

Hora Dorada de neutropenia febril en cáncer pediátrico Hospital de Niños “J. M. de los Ríos”

Aurenty Lisbeth MD, PhD¹, Moya Marlinka MD², Pereira Augusto MD³, Gómez Ma. Cecilia MD⁴, Olavarrieta Ana RN⁵, Morillo Lourdes MD², Rivero Ma. Eugenia MD⁶, Herrera Miguel MD², Pachano Susana MD⁷, Mérida Manuela MD⁸, Moreno Juan MD⁸, García Juan Félix MD⁹

¹Coordinadora Comisión de Control de Infecciones, Hospital de Niños “J. M. de los Ríos”. ²Adjunto Servicio de Infectología, Hospital de Niños “J. M. de los Ríos”. ³Jefe de Servicio Oncología, Hospital de Niños “J. M. de los Ríos”. ⁴Adjunto Servicio de Oncología, Hospital de Niños “J. M. de los Ríos”. ⁵Enfermera Centinela en Control de Infecciones, Hospital de Niños “J. M. de los Ríos”. ⁶Jefe de Servicio Hematología, Hospital de Niños “J. M. de los Ríos”. ⁷Adjunto Servicio de Hematología, Hospital de Niños “J. M. de los Ríos”. ⁸Residente de Infectología, Hospital de Niños “J. M. de los Ríos”. ⁹Ex-Jefe de Servicio Infectología, Hospital de Niños “J. M. de los Ríos”.

RESUMEN

Tratamientos intensificados se asocian con neutropenia severa, identificada como factor de riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes con enfermedades neoplásicas. **Objetivo:** Evaluar la importancia del momento de inicio del tratamiento antibiótico en la evolución y pronóstico de pacientes con neutropenia febril (NF) por Cáncer ingresados al Hospital de Niños “J.M. de los Ríos” entre febrero 2020 – febrero 2022. **Métodos:** Estudio descriptivo, prospectivo, transversal, analítico, se registró formulario de recolección de datos y base de datos Google Drive para análisis estadístico por distribución de frecuencias y porcentajes. Se entregó Consentimiento y Asentimiento Informado a padres y pacientes, ambos aprobados por Comisión de Bioética, capacitándose en manejo de fiebre neutropénica. Incluyó pacientes con fiebre durante la primera hora después de recibir quimioterapia, indicándoseles antibióticos. **Resultados:** Sexo masculino 63,2 % (36/57) de los casos de NF y preescolares 43,9 % (25/57) fueron los más afectados. Leucemia Linfocítica Aguda fue el cáncer más frecuente 68,4 % (39/57) y Bacteriemia 40,4 % (23/57) la patología infecciosa

predominante. Evolucionaron satisfactoriamente en la mayoría de los casos; la Media de la estancia hospitalaria fue 14,56 días, más prolongada en pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda en fase de inducción. Gramnegativos los aislamientos predominantes 35,1 % (20/57), representados por *Pseudomonas aeruginosa*. El tiempo de cumplimiento de antibióticos fue 4 - 12 horas desde el inicio de fiebre. Mortalidad ocurrió por enfermedad de base mal controlada. **Conclusiones:** Cumplimiento de antibióticos durante la primera hora de fiebre neutropénica en pacientes pediátricos con cáncer disminuye complicaciones infecciosas, estancia hospitalaria y mortalidad.

Palabras clave: Pediatría; Neutropenia; Fiebre neutropénica; Antibióticos; Cáncer.

SUMMARY

Intensified treatments are associated with severe neutropenia, identified as a risk factor for infectious complications in patients with neoplastic diseases. **Objective:** To evaluate the importance of the moment of initiation of antibiotic treatment in the evolution and prognosis of patients with febrile neutropenia (NF) due to Cancer admitted to the Hospital de Niños J.M. de los Ríos between February 2020 - February 2022. **Methods:** Descriptive, prospective, cross-sectional, analytical study, a data collection form and Google Drive database were registered for statistical analysis by distribution of frequencies and percentages. Consent and Informed Assent were given to parents and patients, both approved by the Bioethics Commission, training in the management of neutropenic fever. It included patients with fever during the first hour after receiving chemotherapy, indicating antibiotics. **Results:** Male sex 63.2 % (36/57) of the

DOI: <https://doi.org/10.54868/BVI.2022.33.2.3>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7871-8096>

Responsable: Dra. Lisbeth Aurenty.

Tel: (+58 412-2987975), Correo electrónico: lisbethaurenty@gmail.com

Historia del artículo:

Recibido en su forma original: 23-10-2022. Aprobado con modificación: 08-12-2022. Publicado On-line: 11-02-2023.

cases of NF and preschoolers 43.9 % (25/57) were the most affected. Acute Lymphocytic Leukemia was the most frequent cancer 68.4 % (39/57) and Bacteremia 40.4 % (23/57) the predominant infectious pathology. They evolved satisfactorily in most cases; Mean hospital stay was 14.56 days, longer in patients with Acute Lymphocytic Leukemia in the induction phase. Gram-negative the predominant isolates 35.1 % (20/57), represented by *Pseudomonas aeruginosa*. Antibiotic compliance time was 4 - 12 hours from the onset of fever. Mortality occurred due to poorly controlled underlying disease. **Conclusions:** Antibiotic compliance during the first hour of neutropenic fever in pediatric patients with cancer reduces infectious complications, hospital stay and mortality.

Keywords: Pediatrics; Neutropenia; Neutropenic fever; Antibiotics; Cancer.

INTRODUCCIÓN

La inmunosupresión severa y prolongada en pacientes con enfermedades hematológicas y oncológicas tiene etiología multifactorial. Los tratamientos intensificados se han asociado con neutropenia severa y esta ha sido identificada como el factor de riesgo más importante de complicaciones infecciosas en pacientes con enfermedades neoplásicas¹⁻³.

Aunque el cáncer en los niños es poco frecuente, aún es la causa principal de muerte por enfermedad después de la infancia entre los niños en Estados Unidos. En 2018, se calcula que 15 590 niños y adolescentes de 0 a 19 años fueron diagnosticados con cáncer y que 1 780 murieron por la enfermedad en los Estados Unidos. Para ese mismo año, se estima entre las edades de 0 a 14 años, fueron identificados 10 590 con neoplasia y que 1 180 murieron por la misma. Entre los adolescentes de 15 a 19 años, cerca de 5 000 fueron determinados con cáncer y casi 600 murieron a causa de esta entidad⁴⁻⁶.

Entre los niños (de 0 a 14 años), los tipos más frecuentes de cáncer son las leucemias, seguidas por tumores del cerebro y otras lesiones del sistema nervioso central, linfomas, sarcomas de tejido blando (de los cuales la mitad son rhabdomyosarcomas), neuroblastomas y tumores de riñón⁴⁻⁶. Entre los adolescentes (de 15 a 19 años), las neoplasias más comunes son los tumores del cerebro y otros del sistema nervioso central y linfomas, seguidos de leucemias, cáncer gonadal (testicular y ovárico), tumores de células germinales, cáncer de tiroides y melanoma⁴⁻⁶.

La información del registro total de cáncer y la vigilancia epidemiológica especializada

en Venezuela es limitada y no está disponible libremente para investigadores, personal de salud y público. Los datos más recientes oficiales son de 2013-2014⁷.

Según cifras de la Sociedad Anticancerosa de Venezuela (SAV), durante el año 2016 se registraron 51 945 casos de cáncer, y 25 674 venezolanos fallecieron a causa de esta enfermedad. Este número significó un incremento de 3,3 % con respecto a la cifra de mortalidad en 2015 (24 864 casos) y de 11 % en relación con las defunciones del 2013, fecha en la que murieron 23 121 personas en el país. Esta se convierte en la segunda causa de muerte a escala nacional. Asimismo, la SAV informó que el año 2016 más de 1 100 infantes se atendieron con esta patología⁷.

La fiebre durante la neutropenia inducida por quimioterapia puede ser la única indicación de una infección subyacente grave, porque los signos y síntomas de inflamación típicamente se atenúan. Esta ocurre con frecuencia durante la neutropenia inducida por la quimioterapia en 10 % a 50 % de los pacientes con tumores sólidos y 80 % de aquellos con neoplasias hematológicas desarrollarán hipertermia durante más de un ciclo de quimioterapia asociado a neutropenia^{2,8-10}.

La mayoría de los pacientes no tendrán documentada etiología infecciosa; clínicamente cuando estas son identificadas ocurren en 20 % a 30 % de los episodios febriles; los sitios comunes de infección de base tisular incluyen el tracto gastrointestinal, pulmón y piel. La bacteriemia se presenta entre el 10 % y el 25 % de todos los pacientes, y la mayoría de los episodios ocurren en el contexto de neutropenia profunda (cuenta de glóbulos blancos menor de 100 neutrófilos/mm³)³⁻⁸.

Las infecciones son una complicación común en los pacientes inmunocomprometidos especialmente en su fase terminal y las debidas a organismos multirresistentes (MDRO, por sus siglas en inglés) son particularmente difíciles de controlar en estos. Cuando los MDRO están presentes, no es fácil distinguir la colonización de la infección⁹.

Los microorganismos multirresistentes también agregan carga psicológica a través de medidas de prevención de infecciones que incluyen aislamiento del paciente y precauciones de contacto^{2,9}.

El cáncer y sus tratamientos conducen a la supresión profunda de la función inmune innata y adquirida. En esta población, las infecciones bacterianas son comunes y pueden conllevar rápidamente a una sepsis y muerte. Además, las infecciones causadas por patógenos virales

y fúngicos deben considerarse en pacientes que tienen defectos inmunes específicos. A medida que las terapias contra el cáncer se han vuelto más agresivas, el riesgo de infección ha aumentado y muchos pacientes requieren asistencia de cuidados intensivos. A pesar de las mejoras en la supervivencia a largo plazo, las infecciones siguen siendo una complicación común de la terapia del cáncer y representan la mayoría de las muertes asociadas a la quimioterapia¹⁰⁻¹².

Categorizar a los pacientes con Neutropenia Febril (NF) como de alto riesgo o bajo riesgo de infección de acuerdo con los signos y síntomas que presentan, el cáncer subyacente, el tipo de terapia y las comorbilidades médicas se ha vuelto esencial para el algoritmo de tratamiento¹³.

El estándar de atención en niños neutropénicos febriles es que deben ser hospitalizados, especialmente si tienen un alto riesgo y deben tratarse con urgencia con antibióticos empíricos de amplio espectro por vía intravenosa, el espectro que abarca *P. aeruginosa*. El tratamiento empírico debe modificarse de acuerdo con los resultados del cultivo y la situación clínica. Otras opciones para pacientes de bajo riesgo son comenzar con un tratamiento intravenoso y continuar con una terapia oral o administrar antibióticos por vía oral desde el principio^{14,15}.

La estratificación del riesgo es un punto de partida importante recomendado para el tratamiento de pacientes con fiebre y neutropenia. Además, la detección temprana de infecciones fúngicas invasivas ha llevado a un debate sobre el uso óptimo de la terapia antifúngica empírica o preventiva. Lo que no ha cambiado es la indicación de un tratamiento antibiótico empírico inmediato y sigue siendo cierto que todos los pacientes que presentan fiebre y neutropenia deben recibir un tratamiento rápido y amplio con antibióticos para tratar los patógenos Grampositivos y Gramnegativos¹⁴.

Los pacientes con cáncer tienen una mayor tendencia a adquirir infecciones que la población general. El paciente oncológico en estado crítico se encuentra en un alto riesgo de adquirir infecciones y sus complicaciones resultantes. Hay múltiples factores que son responsables de esta situación de mayor riesgo. Además de complejos tratamientos contra el cáncer, la alteración de las barreras físicas incluyendo la mucosa y sistema tegumentario, neutropenia celular y humoral, disfunción inmune, esplenectomía, la presencia de catéteres vasculares y efectos locales tumorales contribuyen al aumento del riesgo de infección¹⁶⁻²⁰.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la importancia del momento de inicio del tratamiento antibiótico en la evolución y pronóstico de pacientes con neutropenia febril por Cáncer que ingresen al Hospital de Niños "J.M. de los Ríos" en el lapso febrero 2020 a febrero 2022.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir la epidemiología de los eventos de NF en pacientes pediátricos con cáncer.
2. Discriminar la evolución de los pacientes neutropénicos, después del cumplimiento del antibiótico a una hora posterior al primer episodio febril.
3. Determinar la duración de la estancia hospitalaria.
4. Cuantificar las tasas de bacteriemias, ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) y mortalidad.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con los principios establecidos en la última Declaración de Helsinki esta investigación se clasifica en la categoría de investigación con riesgo, basado en que se trata de un estudio prospectivo transversal, analítico, en la cual se realizó un tipo de intervención o modificación intencionada de las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el mismo y en el cumplimiento con los aspectos mencionados. Se cumplieron los cuatro principios Bioéticos: Autonomía, No maleficencia, Beneficencia y Justicia. Se entregó Consentimiento y Asentimiento Informado, ambos aprobados por la Comisión de Bioética del Hospital de Niños "JM de los Ríos", a los Padres y a los pacientes mayores de 8 años respectivamente, debido a que aunque la investigación es considerada de riesgo mínimo, la información acerca de la misma y las complicaciones inherentes del tipo de intervención ameritan ser conocidas y autorizadas por ellos. Se mantuvo la confidencialidad de los pacientes.

MÉTODOS

Estudio descriptivo, prospectivo, de corte transversal, analítico, cuya población comprendió la totalidad de pacientes pediátricos con Cáncer que ingresaron al Hospital con NF post-quimioterapia. La muestra estuvo representada por una población de pacientes pediátricos con Cáncer que presentaron eventos de NF con los siguientes criterios de inclusión:

1. Diagnóstico confirmado de Cáncer hematológico (Leucemias) y Tumores sólidos.
2. Ingreso a los Servicios de Emergencia, Infectología, Hematología, Oncología con NF.
3. Contar con el Consentimiento Informado del Representante y el Asentimiento Informado del paciente mayor de 8 años de edad.

Criterios de exclusión:

1. Edad menor de 1 mes.
2. No confirmación de Cáncer.

Se solicitó al Archivo de Historias Médicas los indicadores estadísticos del Hospital de Niños "J.M. de los Ríos" períodos febrero 2020 – febrero 2022.

Se tomó en cuenta las siguientes definiciones:

Fiebre: aumento de la temperatura axilar $\geq 38,5$ °C en una oportunidad o $\geq 38,0$ °C dos veces en menos de 12 horas. **Neutropenia:** recuento de neutrófilos $< 500 / \text{mm}^3$ o un valor absoluto de neutrófilos (VAN) $< 1\ 000 / \text{mm}^3$ que tiende a caer por debajo de $500 / \text{mm}^3$ en las siguientes 48 horas. **Neutropenia febril de bajo y alto riesgo infeccioso:** para la estratificación del riesgo de los pacientes que presentaron cáncer, se utilizaron las Pautas del Servicio de Infectología sobre el Manejo de Neutropenia febril que involucra los Factores de Riesgo para desarrollar Infección Bacteriana Invasiva en pacientes con cáncer y neutropenia febril. Adicionalmente se utilizó la escala de la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC, según las siglas en inglés) para la estratificación del riesgo de infección agregando parámetros de evaluación los cuales incluyen edad, historia clínica previa, procedencia ambulatoria o de hospitalización, signos clínicos agudos, comorbilidades y severidad de la fiebre y de la neutropenia.

La estratificación del riesgo utilizada para los pacientes con Cáncer correspondió a la siguiente:

RIESGO FACTOR ALTO:

- VAN ≤ 100 células/ mm^3 .
- Neutropenia $>$ de 10 días.
- Foco clínico evidente de infección.
- Presencia de compromiso hemodinámico.
- Enfermedad maligna no controlada o en recaída.

RIESGO FACTOR BAJO:

- VAN \geq de 500 células/ mm^3 .
- Neutropenia $<$ de 7-10 días.
- Ausencia de foco clínico evidente de infección.
- Ausencia de compromiso hemodinámico.
- Enfermedad maligna controlada o en remisión.

Se adquirió la dotación y equipamiento de la Caja Dorada a través de la Fundación Patronato, para asegurar los suministros y medicamentos necesarios para cada evento de NF y el cumplimiento del tratamiento antiinfeccioso de cada paciente que ingresó en el Protocolo de Investigación. La vigilancia del Proyecto Hora Dorada en NF estuvo a cargo de los médicos de los Servicios de Infectología, Emergencia, Oncología y Hematología. Se tomaron muestras de laboratorio al ingreso: hematología completa, química sanguínea, hemocultivos para bacterias y hongos en cada uno de los eventos de NF y se registraron los aislamientos microbiológicos. Se realizó la vigilancia de cada evento de NF durante todo el lapso de duración de hospitalización de cada paciente. Se les informó a los padres de cada paciente sobre los beneficios del cumplimiento del tratamiento adecuado de forma precoz, asimismo se entregó material informativo para su mayor comprensión y se capacitó para la notificación del primer episodio de fiebre después de la colocación de quimioterapia a los padres y pacientes en sesiones educativas controladas por grupos.

La Caja Dorada se mantuvo equipada durante todo el tiempo de 2 años y una vez que se utilizó un insumo se repuso para su operatividad durante los eventos de NF. Se distribuyeron las cajas doradas de la siguiente forma: 1 caja en Hematología, 1 en Oncología y 1 en la Emergencia. El contenido de cada caja dorada fue: Dipirona, Cefepime, Vancomicina y Amikacina, tubos para hemocultivos, tubos para muestras de laboratorio heparinizado y seco respectivamente, guantes estériles y descartables, catéteres periféricos marca Jelcos 24 G (Gauges, medida del calibre de catéter) y 22 G, obturador, set de infusión, torundas de algodón, alcohol al 70 %, Yodovidona, Clorhexidina al 2 %, equipo de protección personal (un protector respiratorio N95 y una bata), bolsas de solución fisiológica de 100 mL, bolsa de solución Ringer lactato de 500 mL, apósito transparente, adhesivo antialérgico, jeringas de 5 mL y 20 mL. El horario de funcionamiento del Proyecto Hora Dorada fue durante las 24 horas, estuvo a cargo de los médicos residentes previamente capacitados para el cumplimiento del tratamiento durante la primera hora y debiendo ser notificado al Coordinador del Proyecto sobre la aparición de cada caso para luego registrarlo. La solicitud de los medicamentos se llevó a cabo a través de un formato debidamente sellado y firmado por los adjuntos de Infectología autorizados, en el cual se especificaron los datos del paciente, la dosis y tiempo de tratamiento, identificando que fue para manejo ambulatorio.

Se capacitó al personal de enfermería y médicos de los Servicios de Emergencia, Hematología y Oncología; y se realizaron dos evaluaciones pre y post entrenamiento. Se entrenaron los padres de los pacientes de los Servicios de Hematología y Oncología sobre el manejo de la fiebre en el hogar y los beneficios de consultar precozmente. Antes de iniciar el cumplimiento del antibiótico al paciente con NF, se conversó con los familiares explicándoles el Proyecto y su necesidad para ser incluidos; se entregó Consentimiento Informado a cada uno de los representantes de los pacientes y un formulario de Asentimiento Informado, para aquellos mayores de 8 años, explicándoseles el propósito de estudio, ambos aprobados por la Comisión de Bioética del Hospital de Niños "J.M. de los Ríos".

Se rellenó un Formulario de Recolección de Datos, por los médicos responsables del Proyecto en todos los eventos de NF, estos fueron registrados en una base de datos de Google Drive para su análisis estadístico de distribución de frecuencias y porcentajes, para lo cual se utilizó Microsoft® Excel® 2019 MSO (versión 2301 compilación 16.0.16026.20002) de 32 bits. Se realizó un Flujograma de Manejo de Neutropenia Febril en pacientes con Cáncer, el cual se publicó en los Servicios de Hematología, Oncología y Emergencia, para optimizar el cumplimiento del protocolo de manejo de casos. (Anexo 1).

RESULTADOS

Del total de 430 pacientes con cáncer que asistieron al Hospital de Niños "JM de los Ríos", durante el lapso entre febrero 2020 a febrero 2022, 57 pacientes (100 %) presentaron NF post quimioterapia, de estos (41) 72 % fueron pacientes con enfermedad hematológica y (16) 28 % oncológicos.

De los 57 pacientes ingresados en el Proyecto Hora Dorada, el sexo masculino (36/57) 63,2 % representó el mayor número de casos de NF post quimioterapia y el sexo femenino (21/57) 36,8 % (Tabla 1).

Los preescolares reportaron ser el grupo etario más afectado (25/57) 43,9 %, seguidos por escolares (15/57) 26,3 %, luego adolescentes (13/57) 22,8 % y por último los lactantes (4/57) 7,0 %. La edad general media fue de 8,8 años y la desviación estándar (DE) de 5,43 con una amplitud de valores desde 0,2 hasta 18,5 años. (Tabla 1).

En nuestro estudio todos los pacientes con NF fueron hospitalizados para cumplimiento de tratamiento intravenoso desde el ingreso.

Tabla 1. Datos demográficos de pacientes con neutropenia febril y cáncer pediátrico. Hospital de Niños "J.M. de los Ríos"

Datos demográficos	n	%
Grupo etario		
Lactantes	4	7,0
Preescolares	25	43,9
Escolares	15	26,3
Adolescentes	13	22,8
Sexo		
Masculino	36	63,2
Femenino	21	36,8
Total	57	100,0

Fuente: Historias Médicas.

La media de la estancia hospitalaria fue de 14,56 días y el rango de hospitalización mínimo de uno y máximo de 40 días. Asimismo, fue variable de acuerdo con el grupo de pacientes, observando la mayor estancia hospitalaria en el grupo de pacientes hematológicos, con mínimo de un día y máximo de 40 días; más prolongada en pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda y en fase de inducción.

El tratamiento empírico fue intrahospitalario y enérgico en todos los casos. La elección del agente antimicrobiano dependió de varios factores, incluyendo características del paciente, presentación clínica, infraestructura local, acceso a los fármacos, epidemiología local y patrones de resistencia. En términos generales, la cobertura abarcó actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas (incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*). En nuestro estudio se indicó Cefepime más aminoglucósido de forma empírica. En aquellos casos en los que al ingreso se evidenció foco infeccioso pulmonar, presencia de catéter vascular central, infección de sistema nervioso central o infección de piel y partes blandas, se asoció Vancomicina para espectro contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Otra opción de primera línea fueron los carbapenémicos como Imipenem, Meropenem, y Ertapenem. Hubo evolución satisfactoria en la mayoría de los casos de NF post quimioterapia.

Los tipos de infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) más frecuentemente encontradas fueron bacteriemia 40,4 % (23/57), infección de piel y partes blandas 17,5 % (10/57) e infección respiratoria baja 15,8 % (09/57). Entre otras infecciones, se reportaron infección urinaria, infección gastrointestinal, infección asociada al catéter vascular, infección del sistema nervioso central (SNC) y endocarditis (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución por frecuencia del tipo de Infección Asociada a la Atención de la Salud

Tipo de IAAS	N	%
Bacteremia/Sepsis	23	40,4
Infección de piel y partes blandas	10	17,5
Infección respiratoria baja	9	15,8
Otros	15	26,3
Total	57	100,0

Fuente: Historias Médicas.

Abreviatura: IAAS: infecciones asociadas a la atención de la salud.

La Leucemia Linfocítica Aguda fue la patología que más se asoció con eventos de NF (39/57) 68,4 %, y se complicó mayormente con bacteriemia, patología infecciosa más frecuente en nuestro estudio.

El hemocultivo al momento del ingreso se realizó en el 100 % de los casos. De la totalidad de hemocultivos realizados, 47,4 % (27/57) no tuvo aislamiento microbiológico, 35,1 % (20/57) tuvo aislamiento de un microorganismo gramnegativo, 10,5 % (6/57) de hongos y 7,0 % (4/57) de un microorganismo grampositivo.

Los microorganismos más frecuentemente aislados durante los eventos de NF fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida parapsilosis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus coagulasa* negativo.

En nuestro estudio se reportaron la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) 68,4 %, (39/57) y el Osteosarcoma 8,8 % (5/57) como enfermedades de base más frecuentes. Entre otras enfermedades estuvieron: Linfoma Hodgkin, Neuroblastoma, Sarcoma Embrionario Hepático, Tumor de Wilms y Linfoma No Hodgkin.

Del total de 57 pacientes, hubo 12,3 % (7/57) fallecidos de los cuales 71,4 % (5/7) presentaban como diagnóstico de base Leucemia Linfocítica Aguda. La mortalidad ocurrió por enfermedad de base mal controlada.

El tiempo aproximado de cumplimiento de antibióticos fue entre 4 y 12 horas después del inicio del episodio febril en los pacientes del Proyecto Hora Dorada de la NF de los Servicios de Emergencia, Hematología y Oncología.

No se pudo comparar la evolución de los pacientes con la administración de antibióticos durante la primera hora de aparición de fiebre neutropénica ya que no existe el registro hospitalario de años anteriores.

DISCUSIÓN

Los niños con cáncer que reciben tratamiento con fármacos antineoplásicos/citotóxicos experimentan neutropenia como una consecuencia directa del mismo. Aproximadamente, un tercio de estos desarrollan fiebre durante el período neutropénico, o tres episodios de neutropenia febril por año.

La mortalidad asociada a neutropenia febril en pediatría se sitúa alrededor de 2-3 % si los pacientes reciben tratamiento antimicrobiano, mientras que se ha reportado hasta 50 % en aquellos que no recibieron antibioterapia durante las primeras 48 h de iniciado los síntomas. Datos de mortalidad en Estados Unidos de América (EUA) son muy similares a los que se informan en América Latina, siendo la mayor parte provenientes de Chile y Argentina.

Los estudios en pediátricos con NF demuestran que un tiempo más corto para los antibióticos se asocia con una disminución en los ingresos a la unidad de cuidados intensivos pediátricos y la mortalidad hospitalaria. En 2012, se implementó una intervención de mejora de la calidad en dos fases en un departamento de emergencias pediátricas para optimizar la atención de esta población de alto riesgo. El objetivo era determinar si la introducción de un conteo rápido absoluto de neutrófilos (CAN) y un proceso estandarizado previo a la llegada disminuyó el tiempo de administración de antibióticos para aquellos con patología oncológica o hematológicas febriles que se presentaron en el servicio de urgencias^{21,22}.

Esta intervención de mejora de la calidad en dos fases aumentó la proporción de pacientes que recibieron antibióticos dentro de los 60 minutos posteriores a la llegada al servicio de urgencias. Se pueden implementar procesos similares en otros departamentos de emergencias pediátricas para mejorar la puntualidad de la administración de antibióticos^{21,22}.

Tal como se realizó en nuestro Proyecto Hora Dorada, la mayoría de los pacientes con NF post-quimioterapia se recibieron por la Emergencia del Hospital de Niños "J.M. de los Ríos" donde el personal médico entrenado atendió y evaluó prontamente cada caso individualmente; realizó, registró el mismo, tomó las muestras de laboratorio y hemocultivos para posteriormente colocar el antimicrobiano de acuerdo con la presencia o no de foco infeccioso. Con el inicio del Proyecto Hora Dorada se mejoró notablemente la calidad de atención a los pacientes con cáncer tal como en proyectos similares en Latinoamérica y Estados Unidos.

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 y la fiebre puede ser el único indicador de enfermedad bacteriana grave. En nuestro estudio, la capacitación fue en dos fases; en la primera, participaron los pacientes con cáncer y familiares; y en la segunda, el personal de salud; siendo fundamental el conocimiento de la fiebre neutropénica y su manejo inmediato a todo nivel para disminuir el riesgo de adquirir infecciones severas y así disminuir la morbimortalidad en los pacientes vulnerables.

En el estudio de Emerson et al.²³, el objetivo fue disminuir el tiempo de administración de antibióticos para los pacientes que llegaron al servicio de urgencias pediátricas con NF. Se formó un equipo multidisciplinario que participó en el análisis de procesos mediante entrevistas y revisión de datos. Estos hallazgos permitieron desarrollar impulsores clave y los gráficos de Pareto para priorizar las intervenciones. Se probaron e implementaron usando ciclos rápidos de planificar-hacer-estudiar-actuar (Plan-Do-Study-Act, por sus siglas en inglés). El progreso fue monitoreado usando gráficos de control de proceso²³. Aprovecharon una plataforma segura de mensajes de texto, crearon una nueva vía de antibióticos y educaron al personal y la familia. Entre septiembre de 2016 y septiembre de 2017, el tiempo promedio de colocación de antibióticos disminuyó de 116 a 55 minutos en esta población. El análisis cuidadoso del proceso, junto con el trabajo de un equipo multidisciplinario, produjo mejoras significativas en la eficiencia de la atención para estos pacientes vulnerables²³. Tal como pudimos observar en nuestro estudio la intervención mejoró la atención oportuna y planificada de estos pacientes.

La metodología Lean identifica efectivamente las barreras, proporciona soluciones para eliminarlas y mejorar la administración de antibióticos en pacientes con NF. Estos pueden aplicarse ampliamente, incluso en instituciones más pequeñas con una utilización mínima de recursos, tal como reporta Geerlinks et al. en su estudio²⁴.

Cohen et al.²⁵, evidenciaron que la disminución del tiempo de administración de antibióticos

se asocia con mejores resultados para los pacientes; intentaron reducir dicho tiempo en los pacientes pediátricos que ingresaban al servicio de emergencias con NF, específicamente en los retrasos en acceso venoso (tiempo de efecto de los anestésicos y dificultad para obtener acceso), médicos que esperaban los resultados de laboratorio y disponibilidad de antibióticos²⁵. En el nuestro se observó disminución de la morbilidad con la implementación del Proyecto Hora Dorada durante los dos años y especialmente se logró una atención más expedita al llegar un caso de NF post-quimioterapia a la emergencia por parte del médico residente del área.

Multinacional Association for Supportive Care in Cancer (MASCC, según las siglas en inglés), desarrolló el puntaje MASCC, el cual es una manera objetiva de clasificar el riesgo de infección. Según los criterios que reúna el paciente (los cuales incluyen edad, historia clínica, procedencia ambulatoria o de hospitalización, signos clínicos agudos, comorbilidades y severidad de la fiebre y de la neutropenia) y que son evaluados como carga de la enfermedad, se asigna un puntaje para estimar el riesgo de morbimortalidad asociado a neutropenia febril. La escala de evaluación y puntaje está constituida en:

1. Ausencia de síntomas asociados a la enfermedad o síntomas leves: 5 puntos.
2. Síntomas SEVEROS asociados a la enfermedad (i.e. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2 o más): 3 puntos.
3. No hipotensión: 5 puntos.
4. No enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 4 puntos.
5. Tumor sólido o ausencia de infección micótica: 4 puntos.
6. No deshidratación (tilt negativo: disminución < 10 mmHg entre la presión arterial sistólica acostado vs de pies, aumento < 20 latidos por minuto entre acostado y de pies): 3 puntos.
7. Inicio de la fiebre FUERA del hospital (ambulatorio): 3 puntos.
8. Edad entre 16 y 60 años: 2 puntos.

Con un puntaje igual o mayor a 21 se considera que es de bajo riesgo con un valor predictivo positivo de 91 %, especificidad de 68 % y sensibilidad de 71 %. Si la suma de los puntajes de los criterios positivos es menor a 21 se considera a la persona como un paciente con neutropenia febril de alto riesgo. Este valor además, define si el paciente procede de la comunidad, cuál se debe hospitalizar y si se debe hacer uso inmediato de antibióticos por vía endovenosa²⁶⁻²⁸. En nuestro estudio se utilizó el puntaje MASCC

para categorizar el riesgo de infección de todos nuestros casos.

Delebarre et al.²⁹, han determinado diferencias en infecciones entre pacientes tratados por tumores sólidos y neoplasias hematológicas, lo que parece ser lo suficientemente importante para considerar el tipo de cáncer relacionado con el factor de riesgo de infección y la conducta variable, discriminatoria y pronóstico, ante el manejo de la NF en cada caso²⁹. En nuestro estudio los pacientes que presentaron más afectación por la NF fueron los hematológicos en comparación con los tumores, y en especial los pacientes con LLA.

La fiebre puede ser la única indicación de una infección subyacente grave, porque los signos y síntomas de inflamación típicamente se atenúan. Se evidencia con frecuencia en 10 % a 50 % de los pacientes con tumores sólidos y 80 % de aquellos con neoplasias hematológicas la desarrollarán durante más de un ciclo de quimioterapia asociado a esta condición^{2,7-9}. Dentro de los beneficios que proporcionó el Proyecto Hora Dorada a nuestro centro asistencial se encuentra la obtención de más destrezas en el estudiante de Postgrado que evalúa nuestros casos al llegar a la emergencia pediátrica utilizando el conocimiento adquirido para mejor y más rápida toma de decisiones y manejo.

La mayoría de los pacientes neutropénicos febriles no tienen etiología infecciosa documentada y clínicamente las infecciones ocurren en 20 % a 30 % de los episodios febriles; los sitios comunes de infección tisular incluyen el sistema digestivo, pulmón y piel. La bacteriemia se presenta en el 10 % al 25 % de todos los pacientes, y la mayoría de los episodios ocurren en el contexto de neutropenia profunda (cuenta de glóbulos blancos menor de 100 neutrófilos/mm³)^{2,7-9}.

La conducta estratificada por riesgo de la NF permite identificar casos de bajo y alto. Los sistemas de predicción de infección grave se han derivado a partir de las variables de admisión en las poblaciones infantiles o adultas y consecuentemente su valor en adolescentes y adultos jóvenes puede variar. No existe un modelo de predicción único, validado del riesgo internacionalmente de resultados adversos para niños y jóvenes²⁷⁻³⁰.

Cortez et al. en 2012¹⁸, demostraron que el uso de quimioterapia más intensiva ha mejorado la supervivencia de los niños con cáncer; sin embargo, esto se asocia a neutropenia intensa y mantenida, aumentando el riesgo de infecciones graves como bacteriemias; evaluaron la información sobre los microorganismos y patrones de resistencia implicados en las infecciones del

torrente circulatorio en pacientes oncológicos atendidos en el Hospital de Niños Roberto Del Río, en Santiago de Chile, describieron el patrón de resistencia antimicrobiana, encontrando relación entre la quimioterapia intensa recibida y la presencia de bacteriemia. Reportaron el aislamiento en 52 pacientes, 96 hemocultivos resultaron positivos: cocos grampositivos 59,4 %, *Staphylococcus coagulasa* negativo en el SNC fue el más frecuente; bacilos gramnegativos 34,4 %, predominando las enterobacterias, en segundo lugar. Concluyendo que dada la alta susceptibilidad de *S. aureus*, el cambio a Vancomicina debería plantearse frente al aislamiento en el SNC o evolución desfavorable¹⁸. En nuestro estudio en el 35 % de los hemocultivos tomados no hubo crecimiento bacteriano.

Simón et al.³¹, describieron la tasa de IAAS en 1,08 por 100 pacientes/día en una Unidad de Hematología/Oncología pediátrica, incluyó la fiebre de origen desconocido como IAAS. La tasa de 13,3 % de infecciones por cada 100 admisiones encontradas fue significativamente diferente de la reportada por Ford – Jones et al.³² (11,7 infecciones por cada 100 ingresos). La mayor incidencia de IAAS se explicó por la inclusión de fiebre de origen desconocido en esta entidad. Otra causa es que a pesar de haber una infección, ésta no se pudo comprobar microbiológicamente y algunos pacientes requirieron tratamiento antibiótico sin confirmación microbiológica^{31,32}.

Aurenty et al.³³, en el trabajo realizado en el Hospital de Niños “JM de los Ríos” durante 2000-2004, en pacientes hemato-oncológicos portadores de catéteres permanentes; reportaron que las infecciones ocurrieron en 12/16 de los casos con condiciones socioeconómicas menos favorables. Hubo predominio en aquellos dispositivos que no poseían reservorio, aislándose en su mayoría las bacterias gramnegativas y *Candida sp*; la fiebre fue en el 100 % de los evaluados, con bacteriemia como entidad infecciosa más frecuente^{19,33}. En nuestra actual investigación, los pacientes no poseían catéteres permanentes al inicio, por lo que no se pudo asociar la NF con infección relacionada con este mecanismo desde el momento del ingreso.

En el estudio de Sung et al.^{34,35} describieron que la prevalencia de la infección en pacientes con cáncer varía según la intensidad y el tipo de tratamiento con quimioterapia, aportando información sobre los mecanismos de la susceptibilidad y resultado de las infecciones en la leucemia mieloide aguda (LMA) pediátrica^{34,35}, y como se demostró en el trabajo del Children’s Cancer Group (CCG) 2891³⁵ en el que los

participantes fueron niños con LMA de novo, concluyendo que la proporción de todas las infecciones que se consideraron peligrosas para la vida o fatales fue mayor en el período intensivo en comparación con la inducción de tiempo estándar de quimioterapia (60,3 % vs. 37,3 %, $P < 0,0001$); las infecciones causadas por hongos, bacterias grampositivas y gramnegativas estuvieron más propensas a ser graves. Además, se dio a conocer que las estrategias profilácticas fueron más importantes con los regímenes de inducción³⁵. En nuestro estudio, a diferencia de otros similares, la LLA fue más común y frecuente en la edad pediátrica y en consecuencia estos pacientes estaban más afectados. Los microorganismos Gramnegativos representaron el mayor porcentaje de aislamientos microbiológicos.

La brecha de supervivencia entre los niños con neoplasias hematológicas en países de altos ingresos y aquellos de bajos y medianos recursos como México es asombrosa. Las causas de alta morbilidad y mortalidad en estos incluyen complicaciones e infecciones relacionadas con la fiebre neutropénica; por lo que Ornelas-Sánchez et al.³⁶⁻³⁸, presentaron una iniciativa de creación de capacidad para disminuir la morbilidad y las complicaciones potencialmente mortales relacionadas con la NF en pacientes pediátricos con neoplasias hematológicas; implementando, la indicación del uso de antibióticos de amplio espectro una hora después de acudir con fiebre en aquellos que sufrían esa entidad, consiguiendo excelentes resultados con respecto a la disminución de complicaciones infecciosas, ingresos a unidades de cuidados intensivos y mortalidad, así mismo mejoró la calidad de atención³⁶⁻³⁸. Nuestro estudio coincide con similares condiciones socioeconómicas de los casos incluidos, y pese a que se colocó tratamiento entre 4 y 12 horas de haber presentado el episodio febril y haber llegado a la emergencia, las situaciones sociales del país y nutricionales pudieron afectar los resultados obtenidos.

La asociación entre fiebre y neutropenia y el riesgo de infecciones potencialmente mortales en pacientes que reciben quimioterapia citotóxica se conoce desde hace 50 años. De hecho, las complicaciones infecciosas han sido una causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer^{20,39-41}. A diferencia de nuestro estudio en que la mortalidad ocurrida en los pacientes oncológicos se debió a la enfermedad de base no controlada y en el grupo hematológico a bacteriemia y complicaciones infecciosas bacterianas.

Las nuevas guías de manejo de tratamiento en pacientes con NF realizan recomendaciones relacionadas con la presentación inicial, el tratamiento continuo y el antimicótico empírico; los cambios más sustanciales se relacionaron con la terapia antifúngica inicial^{20,39,41}.

En nuestro estudio, se indicó Cefepime más aminoglucósido si al ingreso no se evidenciaba foco infeccioso pulmonar, presencia de catéter vascular central o infección en el sistema nervioso central, piel o partes blandas; y en los casos que hubo alguna de estas áreas afectadas se asoció adicionalmente Vancomicina u Oxazolidinonas, cuando se pensó en *Staphylococcus aureus* o *S. aureus* resistente a metilina (MRSA, por sus siglas en inglés). Otra opción de primera línea son los carbapenémicos como Imipenem, Meropenem, y Ertapenem también usados en nuestra investigación.

Desde sus inicios, el manejo de la neutropenia febril en el paciente con cáncer ha enfatizado la identificación de estos lo más pronto posible, triaje rápido y antibioterapia durante los primeros 60 minutos del ingreso. Dicha estrategia ha hecho que la mortalidad disminuya desde 30 % hasta 1 % en países desarrollados. A grandes rasgos, el manejo en el entorno de emergencias del niño con cáncer, neutropenia y fiebre se podría resumir en los siguientes pasos: a) Búsqueda de posible foco infeccioso, b) Exámenes de laboratorio, c) Estratificación de riesgo, d) Terapia antimicrobiana y adyuvante⁴⁰. Tal como se realizó en nuestro Proyecto Hora Dorada de la NF en pacientes pediátricos con cáncer.

La fiebre durante la neutropenia es de ocurrencia común en niños con cáncer; recientemente se realizaron varios estudios para promover algoritmos relacionados con el inicio, modificación y terminación de tratamiento antimicrobiano y son la base de las pautas internacionales específicas de pediatría para la terapéutica de NF en oncología⁴¹.

Aunque la hospitalización y el inicio rápido de antibióticos intravenosos de amplio espectro sigue siendo el pilar en el tratamiento de niños con NF con cáncer, investigaciones recientes han abordado un número de preguntas con el fin de optimizar el manejo de estos pacientes. Las reglas de predicción de riesgos han sido evaluadas para permitir la intensidad de la terapia individualizada y estudiar la seguridad de la interrupción temprana del antibiótico empírico prescrito. Además, se ha considerado el uso de terapia antifúngica preventiva con el objetivo de disminuir la administración de antimicóticos por tiempo prolongado^{20,39-41}.

En niños tratados por una neoplasia maligna hematológica o un tumor sólido, la NF es una complicación común y una causa principal de asistencia a la emergencia del hospital; una vez ingresado el paciente pediátrico, se ha convertido en un estándar de atención relacionado con infecciones en aquellos con NF, recibir inicio rápido de antibióticos de amplio espectro intravenoso que cubran patógenos Grampositivos y Gramnegativos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, para disminuir la mortalidad en esta población dramáticamente⁴¹. En nuestro grupo, la bacteriemia/sepsis representó la primera causa de infección en los casos con Fiebre Neutrópica, siendo esta una entidad severa que puede comprometer la vida de los enfermos pediátricos con cáncer.

Las reglas de estratificación de riesgos pueden ayudar a identificar subgrupos de niños NF para quienes la terapia antibacteriana se puede terminar temprano, ¿quién puede ser tratado en un entorno ambulatorio o quién puede recibir antibióticos orales sin aumentar la morbilidad y mortalidad?, estas deben mejorarse en los casos pediátricos para una aplicación más amplia^{40,41}. Nuestros pacientes en su mayoría fueron catalogados con alto riesgo, y por ello su manejo fue hospitalizados a fin de recibir tratamientos vía intravenosa.

En los países de bajos y medianos ingresos, la morbilidad y mortalidad relacionadas con la infección representan una fuente significativa de complicaciones y muertes prevenibles; pero la sepsis, el shock séptico y la defunción pueden reducirse rápidamente con detección y administración oportuna de antibióticos dentro de la primera hora después de que un paciente pediátrico llega al hospital^{36,37,41}. Tal como lo demostró nuestro estudio, en donde a pesar que los grupos evaluados presentaron bacteriemia/sepsis, la mortalidad de los mismos estuvo relacionada con la enfermedad de base mal controlada.

El suministro de antibióticos a pacientes con NF en menos de 60 minutos es una medida de calidad cada vez más importante para los centros de oncología, pero varios informes publicados indican que un tiempo para la administración de antibióticos es bastante difícil de lograr^{36,37,41,42}, resultado similar a nuestro estudio.

La mortalidad por sepsis es 1.6 veces mayor en pacientes pediátricos con cáncer que en otros niños, ya que aquellos con neutropenia son particularmente susceptibles a infecciones bacterianas graves y sus complicaciones. Por lo tanto, la atención estándar incluye antibióticos intravenosos (IV) y admisión hospitalaria para

todos los pacientes con NF asociados con el cáncer o la terapia contra el cáncer. Sin embargo, este esfuerzo empírico a menudo parece excesivo, ya que solo el 21 % de los niños con NF tienen bacteriemia y solo el 11 % sufre otras complicaciones graves³⁶.

En pacientes inmunocomprometidos, la fiebre puede indicar una infección potencialmente mortal. El tiempo oportuno para la administración de antibióticos en pacientes febriles en riesgo de neutropenia ha sido identificado por paneles nacionales e internacionales como un punto de referencia clave para la atención de calidad en situaciones de emergencia^{42,43}.

Mejorar la calidad del uso de antibióticos en el hospital es un objetivo principal del plan de acción mundial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para combatir la resistencia a los antimicrobianos. La clasificación de Acceso, Vigilancia y Reserva de la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS (AWaRe, por sus siglas en inglés) podría facilitar intervenciones simples de administración que son ampliamente aplicables a nivel mundial⁴⁴.

El cáncer y sus tratamientos conducen a la supresión profunda de la función inmune innata y adquirida. En esta población, las infecciones bacterianas son comunes y pueden producir rápidamente a una sepsis y muerte. Además, las infecciones causadas por patógenos virales y fúngicos deben considerarse en los casos que tienen defectos inmunes específicos. A medida que las terapias contra el cáncer se han vuelto más agresivas, el riesgo de infección ha aumentado y muchos enfermos requieren asistencia de cuidados intensivos. A pesar de las mejoras en la supervivencia a largo plazo, las infecciones siguen siendo una complicación común de la terapéutica oncológica y representan la mayoría de las muertes asociadas a la quimioterapia⁴²⁻⁴⁴.

Existen pocas referencias nacionales sobre neutropenia febril en Venezuela y más específicamente sobre la efectividad de los protocolos de manejo que mejoren la calidad de atención y la sobrevida en el grupo de pacientes con cáncer en la edad pediátrica.

González et al.⁴⁵, en México realizaron estudio de hora dorada y sus resultados demuestran que las intervenciones multimodales adaptadas localmente pueden reducir el tiempo de administración de antibióticos en entornos con recursos limitados, tal como en nuestra investigación. Así como que la tutoría y la difusión fueron componentes novedosos de la estrategia multimodal para mejorar los resultados clínicos asociados con la NF y que la corrección de la

infraestructura local, los sistemas de monitoreo continuo y el compromiso del liderazgo fueron factores clave para lograr la sostenibilidad durante el período de estudio de 5 años⁴⁵. Obtuvimos resultados similares en nuestra investigación de 2 años de duración, cumpliendo con los Principios de Helsinsky⁴⁶.

CONCLUSIONES

1. El sexo masculino representó el mayor número de casos, y los preescolares el grupo etario más afectado por la NF post quimioterapia.
2. La Leucemia Linfocítica Aguda es la patología que se complica mayormente con NF y la bacteriemia es la entidad infecciosa causante.
3. Hay evolución satisfactoria en la mayoría de los casos de NF post quimioterapia.
4. La estancia hospitalaria es más prolongada en pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda y en fase de inducción.
5. La mayor mortalidad se presentó en pacientes que tenían como diagnóstico de enfermedad de base Leucemia Linfocítica Aguda.
6. No se pudo comparar la evolución de los pacientes con la administración de antibióticos durante la primera hora de aparición de fiebre neutropénica ya que no existe el registro hospitalario.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Proyecto financiado por Fundación Patronato Hospital de Niños "J.M. de los Ríos".

CONTRIBUCIONES DE AUTOR

Los autores concibieron, diseñaron y recolectaron los datos de este manuscrito, además lo redactaron, analizaron e interpretaron. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los datos que respaldan los hallazgos de este estudio están disponibles bajo petición razonable a los autores responsables o principales.

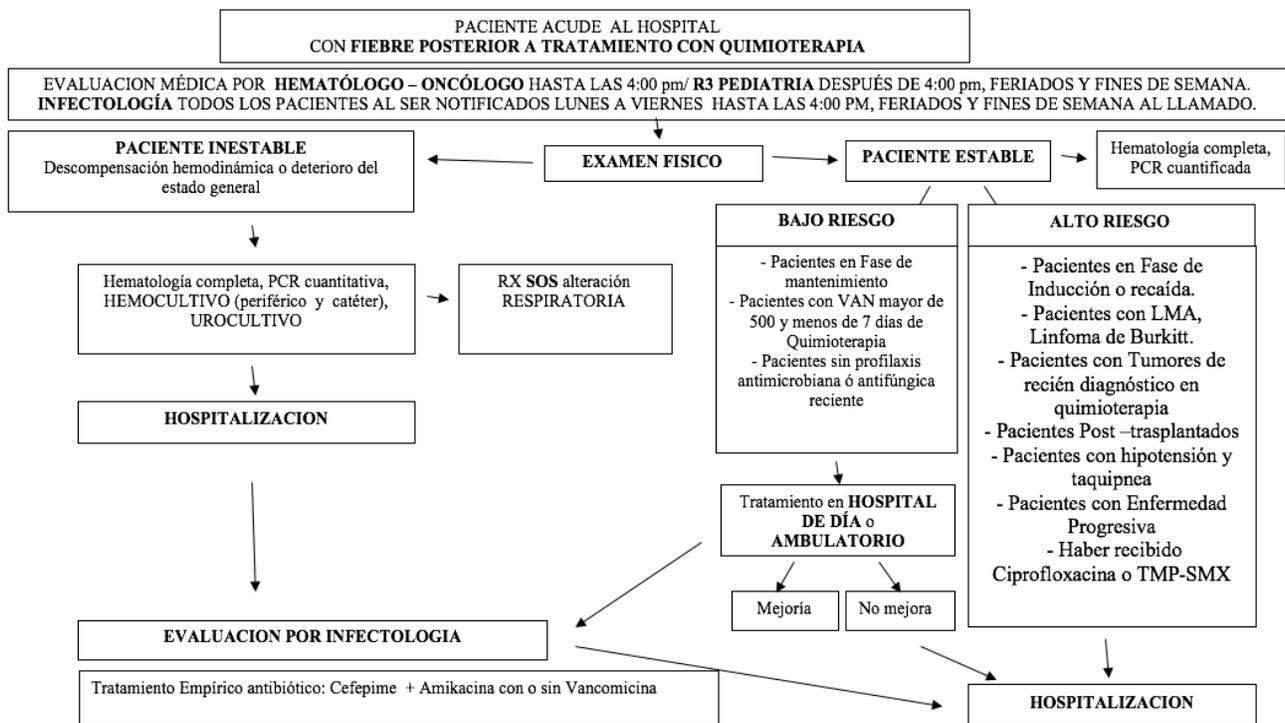
REFERENCIAS

1. Martínez García JJ, Lam Cobián ZL, León Sicarios N. Factores de riesgo para infecciones nosocomiales en niños con patología oncológica o hematológica. *Pediatr Mex.* 2009;11(2):46-50.
2. Chambers P, Jani Y, Wei L, Kipps E, Forster MD, Wong ICK. Patient factors and their impact on neutropenic events: A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2019;27(7):2413-2424. Epub 2019 Apr 16.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: International Guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-307. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6
4. Grupo de Trabajo sobre Estadísticas de Cáncer de los EE.UU. Estadísticas de cáncer en los Estados Unidos. Informe electrónico sobre incidencia y mortalidad 1999–2014. Atlanta (GA): Departamento de Salud y Servicios Humanos, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades e Instituto Nacional del Cáncer; 2017. Disponible en: <http://www.cdc.gov/uscs>
5. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018
6. Instituto Nacional del Cáncer. Datos de Inmunosupresión publicada por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, EE.UU, 29/05/2015. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
7. Castillo Rojas A, Miranda Gómez C, Villalta D, Sajó-Castelli A, Ovalles P. Sociedad Anticancerosa de Venezuela. Boletín de incidencia y mortalidad del cáncer basado en los datos del informe pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela, año 2017. Disponible en: <https://www.cancervenezuela.org/publicaciones/boletin-incidencia-mortalidad-cancer-informe-pronosticos-mortalidad-venezuela-2017/>
8. Lalami Y, Klastersky L. Impact of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and febrile neutropenia (FN) on cancer treatment outcomes: An overview about well-established and recently emerging clinical data. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;120:163-179. Epub 2017 Nov 11.
9. Seth R, Singh A. Leukemias in children. *Indian J Pediatr.* 2015;82(9):817-824. doi: 10.1007/s12098-015-1695-5. Epub 2015 Feb 15.
10. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56-93. doi: 10.1093/cid/cir073
11. Sood G, Leekha S. (2018) Controversies in Healthcare-Associated infection surveillance. In: Bearman G, Munoz-Price S, Morgan DJ, Murthy RK, editors. *Infection Prevention.* 1st ed. Springer Cham; 2018.p.267-276.
12. Kebudi R, Kizilocak H. Febrile neutropenia in children with cancer: Approach to diagnosis and treatment. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(3):204-209. doi: 10.2174/1573396314666180508121625
13. Pai S, Enoch DA, Aliyu SH. Bacteremia in children: epidemiology, clinical diagnosis and antibiotic treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(9):1073-1088. doi: 10.1586/14787210.2015.1063418 Epub 2015 Jul 4.
14. Randolph AG, McCulloh RJ. Pediatric sepsis: Important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. *Virulence.* 2014; 5(1):179-189. Published online 2013 Nov 13. doi: 10.4161/viru.27045
15. Poulidakos P, Tansarli GS, Falagas ME. Combination antibiotic treatment versus monotherapy for multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant

- resistant Acinetobacter infections: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(10):1675-1685. doi: 10.1007/s10096-014-2124-9
16. Hord JD, Lawlor J, Werner E, Billett AL, Bundy DG, Winkle C, et al. Central line associated blood stream infections in pediatric hematology/oncology patients with different types of central lines. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(9):1603-1607. doi: 10.1002/pbc.26053 Epub 2016 May 16.
 17. Irwin AD, Drew RJ, Marshall P, Nguyen K, Hoyle E, Macfarlane KA, et al. Etiology of childhood bacteremia and timely antibiotics administration in the emergency department. *Pediatrics*. 2015;135(4):635-42. doi: 10.1542/peds.2014-2061 Epub 2015 Mar 9.
 18. Cortez D, Rodríguez N, Benadof D, Zamorano A, Tordecilla J. Bacteriemia en pacientes oncológicos. Experiencia en un hospital pediátrico. *Rev Chil Infect*. 2012;29(2):164-168. doi:10.4067/S0716-10182012000200007
 19. López D, Aurenty L, Rosales T, Quines M, Guerra J, Goncalves M, et al. Infecciones asociadas a cuidados de la salud en pacientes pediátricos con cáncer. *Rev Venez Oncol*. 2015;27(3):156-164.
 20. Pizzo PA. Management of patients with fever and neutropenia through the Arc of Time: A narrative review. *Ann Intern Med*. 2019;170(6):389-397. doi: 10.7326/M18-3192
 21. Sickbert-Bennett E, DiBiase LM, Schade Willis TM, Wolak ES, Weber DJ, Rutala WA. Reducing health care-associated infections by implementing a novel all hands on deck approach for hand hygiene compliance. *Am J Infect Control*. 2016;44(5 Suppl):e13-e16. doi: 10.1016/j.ajic.2015.11.016
 22. Taicz M, Pérez MG, Reijtman V, Mastroianni A, Escarra F, García ME, et al. Epidemiología y factores de riesgo de internación prolongada en niños con leucemia y bacteriemia. Estudio de cohorte. *Rev Chil Infectol*. 2018;35(3):233-238. doi: 10.4067/s0716-10182018000300233
 23. Emerson BL, Prozora S, Jacob A, Clark K, Kotrady D, Edwards L, et al. An initiative to decrease time to antibiotics for patients with fever and neutropenia. *Am J Med Qual*. 2019;34(2):158-164. doi: 10.1177/1062860618792305
 24. Geerlinks AV, Digout C, Bernstein M, Chan A, MacPhee S, Pambrun C, et al. Improving time to antibiotics for pediatric oncology patients with fever and suspected neutropenia by applying Lean Principles. *Pediatr Emerg Care*. 2020;36(11):509-514. doi: 10.1097/PEC.0000000000001557
 25. Cohen C, King A, Lin CP, Friedman GK, Monroe K, Kutny M. Protocol for reducing time to antibiotics in pediatric patients presenting to an Emergency Department with fever and neutropenia. Efficacy and Barriers. *Pediatr Emerg Care*. 2016;32(11):739-745. doi: 10.1097/PEC.0000000000000362
 26. Phillips RS, Bhuller K, Sung L, Amman RA, Tissing WJE, Lehnbecher T, et al. Risk stratification in febrile neutropenic episodes in adolescent/young adult patients with cancer. *Eur J Cancer*. 2016;64:101-106. doi: 10.1016/j.ejca.2016.05.027
 27. Haeusler G, Slavin MA, Bryant PA, Babl FE, Mechinaud F, Thursky KA. Management of fever and neutropenia in children with cancer: A survey of Australian and New Zealand practice. *J Paediatr Child Health*. 2018;54:761-769. doi: 10.1111/jpc.13899
 28. Haeusler GM, Thursky KA, Mechinaud F, Babl FE, De Abreu Lourenco R, Slavin MA, et al. Predicting Infectious Complications in Children with Cancer: an external validation study. *Br J Cancer*. 2017;117(2):171-178. doi: 10.1038/bjc.2017.154
 29. Delebarre M, Dessein R, Lagrée M, Mazingue F, Sudour-Bonnange H, Martinot A, et al. Differential risk of severe infection in febrile neutropenia among children with blood cancer or solid. *J Infect*. 2019;79(2):95-100.
 30. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1443-1453.
 31. Simon A, Fleischhack G, Hasan C, Bode U, Engelhart S, Kramer MH. Surveillance for nosocomial and central line-related infections among pediatric hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21(9):592-596.
 32. Ford-Jones EL, Mindorff CM, Langley JM, Allen U, Návàs L, Patrick ML, Milner R, et al. Epidemiologic study of 4684 hospital-acquired infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8(10):668-675.
 33. Aurenty L, Valery F, Morillo L, Hernández E, Santos S, Miranda M, et al. Infecciones asociadas a catéteres vasculares de larga permanencia en pacientes pediátricos con cáncer. *Bol Venez Infectol*. 2006;17(1):13-23.
 34. Sung L, Gamis A, Alonzo TA, Buxton A, Britton K, Deswarte-Wallace J, et al. Infections and association with different intensity of chemotherapy in children with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2009;115(5):1100-1108. doi: 10.1002/cncr.24107
 35. Sung L, Buxton A, Gamis A, Woods WG, Alonzo TA. Life-threatening and fatal infections in children with acute myeloid leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Jan; 34(1):e30-5. doi: 10.1097/MPH.0b012e31822817a6
 36. Ornelas-Sánchez M, Nuño-Vázquez L, Loera-Reyna A, Torres-Reyes D, Rivera-Gómez R, Sánchez A, et al. 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;2(Suppl 1):63-66. doi: 10.1182/bloodadvances.2018GS112240
 37. Salstrom JL, Coughlin RL, Pool K, Bojan M, Mediavilla C, Schwent W, 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. doi: 10.1002/pbc.25435
 38. Monroe K, Cohen CT, Whelan K, King A, Maloney L, Deason J, et al. Quality initiative to improve time to antibiotics for febrile pediatric patients with potential neutropenia. *Pediatr Qual Saf*. 2018;3(4):e095. doi: 10.1097/pq9.0000000000000095
 39. Lehnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al: Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4427-4438. doi: 10.1200/JCO.2012.42.7161
 40. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero M. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. *Rev Chil Infectol*. 2018;35(1):62-71. doi: 10.4067/s0716-10182018000100062
 41. Lehnbecher T. Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(1):35-40. doi:10.1097/MOP.0000000000000708

42. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: A European, multicenter prospective study. European Study Group. Infect Control Hosp Epidemiol. 2000;21(4):260-263. doi: 10.1086/501755
43. Yoshida H, Leger KJ, Xu M, Migita RT, Rutledge JC, Pollard JA, et al. Improving time to antibiotics for pediatric oncology patients with suspected infections: An Emergency Department-Based Quality Improvement Intervention. Pediatr Emerg Care. 2018;34(1):47-52. doi: 10.1097/PEC.0000000000001367
44. Hsia Y, Lee BR, Versporten A, Yang Y, Bielicki J, Jackson C, et al. Use of the WHO Access, Watch, and Reserve classification to define patterns of hospital antibiotic use (AWaRe): an analysis of paediatric survey data from 56 countries. Lancet Glob Health. 2019;7(7): e861-e871. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30071-3
45. González ML, Aristizabal P, Loera-Reyna A, Torres D, Ornelas-Sánchez M, Nuño-Vázquez L, 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;7:659-670. doi: 10.1200/GO.20.00578. PMID: 33974443; PMCID: PMC8162497
46. Asociación Médica Mundial, Universidad de Navarra, Centro de Documentación de Bioética. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Departamento de Humanidades Biomédicas. Apartado 177.31080 Pamplona. España. Disponible en: <http://www.redsamid.net/archivos/201606/2013-declaracion-helsinki-brasil.pdf>

Anexo 1. Flujograma de Manejo de Neutropenia Febril en pacientes con Cáncer



Fuente: Comisión de Infecciones Hospital de Niños JM de los Ríos
 Abreviaturas: R3: residente de tercer año; PCR: proteína C reactiva; RX: radiografía; SOS: si presenta; VAN: valor absoluto de neutrófilos; LMA: leucemia mieloide aguda; TMP-SMX: trimetoprin-sulfametoxazol.