



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**AGENTES INFECCIOSOS ASOCIADOS A NEUTROPENIA FEBRIL  
POSQUIMIOTERAPIA EN NIÑOS CON CÁNCER HEMATOLÓGICO Y  
DE ÓRGANOS SÓLIDOS HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO  
ALMENARA IRIGOYEN 2017-2020**

PRESENTADO POR  
**VIVIANA HOLGUIN EZCURRA**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

ASESOR  
MGTR. RICARDO CARREÑO ESCOBEDO

LIMA – PERÚ  
2021



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual**  
**CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**AGENTES INFECCIOSOS ASOCIADOS A NEUTROPENIA  
FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN NIÑOS CON CÁNCER  
HEMATOLÓGICO Y DE ÓRGANOS SÓLIDOS  
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN  
2017-2020**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

**PRESENTADO POR  
VIVIANA HOLGUIN EZCURRA**

**ASESOR  
MGTR. RICARDO CARREÑO ESCOBEDO**

**LIMA, PERÚ  
2021**

# ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Índice</b>	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
1.1 Descripción del problema	3
1.2 Formulación del problema	6
1.3 Objetivos	6
1.4 Justificación	6
1.5 Viabilidad y factibilidad	8
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Antecedentes	9
2.2 Bases teóricas	12
2.3 Definición de términos básicos	18
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	
3.1 Formulación de la hipótesis	19
3.2 Variables y su operacionalización	19
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	
4.1 Tipos y diseño	21
4.2 Diseño muestral	21
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	22
4.4 Procesamiento y análisis de datos	23
4.5 Aspectos éticos	24
<b>CRONOGRAMA</b>	25
<b>PRESUPUESTO</b>	26
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	27
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción del problema

La neutropenia febril es considerada una emergencia oncológica que se define como un recuento absoluto de neutrófilos menor o igual a  $500/\text{mm}^3$  o de neutrófilos inferior a  $1000/\text{mm}^3$ , siempre y cuando, por las características del paciente, se pueda esperar que este valor descienda a menos de  $500/\text{mm}^3$  en las 48 horas siguientes al diagnóstico.

Los valores antes mencionados deben ir asociados a una temperatura axilar mayor a  $38.3^\circ\text{C}$  o mayor a  $38^\circ\text{C}$  medida en dos ocasiones o mantenida durante más de una hora <sup>(1)</sup>. El riesgo de infección se relaciona con la severidad y la duración de la neutropenia.

A nivel mundial, la neutropenia febril afecta al 80% de los pacientes con cáncer hematológico y a un 10-50% de pacientes con cáncer sólido. Su incidencia en cáncer metastásico es de un 13-21% y ocurre principalmente en el primer ciclo de quimioterapia <sup>(2)</sup>.

En los sesenta, la mortalidad relacionada con las infecciones que se presentaban durante los episodios de neutropenia asociada a fiebre llegaba hasta 60-70%. Dicha cifra fue reduciéndose gracias al uso de la antibioticoterapia empírica en estos pacientes <sup>(3)</sup>.

En los setenta, cerca del 30% de los niños en tratamiento quimioterápico con cáncer fallecían al desarrollar neutropenia febril. Cuando se instaló la hospitalización de estos pacientes de forma rutinaria, asociado al inicio precoz de antibioticoterapia empírica de amplio espectro, esta mortalidad se redujo al 1%. Esto muchas veces, implica un sobret ratamiento, que lleva finalmente a un incremento en la resistencia antibiótica, un mayor costo hospitalario y reduce la calidad de vida de los pacientes y sus familiares, al permanecer hospitalizados por largos periodos de tiempo <sup>(4)</sup>.

En Estados Unidos, solo en el año 2012 se reportaron 108 419 hospitalizaciones por neutropenia relacionada a cáncer; de ellas, 16 859 fueron niños <sup>(5)</sup>.

Se cuenta, en Latinoamérica, con datos provenientes de Chile y Argentina. En Argentina, entre 2000 y 2005, se registraron 7621 casos de cáncer en niños; esta patología es la primera causa de muerte en niños de 5-15 años.

En Chile, se estima una incidencia de 12-14 casos por cada 100 000 niños menores de 15 años, lo que significan 500 a 600 casos nuevos por año en ese país; esta mortalidad está asociada a esta patología en 2 a 3% en aquellos que recibieron antibioticoterapia antes de las 48 horas y ascendió hasta un 50% en aquellos que la recibieron pasadas las 48 horas <sup>(5)</sup>.

Los niños con neutropenia febril asociado al tratamiento quimioterápico representa un grupo muy heterogéneo de pacientes, sin embargo, esta diferencia no se ve representada al momento de elegir la terapia antimicrobiana, ya que la mayoría de centros que reciben este tipo de pacientes optan por un tratamiento antibacteriano empírico, endovenoso y de amplio espectro en casi la totalidad de los pacientes <sup>(6)</sup>.

La guía internacional de manejo de neutropenia febril, en pacientes pediátricos, se centra en adoptar alguna estrategia de estratificación de riesgo validada, ya que esto puede facilitar la clasificación de los pacientes en diferentes categorías de riesgo y poder ofrecer al grupo de menor riesgo un tratamiento antibiótico menos intenso, vía oral, con menor tiempo de hospitalización o incluso, que puedan ser manejados ambulatoriamente. Los beneficios que este ofrece es la mejora en la calidad de vida, disminución en la exposición a infecciones intrahospitalarias y reducción en los costos sanitarios <sup>(7)</sup>.

En el periodo 2008- 2010, se realizó un estudio, en Perú, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, que buscaba la incidencia de neutropenia febril en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que habían

recibido quimioterapia. En dicha investigación, se encontró una incidencia del 60.32% de neutropenia febril posquimioterapia; el foco infeccioso respiratorio es el más frecuentemente, identificado en 28.21% de pacientes y la terapia empírica más utilizada, la asociación Ceftazidima- Amikacina en el 71.79% de los casos <sup>(7)</sup>.

Los principales problemas relacionados con la neutropenia febril son, en primer lugar, el proceso infeccioso subyacente, en el que solo se identifica al agente infeccioso en el 10-30% de pacientes y, muchas veces, existen coinfecciones que, en una infección no tratada, puede diseminarse rápidamente y empobrecer el pronóstico del paciente <sup>(8)</sup>.

En estudios pediátricos recientes, se establece una mortalidad cercana 3.9%, que, a pesar de no ser muy elevada gracias al inicio precoz de la antibioticoterapia empírica, es importante reconocer que existen agentes etiológicos asociados que pueden conllevar a un desenlace fatal <sup>(9)</sup>.

Durante los setenta, hasta el inicio de los noventa, inició el descenso de la incidencia de los agentes gram negativos de un 71% a un 31% en Europa, con un incremento en la incidencia de los agentes gram positivos de un 29% a un 69% <sup>(9)</sup>.

Hasta los noventa, la etiología predominante en la neutropenia febril en el paciente pediátrico eran las bacterias gram positivas. Posteriormente, durante la primera década del siglo 21, el agente más frecuentemente aislado fue el *Staphylococo aureus coagulasa negativa*. En la actualidad, se evidencia una reemergencia de la predominancia de los agentes gram negativos y, particularmente, multidrogo resistentes <sup>(9)</sup>.

Los virus juega un rol importante en las coinfecciones en este grupo de pacientes, en cuanto a la severidad del cuadro, pero también existe un prevalencia importantes de infecciones respiratorias virales sin asociación bacteriana en pacientes neutropénicos febriles. Los síntomas respiratorios altos se asocian en mayor frecuencia con la

presencia de agentes virales únicamente, en comparación con aquellos episodios de neutropenia con fiebre y criterios de sepsis, que, por lo general, se asocian a la presencia de agentes bacterianos o ambos <sup>(10)</sup>.

En los últimos años, se han investigado biomarcadores que ayuden a predecir la presencia de una infección bacteriana en niños con neutropenia febril. Dos de ellos han sido la procalcitonina y la interleuquina 6, ambos son biomarcadores muy sensibles, por lo que el riesgo de pasar por alto una posible infección bacteriana es bajo. Su principal utilidad se encuentra en identificar a aquellos grupos con bajo riesgo de desarrollar una infección bacteriana, principalmente cuando se usan en combinación; de esta manera, se disminuye el uso innecesario de antibióticos y el internamiento hospitalario y se logra mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares <sup>(11)</sup>.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuáles son los agentes infecciosos asociados a neutropenia febril posquimioterapia en niños con cáncer hematológico y cáncer sólido, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, durante 2017-2020?

## **1.3 Objetivos**

### **General**

Identificar los agentes infecciosos asociados a neutropenia febril posquimioterapia en niños con cáncer hematológico y de órganos sólidos, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, durante 2017-2020.

### **Específicos**

Describir los agentes infecciosos más frecuentes asociados a neutropenia febril posquimioterapia en niños con cáncer hematológico y de órganos sólidos.

Determinar la resistencia antibiótica de los agentes etiológicos más frecuentes en la neutropenia febril posquimioterapia en niños con cáncer hematológico y de órganos sólidos.

Relacionar los agentes infecciosos identificados con el tiempo de estancia hospitalaria de los niños con cáncer hematológico y de órganos sólidos.

Conocer las coinfecciones más frecuentes y su influencia en el pronóstico del niño con cáncer hematológico y de órganos sólidos.

#### **1.4 Justificación**

La presente investigación basa su relevancia en la alta frecuencia de neutropenia febril como consecuencia del uso de quimioterapia en los pacientes portadores de patología oncológica, ya sea hematológica o por tumor sólido, tanto pediátricos como adultos.

Esta patología tiene como consecuencia una estancia hospitalaria más prolongada, lo que expone a estos pacientes a padecer un mayor número de coinfecciones e infecciones por gérmenes intrahospitalarios altamente resistentes, lo que lleva, finalmente, a un incremento en la morbilidad y mortalidad en pacientes que ya son considerados inmunodeprimidos y, por ende, de alto riesgo.

Así mismo, el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen cuenta con un solo protocolo de manejo establecido en el servicio de Hematología, en el que se ha realizado una investigación basándose únicamente en los agentes identificados en los hemocultivos, pero no se ha establecido la frecuencia de coinfecciones, ni la relación de estos agentes con la duración de la estancia hospitalaria.

El servicio de Oncología pediátrica no tiene estudios epidemiológicos realizados y la situación se repite en el servicio de Emergencia Pediátrica, puntos importantes de hospitalización de pacientes que padecen neutropenia febril, que manejan antibioticoterapias empíricas distintas, sin contar realmente con la identificación de los

agentes causales.

Es importante tener en cuenta las asociaciones etiológicas que mayor repercusión trae al pronóstico del paciente y así establecer esquemas de tratamiento más efectivos, así como identificar los agentes resistentes con los que contamos como parte de la flora del hospital.

La identificación de estos agentes permitiría determinar la antibioticoterapia empírica más adecuada en cada servicio y al tratarse de una emergencia oncológica que tiene un mejor pronóstico, si se establece el tratamiento en la primera hora de su instalación, permitiría elaborar fluxogramas de acción para el manejo oportuno de esta patología, disminuyendo así la estancia hospitalaria, los costos por hospitalización y cuidados del paciente y principalmente la morbimortalidad en este grupo de pacientes.

Es necesario conocer la etiología más frecuente según la epidemiología del hospital y de cada servicio, las características de los pacientes y las diferencias que presentan según la etiología tumoral y así poder establecer el esquema de tratamiento empírico más adecuado.

### **1.5 Viabilidad y factibilidad**

La presente investigación es viable, pues la institución donde se realizará considera necesario contar con dicho estudio y se cuenta con la disposición de los jefes de los servicios involucrados para proporcionar la información pertinente para obtener los datos necesarios para realizarla, como es la autorización para obtener acceso a las historias clínicas de los pacientes.

Así mismo, el estudio es factible, ya que se cuenta con los recursos económicos, humanos y logísticos para realizarlo. También, se cuenta con una población en estudio amplia que permitirá obtener datos fehacientes para darle más peso a la investigación.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

Ahangarzadeh et al., en 2017, publicaron una investigación retrospectiva realizada en el Hospital de Tabriz, Iran con 96 pacientes pediátricos. En su mayoría, los pacientes con neutropenia febril que participaron en el estudio padecían un cáncer hematológico (60.4%); el más frecuente es la leucemia linfocítica aguda (35.4%). Dentro de los cánceres por tumores sólidos, el más frecuente fue el neuroblastoma (10.4%). La estancia hospitalaria media hallada, en dicho estudio, fue de 26 días; el agente etiológico más frecuente fue el *Staphylococo coagulasa* negativa (28.1%). Sin embargo, el estudio no logró establecer correlación entre el agente hallado, el tipo de cáncer y la estancia hospitalaria <sup>(12)</sup>.

En 2015, Castagnola et al. ejecutaron un estudio retrospectivo realizado en el Instituto Giannina Gaslini, Italia, basado en los hallazgos bacterianos en 215 pacientes pediátricos que presentaron en total 258 episodios de bacteriemia; 232 episodios fueron causados por una única bacteria gram negativa; siete pacientes presentaban dos agentes gram negativos asociados y 17 pacientes gram negativos en asociación con gram positivos u hongos. *Escherichia coli* fue el agente más frecuente (29%), seguido por *Pseudomona auriginosa* (20%) y *Klebsiella pneumoniae* (9%). Concluyeron que, debido al incremento de la resistencia antibacteriana, la monoterapia no sería lo más recomendado como antibioticoterapia empírica <sup>(13)</sup>.

Marin et al. desarrollaron un trabajo prospectivo observacional, en 2014, en el Hospital Universitario de Barcelona, España, basado en el estudio de 200 pacientes adultos con cáncer y neutropenia febril. Este estudio buscaba identificar las diferencias entre los pacientes con cáncer hematológico y por tumor sólido.

Se encontró una mayor incidencia de neutropenia febril en los pacientes con cáncer hematológico y se encontraron amplias diferencias en la etiología bacteriana en ambos grupos; la *Pseudomona auriginosa* es la más frecuente en pacientes neutropénicos con

tumores sólidos. Los bacilos gram negativos multidrogoresistentes fueron los agentes más frecuentes en los pacientes con cáncer hematológico. La mortalidad fue mayor en los pacientes neutropénicos febriles con tumores sólidos. Al ser un estudio realizado en adultos, no puede ser extrapolado a la población pediátrica <sup>(14)</sup>.

En 2014, A Al-Mulla et al. realizaron un estudio retrospectivo en el Centro de investigación Médica de Hamad en Qatar, basado en 185 pacientes pediátricos con cáncer hematológico y tumores sólidos que presentaron hemocultivos positivos. Se observó una mayor frecuencia de bacteriemia en aquellos pacientes con leucemia mielocítica aguda (56%) y leucemia linfocítica aguda (50%), en comparación con los pacientes con tumores sólidos (25%) o tumores cerebrales (40%), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En este estudio, los agentes etiológicos más frecuentes fueron las bacterias gram positivas; la más frecuente es el *Staphylococo epidermidis*. La mortalidad, que fue baja, se asoció principalmente a bacterias gram negativas multidrogoresistentes <sup>(15)</sup>.

Miedema et al. trabajaron en un trabajo prospectivo descriptivo que contó con 156 pacientes pediátricos con cáncer hematológico, sólido y cerebral en 2013. En este estudio se encontró que el 73% de las bacteriemias en los pacientes con neutropenia febril fue debido a bacterias gram positivas, principalmente *Streptococo viridans*. En este estudio, realizado en Países Bajos, encontraron que la incidencia de gérmenes gram negativos fue más baja en Amsterdam y Groningen, con respecto a la ciudad de Bern; se asoció al uso de profilaxis con Ciprofloxacino, el cual no era utilizado en Bern. Se encontró una mayor resistencia en los pacientes con profilaxis antibiótica previa <sup>(16)</sup>.

En 2019, se publicó un estudio realizado por Kara S et al. sobre los factores de riesgo en niños con neutropenia febril para padecer bacteriemia. Fueron 150 pacientes menores de 18 años con una media de 7.5 años, con tumores sólidos y leucemia; fueron, en su mayoría, pacientes con leucemia. En estos pacientes, la prevalencia de bacteriemia fue de un 23.3%, y fue el estafilococo coagulasa negativo el patógeno

aislado con mayor frecuencia. La presencia de cultivos positivos de catéter venoso central en los tres meses previos, asociado al desarrollo de neutropenia febril, incrementaba el riesgo de bacteriemia en un 2.5% <sup>(17)</sup>.

Rebagliati et al., en 2008, llevaron a cabo un estudio prospectivo en el Hospital Clínico Universidad Católica, en Chile. Incluyó a 87 pacientes adultos con cáncer hematológico y de tumores sólidos, que presentaron 154 episodios de neutropenia febril. El cáncer más frecuente fue el hematológico; la leucemia mielocítica aguda fue la de mayor porcentaje (60%).

El agente más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli*, con un 22.4%, seguido por *Staphylococo aureus* en un 20.4%. Se demostró una mayor letalidad cuando el agente era identificado que cuando el hemocultivo resultaba negativo; la frecuencia de candidemia fue mayor en aquellos pacientes con cáncer hematológico.

Se encontró una mayor profundidad de la neutropenia en aquellos pacientes con cáncer hematológico, en comparación con los pacientes con cáncer por tumor sólido. La deficiencia del estudio fue el no establecer la exposición antibiótica previa ni considerar la estratificación del riesgo, según las características de los pacientes <sup>(18)</sup>.

Hernandez- Santillán et al. realizaron una investigación, en 2011, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Perú. Dicha investigación incluyó a 21 pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica que presentaron 38 episodios de neutropenia febril. El estudio fue retrospectivo, descriptivo y longitudinal.

Se identificó el foco respiratorio como el más frecuente (28.21%). No se logró identificar al agente en la mayoría de eventos con neutropenia; solo un 17% presentaba un agente etiológico documentado. De ese porcentaje, los agentes más frecuentemente aislados fueron los gram positivos. La escasa documentación y las deficiencias en la toma de muestra de los hemocultivos fueron los principales problemas en este estudio <sup>(7)</sup>.

En 2015, Hirozumi S, et al. elaboraron un trabajo que involucró a 90 niños con distintas patologías oncohematológicas, en los que se identificaron 193 episodios de sepsis, hallándose 136 patógenos en 134 de estos episodios. Dos bacterias fueron identificadas al mismo tiempo en dos pacientes: *Enterobacter cloacae* y *Streptococo alfa* en 1 paciente y *Enterococcus sp* y *Estafilococo epidermidis* en otro paciente. Los cocos gram positivos fueron los más frecuentemente aislados (72.8%). Este cambio en la frecuencia, según lo sugieren los autores con respecto a los años setentas, podría explicarse al uso más común de catéteres intravenosos de larga permanencia y la profilaxis con fluorquinolonas <sup>(19)</sup>.

Hagag, A et al., en 2016, publicaron un estudio que tenía como objetivo identificar los agentes bacterianos y fúngicos más frecuentes en pacientes con malignidades hematológicas.

Contó con 90 niños, de los cuales 54 tenían diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, 27 con leucemia mielocítica aguda y 9 con linfoma no Hodgkin con una media de edad de 5.5 años. En este grupo se obtuvo crecimiento bacteriano en 54 cultivos (de sangre y faríngeos); los principales agentes identificados son *Estafilococo aureus* y *Pseudomona aeruginosa*, y es significativamente mayor el hallazgo de gérmenes gram negativos <sup>(20)</sup>.

En 2017, Fu- Chun Kuo et al., en una investigación que incluyó a 69 pacientes menores de 18 años con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda, identificaron que las infecciones por bacterias gram negativas, cocos gram positivos y hongos representaban el 56.3%, 42.3% y el 2.4% de los patógenos aislados en cultivos, respectivamente.

El 73% de estos pacientes cursó con neutropenia severa; son principalmente aislados gérmenes gram negativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* y *Pseudomonas aeruginosa*. Estos pacientes tuvieron recuentos absolutos de neutrófilos y plaquetas

significativamente más bajos que aquellos con cultivos positivos para gérmenes gram positivos <sup>(21)</sup>.

## **2.2 Bases teóricas**

### **Neutropenia febril**

En el paciente oncológico, es considerada una emergencia infectológica. La neutropenia es una consecuencia directa del tratamiento quimioterápico. Se estima que un tercio de los niños desarrollará fiebre durante el episodio neutropénico, y en promedio tres episodios de neutropenia febril por año.

Estos pacientes corren el riesgo de padecer infecciones bacterianas severas e invasoras, y este riesgo se encuentra directamente relacionado con la duración y la profundidad de la neutropenia <sup>(7)</sup>. Los niños con cáncer presentan un grado diferente de inmunosupresión. Esta diferencia se explica por las distintas enfermedades oncológicas de base y, por ende, los diferentes esquemas de tratamiento que reciben <sup>(22)</sup>.

La neutropenia febril es, en términos generales, un recuento absoluto de neutrófilos menor a 1500. Esta neutropenia puede ser clasificada como leve, moderada o severa y debe asociarse a fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  por más de una hora en dos mediciones o fiebre  $\geq 30.5^{\circ}\text{C}$  en una sola medición <sup>(7)</sup>.

En pacientes con tratamiento quimioterápico, debe valorarse la fecha de la última quimioterapia para valorar el nadir de la inmunosupresión, ya que cada esquema presenta un nadir distinto; a pesar de esto, se ha logrado establecer el periodo de 7 a 10 días posquimioterapia como el periodo de mayor riesgo de neutropenia febril <sup>(7)</sup>.

### **Infecciones en el paciente neutropénico posquimioterapia y su manejo**

Las infecciones son las complicaciones más frecuentes en estos pacientes e incrementan sustancialmente la morbimortalidad, por lo que es importante hacer un diagnóstico oportuno e iniciar la terapia de preferencia en la primera hora de atención,

considerada la hora dorada, ya que el inicio precoz de la antibioticoterapia empírica ha generado una reducción considerable de los indicadores anteriormente mencionados; ha disminuido, en los pacientes desarrollados, del 30 al 1% <sup>(7)</sup>.

En el abordaje inicial del paciente, lo primero que debe hacerse es buscar un foco infeccioso que explique la fiebre. Muchas veces, la etiología es benigna, por lo general procesos virales; pero un 20% de los pacientes podría tener una infección bacteriana severa. Los pacientes neutropénicos presentan un riesgo incrementado de padecer coinfecciones virales-bacterianas <sup>(23)</sup>. El principal problema, en estos pacientes, es que al encontrarse inmunodeprimidos, su reacción inflamatoria es mínima y muchas veces no focalizan <sup>(7)</sup>.

Múltiples estudios muestran una correlación entre la mortalidad y el tiempo de inicio de administración de antibióticos en aquellos pacientes que cursan con hipotensión secundaria a *shock* séptico. Dicho tiempo no debería superar los 30-60 minutos <sup>(23)</sup>.

### **Principales agentes infecciosos asociados**

Existen gérmenes específicos identificados según el cuadro o características especiales del paciente. Por ejemplo, en un paciente con neutropenia febril y sepsis generalizada debería sospecharse de gérmenes gram positivos como el *Staphilococo aureus* o gram negativo como la *Escherichia coli*. En pacientes portadores de catéter venoso central, si se identifican signos que orienten a este como el foco infeccioso, el principal agente que debe sospecharse es *Staphilococo coagulasa negativa* seguido del *Staphilococo viridans* <sup>(7)</sup>.

Es muy frecuente el hallazgo de mucositis en pacientes con neutropenia febril; de ser este el caso, debería sospecharse de *Streptococo del grupo viridans* y gérmenes anaerobios <sup>(7)</sup>.

En pacientes con patologías que condicionen inmunosupresión celular, como leucemias o linfomas, son frecuentes las infecciones virales de novo, principalmente respiratorias

y las reactivaciones como, por ejemplo: *Herpes virus*, *Varicela Zoster*, *Epstein Barr* y *Citomegalovirus* <sup>(7)</sup>.

En general, en los últimos años se reporta un cambio en la etiología más frecuente en los episodios de neutropenia febril, y se aísla con más frecuencia gérmenes gram negativos; muchos de ellos, multidrogoresistente. Se cree que esta tendencia es influenciada por los cambios en los esquemas quimioterápicos, profilaxis antibiótica y el uso de catéteres invasivos que podrían condicionar neutropenias más profundas y prolongadas, con más factores de riesgo de gérmenes resistentes <sup>(7)</sup>.

La prevalencia de los patógenos varía de país a país, incluso se encuentran variaciones en hospitales de una misma localidad, por lo que es necesario contar con una epidemiología local, con esquemas empíricos bien establecidos <sup>(7)</sup>.

### **Clasificación de riesgo en pacientes con neutropenia febril**

Para lograr establecer el manejo de estos pacientes e identificar a aquellos que son tributarios de manejo hospitalario con respecto a los que pueden ser manejados de forma ambulatoria, se ha elaborado una clasificación de riesgo, la cual se basa en ciertos criterios que los pacientes deben cumplir para estratificarlos en grupos de alto y bajo riesgo <sup>(7)</sup>.

Existen parámetros clínicos y laboratoriales relacionados con el riesgo de sepsis grave, infecciones invasoras e incremento de la mortalidad; estos han sido revisados por múltiples autores, entre ellos: proteína C reactiva  $\geq 90\text{mg/dl}$ , hipotensión arterial, recaída de leucemia, plaquetas  $\leq 50\ 000$  e intervalo de tiempo  $\leq$  de 7 días desde la última quimioterapia. Según Santolaya, en 2001, estos factores se encuentran más relacionados con el incremento en el riesgo de padecer una enfermedad invasora bacteriana <sup>(7)</sup>.

Santolaya, en 2008, establece nuevos parámetros como: edad  $\geq$  de 12 años, menciona nuevamente la proteína C reactiva e incluye como nuevo parámetro laboratorial el

dosaje de Interleuquina 8  $\geq$  de 300pg/dl ante la sospecha de sepsis grave que no es clínicamente aparente durante las primeras 24 horas de hospitalización <sup>(7)</sup>.

Por su parte, Basu, en 2005, establece como parámetro para sospechar de un probable incremento en el riesgo de mortalidad y estancia hospitalaria mayor a cinco días a: raza no blanca, edad menor de 1 año o mayor de 12 años, padecer leucemia mielocítica aguda, padecer más de una neoplasia, bacteriemia o septicemia e hipotensión arterial <sup>(7)</sup>.

En el consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, publicado en 2011, en Chile, se establecen como parámetros de alto riesgo de enfermedad bacteriana invasora, sepsis y mortalidad los antes mencionados y se agregan: tipo de cáncer (leucemia), enfermedad de base en inducción, recaída o segundo tumor; predicción de la duración de la neutropenia más de siete días, fiebre mayor a 39°C axilar, compromiso respiratorio y o intestinal, recuento absoluto de neutrófilos menor de 100 y recuento absoluto de monocitos menor de 100 <sup>(22)</sup>.

Así mismo, existen factores relacionados con bajo riesgo de hacer una enfermedad bacteriana severa e invasora; entre ellos están: neutropenia esperada menor de siete días, ausencia de catéter venoso central, evidencia de recuperación medular (más de 100 monocitos), ausencia de compromiso del sistema nervioso central, temperatura menor a 39 al ingreso, ausencia de dolor abdominal, buen estado general <sup>(7)</sup>.

### **Intervención según el riesgo establecido**

Una vez definido el riesgo, se decide el tratamiento inicial y la necesidad de hospitalización del paciente. En los pacientes catalogados como pacientes de bajo riesgo, se puede decidir hospitalización e iniciar tratamiento parenteral con Ceftriaxona sola o en combinación con Amikacina. No es necesario el inicio de cefalosporinas antipseudomónicas, ya que estos pacientes tienen un riesgo menor al 5% de padecer una infección por *Pseudomona auriginosa* <sup>(22)</sup>.

Estos pacientes deben ser reevaluados a las 24 horas, si persisten los criterios de bajo riesgo pueden pasar a tratamiento vía oral y manejo ambulatorio. Esta modalidad es posible siempre y cuando el hospital cuente con atención permanente para estos pacientes y cuidadores entrenados en reconocer signos de alarma <sup>(22)</sup>.

Los pacientes que cursan con un episodio definido como alto riesgo sepsis severa y/o enfermedad bacteriana invasora, deben hospitalizarse y recibir antibioticoterapia empírica endovenosa. Se puede optar por iniciar monoterapia de preferencia con una cefalosporina de tercera o cuarta generación, carbapenémicos o penicilinas con acción antipseudomónica como la Piperacilina/Tazobactam. Estos agentes deben seleccionarse, según la epidemiología local <sup>(22)</sup>.

Otra modalidad de manejo en este grupo de pacientes es la antibioticoterapia combinada (betalactámicos y aminoglucósidos). La ventaja es que amplía el efecto antimicrobiano, actúa más rápido como bactericida y reduce la aparición de cepas resistentes, si desventaja son los efectos adversos, principalmente la nefrotoxicidad causada por los aminoglucósidos. Este esquema se prefiere cuando hay sospecha de sepsis asociado a catéter venoso central con evidencia de infección por *Pseudomona aeruginosa* <sup>(22)</sup>.

Otro esquema de tratamiento para los pacientes de alto riesgo es la antibioticoterapia combinada con cobertura para cocos gram positivos. En este esquema, a los antibióticos de elección son los betalactámicos con acción anti estafilocócica. Debe limitarse el uso de Vancomicina o Teicoplanina por el riesgo de aparición de gérmenes resistentes a la Vancomicina. En caso de la identificación de *Staphylococo aureus metilino resistente* sí estaría correctamente indicada <sup>(22)</sup>.

Existen en la actualidad una serie de eventos específicos que justifican el uso de Vancomicina como antibioticoterapia empírica:

Sospecha de infección asociada a catéter venoso central.

Infección de piel y tejidos blandos en zonas donde la epidemiología indica una incidencia mayor al 15% de *Staphylococo aureus metilino resistente*.

Infección ósteo-articular.

Infección en los 3 meses previo por *Pneumococo* resistente a cefalosporinas de tercera generación <sup>(22)</sup>.

En los pacientes de alto riesgo de padecer enfermedad bacteriana invasora y/o sepsis severa como consecuencia de la neutropenia, el tratamiento antibiótico debe mantenerse hasta que el niño permanezca al menos 48 horas afebril y presente un recuento absoluto de neutrófilos de preferencia mayor a 500. Tener en cuenta que en todo paciente con neutropenia febril de alto riesgo, que inicia terapia empírica de manera adecuada y persiste febril al 5.º día después y, además, en dicho paciente se espera que la neutropenia dure más de siete días. La recomendación actual es buscar como foco una enfermedad fúngica invasora y considerar el inicio de terapia antifúngica empírica. Este tratamiento deberá mantenerse hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea mayor a 500 <sup>(22)</sup>.

La neutropenia febril es un cuadro grave, que amenaza la integridad del paciente y que debe ser abordado de manera rápida y oportuna para minimizar la morbimortalidad asociada. El manejo adecuado de la neutropenia febril hace hincapié en la captación del paciente, estratificación del riesgo e inicio de la antibioticoterapia empírica que mejor se ajuste tanto a la clínica del paciente como a la epidemiología local durante la primera hora del ingreso del paciente <sup>(7)</sup>.

### **2.3 Definición de términos básicos**

**Neutropenia:** Recuento absoluto de neutrófilos circulantes menor de 1500/ $\mu$ L <sup>(7)</sup>.

**Neutropenia leve:** Recuento absoluto de neutrófilos circulantes menor de 1500/ $\mu$ L y mayor de 1000/ $\mu$ L <sup>(7)</sup>.

**Neutropenia moderada:** Recuento absoluto de neutrófilos circulantes menor de 1000/ $\mu$ L y mayor de 500/ $\mu$ L <sup>(7)</sup>.

**Neutropenia severa:** Recuento absoluto de neutrófilos circulantes menor de 500/ $\mu$ L <sup>(7)</sup>.

**Neutropenia profunda:** Recuento absoluto de neutrófilos circulantes menor de 100/ $\mu$ L <sup>(7)</sup>.

**Fiebre:** Registro único de temperatura axilar  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$  o dos mediciones  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , con una separación de ambas determinaciones de al menos una hora <sup>(22)</sup>.

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de la hipótesis

Los gérmenes gram positivos como *Staphylococcus coagulasa negativa* y *Staphylococcus aureus* presentan una fuerte correlación con sepsis en pacientes con neutropenia febril comparado con la gérmenes gram negativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona auriginosa*, en niños que recibieron quimioterapia por cáncer hematológico y de órganos sólidos, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2017-2020.

### 3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Severidad de neutropenia	Valor absoluto de neutrófilos por debajo de 1500/ $\mu$ L.	Cualitativa	Neutrófilos en sangre en microgramos por litro.	Ordinal	<b>Leve</b> 1500/ $\mu$ L-1000/ $\mu$ L  <b>Moderada</b> 1000/ $\mu$ L-500/ $\mu$ L  <b>Severa</b> 500/ $\mu$ L-100/ $\mu$ L  <b>Profunda</b> <100/ $\mu$ L	Historia clínica
Fiebre	Aumento de la temperatura del cuerpo por encima de lo normal.	Cuantitativa	Temperatura en grados centígrados	Intervalo	Temperatura >38°C en 2 mediciones.  Temperatura >38.5 en 1 medición	Historia clínica
Tipo de cáncer	Crecimiento y diseminación incontrolada de células.	Cualitativa	Estirpe celular	Nominal	Hematológico Sólido	Historia clínica
Resistencia antimicrobiana	Cambios en los agentes infecciosos que hacen que los medicamentos	Cualitativa	Grado de prioridad de la OMS	Ordinal	<b>Crítica (multidrogoresistentes)</b> <i>Acinetobacter</i> ,	Hemocultivo y antibiograma

	utilizados para curar las infecciones dejen de ser eficaces.				<i>Pseudomona,</i> <i>Proteus,</i> <i>Klebsiella,</i> <i>Serratia.</i> Resistentes a carbapenémicos. <b>Alta</b> <i>Enterococo faecium resistente a vancomicina,</i> <i>Staphylococo aureus resistente a meticilina y a vancomicina,</i> <i>Campylobacter resistente a fluorquinolonas</i>  <b>Media</b> <i>Streptococo pneumoniae resistente a penicilina,</i> <i>Haemophilus influenzae resistente a la ampicilina, shigella resistente a fluorquinolonas.</i>	
Tiempo de estancia hospitalaria	Tiempo que el paciente permanece hospitalizado como consecuencia de la neutropenia febril.	Cualitativa	Días de hospitalización.	Ordinal	<b>Optima</b> < de 5 días  <b>Intermedia</b> De 5-7 días  <b>Prolongada</b> > de 7 días	Historia clínica
Sexo	Conjunto de peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Cualitativa	Sexo	Nominal	Femenino  Masculino	Historia clínica
Edad	Desde el nacimiento hasta la actualidad.	Cuantitativa	Años	Razón	1-14	Historia clínica

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Tipos y diseño**

Observacional, transversal, analítico, retrospectivo.

Se trata de un estudio observacional, ya que no interviene el investigador en los resultados, se medirán y describirán las variables definidas en el estudio. Se pretende describir un fenómeno dentro de la población de estudio.

Es transversal, pues describe un momento concreto en el periodo de tiempo establecido para el estudio.

Se trata de un estudio analítico, debido a que se pretende demostrar la hipótesis de que en nuestro medio los gérmenes gram positivos se encuentran mayormente asociados a los cuadros de sepsis en pacientes neutropénicos febriles posquimioterapia, a diferencia de otros centros donde se evidencia la reemergencia de gérmenes gram negativos como la primera causa de sepsis en estos niños.

Es un estudio retrospectivo, ya que es un estudio que analiza el presente que incluyen datos de años anteriores al momento actual.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **Población universo**

Pacientes pediátricos con neutropenia febril posquimioterapia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

#### **Población de estudio**

Pacientes pediátricos con neutropenia febril posquimioterapia con cáncer hematológico o tumor sólido, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2017-2020

## **Muestra**

Es una muestra censal, que aproximadamente serán 150 pacientes pediátricos con neutropenia febril posquimioterapia con cáncer hematológico o tumor sólido en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, durante 2017-2020

## **Muestreo**

Muestreo no probabilístico consecutivo, pues ingresarán todos los casos de neutropenia, que cumplan con los criterios de selección.

## **Criterios de selección**

### **De inclusión**

Hombres o mujeres menores de 15 años con diagnóstico de cáncer hematológico o por tumor sólido.

Pacientes con diagnóstico de neutropenia febril en los 10 días posteriores al término de la quimioterapia.

Con resultado de hemocultivo positivo.

Hospitalizados en los servicios de Hematología, Oncología o Emergencia Pediátrica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2017-2020.

### **De exclusión**

Hombres o mujeres mayores de 15 años con diagnóstico de cáncer hematológico o por tumor sólido.

Pacientes pediátricos con neutropenia febril, sin diagnóstico oncológico confirmado.

Aquellos con neutropenia febril, diagnóstico oncológico confirmando que aún no han iniciado tratamiento quimioterápico.

Pacientes que no cuenten con resultado de hemocultivo consignado en la historia clínica.

## **4.3 Técnica de procesamiento y recolección de datos**

Los datos serán obtenidos a través de las historias clínicas de los pacientes, las cuales

se encuentran archivadas en el hospital.

### **Instrumentos de recolección y medición de variables**

Se realizó una ficha de recolección de datos.

Para la medición de la resistencia antimicrobiana, se utilizarán los datos hallados en los antibiogramas de los hemocultivos presentes en las historias clínicas y la escala de grado de prioridad de la Organización Mundial de la Salud (anexo1).

Los datos serán recolectados de las historias clínicas, las cuales serán proporcionadas por el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, previa solicitud. El registró de datos será realizado en el mismo nosocomio. La recolección iniciará en marzo de 2019 y culminará en julio de 2020.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Los datos serán analizados mediante el software SPSS y los resultados serán presentados en forma tablas y gráficos. Las variables del estudio se presentarán como porcentajes y números absolutos.

En base a los hemocultivos positivos obtenidos entre los años 2017-2020, de los pacientes oncohematológicos pediátricos del hospital Almenara, se ingresarán los datos de los agentes infecciosos aislados y serán representados en formas de tablas en porcentajes y números absolutos para identificar, así, la frecuencia de cada uno.

Se tomarán en cuenta aquellos hemocultivos positivos que cuenten con antibiograma, se ingresaran los nombres genéricos de los antibióticos identificados con la letra R que implica resistencia. De igual manera, se elaborarán tablas donde se consignent los porcentajes que representa cada uno, y se relacionarán con el agente infeccioso resistente.

Según los hemocultivos positivos que se obtengan, se identificará el tiempo de estancia hospitalaria de ese paciente según su historia clínica. Los datos serán ingresados y la relación se representará mediante un gráfico de líneas.

Se ingresaran los datos de hemocultivos positivos a diferentes agentes bacterianos o fúngicos en el mismo episodio de neutropenia febril; de igual manera, se tomarán en cuenta aquellos pacientes que cuenten con IFI viral realizado en el mismo episodio. Los datos serán ingresados y representados en números absolutos y porcentajes mediante gráfico de barras.

#### **4.5 Aspectos éticos**

En este estudio, se obtendrán los datos a partir de las historias clínicas que serán proporcionadas por el hospital, por lo que no requiere consentimiento informado.

Se respetará la confidencialidad de los datos y los nombres. Se obtendrá aprobación del Comité de Ética. Se deja claro que no existe conflicto de intereses que interfieran con la veracidad del estudio.

## CRONOGRAMA

Pasos	2020-2021											
	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Redacción final del proyecto de investigación	X	X										
Aprobación del proyecto de investigación			X									
Recolección de datos				X	X							
Procesamiento y análisis de datos						X						
Elaboración del informe							X	X				
Correcciones del trabajo de investigación									X	X		
Aprobación del trabajo de investigación											X	
Publicación del artículo científico												X

## PRESUPUESTO

Para la realización del presente trabajo de investigación, será necesaria la implementación de los siguientes recursos:

---

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
Material de escritorio	200.00
Adquisición de software	500.00
Internet	300.00
Impresiones	400.00
Logística	300.00
Traslados	500.00
<b>TOTAL</b>	<b>2200.00</b>

---

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Guerrero-Fernandez, J., Cartón, A., Barreda A., Menéndez, J. y Ruiz J. (2018). Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A.
2. Gustinetti, G. y Malgorzata, M. (2016). Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. Recuperado el 2 de abril del 2016 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27002635>
3. Mandal, A. y Singh, A. (2016). Changing microbiological pattern of pediatric febrile neutropenia. Recuperado el 21 de octubre del 2016 de <https://www.omicsonline.org/open-access/changing-microbiological-pattern-of-pediatric-febrile-neutropenia-2472-1212-1000126.php?aid=80961>
4. Zermatten, M., Koenig, C., et.al. (2019). Episodes of fever in neutropenia in pediatric patients with cancer in Bern, Switzerland, 1993–2012. Recuperado el 15 de enero del 2019 de <https://www.nature.com/articles/sdata2018304>
5. Rivera-Salgado, D., Valverde, K. y Ávila-Agüero, M. (2018). Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. Recuperado el 5 de enero del 2018 de <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v35n1/0716-1018-rci-35-01-0062.pdf>
6. Haeusler, G., Thursky, K., Slavin, M., et. al. (2020). Risk stratification in children with cancer and febrile neutropenia: A national, prospective, multicentre validation of nine clinical decision rules. Recuperado el 7 de enero del 2020 de <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2819%2930219-6>
7. Hernández-Santillán, G., Eyzaguirre-Zapata, R. y Salazar, J. (2011). Neutropenia febril posterior a quimioterapia de consolidación en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

- durante 2008-2010. Recuperado el 12 de diciembre del 2011 de <file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-NeutropeniaFebrilPosteriorAQuimioterapiaDeConsolid-4060429.pdf>
8. Mandal, A. y Singh, A. (2016). Changing microbiological pattern of pediatric febrile neutropenia. Recuperado el 21 de octubre del 2016 de <https://www.omicsonline.org/open-access/changing-microbiological-pattern-of-pediatric-febrile-neutropenia-2472-1212-1000126.php?aid=80961>
  9. Swati, B., Fernandez I., Fisher, S., Asselin, B., Lyman, G. (2005). Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. Recuperado el 1 de noviembre del 2005 de [https://www.researchgate.net/profile/Gary\\_Lyman/publication/7509094\\_Length\\_of\\_Stay\\_and\\_Mortality\\_Associated\\_With\\_Febrile\\_Neutropenia\\_Among\\_Children\\_With\\_Cancer/links/565b33f608aeafc2aac60ee6/Length-of-Stay-and-Mortality-Associated-With-Febrile-Neutropenia-Among-Children-With-Cancer.pdf?origin=publication\\_detail](https://www.researchgate.net/profile/Gary_Lyman/publication/7509094_Length_of_Stay_and_Mortality_Associated_With_Febrile_Neutropenia_Among_Children_With_Cancer/links/565b33f608aeafc2aac60ee6/Length-of-Stay-and-Mortality-Associated-With-Febrile-Neutropenia-Among-Children-With-Cancer.pdf?origin=publication_detail).
  10. Soderman M., Rhedin S., et.al. Frequent Respiratory Viral Infections in Children with Febrile Neutropenia- A prospective Follow-Up Study. PLoS ONE 11(6): e0157398
  11. Van der Galien, H., Loeffen E., et.al. (2018). Predictive value of PCT and IL-6 for bacterial infection in children with cancer and febrile neutropenia. Supportive Care in Cancer 26, 3819–3826.
  12. Ahangarzadeh , M., Babak, A., Delpak, A., Rezamand, A. (2017). The Microbiologic Pattern in Pediatric Cancer Patients with Febrile Neutropenia and Bacteremia: A Referral Hospital-Based Study in Northwest of Iran. Recuperado el 7 de febrero del 2017 de <http://ijp.tums.pub/en/articles/9452.html>

13. Castagnola, E., Caviglia, I. y Pescetto, L. (2015). Antibiotic susceptibility of Gram-negatives isolated from bacteremia in children with cancer. Implications for empirical therapy of febrile neutropenia. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25812459>.
14. Marin M, et al. (2014). Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: Differences between patients with haematological malignancies and solid tumours, J Infect. Recuperado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2014.05.018.018>
15. A Al- Mulla, N., Taj- Aldeen, A., El Shafie, S. (2014). Bacterial bloodstream infections and antimicrobial susceptibility pattern in pediatric hematology/oncology patients after anticancer chemotherapy. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25395866>.
16. Miedema, K., Rik, H, Ammann, R., Droz, S., Spanjaard, L. (2013). Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients presenting with febrile neutropenia—species distribution and susceptibility patterns. Recuperado de : <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-013-1797-4>.
17. Soner, K., Hazan, T., Meltem, P, et. al. (2019). Risk Factors for bacteriemia un children with febrile neutropenia. Turkish Journal of Medical Sciences 49 (6), 1190-1205.
18. Rebagliati, R., Fuentes, G., Orellana, E., Oporto, J., Dominguez, I., et al. (2008). Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. Recuperado de: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182009000200001](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182009000200001)
19. Hirozumi, S., Kobayashi, R., et.al. ( 2017) Risk factors for sepsis-related death in

- children and adolescents with hematologic and malignant diseases. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 50, 232-238.
20. Hagag, A., Hassan, M., Samir, A., et.al. (2016) Study of Common Bacterial and Fungal Pathogens in Children with Hematological Malignancies during Febrile Neutropenia: Single Center Egyptian Study. *Infectious Disorders- Drug Targets* 16 (1), 54-62.
21. Fun-Chu, K., Shih-Min, W., et.al. (2017) Bloodstream infections in pediatric patients with acute leukemia: Emphasis on gram-negative bacteria infections. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 50 (4), 507-513.
22. Paganini, H. y Santolaya, M. (2011). Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Recuperado de: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182011000400003](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182011000400003)
23. Pruzakowski, M., Cannone, D. (2017). Pediatric Oncologic Emergencies. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 32 (3), 974-975.

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño del estudio	Población de estudio y procesamiento de datos
<p>Agentes infecciosos asociados a neutropenia febril posquimioterapia en niños con cáncer hematológico y de órganos sólidos, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen 2017-2020</p>	<p>¿Cuáles son los agentes infecciosos asociados a neutropenia febril posquimioterapia en niños con cáncer hematológico y cáncer sólido en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, 2017-2020?</p>	<p><b>General</b> Identificar los agentes infecciosos asociados a neutropenia febril posquimioterapia en niños con cáncer hematológico y de órganos sólidos. Hospital Guillermo Almenara Irigoyen 2017-2020.</p> <p><b>Específicos</b> Describir los agentes infecciosos más frecuentes asociados a neutropenia febril posquimioterapia en niños con cáncer hematológico y de órganos sólidos. Determinar la resistencia antibiótica de los agentes etiológicos más frecuentes en la neutropenia febril posquimioterapia en niños con cáncer hematológico y de órganos sólidos. Relacionar los agentes infecciosos identificados con el tiempo de estancia hospitalaria de los niños con cáncer hematológico y de órganos sólidos. Conocer las coinfecciones más frecuentes y su influencia en el pronóstico del niño con cáncer hematológico y de órganos sólidos.</p>	<p>Los gérmenes gram positivos como <i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> presentan una fuerte correlación con sepsis en pacientes con neutropenia febril comparado con la gérmenes gram negativos como <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Pseudomonas auriginosa</i>, en niños que recibieron quimioterapia por cáncer hematológico y de órganos sólidos, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2017-2020.</p>	<p>Observacional Transversal Analítico Retrospectivo</p>	<p>Los datos serán analizados mediante el software SPSS y los resultados serán presentados en forma tablas y gráficos. Los resultados de las variables del estudio se presentarán como porcentajes y números absolutos.</p>

## 2. Instrumentos de recolección de datos

### LISTA DE LA OMS DE PATÓGENOS PRIORITARIOS

#### **Prioridad 1: crítica**

*Acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos.

*Pseudomonas aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos.

Enterobacteriaceae, resistentes a los carbapenémicos, productoras de ESBL.

#### **Prioridad 2: elevada**

*Enterococcus faecium*, resistente a la vancomicina.

*Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina.

*Helicobacter pylori*, resistente a la claritromicina.

*Campylobacter* spp., resistente a las fluoroquinolonas

*Salmonellae*, resistentes a las fluoroquinolonas

*Neisseria gonorrhoeae*, resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas

#### **Prioridad 3: media**

*Streptococcus pneumoniae*, sin sensibilidad a la penicilina

*Haemophilus influenzae*, resistente a la ampicilina

*Shigella* spp., resistente a las fluoroquinolonas