

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”



**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL PROGRAMA «HORA DORADA» EN
PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL EN UN SERVICIO DE
URGENCIAS PEDIATRÍA Y SU IMPACTO CLÍNICO**

Por

DRA. LUCÍA ELIZABETH HERNÁNDEZ TORRES

**Como requisito para obtener el Grado de
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

Febrero 2022

**“EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL PROGRAMA «HORA DORADA» EN
PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL EN UN SERVICIO DE
URGENCIAS PEDIATRÍA Y SU IMPACTO CLÍNICO”**

Aprobación de la tesis:



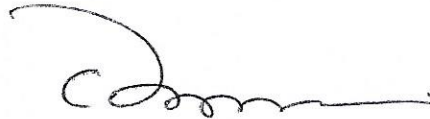
Dr. Oscar González Llano
Director de la tesis y Coordinador de Enseñanza
de Hematología Pediátrica



Dra. Julia Esther Colunga Pedraza
Co- directora de tesis



Dr. med. Manuel Enrique de la O Cavazos
Jefe del Servicio de Pediatría



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

Dedicatoria y agradecimientos

A mis padres Emilio y Rosio, a mis hermanos Emilio y Héctor por apoyarme siempre en todos mis proyectos, por motivarme a ser una mejor persona. Gracias por cuidarme y por estar siempre conmigo. Sin ustedes nada de esto sería posible. Los amo

A mis amigos: Marylú, Marlet, Nancy, Pepe, Elvia por su amistad de tantos años y apoyo incondicional, por sus consejos y regaños, por creer en mí y que a pesar de la distancia siempre estuvieron presentes en mi vida. Los quiero.

A Karen, Hawing, Edna, Lezly, Sylvia por adoptarme y ayudarme en los momentos difíciles mientras estaba lejos de casa, por su amistad sincera, por darme una perspectiva diferente y única de las situaciones difíciles. Gracias

A mis compañeros residentes, por su paciencia, su constancia y su dedicación.

A mis maestros, por su tiempo, por sus enseñanzas, por su apoyo y guía.

A mis pacientes por su valentía, energía y su gran corazón, que a pesar que son pequeños siempre tienen grandes lecciones que enseñarnos.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
Capítulo I Resumen	1
Capítulo II Introducción	4
Capítulo III Justificación	12
Capítulo IV Hipótesis	13
Capítulo V Objetivos	14
Capítulo VI Material y métodos	16
Capítulo VII Resultados	22
Capítulo VIII Discusión	37
Capítulo IX Bibliografía	41

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1.- Algoritmo "Hora Dorada"	9
2.-Gráfica de distribución por sexo	22
3.-Gráfica de distribución por edad	23
4.-Gráfica de diagnósticos	24
5. Fase de tratamiento	25
6.- Grafica de diagnósticos grupo A	29
7.-Grafica de diagnósticos grupo B	33

Índice de Tablas

Tabla	Página
1.- Tiempo de administración de antibióticos y morbi-mortalidad	26
2.- Microorganismos aislados	27
3.-Biometría hemática al ingreso y egreso	28
4.-Fase de tratamiento	30
5.-Microorganismos aislados grupo A	31
6.-Biometría hemática grupo A	32
7.- Fase de tratamiento grupo B	34
8.- Microorganismos aislados grupo B	35

LISTA DE ABREVIATURAS

FyN	Fiebre y Neutropenia
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LH	Linfoma de Hodgkin
LNH	Linfoma no Hodgkin
TS	Tumor sólido
TSNC	Tumor de Sistema Nervioso Central
Hb	Hemoglobina
Neu	Neutrófilos
Plaq	Plaquetas
TPH	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
UTIP	Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

RESUMEN

Introducción: La Fiebre y Neutropenia es una complicación común y potencialmente mortal en pacientes pediátricos oncológicos, hasta una tercera parte de los pacientes en tratamiento oncológico presentan fiebre durante algún periodo de neutropenia

Se considera un episodio de fiebre y neutropenia cuando la temperatura documentada es mayor de 38.5°C en una determinación o >38 en dos o más ocasiones durante un periodo de 12 horas, y neutropenia como un conteo total de neutrófilos $\leq 500/\text{mm}^3$, o mayor a 500 y menor a 1000 con disminución esperada en las próximas 48 hrs.

La mortalidad asociada a neutropenia febril en pediatría se sitúa alrededor de 2-3%, con tratamiento adecuado

Se ha investigado el efecto del retraso en la administración temprana de antibióticos en adultos y se asoció a un descenso promedio de 7.6% de las tasas de supervivencia por cada hora de retraso.

Objetivos: Evaluar la eficacia del Proyecto de Mejora “Hora Dorada” para reducir el tiempo de aplicación de antibióticos en pacientes pediátricos hemato-oncológicos con fiebre y neutropenia que acuden al servicio de urgencias pediatría y su impacto clínico.

Métodos: El presente es un estudio retrospectivo, observacional, comparativo que incluye pacientes pediátricos, con diagnóstico hematológico oncológico tratados en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” que acudieron al servicio de urgencias por presentar Fiebre y Neutropenia en el periodo comprendido entre Enero de 2017 a Enero de 2021. Se realizó la división de los pacientes en 2 grupos; tomando como referencia la implementación del programa “Hora Dorada”, un algoritmo para el manejo de pacientes con neutropenia febril y así poder realizar una comparación entre el grupo de pacientes antes y después de la implementación del programa, con la finalidad de analizar su eficacia y desenlaces clínicos.

Resultados: Se obtuvo un total de 252 pacientes, de los cuales 122 corresponden al grupo previo a la implementación del programa hora dorada (Grupo A) y 130 del grupo posterior al programa. (Grupo B). se observó un predominio de sexo masculino, con una media de edad de 6.2 años. El 58% de los pacientes que ingresaron tenían diagnóstico de LLA, seguido de los tumores sólidos con 19.4%.

Se reportó una administración de la primera dosis de antibiótico dentro de los primeros 60 minutos en solo el 5.7% (7) pacientes del grupo A, y en 82% (107) de los pacientes del grupo B con una ($p < 0.001$). La mediana del tiempo de administración de antibiótico del grupo A fue de 148 comparada con el grupo B de 51.6 minutos ($p < 0.001$).

Se reportaron 6 episodios de deterioro clínico en el grupo A y solo 1 en el grupo B ($p=0.153$). 11.4% (14) de los pacientes del grupo A presentaron sepsis, 9.7%(8) ameritaron estancia en UTIP comparado con el grupo B en el cual solo el 3% (4) de los pacientes presentó sepsis ($p=0.01$) y estancia en UTIP 3% (4) ($p=0.02$)

En cuanto a la estancia hospitalaria se reportó una media de 9.4 días en el grupo A y 6.5 días en el grupo B ($p=0.002$)

La mortalidad del grupo previo a la implementación del programa Hora dorada se reporta en 4.1% (5) y posterior de 2.3%(3).

Conclusiones: La implementación del programa de mejora “Hora Dorada” demostró una alta eficiencia en la administración de antibiótico dentro de la primera hora desde la llegada del paciente. De manera secundaria se logró una reducción de las complicaciones asociadas como sepsis, el número de pacientes que ingresan a terapia intensiva por complicaciones de la FyN, así como la estancia hospitalaria. La creación de algoritmos diagnósticos y de manejo para pacientes hematooncológicos con algún tipo de complicación es una de las metas para la disminución de la morbi- mortalidad de estos pacientes. El éxito del tratamiento contra el cáncer no solo recae sobre los protocolos de tratamiento y quimioterapia, si no en el manejo de soporte ante las complicaciones potenciales que se puedan desarrollar.

INTRODUCCIÓN

Antecedentes y marco teórico

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad infantil, se calcula que cada año se diagnostican aproximadamente 300 000 casos nuevos según la Organización Mundial de la Salud. En México, se diagnostican aproximadamente 5 mil casos nuevos cada año. El cáncer infantil es la principal causa de muerte por enfermedad en pacientes de 5-14 años.

La leucemia es el tipo de cáncer más frecuente con más del 25% de los casos, seguido de tumores intracraneales y abdominales. De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía entre 2011 y 2016 el 50% de la mortalidad por cáncer en pacientes de 0-17 años fueron por leucemia. Las tasas de curación se reportan hasta del 85% en países desarrollados, sin embargo en países en desarrollo o con ingresos medio- bajo se reportan tasa mucho menores.

El éxito del tratamiento para el cáncer infantil involucra muchos aspectos más allá del tratamiento farmacológico, la terapia de soporte, la educación del personal sanitario involucrado, así como de la familia juegan un papel importante en el diagnóstico temprano y el apego al tratamiento.

Una de las principales causas de mortalidad en los niños con cáncer son derivadas de las complicaciones asociadas a la administración de la quimioterapia, que por su mecanismo de acción tiene toxicidad en la médula ósea lo cual afecta directamente respuesta inmunológica celular y humoral de los pacientes, haciéndolos más susceptibles a infecciones

La fiebre en el contexto de neutropenia secundaria a mielosupresión por medicamentos quimioterapéuticos es una complicación que requiere atención inmediata por su elevada mortalidad, una tercera parte de los pacientes pediátricos bajo quimioterapia desarrollan fiebre durante un episodio de neutropenia. A pesar de que la fiebre puede tener múltiples etiologías es considerada como una emergencia oncológica, que requiere el inicio de antibióticos de amplio espectro en el menor tiempo posible para disminuir la morbilidad y mortalidad.

Definición

Se considera un episodio de fiebre y neutropenia cuando la temperatura documentada es mayor de 38.5°C en una determinación o >38°C en dos o más ocasiones durante un periodo de 12 horas, y neutropenia como un conteo total de neutrófilos $\leq 500/\text{mm}^3$, o mayor a 500 y menor a 1000 con disminución esperada en las próximas 48 hrs.

El deterioro de la función inmunológica provocado por el cáncer y la quimioterapia aumenta la posibilidad de infecciones nosocomiales e infecciones severas. Por lo que la importancia de la definición de un episodio de fiebre y neutropenia, así como de sepsis, shock séptico y falla multiorgánica son imprescindibles para brindar una atención personalizada a cada paciente, mejorar el pronóstico y prevenir las complicaciones en casos severos.

Epidemiología

La mortalidad asociada a neutropenia febril en pediatría se sitúa alrededor del 2-3%, si los pacientes reciben tratamiento antimicrobiano, sin embargo esta cifra aumenta hasta el 50% si los pacientes no reciben tratamiento dentro de las primeras 48 horas de presentación.

Los ingresos hospitalarios asociados a fiebre y neutropenia suponen un alto costo, debido a que suelen ser hospitalizaciones prolongadas secundarias a complicaciones. En el año 2012 se reportaron en EUA alrededor de 108, 419 hospitalizaciones por FyN, con un costo total de \$2700 millones de dólares.

Según las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) se sugiere administrar antibióticos intravenosos en el menor lapso de tiempo posible desde el inicio de la fiebre, sin embargo no se determina una

meta específica. La determinación de un tiempo ideal para la administración de antibióticos aún no está bien definida, especialmente en la población pediátrica, sin embargo diversos autores recomiendan un periodo de tiempo menor a 60 minutos

En pacientes adultos con shock séptico la administración de antibióticos dentro de la primer hora de la hipotensión documentada, mejora el pronóstico, y el retraso en la administración está asociada a aumento de la mortalidad, extrapolando esta información a un grupo de riesgo elevado como lo es los pacientes pediátricos con FyN se demostró que la administración de antibióticos era un factor independiente para la presentación de complicaciones. Se estudió el efecto del retraso en la administración temprana de antibióticos en adultos y se asoció a un descenso del 7.6% de las tasas de supervivencia por cada hora de retraso.

La implementación de un algoritmo de atención para pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia ha sido motivo de discusión en múltiples foros de expertos, sin embargo no se cuenta con un protocolo que pueda ser reproducible en todos los centros de atención hospitalaria.

La prontitud de la administración de antibióticos o el tiempo de administración de antibióticos (TTA) se ha propuesto como una medida de calidad de atención y no como un resultado (4) por lo que el desarrollo de protocolos o algoritmos de atención integral de pacientes pediátricos hemato-oncológicos

con fiebre y neutropenia debe ser una prioridad para los centros oncológicos con la finalidad de reducir la mortalidad asociada a esta entidad.

El desarrollo de nuevas estrategias para la detección y tratamiento oportuno de complicaciones secundarias a la administración de quimioterapia en niños debe ser una de las prioridades en todos los centros hospitalarios.

En el año 2019, en el Hospital Universitario “José Eleuterio González” se desarrolló un programa multidisciplinario que contó a con la participación del personal del área de Pediatría, Hematología pediátrica, Infectología pediátrica, enfermería, químicos y personal de laboratorio, internos de pregrado y padres de familia.

Como parte del proyecto se creó un algoritmo diagnóstico y terapéutico de fácil acceso para todo el personal de urgencias pediatría (Médicos residentes, personal de enfermería, médicos internos). Se realizaron 8 capacitaciones para el personal de urgencias pediatría de la aplicación del algoritmo y el manejo del paciente hematooncológico febril.

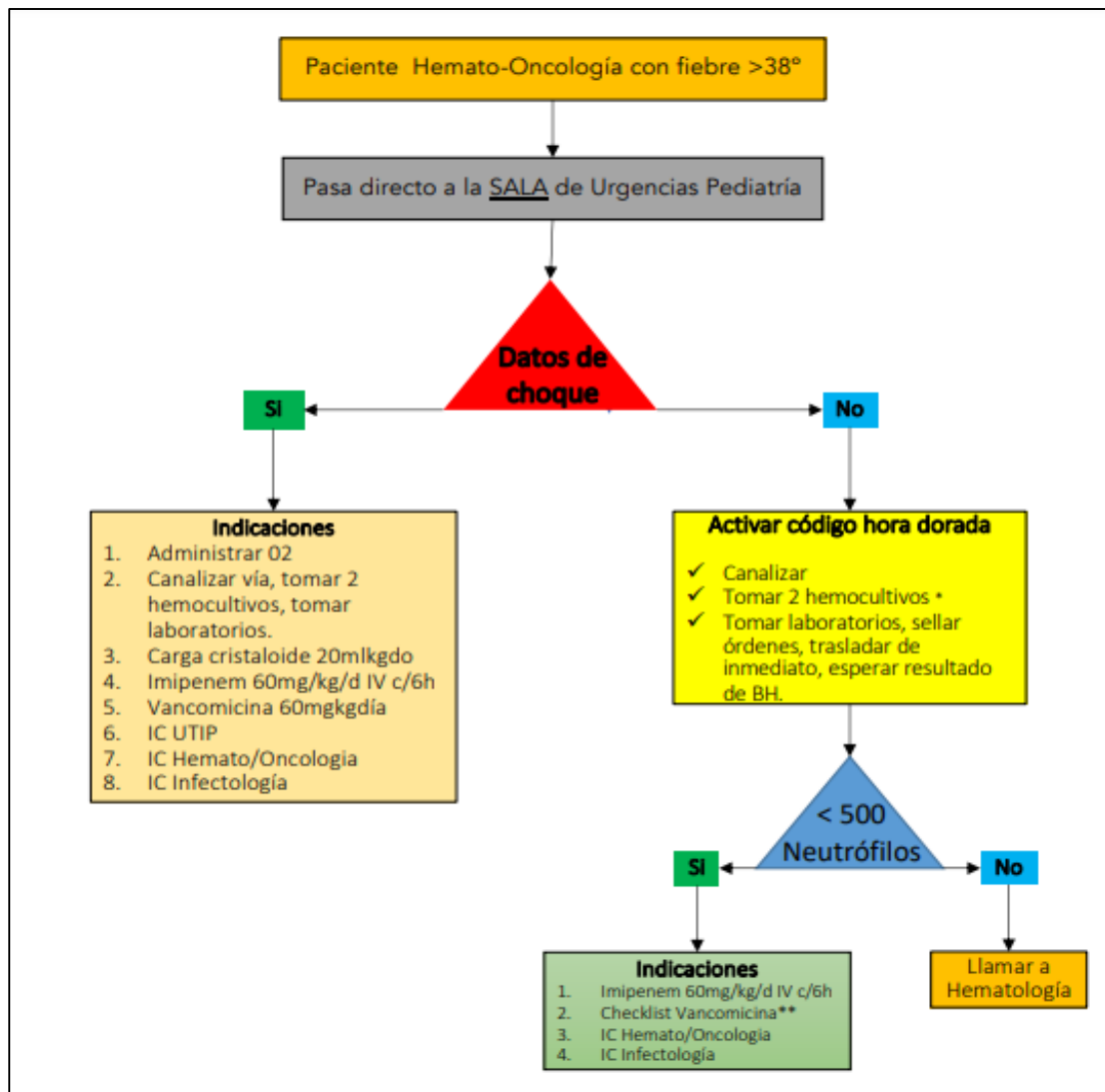


Figura 1: Algoritmo “Hora dorada”

Uno de los principales problemas al ingreso a urgencias de los pacientes con fiebre, era la falta de identificación de los pacientes que habían recibido quimioterapia y/o presentaban neutropenia en la última cita de control, para facilitar la identificación de estos pacientes se entregaba en la consulta externa una receta roja de identificación, la cual identificaba la fase del tratamiento, el último conteo de neutrófilos en la consulta, somatometría e

indicaciones para los padres y para los médicos de primer contacto en urgencias pediatría

Durante las citas, se capacitó a los padres para la toma adecuada de la temperatura en casa, la importancia del uso de cubre bocas, lavado de manos periódico y aislamiento protector en caso de identificar neutropenia en alguna de las consultas. En caso de presentar fiebre acudir lo más rápido posible a urgencias pediatría con su ficha de identificación para iniciar algoritmo de manejo

Se protocolizó con laboratorio central el procesamiento de la biometría hemática en 7 minutos para el paciente hemato-oncológico febril pediátrico. Se realizaron 6 capacitaciones mensuales a médicos, enfermeras y padres de familia para concientización de la importancia, magnitud y gravedad de un episodio de fiebre y neutropenia.

Las guías internacionales recomiendan la administración de antibioticoterapia en los primeros 60 minutos de arribo hospitalario del paciente. En México actualmente no se cuenta con guías o protocolos de manejo establecido para pacientes pediátricos hemato- oncológicos con fiebre y neutropenia. En nuestro hospital se observaron diversas dificultades para la aplicación de antibióticos de forma oportuna:

- Falta de identificación de pacientes de alto riesgo (pacientes en inducción, consolidación, post trasplante)

- Retraso en la atención en sala de urgencias.
- Tiempo prolongado en la indicación y toma de exámenes de laboratorio
- Falta de identificación de muestras “ prioritarias” y el consecuente retraso en el reporte de laboratorio
- Tiempo de la indicación a la aplicación del medicamento
- Falta de personal de enfermería dentro de sala de urgencias
- Falta de insumos suficientes para toma de cultivos previo a la administración de medicamentos

Al conocer esta problemática en el 2019 se desarrolló un algoritmo diagnóstico y terapéutico de fácil acceso para todo el personal de urgencias pediatría (Médicos residentes, personal de enfermería, médicos internos) para disminuir el tiempo de administración de antibióticos en estos pacientes.

Desde la creación de este Proyecto de Mejora “Hora Dorada” no se ha evaluado el alcance clínico de estas intervenciones y el impacto a la morbi-mortalidad (Porcentaje de pacientes que desarrollan sepsis, pacientes requieren intervenciones críticas, estancia en Unidad de terapia intensiva, mortalidad asociada a infección) que ha tenido el proyecto desde su implementación.

III

JUSTIFICACIÓN

La neutropenia febril es una complicación potencialmente mortal para pacientes pediátricos bajo tratamiento oncológico, por lo cual se considera una urgencia su evaluación y manejo.

En el Hospital Universitario “José Eleuterio González” se inicia el Proyecto de Mejora “Hora Dorada” en el 2019 y desconocemos el impacto de dicho proyecto en la aplicación oportuna de antibióticos en el paciente Hemato-oncológico Febril y las complicaciones secundarias.

Conocer el impacto de los cambios realizados en el programa nos permitirá mejorar los procesos de atención intrahospitalaria para garantizar la aplicación oportuna de antibioticoterapia en niños con fiebre y neutropenia, de igual manera nos permitirá reproducir en otros proyectos los resultados favorables.

CAPÍTULO IV

HIPÓTESIS

La implementación del proyecto de mejora “hora dorada”, donde se estandarizaron los procesos a realizar en la sala de urgencias en el paciente hemato- oncológico pediátrico febril y la capacitación al personal involucrado en el seguimiento del mismo duplicó el % de pacientes bajo tratamiento oncológico en quienes se administra antibióticos en un tiempo igual o menor a 60 minutos después de su arribo hospitalario para el en el servicio de Urgencias del Hospital Universitario “José Eleuterio González” Monterrey, NL.

Hipótesis nula

La implementación de un algoritmo institucional, donde se estandarizaron los procesos a realizar en la sala de urgencias en el paciente hemato-oncológico pediátrico febril y la capacitación al personal involucrado en el seguimiento del mismo no tuvo impacto en el % de pacientes bajo tratamiento oncológico en quienes se administra antibióticos en un tiempo igual o menor a 60 minutos después de su arribo hospitalario para el en el servicio de Urgencias del Hospital Universitario “José Eleuterio González” Monterrey, NL, México .

V

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar la eficacia del Proyecto de Mejora “Hora Dorada” para reducir el tiempo de aplicación de antibióticos en pacientes pediátricos hemato-oncológicos con fiebre y neutropenia que acuden al servicio de urgencias y su impacto clínico.

Objetivos Secundarios

- Determinar la mediana de tiempo entre la llegada del paciente a admisión a la administración de antibióticos
- Documentar los patógenos más comunes detectados en cultivos y su sensibilidad a antibióticos
- Determinar la mortalidad asociada a infección en nuestra población en los 30 días posteriores al evento
- Conocer los eventos de deterioro clínico en este grupo de pacientes (requerimiento de aminas, ventilación mecánica, UTIP en los primeros 5 días del evento)

- Realizar comparaciones entre el tiempo de aplicación de antibiótico, los desenlaces clínicos en los pacientes antes y después de la implementación del proyecto de Mejora “Hora Dorada”

VI

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio retrospectivo observacional

Población de estudio

Pacientes pediátricos, con diagnóstico hemato-oncológico tratados en Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” que acudieron al servicio de urgencias con fiebre $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ y neutropenia ≤ 500 Neu Totales de Enero de 2017 a Enero de 2021.

Tamaño y cálculo de la muestra

Se incluirá al total de pacientes hemato-oncológicos que acudieron al servicio de urgencias pediatría por presentar fiebre y neutropenia, un muestreo a conveniencia. Estudio poblacional, que de acuerdo a la estadística del departamento se calcula un total de 240 eventos, por lo que se incluye la totalidad de la población.

Criterios de inclusión

- Pacientes en edad de 0 – 16 años

- Pacientes con diagnóstico hemato-oncológico confirmado, tratados en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González “
- Fiebre mayor a 38°C a su ingreso o historia de fiebre en casa identificado por el familiar
- Neutropenia ≤ 500 Neu
- Internamiento de enero de 2017 a enero de 2021.

Criterios de exclusión

- Pacientes mayores de 16 años.
- Pacientes que se encuentren hospitalizados al momento de presentar el episodio febril
- Pacientes con diagnóstico sospechoso pero no confirmado a su llegada a urgencias

Criterios de eliminación:

- Registros y expedientes incompletos.

Proceso de captura de sujetos

Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes obteniendo el género, la edad, el diagnóstico de base, la fecha de la última quimioterapia, la hora

de llegada al área de urgencias, la hora de aplicación de la 1ª dosis de antibiótico, el antibiótico empleado, la necesidad de intervenciones críticas, ingreso a terapia intensiva, resultados de laboratorio, fecha de egreso, defunción.

Se documentará la fecha en la que el paciente ingresó al servicio de urgencias con fiebre, clasificando nuestros grupos como **Grupo A** aquellos pacientes que recibieron atención por Fiebre y Neutropenia desde enero del 2017 a diciembre 2018 y **Grupo B** a los pacientes que recibieron atención en el servicio de urgencias por Fiebre y Neutropenia posterior a la intervención del proyecto de mejora “Hora Dorada” de enero 2019 a enero 2021.

Variables a estudiar

- Edad
- Sexo
- Diagnóstico de enfermedad hemato- oncológica de base.
- Fase de tratamiento (Solo LLA)
- Tiempo de Triage a la administración de antibiótico
- Antibióticos administrados (apego a protocolo)
- Sepsis Grave al ingreso
- Evento de deterioro clínico en los primeros 72 hrs días de su ingreso
- Requerimiento de aminas o VMA
- Foco infeccioso documentado al ingreso
- Días de estancia hospitalaria

- Infecciones asociadas al cuidado de la salud
- Biometría hemática al ingreso
- Cultivos; Aislamiento, antibiograma
- Ingreso a UCIP
- Reingreso temprano por FyN en los próximos 30 días al egreso
- Mortalidad a 30 días
- Biometría hemática al egreso

Análisis estadístico

Se empleará el paquete estadístico SPSS v.20.0 para el análisis de los datos. Para el análisis descriptivo de las características de los pacientes se obtendrán medias con desviación estándar y medianas con rangos según corresponda.

Se realizarán pruebas comparativas para estudiar la diferencia en los desenlaces clínicos entre el grupo A (Pacientes atendidos en 2017-2019 previo al programa de mejora) y grupo B (Pacientes atendidos de Enero 2019 a enero de 2021 posterior a la implementación del programa)

Analizaremos muestras independientes de 2 grupos. Las variables nominales dicotómicas se compararán mediante la prueba exacta de Fisher (la proporción de pacientes que reciben antibioticoterapia en ≤ 60 minutos, la proporción de pacientes que desarrollaron sepsis o requirieron terapia intensiva, estado vital).

Las pruebas de normalidad se realizarán con una prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se considerará $p < 0.05$ como significativa

Las variables numéricas (Tiempo-Triage administración de Antibiótico, Tiempo Traige-Indicación de Antibiótico, Tiempo Indicación de antibiótico-Administración de antibiótico) se compararán mediante la Prueba U de Mann-Whitney si la distribución es no paramétrica ó la prueba t de Student si la distribución es paramétrica.

Consideraciones éticas

El presente protocolo fue autorizado por el Comité de Ética y Comité de Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con el número HE21-00023

Confidencialidad

Toda información personal y del estado de salud de los pacientes se acatará a las normas establecidas por el comité de ética de nuestra institución, toda información solo será discutida entre el equipo de investigación, el expediente clínico será resguardado en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, si existiese la necesidad de divulgación de información será previamente autorizada por los padres, el registro será el método de identificación del sujeto de investigación, no se usará ninguna información que pudiese culminar con la revelación de la identidad del paciente.

La información será anónima y recopilada en una base de datos Excel del investigador principal y personal involucrado en la investigación. El almacenamiento de la información se mantiene en el departamento participante y personas externas a la investigación no podrán tener acceso a esta información, por lo que se tendrá una completa confidencialidad de la información recabada. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial y se mantendrá el anonimato.

VII

RESULTADOS

Se registraron un total de 252 pacientes del total de la cohorte. 122 pacientes corresponden al grupo previo a la implementación del programa de mejora “Hora Dorada” (grupo A) y 130 pacientes del grupo evaluado posterior a la implementación del programa.

Sexo

Se identificó el predominio de sexo masculino 60% (n=152) en los pacientes hematooncológicos que ingresaron al área de urgencias por fiebre y neutropenia, con una relación hombre: mujer de 1.5:1.

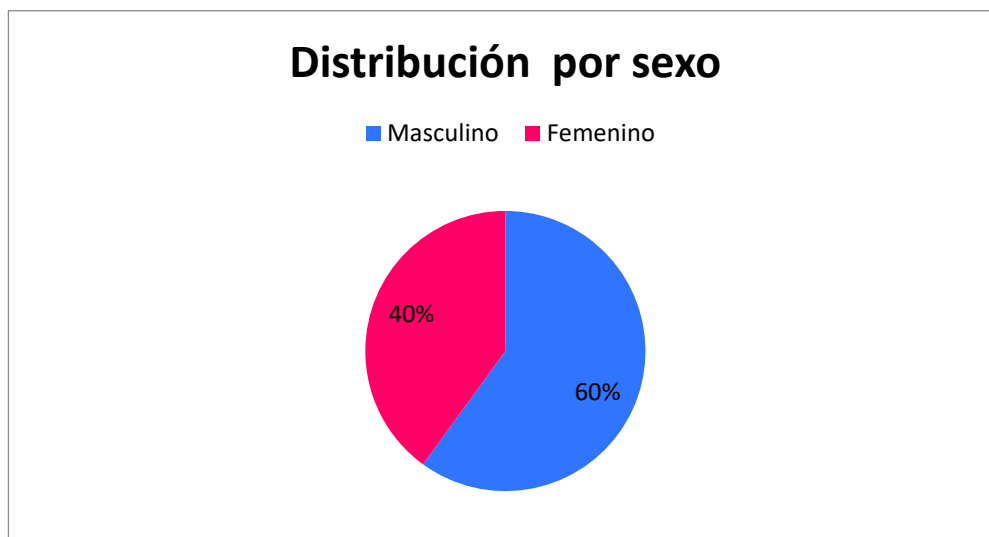


Figura 2: Gráfica de distribución por sexo

Edad

Se calculó una edad promedio de 6.2 años, con un rango entre 1- 15 años y una mediana de 5 años.

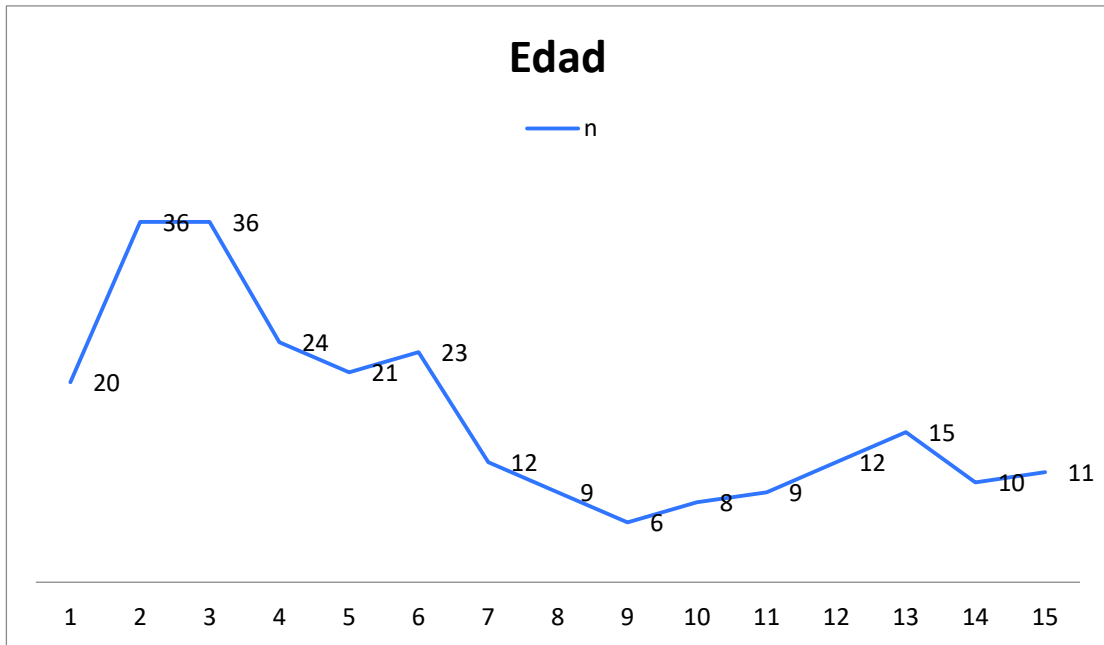


Figura 3: Distribución por edad

Diagnóstico

De los pacientes incluidos en el estudio el 58% tenían diagnóstico de LLA, 19.4% tumores sólidos, 8.3% LMA, 4.3% tumores de SNC, 2.3% LH, 0.8% LNH y 6.7% otros diagnósticos.

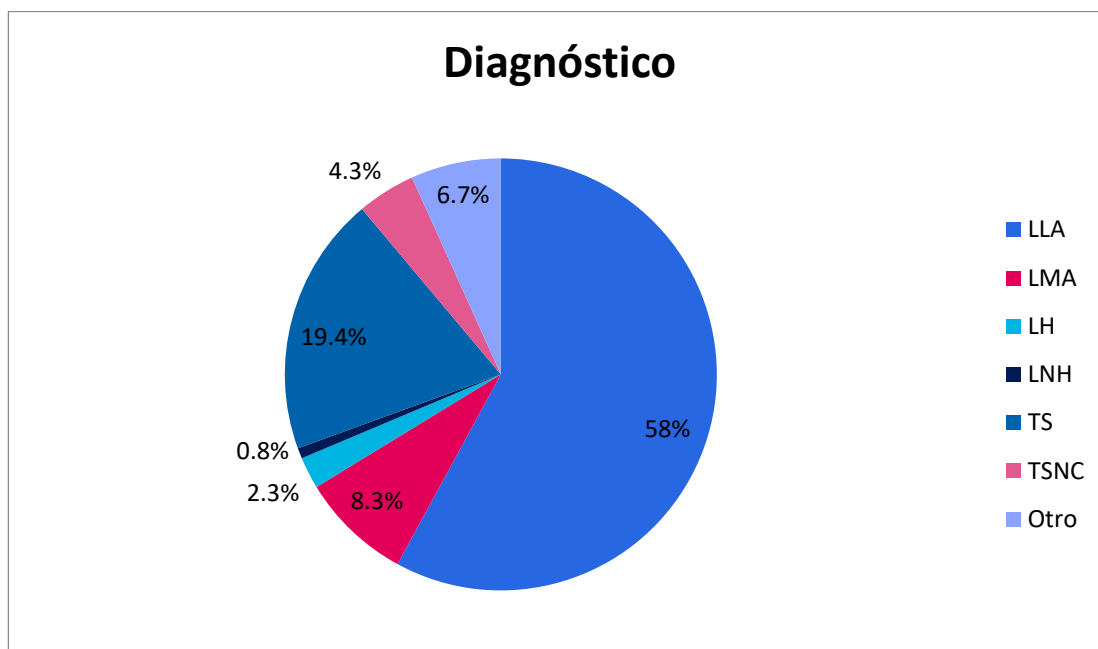


Figura 4: Diagnósticos

Fase de tratamiento

De los pacientes con diagnóstico de LLA identificó la fase del tratamiento en la que estaban al momento de presentar el episodio de FyN; Inducción 26%(39), Intensificación retardada 20%(29), Consolidación 16.4%(24), Recaída 13%(19), Mantenimiento 12.3%(18) Post TPH 4.7%(7) Enfermedad refractaria 2.5%(4) y otros diagnósticos 2.5% (4).

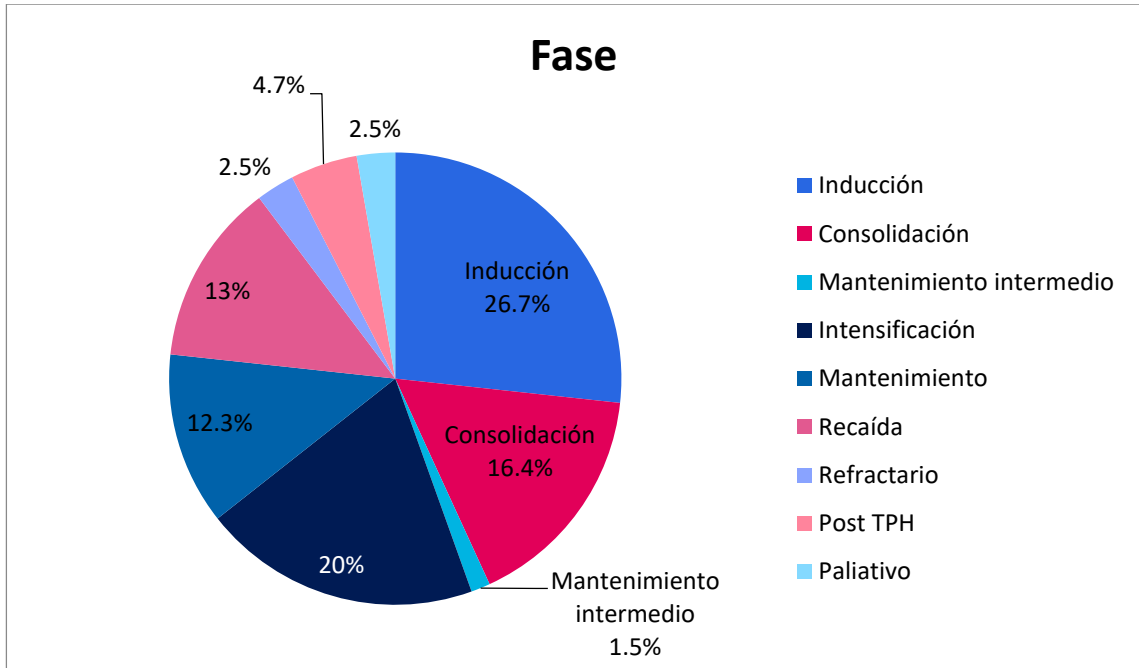


Figura 5: Fase de tratamiento

Tiempo de administración de antibióticos

Se reportó una administración de la primera dosis de antibiótico dentro de los primeros 60 minutos en solo el 5.7% (7) pacientes del grupo A, y en 82% (107) de los pacientes del grupo B con una ($p < 0.001$). La mediana del tiempo de administración de antibiótico del grupo A fue de 148 comparada con el grupo B de 51.6 minutos ($p < 0.001$). (Tabla 1)

Morbi-mortalidad

Se reportaron 6 episodios de deterioro clínico en el grupo A y solo 1 en el grupo B ($p = 0.153$). 11.4% (14) de los pacientes del grupo A presentaron sepsis, 9.7% (8) ameritaron estancia en UTIP comparado con el grupo B en el

cual solo el 3% (4) de los pacientes presentó sepsis ($p=0.01$) y estancia en UTIP 3% (4) ($p=0.02$)

En cuanto a la estancia hospitalaria se reportó una media de 9.4 días en el grupo A y 6.5 días en el grupo B ($p=0.002$)

La mortalidad del grupo previo a la implementación del programa Hora dorada se reporta en 4.1% (5) y posterior de 2.3%(3).

Variable	Grupo A n=122	Grupo B n=130	p
Aplicación en menos de 60 min	5.7% (7)	82% (107)	<0.001
TTA	148 min	51.6 min	<0.001
Deterioro clínico	4.8%(6)	1.3% (1)	0.153
Requirieron UTIP	9.7% (8)	3% (4)	0.02
Sepsis	11.4% (14)	3%(4)	0.01
EIH	9.4 días	6.5 días	0.002
Muerte	4.1%(5)	2.3% (3)	0.411

Tabla 1: Tiempo de administración de antibiótico y morbi-mortalidad

Antibióticos

La elección de los antibióticos previo a la implementación del proyecto “Hora Dorada” eran administrado bajo criterio y valoración del servicio de Infectología, el antibiótico de elección en el 99.2% (250) de los pacientes de toda la cohorte, el 0.8%(2) restante recibió cefepime como primer antibiótico. El 34% (86) de los pacientes recibió esquema antibiótico doble con vancomicina, y 0.8% de los pacientes recibió anfotericina de manera adicional por sospecha de micosis.

Cultivos

Se documentaron un total de 31 infecciones (12.3%) a lo largo del estudio; 20 hemocultivos positivos, 10 urocultivos positivos y 1 cultivo de secreción bronquial positivo.

Los microorganismos aislados se reportan en la Tabla 2

Microorganismo	Resistencia	N° de pacientes
Pseudomonas aureginosa	No	1
Klebsiella pneumoniae	Si	3
E. Coli Blee+	Si	1
Acinetobacter baumannii	Si	2
Corinebacterium spp	No	1
Staphilococcus epidermidis	No	1
Staphylococcus aureus	No	2
Proteus mirabilis	Si	2
Enterococcus faecalis	No	2
Pseudomonas aureginosa	No	3
Klebsiella pneumoniae	Si	3
E.coli	Si	4
Staphilococcus epidermidis	Si	4
Enterbacter cloacae	No	3
Staphylococcus hominis	Si	1
Cándida albicans	No	1

Tabla 2: Microorganismos aislados

Morbi-Mortalidad

Se identificó un total de 7 pacientes (2.7%) que presentaron datos de shock séptico al ingreso, 18 pacientes (7.1%) presentaron datos de sepsis, de los cuales 13 (5.1%) requirieron algún tipo de intervención crítica. 12 pacientes (4.7%) ingresaron a la UTIP con una estancia promedio de 7.9 días.

Se reportó una mortalidad de 2.7%(7), la causa de muerte en todos los pacientes fue shock séptico

Reingresos

Del total de la cohorte se identificó una tasa de reingreso del 5.9% (15) dentro de los 30 días posteriores al egreso de los pacientes

Exámenes de laboratorio.

Los pacientes que ingresaron por FyN tenían una biometría hemática a su ingreso con hemoglobina promedio de 8.8, neutrófilos promedio de 203 y plaquetas promedio de 102 000.

A su egreso se reporta hemoglobina promedio de 9.2, neutrófilos promedio de 1524 y plaquetas promedio de 150 900

	Ingreso	Egreso
Hemoglobina	8.8	9.2
Neutrófilos	203	1524
Plaquetas	102000	150900

Tabla 3: Biometría hemática al ingreso y egreso

Se describen las características de ambos grupos a continuación

Grupo A

Se incluyeron 122 pacientes. 58% (81) de sexo masculino y 42% sexo femenino. La distribución de rango de edad se reporta con un promedio de 6.8 años y una mediana de 6 años

Diagnóstico.

Se identificó que el 60.6% (74) de los pacientes contaban con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, 9.8% (12) Leucemia Mieloide Aguda, 5% (6) Linfoma de Hodgkin, 16.3%(20) Tumores sólidos, 7.3% (9) Tumores de Sistema Nervioso Central y 0.8% (1) otros diagnósticos.

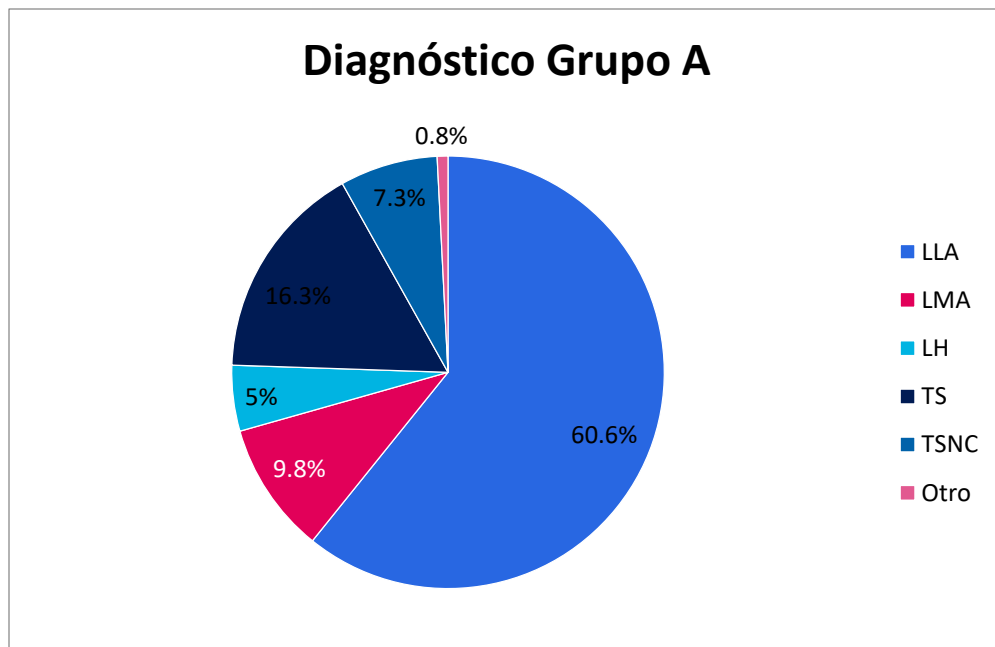


Figura 6: Grafica de diagnósticos grupo A

Fase de tratamiento

De los pacientes con diagnóstico de LLA (74) se identificó la fase del tratamiento en la que los pacientes se encontraban al momento del evento de FyN (Tabla 4)

Fase	n	%
Inducción	21	28.3
Consolidación	12	16.2
Mantenimiento Intermedio	1	1.3
Intensificación	10	13.5
Mantenimiento	7	9.4
Recaída	14	18.9
Post Trasplante	6	8.1
Paliativo	3	4

Tabla 4: Fase de tratamiento grupo A

Tiempo de administración del antibiótico

Se realizó la evaluación del tiempo entre la llegada del paciente a la administración del antibiótico, en este grupo de pacientes encontramos un rango de 29 a 487 minutos con un promedio de 148 minutos. De los 122 pacientes solo se logró la administración de antibiótico en menos de 60 min en 3.2% (4) de los pacientes.

Antibióticos

Se administró de manera inicial Imipenem a 98.3% (120) de los pacientes, al resto de los niños se les administró cefepime. El 43.4% (53) de los pacientes recibieron esquema de antibiótico doble con Vancomicina.

Cultivos

Se tomó al menos 1 hemocultivo y urocultivo a todos los pacientes del grupo A durante las primeras 24 horas del ingreso hospitalario, se reportaron solo 6 cultivos positivos, 3 urocultivos y 1 cultivo de secreción bronquial. En total se reportaron 10 infecciones documentadas en este grupo de pacientes, que equivale a 8.1%, en las cuales se identificó algún tipo de resistencia a antibióticos en 3 de los cultivos.

Los microorganismos identificados en este grupo de pacientes se enlistan en la figura 9

Microorganismo	Resistencia	N° de pacientes
Pseudomonas aureginosa	No	1
Klebsiella pneumoniae	Si	3
E. Coli Blee+	Si	1
Acinetobacter baumannii	Si	2
Corinebacterium spp	No	1
Staphilococcus epidermidis	No	1

Tabla 5: Microorganismos aislados grupo A

Morbi-mortalidad

Se identificaron 14 pacientes con sepsis, 3 de los cuales ingresaron a hospitalización con datos sugerentes de shock. En total 6 pacientes requirieron intervenciones críticas. 8 pacientes fueron ingresados a UTIP, con una estancia promedio de 7.2 días. El resto de los pacientes con datos de sepsis fueron manejados en el área de urgencias pediatría.

En este grupo se reportó una mortalidad del 3.2% (4) en todos los pacientes la causa de defunción fue shock séptico y sus complicaciones asociadas.

Estancia hospitalaria

La estancia hospitalaria promedio fue de 9.4 días con un rango de 2-62 días. Se reportó un 4%(5) de reingresos dentro de los primeros 30 días en este grupo de pacientes.

Exámenes de laboratorio

Biometría hemática	Ingreso	Egreso
Hb	8.6 (4-8-12.4)	9.9 (6.8- 12.7)
Neu	219 (0-670)	1366 (4-11 900)
Plaq	95 683 (6 700- 576 000)	132 600 (3000-676 000)

Tabla 6: Biometría hemática grupo A

Grupo B

En el grupo de pacientes analizado posterior a la implementación del programa “hora dorada” se evaluaron 130 pacientes de los cuales 64.3% (81) corresponden al sexo masculino y 37.6% (49) al sexo femenino. Edad promedio de 5.7 años con una mediana de 4 años.

Diagnóstico

El 55.3% (72) de los pacientes contaban con diagnóstico de LLA, 6.8% (9) LMA, LNH 1.5% (2), 22.3% (29) con tumores sólidos, 1.5%(2) con Tumores de SNC y 12.3%(16) pacientes con otros diagnósticos.

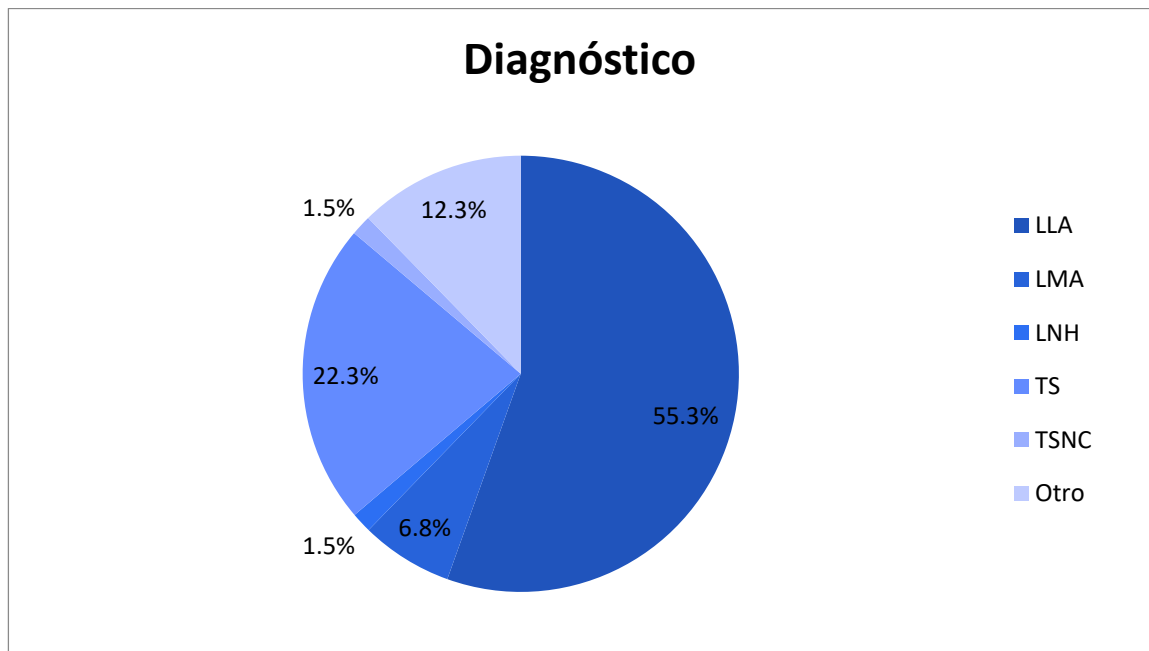


Figura 7: Gráfica de diagnósticos grupo B

Fase de tratamiento

Se identificó la fase de tratamiento de los pacientes con LLA

Fase	n	%
Inducción	18	25
Consolidación	12	16.6
Mantenimiento Intermedio	1	1.3
Intensificación	19	26.3
Mantenimiento	11	15.2
Recaída	5	6.9
Post Trasplante	1	1.3
Enfermedad Refractaria	4	5.5
Paliativo	1	1.3

Tabla 7: Fase de tratamiento

Tiempo de administración de antibiótico

El tiempo promedio desde la llegada a urgencias hasta la administración del medicamento fue de 48.9% con un rango entre 2 -740 min, logrando la administración de la primer dosis de antibiótico dentro de los primeros 60 min en el 82% de los pacientes de este grupo.

Antibiótico

Posterior a la implementación del protocolo “Hora Dorada” el 100% de los pacientes analizados recibieron imipenem como primer antibiótico. Fue

necesaria la adición de un 2do antibiótico (vancomicina) en el 25% de los pacientes. Solo en 2 pacientes fue necesario utilizar anfotericina B ante la sospecha clínica de micosis.

Cultivos

Posterior a la implementación del programa “Hora Dorada” se tomaron 2 hemocultivos y un urocultivo a todos los pacientes, en este grupo se documentaron 21 infecciones.(16%) 14 hemocultivos positivos y 7 urocultivos positivos.

Microorganismo	Resistencia	N° de pacientes
Staphylococcus aureus	No	2
Proteus mirabilis	Si	2
Enterococcus faecalis	No	2
Pseudomonas aureginosa	No	3
Klebsiella pneumoniae	Si	3
E.coli	Si	4
Staphilococcus epidermidis	Si	4
Enterbacter cloacae	No	3
Staphylococcus hominis	Si	1
Cándida albicans	No	1

Tabla 8: Microorganismos aislados del grupo B

Morbi-Mortalidad

En este grupo de pacientes se identificaron 7 pacientes con sepsis, 4 de ellos con datos de shock desde su ingreso, el resto de los pacientes pre Los 7 pacientes requirieron intervenciones de cuidados críticos; 4 con apoyo aminergico y 3 con intubación orotraqueal. 4 de estos pacientes ingresaron a la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Se reportó una mortalidad del 2.3% (3), el motivo de defunción de todos los pacientes fue shock séptico

VIII

DISCUSIÓN

La fiebre y neutropenia es una de las complicaciones más frecuentes y potencialmente mortales cuando se identifica y se maneja de manera tardía, una de las principales estrategias para la prevención de complicaciones, según las guías internacionales, es la administración de antibióticos dentro de los primeros 60 minutos desde el ingreso hospitalario. La implementación de programas de mejora institucional es uno de los objetivos principales para la atención de pacientes hemato- oncológicos, con la finalidad de reducir la mortalidad y complicaciones asociadas al tratamiento.

En este estudio se evaluó la eficacia de la implementación de un algoritmo diagnóstico y terapéutico de los pacientes pediátricos que ingresaron al servicio de urgencias pediatría con sospecha de fiebre y neutropenia, uno de los objetivos de este proyecto de mejora “Hora dorada” fue la disminución del intervalo de tiempo entre la llegada del paciente y la administración de la primer dosis de antibiótico, que previo a la implementación del programa se calculaba en promedio de 148 minutos, con un rango amplio de tiempo.

Este retraso se debía principalmente a la falta de identificación de los pacientes, y a la falta de protocolización de la atención a pacientes de riesgo alto. Posterior a la implementación del programa se observaron mejoras en

muchos aspectos entre los cuales destacan; el porcentaje de pacientes en los cuales se lograba la administración de antibiótico durante la primera hora desde su ingreso hospitalario que aumentó del 5.7% al 82% ($p < 0.001$), con un tiempo promedio de aplicación de 51.6 minutos, ambos resultados estadísticamente significativos

Las características demográficas de los pacientes de este estudio, reportan un predominio de sexo masculino, con una mediana de edad de 5 años.

La elección del antibiótico utilizado previo al programa “Hora Dorada” era llevada a cabo por el servicio de Infectología, basado en las características del paciente. Posteriormente la selección del antibiótico se realizó bajo consenso con el servicio de Infectología, basados en los estudios de resistencia locales, por lo que se determinó que todos los pacientes con FyN podrían recibir ese antibiótico de manera inicial y posteriormente y de acuerdo a la evolución clínica del paciente, el aislamiento bacteriano y el antibiograma, se podría realizar alguna modificación en el esquema antibiótico.

El diagnóstico más frecuente de los pacientes fue LLA, seguido de los tumores sólidos y LMA, que son más frecuentes en este grupo de edad y por sus características requieren de esquemas de quimioterapia intensiva y tratamientos prolongados por lo que son frecuentes en estas patologías las complicaciones por FyN. Otros diagnósticos como Tumores de SNC,

enfermedades benignas y linfomas representaron la minoría de los pacientes ingresados.

De los pacientes con LLA las etapas de inducción e intensificación fueron las que más porcentaje de pacientes ingresados con FyN representando casi el 50%

El objetivo de la administración temprana de antibióticos es la disminución de las complicaciones y mortalidad asociada a la FyN. En ese caso se observó una disminución de los episodios de deterioro clínico del 4.8% al 1.3%, que a pesar de no ser estadísticamente significativo, ha disminuido de manera sustancial. Se identificó una disminución de los ingresos a terapia intensiva de más del 60%.

La implementación del programa de mejora “Hora Dorada” demostró una alta eficiencia en la administración de antibiótico dentro de la primera hora desde la llegada del paciente. De manera secundaria se logró una reducción de las complicaciones asociadas como sepsis, el número de pacientes que ingresan a terapia intensiva por complicaciones de la FyN, así como la estancia hospitalaria.

Cabe destacar que los retrasos de administración de antibióticos identificados en el grupo B estuvieron asociados con las modificaciones realizadas a la atención de pacientes febriles por la pandemia por Covid-19, los cuales eran atendidos en un área aislada en la cual no siempre se

contaba con personal entrenado para la administración temprana de antibiótico, además de la adición de prueba PCR SARS-CoV2 al algoritmo.

La creación de algoritmos diagnósticos y de manejo para pacientes hemato-oncológicos con algún tipo de complicación es una de las metas para la disminución de la morbi- mortalidad de estos pacientes. El éxito del tratamiento contra el cáncer no solo recae sobre los protocolos de tratamiento y quimioterapia, si no en el manejo de soporte ante las complicaciones potenciales que se puedan desarrollar.

IX

BIBLIOGRAFÍA

1. Rivera- Salgado D, Valverde- Muñoz K, Ávila Agüero M. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de urgencias. *Rev Chilena Infectol.* 2018; 35 (1): 62-71
2. Green L, Yi Y, Bezler N, et al. A prospective cohort quality improvement study to reduce the Time to Antibiotics for new fever in neutropenic pediatric oncology inpatients. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 112-117
3. Haeusler G, Sung L, Amman R, Philips B. Management of fever and neutropeniain paediatric cáncer patients: room for improvement?. *Curr Opin Infect Dis.* 2015 Dec;28(6):532-8.
4. Fletcher M, Hodgkiss H, Zhang S, et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children wih cáncer. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Aug;60(8):1299-1306
5. Dandoy C, Hariharan S, Weiss B. et.al. Sustained reductions in time to antibiotic delivery in febrile inmunocompromised children: results of a quality improvement collaborative. *BMJ Qual Saf.* 2016; 25:100-109

6. Borget I, Antoun S, Chachaty É, Gachot B, Alibay A, Di Palma M, Merad M. Modalités de prise en charge des neutropénies fébriles chez les patients traités pour une néoplasie solide dans le service d'urgence de cancérologie Gustave-Roussy et leurs impacts économiques. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 925-31.
7. André et al.: Febrile neutropenia in French emergency departments: results of a prospective multicentre survey. *Critical Care* 2010 14:R68.
8. Baltic T, Schlosser E, Bedell MK. Neutropenic Fever: One Institution's Quality Improvement Project to Decrease Time From Patient Arrival to Initiation of Antibiotic Therapy. *Clinical Journal of Oncology Nursing [Internet]*. 1 de noviembre de 2002 [consultado el 9 de febrero de 2022];6(6):337-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1188/02.cjon.337-340>
9. Best JT, Frith K, Anderson F, Rapp CG, Rioux L, Ciccarello C. Implementation of an Evidence-Based Order Set to Impact Initial Antibiotic Time Intervals in Adult Febrile Neutropenia. *Oncology Nursing Forum [Internet]*. 29 de octubre de 2011;38(6):661-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1188/11.onf.661-668>
10. Boragina M, Patel H, Reiter S, Dougherty G. Management of febrile neutropenia in pediatric oncology patients: A Canadian survey. *Pediatric*

Blood & Cancer [Internet]. Mayo de 2007;48(5):521-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.20810>

11. Dandoy CE, Hariharan S, Weiss B, Demmel K, Timm N, Chiarenzelli J, Dewald MK, Kennebeck S, Langworthy S, Pomales J, Rineair S, Sandfoss E, Volz-Noe P, Nagarajan R, Alessandrini E. Sustained reductions in time to antibiotic delivery in febrile immunocompromised children: results of a quality improvement collaborative. *BMJ Quality & Safety* [Internet]. 4 de septiembre de 2015;25(2):100-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2015-004451>

12. Henry M, Sung L. Supportive Care in Pediatric Oncology. *Pediatric Clinics of North America* [Internet]. Febrero de 2015;62(1):27-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.016>

13. Ornelas-Sánchez M, Nuño-Vázquez L, Loera-Reyna A, Torres-Reyes D, Rivera-Gómez R, Sánchez A, Romano M, González M, Caniza MA, Aristizabal P. The “Golden Hour”: a capacity-building initiative to decrease life-threatening complications related to neutropenic fever in patients with hematologic malignancies in low- and middle-income countries. *Blood Advances* [Internet]. 30 de noviembre de 2018;2(Supplement_1):63-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018gs112240>

14. Salstrom JL, Coughlin RL, Pool K, Bojan M, Mediavilla C, Schwent W, Rannie M, Law D, Finnerty M, Hilden J. Pediatric patients who receive antibiotics for fever and neutropenia in less than 60 min have decreased intensive care needs. *Pediatric Blood & Cancer* [Internet]. 7 de febrero de 2015; 62(5):807-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.25435>
15. Wagner S, Brack EK, Stutz-Grunder E, Agyeman P, Leibundgut K, Teuffel O, Ammann RA. The influence of different fever definitions on diagnostics and treatment after diagnosis of fever in chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer. *PLOS ONE* [Internet]. 20 de febrero de 2018;13(2):e0193227. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193227>
16. L Sung, DL Johnston. Approach to febrile neutropenia in the general paediatric setting. *Paediatr Child Health* 2007; 12(1):19-21.
17. Forde C, Scullin P. Chasing the Golden Hour –Lessons learned from improving initial neutropenic sepsis management. *BMJ Quality Improvement Reports* 2017; 6. doi:10.1136/bmjquality.u204420.w6531
18. Keng MK, Thallner EA, Elson P, Ajon C, Sekeres J, Wenzell CM, Seastone DJ, Gallagher EM, Weber CM, Earl MA, Mukherjee S, Pohlman B, Cober E, Foster VB, Yuhas J, Kalaycio ME, Bolwell BJ, Sekeres MA. Reducing Time to Antibiotic Administration for Febrile

Neutropenia in the Emergency Department. *Journal of Oncology Practice* [Internet]. Noviembre de 2015;11(6):450-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jop.2014.002733>

19. Miedema KG, Tissing WJ, Abbink FC, Ball LM, Michiels EM, van Vliet MJ, de Vries WY, Kamps WA, Norbruis OF, Fiocco M, de Groot-Kruseman HA, van de Wetering MD, de Bont ES. Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients – A national multicentre study. *European Journal of Cancer* [Internet]. Enero de 2016 53:16-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.10.065>
20. Kebudi R, Kizilocak H. Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment. *Current Pediatric Reviews* [Internet]. 7 de noviembre de 2018 14(3):204-9. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1573396314666180508121625>
21. Quezada G, Sunderland T, Chan KW, Rolston K, Mullen CA. Medical and non-medical barriers to outpatient treatment of fever and neutropenia in children with cancer. *Pediatric Blood & Cancer* [Internet]. 2007; 48(3):273-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.20774>