



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR IGNACIO MORONES PRIETO

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de pediatría

Tiempo para el inicio de tratamiento antibiótico en pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril previo a implementación de protocolo “Hora dorada”.

Dr. Juan Carlos Barrera de la Torre

DIRECTOR CLÍNICO
Dr. Francisco Alejo González

DIRECTOR METODOLÓGICO
Dr. Francisco Jesús Escalante padrón

COLABORADOR
Dr. Luis Fernando Mendoza Moreno

© copyright

FEBRERO 2021



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

TÍTULO DE TESIS
**TIEMPO PARA EL INICIO DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN PACIENTES
HEMATO-ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA FEBRIL PREVIO A
IMPLEMENTACIÓN DE PROTOCOLO “HORA DORADA”.**

PRESENTA
JUAN CARLOS BARRERA DE LA TORRE

Firmas

| | |
|---|---|
| DIRECTOR Dr. Francisco Alejo González | |
| CO – DIRECTOR Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón | |
| Sinodales | |
| Dra. Susana Juárez Tobías | |
| Dr. Antonio Bravo Oro | |
| Dr. José René Andrade García | |
| M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina | Dr. Francisco Alejo González Coordinador de la Especialidad en Pediatria. |

RESUMEN

El síndrome de fiebre y neutropenia se desarrolla en un tercio de los pacientes hematooncológicos durante tratamiento. Detectarlo e iniciar tempranamente antibiótico ha mostrado reducir la morbimortalidad. Desde mayo de 2019 en el Hospital Central se aplica el programa “Hora dorada” para la atención de pacientes con neutropenia febril. Se desconocía el tiempo que transcurría para iniciar antibiótico previo al programa. Este estudio determina el tiempo de administración de antibióticos en estos pacientes que acudieron al servicio de urgencias entre julio de 2016 y junio de 2019. Se realizó estudio retrospectivo descriptivo determinando como variable dependiente el tiempo de administración de antibiótico (TAA) y como variables independientes los tiempos de los distintos intervalos en el proceso y factores de demora. El muestreo fue no probabilístico, consecutivo, con tamaño de muestra 60 a 120 pacientes. Se estudiaron 66 eventos de fiebre y neutropenia. La patología más frecuente fue LLA (43.9%). La mediana de tiempo entre el registro de fiebre en el servicio de urgencias y la aplicación de primera dosis de antibiótico fue de 312 minutos, RIQ 304, (rango 26-1497). 97% recibió antibiótico después de 60 minutos y solamente 2 pacientes en la primera hora. La mediana de tiempo en minutos de traslado desde el domicilio fue 519, cuyo principal motivo de demora fue dificultad en el traslado 34.8%. En 100% existieron factores de demora para inicio de antibiótico. Además, se determinó días de hospitalización, requerimiento de UTIP y complicaciones. Se concluye que para el inicio de antibiótico antes de 60 minutos se requieren intervenciones en el proceso. Para lograrlo se debe conocer el protocolo e identificar debilidades contribuyentes al retraso. El tiempo de inicio de antibiótico antes del programa “hora dorada” era mayor a 60 minutos, influyendo directamente en el resultado. El tiempo de traslado fue el mayor tiempo de retraso y la suma del aplazamiento de los tiempos repercute en el tiempo final desde el registro de fiebre en urgencias hasta la aplicación de la 1ra dosis de antibiótico.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Pediatría

DEDICATORIAS

A cada uno de mis pacientes, por quienes soy y estoy.

A Sofía, Juan Carlos, Sebastián y Joaquín.

A Emma, Federico, Tere y Gustavo.

A ti.



RECONOCIMIENTOS

A cada uno de los pequeños guerreros, ejemplos de vida, quienes luchan al diario por salir adelante ante las situaciones adversas, demostrándome valentía, fuerza, coraje y paciencia.

A sus padres, quienes demuestran siempre su mejor versión, a pesar de la adversidad y fatiga.

A mi familia por su apoyo, esfuerzo, tiempo, empatía, paciencia, amor e incondicionalidad.



AGRADECIMIENTOS

A mis pacientes, quienes día a día me otorgan las bases para formarme en el ámbito profesional, personal, ético y moral, y que sin ellos no hubiera sido posible realizar este estudio.

A mis asesores con quienes mantuve comunicación constante y trabajo en equipo.

A mis maestros quienes con su experiencia me forjan con conocimiento y valores inquebrantables.

A la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, que siendo mi casa desde 2009, siempre me ha apoyado, empujándome a superarme día a día y viéndome crecer bajo sus principios.

Al Hospital Central Dr Ignacio Morones Prieto que me permitió formarme dentro de sus paredes, depositando su confianza en mi práctica clínica diaria y así poder brindar atención médica a favor de la sociedad.

A ustedes seis, con quienes caminé durante estos años con complicidad, compañerismo y hermandad. Gracias totales.

A todos y cada uno de los que forman parte del servicio de pediatría, con quienes compartí conocimientos, experiencias, anécdotas, momentos de tensión y de alegría, momentos de éxito y fracaso, días y noches enteras; desde contemplar juntos el milagro de la vida, hasta padecer la infortuna de la muerte.

ÍNDICE

| | |
|--|--------------------------------------|
| RESUMEN | I |
| DEDICATORIAS | II |
| RECONOCIMIENTOS..... | III |
| AGRADECIMIENTOS | IV |
| ANTECEDENTES. | 1 |
| JUSTIFICACIÓN. | 10 |
| HIPÓTESIS. | 11 |
| OBJETIVOS. | 11 |
| SUJETOS Y MÉTODOS. | 12 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO. | 13 |
| ÉTICA..... | 14 |
| RESULTADOS..... | 15 |
| DISCUSIÓN. | 28 |
| LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN..... | 32 |
| CONCLUSIONES..... | 33 |
| BIBLIOGRAFÍA. | 34 |
| ANEXOS. | ¡Error! Marcador no definido. |

ÍNDICE DE CUADROS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Principales diagnósticos de los pacientes hemato-oncológicos con síndrome de fiebre y neutropenia..... | 16 |
| Tabla 2. Diferentes tiempos involucrados en la administración de antibióticos..... | 17 |
| Tabla 3. Causas de demora en el traslado desde domicilio | 18 |
| Tabla 4. Causas de demora en la detección de neutropenia | 20 |
| Tabla 5. Causa de demora en la indicación de antibióticos | 21 |
| Tabla 6. Tiempo de efectuar orden de administración de antibióticos..... | 21 |
| Tabla 7. Causas de demora en efectuar la orden de administración de antibióticos. | 22 |
| Tabla 8. Foco infeccioso documentado | 23 |
| Tabla 9. Número de antibióticos como terapia inicial | 24 |
| Tabla 10. Antibióticos utilizados como terapia inicial..... | 24 |
| Tabla 11. Esquemas de antibiótico utilizados como 2da opción terapéutica..... | 25 |
| Tabla 12. Análisis de regresión lineal múltiple para predecir tiempo entre el registro de la fiebre en urgencias y administración de la primera dosis de antibióticos en minutos. Coeficientes y Resumen del modelo..... | 27 |

ÍNDICE DE GRÁFICAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Distribución por sexos | 15 |
| Figura 2. Diagnósticos en pacientes hemato-oncológicos con fiebre y neutropenia | 15 |
| Figura 3. 1er evento de neutropenia febril..... | 16 |
| Figura 4. Tiempo entre registro de fiebre en urgencias y aplicación de 1ra dosis de antibiótico | 17 |
| Figura 5. Tiempo de traslado desde domicilio | 18 |
| Figura 6. Tiempo de triage a valoración en urgencias..... | 19 |
| Figura 7. Tiempo de valoración en urgencias a detección de neutropenia | 19 |
| Figura 8. Tiempo de indicación de antibiótico | 20 |
| Figura 9. Tiempo de efectuar orden de administración de antibiótico | 21 |
| Figura 10. Porcentaje de hemocultivos positivos | 22 |
| Figura 11. Gérmen aislado..... | 23 |
| Figura 12. Tiempos evaluados | 26 |

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

CeNSIA: Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia

UTIP: Unidad de terapia intensiva pediátrica

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

BH: biometría hemática

PIP-TZO: piperacilina/tazobactam

TMP-SMX: trimetoprim/sulfametoxazol

TAA: tiempo entre registro de fiebre en urgencias y administración de la primera dosis de antibiótico

TtrVSU: tiempo de triage a valoración en servicio de urgencias

TVSUDN: tiempo de valoración en servicio de urgencias y detección de neutropenia

TIA: tiempo de indicación de antibióticos

TEOAA: tiempo de efectuar orden de administración de antibióticos

FDTAA: Factores de demora de TAA

LLA: leucemia linfoblástica aguda

LMA: leucemia mieloblástica aguda

RIQ: rango intercuartil

Rango: mínimo y máximo



ANTECEDENTES.

El cáncer infantil es una de las principales causas de mortalidad en niños y adolescentes a nivel mundial. La tasa de curación en países de ingresos altos es hasta 80%, gracias a las campañas de prevención y detección oportuna. Sin embargo, en países de ingresos medianos y bajos, la tasa de supervivencia se reduce hasta un 20% relacionándose directamente con la dificultad en la precisión diagnóstica, inaccesibilidad a tratamientos y servicios de salud, abandono de tratamiento, efectos secundarios a toxicidad, recidivas y algunas otras complicaciones generalmente de carácter metabólico e infectocontagioso (1). La tasa de supervivencia, diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado también se relacionan con el tipo de tumores, ocupando el primer lugar a nivel mundial los tumores hematológicos (leucemias), seguidos de tumores de sistema nervioso central y, en tercer lugar, linfomas. Se deben considerar otros igual de importantes como el neuroblastoma y el tumor de Wilms que ocupan el cuarto y quinto lugar, respectivamente (2). En comparación con las neoplasias en adultos, el cáncer en la edad pediátrica representa sólo el 5% de los casos de cáncer en la población global (1). Aun así, la cantidad de pacientes pediátricos que cursan con patología neoplásica es muy elevada, causando deterioro significativo en el desarrollo del niño, además de afectar de manera directa a su familia en cuanto a su salud emocional y su dinámica.

La situación en nuestro país no se encuentra lejos de la estadística mundial. El cáncer infantil se considera un problema de salud pública, siendo la principal causa de muerte por enfermedad entre los 5 y los 14 años, con una cifra de defunción de aproximadamente 2,000 casos anuales. Con base en el registro del Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA), la supervivencia global a 5 años se estima en un 56% para todos los tipos de cánceres en menores de edad. Aún se encuentra por debajo de la tasa de curación de países de ingresos altos. En nuestro país, al igual que la estadística mundial, el primer lugar de neoplasias infantiles es ocupado por leucemias (48%), aunque se invierte la relación ubicándose en segundo lugar los linfomas (12%) y en tercero, los tumores del

sistema nervioso central (9%) (3). En el Hospital Central, la supervivencia global de los pacientes hematooncológicos es del 59%, ligeramente por arriba del promedio. Con respecto a los tumores sólidos, en una revisión de 2007 a 2012, se encontró que la supervivencia era de 64.5% (4). Como se mencionó previamente, se ha logrado aumentar la tasa de supervivencia en países de ingresos altos por su gran capacidad para un diagnóstico oportuno, inicio de tratamiento tempranamente y la efectividad en la atención de urgencias hematooncológicas. Es de suma importancia conocer, diagnosticar e iniciar el manejo en aquellos pacientes en los que se sospeche la presencia de alguna de estas, ya que aumentan de manera exponencial la morbilidad y mortalidad, siendo la principal causa de muerte condiciones infecciosas (5). La mayoría de las emergencias y urgencias ocurren de forma secundaria a alteraciones metabólicas o infecciosas, tratamiento citorrreductor o compresión del tumor sobre órganos vitales. Estas situaciones pueden presentarse en cualquier etapa de la enfermedad y es fundamental capacitar a familiares en datos de alarma, identificar y sospechar la urgencia, estabilizar al paciente y aplicar las medidas terapéuticas necesarias de manera inmediata.

La neutropenia febril o síndrome de fiebre y neutropenia es considerada una de las principales emergencias oncológicas. Se presenta de forma secundaria a la inmunosupresión, producida por la misma neoplasia o por el tratamiento, y por lo tanto, el riesgo de cursar con proceso infeccioso es mayor, condicionando riesgo importante en la vida del paciente, con posibilidad de choque séptico, paro cardiorrespiratorio y muerte, si no se detecta y trata de manera oportuna (5). *Muller et. al* analizan las principales causas por las que un paciente pediátrico acude al servicio de urgencias, identificando como primera causa de atención fiebre, seguida de fiebre y neutropenia y en tercer lugar bacteriemia, además, otras causas frecuentes como infecciones de vía aérea superior, neumonía, neutropenia por sí sola, cefalea, convulsiones, infecciones de vías urinarias y deshidratación, ocupan las 10 principales causas de atención en urgencias (6). Estas causas se pueden extrapolar a otros estudios coincidiendo con las reportadas por *Mueller et. al* (7,8). Se considera neutropenia febril cuando un paciente hematooncológico presenta temperatura aislada mayor o igual a 38.3°C o temperatura mayor o igual a 38°C en

2 ocasiones en menos de 12 horas o bien, temperatura mayor o igual a 38°C sostenida por 1 hora. La neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos menor a 1500/ μ L. La neutropenia grave se considera como tal, cuando la cifra de neutrófilos es menor a 500/ μ L o menor que 1000/ μ L en paciente que recibió recientemente quimioterapia y se espera descienda la cifra de neutrófilos en las siguientes 24 a 48 horas. Se define como neutropenia profunda cuando la cifra es menor que 100/ μ L. El riesgo de presentar proceso infeccioso potencialmente letal incrementa en aquellos pacientes que presentan una cifra inicial de neutrófilos por debajo de 200/ μ L o en quienes la neutropenia tiene una duración mayor a 10 días (9). Actualmente, se documenta que poco más del 50% de los pacientes presentará algún proceso infeccioso en algún momento de su tratamiento. Sin embargo, los protocolos empleados para la identificación de estos procesos, así como el uso de antibióticos de amplio espectro, han reducido de manera significativa la morbimortalidad en los pacientes (10).

En pacientes hematooncológicos, al sospechar alta posibilidad de cursar con neutropenia febril, se debe determinar la gravedad, el riesgo y estabilizar al paciente en caso de sepsis grave y/o choque séptico. El abordaje inicial incluye historia clínica completa, exploración física buscando intencionadamente foco infeccioso (torácico, abdominal, genital, mucosa oral y perianal, accesos venosos, zonas de dolor), estudios complementarios incluyendo biometría hemática, función hepática y renal, electrolitos séricos, reactantes de fase aguda, pruebas de coagulación y estudio gasométrico, en caso de ser necesario; además de, cultivos para bacterias y hongos de dispositivos centrales y periféricos, urocultivos, cultivo de sitio sugestivo de infección, radiografía de tórax en pacientes con síntomas respiratorios, cultivo bacteriano y detección de toxina de *Clostridium difficile* en heces, en caso de que el paciente presente diarrea. Hay que recordar que, en pacientes neutropénicos, el examen general de orina puede no presentar leucocitos, así como resultar con radiografías de tórax sin presencia de infiltrados o datos radiológicos sugestivos de proceso neumónico (9,11,12).

Para estadificar el riesgo de aquellos pacientes con diagnóstico de neutropenia febril, deben considerarse múltiples factores, dificultando así la homogenización de

criterios para decidir manejo intra o extrahospitalario. Entre los factores a tomar en cuenta, se encuentran factores sociales, características familiares, cercanía de domicilio al centro hospitalario, inestabilidad hemodinámica, mucositis grave, dolor abdominal, vómito, diarrea, deshidratación, focalidad neurológica, dificultad respiratoria, hipoxemia, infiltrado pulmonar, fiebre mayor a 39°C, edad (menor a 1 año o mayor a 12 años), uso de quimioterapéuticos con alto nivel mielotóxico en los siguientes 7 días a su aplicación, neutropenia profunda (cifra de neutrófilos <math><100/\mu\text{L}</math>), disminución de cifra de neutrófilos 500/ μL en 48 horas, entre otros (5,9).

En nuestro medio, es complicado estadificar a los pacientes en bajo riesgo, secundario a las condiciones geográficas, que generalmente ubican los domicilios a una distancia considerable para poder recibir atención en alguna unidad médica, capaz de brindar el tratamiento correcto en emergencias o urgencias hematooncológicas. Solamente en casos muy particulares, por ende, pueden estadificarse de riesgo bajo, siendo posible recibir tratamiento intradomiciliario, vía oral. El resto de los pacientes deben ingresarse a la unidad médica para recibir tratamiento intravenoso, estadificándolos directamente como riesgo alto (11,13).

La administración de antibióticos de amplio espectro debe de aplicarse de manera inmediata, evitando que los resultados en estudios complementarios retrasen el tratamiento. Se ha demostrado en múltiples estudios la relación directa entre la mortalidad y morbilidad con el tiempo de haber iniciado el tratamiento empírico antimicrobiano (14). No solamente se trata del inicio del manejo con el antibiótico, se debe considerar la clínica, antecedentes de colonización, accesos venosos, resistencias locales, entre otros. Para lograr nuestro objetivo, debemos considerar que el paciente inicie con el antibiótico correcto, a la dosis correcta, en el menor tiempo posible. Los medicamentos más utilizados son piperacilina/tazobactam, cefepime y meropenem, siendo este último de la familia de carbapenémicos, recomendado para pacientes inestables, o con sospecha de enterocolitis neutropénica o asociado a dolor abdominal intenso (14–17).

La mortalidad en pacientes con síndrome de neutropenia febril en pediatría se reporta alrededor de 2 a 3% cuando reciben de manera oportuna tratamiento. Sin embargo, esta relación se incrementa hasta un 50% en aquellos que no recibieron

tratamiento antimicrobiano en las primeras 48 horas de haber manifestado fiebre. Igualmente, resulta de suma importancia considerar el alto costo que implica en cuanto a atención, así como a la frecuencia de hospitalizaciones, días de estancia hospitalaria, complicaciones y comorbilidades agregadas. Con base en todos estos factores, está ya establecido y es conocido que el tratamiento antimicrobiano de instauración temprana disminuye significativamente la mortalidad secundaria a infección bacteriana severa, además de que un retraso con la administración de estos se relaciona directamente con peor pronóstico. Es de vital importancia que, en los servicios de urgencias de las unidades médicas, el personal completo (trabajadores sociales, personal de seguridad, personal médico y de enfermería, personal de laboratorio y microbiología) conozca el manejo del niño hematooncológico que se presenta con fiebre, para poder identificar, si, además, se documenta neutropenia e iniciar así tratamiento a la brevedad (17–19).

A nivel mundial, se han realizado múltiples estudios de investigación donde se comparan los tiempos de inicio de antibiótico, al implementar protocolos de mejora para la atención del paciente hematooncológico pediátrico en los servicios de urgencias, y de esta manera, minimizar la morbilidad. *Volpe D. et. al*, por ejemplo, realizaron un estudio sobre mejoría en los tiempos de administración de antibiótico en pacientes con neutropenia febril, los investigadores compararon los tiempos previos a la implementación de plan de mejoría versus los tiempos una vez iniciado el plan de mejora, encontrando una reducción de 99 minutos en el periodo previo a implementación contra 49 minutos una vez iniciado el plan de mejora (20). Asimismo, demostraron que, para mejorar los tiempos de abordaje e inicio de tratamiento, se requiere de capacitación de los familiares y del personal para identificar de manera adecuada a los pacientes oncológicos con fiebre y probable neutropenia, a fin de que se les brinde atención prioritaria. Igualmente, el estudio indica algunas estrategias que favorecieron el resultado buscado, previo reconocimiento de los momentos de retraso que se presentaban estos pacientes (20). Entre dichas estrategias, se otorgó una tarjeta a cada paciente, cuya función consistía en anunciar al personal médico que se trata de un paciente oncológico en tratamiento y que requiere atención de urgencia; se mejoró la comunicación entre

el personal de triage y el de urgencias para ingresar al paciente a su arribo; se brindó aislamiento para los pacientes inmunosuprimidos e inmediatamente iniciar abordaje y tratamiento, en caso de que lo requiera. Como intervención de mejora, se implementó la capacitación al personal de urgencias para asegurar acceso venoso y abasteció a los servicios de urgencias con insumos suficientes y necesarios, ya sea para colocar acceso periférico, acceso venoso central o permeabilizar catéter venoso permanente en aquellos pacientes portadores. De la misma forma se registró como factor de retraso el no contar con esquemas de antibióticos variados en el servicio de urgencias por lo que se provee aquellos que se utilizan con mayor frecuencia para poder disponer de ellos y así evitar la demora en conseguir el indicado. *Volpe D. et. al* no documentaron ingresos a UTIP o defunciones en los primeros 7 días de internamiento ni en el grupo previo al plan de mejora, como lo hicieron en el grupo posterior a este (20).

Algunas investigaciones realizadas analizaron los factores de demora. Para esto, dividieron los tiempos totales en intervalos que pudieran condicionar un retraso. Concluyeron que en dichos intervalos existen áreas de oportunidad para realizar intervenciones y, así, disminuir los retrasos (20–27). *Abebe et. al* (28), en un estudio prospectivo realizado en Etiopía para el manejo de pacientes inmunocomprometidos con fiebre y neutropenia, realizaron intervenciones en 3 fases de estudio con la finalidad de acelerar los procesos en urgencias, equipando adecuadamente los servicios de urgencias pediátricas, así como capacitando al personal, corroborando así la mejoría en los tiempos de inicio de antibiótico al aplicar plan de mejora y demostrando que en el área de urgencias se pueden implementar medidas para evitar demoras de atención (28). *Spencer S. et. al* estudiaron las intervenciones que deben realizarse en los servicios de urgencias para lograr un manejo inicial satisfactorio con la finalidad de reducir el tiempo de administración de antibiótico desde que se registra la fiebre en el servicio. En el proceso, se aplicaron 8 intervenciones, de las cuales 3 se basaron en la capacitación de personal, pacientes y familiares (información paciente/familiar, consenso de personal médico para protocolizar la atención y capacitación del personal) y 5 intervenciones fundamentadas en modificaciones en los procesos

(aplicación de anestésico tópico en sitio de punción, aislamiento inmediato, manejo del paciente en estado crítico en área de choque, facilidades para colocación de acceso venoso y administración inmediata de antibiótico correcto al contar con cifra de neutropenia) (24). *Vedi et. al*, en su estudio sobre el manejo de fiebre y neutropenia en niños con cáncer, aplicaron cuestionarios y entrevistas a los padres de los pacientes, así como al personal médico y de enfermería de primer contacto con la finalidad de detectar cuáles son los puntos de demora en el inicio efectivo de antibiótico. Como resultado, detectaron un retraso en la valoración inicial en servicios de urgencias, retraso en solicitud de cultivo y conteo total de neutrófilos, retardo en la valoración por especialistas (oncólogo y/o hematólogo) y finalmente, demora en la indicación y administración de antibiótico. Con base en lo identificado, generaron un protocolo para manejo iniciando con la semaforización de triage como paciente prioritario y posteriormente el abordaje e inicio de antibiótico previo a contar con conteo total de neutrófilos, en caso de clasificarlo como alto riesgo; posteriormente, consideraron la valoración por especialistas. De esta forma, se logró reducir significativamente el tiempo (21).

Para tiempos de reporte de neutropenia, *Yoshida et. al* (23) implementaron el conteo rápido de neutrófilos absolutos con lo que se redujo el tiempo para procesar muestra de sangre de 60 a 10 minutos, cuando previamente se reportaban tiempos de hasta 2 horas. De esta manera se obtiene una reducción importante en los tiempos de administración de antibiótico como resultado final.

Vanderway et. al, en su estudio para la aplicación del algoritmo para tratamiento en pacientes con neutropenia febril, analizaron los distintos tiempos de demora. Entre ellos, determinaron el reporte de neutropenia analizado en 2 grupos: previo a aplicación de algoritmo de manejo (grupo A) y con aplicación de algoritmo de manejo (grupo B). En comparación, el grupo A reportó neutropenia con una media de 63.25 minutos mientras que, en el grupo B se redujo el tiempo promedio a 27 minutos (30). En cuanto al tiempo de administración, una vez reportada la neutropenia con resultados preliminares de cuenta total de neutrófilos, se observó una mejoría significativa en el tiempo entre el reporte de neutropenia y la aplicación del medicamento, que disminuyó entre ambos grupos de 49 minutos (grupo A) a 7.5

minutos (grupo B). El resultado obtenido se aproxima a los reportados en estudios similares, destacando en esta investigación, en particular, el tiempo de indicación de antibiótico hasta su administración. En comparación, el rango de tiempo de aplicación de antibiótico fue de 2-55 minutos con promedio de 28 minutos en el estudio retrospectivo versus 6-34 minutos con promedio de 20 minutos una vez aplicadas las estrategias de mejora.

Monroe K. et. al (31) realizaron un estudio en el Children's Hospital de Alabama. Se estudiaron los tiempos de aplicación de antibiótico en niños con neutropenia febril de forma retrospectiva y posteriormente se aplicó un plan de mejora analizando de manera comparativa si dicho plan influyó en la reducción del tiempo. En consecuencia, se determinaron los distintos tiempos involucrados en el proceso, desde la documentación de la fiebre hasta la administración del antibiótico. Los autores evaluaron el tiempo de triage a valoración en urgencias, el tiempo entre valoración en urgencias e indicación de antibiótico y el tiempo entre indicación de antibiótico y su administración.

Spencer S. et. al (24) estudiaron el tiempo de aplicación de antibiótico en el servicio de urgencias pediátricas en 3 hospitales distintos en Estados Unidos, reportando promedios en minutos de 118.5, 163 y 188 respectivamente, con un tiempo promedio global de 156.5 minutos. Posteriormente, se implementó un plan de mejoría que consta de 8 intervenciones entre personal médico, familiares y pacientes, así como en modificación de los procesos. Una vez aplicadas las intervenciones, se analizaron los tiempos, viéndose reducido el promedio en minutos en los 3 hospitales de manera significativa, reportándose 57, 97.5 y 111.5 respectivamente. La media en días de estancia hospitalaria fue de 6 días y no se reportaron defunciones durante estas hospitalizaciones, excepto las de 3 pacientes, que se asociaron a una estancia hospitalaria prolongada y a complicaciones secundarias a los 52, 100 y 182 días, respectivamente. *Salstorm et. al* (14) realizaron un estudio donde se evaluó la relación entre la aplicación de antibiótico en los primeros 60 minutos y la disminución en la morbimortalidad. Los investigadores analizaron los resultados en un grupo control previo a la implementación de un plan de mejora y al compararlo con los resultados de la fase



inicial a 15 meses de haber iniciado el plan de mejora, no se reportó diferencia estadística en cuanto a duración de la fiebre, bacteriemia, requerimiento de estudio de imagen para definir foco infeccioso, ingresos a UTIP y mortalidad. Esto se asoció al tamaño de la muestra, por lo que se decidió comparar con la fase de mantenimiento del plan de mejora que se extendió durante 10 meses más, incluyéndose 220 pacientes; se reveló una disminución de 20% de ingresos a UTIP y una mortalidad de 0.7% contra 3.9% en aquellos que no se logró administrar antibiótico en los primeros 60 minutos.

La detección oportuna e inicio temprano de antibiótico tiene vital importancia en la sobrevida de los pacientes hematooncológicos. A lo largo de este estudio se demuestra cuáles son los puntos de demora en el Hospital Central, brindando así la oportunidad de mejora y modificación de procesos, con la finalidad de optimizar el resultado en la evolución de los pacientes.



JUSTIFICACIÓN.

A nivel mundial, los lineamientos para el paciente hematooncológico que acude al servicio de urgencias ya se encuentran establecidos, sin embargo, es importante conocer si estos mismos algoritmos se aplican en nuestro medio, así como determinar si el tiempo de administración de antibiótico impacta directamente a los días de estancia intrahospitalaria, complicaciones y comorbilidades agregadas, ingreso a UTIP, la tasa de mortalidad y las causas de muerte. Por otro lado, desde julio de 2019, se aplican protocolos estandarizados para el manejo de pacientes hematooncológicos pediátricos en el Hospital Central, como parte de medida de mejora para la atención de la salud (Hora dorada). Aún es prematuro evaluar el resultado que esto pudiera implicar en la atención integral de nuestros pacientes, sin embargo, para poder medir realmente el impacto, debe realizarse previamente un análisis de la atención anteriormente otorgada, así como su resolución.

HIPÓTESIS.

La aplicación de antibióticos en pacientes hemato-oncológicos pediátricos febriles antes de la instauración del programa “Hora dorada” era mayor a 60 minutos.

OBJETIVOS.

Objetivo primario: determinar el tiempo de administración de antibióticos en pacientes hemato-oncológicos pediátricos febriles que acudieron al Servicio de Urgencias Pediátricas.

Objetivos secundarios:

- Conocer las características demográficas y clínicas de los pacientes hemato-oncológicos febriles que acuden al servicio de urgencias.
- Conocer los factores demográficos que influyen en el tiempo de la llegada al servicio de urgencias pediátricas.
- Determinar el tiempo que transcurre desde que el paciente llega al servicio de urgencias y se aplica la primera dosis de antibiótico.
- Determinar el tiempo de documentación de la neutropenia posterior al inicio de la fiebre.
- Determinar el tiempo entre la indicación del antibiótico y la administración de la primera dosis.
- Determinar los factores asociados al retraso del inicio de antibióticos en el paciente hemato-oncológico que cursa con neutropenia febril, en el servicio de urgencias pediátricas.
- Determinar la tasa de mortalidad en pacientes hemato-oncológicos febriles pediátricos.
- Determinar las causas de muerte en pacientes hemato-oncológicos febriles pediátricos.
- Determinar el número de pacientes que desarrollaron sepsis y choque séptico.
- Determinar la tasa de ingreso de pacientes a la UTIP y de aquellos que requirieron un apoyo de cuidados críticos fuera de la UTIP.

SUJETOS Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo, donde se analizaron 66 expedientes de pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril que acudieron al servicio de urgencias pediátricas del Hospital Central Dr. Ignacio Prieto, durante el periodo comprendido entre el 01 de julio de 2016 y el 30 de junio de 2019. Se utilizaron como criterios de inclusión los expedientes de pacientes hematooncológicos que ingresaron al servicio de urgencias con neutropenia febril en el periodo mencionado, así como los de los pacientes menores de 15 años. Se excluyeron aquellos pacientes que no reunieron la documentación completa en el expediente.

Se determinó como variable dependiente TAA con valores posibles $0-\infty$, medido en minutos, de tipo continua/razón. Como variables independientes TtrVSU, TVSUDN, TIA, TEOAA, con valores posibles $0-\infty$, medido en minutos, de tipo continua/razón y FDTAA, con valor posible si o no, medido en 0 y 1 respectivamente, de tipo nominal/dicotómica, (Anexo 1). El tipo de muestreo fue no probabilístico, consecutivo y definido de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se usó regresión lineal de acuerdo con el siguiente modelo: $TAA \sim T \text{ inicio fiebre y triage(tr)} + T \text{ tr Valoración SU} + T \text{ VSUDN} + TIA + TEOAA + \text{Factores de demora TAA}$.

Donde T: tiempo; SU: servicio de urgencias; VSUDN;: valoración servicio de urgencias y detección de neutropenia, TIA: tiempo de indicación de antibióticos, TEOAA: tempo de efectuar orden de administración de antibióticos.

Las variables: T inicio fiebre y triage(tr) + T tr Valoración SU + T VSUDN + TIA+ TEOAA son continuas y la variable factores de demora TAA es dicotómica, por lo que son 6 grados de libertad y por lo tanto el tamaño de muestra requerido fue de 60 a 120 pacientes, de acuerdo con Peduzzi, Concato y Feinstein (29).

Se utilizó formato de recolección de datos (Anexo 2) y se siguió cronograma de trabajo (Anexo 3).



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis descriptivo se realizó de acuerdo con el tipo de variable: las variables continuas se expresaron como promedio \pm desviación estándar, o mediana y RIQ, tomando en cuenta la distribución de los datos. Las variables categóricas se reportaron como frecuencias y proporciones.

Para la comparación bivariada de las características entre los pacientes hemato oncológicos con neutropenia febril y administración de antibióticos antes y después de 60 minutos, se utilizó la t de Student o U de Mann Whitney para las variables continuas, de acuerdo con pruebas de normalidad y de homogeneidad de varianza. Las variables categóricas se compararon utilizando la prueba de ji-cuadrada o prueba exacta de Fisher. Posteriormente, se realizó análisis multivariado de regresión lineal para determinar qué factores son los que determinan el tiempo de inicio de la fiebre y la administración de la primera dosis de antibióticos. Una $p \leq 0.05$ se considerará significativa. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows (versión 21).



ÉTICA.

La investigación realizada no requirió de intervención en seres humanos y la recolección de los datos se llevó a cabo de manera retrospectiva del expediente clínico de los pacientes del servicio de Hematooncología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto, la presente se consideró como una investigación sin riesgo. El análisis de los datos no confirió ningún riesgo para el paciente, por lo que no se vulneran las normas de la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptada en la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en junio de 1964, y su respectiva revisión en 2013.

Así mismo, esta investigación se llevó a cabo tomando en cuenta las normas establecidas en la NOM-012-SSA3-2012.

En este estudio se aseguró la confidencialidad de los datos, (Anexo 4).

Finalmente, este trabajo fue sometido a los Comités de investigación y Ética en investigación del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, con el registro 11-20 (Anexos 5-7).

Se utilizó herramienta “ithenticate” para la obtención de Certificado de No plagio revisado el 08 de febrero de 2021, en cuyo informe de originalidad se reporta un índice de similitud de 0%, excluyendo citas, bibliografía y coincidencias en menos de 15% (Anexos 8 y 9).

RESULTADOS.

Se estudiaron 66 eventos de neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos de los cuales la mediana de edad en años fue de 6 con RIQ de 6 (Rango 1-14). El 53% fueron masculinos y el 47% femeninos, *Figura 1*. Las patologías más frecuentes fueron: LLA (43.9%), seguida de LMA (18.2%) y tumor de Willms (9.1%), el resto de las patologías se muestran en la *Figura 2, Tabla 1*. Cuatro pacientes con LLA presentaron recaída y uno con LMA. El primer evento de fiebre y neutropenia se presentó en el 39.4% de la muestra, *Figura 3*.

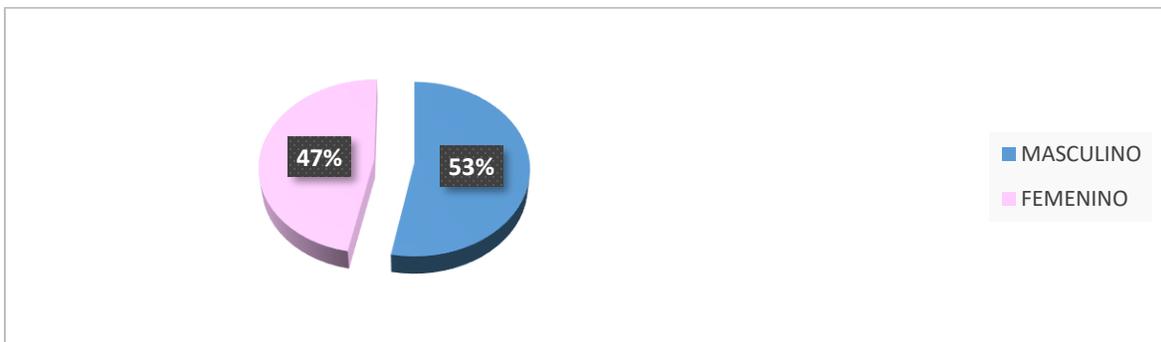


Figura 1. Distribución por sexos

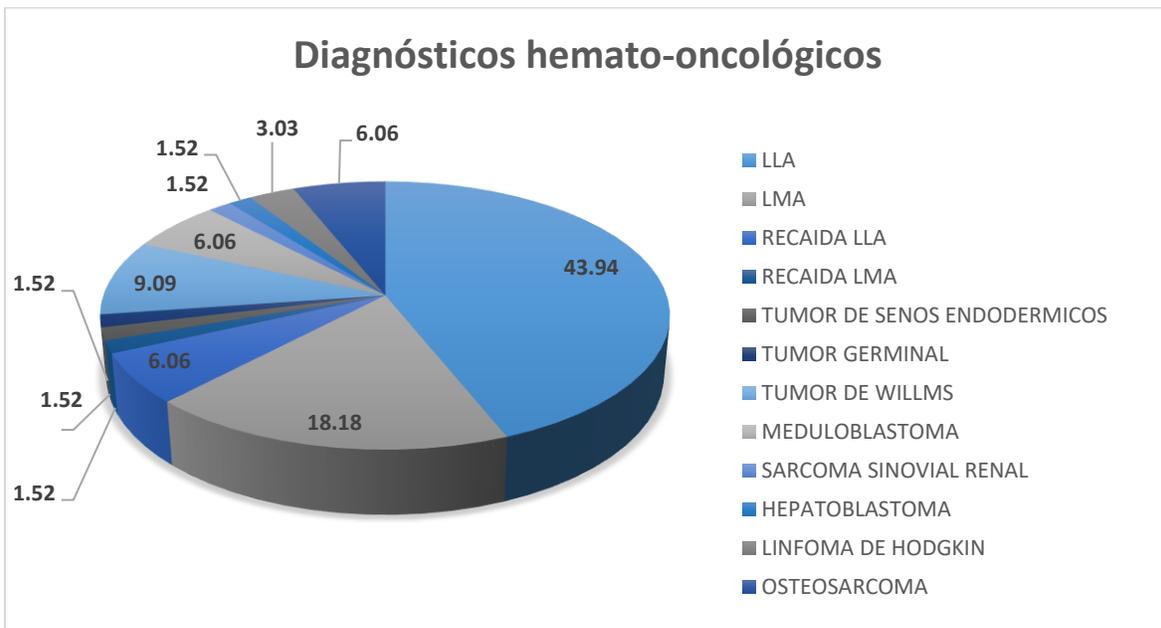


Figura 2. Diagnósticos en pacientes hemato-oncológicos con fiebre y neutropenia

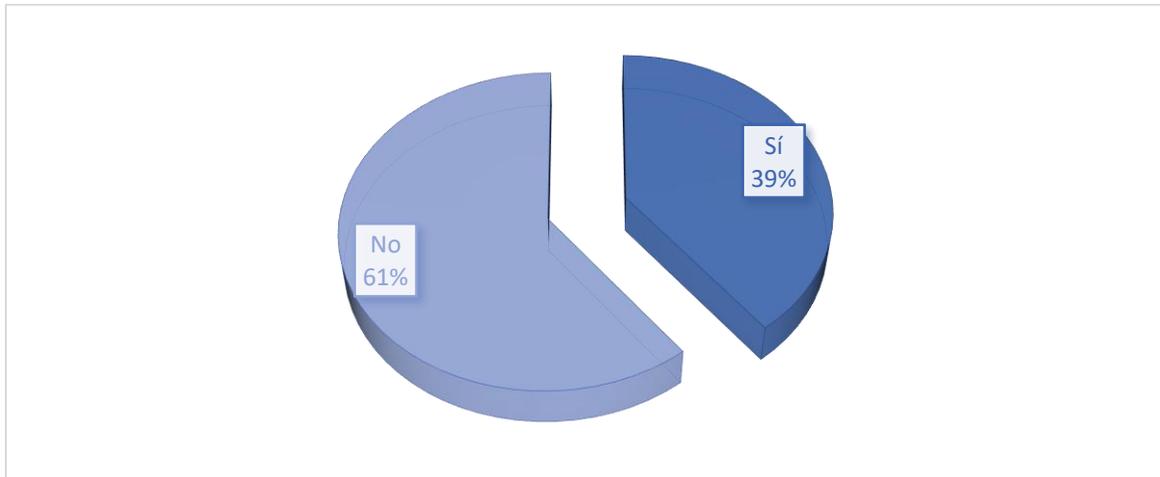


Figura 3. 1er evento de neutropenia febril

| Diagnóstico | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------------------|------------|---------------|
| LLA | 29 | 43.9% |
| LMA | 12 | 18.2% |
| Tumor de Wilms | 6 | 9.1% |
| Recaída de LLA | 4 | 6.1% |
| Meduloblastoma | 4 | 6.1% |
| Osteosarcoma | 4 | 6.1% |
| Linfoma de Hodgkin | 2 | 3.0% |
| Recaída LMA | 1 | 1.5% |
| Tumor de senos endodérmicos | 1 | 1.5% |
| Tumor germinal | 1 | 1.5% |
| Sarcoma sinovial renal | 1 | 1.5% |
| Hepatoblastoma | 1 | 1.5% |
| TOTAL | 66 | 100.0% |

Tabla 1. Principales diagnósticos de los pacientes hemato-oncológicos con síndrome de fiebre y neutropenia.

La mediana de tiempo entre el registro de fiebre en urgencias y la administración de la primera dosis de antibiótico fue de 312 minutos, RIQ 304 (rango 26-1497). En el 97% de los casos, la primera dosis de antibiótico se administró después de 60 minutos. *Tabla 2, Figura 4.* En el 100% de los eventos, existieron uno o más factores causales de la demora en el inicio de la primera dosis.

| | > 60 minutos | < 60 minutos | p |
|--|---------------------|----------------|---------|
| Tiempo de triage a valoración en urgencia | n=2 | n=64 | 0.001 * |
| Mediana (RIQ) (Rango) | 147 (134-160) | 7.50 (0-57) | |
| El tiempo de valoración en urgencias y detección de neutropenia | n=47 | n=19 | 0.000 * |
| Mediana (RIQ) (Rango) | 137 (142) (61-787) | 0 (56) (0-56) | |
| Tiempo de indicación de antibióticos en minutos. | n=40 | n=26 | 0.000* |
| Mediana (RIQ) (Rango) | 218 (365) (62-972) | 10 (44) (0-60) | |
| Tiempo de efectuar orden de administración de antibióticos | n=37 | n=29 | 0.85 * |
| Mediana (RIQ) (Rango) | 130 (150) (60-450) | 30 (27) (0-60) | |
| Tiempo entre registro de fiebre en urgencias y la administración de primera dosis de antibiótico | n=64 | n=2 | 0.001 * |
| Mediana (RIQ) (Rango) | 314 (310) (68-1497) | 35.5 (26-45) | |
| Complicaciones | 33/64 | 2/2 | 0.49 ** |
| Defunción | 1/64 | 0/2 | 1.0 ** |

* U de Mann Whitney; ** Prueba exacta de Fisher

Tabla 2. Diferentes tiempos involucrados en la administración de antibióticos

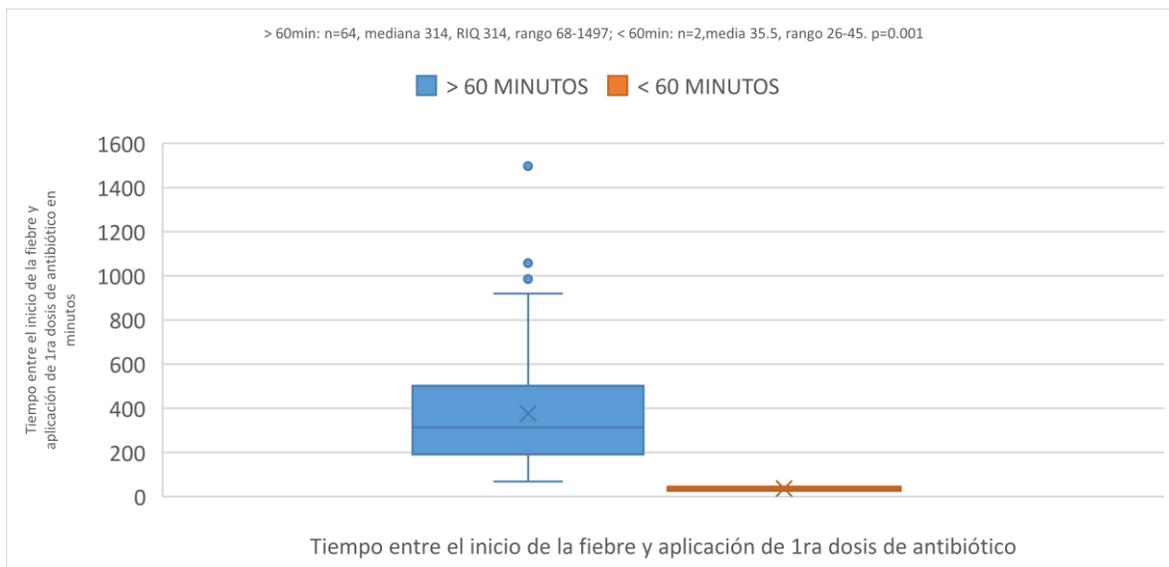


Figura 4. Tiempo entre registro de fiebre en urgencias y aplicación de 1ra dosis de antibiótico

La mediana de tiempo de traslado en minutos desde el domicilio es de 519, RIQ 2348 con un mínimo reportado de 0 minutos y un máximo de 8545 minutos, *Figura 5*. Los principales motivos de demora fueron: dificultad en el traslado 34.8% y manejo en el domicilio 28.8%, *Tabla 3*.

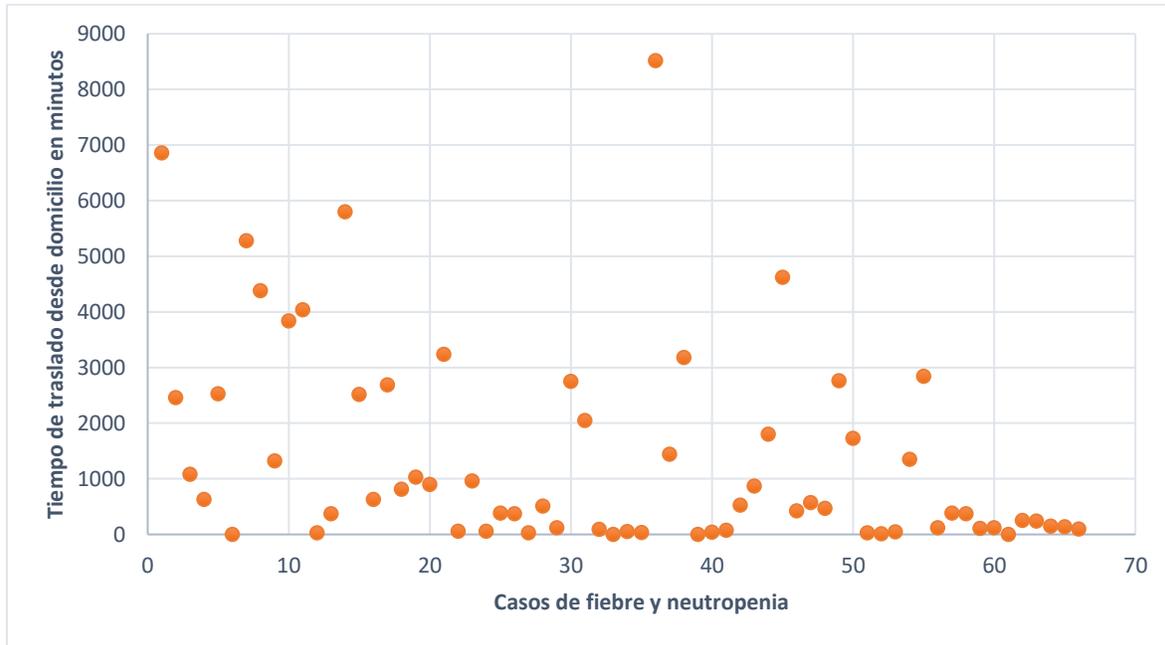


Figura 5. Tiempo de traslado desde domicilio

| Motivo | Frecuencia | % |
|---------------------------------|------------|--------------|
| Sin demora | 11 | 16.7 |
| Dificultad de traslado | 23 | 34.8 |
| Manejo en domicilio | 19 | 28.8 |
| Traslado desde hospital general | 5 | 7.6 |
| Traslado desde centro de salud | 5 | 7.6 |
| No acude a urgencias por fiebre | 3 | 4.5 |
| TOTAL | 66 | 100.0 |

Tabla 3. Causas de demora en el traslado desde domicilio

La mediana de tiempo de valoración en el triage en minutos fue de 8, RIQ de 19 minutos (rango 0-160). El 97% de los pacientes fueron valorados en el triage antes de 60 minutos, $p=0.001$, *Figura 6*. Las causas de demora en el triage fueron la demanda elevada en el servicio de urgencias, la valoración inicial en consulta externa antes de ser referido a urgencias y el haber requerido área de choque para manejo del estado crítico.

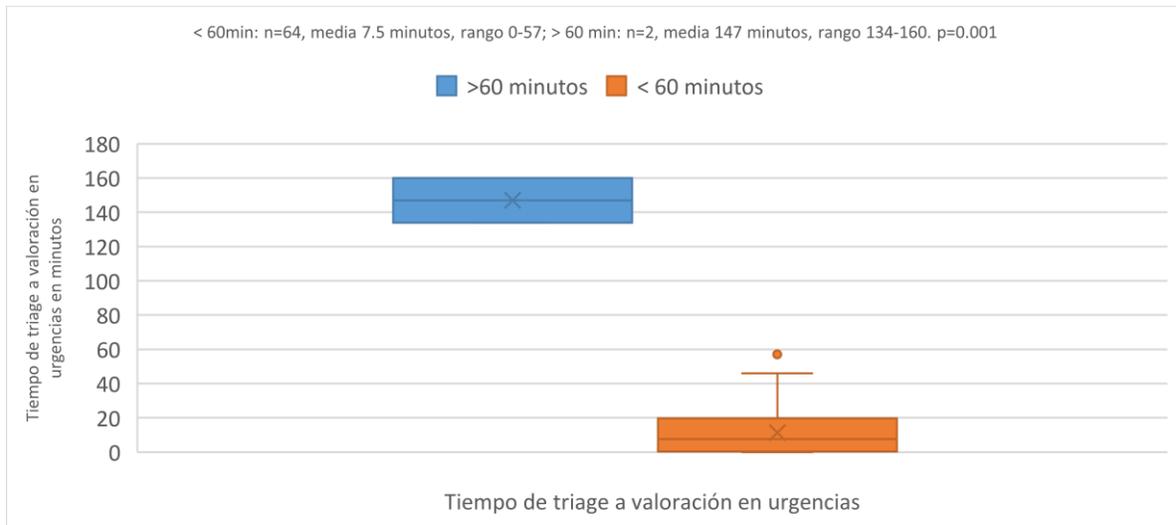


Figura 6. Tiempo de triage a valoración en urgencias

La media de tiempo de valoración en urgencias y detección de neutropenia en minutos fue de 110.50, RIQ 133 (rango 0-787), *Figura 7*. La principal causa de demora fue el retraso en la toma de la muestra de sangre para la biometría hemática 51.5%. En 11 casos, ya se contaba con BH previa a registro de fiebre, *tabla 4*.

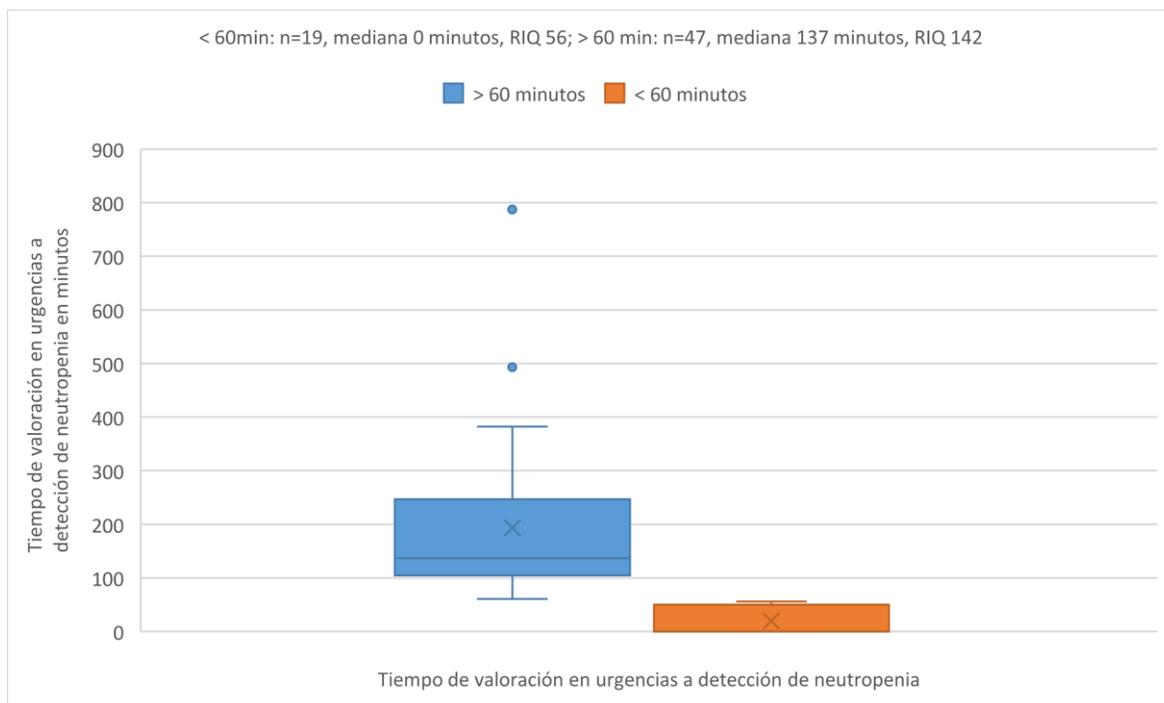


Figura 7. Tiempo de valoración en urgencias a detección de neutropenia

| Motivo | Frecuencia | % |
|-----------------------------------|------------|--------------|
| Sin demora | 8 | 12.1 |
| Retraso en toma de BH | 34 | 51.5 |
| Ya contaba con BH previo a fiebre | 11* | 16.7 |
| No se solicita urgente | 7 | 10.6 |
| Retraso en procesar BH | 6 | 9.1 |
| TOTAL | 66 | 100.0 |

*11 de los casos reportados ya contaban con BH del mismo día previo a registro de la fiebre, por tal motivo no se presentó demora en TVSUDN

Tabla 4. Causas de demora en la detección de neutropenia

La media de tiempo en minutos para indicar antibióticos fue de 87.5, RIQ 280 (rango 0-972), solo en el 39.4% se indicó antes de 60 minutos, $p < 0.001$, *Figura 8*. La principal causa de demora de indicación de antibióticos fue el retraso en recabar el resultado de biometría hemática, 63.6%, *tabla 5*.

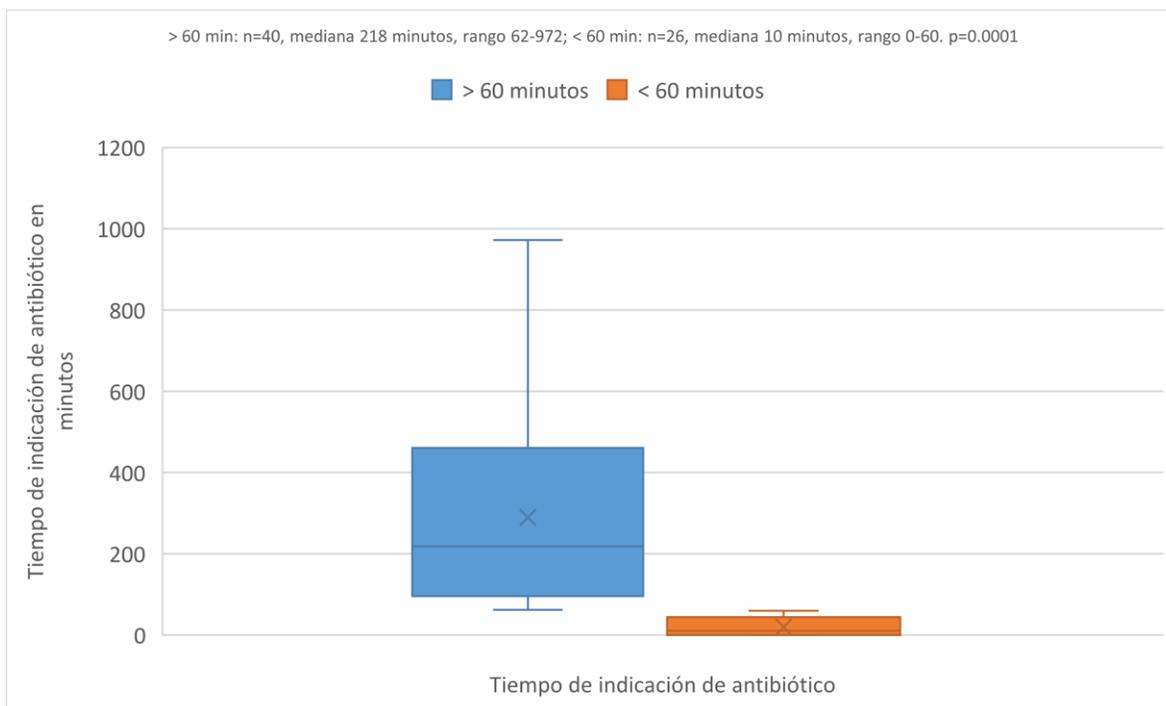


Figura 8. Tiempo de indicación de antibiótico

| Motivo | Frecuencia | % |
|-------------------------------------|------------|--------------|
| Sin demora | 14 | 21.2 |
| Retraso en recabar resultados | 42 | 63.6 |
| Indicación previa a resultado de BH | 10 | 15.2 |
| TOTAL | 66 | 100.0 |

Tabla 5. Causa de demora en la indicación de antibióticos

La mediana en minutos de tiempo en efectuar la orden de administrar antibióticos se reportó de 80, RIQ 117 (rango 0-450), *Figura 9*. En el 43.9% de los casos se efectuó la orden en los primeros 60 minutos, *tabla 6*, y la principal causa de demora en efectuar la orden de la administración de antibióticos fue el ajuste de horario 43,9%, *tabla 7*.

| | Frecuencia | % |
|--------------|------------|--------------|
| > 60 minutos | 37 | 56.1 |
| < 60 minutos | 29 | 43.9 |
| TOTAL | 66 | 100.0 |

Tabla 6. Tiempo de efectuar orden de administración de antibióticos

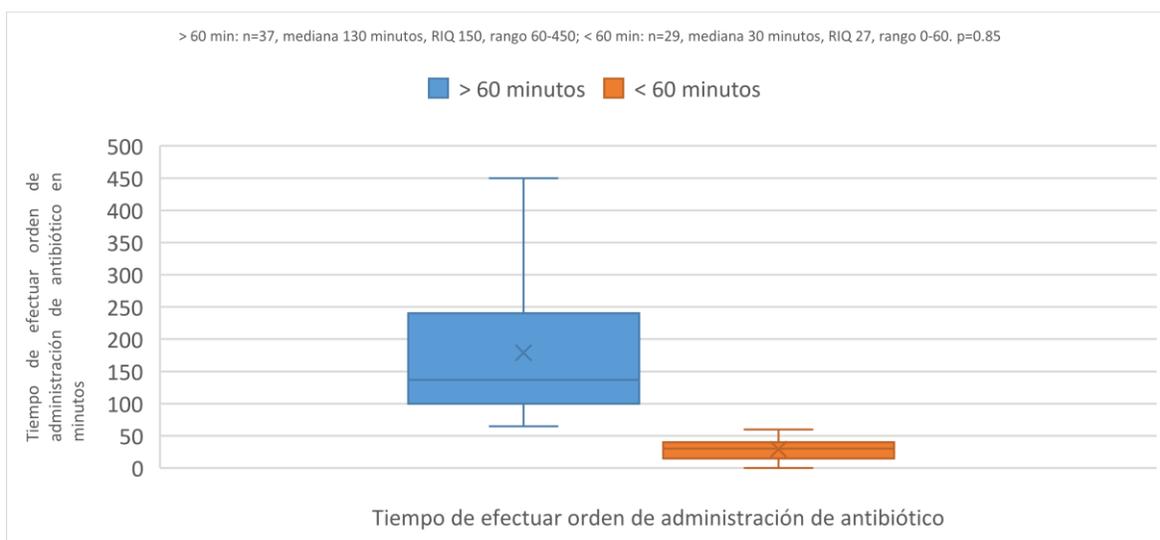


Figura 9. Tiempo de efectuar orden de administración de antibiótico

| Motivo | Frecuencia | % |
|---|------------|-------------|
| Sin demora | 29 | 43.9 |
| Ajuste de horarios | 29 | 43.9 |
| En espera de toma de cultivos | 4 | 6.1 |
| Se difiere aplicación de primera dosis en urgencias | 2 | 3.0 |
| Manejo inicial del estado crítico | 1 | 1.5 |
| No cuenta con acceso venoso | 1 | 1.5 |
| TOTAL | 66 | 100, |

Tabla 7. Causas de demora en efectuar la orden de administración de antibióticos.

En cuanto a la evolución, los días de estancia hospitalaria con una mediana de 6, RIQ 5 (rango 0-44). La mediana de estancia en sala de hospitalización no intensiva en días fue de 6, RIQ 4 (rango 0-27). Del total, 5 pacientes (7.6%) ameritaron manejo en UTIP, con una mediana de 5 días, RIQ de 22 (rango 4-41). Los hemocultivos fueron positivos solo en el 10.6% de los pacientes, *Figura 10*. Los patógenos aislados se muestran en la *Figura 11*. Los sitios de infección más frecuentes fueron digestivo y respiratorio, el resto se reportan en la *tabla 8*.

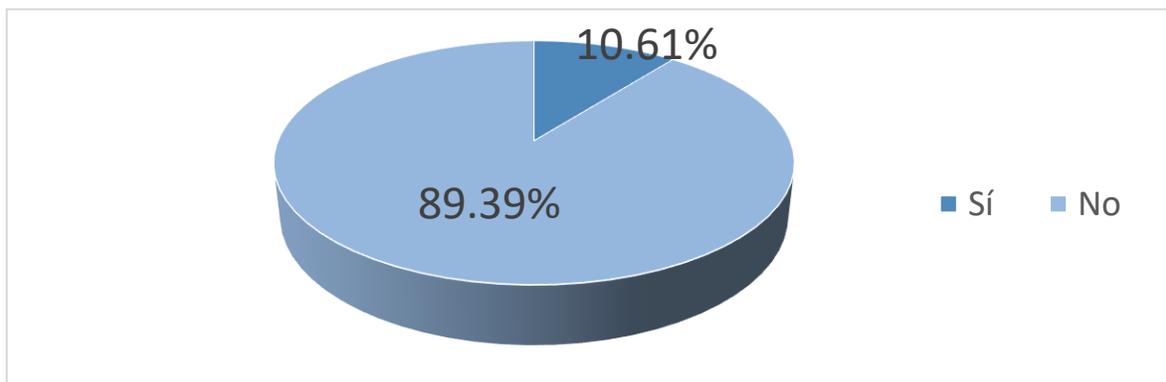


Figura 10. Porcentaje de hemocultivos positivos

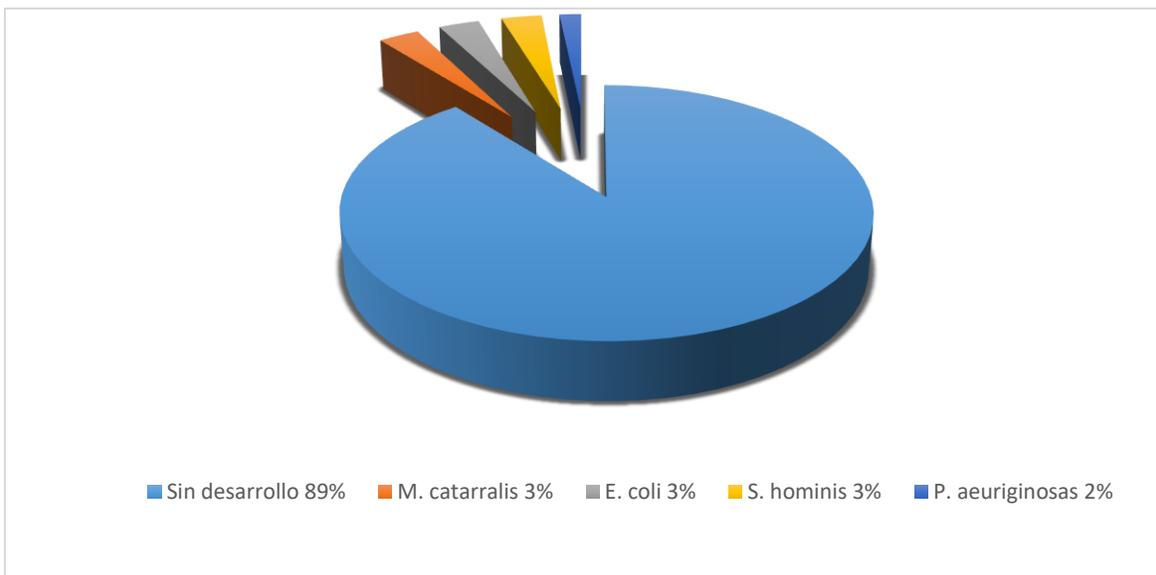


Figura 11. Gérmen aislado

| Foco infeccioso | Frecuencia | % |
|-----------------|------------|--------------|
| Sin foco | 31 | 47.0 |
| Tubo digestivo | 12 | 18.2 |
| Respiratorio | 10 | 15.2 |
| Sistémico | 7 | 10.6 |
| Mas de 2 focos | 5 | 7.6 |
| Renal/urinario | 1 | 1.5 |
| TOTAL | 66 | 100.0 |

Tabla 8. Foco infeccioso documentado

En el 86.4% de los casos se utilizó monoterapia y doble antibiótico en 13.6% como terapia inicial. El antibiótico de inicio más utilizado fue cefepime 50%, seguido de piperacilina/tazobactam 21.2% y Meropenem 10.6% y la combinación inicial de antibióticos más frecuente fue amikacina/ceftazidima 4.5% *tabla 9 y tabla 10.*

| No. Antibióticos | Frecuencia | % |
|-------------------|------------|--------------|
| Monoterapia | 57 | 86.4 |
| Doble antibiótico | 9 | 13.6 |
| TOTAL | 66 | 100.0 |

Tabla 9. Número de antibióticos como terapia inicial

| Antibiótico | Frecuencia | % |
|--------------------------|------------|--------------|
| Monoterapia | 57 | 86.4 |
| Cefepime | 33 | 50.0 |
| PIP-TZO | 14 | 21.2 |
| Meropenem | 7 | 10.6 |
| Ceftriaxona | 1 | 1.5 |
| Ciprofloxacino | 1 | 1.5 |
| Doble antibiótico | 9 | 13.6 |
| Amikacina/Ceftazidima | 3 | 4.5 |
| Vancomicina/PIP-TZO | 2 | 3.0 |
| Cefepime/TMP-SMX | 2 | 3.0 |
| Meropenem/Vancomicina | 1 | 1.5 |
| Meropenem/TMP-SMX | 1 | 1.5 |
| PIP-TZO/TMP-SMX | 1 | 1.5 |
| TOTAL | 66 | 100.0 |

Tabla 10. Antibióticos utilizados como terapia inicial

Ante la falta de respuesta, complicaciones o focos infecciosos determinados, se requirió cambio de esquema de antibiótico o agregar segundo antimicrobiano al manejo inicial. Los antibióticos más utilizados en esta situación fueron meropenem y amikacina, seguidos por PIP-TZO, amoxicilina/ácido clavulánico y vancomicina. En el 43.9% de los pacientes fue necesario cambio de antibióticos: en el 79.3%, un esquema, en el 17.2% dos esquemas y en el 3.4% tres o más esquemas, *tabla 11*.

| Antibióticos | Frecuencia | % |
|-------------------------------|------------|--------------|
| Sin cambio | 37 | 56.1 |
| Meropenem | 3 | 4.5 |
| Vancomicina | 3 | 3.0 |
| PIP-TZO | 2 | 3.0 |
| Amikacina | 3 | 4.5 |
| Amoxicilina/Acido clavulánico | 2 | 3.0 |
| Ciprofloxacino | 1 | 1.5 |
| Linezolid | 1 | 1.5 |
| TMP-SMX | 1 | 1.5 |
| 2 esquemas | 8 | 12.1 |
| 3 esquemas | 4 | 6.1 |
| Más de 3 esquemas | 2 | 3.0 |
| TOTAL | 66 | 100.0 |

Tabla 11. Esquemas de antibiótico utilizados como 2da opción terapéutica

Del total, 53% de los pacientes en los eventos estudiados presentaron complicaciones (neumonía, sinusitis, otitis media, faringoamigdalitis, enfermedad tipo influenza, varicela, dermatomicosis, gastroenteritis, colitis neutropénica, esofagitis por cándida, fisura anal, absceso perianal, mucositis, pielonefritis, tubulopatía secundaria a quimioterapia, falla renal aguda, celulitis/flebitis, bacteriemia, choque séptico, defunción, recaída a sistema nervioso central o medula ósea, convulsiones, fiebre persistente), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes a los que se administraron los antibióticos antes o después de 60 minutos, $p=0.49$. Solamente un paciente falleció y fue en el grupo de administración de antibióticos después de 60 minutos, pero sin diferencia estadísticamente significativa, $p > 0.05$. El evento de defunción se presentó secundario a choque séptico. El paciente fue tratado en domicilio durante dos días posterior a inicio de fiebre, ingresa directo a área de choque a su llegada

a urgencias con datos francos de choque (hipotensión, taquicardia, febril, llenado capilar mayor a 4 segundos), demora de dos horas en reporte de neutropenia. En este caso, se indica manejo antibiótico en la primera hora de su arribo a urgencias, previo al reporte de la neutropenia siguiendo las guías de manejo para choque séptico. Sin embargo, presentó demora para la administración de antibiótico requirió 31 días totales de internamiento, con 8 días en UTIP, reportándose el hemocultivo negativo; cursó con neumonía, enfermedad tipo influenza y gastroenteritis en paciente inmunosuprimido.

La comparativa de los tiempos evaluados se reporta en la *Figura 12*.

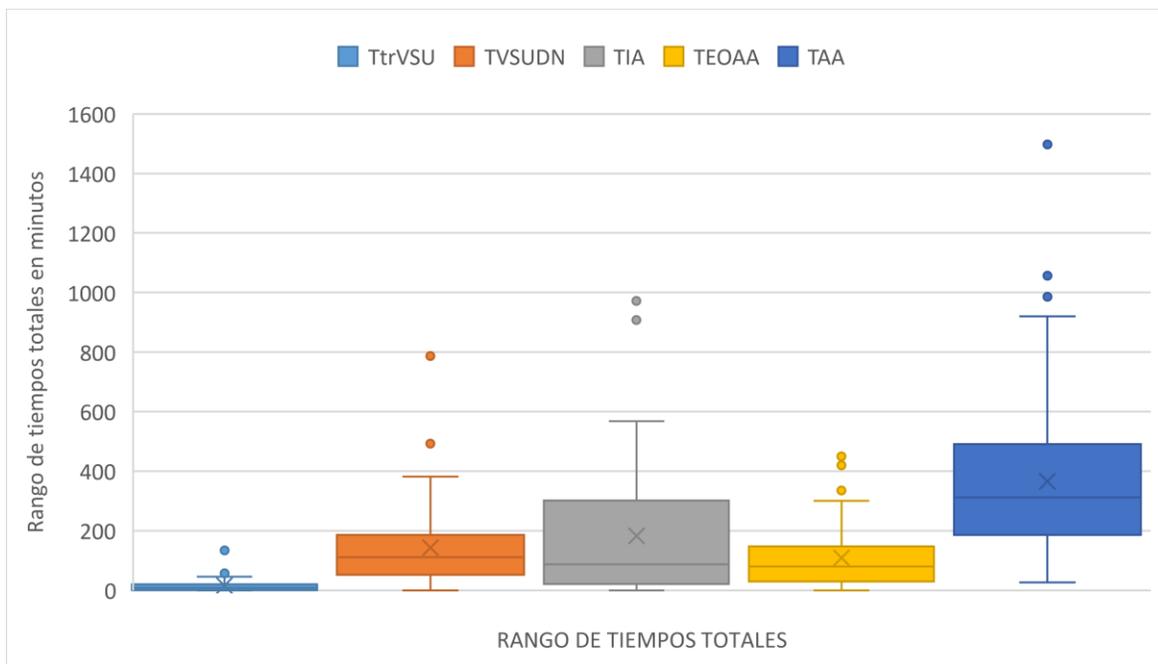


Figura 12. Tiempos evaluados

El modelo final fue: $TAA \sim T \text{ inicio fiebre y triage(tr)} + T \text{ tr Valoración SU} + T \text{ VSUDN} + TIA + TEOAA + \text{Factores de demora TAA}$. Donde: T: tiempo; SU: servicio de urgencias; VSUDN: valoración servicio de urgencias y detección de neutropenia, TIA: tiempo de indicación de antibióticos, TEOAA: tempo de efectuar orden de administración de antibióticos.

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple, descartando multicolinealidad en las variables incluidas: Tiempo de triage a valoración en urgencia, tiempo de

valoración en urgencias y detección de neutropenia, tiempo de indicación de antibióticos en minuto y tiempo de efectuar orden de administración de antibióticos, como predictores del tiempo entre el registro de fiebre en urgencias y la administración de la primera dosis de antibiótico.

En el ajuste de modelo mediante el coeficiente de determinación, se observó, como se muestra en la tabla 12, que el tiempo de valoración en urgencias y detección de la neutropenia, el tiempo de indicación de antibióticos en minutos y el tiempo de efectuar orden de administración de antibióticos, muestran un buen grado de predicción ($r^2=0.815$, $p=0.0001$) sin que el tiempo de triage a valoración en urgencias presente asociación alguna.

| Coeficientes ^a | | | | | |
|--|--------------------------------|------------|--------------------------|--------|------|
| Modelo | Coeficientes no estandarizados | | Coeficientes tipificados | t | Sig. |
| | B | Error típ. | Beta | | |
| (constante) | -33,400 | 28,048 | | -1,191 | ,238 |
| Tiempo de triage a valoración servicio de urgencias en minutos | -,010 | ,551 | -,001 | -0,19 | ,985 |
| Tiempo de valoración en urgencias y detección de la neutropenia en minutos | 1,243 | ,102 | ,665 | 12,190 | ,000 |
| Tiempo de indicación de antibióticos en minutos | ,632 | ,067 | ,521 | 9,441 | ,000 |
| Tiempo de efectuar orden de administración de antibióticos en minutos | ,972 | ,139 | ,382 | 6,994 | ,000 |

a. Variable dependiente: Tiempo entre el registro de la fiebre en urgencias y administración de la primera dosis de antibióticos en minutos

| Resumen del modelo ^b | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|-------------------|------------|----------------------|-----------------------------|------------------------|-------------|-----|-----|------------------|---------------|
| Modelo | R | R cuadrado | R cuadrado corregida | Error típ. de la estimación | Estadísticos de cambio | | | | | Durbin-Watson |
| | | | | | Cambio en R cuadrado | Cambio en F | gl1 | gl2 | Sig. Cambio en F | |
| 1 | ,909 ^a | ,826 | ,815 | 114,491 | ,826 | 72,412 | 4 | 61 | ,000 | 1,723 |

a. Variables predictoras: (Constante), Tiempo de efectuar orden de administración de antibióticos en minutos, Tiempo de valoración en urgencias y detección de neutropenia en minutos, Tiempo de Triage a valoración servicio de urgencias en minutos, Tiempo de indicación de antibióticos en minutos

b. Variable dependiente: Tiempo entre el inicio de la fiebre y administración de la primera dosis de antibióticos en minutos

Tabla 12. Análisis de regresión lineal múltiple para predecir tiempo entre el registro de la fiebre en urgencias y administración de la primera dosis de antibióticos en minutos. Coeficientes^a y Resumen del modelo^b

DISCUSIÓN.

En este estudio, se identificó el tiempo de inicio de terapia antimicrobiana en el servicio de urgencias de nuestra institución en el periodo comprendido entre junio de 2016 y julio de 2019, con la finalidad de documentarlo y compararlo, posteriormente, con el tiempo que se determine ya con la implementación de protocolo “Hora dorada”. Al igual que en otros estudios, se lograron identificar aquellos tiempos o momentos en el proceso que llevaron a una demora en el inicio oportuno de tratamiento, así como a reconocer la causalidad de su retraso. Se logró determinar el desarrollo de complicaciones, los días de estancia hospitalaria, ingresos a UTIP y la mortalidad.

Para responder la pregunta que motiva al presente estudio de investigación, se analizaron 66 eventos de neutropenia febril en el servicio de urgencias pediátricas en el periodo mencionado y se encontró que, en el Hospital Central, previo a la implementación de la “Hora dorada”, la media del tiempo en minutos entre el registro de la fiebre en urgencias y aplicación de antibiótico es de 365.7 (mediana 312), lo cual es considerablemente mayor que lo reportado en la literatura por *Volpe D. et al con una mediana en minutos de 99 (20)*. Con este resultado, contamos con la mediana de tiempo antes de la implementación de la “Hora dorada”, formando las bases para analizar, posteriormente, los resultados que se obtengan con el protocolo actualmente implementado y demostrar inicialmente si se logra una adecuada reducción del tiempo y así, mejorar el resultado definitivo en el tratamiento. Actualmente con los lineamientos aplicados a partir de julio de 2019, se cuenta en el servicio de urgencias del Hospital Central con el material y equipo completos y exclusivos para la atención de pacientes pediátricos hemato-oncológicos el cual contiene material de curación (gasas, guantes, solución de povidona yodada, clorhexidina, parche dérmico transparente, bata desechable estéril, gorro quirúrgico, campos quirúrgicos estériles, entre otros), catéteres intravenosos cortos de distintos calibres, agujas de distintos calibres para puncionar y permeabilizar catéteres venosos permanentes, así como medios de cultivo para muestra de sangre, frasco-ampula de antibióticos (cefepime,

piperacilina/tazobactam, meropenem, vancomicina), todo con la finalidad de disminuir la demora en el manejo inicial e inicio de tratamiento.

Se estudiaron también los diferentes momentos o tiempos que pudieran influir en la modificación del tiempo de administración de antibiótico, así como las circunstancias que llevaron al retraso. Como primer tiempo, se determina una demora en la valoración inicial en urgencias ocupando como primera causa la demora en el traslado al servicio de urgencias desde domicilio; en nuestro medio, es frecuente que la distancia entre el domicilio y los centros de salud con la capacidad de atención de urgencias hematooncológicas se vea limitada, secundaria a factores demográficos que entorpecen y prolongan estos tiempos. En comparación con otros países, la situación en nuestro país y en San Luis Potosí, no dista de la situación global. La mayoría de los pacientes que reciben tratamiento oncológico habitan en ciudades o comunidades distantes a hospitales regionales o donde llevan su tratamiento oncológico y regresan a su domicilio entre ciclos de tratamiento. Debido a ello, los pacientes recurren a hospitales comunitarios cuando presentan alguna urgencia, donde no se cuenta con la infraestructura, ni los insumos, ni el recurso humano para brindar adecuada atención, por lo tanto, se presenta la primera limitante para el retraso en el abordaje y manejo oportuno. Esta similitud es documentada por *K. Andersan et. al* (22) en su estudio, donde se identificaron las barreras para brindar el manejo óptimo a niños con cáncer que presentan neutropenia febril. Como factor determinante en la reducción en los tiempos de inicio de antibiótico, *Yoshida et. al* (23) demostraron que, al implementar un sistema de comunicación previo al arribo del paciente a urgencias, mejora el resultado, permitiendo contar con los insumos requeridos para el manejo de pacientes pediátricos con neutropenia febril. En nuestro medio, dicha comunicación se lleva a cabo mediante el sistema de referencia y contrarreferencia, coordinado por servicios de salud, sin embargo, la mayoría de los pacientes acuden por su propia cuenta sin que se informe a los servicios de urgencias, entorpeciendo el abordaje inicial. A pesar de esto, se comprueba en nuestro estudio que al ingresar el paciente a valoración por triage, la gran mayoría de pacientes hematooncológicos recibieron atención prioritaria con un rango de 0 a 160 minutos, logrando que el 97% de los

pacientes reciba atención en menos de 60 minutos con una mediana de tiempo en minutos de 8. Esto demuestra que independientemente de no contar con un sistema efectivo de comunicación, se brinda atención prioritaria a pacientes oncológicos, aun sin lograrlo en su totalidad, lo cual coincide con lo escrito con *Abebe et. al* (28). Los tiempos de reporte de neutropenia en el Hospital Central se encontraron con demora significativa con un rango de 61 minutos hasta 787 minutos, donde múltiples factores se ven involucrados. Este tiempo de reporte de neutropenia que se documentó fue mayor a la media reportada en la literatura como *Yoshida et. al* de 60 minutos (23) y *Vanderway et. al* de 63.25 minutos (30) que lograron reducir los tiempos a 10 y 27 minutos respectivamente). En contraste, la debilidad detectada en el Hospital Central radica en 2 tiempos evaluados: el tiempo de detección de neutropenia a indicación de antibiótico y el tiempo de indicación de antibiótico a efectuar la orden. Para el primero, la mediana de tiempo en minutos fue de 87.5, con demora en la valoración del resultado de la neutropenia como principal factor. En el segundo caso, la mediana de tiempo en minutos fue de 80, detectándose como factor de retraso el ajuste de horario de administración de medicamento por parte de enfermería.

A diferencia de *K. Andersan et. al* (22) donde no se encontraron como factor de retraso la valoración en triage, la elección de antibiótico, la no disponibilidad de antibióticos y el procesamiento de biometría hemática para obtener resultado de neutropenia, demostramos, que en el Hospital Central, el mayor tiempo de retraso en el inicio oportuno de administración de antibióticos se debe a demora en la indicación del mismo, donde el 62.6% se debe a retraso en recabar resultado de biometría hemática, con tiempo de hasta 972 minutos desde que se reportó la neutropenia hasta que se indicó el antibiótico (rango 62-972).

En la presente revisión, se documentaron 5 pacientes que requirieron internamiento en UTIP y solamente falleció 1 paciente en el grupo que recibió medicamento con tiempo de demora mayor a 60 minutos, esto, en comparación con *Volpe D. et. al* (20), quienes no documentaron ingresos a UTIP o defunciones en los primeros 7 días de internamiento ni en el grupo estudiado previo al plan de mejora como en el grupo posterior a este. Asimismo, *Fletcher et. al* llegaron a una conclusión similar

en su estudio de cohorte retrospectivo con un total de 1,628 eventos de fiebre y neutropenia donde no se reporta una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a ingresos a UTIP y complicaciones entre aquellos pacientes a los que se administró antibiótico antes o después de 60 minutos. Aquellos que fallecieron, se asociaron a choque séptico y requirieron reanimación hídrica con cristaloides a dosis mayor a 40ml/kg (32), similar a lo reportado en esta tesis, donde la causa de defunción del único paciente registrado fue por choque séptico.

En cuanto a los ingresos a UTIP y la mortalidad demostrada en esta tesis, es comparable con el estudio realizado por *Salstorm et. al* (14), donde no se reportó diferencia estadística en cuanto a duración de la fiebre, bacteriemia, requerimiento de estudio de imagen para definir foco infeccioso, ingresos a UTIP y mortalidad. En esta tesis se analizaron 66 eventos de neutropenia febril y como resultado final se obtuvo un 53% de pacientes con complicaciones sin diferencia estadística significativa entre el grupo que recibió antibiótico posterior a 60 minutos (64/66) versus aquellos a los que se le administró en menos de 60 minutos (2/66). Solamente 1 paciente falleció, requirió 8 días de internamiento en UTIP, se reportó su hemocultivo negativo, se diagnosticó recaída de leucemia linfoblástica aguda a medula ósea, cursó con enfermedad tipo influenza y neumonía y, finalmente, choque séptico refractario a aminas como causa de defunción.

LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Como limitantes en el trabajo de investigación, siendo este un estudio retrospectivo, se centró en la información detallada en los expedientes clínicos. Encontramos como limitante principal el registro erróneo de los datos, siendo el más común la ausencia de registro de hora en el triage, únicamente contando con el registro de urgencias. Esto llevó a que el universo de eventos de fiebre y neutropenia revisados se redujera a 66 eventos. Además, en varios de estos eventos que ingresan por fiebre, se detectó en el servicio de urgencias foco infeccioso, por lo cual, no se ingresaron pacientes con el diagnóstico de fiebre y neutropenia. En segunda instancia, encontramos falta de orden en algunos expedientes con hojas, notas, indicaciones, registros de enfermería, estudios de laboratorio, entre otros, mal acomodados, lo que llevó a una mayor dificultad para el análisis e integración de datos. Todo esto, aunado a que no se lograron encontrar todos los expedientes solicitados.

En cuanto a las nuevas perspectivas de investigación, aún no se cuenta con un registro de resultados ya con la implementación de la “Hora dorada”, por lo que los resultados obtenidos en este trabajo de investigación podrían tener utilidad en estudios posteriores a fin de compararse con los resultados que se encuentren en los protocolos actuales. Podrían sentarse las bases no solo para comparar tiempos de abordaje, sino también para determinar el impacto que podía significar la reducción de estos tiempos en cuanto a morbilidad y mortalidad, días de estancia hospitalaria, gastos en salud, entre otros, así como la implementación de medidas para mejorar estas deficiencias.

CONCLUSIONES.

El inicio de antibiótico en pacientes hematooncológicos con neutropenia febril fue mayor de 60 minutos.

La mediana de tiempo en minutos entre el registro de fiebre en urgencias y la administración de antibióticos fue de 312.

Se logró determinar el tiempo de administración de antibióticos y se definieron los intervalos ocurridos entre la llegada al hospital y la administración de antibióticos.

El tiempo de traslado a la institución fue el evento con mayor tiempo de retraso, con un máximo de 114 horas reportadas, influenciado por variantes demográficas.

En cuanto al primer contacto en servicios de urgencias, la demanda hospitalaria satura los servicios, retrasando valoración en triage.

Desde la valoración en urgencias hasta el reporte de la neutropenia se demostró que el retraso se encuentra en la toma de la BH.

La demora en el tiempo para efectuar la orden de administración de antibiótico se encontró desde 4 hasta 8 horas.

Como resultado final, el 97% de los pacientes presentaron retraso significativo en el inicio de tratamiento demorando más de 60 minutos.

Se requiere un grupo mayor de pacientes para demostrar si existiera una relación entre el tiempo de inicio de antibiótico y la presencia de complicaciones y defunción.

BIBLIOGRAFÍA.

1. El cáncer infantil [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
2. Types of Childhood Cancer - ACCO [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://www.acco.org/types-of-childhood-cancer/>
3. Sectorial De Salud P. Cáncer en la Infancia y la Adolescencia. 2013.
4. Piña F. Cecilia AGF y col. Supervivencia en pacientes atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en el período 2007-2012. 2014.
5. Urgencias oncológicas en Pediatría [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2019-03/urgencias-oncologicas-en-pediatria/>
6. Mueller EL, Sabbatini A, Gebremariam A, Mody R, Sung L, Macy ML. Why pediatric patients with cancer visit the emergency department: United States, 2006-2010. *Pediatric Blood and Cancer* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2021 Feb 1];62(3):490–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25345994/>
7. McCurdy MT, Shanholtz CB. Oncologic emergencies [Internet]. Vol. 40, *Critical Care Medicine*. *Crit Care Med*; 2012 [cited 2021 Feb 1]. p. 2212–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22584756/>
8. Behl D, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic Emergencies [Internet]. Vol. 26, *Critical Care Clinics*. *Crit Care Clin*; 2010 [cited 2021 Feb 1]. p. 181–205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19944281/>
9. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero ML. Neutropenia febril en niños con cáncer: Manejo en el servicio de emergencias. *Revista Chilena de Infectología*. 2018;35(1):62–71.
10. Charles Bailey L, Reilly AF, Rheingold SR. *Infections in Pediatric Patients With Hematologic Malignancies*. 2009;
11. Phillips RS, Stewart LA, Phillips RS, Bhuller K, Sung L, Sung L, et al. Risk stratification in febrile neutropenic episodes in adolescent/young adult patients with cancer. *European Journal of Cancer* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2021 Jan 28];64:101–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27391921/>

12. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update [Internet]. Vol. 35, Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology; 2017 [cited 2021 Feb 1]. p. 2082–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28459614/>
13. Orme LM, Babl FE, Barnes C, Barnett P, Donath S, Ashley DM. Outpatient versus inpatient IV antibiotic management for pediatric oncology patients with low risk febrile neutropenia: A randomised trial. *Pediatric Blood and Cancer* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2021 Jan 28];61(8):1427–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24604835/>
14. 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 60min have decreased intensive care needs. *Pediatric Blood and Cancer* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Jan 28];62(5):807–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25663663/>
15. de La Maza V, Simian D, Castro M, Torres JP, Lucero Y, Sepúlveda F, et al. Administration time for the first dose of antimicrobials in episodes of fever and neutropenia in children with cancer. *Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2021 Jan 28];34(10):1069–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26125587/>
16. 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. In: *Pediatric Emergency Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 739–45.
17. 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 [Internet]. Vol. 52, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2011 [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21258094/>

18. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jan 28];58(7):3799–803. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24752269/>
19. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. In: *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. Clin Infect Dis; 2004 [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15250018/>
20. Volpe D, Harrison S, Damian F, Rachh P, Kahlon PS, Morrissey L, et al. Improving timeliness of antibiotic delivery for patients with fever and suspected neutropenia in a pediatric emergency department. *Pediatrics* [Internet]. 2012 Jul [cited 2021 Jan 28];130(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22711718/>
21. Vedi A, Pennington V, O'Meara M, Stark K, Senner A, Hunstead P, et al. Management of fever and neutropenia in children with cancer. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2015 Dec 23 [cited 2021 Feb 1];23(7):2079–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25533581/>
22. Anderson K, Bradford N, Edwards R, Nicholson J, Lockwood L, Clark J. Addressing the barriers to optimal management of febrile neutropenia in children with cancer. *European Journal of Oncology Nursing*. 2020 Apr 1;45:101719.
23. 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. *Pediatric Emergency Care* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Jan 28];34(1):47–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29293201/>
24. Spencer S, Nypaver Mi, Hebert K, Benner C, Stanley R, Cohen D, et al. Successful emergency department interventions that reduce time to antibiotics in febrile pediatric cancer patients. *BMJ Quality Improvement Reports* [Internet]. 2017 Mar [cited 2021 Jan 28];6(1):u212406.w4933. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28321299/>

25. Lukes T, Schjodt K, Struwe L. Implementation of a nursing based order set: Improved antibiotic administration times for pediatric ED patients with therapy-induced neutropenia and fever. *Journal of Pediatric Nursing* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Feb 1];46:78–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30856462/>
26. Benner CA, Mora E, Mueller E, Seagull FJ, Walkovich K, Johnson K, et al. Making Improvements in the ED: Does ED Busyness Affect Time to Antibiotics in Febrile Pediatric Oncology Patients Presenting to the Emergency Department? *Pediatric Emergency Care* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Feb 1];34(5):310–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27749799/>
27. Geerlinks A v., 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. *Pediatric Emergency Care* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Feb 1];36(11):509–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33125202/>
28. Abebe W, Bacha T, Shane AL, Berkowitz T. Triage guideline for immunocompromised children with fever in an emergency centre in Ethiopia. *African Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Feb 1];11(1):20–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33312850/>
29. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internet]. 1996 Dec [cited 2021 Jan 28];49(12):1373–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8970487/>
30. Vanderway J, Vincent C, Walsh SM, Obrecht J. Implementation of a Pathway for the Treatment of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Jan 28];34(5):315–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28812473/>
31. 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. *Pediatric Quality & Safety* [Internet]. 2018 Jul [cited 2021 Jan 28];3(4):e095. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30229205/>

32. Fletcher M, Hodgkiss H, Zhang S, Browning R, Hadden C, Hoffman T, et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatric Blood and Cancer* [Internet]. 2013 Aug [cited 2021 Feb 1];60(8):1299–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23417978/>