia febril en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

## 22. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual y operacional</b>	<b>Tipo</b>	<b>Unidad de medida o clasificación</b>
<b>Edad.</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta la fecha del evento de neutropenia febril, registrado en años.	Cuantitativa.	Años.
<b>Sexo.</b>	Condición biológica del individuo registrada en el expediente clínico.	Cualitativa nominal.	Hombre / Mujer.
<b>Riesgo asignado.</b>	Clasificación de riesgo clínico otorgada según protocolo terapéutico.	Cualitativa ordinal.	Bajo / Estándar / Alto / Muy alto.
<b>Protocolo implementado.</b>	Esquema de quimioterapia asignado al paciente en el momento del evento de neutropenia febril.	Cualitativa nominal.	BFM 95 / SJTXIII / Interfant / HIM 2003 / SJTXV.
<b>Fase de tratamiento.</b>	Etapa del protocolo de quimioterapia en que se encontraba el paciente durante el evento de neutropenia febril.	Cualitativa nominal.	Inducción / Reinducción / Consolidación / Mantenimiento.
<b>Foco infeccioso.</b>	Presencia o ausencia de un sitio clínico evidente de infección,	Cualitativa nominal.	Sin foco / Pulmonar / Abdominal / Urinario / Tejidos blandos / Otros.

	registrado al ingreso.		
<b>Esquema antibiótico inicial.</b>	Tratamiento antibiótico empírico administrado durante la primera hora o posteriormente.	Cualitativa nominal.	Cefalosporina + aminoglucósido / Carbapenémico + glucopéptido / Otros.
<b>Toma de hemocultivos.</b>	Procedimiento diagnóstico realizado al ingreso para detección de bacteriemia.	Cualitativa dicotómica.	Sí / No.
<b>Aislamiento en hemocultivos.</b>	Resultado del hemocultivo inicial al ingreso del evento.	Cualitativa nominal.	Negativo / Gramnegativo / Grampositivo / Hongos.
<b>Ingreso a UTIP.</b>	Necesidad de manejo en Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica derivado del evento.	Cualitativa dicotómica.	Sí / No.
<b>Estancia hospitalaria.</b>	Tiempo total de hospitalización asociado al evento de neutropenia febril.	Cuantitativa.	Días ( $\leq 7$ , 8-30, $>30$ ).
<b>Muerte</b>	Condición vital del paciente al egreso hospitalario.	Cualitativa dicotómica	Sí / No.

**Tabla 3:** Variables del estudio.

## 23. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN

Para la obtención y sistematización de la información se diseñó un instrumento de recolección de datos, con base en la literatura nacional e internacional sobre neutropenia febril en pacientes pediátricos oncohematológicos y en los lineamientos del protocolo institucional de la Hora Dorada del Hospital del Niño DIF Hidalgo.

El instrumento fue estructurado en formato de hoja de cálculo y se dividió en cuatro secciones principales:

- Características sociodemográficas, que incluyeron las variables de expediente, edad y sexo.
- Características de la enfermedad, donde se registraron el riesgo asignado, el protocolo de tratamiento oncológico, la fase de tratamiento (inducción, consolidación o mantenimiento) y la aplicación de la estrategia Hora Dorada (sí/no).
- Complicación infecciosa y antibioticoterapia inicial, que documentó la presencia o ausencia de aislamiento bacteriano y los grupos antimicrobianos empleados.
- Desenlace clínico, que comprendió la duración de la estancia hospitalaria, el ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) y la condición de egreso del evento de neutropenia febril (supervivencia o muerte).

Cada variable fue codificada y registrada de forma cualitativa o cuantitativa. Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos electrónicos de los pacientes atendidos en el área de Urgencias y posterior su ingreso a el área de hospitalización en onco hematología.

### Características sociodemográficas

Identificación paciente	Edad	Sexo (Hombre/ Mujer)

### Características de la enfermedad

Riesgo asignado (Bajo / Estándar / Alto / Muy alto)	Protocolo de tratamiento	Fase de tratamiento (Inducción / Consolidación / Mantenimiento)	Hora Dorada (Sí / No)

### Complicación infecciosa y antibioticoterapia inicial

Toma de hemocultivo en el evento de neutropenia	Aislamiento (Si / No/ Tipo de bacteria)	Esquema antibiótico inicial



#### Desenlace clínico

Días de estancia intrahospitalaria (Igual o menor a 7 días / Mayor a 8 días)	Total de días de estancia	Ingreso a UTIP (Sí / No)	Muerte (Sí / No)

## 24. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este estudio se clasifica como investigación sin riesgo, ya que no implicó intervenciones directas, procedimientos invasivos ni modificaciones intencionadas en las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los sujetos.

La investigación se realizó mediante la revisión de expedientes clínicos registrados en el sistema Histoclin del Hospital del Niño DIF Hidalgo, sin establecer contacto directo con los pacientes o sus familiares, lo que elimina cualquier posibilidad de riesgo físico o emocional para los participantes.

La confidencialidad y privacidad de la información fueron garantizadas en todo momento, en cumplimiento con los principios de la Declaración de Helsinki y las disposiciones de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados. Para ello, se eliminó toda referencia de identificación personal, como nombres, números de expediente, direcciones o cualquier otro dato sensible, sustituyéndose por códigos alfanuméricos internos con fines exclusivos de análisis estadístico.

Asimismo, no fue necesario solicitar nuevos consentimientos informados, dado que los pacientes incluidos ya contaban con este documento registrado al momento de su atención médica institucional. La información obtenida se utilizó únicamente con fines académicos y de investigación, respetando los principios éticos de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía.

El protocolo fue sometido a revisión y aprobación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud del Hospital del Niño DIF Hidalgo, garantizando su cumplimiento con la normatividad vigente en materia de bioética y derechos de los pacientes.

## 25. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis fueron los eventos de neutropenia febril (NF) en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Se conformaron dos cohortes temporales independientes: 2015 al 2017 (pre-“hora dorada”) y 2021 al 2023 (post-implementación).

Los registros se exportaron desde la búsqueda de expedientes ingresados a urgencias en las dos cohortes descritas previamente bajo el diagnóstico C91.0 Leucemia linfoblástica en el sistema Histoclin a una base en Excel. Las variables se codificaron así:

- Sociodemográficas: edad (años, cuantitativa continua); sexo (1. Masculino, 2. Femenino).
- Clínicas: riesgo asignado (1. Bajo, 2. Estándar, 3. Alto, 4. Muy alto), fase (1. Inducción, 2. Reinducción, 3. Consolidación, 4. Mantenimiento), protocolo (BFM95, SJTXIII, Interfant, HIM2003, SJTXV).
- Manejo de la NF: foco infeccioso (sin foco/pulmonar/abdominal/tejidos blandos/urinario/otros), esquema antibiótico inicial (administración de antibióticos), hemocultivo (sí/no), aislamiento (negativo / microorganismo).
- Desenlaces: días de hospitalización (días) y categorizado ( $\leq 7$ , 8-30,  $> 30$ ), ingreso a UTIP (sí/no), mortalidad (sí/no).

### **Estadística descriptiva.**

El procesamiento y análisis de los datos se realizó con el software IBM SPSS Statistics. Las variables cuantitativas (edad y los días de hospitalización) se describieron mediante medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico). En el caso de las variables categóricas (sexo, riesgo asignado, protocolos, fase de tratamiento, foco infeccioso, esquemas antibióticos, toma y resultados de hemocultivos, ingreso a UTIP y mortalidad), se utilizaron frecuencias absolutas y porcentajes. Para una mejor interpretación, los resultados se presentan tanto en distribuciones globales como estratificadas por cohortes.

Adicionalmente, para cada proporción se calcularon los intervalos de confianza al 95% (IC 95%), con el propósito de estimar la precisión de las proporciones observadas. Los resultados se presentan en forma de tablas y gráficos, tanto en distribuciones globales como estratificados por cohorte.

### **Estadística inferencial.**

Para la comparación de proporciones entre las dos cohortes se emplearon pruebas no paramétricas, de acuerdo con el tipo de variable y el tamaño muestral. Se utilizó la prueba de Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) para evaluar la asociación entre la implementación de la estrategia Hora Dorada y los principales desenlaces clínicos: duración de la estancia hospitalaria, ingreso a UTIP y mortalidad.

Para todas las pruebas se consideró un nivel de significancia estadística de  $p < 0.05$  y se reportaron los intervalos de confianza al 95% correspondientes.

## **26. RESULTADOS**

Se analizaron 622 expedientes electrónicos de pacientes con ingreso al servicio de Urgencias Pediátricas, con el diagnóstico C91.0 Leucemia linfoblástica aguda (LLA), del 01 de Enero de 2015 al 31 de Diciembre de 2017 como primera cohorte, previo a la implementación de la hora dorada. Del 01 de Enero de 2021 al 31 de Diciembre de 2023 como segunda cohorte, posterior a la implementación de la hora dorada. A través del Sistema Electrónico Histoclin, los cuales de acuerdo a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación se incluyeron 205 eventos en el estudio.

### **26.1 Análisis descriptivos.**

#### **26.1.1. Características socio demográficas.**

Se analizaron 205 eventos (n=205) de neutropenia febril, de los cuales la edad promedio fue de 9.6 años (DE  $\pm 4.4$ ) con una mediana de 9 años y una moda de 7 años. El 70% de la muestra obtenida se encuentra entre las edades 5 y 13 años de edad.

En la primera cohorte donde se estudiaron 104 eventos, previo a la implementación de hora dorada, la media de edad fue de 10.1 años (DE  $\pm 4.1$ ), con mediana de 10 y moda de 7 años, los grupos más representativos fueron de los 7 años (11.5%), 16 años (10.6%). En la segunda cohorte analizada, posterior a la implementación de hora dorada, donde se estudiaron 101 eventos, la media de edad fue de 9.1 años (DE  $\pm 4.3$ ), con mediana de 9 y moda en 5 años, siendo las edades más frecuentes 5 y 13 años (12.9%). Al comparar ambas cohortes, la distribución estaría mostró predominio sobre pacientes escolares y adolescentes. En los 205 eventos analizados, la distribución por sexo mostró un ligero predominio por el sexo masculino con 53.7% (110 eventos), frente al 46.3% correspondiente al sexo femenino (95 eventos). En la primera cohorte, los eventos correspondientes al sexo masculino representaron el 51.9% (54 casos), los del sexo femeninos correspondieron al 48.1% (50 casos). En la segunda cohorte, se incrementó ligeramente la incidencia masculina alcanzando el 55.4% (56 casos), en contraste con el sexo femenino con un 44.6% (45 casos). (Tabla

#### **26.1.2. Características de la enfermedad.**

De acuerdo al riesgo asignado en los eventos de neutropenia febril del estudio, de un total de 205 eventos, la mayoría se clasificó como alto riesgo, el cual representó 77.6%, lo cual corresponde a 159 casos; como segundo resultado más frecuente con 35 casos (17.1%) se registraron como riesgo estándar; 9 casos (4.4%) fueron de muy alto riesgo y solamente 2 casos fueron catalogados como bajo riesgo. Los resultados de medidas de tendencia central se registraron en la categoría de alto riesgo.

De acuerdo al registro de ambas cohortes, durante la primera cohorte el riesgo alto se destacó como predominante con un 68.7%, seguido del riesgo estándar con un

24% y un 5.8% presentó muy alto riesgo. En contraste con la segunda cohorte donde la proporción de los pacientes con alto riesgo incremento en 87.1%, consiguiente se presentó una disminución de riesgo estándar en 9.9% y del mismo modo la incidencia del registro de muy alto riesgo hasta un 3%, sin registros durante este periodo de casos de bajo riesgo.

De la muestra total de 205 eventos de neutropenia febril, los protocolos terapéuticos más utilizados fueron en primer lugar el SJTXV con un 45.5%, con 93 casos, como segunda opción terapéutica el BFM 95 con un 42.4% con 87 casos. Los protocolos menos utilizados fueron el SJTXIII, con 6 casos representando un 2.9%, siguiendo con Interfant registrando un 2.9%, con 6 casos, y por último con un 1%, es decir 2 casos HIM 2003 como protocolo de tratamiento.

En la primera cohorte, el protocolo más utilizado fue el BFM 95 con un 76% de la muestra, aplicado en 79 casos, durante este periodo se observó el uso de otros esquemas de protocolo, tales como el SJTXIII con un 16.3%, (17 casos), el Interfant registrando 5.8% (6 casos), HIM 2003 con 1.9% (2 casos). Mientras que en la segunda cohorte se observó un desplazamiento de los protocolos al uso casi exclusivo del protocolo SJTXV, el cual fue empleado en el 92.1% (93 casos), solamente 7.9% (8 casos) recibió BFM 95, los demás esquemas dejaron de utilizarse como tratamiento. Estos resultados evidencian una transición al uso de los pacientes de SJTXV, desde el año 2022 todos los pacientes analizados tenían como esquema de tratamiento SJTXV.

En la muestra de 205 eventos de neutropenia febril del estudio, la distribución de las fases de tratamiento predominó la fase inducción a la remisión con 87 casos (42.4%); seguido de 72 casos (35.1%) en fase de mantenimiento, 31 casos (15.1%) en fase de consolidación, 15 casos (7.3%) en fase de reinducción.

En la primera cohorte de los 104 eventos, casi la mitad se encontraban en fase de inducción a la remisión, con 50 casos (48.1%), seguida de la fase de mantenimiento con 28 casos (26.9%), y la fase de reinducción con 10 casos (9.6%). En la segunda cohorte en contraste, la fase de mantenimiento fue la predominante con 44 casos (43.6%), posterior la fase inducción a la remisión con 37 casos (36.6%), en menor frecuencia la fase de consolidación con 15 casos (14.9%), y solo 5 casos (5%) en fase de reinducción. Al comparar los resultados de ambas cohortes, se puede concluir que la neutropenia febril se presentó predominantemente en las fases de inducción a la remisión y el mantenimiento, las cuales son fases de mayor riesgo en los pacientes oncológicos.

Como una de las variables más importantes del estudio, fue la implementación de la intervención de hora dorada en el servicio de urgencias, donde se prioriza el uso de antibióticos en la primera hora de estancia en el servicio, en la primera cohorte ningún caso de los 104 incluidos (0%) entró en este protocolo, posterior en la segunda cohorte todos los casos (100%), es decir 101, entraron en dicho protocolo.

### 26.1.3. Características del manejo de la complicación infecciosa.

En los eventos de neutropenia febril, la identificación de un foco infeccioso es fundamental, ya que orienta la elección del antibiótico inicial. En la muestra total de 205 eventos, la mayoría no presentó un foco clínico aparente con 130 casos (63.4%). Entre los eventos con foco clínico identificado, el más frecuente fue el pulmonar 36 casos (17.6%), seguido del abdominal con 17 casos (8.3%) y la infección de tejidos blandos de igual manera con 17 casos (17 casos). Los focos menos comunes fueron la otitis media aguda 3 casos (1.5%), el urinario con solamente 1 caso (0.5%) y la infección odontogénica con 1 caso (0.5%).

En la primera cohorte donde se incluyeron 104 eventos, con 58 casos (55.8%) no presentó foco clínico. Entre los eventos con foco identificado, predominó el pulmonar con 23 casos (22.1%), seguido de infecciones de tejidos blandos con 11 casos (10.6%), abdominal con 8 casos (7.7%), otitis media aguda con 2 casos (1.9%), y de forma aislada el odontogénico y el urinario con 1 caso cada uno (1.0%). (Tabla 4).

En la segunda cohorte se incluyeron 101 eventos, la proporción de casos sin foco clínico aumentó al 71.3% (72 casos). Entre los focos identificados, el pulmonar continuó siendo el más frecuente con 13 casos (12.9%), seguido del abdominal con 9 casos (8.9%) y la infección de tejidos blandos con 6 casos (5.9%), solo se reportó un caso de otitis media aguda (1.0%).

Al comparar ambas cohortes, se observa una disminución en la identificación de focos clínicos en el periodo más reciente. Este hallazgo podría estar relacionado con la administración temprana de antibiótico, lo que probablemente limitó la progresión clínica.

En la muestra total de 205 eventos de neutropenia febril, el esquema antibiótico inicial más utilizado fue la combinación de cefalosporina de cuarta generación con aminoglucósido, empleada en 112 eventos (54.6%). En menor frecuencia se identificaron los esquemas de carbapenémico + glucopéptido y la cefalosporina de tercera generación en monoterapia, ambos presentes en 14 eventos (6.8%). Otros esquemas antibióticos menos utilizados fue la cefalosporina de tercera generación + aminoglucósido la cual se prescribió en 12 eventos (5.9%), seguido de la cefalosporina de cuarta generación + glucopéptido con 10 eventos (4.9%) y la monoterapia con carbapenémico con 7 eventos (3.4%).

En la primera cohorte, se observó una mayor diversidad en los esquemas empleados, aunque predominó la combinación de cefalosporina de cuarta generación + aminoglucósido en 45 eventos (43.3%). Otros esquemas utilizados incluyeron la monoterapia con lincomicina con 9 eventos (8.7%), la cefalosporina de tercera generación + aminoglucósido con 9 eventos (8.7%), la cefalosporina de tercera generación utilizada como monoterapia se presentó en 9 eventos (7.7%), así como el carbapenémico + glucopéptido y la cefalosporina de cuarta generación + glucopéptido, ambos con 6 eventos (5.8%).

En contraste, en la segunda cohorte, se evidenció una clara tendencia hacia la estandarización en el tratamiento inicial. La combinación de cefalosporina de cuarta generación + aminoglucósido fue el esquema predominante en 67 eventos (66.3%), en menor proporción el esquema de carbapenémico + glucopéptido con 8 eventos (7.9%), la monoterapia con carbapenémico con 7 eventos (6.9%) y la cefalosporina de cuarta generación + glucopéptido con 4 eventos (4.0%).

Al analizar ambas cohortes en la segunda se observa una estandarización derivada de la aplicación de la estrategia de la hora dorada, con una marcada preferencia por combinaciones de amplio espectro.

En la muestra de 205 eventos de neutropenia febril, la toma de hemocultivos, se efectuó en el 96.6% de los pacientes, es decir 198 pacientes, solamente en 7 pacientes (3.4%) no fue realizado el procedimiento.

En la primera cohorte de 104 eventos, se realizó la toma de hemocultivos en el 94.2% (98 casos), mientras que en el 5.8% (6 casos) no fue realizado la toma de hemocultivos. Mientras que, en la segunda cohorte de 101 casos, se presentó un incremento en la práctica alcanzando casi el total de la muestra con 100 eventos (99.0%), solamente en un caso no se efectuó (1.0%). Al comparar ambos resultados se incrementó hasta casi estandarizar esta práctica diagnóstica en todos los pacientes, este cambio se relaciona con la implementación de hora dorada, que no solo enfatiza el uso temprano de antibióticos, si no que optimiza los procesos diagnósticos de la neutropenia febril.

De acuerdo a los resultados del aislamiento bacteriano en hemocultivos, en la muestra total de 205 eventos, en la mayoría no se obtuvo un aislamiento positivo 88.8% (182 casos). En los casos que se obtuvo un aislamiento positivo los más frecuentes fueron *Escherichia coli* con 8 casos (3.9%), *Pseudomonas aeruginosa* con 4 casos (2.0%), *Staphylococcus aureus* con 4 casos (2.0%).

Al analizar por cohortes, en la primera cohorte de 104 eventos, el 85.6% de los hemocultivos (89 casos) resultó negativo, en aquellos donde se obtuvo un aislamiento bacteriano el más común fue *Escherichia coli* con 6 casos (5.8%), en menor medida los aislamientos fueron *Pseudomonas aeruginosa* con 2 casos (1.9%), *Staphylococcus aureus* con 2 casos (1.9%), *Morganella morganii* con 1 caso (1.0%), *Streptococcus orales* con 1 caso (1.0%), *Staphylococcus epidermidis* con 1 caso (1.0%), en general la mayoría de los aislamientos corresponden a bacilos gramnegativos. En la segunda cohorte, donde se incluyeron 101 eventos, la proporción de los hemocultivos sin aislamiento fue mayor con un 92.1% (93 casos), en aquellos que se identificaron aislamientos, los más frecuentes fueron la *Escherichia coli* con 2 casos (2.0%), *Pseudomonas aeruginosa* 2 casos (2.0%), *Staphylococcus aureus* con 2 casos (2.0%), con solo un caso registrado que representa el 1.0% de la muestra se presentaron el *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus hominis*. En el análisis de las cohortes resalta una disminución de los aislamientos bacterianos en el hemocultivo inicial, lo cual puede ser explicado por el uso temprano de antibiótico (Tabla 5).

		C1 (n = 104)	C2 (n = 101)
Sexo	Masculino n, (%)	54 (51.9%)	56 (55.4%)
	IC 95%	(46.5-65.3)	(42.3-62.5)
	Femenino n, (%)	50 (48%)	45 (44.6%)
	IC 95%	(34.7-53.5)	(37.5-57.7)
Edad (Años), media, DE RIC (25,50,75)		10.1 (4.1) (5, 9, 13)	9.1 (4.3) (7, 10, 14)
Fase de tratamiento n, (%) IC 95%	Inducción	50 (48.1%) (38.5-57.7)	37 (36.6%) (27.7-46.5)
	Consolidación	10 (9.6%) (4.8-15.4)	5 (5%) (1.0-8.9)
	Reinducción	16 (15.4%) (8.7-23.1)	15 (14.9%) (7.9-21.8)
	Mantenimiento	28 (26.9%) (19.2-35.6)	44 (43.6%) (33.7-53.5)
Foco infeccioso n, (%) IC 95%	Urinario n, (%)	1 (1%) (.0-2.9)	0
	Pulmonar n, (%)	23 (22.1%) (14.4-30.8)	9 (8.9%) (6.9-18.8)
	Abdominal n, (%)	8 (7.7%) (2.9-13.5)	6 (5.9%) (4.0-14.8)
	Piel n, (%)	11 (10.6%) (4.8-17.3)	6 (5.9%) (2.0-10.9)
	OMA* n, (%)	2 (1.9%) (.0-4.8)	1 (1%) (.0-3.9)
	Dental n, (%)	1 (1%) (.0-2.9)	0
	Sin foco n, (%)	58 (55.8%) (45.2-65.4)	72 (71.3%) (63.4-79.2)
Riesgo n, (%) IC 95%	Bajo	2 (1.9%) (.0-4.8)	0
	Estándar	25 (24%) (16.3-32.7)	10 (9.9%) (5.0-16.8)
	Alto	71 (68.3) (58.7-77.9)	88 (87.1%) (80.2-93.1)
	Muy alto	6 (5.8%) (1.9-10.6)	3 (3%) (.0-6.9)
Protocolo n, (%) IC 95%	BFM 95	79 (76%) (67.3-83.7)	8 (7.9%) (3.0-13.9)
	SJTXIII	17 (16.3%)	0

		(9.6-23.1)	
	INFERFANT	6 (5.8%)	0
		(1.9-10.6)	
	HIM 2003	2 (1.9%)	0
		(.0-4.8)	
	SJTXV	0	93 (92.1)
			(86.1-97.0)
Aislamiento n, (%)	Positivo	15 (14.4%)	8 (7.9%)
IC 95%		(7.7-21.2)	(3.0-13.9)
	Negativo	89 (85.6%)	93 (92.1%)
		(78.8-92.3)	(86.1-97.0)

**Tabla 4:** Distribución de las principales variables clínicas, microbiológicas y sociodemográficas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril, antes y después de la implementación de la estrategia Hora Dorada.



	Cohorte 1 n (%)	Cohorte 2 n (%)
Esquema antimicrobiano utilizado n (%), IC		
Cefalosporina de cuarta generación + aminoglucósido	45 (43%) (33.7-52.9)	67 (66.3%) (57.4-75.2)
Positivos n, (%), IC	15 (14.4%) (7.7-21.2)	8 (7.9%) (3.0-13.9)
Sin aislamiento	89 (85.6%) (78.8-92.3)	93 (92.1%) (86.1-97.0)
<i>Morganella spp.</i>	1 (1%) (.0-2.9)	0
<i>E. Coli</i>	6 (5.8%) (1.9-10.6)	2 (2%) (.0-5.0)
<i>P. aeurginosa</i>	2 (1.9%) (.0-4.8)	2 (2%) (.0-5.0)
<i>S. Oralis</i>	1 (1%) (.0-2.9)	0
<i>S. aureus</i>	2 (1.9%) (.0-4.8)	2 (2%) (.0-5.0)
<i>S. epidermidis</i>	1 (1%) (.0-2.9)	1 (1%) (.0-3.0)
<i>S. hominis</i>	0	1 (1%) (.0-3.0)

**Tabla 5:** Comparación de los resultados microbiológicos y de los esquemas antimicrobianos iniciales entre las cohortes 2015-2017 y 2020-2023 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril.

#### **26.1.4. Características del desenlace clínico.**

De acuerdo al análisis de la estancia hospitalaria de los eventos de neutropenia febril, en la muestra de 205 eventos, la estancia hospitalaria promedio fue de 12 días, con una desviación estándar de  $\pm 14.1$  días, una mediana de 8 días y una moda de 7 días.

En la primera cohorte, donde se incluyeron 104 casos, la media de hospitalización fue de 15 días, con una desviación estándar de  $\pm 16.9$  días, una mediana de 10 días y una moda de 7 días, en dicha cohorte destacó una proporción mayor de casos con estancias prolongadas, hasta en el 5.8% de las estancias fueron mayores a 30 días. Mientras que, en la segunda cohorte, posterior a la implementación de la hora dorada, la estancia promedio se redujo a 10 días, con una desviación estándar de  $\pm 9.8$  días, una mediana de 7 días y moda de 4 días, donde el 3.0% de los pacientes presentó una hospitalización mayor a 30 días. En la comparación de ambas cohortes resulta la disminución de las estancias hospitalarias, representadas en el promedio y mediana, esta reducción puede estar asociada a la implementación de estrategias como hora dorada donde se utiliza la antibioticoterapia inicial como limitación de posibles complicaciones que aumenten la estancia hospitalaria en los pacientes.

La estancia en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UTIP) en eventos de neutropenia febril en la muestra de 205 casos, se observó que el 12.2%, es decir 25 casos requirió ingreso a este servicio, mientras que el 87.8%, es decir 180 casos, fueron manejados en hospitalización convencional.

En cuanto a la primera cohorte donde se incluyeron 104 casos, previo a la implementación de hora dorada, donde el 12.5%, es decir 13 casos, ingresó al servicio de UTIP, frente a los 87.5%, es decir 91 casos quienes se mantuvieron en hospitalización convencional. En la segunda cohorte, donde se incluyeron 101 casos, posterior a la implementación de hora dorada, el 11.9%, es decir 12 casos, requirió ingreso al servicio de UTIP, en este segundo periodo el 88.1%, es decir 89 casos, se mantuvieron en hospitalización convencional. En conjunto, en los resultados de ambas cohortes, se muestra una discreta disminución a la necesidad de atención en Terapia Intensiva Pediátrica en la segunda cohorte posterior a la implementación de hora dorada.

En el desenlace clínico final, donde se analizaron los registros de muerte asociada al evento de neutropenia febril en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, en la muestra de 205 casos, se registraron 10 defunciones (4.9%), mientras que 195 casos (95.1%) sobrevivieron al evento de neutropenia febril.

En el análisis de las cohortes, en la primera cohorte de 104 casos, se documentaron 8 muertes (7.7%), mientras que 96 casos (92.3%) sobrevivieron al evento de

neutropenia febril. En la cohorte del 2021-2023 de 101 eventos, únicamente se registraron 2 muertes (2.0%), mientras que 99 casos (98.0%) sobrevivieron al evento de neutropenia febril. Al comparar ambos periodos, se redujo la mortalidad en cinco puntos porcentuales en la segunda cohorte, este hallazgo sugiere un impacto positivo en los desenlaces de los pacientes con neutropenia febril que recibieron administración temprana de antibióticos.

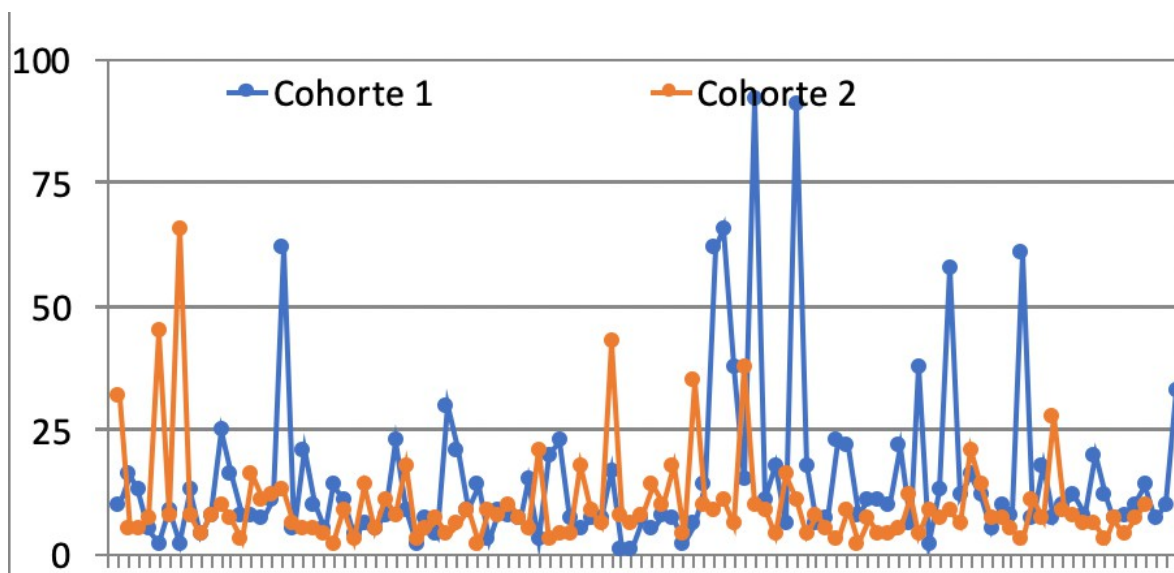


Figura 5: Días de estancia intrahospitalaria en ambas cohortes.

## 26.2. Análisis inferencial

En la comparación de las dos cohortes mediante pruebas no paramétricas ( $\chi^2$ ), se observó una mejoría significativa en los desenlaces clínicos posteriores a la implementación de la estrategia Hora Dorada.

En relación con la mortalidad, esta se redujo de 7.7% (IC 95%: 2.9-13.5) en la primera cohorte a 2.0% (IC 95%: 0-5.0) en la segunda cohorte, lo que representa una disminución absoluta de 5.7 puntos porcentuales, con un valor de  $p = 0.022$ , indicando una diferencia estadísticamente significativa y un impacto clínico relevante en la supervivencia de los pacientes con neutropenia febril asociada a leucemia linfoblástica aguda.

Asimismo, se evidenció una tendencia a la reducción de la estancia hospitalaria, con una disminución en la media de días de hospitalización de  $15 \pm 16.9$  días en la primera cohorte a  $10.1 \pm 9.8$  días en la segunda ( $p = 0.056$ ), lo que sugiere una mejora clínica tras la implementación del protocolo.

En cuanto al ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes ( $p = 0.018$ ), manteniéndose proporciones similares: 12.5% (IC 95%: 6.7-20.2) en la primera y 11.9% (IC 95%: 5.9-17.8) en la segunda.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la administración oportuna de antibióticos dentro de la primera hora del evento febril, en el marco de la estrategia Hora Dorada,

optimizó el control de las complicaciones infecciosas, reduciendo tanto la mortalidad como la duración de la hospitalización en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril.

	Cohorte 1	Cohorte 2	Valor P
<b>Días de estancia intrahospitalaria</b>			
Media	15	10.1089	0.056
DE	± 16.9	± 9.8	
<b>Ingreso a UTIP</b>			
Si n, (%)	13 (12.5%)	12 (11.9%)	0.018
IC	(6.7-20.2)	(5.9-17.8)	
No n, (%)	91 (87.5%)	89 (88.1%)	
IC	((79.8-93.3)	(82.2-94.1)	
<b>Muertes</b>			
N, (%)	8 (7.7%)	2 (2%)	0.22
IC	(2.9-13.5)	(.0-5.0)	

**Tabla 6:** Comparación de los desenlaces clínicos entre las cohortes pre y post implementación de la estrategia Hora Dorada en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril.

## 27. DISCUSIÓN

De acuerdo al análisis de este estudio, nuestros hallazgos muestran resultados de dos cohortes temporales, que correspondieron del 2015 al 2017 (previo a la implementación de la hora dorada) y del 2021 al 2023 (posterior a la implementación del protocolo de hora dorada). El objetivo fue priorizar el uso de antibióticos en la primera hora bajo una estandarización del proceso de atención en servicio de urgencias del HNDH, de acuerdo a estrategias internacionales y adaptadas localmente.

En cuanto a las características sociodemográficas, se observó que la mayoría de los casos de neutropenia febril ocurrieron en pacientes en edad escolar y adolescentes, con una media cercana a los 10 años. Respecto al sexo, se mantuvo un ligero predominio del género masculino. Los resultados contrastan con lo descrito por *Boccia 2022*, en una revisión sistemática de 14 artículos con 16 859 episodios de neutropenia febril, observaron que los factores asociados con una mayor probabilidad de hospitalización fueron la edad menor de 10 años y el sexo masculino<sup>26</sup>.

En la estratificación del riesgo, se evidenció un incremento en la proporción de casos catalogados como alto riesgo, que pasaron del 68.7% en la primera cohorte al 87.1% en la segunda. Este cambio puede reflejar un perfil clínico más complejo de los pacientes o una actualización en los criterios de clasificación. En cuanto al tratamiento oncológico, se observó una transición clara: en la primera cohorte predominó el uso del protocolo BFM-95, mientras que en la segunda cohorte la gran mayoría de los pacientes recibió el esquema SJTX. Este hallazgo refleja una actualización y estandarización en los protocolos de atención oncológica pediátrica. Las fases del tratamiento en las que se presentó con mayor frecuencia la neutropenia febril fueron la fase de inducción a la remisión (42.4%) y la de mantenimiento (35.1%). En concordancia, un estudio realizado en la Universidad de Izmir (Turquía), que analizó 450 episodios de neutropenia febril, reportó que el 51.3% de los casos correspondieron a pacientes con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo, y que más de la mitad de los episodios ocurrieron durante la inducción a la remisión (52.4%)<sup>24</sup>. Estos resultados confirman que los pacientes en fases tempranas de tratamiento y con características clínicas complejas tienen un mayor riesgo de desarrollar neutropenia febril.

En relación con las complicaciones infecciosas, la mayoría de los episodios se presentó sin un foco clínico aparente, tendencia que se acentuó en la segunda cohorte (71.3% vs. 55.8%). Entre los casos con foco identificado, el más frecuente fue el pulmonar. La instauración temprana del antibiótico probablemente contribuyó a una identificación más precisa de los focos clínicos. La estandarización de la toma de hemocultivos dentro de las primeras 24 horas posteriores al evento fue casi total en la segunda cohorte (99% vs. 94.2%); sin embargo, la proporción de aislamientos positivos disminuyó de 14.4% a 7.9%, lo que podría atribuirse al inicio más temprano

del tratamiento antimicrobiano. Entre los microorganismos aislados predominaron los bacilos gramnegativos, principalmente *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. En el estudio del Centro Médico Kaplan, Israel, con 158 episodios de neutropenia febril en pacientes oncohematológicos, el 67% no presentó foco clínico definido; entre los casos con foco identificado, predominó la bacteriemia (13%) y el foco pulmonar (6%), con predominio de bacilos gramnegativos en los cultivos, hallazgos que coinciden con los nuestros<sup>27</sup>.

Se observó además un cambio notable en la selección del manejo antibiótico inicial tras la implementación de la Hora Dorada. En la primera cohorte existía una amplia variabilidad de esquemas, aunque predominaba la combinación de una cefalosporina de cuarta generación con un aminoglucósido (43.3%). En la segunda cohorte, esta combinación se convirtió en el esquema inicial en dos tercios de los episodios (66.3%), reflejando la consolidación de un protocolo de antibioticoterapia empírica estandarizada de amplio espectro. Estos hallazgos son congruentes con las recomendaciones internacionales, que enfatizan el inicio precoz de antibióticos de amplio espectro dirigidos principalmente contra bacilos gramnegativos, los agentes predominantes en pediatría<sup>6</sup>.

Uno de los hallazgos más relevantes fue la reducción en la duración de la hospitalización, evidenciada por una menor media de estancia y un incremento en la proporción de eventos resueltos en menos de siete días, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.022$ ). Esta disminución fue particularmente evidente en los pacientes que recibieron la intervención de la Hora Dorada, es decir, aquellos en quienes se administraron antibióticos dentro de los primeros 60 minutos del ingreso, en comparación con los pacientes de la cohorte previa. Asimismo, la mortalidad se redujo de 7.7% en los pacientes que no recibieron la intervención de hora dorada, comparado con los que sí 2.0%, presentando un resultado estadísticamente significativo ( $p = 0.056$ ), lo que refuerza el impacto positivo de la implementación temprana del tratamiento antibiótico. Estos resultados contrastan con lo reportado en la literatura mexicana reciente, donde, en una cohorte de 291 episodios de neutropenia febril, los pacientes que recibieron antibióticos en la primera hora presentaron una reducción en la incidencia de sepsis de 11.5% a 3% ( $p = 0.02$ ), una disminución de la estancia hospitalaria de 9.4 a 7.3 días ( $p = 0.017$ ) y una mortalidad de 4.1% a 1.7%<sup>25</sup>.

En el presente estudio, la implementación del protocolo de Hora Dorada consolidó una estrategia de mejora continua en la atención pediátrica. Un Tiempo entre el Triage y la Administración de la primera dosis de Antibiótico (TTA) menor a 60 minutos se asoció con una reducción progresiva en la proporción de pacientes que desarrollaron sepsis a lo largo del tiempo. De forma interesante, la duración promedio de la hospitalización fue ligeramente mayor que en la línea de base, probablemente debido a la mayor complejidad de los casos y al fortalecimiento de las medidas de vigilancia clínica. En conjunto, nuestros datos demuestran que el

TTA en pacientes con neutropenia febril atendidos en ambas áreas de consulta del HNDH se ha mantenido de forma sostenida durante un periodo de cinco años. Factores como la mejora de la infraestructura local, la implementación de sistemas de monitoreo continuo y el compromiso institucional con la estrategia de la Hora Dorada han sido fundamentales para garantizar la sostenibilidad y efectividad del programa.

## 28. CONCLUSIONES

En conclusión, la implementación del protocolo “Hora dorada” presenta una necesidad en la atención pediátrica de los eventos de neutropenia febril al permitir un tratamiento oportuno y estandarizado. Estos hallazgos respaldan a la implementación de “Hora dorada” como una intervención replicable y necesaria para mejorar los desenlaces clínicos en la oncología pediátrica en México.

## 29. REFERENCIAS

1. Chang JH, Poppe MM, Hua C, Marcus KJ, Esiashvili N. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2021 Apr 5;68(S2).
2. Aagaard T, Reekie J, Jørgensen M, Roen A, Daugaard G, Specht L, et al. Mortality and admission to intensive care units after febrile neutropenia in patients with cancer. *Cancer medicine*. 2020 May 1;9(9):3033-42.
3. Koenig C, Kuehni CE, Bodmer N, Philipp, Ansari M, Roessler J, et al. Time to antibiotics is unrelated to outcome in pediatric patients with fever in neutropenia presenting without severe disease during chemotherapy for cancer. *Scientific reports*. 2022 Aug 18;12(1).
4. Long B, Targonsky E, Brém E. Just the facts: febrile neutropenia in the emergency department setting. *CJEM*. 2021 Jul;23(4):445-449.
5. Casanovas-Blanco M, Serrahima-Mackay A. Febrile neutropenia management in cancer patients receiving anti-cancer agents' treatment: Deepening the search to offer the best care. A critical review follow-up. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2020 Sep;153:103042.
6. Cennamo F, Masetti R, Largo P, Argentiero A, Pession A, Esposito S. Update on Febrile Neutropenia in Pediatric Oncological Patients Undergoing Chemotherapy. *Children*. 2021 Nov 25;8(12):1086.
7. Cossey J, Cote MCB. Evaluation and management of febrile neutropenia in patients with cancer. *JAAPA*. 2024 Aug 1;37(8):16-20.
8. Sereephinan C, Kanchanasuwan S, Julamanee J. Mortality-associated clinical risk factors in patients with febrile neutropenia: A retrospective study. *IJID Reg*. 2021 Sep 20;1:5-11.
9. Luna RR, Vargas AO, Velazco-Hidalgo L, Cardos RC, Diaz CG, Cruz JP, et al. The overwhelming problem of childhood cancer in Mexico. *Acta Pediátrica de México*. 2024 Sep 23;45(5):503-10.

10. Islas-Muñoz B, Volkow-Fernández P, Silva-Zamora J, Ramírez-Ibarguen A, Cornejo-Juárez P. Mortality in patients with hematological malignancies, febrile neutropenia, and septic shock. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2024 Feb 29;18(2):235-42.
11. Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. *Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment. Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020 Jan 1;12(1):e2020009.
12. Wijeratne DT, Wright K, Gyawali B. Risk-Stratifying Treatment Strategies for Febrile Neutropenia-Tools, Tools Everywhere, and Not a Single One That Works? *JCO Oncol Pract*. 2021 Nov;17(11):651-654.
13. Barros TA, Schaffel R, Geraldo, Bianca, Batista AT, Valentim MR, et al. Application of EBMT, MASCC and qSOFA scores to predict complicated febrile neutropenia and mortality in autologous stem cell transplant recipients. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2023 May 23;16(4):370-8.
14. Chung SJ, Miller RA, Permpalung N, Baker AW, Diehl LF, Rizzieri DA, Alexander BD. Fluoroquinolone prophylaxis reduces febrile neutropenia, bloodstream infections from mucosal translocations, and intensive care admissions in high risk hematological patients, a single center experience. *Leuk Lymphoma*. 2019 Feb;60(2):488-492.
15. Barroso-Sánchez G, Quintero-Sierra Y, Rivas-Cruz YC. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en el paciente oncohematológico. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2020 Dic; 36( 4 ).
16. Martínez Campos L, Pérez-Albert P, Ferres Ramis L, Rincón-López EM, Mendoza-Palomar N, Soler-Palacin P, et al. Documento de consenso de manejo de neutropenia febril en el paciente pediátrico oncohematológico de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP). *Anales de Pediatría [Internet]*. 2023 Jun 1;98(6):446-59.
17. Gallardo-Pizarro A, Peyrony O, Chumbita M, Monzo-Gallo P, Aiello TF, Teijon-Lumbreras C, Gras E, Mensa J, Soriano A, Garcia-Vidal C. Improving management of febrile neutropenia in oncology patients: the role of artificial intelligence and machine learning. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2024 Apr;22(4):179-187.
18. Santolaya ME, Contardo V, Torres JP, López-Medina E, T. Rosanova M, Álvarez AM, et al. Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021. *Rev. Chilena. Infectol*. Ene 2022.
19. Keck JM, Wingler MJB, Cretella DA, Vijayvargiya P, Wagner JL, Barber KE, Jhaveri TA, Stover KR. Approach to fever in patients with neutropenia: a review of diagnosis and management. *Ther Adv Infect Dis*. 2022 Nov 26;9:20499361221138346.
20. Keck JM, Wingler MJB, Cretella DA, Vijayvargiya P, Wagner JL, Barber KE, et al. Approach to fever in patients with neutropenia: a review of diagnosis and management. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2022 Jan;9:204993612211383.



21. Lehrnbecher T, Robinson PD, Ammann RA, Fisher B, Patel P, Phillips R, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. *J Clin Oncol.* 2023 Mar 20;41(9):1774-1785.
22. Fernando A, Julián O, Ospina S, Ramírez-Sánchez IC. Association between inappropriate empirical antimicrobial therapy and mortality in Gram-negative bloodstream infections in patients with febrile neutropenia and hematological malignancy. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2024 Oct 1.
23. Ba Y, Shi Y, Jiang W, Feng J, Cheng Y, Xiao L, et al. Current management of chemotherapy-induced neutropenia in adults: key points and new challenges. *Cancer Biology & Medicine.* 2020 Nov 15;17(4):896-909.
24. Erbaş İC, Güzin AÇ, Alataş ŞÖ, Asrak HK, Akansu İ, Akyol Ş, et al. Etiology and Factors Affecting Severe Complications and Mortality of Febrile Neutropenia in Children with Acute Leukemia: Turkish Journal of Hematology. *Turkish Journal of Hematology.* 2023 Jul 1;40(3):143-53.
25. Gonzalez ML, Aristizabal P, Loera-Reyna A, Torres D, Ornelas-Sánchez M, Nuño-Vázquez L, Aguilera M, Sánchez A, Romano M, Rivera-Gómez R, Relyea G, Friedrich P, Caniza MA. The Golden Hour: Sustainability and Clinical Outcomes of Adequate Time to Antibiotic Administration in Children with Cancer and Febrile Neutropenia in Northwestern Mexico. *JCO Glob Oncol.* 2021 May;7:659-670.
26. Boccia R, Glaspy J, Crawford J, Aapro M. Chemotherapy-Induced Neutropenia and Febrile Neutropenia in the US: A Beast of Burden That Needs to Be Tamed? *The Oncologist.* 2022 May 12;27(8).
27. Shmueli, H.; Monely, L.; Shvidel, L. All-Cause Mortality and Its Predictors in Haemato-Oncology Patients with Febrile Neutropenia. *J. Clin.Med.*2023,12,5635.

## 30. ANEXOS

### 30.1. Oficio de aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital del Niño DIF Hidalgo.



HNDIF-CEI-OF. Of. 891/IX/2025

Pachuca de Soto, Hgo., a 26 de septiembre de 2025.

**M.C. Gabriela Paola Campuzano Revilla**  
Responsable de Proyecto de Investigación  
**PRESENTE**

#### Número de registro Protocolo de Investigación.

Por medio de la presente, le informo que se ha revisado su protocolo de investigación bajo los preceptos establecidos por la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y la NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, por lo tanto, se aprueba la ejecución del proyecto de investigación con número de solicitud CICEICB-2025-01-01 y titulado "EFECTIVIDAD DE HORA DORADA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y NEUTROPENIA FEBRIL, EN DOS PERIODOS DE TIEMPO EN HNDIF.", otorgando el número de registro:

**CICEICB-EP-2025-08**

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

Este documento tiene vigencia hasta el 31 de julio de 2026.

**ATENTAMENTE**

**Dr. José Roberto Pioquinto Mendoza**  
Jefe de Investigación  
Presidente del Comité de Ética en Investigación

Actividad	Nombre	Cargo
Validó	Dra. Perla Pérez Téllez Girón	Coordinadora de Enseñanza e Investigación
Revisó	Dr. José Roberto Pioquinto Mendoza	Jefe de Investigación
Elaboró	Dr. José Roberto Pioquinto Mendoza	Jefe de Investigación

C.c.p. Expediente CICEICB  
PRM/JRPM/bvjb