



Universidad Autónoma de Sinaloa
Instituto Mexicano del Seguro Social
Delegación Sinaloa
Hospital General Regional No. 1



**IMPLEMENTACIÓN DEL PROYECTO "HORA DORADA" Y SU ASOCIACIÓN
CON EL DESENLACE CLÍNICO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON
LEUCEMIA AGUDA, FIEBRE Y NEUTROPENIA ATENDIDO EN EL HOSPITAL
GENERAL REGIONAL NO 1 DE CULIACÁN, SINALOA.**

Proyecto de

Tesis

Que presenta:

Elizalde Lugo Yesenia Alexhel

Como requisito para obtener el grado académico en:

Pediatría Médica

Director de tesis:

Dra. Mirna Guadalupe Ríos Osuna

Número de registro: R-2023-2503-019

Culiacán Rosales, Sinaloa

Febrero de 2024



Dirección General de Bibliotecas
Ciudad Universitaria
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57
dgbuas@uas.edu.mx

UAS-Dirección General de Bibliotecas

Repositorio Institucional Buelna

Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial
Compartir Igual, 4.0 Internacional



AGRADECIMIENTOS

Agradezco principalmente a mi familia, por ser mi principal fortaleza en la vida, quienes no me han dejado de la mano jamás y siempre me han apoyado en todos y cada uno de mis propósitos de vida, en especial a mis padres Leobardo y María Alejandra, a mis hermanas Alejandra y Abril, gracias por siempre estar para mí en cada momento, por motivarme y amarme como lo han hecho siempre.

Agradezco a mis compañeros residentes, a mis maestros, por hacerme crecer tanto personal como profesionalmente y a cada uno de los pacientes que me inspiraron y motivaron a seguir aprendiendo.

INDICE GENERAL

	Página
I. RESUMEN ESTRUCTURADO	1
II. MARCO TEÓRICO.....	4
A. Introducción.....	4
B. Fiebre y neutropenia.....	5
C. La hora dorada en el tratamiento de la neutropenia febril.....	7
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
IV. JUSTIFICACIÓN	10
V. OBJETIVOS	11
A. Objetivo general.....	11
B. Objetivos específicos.....	11
VI. HIPÓTESIS	12
A. Hipótesis de trabajo.....	12
B. Hipótesis Nula.....	12
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	13
A. Características y lugar de estudio.....	13
1. Diseño del estudio.....	13
2. Tipo de estudio.....	13
3. Lugar y sitio de estudio.....	13
4. Población de estudio.....	13
B. Criterios de selección.....	13
1. Criterios de inclusión.....	13
2. Criterios de exclusión.....	14
3. Criterios de eliminación.....	14
C. Definición y operacionalización de las variables.....	15
D. Muestra.....	18
1. Técnica de la muestra.....	18
2. Determinación del tamaño de la muestra.....	18
E. Descripción general del estudio.....	19
F. Análisis estadístico.....	20
G. Aspectos éticos.....	22
H. Recursos, financiamiento y factibilidad.....	25
1. Recursos Humanos.....	25
2. Recursos físicos y materiales.....	25
3. Recursos financieros.....	25
VIII. RESULTADOS.....	27

IX.	DISCUSION.....	33
X.	CONCLUSIONES.....	36
XI.	BIBLIOGRAFIA.....	37
XII.	ANEXOS.....	40

LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS

	Página
Tabla I. características generales de los pacientes con fiebre y neutropenia.....	27
Gráfico I. Tipo de padecimiento hamatooncológico.....	28
Tabla II. Fase de quimioterapia.....	28
Tabla III. Severidad de la neutropenia.....	28
Tabla III. Foco infeccioso documentado.....	29
Gráfico II. Aislamiento microbiológico.....	30
Gráfico III. Antibiótico empleado.....	31
Tabla V. Tiempo de administración de antibiótico.....	31
Tabla VI. Asociación de variables clínicas con desenlace en una serie de pacientes con diagnóstico de leucemia, con fiebre y neutropenia.....	32

ABREVIATURAS

HGR1: Hospital General Regional No.1

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

LMA: Leucemia mieloide aguda

NEU: Neutrófilos

FYN: Fiebre y neutropenia

UTIP: Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

IAAS: Infección asociada a la atención de la salud

RESUMEN

IMPLEMENTACIÓN DEL PROYECTO "HORA DORADA" Y SU ASOCIACIÓN CON EL DESENLACE CLÍNICO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON LEUCEMIA AGUDA, FIEBRE Y NEUTROPENIA ATENDIDO EN EL HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO 1 DE CULIACÁN, SINALOA.

RESUMEN

ANTECEDENTES. La fiebre y neutropenia representa la principal complicación en los pacientes pediátricos con enfermedad oncológica que se encuentran en quimioterapia, representa una emergencia con una mortalidad estimada de hasta el 15%; numerosos estudios han determinado que la administración temprana (antes de los 60 minutos) de la antibioticoterapia disminuye significativamente la mortalidad, los días de estancia hospitalaria y el desenlace clínico, a este periodo se le conoce como hora dorada, sin embargo pese a los beneficios observados más del 50% de los pacientes no recibe de forma oportuna la antibioticoterapia, además en nuestro país no se encuentra con estadísticas certeras respecto a la hora dorada por lo cual su efecto sobre el desenlace clínico es del todo desconocido.

OBJETIVO. Establecer asociación entre la implementación de la hora dorada y el desenlace clínico en pacientes pediátricos oncológicos con leucemia aguda, fiebre y neutropenia en pacientes atendidos en el Hospital General Regional No 1 de Culiacán, Sinaloa.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se trata de un estudio observacional analítico retrospectivo a realizarse en pacientes pediátricos oncológicos que hayan sido hospitalizados por fiebre y neutropenia en el servicio de pediatría del Hospital general Regional del IMSS no 1 de Culiacán, Sinaloa. Se evaluará la implementación de la hora dorada (administración antibiótica dentro de los primeros 60 minutos) y se correlacionaran con el desenlace clínico, para la estadística se empleará chi cuadrada, riesgo relativo, t Student y ANOVA con un nivel de confianza del 95% y margen de error del 5%.

FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS. Para la realización del presente estudio no se empleará recursos ajenos del HGR no 1 del IMSS en Culiacán, Sinaloa. además, para la realización del estudio se cumplirán las normas internacionales de ética en investigaciones clínicas.

PALABRAS CLAVE. Leucemia, hora dorada, fiebre y neutropenia

ABSTRACT

IMPLEMENTATION OF THE “GOLDEN HOUR” PROJECT AND ITS ASSOCIATION WITH THE CLINICAL OUTCOME OF THE PEDIATRIC PATIENT WITH ACUTE LEUKEMIA, FEVER AND NEUTROPENIA CARED FOR AT THE REGIONAL GENERAL HOSPITAL NO 1 OF CULIACAN, SINALOA.

SUMMARY

BACKGROUND. Fever and neutropenia represent the main complication in pediatric patients with oncological disease who are undergoing chemotherapy; it represents an emergency with an estimated mortality of up to 15%; Numerous studies have determined that early administration (before 60 minutes) of antibiotic therapy significantly reduces mortality, days of hospital stay and clinical outcome. This period is known as the golden hour, however, despite the benefits observed More than 50% of patients do not receive antibiotic therapy in a timely manner, and in our country there are no accurate statistics regarding the golden hour, so its effect on the clinical outcome is completely unknown.

AIM. Establish an association between the implementation of the golden hour and the clinical outcome in pediatric oncological patients with acute leukemia, fever and neutropenia in patients treated at the Regional General Hospital No 1 of Culiacán, Sinaloa.

MATERIAL AND METHODS. This is a retrospective analytical observational study to be carried out in pediatric oncological patients who have been hospitalized for fever and neutropenia in the pediatric service of the IMSS Regional General Hospital No 1 of Culiacán, Sinaloa. The implementation of the golden hour (antibiotic administration within the first 60 minutes) will be evaluated and correlated with the clinical outcome. For statistics, chi square, relative risk, Student t and ANOVA will be used with a confidence level of 95% and 5% margin of error.

FEASIBILITY AND ETHICAL ASPECTS. To carry out this study, no external resources from HGR No 1 of the IMSS in Culiacán, Sinaloa will be used. In addition, international standards of ethics in clinical research will be complied with to carry out the study.

KEYWORDS. Leukemia, golden hour, fever and neutropenia

MARCO TEÓRICO

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad entre niñas, niños y adolescentes en todo el mundo; según estimaciones de la organización Mundial de la Salud (OMS) cada año se diagnostican 400,000 casos de cáncer infantil y adolescentes con edad de 0-19 años.¹ Tan solo en México el cáncer infantil es la primera causa de muerte por enfermedad en niños de 5-14 años y la sexta causa en niños menores de 5 años, comparado con las neoplasias en adultos, el cáncer de la infancia y adolescencia representa una proporción baja de todos los cánceres (5%) sin embargo, esta enfermedad representa una de las principales causas con mayor número de años de vida potencialmente perdidos.²

En los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia de cáncer infantil, los estudios orientados a la determinación de los principales tipos de cáncer en el niño reportan que se detectan más de 5,000 casos nuevos al año, cada 4 horas en promedio se reporta un fallecimiento por cáncer infantil, al año se registran más de 2 mil muertes por esta causa a nivel nacional. Los tipos de cáncer más frecuentes son leucemia, tumores cerebrales, linfoma y tumores sólidos como el neuroblastoma y el tumor de Wilms; de estos la leucemia y en particular la linfoblástica aguda es el cáncer más común en niños y adolescentes en México.³

Recientemente los estudios han reportado mayores tasas de supervivencia en los pacientes pediátricos con enfermedades oncológicas, este progreso en la disminución de la mortalidad es atribuida por un diagnóstico oportuno, aumento en la inversión en infraestructura de atención médica y el uso de esquemas de tratamiento cada vez más efectivos. Las causas de muerte actual en estos pacientes no se deben al proceso oncológico en sí, sino a complicaciones derivadas de la cronicidad de la enfermedad, los tratamientos citotóxicos y las comorbilidades.⁴

Los niños con cáncer que reciben tratamiento con fármacos antineoplásicos/citotóxicos experimentan neutropenia como una consecuencia directa del mismo. Aproximadamente un tercio de estos niños desarrollan fiebre durante el período neutropénico, o tres episodios de neutropenia febril por año. La fiebre en el contexto de neutropenia secundaria a mielosupresión por medicamentos quimioterapéuticos es una complicación que puede

amenazar la vida y requiere de atención inmediata. Su importancia radica en que este grupo de pacientes tiene un riesgo muy elevado para desarrollar enfermedades bacterianas invasoras, tanto así que el riesgo de morbilidad y mortalidad se correlaciona directamente con la intensidad y duración de la neutropenia, la fiebre puede ser el único indicador de enfermedad bacteriana grave.⁵

Fiebre y Neutropenia

La fiebre y neutropenia es la complicación más común en el tratamiento del cáncer infantil, en particular en los pacientes pediátricos la inmunosupresión relacionada con el cáncer y su tratamiento la neutropenia confiere un mayor riesgo de infección. La neutropenia febril es la causa más común de presentación en el servicio de urgencias e ingreso hospitalario, esta condición puede amenazar la vida y requiere atención inmediata, particularmente en los pacientes cuya presentación es posterior al inicio de tratamientos quimioterápicos, la neutropenia aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades bacterianas y en estos casos la fiebre suele ser el único indicador de infección grave.⁶

El mecanismo fisiopatológico de la neutropenia en los pacientes oncológicos es debido al efecto citotóxico del tratamiento sobre el polimorfonuclear neutrófilo, célula que se encuentra involucrada en la inmunidad innata, representada en la fagocitosis y destrucción en la fase inicial de la infección; existen varios mecanismos implicados en la aparición de neutropenia: efectos mecánicos de las tumoraciones sobre la médula ósea, replicación no controlada que produce una ocupación del lugar de las células hematopoyéticas, alteraciones químicas sobre el ADN por acción de la terapia antitumoral alterando así la replicación de las células involucradas en la inmunidad, entre otros mecanismos, este conjunto de mecanismos inducidos por la patología oncológica y el efecto del tratamiento serán mecanismos favorecedores de la entrada y establecimiento de microorganismos en el hospedero.⁷

A pesar de que la definición varía según los autores, tradicionalmente neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos circulantes $< 1.500/\mu\text{L}$, y se diagnostica mediante el hemograma con diferencial.

Neutrófilos absolutos = (leucocitos) x (% de segmentados + formas inmaduras)

Valor normal: 1500 – 8000/ μ L

Según la intensidad, la neutropenia se puede clasificar en leve (1.000-1.500 neutrófilos absolutos/ μ L), moderada (500-1.000 neutrófilos absolutos/ μ L), grave (< 500 neutrófilos absolutos/ μ L), y profunda (< 100 neutrófilos absolutos/ μ L). La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) define fiebre en pacientes neutropénicos como una medición única de temperatura oral por encima de 38 °C por más de una hora. Una vez que se establece que el paciente no requiere de intervención inmediata alguna y se documenta la presencia de fiebre, se debe determinar el recuento de neutrófilos absoluto.⁸

Cada esquema de quimioterapia tiene su propio nadir; sin embargo, en términos generales, el período de mayor riesgo para el desarrollo de neutropenia es 7-10 días luego de la última dosis de quimioterapia, y la recuperación suele ser 5 días después del mismo. A pesar de esto, es importante recalcar que el tipo de quimioterápico, así como el régimen de quimioterapia utilizado, conllevan diferentes riesgos de mielotoxicidad entre ellos y, por lo tanto, también así varía el riesgo de desarrollar neutropenia. Por ejemplo, los ciclos de quimioterapia para tumores sólidos suelen causar períodos más cortos de neutropenia en comparación con los ciclos para malignidades hematológicas. Se ha observado que, de los pacientes con tumores sólidos, sólo 10-50% desarrollan fiebre y neutropenia en al menos un ciclo de quimioterapia, mientras que más de 80% de los pacientes con malignidades hematológicas desarrollan fiebre y neutropenia en al menos un ciclo de quimioterapia.⁸

Las infecciones en estos pacientes tienen un comportamiento variado y es casi imposible predecir el sitio de infección según el tipo de enfermedad oncológica o agente quimioterápico empleado, además es común la presentación heterogénea de los síntomas por lo que identificar el foco infeccioso representa todo un reto. La literatura refiere que solo en el 20-30% de los casos se puede identificar el sitio de infección de los cuales 30% corresponde a infecciones gastrointestinales, pulmonares o piel y 20-25% presentan sepsis.

En consecuencia, la búsqueda la búsqueda de la etiología de la infección es poco frecuente por lo tanto la aplicación del tratamiento es importante y generalmente empírica.⁷⁻⁹

La neutropenia febril en el paciente pediátrico oncológico representa una urgencia médica con una alta tasa de mortalidad, con cifras que ascienden hasta 15% en distintos estudios con una media de 5%; actualmente su manejo constituye un verdadero reto debido a la infección de microorganismos multirresistentes y la coexistencia de factores que contribuyen a situaciones de riesgo para complicaciones graves. El manejo apropiado da énfasis en la identificación pronta de los pacientes, estratificación del riesgo y antibioticoterapia en los primeros 60 minutos, aunque no todos los niños presentan el mismo riesgo de mortalidad, se deben distinguir entre los pacientes con alto y bajo riesgo, aquellos con bajo riesgo se puede considerar manejo ambulatorio inicial o después de 72 horas (toma de laboratorios, entre otros) mientras que en los pacientes de alto riesgo se recomienda hospitalizar y manejar con antibiótico parenteral.¹⁰

- La monoterapia es el manejo recomendado como primera elección: el esquema recomendado por guías internacionales es monoterapia como beta lactámico con actividad anti-pseudomonas como piperacilina/tazobactam, ticarcilina/ ácido clavulánico, cefepime o ceftazidima.
- Se recomienda agregar glucopéptido como vancomicina en caso de: sospecha de infección por catéter, S aureus resistente, infección osteoarticular, septicemia por gran positivos e infección en los últimos tres meses por S pneumonie resistente a cefalosporinas de tercera generación.¹¹

La hora dorada en el tratamiento de la neutropenia febril.

El tratamiento de los pacientes debe comenzar en la primera hora (60 minutos) de haberse documentado la fiebre, ya que las infecciones suelen ser rápidamente progresivas con un alto riesgo de desarrollar sepsis, inestabilidad hemodinámica y disfunción multiorgánica; esta bien establecido que el tratamiento oportuno disminuye la mortalidad hasta el 1%, por otro lado, el retraso en la administración de antimicrobianos se ha correlacionado con peor pronóstico. La hora dorada hace referencia a 60 minutos después de la identificación de la

neutropenia febril, lo que representa el tiempo ideal para administrar la primera dosis de antibiótico.¹¹

González et al¹² en estudio realizado en más de 100 pacientes con enfermedad oncológica y neutropenia febril realizado con el objetivo de evaluar el tiempo de administración de antibióticos y la implementación de la hora dorada y establecer asociación con los resultados y resolución del cuadro encontró que solo el 50% de los pacientes recibieron tratamiento dentro de los primeros 60 minutos, posterior a la implementación del programa de hora dorada dicha cifra aumento al 88%, lo cual logro una reducción de la incidencia de sepsis de un 30% a un 5%.

Otro estudio realizado por Ornelas et al¹³; con fines similares al artículo mencionado anteriormente encontró que la implementación del programa de hora dorada disminuye significativamente el tiempo de identificación de la fiebre y neutropenia, con una media de tiempo desde el ingreso al servicio de urgencias hasta la administración de la primera dosis de antibiótico de 30.23 minutos, el iniciar el tratamiento dentro de la primera hora se asocia con una menor incidencia de sepsis, menor riesgo de mortalidad y menor días de hospitalización en pacientes pediátricos.

Desde las primeras guías publicadas en 1996 se enfatiza la iniciación de los antimicrobianos durante los primeros 60 min desde que el paciente ingresó al servicio de emergencias, medida estándar que la mayoría de centros utilizan como meta; no obstante a pesar de los esfuerzos constantes se ha visto un alargamiento progresivo del tiempo hasta la administración del antibiótico, tanto que estudios reportan que en más del 50% de los pacientes la administración se lleva a cabo después de los 60 minutos. A pesar de los beneficios que se han observado con la hora dorada¹⁴⁻¹⁹ en nuestro país se desconoce con exactitud el impacto de este programa sobre los resultados de nuestros pacientes, la finalidad de este estudio es establecer asociación entre el cumplimiento de la hora dorada y el desenlace clínico del paciente pediátrico oncológico con fiebre y neutropenia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fiebre y neutropenia representa la principal complicación en los pacientes pediátricos con enfermedad oncológica que se encuentran en quimioterapia, representa una emergencia con una mortalidad estimada de hasta el 15%; numerosos estudios han determinado que la administración temprana (antes de los 60 minutos) de la antibioticoterapia disminuye significativamente la mortalidad, los días de estancia hospitalaria y el desenlace clínico, a este periodo se le conoce como hora dorada, sin embargo pese a los beneficios observados más del 50% de los pacientes no recibe de forma oportuna la antibioticoterapia, además en nuestro país no se encuentra con estadísticas certeras respecto a la hora dorada por lo cual su efecto sobre el desenlace clínico es del todo desconocido.

El tratamiento de los pacientes debe comenzar en la primera hora de haberse documentado la fiebre, ya que las infecciones suelen ser rápidamente progresivas con un alto riesgo de desarrollar sepsis, inestabilidad hemodinámica y disfunción multiorgánica; está bien establecido que el tratamiento oportuno disminuye la mortalidad hasta el 1%, por otro lado, el retraso en la administración de antimicrobianos se ha correlacionado con peor pronóstico, es por eso que la medición del impacto de la implementación de la hora dorada debe ser medida e individualiza a cada población específica donde se brinde atención a los pacientes con esta condición.

Todos los pacientes con enfermedad oncológica que requieren tratamiento quimioterápico son vulnerables de presentar inmunodepresión e infecciones oportunistas las cuales se manifiesta con fiebre y neutropenia, de demostrarse que la implementación de la hora dorada se relaciona con el desenlace clínico se puede generar evidencia que permita la disminución de la morbimortalidad de estos pacientes, además podría modificar de forma significativa la práctica profesional de los médicos encargados de brindar atención a estos pacientes.

Ante esta evidencia y curiosidad científica surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe asociación entre la implementación de la hora dorada y el desenlace clínico de los pacientes pediátricos con leucemia aguda, neutropenia y fiebre atendidos en el Hospital General regional No 1 de Culiacán, Sinaloa?

JUSTIFICACIÓN

En México se estima que anualmente se diagnostican entre 5,000 y 6,000 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años, en la última década hay un promedio estimado anual de 2,150 muertes por cáncer infantil, esto de acuerdo con datos recabados del sistema Estadístico epidemiológico de defunciones.

El Hospital General Regional No.1 es un hospital de segundo nivel y centro de referencia para pacientes con padecimientos hemato-oncológicos, donde se realiza su abordaje diagnóstico y terapéutico; durante su manejo cursan con efectos secundarios relacionados al tratamiento como la inmunosupresión, siendo la principal complicación episodios de fiebre y neutropenia, que conlleva un elevado riesgo de infección viral y bacteriana invasiva y la probabilidad de requerir largos periodos de estancia hospitalaria, requerir pase a terapia intensiva e incluso de fallecer.

En mayo de 2019 en coordinación con la colaborativa México en Alianza con Saint Jude, establece el proceso denominado hora dorada, cuya meta es aumentar la frecuencia de pacientes hematoncológicos con neutropenia febril que reciben la primera dosis de antimicrobiano antes de los 60 minutos de su identificación, sin embargo, no se ha evaluado el desenlace clínico de estos pacientes en el hospital general Regional no.1 IMSS Culiacán, posterior a la estandarización del proceso, por lo cual su impacto sobre el desenlace clínico aun no es del todo conocido.

De demostrarse que la hora dorada impacta de forma positiva los resultados en los pacientes oncológicos pediátricos con neutropenia febril se podría impactar de forma positiva el tratamiento de estos casos, ante esta posibilidad la realización de este estudio se considera relevante tanto para los investigadores como para la institución.

OBJETIVOS

Objetivo General

Establecer asociación entre la implementación de la hora dorada y el desenlace clínico en pacientes pediátricos oncológicos con leucemia aguda, fiebre y neutropenia en pacientes atendidos en el Hospital General Regional No 1 de Culiacán, Sinaloa.

Objetivos Específicos

- Describir las características generales del paciente pediátrico con leucemia, que acude con neutropenia y fiebre del Hospital General Regional No 1 de Culiacán, Sinaloa.
- Identificar el grado de severidad de neutropenia en los pacientes pediátricos con leucemia que acuden al hospital General Regional No 1 de Culiacán, Sinaloa.
- Establecer la media de tiempo para la administración de la primera dosis de antibioticoterapia en pacientes con fiebre y neutropenia
- Determinar la frecuencia de administración temprana (menor de 60 minutos) en pacientes pediátricos oncológicos con fiebre y neutropenia
- Conocer en desenlace clínico de los pacientes hospitalizados para el manejo de fiebre y neutropenia.
- Establecer asociaciones entre las características generales, severidad de la neutropenia, la administración temprana de antibiótico y el desenlace clínico en pacientes hemtooncológicos pediátricos con fiebre y neutropenia.

HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo

Existe asociación entre la implementación de la hora dorada y el desenlace clínico en pacientes pediátricos oncológicos con leucemia aguda, fiebre y neutropenia asociada al uso de quimioterapia.

Hipótesis Nula

No existe asociación entre la implementación de la hora dorada y el desenlace clínico en pacientes pediátricos oncológicos con leucemia aguda, fiebre y neutropenia asociada al uso de quimioterapia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Se trata de un estudio observacional analítico retrospectivo

Tipo de estudio: transversal, descriptivo, observacional y retrospectivo.

Lugar y sitio del estudio: El estudio se llevará a cabo por el departamento de pediatría del Hospital General Regional No 1 del IMSS en la ciudad de Culiacán, Sinaloa, México.

Población de estudio: el estudio se llevará a cabo en pacientes pediátricos hematoncológicos, los cuales hayan presentado fiebre y neutropenia en el servicio de hematoncológica pediátrica del Hospital General Regional No 1 del Instituto Mexicano del seguro Social en la ciudad de Culiacán, Sinaloa, México durante el periodo enero 2021- enero 2023.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Se considerarán elegibles a todos los pacientes que cumplan con los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes con enfermedad leucemia que presenten fiebre y neutropenia y que hayan sido hospitalizados por el servicio de pediatría del HGR No 1 del IMSS, en la ciudad de Culiacán, Sinaloa durante el periodo de estudio.
- Pacientes en edades de 0-17 años
- Pacientes de cualquier característica sociodemográfica
- Pacientes con cualquier grado de neutropenia
- Paciente con cualquier esquema o fase del tratamiento quimioterápico
- Pacientes con identificación o no del proceso infeccioso
- Pacientes que tengan registro de la resolución del cuadro de fiebre y neutropenia
- Pacientes con cualquier esquema antibiótico empleado.

Criterios de exclusión

- Pacientes en fase de remisión los cuales tengan más de 12 meses de la última quimioterapia
- Pacientes cuyos resultados hematológicos reportaron cifras normales de neutrófilos
- Pacientes que recibieron tratamiento antibiótico hasta 72 horas previas al evento de fiebre y neutropenia o que se encuentren en tratamiento antibiótico al momento del ingreso a urgencias

Criterios de eliminación

- Pacientes con expedientes incompletos o información imposible de recabar
- Pacientes con pérdida de seguimiento
- Pacientes con traslado de unidad
- Pacientes cuyos padres se negaron a la administración de la antibioticoterapia
- Pacientes que presentaron reacción anafiláctica a cualquier esquema antibiótico o que se realizó la suspensión del mismo después de la primera administración

Operacionalización de las Variables

La operacionalización de las variables se realizará de acuerdo con la siguiente tabla:

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad de Medida
Edad	Periodo de tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo hasta la fecha actual.	Tiempo comprendido entre el nacimiento del paciente hasta la fecha en que se concluye el estudio.	Cuantitativa continua.	meses
Género	Conjunto de características biológicas que definen a la especie humana como hombres y mujeres.	Genero identificado al evaluar características externas que dividen a los pacientes en hombre o mujer.	cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino
Padecimiento hematológico	Entidad nosológica de tipo neoplásico que afecta al paciente produciendo un exceso de células malignas con invasión a tejidos.	Tipo de neoplasia que afecta al paciente establecido como diagnóstico de base confinada en el expediente clínico.	Cualitativa Nominal	Neoplasias hematológicas
Fiebre	Temperatura mayor a lo normal. Temperatura $>38.2^{\circ}\text{C}$ o temperatura de 38°C por más de una hora o en dos determinaciones con intervalo menor de 12 horas.	Temperatura corporal con medición axilar $\geq 38.2^{\circ}\text{C}$ o temperatura de 38°C por más de una hora o en dos determinaciones con intervalo menor de 12 horas.	Intervalo	Grados Celsius
Neutropenia	Numero de neutrófilos absolutos en sangre periférica	Conteo absoluto de neutrófilos al ingreso de ≤ 500 ceulas/mm ³ en	Cuantitativa discontinua	Células/mm ³

	<p>≤500 células/mm³ o bien <1,000 células/mm³ y que de manera anticipada se espera un descenso ≤500 neutrófilos/mm³ en los siete días siguientes.</p>	<p>sangre periférica o bien ≤1,000 células/mm³ y que de manera anticipada se esperará un descenso a ≤500 neutrófilos/mm³ en las siguientes 48 horas.</p>		
<p>Infección clínicamente documentada</p>	<p>Ubicación de un proceso infeccioso en el paciente identificado.</p>	<p>Ubicación de un proceso infeccioso en el paciente identificado con base a los hallazgos obtenidos por anamnesis y exploración física, apoyando en los estudios de laboratorio y gabinete documentada al ingreso o durante su estancia.</p>	<p>Cualitativa nominal.</p>	<p>-Infecciones respiratorias. -Colitis neutropénicas. -Infección de piel y tejidos blandos. -Otros.</p>
<p>Infección microbiológicamente documentada</p>	<p>Infección en la cual se identifica por medio de cultivos el agente etiológico.</p>	<p>Infección en la cual se tiene la identificación microbiológica del agente etiológico en cultivos o mediante reacción en cadena de la polimerasa o procalcitonina documentada al ingreso o durante su estancia.</p>	<p>Cualitativa nominal.</p>	<p>-Positividad para algún microorganismo patógeno en muestras biológicas.</p>
<p>Tiempo de la última quimioterapia e inicio de la fiebre y neutropenia</p>	<p>Tiempo transcurrido entre la administración de la última quimioterapia al momento de confirmación de</p>	<p>Tiempo transcurrido entre el inicio del último ciclo de quimioterapia y el diagnóstico de neutropenia febril expresado en días.</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>Días</p>

	fiebre y neutropenia.			
Tiempo de indicación de antibiótico.	Tiempo en minutos desde el aviso de enfermería a médico en turno a la indicación de antibiótico.	Tiempo transcurrido desde el aviso del personal de enfermería a médico en turno y la hora de indicación del antibiótico.	Cuantitativa continua	Minutos
Tiempo de indicación de antibiótico hasta la administración.	Tiempo en minutos desde la indicación hasta la administración del antibiótico.	Tiempo que transcurre desde la hora registrada de indicación de antibiótico hasta su administración.	Cuantitativa continua	Minutos
Tratamiento antibiótico empleado.	Tratamiento antimicrobiano empleado en el manejo de la neutropenia febril.	Tratamiento antimicrobiano utilizado para manejo de fiebre y neutropenia indicado por el médico que proporciona la atención inicial o subsecuente.	Cualitativa nominal.	-Cefatazidima -Meropenem -Vancomicina -cefepime -Otro
Acceso vascular	Dispositivo que permite la comunicación directa con la circulación sanguínea.	Dispositivo que permite la comunicación directa con la circulación sanguínea (periférica, central, permanente).	Cualitativa nominal.	-Vía periférica. -Catéter venoso central temporal. -Catéter puerto.
Días de estancia intrahospitalaria.	Número de días que permanece hospitalizado en la unidad hospitalaria.	Número de días que permanece hospitalizado en la unidad hospitalaria, para la atención de la neutropenia febril.	Cualitativa discontinua.	-Días.
Desenlace clínico	Resolución del evento de fiebre y neutropenia que	Resolución del proceso patológico que propició la	Cualitativa nominal.	-Curación. -Defunción.

	propició la atención médica.	atención médica ya sea por curación o por defunción.		
--	------------------------------	--	--	--

Tamaño de la muestra

Técnica de muestra. No probabilístico por conveniencia y casos consecutivos.

Tamaño de la muestra. Se utilizará la fórmula para el cálculo del tamaño de muestra mínimo necesario basado en una proporción esperada de 30% de los pacientes con leucemia que presentan fiebre y neutropenia y que son atendidos en los servicios de urgencias de diferentes unidades según Castro et al7; utilizando un nivel de confianza del 95% y margen de error del 5%. Para la estimación del tamaño de la muestra se empleará la siguiente formula:

Cálculo del tamaño muestral:

$$N = Z_{\alpha}^2 \frac{p(1-p)}{\delta^2}$$

N: tamaño muestral;
 Z_{α} : nivel de confianza;
 p: proporción poblacional;
 δ : precisión de la estimación.

Desarrollo de la fórmula:

$$n = (1.96)^2 \times 0.30 (1-0.30)/(0.05)^2$$

$$n = 3.8416 \times 0.30 (0.70)/(0.025)$$

$$n = 3.8416 \times 8.4$$

$$n = 32.26 \text{ pacientes}$$

$$n = 33 \text{ participantes}$$

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se solicitará autorización al comité de ética local del Hospital General Regional No 1 del IMSS, en la ciudad de Culiacán, Sinaloa; para llevar a cabo un estudio observacional analítico retrospectivo en pacientes con patología oncológica que acuden con fiebre y neutropenia al servicio de urgencias y son hospitalizados bajo el servicio de pediatría para el manejo de antibioticoterapia, una vez recibida la autorización la investigación se desarrollará de la siguiente forma:

- Se realizará un listado del sistema de información institucional con todos los pacientes pediátricos en edades de 0-17 años que presentaron diagnóstico de fiebre y neutropenia y como base una enfermedad oncológica.
- Una vez identificada la lista de posibles participantes del estudio se solicitarán los expedientes clínicos al departamento de archivo de nuestra unidad y se incluirán a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.
 - Debido a las características del diseño no se solicitará el consentimiento informado, los investigadores para realizar el presente estudio esperan contar con la carta de anuencia del consentimiento informado por el comité de investigación local.
- Se procederá a realizar revisión del expediente clínico para la obtención de variables de estudio (sociodemográficas y clínicas), se tomará principal interés en el tiempo transcurrido desde el inicio a urgencias y la administración de la primera dosis de antibioticoterapia así mismo se realizará revisión para determinar el desenlace clínico del paciente.
- Una vez concluida la recolección de los datos estos serán capturados en base de datos de Microsoft Excel y posteriormente codificados en programa estadístico de IBM Stata V14.
- Una vez completadas las variables de estudio se procederá a realizar el análisis estadístico; la división de los grupos durante el análisis se realizará de la siguiente forma

- Grupo A: pacientes con inicio temprano de la antibioticoterapia (menos de 60 minutos)
 - Grupo B: paciente con inicio tardío de la antibioticoterapia
 - Así mismo se realizará subdivisión de los grupos según sexo, tipo de patología oncológica, severidad de la neutropenia, entre otros.
- Se redactarán resultados en forma de tesis
 - Se someterá a revista indexada los resultados obtenidos para la posible divulgación científica de los hallazgos.

Análisis Estadísticos

Para el plan de análisis se realizará base de datos en programa de procesamiento de datos Excel de Microsoft Office en su versión 2019, una vez capturada la base de datos se realizará análisis estadístico en el programa estadístico de IBM stata en su versión MP14.

Para la comprobación de la normalidad de distribución de las variables se utilizará la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov, los datos descriptivos serán expresado en mediana de tendencia central tales como media mediana o moda en forma de proporciones o frecuencias y medidas de dispersión (desviación estándar) según el tipo de variables, las variables nominales serán expresadas en medias de frecuencia y proporciones mediante tablas de frecuencia.

Para la prueba de hipótesis dividirá la muestra en 2 grupos: pacientes con inicio temprano de la antibioticoterapia o recibieron antibiótico dentro de la hora dorada y los pacientes que recibieron antibiótico después de la hora, para la prueba de hipótesis se subdivide la muestra en 2 grupos según el desenlace clínico la asociación se establecerá utilizando chi cuadrada con riesgo relativo, la comparación de las variables cuantitativas se realizará con t Student o U de Mann Whitney según distribución, para las variables categóricas de 2 grupos se empleará Chi cuadrada con riesgo relativo y para las variables categóricas de más de 2 grupos

se empleará ANOVA o K. Wallis según la distribución de la variable. Todas las pruebas serán realizadas con un nivel de confianza del 95% y margen de error del 5%. Los resultados serán expresados en forma de tabla de frecuencias y de forma gráfica mediante la elaboración de gráficos de caja, de pastel o de barras según las variables.

ASPECTOS ÉTICOS

A. Este estudio considera los aspectos éticos en la declaración de Helsinki, en su última modificación por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Apegándose a lo señalado en: los principios generales; los riesgos, costos y beneficios; los requisitos científicos y protocolos de investigación; los comités de investigación; la privacidad y confidencialidad; así como en el consentimiento informado. (20)

B. Este estudio considera también los principios éticos básicos señalados en el Informe Belmont (1979) que sustentan toda la investigación con sujetos humanos: respeto por las personas, beneficencia y justicia. (21)

C. Así mismo este estudio considera los aspectos señalados en la Ley General de Salud (7 de febrero de 1984, última reforma DOF 12-07-2018) en su Título quinto, Investigación para la salud, Capítulo único: desarrollo de acciones que comprende a la investigación para la salud (artículo 96); bases conforme a las cuales se debe desarrollar la investigación en seres humanos (artículo 100); y sanciones correspondientes que se hará acreedor quien realice investigación en seres humanos contraviniendo lo dispuesto en dicha Ley (artículo 101). (22)

D. En este estudio se considera además el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (6 de enero de 1987, última reforma DOF 02-04-2014). (23)

Título segundo. De los aspectos éticos de investigación en seres humanos:

Capítulo I (Disposiciones comunes).

Del respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar de los seres humanos sujetos de estudio (Artículo 13); de las bases conforme a las cuales deberá desarrollarse la investigación realizada en seres humanos (artículo 14); y de la protección de la privacidad del individuo en las investigaciones en seres humanos (artículo 16). (24)

- Investigación con riesgo mínimo: estudios prospectivos que obtienen datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios entre los que se consideran: pesa al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ML. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este reglamento, entre otros.

En cuanto a lo relacionado al consentimiento informado, el presente estudio considera lo descrito en los artículos 20, 21, 22 y 24.

Título sexto. De la Ejecución de la Investigación en las Instituciones de atención a la salud.

Capítulo único

La conducción de la investigación estará a cargo de un investigador principal (artículo 113), que desarrollará la investigación de conformidad con un protocolo (artículo 115), estando encargado de la dirección técnica del estudio y con las atribuciones señaladas (artículo 116), siendo el quién seleccione a los investigadores asociados (artículo 117), así como al personal técnico y de apoyo (artículo 118), teniendo la responsabilidad, al término de la ejecución de la investigación, de presentar al comité de investigación de la institución de atención a la salud un Informe técnico (artículo 119), pudiendo publicar informes parciales y finales del estudio (artículo 120).

La conducción de la investigación estará a cargo de un investigador principal (artículo 113), que desarrollará la investigación de conformidad con un protocolo (artículo 115), estando encargado de la dirección técnica.

El presente protocolo se envía a revisión al comité local de investigación para su dictaminación y no requiere carta de autorización del director, ya que se realizará en la misma unidad de adscripción del investigador responsable. La información de los derechohabientes contenida será manejada con confidencialidad y resguardada en las oficinas de la Coordinación de Educación de la Unidad hasta por 5 años con la finalidad de cumplir en las potenciales supervisiones de COFEPRIS y CONBIOETICA.

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

Recursos Humanos

Para el desarrollo de este protocolo se contará con los siguientes recursos humanos

- Investigador principal: Dra. Mirna Guadalupe Ríos Osuna, especialista en hematooncología pediátrica, adscrita al departamento de hematología pediátrica del Hospital General Regional No 1, en la ciudad de Culiacán Sinaloa, quien cuenta con amplia experiencia en patologías hematooncológicas pediátricas, quien además desempeñará funciones de asesoría metodológica, teórica y práctica, así como análisis estadístico.
- Tesista: Dra. Yesenia Alexhel Elizalde Lugo, actualmente cursando el tercer año de especialidad en pediatría en el Hospital General Regional No. 1 en Culiacán Sinaloa, quien será responsable de la elaboración del protocolo, recolecta de información, seguimiento de los pacientes y redacción de la tesis final.

8.2- Recursos Físicos y Materiales

Dentro de los recursos físicos se cuenta con un área de hospitalización en el servicio de pediatría y hematología pediátrica, así mismo se cuenta con la disposición y apoyo del jefe de servicio de pediatría y hematooncología pediátrica, así mismo se cuentan con recursos físicos propios para la elaboración de esta investigación (computadora, papelería, impresora, entre otros).

8.3 Recursos Financieros

Para el desarrollo de nuestro protocolo no se requerirán recursos económicos ajenos al Hospital General Regional No 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Culiacán, Sinaloa. Asimismo, se contará con recursos propios de los investigadores basados en el siguiente presupuesto:

Concepto	Cantidad	Costo
Compra de artículos de divulgación científicas necesarios	1	\$ 1500

Papelería necesaria (hojas, bolígrafos)	1	\$1500.
Costos de impresión	1	\$ 1000
Transporte para recolección de información	1	\$ 3000
Otros gastos de investigación no previstos	1	\$3000
Total		\$10,000.00

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2021 y el 31 de enero de 2023, se llevó a cabo la evaluación de un total de 98 pacientes que cumplían con los criterios de selección establecidos en nuestro protocolo de estudio. La distribución por género mostró una similitud, con 53 pacientes identificados como masculinos (54 %). La mediana de edad registrada fue de 5 años, tal como se detalla en la tabla I. Dentro de nuestro estudio, el grupo etario más representativo fue el de 5 a 9 años, con un total de 32 pacientes (33 %). Además, se observó que 25 pacientes estaban provistos de un dispositivo vascular permanente, específicamente un catéter puerto, lo que representa el 26 % del total.

Tabla I. Características generales de los 98 pacientes con fiebre y neutropenia

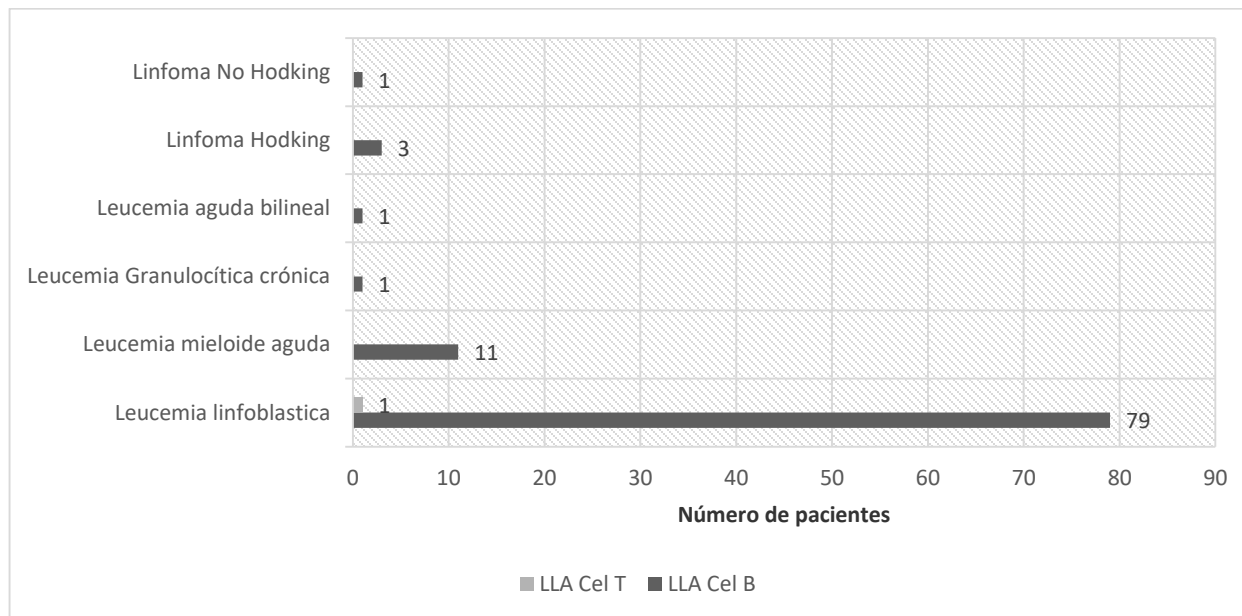
Variable	n	%
Sexo		
Mujer	45	46 %
Hombre	53	54 %
Edad		
< 1 año	0	0%
1 a 4 años	20	20.2 %
5 a 9 años	32	33%
10 a 14 años	24	24.4 %
15 a 17 años	22	22.4 %
Eventos de FyN		
1	38	39 %
2	20	20 %
3	17	17 %
4	7	7 %
Más de 5	16	16 %
Acceso venoso		
Periférico	54	55 %
Catéter central	19	19 %
Catéter puerto	25	26 %

Fuente: Base de datos n=Número; %=Porcentaje FyN=Fiebre y neutropenia

Se identificaron un total de 248 episodios de fiebre y neutropenia, siendo más común que estos ocurrieran en un solo evento (39 %), como se indica en la Tabla I. Destaca que un paciente experimentó hasta 10 episodios durante el período de estudio.

Entre los trastornos hematológicos documentados, la leucemia linfoblástica aguda de células B fue el más predominante, afectando a 79 pacientes (78.2%), tal como se detalla con mayor precisión en el Gráfico I.

Gráfico I: Tipo de padecimiento hematooncológico



Fuente: Base de datos LLA Cel T=Leucemia linfobástica de células B; LLA cel B=Leucemia linfoblástica aguda de células B.

En total se registraron 248 eventos de fiebre y neutropenia, se registraron con más frecuencia en fase de inducción (61.3%), seguida de la fase consolidación (34.7%) como se observa en la Tabla II, con una media de 13 días y una moda de 27. Se documentó recaída en 4 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

Tabla II. Fase de quimioterapia

Fase	n	%
Inducción	152	61
Consolidación	86	35
Mantenimiento	10	4

n=Número; %=Porcentaje

En cuanto al recuento de neutrófilos absolutos, se documentó la presencia de neutropenia profunda en 73 pacientes (29.4%), neutropenia moderada con mayor frecuencia en 109 pacientes (43.9%).

Tabla III. Severidad de la neutropenia

	n	%
Leve (1000 a 1500)	66	26 %
Moderada (500 a 1000)	109	44 %
Severa (< 500)	73	30 %

n=Número; %=Porcentaje

De los 248 eventos de fiebre y neutropenia, en 85 casos (34.2%) no se identificó foco infeccioso, sin embargo, se identificó un foco infeccioso en 124 casos, de los cuales destacan las de origen respiratorio, donde se identificaron 5 casos con infección por SARS COV 2, 21 casos (8.4%) de neumonía adquirida en la comunidad, y 5 casos de neumonía intrahospitalaria (1.61%). En 25 casos (10%) se identificaron más de un foco infeccioso, 10 casos de colitis neutropénica (4%), celulitis en 8 casos, de las cuales 1 caso fue orbitaria, también se identificaron 7 casos de abscesos cutáneos, la mayoría fueron perianales con 6 casos, así mismo, se identificaron 4 casos de infección asociada al uso de catéter como se observa en la tabla IV más a detalle.

Tabla IV. Foco infeccioso documentado

Patología	n	%
Rinofaringitis	20	8
Covid 19	4	1.6
Otitis media aguda	5	2
Faringoamigdalitis aguda	10	4
Neumonía adquirida en la comunidad	21	8
Neumonía intrahospitalaria	5	2
Neumonía asociada a cuidados de la salud	2	1
Gastroenteritis	13	5
Colitis neutropénica	10	4
Apendicitis	1	0.5
Celulitis	8	3
Endocarditis	1	0.5
IVU	5	2
Pielonefritis	1	0.5
Absceso cutáneo	7	3
Dengue	1	0.5
Otomastoiditis	1	0.5
Fiebre sin foco	85	34
Sepsis sin germen aislado	3	1.5

Choque séptico	15	6
Infección del torrente sanguíneo asociada a uso de catéter	4	1.6
Múltiple	25	10

Fuente: Base de datos n=Número; %=Porcentaje; IVU=Infección de vías urinarias

Se identificaron infecciones microbiológicamente documentadas en 79 casos (31.8%), principalmente a través de hemocultivos. Se observó una predominancia de bacilos Gram negativos, siendo *Klebsiella oxytoca* la especie más común, detectada en 14 casos (11 %). Además, se registraron 20 aislamientos de hongos, incluyendo 7 eventos de *Candida parapsilosis*, 8 de *Candida albicans*, 2 de *Candida glabrata* y 3 casos de *Candida krusei*. Se informó la presencia de coronavirus humano del síndrome respiratorio agudo tipo 2 (SARS-CoV-2) en 4 casos a partir de exudados nasofaríngeos y orofaríngeos, como se detalla en el gráfico 2 con mayor precisión.

Gráfico II. Aislamiento microbiológico

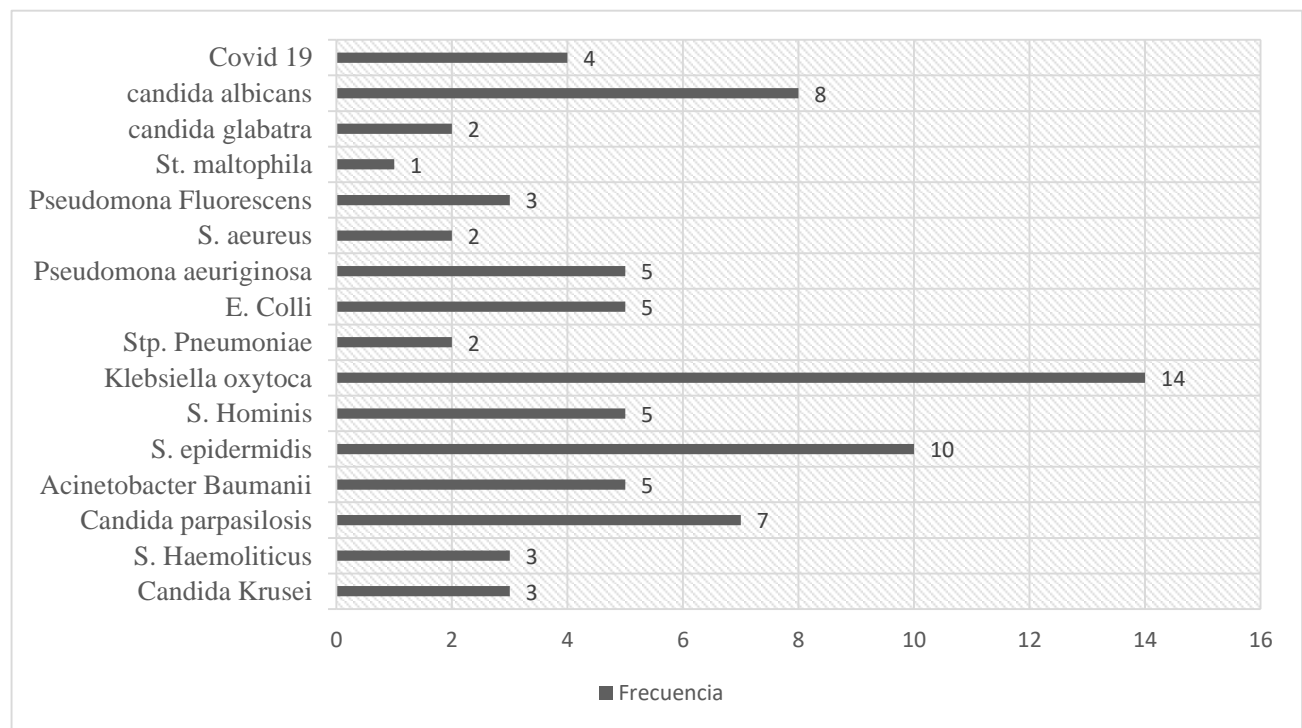


Ilustración 1 Aislamiento microbiológico St= Stenotrophomona; S=Staphilococcus; Stp=Streptococcus

El antibiótico más empleado fue cefepime en monoterapia administrado en 58 casos (23.3%), seguido de ceftazidima 37 casos (14.9%), meropenem-vancomicina se administró en 26 eventos (10.4%), mostrado en el gráfico II. En cuanto al acceso venoso se identificó con mayor frecuencia, catéter periférico en 54 casos (55.1%), 25 pacientes ya contaban con catéter permanente (25.5%) y se identificó el uso de catéter

central en 19 pacientes (19.3%).

Gráfico III. Antibiótico empleado

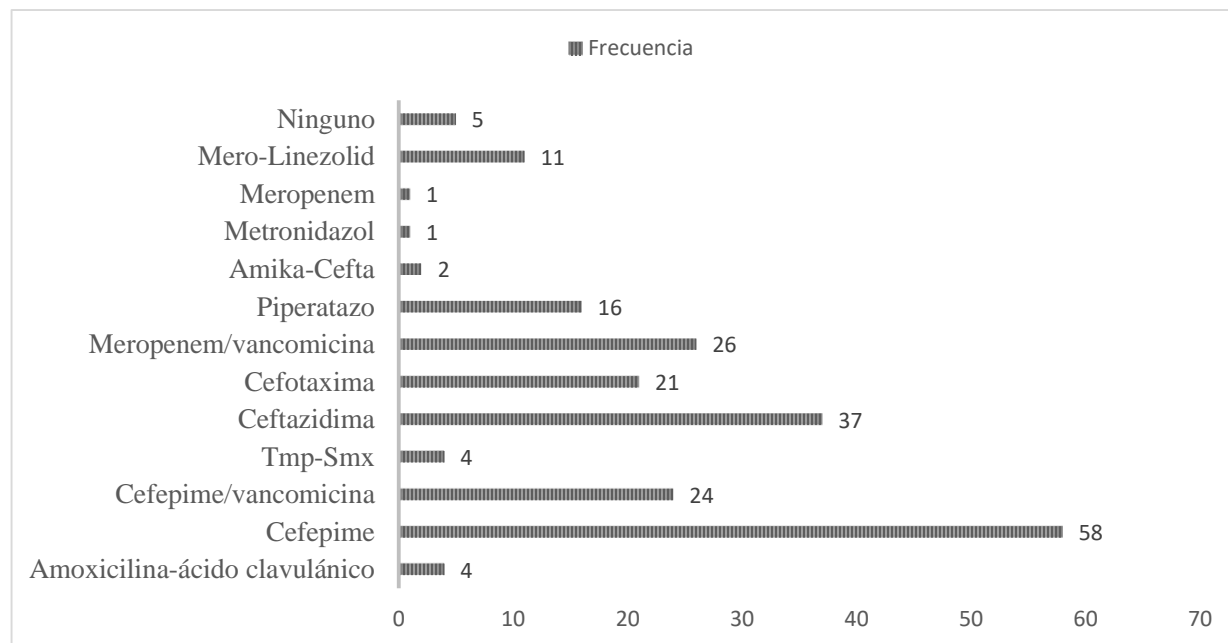


Ilustración 2 Antibiótico empleado Mero=Meropenem; Amika=Amikacina; Cefta=Ceftazidima; Tmp-smx=Trimetoprim-Sulfametoxazol

En cuanto al tiempo de administración de antibiótico se identificó que en 181 casos (73%) se administró en menos de una hora, más de una hora en 63 casos (25.4%), con una media de aplicación de 34.03 minutos y una moda de 10 minutos.

Tabla V. Tiempo de administración de antibiótico

	n	%
Menos de una hora	181	73
Más de una hora	63	25
No se administró	4	2

n=Número; %=Porcentaje

El desenlace clínico de los pacientes fue curación en 233 casos (94 %), y se presentaron 15 defunciones (6%). En la Tabla VI se observa la asociación de variables con el desenlace clínico, para realizar la comparación entre el tiempo de administración del antibiótico y el desenlace clínico, antes y después de 60 minutos, se realizó una comparación y se obtuvo un valor de $p = 0.002$, por lo que se asume que existe relación estadísticamente significativa. De igual manera se comparó el estado de choque, el desarrollo de colitis neutropénica, infecciones asociadas a la atención de la salud e ingreso a unidad de cuidados

intensivos con el desenlace clínico mostrando p significativas < menor de 0.05, lo que significa que las asociaciones de variables con el desenlace clínico tienen significancia estadística.

Tabla VI. Asociación de variables clínicas con desenlace en una serie de pacientes con diagnóstico de leucemia, con fiebre y neutropenia

Variable		Desenlace		p
		Curación N (%)	Defunción N (%)	
Tiempo de administración de antibiótico	>de una hora	53 (21 %)	10 (4%)	0.002
	= o < de una hora	176 (71 %)	5(2 %)	
Choque	No	212 (85 %)	2 (1%)	0.002
	Si	21 (9 %)	13 (5%)	
Colitis neutropénica	Si	6 (3%)	4 (2 %)	0.004
	No	227 (92%)	11 (5 %)	
IAAS	Si	21(8 %)	8(4 %)	0.004
	No	212(86 %)	7(3%)	
Ingreso a UTIP	Si	7 (3 %)	14 (6 %)	0.001
	No	226(91 %)	1(0.8%)	

P= chi cuadrado; IAS= Infección asociada a la atención de salud; >= mayor de; < = menor de; N= número; %= porcentaje; UTIP=Unidad de terapia intensiva pediátrica

DISCUSIÓN

Los resultados presentados revelan una visión detallada de la incidencia, características clínicas y desenlaces asociados con fiebre y neutropenia en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia. La muestra estudiada, compuesta por 98 pacientes, refleja una distribución equitativa por género, con una mediana de edad de 5 años y un predominio en el grupo de 5 a 9 años. Además, se destaca la presencia de dispositivos vasculares permanentes, principalmente catéteres puertos, en un cuarto de los pacientes. La frecuencia de episodios de fiebre y neutropenia, con un total de 248 eventos, subraya su relevancia en el curso clínico de estos pacientes. Es notable que la mayoría de estos episodios ocurrieron durante la fase de inducción de la quimioterapia, evidenciando la vulnerabilidad de los pacientes en este período.

La leucemia linfoblástica aguda de células B emergió como la patología hematológica predominante, afectando a la gran mayoría de los pacientes estudiados. Este hallazgo resalta la importancia de considerar esta condición como un factor de riesgo significativo para el desarrollo de fiebre y neutropenia.

El análisis de los focos infecciosos identificados revela una amplia variedad de manifestaciones clínicas, con una proporción significativa de casos sin un foco específico identificado. Sin embargo, las infecciones respiratorias, incluida la COVID-19, y las infecciones asociadas a dispositivos médicos, como los catéteres, son destacables en su incidencia.

En términos de manejo terapéutico, se observa un uso predominante de cefalosporinas de tercera generación como cefepime y ceftazidima, así como una rápida administración de antibióticos en la mayoría de los casos, lo que sugiere un enfoque agresivo hacia el tratamiento de estas complicaciones.

Los desenlaces clínicos muestran una tasa de curación del 94%, lo que refleja la eficacia del tratamiento implementado. Sin embargo, la tasa de mortalidad del 6% subraya la gravedad potencial de esta complicación en pacientes pediátricos con leucemia.

Las asociaciones encontradas entre variables clínicas y desenlaces subrayan la importancia de considerar factores como el tiempo de administración de antibióticos, la presencia de choque, colitis neutropénica, infecciones asociadas a la atención de la salud y la necesidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos al evaluar el pronóstico y el manejo de estos pacientes.

Es importante resaltar la relación que existe entre la administración temprana de antibiótico y su desenlace clínico, en el cual se incluyeron 98 pacientes que cumplieron los criterios de evaluación, correspondientes al tamaño de muestra para identificar el desenlace clínico de los pacientes con fiebre y

neutropenia asociada a quimioterapia con la administración temprana de antibiótico “Hora Dorada”. Se obtuvieron 248 casos de fiebre y neutropenia, en cuanto a la administración temprana de antibiótico se documentó que se administró en 73% en menos de una hora, lo cual es menor comparado con estudios como el de González et al¹² estudio realizado en más de 100 pacientes con enfermedad oncológica y neutropenia febril realizado con el objetivo de evaluar el tiempo de administración de antibióticos y la implementación de la hora dorada y establecer asociación con los resultados y resolución del cuadro encontró que posterior a la implementación de la hora dorada, 88% de los pacientes recibieron tratamiento dentro de los primeros 60 minutos.

La media de administración de antibiótico fue de 34.03 minutos lo cual fue similar, comparado con el estudio realizado por Ornelas et al 13; el cual encontró que la implementación del programa de hora dorada disminuye significativamente el tiempo de identificación de la fiebre y neutropenia, con una media de tiempo de administración de la primera dosis de antibiótico de 30.23 minutos. Este estudio concluye que el iniciar el tratamiento dentro de la primera hora se asocia con una menor incidencia de sepsis, menor riesgo de mortalidad y menor días de hospitalización en pacientes pediátricos, lo cual concuerda con nuestro estudio donde se logra demostrar que existe una asociación entre la administración temprana de antibiótico y el desenlace clínico de los pacientes, se obtuvo un valor de $p = 0.002$, por lo que se asume que existe relación estadísticamente significativa. De igual manera se comparó el estado de choque, el desarrollo de colitis neutropénica, infecciones asociadas a la atención de la salud e ingreso a unidad de cuidados intensivos con el desenlace clínico mostrando p significativas $<$ menor de 0.05, lo que significa que las asociaciones de variables con el desenlace clínico tienen significancia estadística.

Fortalezas

- Una de las principales fortalezas que presenta este estudio es que es el primero en determinar la asociación entre la administración temprana de antibiótico y el desenlace clínico posterior a la implementación del proyecto hora dorada en nuestra unidad hospitalaria.
- Es el primer estudio en nuestra unidad hospitalaria que describe los patógenos más frecuentes asociados a fiebre y neutropenia en pacientes con patología hematooncológica.
- Proporciona evidencia de que la realización de la hora dorada tiene un efecto positivo en la supervivencia, estancia hospitalaria y complicaciones asociadas.
- También consideramos que este proyecto de investigación proporciona evidencia de que la fiebre y neutropenia es una de las complicaciones más frecuentes, que se considera una urgencia médica, por tal motivo debe considerarse para la creación de algoritmos clínicos para considerar el uso de antibiótico de forma temprana aun sin contar con el resultado de la biometría hemática.

- La población de este estudio se considera representativa ya que nuestra unidad hospitalaria es centro de referencia para pacientes hematoológicos.

Limitaciones

Al ser el primer estudio de investigación en nuestra área, cuenta con las siguientes limitaciones que son consideradas áreas de oportunidad para futuras investigaciones por lo cual proponemos se utilicen como estrategia para futuras investigaciones:

- Se debe mencionar que, por la naturaleza descriptiva de este estudio, no fue diseñado para describir posibles causas de que un paciente no recibiera terapia antibiótica de manera temprana, tales como:
 - Aspectos relacionados a la toma de muestras de hemocultivo y laboratorio, como son la dificultad de la toma de muestras, debido que algunos pacientes contaban con catéter permanente y en algunas ocasiones el personal de enfermería no estaba capacitado para el manejo de dichos catéteres, otra limitación es el tiempo de procesamiento de la muestra y el tiempo de los resultados por parte de laboratorio clínico.
 - El turno de atención, ya que en turnos como jornada acumulada o turno nocturno haya un mayor retraso en los procedimientos por disminución del personal operativo.
 - Otra limitación en cuanto a este rubro, es la carga laboral del personal médico adscrito y becario (residentes e internos de pregrado), enfermería y de laboratorio clínico.
 - El estado inicial del paciente, ya que es importante aclarar que el manejo de un paciente en estado de choque es diferente a un paciente estable, por el requerimiento de reanimación temprana con fluidoterapia, apoyo aminérgico, que pueden resultar en retrasos de la administración de antibióticos por la prioridad de la reanimación temprana.
- Se desconoce el tiempo de identificación de la fiebre por parte del familiar hasta el ingreso a la unidad hospitalaria.
- Consideramos otra limitación del estudio es la fase de quimioterapia en la que se encuentra el paciente, ya que existe un riesgo más alto de mielosupresión dependiendo la fase de quimioterapia.
- Este estudio solamente incluyó pacientes con las enfermedades hematoológicas más frecuentes, leucemias y linfomas.

Propuestas de seguimiento:

- Evaluar los efectos en la morbimortalidad y tiempo de estancia hospitalaria de la administración temprana de antibioticoterapia empírica en pacientes con fiebre y neutropenia en nuestra unidad hospitalaria.
- Evaluar el proceso de atención en urgencias de pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia para identificar puntos críticos en el retraso de atención de los pacientes.
- Elaborar algoritmos clínicos de atención para estos pacientes, con el fin de su identificación temprana y estadificación.

CONCLUSIONES

Se encontró que, en los pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia asociada a quimioterapia, presentan mayor riesgo de desarrollar sepsis e incluso de fallecer si no se administra de manera temprana antibioticoterapia de manera empírica.

En nuestro estudio la administración temprana de antibiótico mostró asociación en el desenlace clínico del paciente en la curación o defunción de los pacientes con fiebre y neutropenia en nuestra unidad hospitalaria, por lo que el proyecto “Hora Dorada” debe seguir realizándose siguiendo las recomendaciones de guías internacionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bothra M, Seth R, Kapin A, et al. Evaluation of predictors of adverse outcome in febrile neutropenic episodes in pediatric oncology patients. *Indian J Pediatr* 2016; 80(4): 297-302.
2. Rivera R. La importancia del cáncer infantil en México. *Gaceta Mex Oncol* 2022; 21(1): 1-2
3. Instituto Nacional de Salud Pública. Leucemia infantil. Síntesis sobre políticas de salud 2018; 12-16.
4. Naeem D, Alshamrani M, Aseeri M. Prescribing Empiric Antibiotics for Febrile Neutropenia: Compliance with Institutional Febrile Neutropenia Guidelines. *Pharmacy* 2018; 6(3): 83.
5. McMullan B, hail L, Cooley L. Aminoglycoside use in paediatric febrile neutropenia - Outcomes from a nationwide prospective cohort study. *PLos One* 2020; 15(9): e0238787
6. Rivera D, Valverde K, Ávila M. Neutropenia Febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de urgencias. *Infecto Pediatr* 2018; 35 (1): 62-71.
7. Castro L, Gutierrez J, Choperena A. Neutropenia Febril En Pacientes Con Neoplasias Hematológicas Y Microorganismos Asociados A La Infección. *Inv Biomed* 2017; 16(1): 23-29.
8. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update *J Clin Oncol* 352082–20942017
9. Aristizabal P, Fuller S, Rivera R, Beyda D, Ribeiro RC, Roberts W. Improving pediatric cancer disparities across the United States-Mexico border: lessons learned from a transcultural partnership between San Diego and Tijuana. *Front Public Health*. 2015;3:159.
10. Torres D, González ML, Loera A, et al.. The Centers for Disease Control and Prevention definition of mucosal barrier injury-associated bloodstream infection

- improves accurate detection of preventable bacteremia rates at a pediatric cancer center in a low- to middle-income country. *Am J Infect Control*. 2016;44(4):432-437
11. Salstrom JL, Coughlin RL, Pool K, et al. Pediatric patients who receive antibiotics for fever and neutropenia in less than 60 min have decreased intensive care needs. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(5):807-815.
 12. Gonzalez M, Aristizabal P, Loera A, Torres D, Ornelas M, et al. 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; 7(1): 659-670.
 13. Ornelas M, Nuño L, Loera A, torres D. The “Golden Hour”: a capacity-building initiative to decrease life-threatening complications related to neutropenic fever in patients with hematologic malignancies in low- and middle-income countries. *Blood Adv* 2018; 30(2): 63-66.
 14. Fletcher M, Hodgkiss H, Zhang S, et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer *Pediatr Blood Cancer* 2017; 60(8): 1299-306
 15. Pfäfflin F, Tufa TB, Getachew M, et al. Implementation of the WHO multimodal hand hygiene improvement strategy in a university hospital in Central Ethiopia. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:3.
 16. Storr J, Twyman A, Zingg W, et al. Core components for effective infection prevention and control programmes: New WHO evidence-based recommendations. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:6.
 17. Vanderway J, Vincent C, Walsh SM, et al. Implementation of a pathway for the treatment of fever and neutropenia in pediatric patients with cancer *J Pediatr Oncol Nurs* 2017; 34(5): 315-321.
 18. Haeusler G, Sung L, Amman R, Philips B. Management of fever and neutropenia in paediatric cancer patients: room for improvement?. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 28 (6): 532-538.

19. Slavin M, Bryan P, Babi F, Thursky K. Management of fever and neutropenia in children with cancer: A survey of Australian and New Zealand practice. *J Pediatr Child Health* 2018; 54(7): 761-9
20. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Wma.net. Disponible en: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
21. Morales OB. Comité de ética en investigación [Internet]. Sitio Web del Comité de ética en investigación. Disponible en: https://www.incmnsz.mx/opencms/contenido/investigacion/comiteEtica/informe_belmont.html
22. DOF - Diario Oficial de la Federación [Internet]. Gob.mx.]. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4652777&fecha=07/02/1984
23. De Diputados C, Congreso De DH, Unión LA. REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD [Internet]. Gob.mx. Disponible en: https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf
24. PRINCIPIOS ETICOS DE LA INVESTIGACION EN SERES HUMANOS Y EN ANIMALES [Internet]. Medicinabuenosaires.com. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol60-00/2/principioseticos.htm>

ANEXOS

Anexo 1. Cronograma de actividades.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

IMPLEMENTACIÓN DEL PROYECTO "HORA DORADA" Y SU ASOCIACIÓN CON EL DESCENSA CLÍNICO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON LEUCEMIA AGUDA, FIEBRE Y NEUTROPENIA ATENDIDO EN EL HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO 1 DE CULIACÁN, SINALOA.

No.	Actividad	AÑO 2023									
		Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	
1.-	Búsqueda de información	X									
2.-	Elaboración de Protocolo	X	X								
3.-	Aprobación del protocolo por parte del comité de investigación y ética			X	X						
4.-	inclusión de pacientes y revisión de expedientes					X	X	X			
5.-	Captura y Análisis de la información							X			
6.-	Interpretación de resultados								X		
7.-	Redacción de Tesis								X		

Anexo 2.- Instrumento de recolección de datos.

**IMPLEMENTACIÓN DEL PROYECTO "HORA DORADA" Y SU ASOCIACIÓN
CON EL DESCELNACE CLÍNICO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON
LEUCEMIA AGUDA, FIEBRE Y NEUTROPENIA ATENDIDO EN EL HOSPITAL
GENERAL REGIONAL NO 1 DE CULIACÁN, SINALOA**

Variable		Resultado
Codificación de expediente		
Edad		
Peso		
Talla		
Género	1.- Masculino 2.- Femenino	
Diagnóstico	Especificar	
Fiebre	0.- No 1.- Si	
Neutropenia	0.- No 1.- Si	
Infección documentada	0.- No 1.- Si	
Infección microbiológica	0.- No 1.- Si	
Microorganismo	Especificar	
Tiempo de ultima quimioterapia	Días	
Tiempo de administración de antibiótico	1.- menos de 1 hora 2.- mas de 1 hora	
Antibiótico empleado	Especificar	
Acceso Vascular	1.- central 2.- periférico 3.-Catéter puerto	
Días de estancia hospitalaria	Días	
Desenlace clínico	0.- curación	

	1.- defunción	
Otras variables de estudio o comentarios.		

Anexo 3.- Solicitud de excepción de la carta consentimiento informado.

 **GOBIERNO DE MÉXICO** 

Fecha _____ Marzo de 2023 _____

SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **Hospital General Regional No. 1, Culiacán Sinaloa** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **Implementación del proyecto "hora dorada" y su asociación con el desenlace clínico del paciente pediátrico con leucemia aguda, fiebre y neutropenia atendido en el Hospital General Regional No 1 de Culiacán, Sinaloa**, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Nombre, edad, género.
- b) Padecimiento hematológico, fiebre, neutropenia
- c) Infección clínicamente documentada, infección microbiológicamente documentada
- d) Tiempo de la última quimioterapia e inicio de la fiebre y neutropenia, Tiempo de indicación de antibiótico, Tiempo de indicación de antibiótico hasta la administración, Tratamiento antibiótico-empleado, acceso vascular, Días de estancia intrahospitalaria, desenlace clínico.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **Implementación del proyecto "hora dorada" y su asociación con el desenlace clínico del paciente pediátrico con leucemia aguda, fiebre y neutropenia atendido en el Hospital General Regional No 1 de Culiacán, Sinaloa**, cuyo propósito es producto **comprometido (Tesis)**.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente
Nombre: Dra. Mirna Guadalupe Ríos Osuna
Categoría contractual: Hematóloga pediatra
Investigador(a) Responsable: Dra. Mirna Guadalupe Ríos Osuna


Dra. Mirna Guadalupe Ríos Osuna
Hematólogo Pediatra



Anexo 4.- Carta compromiso de confidencialidad desempeñando funciones como revisor de expedientes clínicos.

**CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO
FUNCIONES COMO REVISOR DE EXPEDIENTES CLINICOS**

Yo, Yesenia Alexhel Elizalde Lugo, en mi carácter de revisor de expedientes clínicos, entiendo y asumo que, de acuerdo al Art. 16, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de la investigación para la salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio: "implementación del proyecto "Hora Dorada" y su asociación con el desenlace clínico del paciente pediátrico con leucemia aguda, fiebre y neutropenia atendido en el Hospital General Regional No.1 de Culiacán Sinaloa de enero de 2021 a enero de 2023. cuya investigadora responsable es Dra. Mirna Guadalupe Ríos Osuna. Así mismo, entiendo que este documento deriva del cumplimiento del Art. 14 de la Ley Federal de protección de Datos Personales de posesión, de los Particulares a la que está obligado todo investigador.

Por lo anterior, me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.

Yesenia Alexhel Elizalde Lugo  17 de mayo de 2023.

"el responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular, sea respetando en todo momento por el o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica".

Anexo 5.- Carta de confidencialidad para investigadores.

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES Y CO-INVESTIGADORES

Culiacán Sinaloa a 17 de mayo de 2023

Yo, Dra. Mirna Guadalupe Rios Osuna, investigador principal, hago constar, en relación al protocolo N° _____ titulado: Implementación del proyecto "Hora Dorada" y su asociación con el desenlace clínico del paciente pediátrico con leucemia aguda, fiebre y neutropenia atendido en el Hospital General Regional No 1 de Culiacán, Sinaloa de enero de 2021 a enero de 2023. Que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como investigadora, así como no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la información pública gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los particulares y el código Penal de Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos personales en Posesión de los particulares, y además disposiciones aplicables en materia.

Atentamente

Dra. Mirna Guadalupe Rios Osuna

