



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PATOLOGÍA ONCOLÓGICA Y  
NEUTROPENIA FEBRIL  
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN  
2018**

**PRESENTADA POR  
DIANA ELIZABETH CHÁVEZ RUIZ**

**ASESOR  
DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

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

**LIMA – PERÚ  
2020**



**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**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PATOLOGÍA ONCOLÓGICA Y  
NEUTROPENIA FEBRIL  
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN  
2018**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

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

**PRESENTADO POR  
DIANA ELIZABETH CHÁVEZ RUIZ**

**ASESOR  
DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

**LIMA, PERÚ  
2020**

# ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Índice</b>	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	3
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Antecedentes	4
2.2 Bases teóricas	8
2.3 Definiciones de términos básicos	13
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	
3.1 Formulación de la hipótesis	14
3.2 Variables y su operacionalización	14
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	
4.1 Tipos y diseño	16
4.2 Diseño muestral	16
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	17
4.4 Procesamiento y análisis de datos	17
4.5 Aspectos éticos	17
<b>CRONOGRAMA</b>	18
<b>PRESUPUESTO</b>	19
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	20

## **ANEXOS**

1. Matriz de consistencia
2. Instrumento de recolección de datos

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción del problema**

La neutropenia febril es uno de principales problemas de morbimortalidad en los niños con patología oncológica. En el pasado, la tasa de mortalidad relacionada con la neutropenia febril en pacientes pediátricos era superior al 90%, mientras que las tasas de mortalidad actuales se habían reducido. La tasa de mortalidad en los países desarrollados oscila entre el 0.7% y el 3.9% y la reducción de dicha tasa se ha explicado por la mejora de las condiciones de enfermería, los desarrollos positivos en las terapias de apoyo y el uso de antibióticos fuertes y agentes antifúngicos<sup>1</sup>.

La mortalidad asociada a neutropenia febril en pediatría se sitúa alrededor de 2-3% si los pacientes reciben tratamiento antimicrobiano, mientras que se ha reportado mortalidad de hasta 50% en pacientes que no recibieron antibioterapia durante las primeras 48 h de iniciado el cuadro. Datos de mortalidad en Estados Unidos de América son muy similares a los que se reportan en América Latina, siendo la mayor parte de estudios provenientes de Chile y Argentina<sup>2</sup>.

La Vigilancia Epidemiológica de Cáncer en nuestro país al 2013, notificó 3801 casos de niños menores de 15 años con patología oncológica, diagnosticados entre el 2006-201, lo que correspondió al 3.5% de todas las patologías oncológicas notificados en dichos años, cada año se notifican entre 579 y 672 casos, con un promedio anual de 634 casos. El 56.4% fueron varones; mientras que, el 43.6% restante fueron mujeres. Según el grupo etario, cerca de la mitad de las patologías oncológicas notificados fueron niños menores de cinco años (47.4%) y la patología oncológica más frecuente es la que afecta al sistema hematopoyético y retículo-endotelial, y en segundo lugar al sistema nervioso central<sup>3</sup>.

En nuestro país se cuenta con datos sobre neutropenia febril y pacientes oncológicos adultos, en donde concluyen que los microorganismos gram-negativos fueron la etiología más frecuentemente encontrada en dicha población, especialmente en pacientes que recibieron quimioterapia de reinducción, donde se encontró la mayor frecuencia de bacteriemia con mayor resistencia y esto se asoció a mayor mortalidad<sup>4</sup>.

En el hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, se observa una gran cantidad de pacientes pediátricos oncológicos, provenientes de las zonas este y sur de Lima metropolitana, además de ser centro de referencia de las diferentes de regiones del norte, centro y sur del Perú, los mismos que ingresan al servicio de emergencia por presentar, en su gran mayoría, neutropenia febril. El presente trabajo busca identificar los factores clínicos y epidemiológicos más importantes que presentan los pacientes pediátricos con patología oncológica y neutropenia febril.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los procesos febriles en los pacientes pediátricos con patología oncológica en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el 2018?

## **1.3 Objetivos**

### **Objetivo general**

Determinar las características clínicas y epidemiológicas en pacientes pediátricos con patología oncológica y neutropenia febril en los pacientes pediátricos con patología oncológica en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el 2018.

### **Objetivos específicos**

Identificar el tipo de patología oncológica más frecuente en pacientes pediátricos con neutropenia febril.

Determinar el sexo y edad más frecuente en pacientes pediátricos con patología oncológica y neutropenia febril.

Identificar la localización más frecuente de infección en pacientes pediátricos con patología oncológica y neutropenia.

Establecer el agente etiológico bacteriano más frecuente en las infecciones en pacientes pediátricos con patología oncológica y neutropenia febril.

Determinar la sensibilidad y resistencia a antimicrobianos en infecciones de pacientes pediátricos con patología oncológica y neutropenia febril.

#### **1.4 Justificación**

Actualmente, en nuestro medio no se cuenta con información sobre las características clínicas y epidemiológicas en pacientes pediátricos con patología oncológica y neutropenia febril. Además, no se cuenta con la descripción del agente etiológico y sobre todo con estudio de sensibilidad y resistencia a antimicrobianos, ya que es de suma importancia para el inicio de antibióticos empíricos en una primera instancia, por ser estos la piedra angular para el tratamiento de la neutropenia febril.

#### **1.5 Viabilidad y factibilidad**

El presente estudio es viable, ya que, el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen es uno de los hospitales más grandes de la seguridad social en el Perú, además de ser centro de referencia nacional, por lo que se atiende una gran cantidad de pacientes, que se incluyen a los pacientes pediátrico con patología oncológica. Nuestro hospital cuenta con los servicios de Oncología Pediátrica, Hematología Pediátrica y Patología Clínica, lo cuales registran todas sus atenciones en un sistema en red interconectado, por lo que a obtención de datos será más factible.

Por lo expuesto anteriormente, este proyecto de investigación es factible para su ejecución ya que se cuenta con los recursos, tiempo y logística que se necesite.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

Fuentes L et al., en 2018, realizaron un estudio cuyo objetivo consistió en caracterizar clínicamente a los niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril en un hospital de Ecuador. Para lo cual emplearon la metodología de serie de casos, hallaron que de los 101 pacientes, el 51.5% fueron mujeres, la edad media fue de  $5,5 \pm 2.1$  años, la infección más frecuente fue de vías respiratorias con un 47.5%, los microorganismos más frecuentemente aislados en hemocultivos fueron Gram-positivos (18.8%), concluyendo que la mortalidad en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica más neutropenia febril aguda fue alta, encontrando que uno de los factores de riesgo fue la refractariedad a la quimioterapia<sup>4</sup>.

Yeter Düzenli Kar et al., en 2018, realizaron un estudio cuyo objetivo consistió en evaluar los episodios de neutropenia febril en pacientes pediátricos con patología oncológica en un hospital de Eskişehir, Turquía. Para lo cual emplearon una revisión retrospectiva, hallaron 68 pacientes, los cuales presentaron 200 episodios de neutropenia febril, el 40.5% fueron documentados microbiológicamente, el principal foco de infección fue mucositis (33.4%) seguido de neumonía (24.7%); los microorganismos más frecuentemente aislados fueron bacterias gram-negativas (47.2%). Los niveles de PCR fueron más altas en infecciones microbiológicamente documentadas. La patología oncológica más frecuente fue la leucemia linfoblástica aguda (73.5%). La mayor cantidad de episodios de neutropenia febril fueron en los periodos de reinducción. El 13.2% de niños murieron por sepsis neutropénica. Concluyendo que la neutropenia febril es la principal causa de mortalidad en pacientes con patología oncológica. Los niveles elevados de PCR es un indicador de infección bacteriana en niños sin foco aparente. Los patógenos aislados fueron en su mayoría bacterias gram-negativas.<sup>5</sup>

Maldonado M et al., en 2018, realizaron un estudio cuyo objetivo fue identificar el perfil de resistencia de los microorganismos aislados en los hemocultivos de niños con patología oncológica y neutropenia febril en 5 hospitales de Chile, para lo cual

emplearon un estudio prospectivo multicéntrico, hallaron 206 microorganismos en 185 episodios de neutropenia febril de alto riesgo, los principales aislamientos fueron bacilos gram-negativos (46.6%) y cocos gram-positivos (45.1%), los microorganismos aislados más frecuentes fueron *E. coli* (22.8%), *Staphylococcus coagulasa negativo* (18.0%) y *Klebsiella spp.* (16.5%). *E. coli* y *Klebsiella spp* presentaron resistencia a cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona/cefotaxima), fluoroquinolonas (ciprofloxacina) y amikacina. *S. aureus* presentó alta resistencia a oxacilina y *S. viridans* presentó resistencia a penicilinas. Concluyendo con este estudio la actualización de la etiología y perfil de resistencia de los microorganismos aislados en hemocultivos positivos en niños con patología oncológica y neutropenia febril de alto riesgo<sup>1</sup>.

Özdermir ZC et al., en 2016, realizaron un estudio cuyo objetivo consistió en determinar los microorganismos causantes, el foco de infección y el éxito del tratamiento con antibióticos en pacientes pediátricos con patología oncológica y neutropenia febril en Şanlıurfa, Turquía. Para lo cual emplearon un estudio retrospectivo. Encontraron 48 niños con leucemia, quienes presentaron 136 episodios de neutropenia febril, donde el 50% de los episodios de neutropenia febril fueron causados por bacterias y el microorganismo más frecuentemente aislado en hemocultivos fue el *S. aureus* coagulasa negativo meticilino sensible (20.5%); además el foco de infección más frecuente fue la mucositis oral con un 20.5%, concluyendo que el germen más frecuente fueron los gram-positivos, los antibióticos de primera línea más usados fueron ceftazidima mas amikacina.<sup>6</sup>

Seung H et al., en 2015, realizaron un estudio cuyo objetivo consistió en evaluar la resistencia antibiótica en bacteriemias producidas por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de beta lactamasa de espectro extendido (BLEE) en niños con patología oncológica y neutropenia febril, para lo cual emplearon un estudio retrospectivo. Encontrando 61 episodios de bacteriemia por *E. coli* y *K. pneumoniae*, de los cuales el 34.4% fueron BLEE. La tasa de susceptibilidad a antibióticos de los aislamientos BLEE fueron mayor cuando se asoció piperacilina/tazobactam o cefepima más un aminoglucósido. Concluyendo que la terapia empírica para microorganismos BLEE en donde se asocia piperacilina/tazobactam o cefepima más un aminoglucósido podrían ser más útiles

en niños con patología oncológica y neutropenia febril.<sup>7</sup>

Siddaiahgari, et al., en 2014, realizaron un estudio cuyo objetivo consistió en estudiar los posibles agentes etiológicos y su patrón de sensibilidad a los antibióticos entre las bacteriemias en pacientes pediátricos con patología oncológica, para lo cual emplearon un estudio prospectivo en un hospital de la India; encontrando 89 aislamientos entre hemocultivo y urocultivo, los microorganismos gram-negativos fueron más frecuentes, en primer lugar E. coli, seguido de Pseudomona, además los microorganismos BLEE, fueron en su mayoría E. coli. De los microorganismos gram-positivos el más común fueron los Staphylococcus. Concluyendo que los microorganismos gramnegativos son aislados con mayor frecuencia en niños con patología oncológica y neutropenia febril, que son resistentes a cefepima. El meropenem es el antibiótico más sensible y los BLEE son sensibles a la piperacilina/tazobactam.<sup>8</sup>

Ducasse K et al., en 2014, realizaron un estudio cuyo objetivo fue comparar la frecuencia, agentes infecciosos, foco y evolución entre la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA); para lo cual emplearon un estudio prospectivo multicéntrico en 6 hospitales de Santiago, Chile; encontrando 506 episodios de neutropenia febril: 173 en niños con AML y 333 en niños con ALL. Los episodios de neutropenia febril en niños con AML presentaron mayor profundidad, mayor duración de la neutropenia, periodo febril con mayor duración y peor evolución clínica, además mayor inestabilidad hemodinámica, mayor tasa de sepsis, PCR mayor a 90mg/l, más días de hospitalización, mayor tasa de ingreso a UCI, mayor infección por S. viridans, mayor tasa de rotación de antibióticos, mayor uso de antifúngicos. Concluyendo que la evolución de los pacientes pediátricos con LMA es más desfavorable en comparación a los pacientes con LLA, además que los niños con LMA necesitan un enfoque diagnóstico y terapéutico más agresivo.<sup>9</sup>

Solis Y et al., en 2012, realizaron un estudio cuyo objetivo fue encontrar el agente etiológico de las bacteriemias en pacientes pediátricos con patología oncológica de alto riesgo; para lo cual emplearon un estudio prospectivo en el Programa Nacional de drogas antineoplásicas para niños, Chile; encontrando 839 episodios de neutropenia febril, de los cuales 181 hemocultivos fueron positivos, más de la mitad

fueron cocos gram positivos (56%), seguido de bacilos gram negativos (42%) y levaduras (2%). Los gérmenes más comunes fueron *Staphylococcus coagulasa negativo* (14%), *Escherichia coli* (20%), *Streptococcus del grupo viridans* (14%), *Staphylococcus aureus* (13%) y *Pseudomona aureginosa* (9%). En conclusión se describió los principales agentes etiológicos que afectan a los niños con patología patología oncológica de alto riesgo<sup>10</sup>.

Hurtado I et al., en 2012, realizaron un estudio cuyo objetivo fue describir las características clínicas y los parámetros de laboratorio en paciente pediátricos con patología oncológica y neutropenia febril; para lo cual emplearon un estudio retrospectivo en el Hospital antineoplásico Pablo Tobón Uribe de Medellín, Colombia; encontrando 105 episodios de neutropenia febril, de los cuales el 38% fue de etiología bacteriana aislada en sangre u orina, los microorganismos más frecuentes fueron *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina (20.8%) y *Escherichia coli* BLEE negativo (20.8%). El antibiótico de primera línea más usado fue piperacilina/tazobactam y meropenem fue la segunda opción. Se utilizó factor estimulante de colonias en un 61.9% de los casos y la tasa de mortalidad fue del 6.7% de los episodios febriles. Concluyendo que las características clínicas y agentes etiológicos no difieren de otros estudios realizados<sup>11</sup>.

Sumit G et al., en 2011, realizaron un estudio cuyo objetivo fue describir la naturaleza y los predictores de infección microbiológica documentada (MDI) y la mortalidad de pacientes pediátricos con patología oncológica y neutropenia febril; para lo cual utilizaron un estudio prospectivo en el Hospital Benjamin Bloom National Children's Hospital, San Salvador, El Salvador. Encontrando 85 pacientes y 106 episodios de neutropenia febril, en el 22% de los episodios se aisló el germen y el 12% resultaron en la muerte; cerca de la mitad de las MDI fueron polimicrobianas, la edad avanzada disminuyó el riesgo de MDI, a mayor cantidad de días post quimioterapia aumentó el riesgo de MDI, la neumonía diagnosticada clínica o radiológicamente fue un predictor de mortalidad. Concluyendo que las infecciones polimicrobianas son frecuentes y el diagnóstico de neumonía al ingreso aumenta el riesgo de muerte en niños con neutropenia febril<sup>12</sup>.

## **2.2 Bases teóricas**

### **Neutropenia febril**

Los niños que padecen de una patología oncológica y reciben tratamiento con fármacos antineoplásicos/citotóxicos pueden experimentar neutropenia como una consecuencia directa del mismo. Cerca de un tercio de estos niños desarrollan cuadros febriles durante el período neutropénico, o tres episodios de neutropenia febril por año. La fiebre en el contexto de neutropenia secundaria a mielosupresión por medicamentos quimioterapéuticos es una complicación que puede ser mortal y requiere de atención y acción inmediata.

Su verdadera importancia está en que este grupo de pacientes tiene un riesgo muy elevado para desarrollar enfermedades invasoras tanto virales y especialmente bacterianas, es así que el riesgo de morbi-mortalidad se correlaciona directamente con la duración y el grado de la neutropenia, la fiebre puede ser el nuestro único indicador de enfermedad bacteriana grave.

Algunos factores que influyen sobre la mortalidad son el tipo de malignidad (hematológica vs tumores sólidos), así como el tipo de infección y el microorganismo causal (bacilos gramnegativos vs cocos grampositivos).

Además de la morbilidad y mortalidad que afectan a estos pacientes, la neutropenia febril supone un elevado costo en cuanto a su atención, especialmente porque con frecuencia implican hospitalizaciones prolongadas, uso de antibióticos restringidos y de amplio espectro, así como mayor estancia en unidades de cuidados intensivos.

Por estas razones, es muy importante que el médico conozca bien el manejo del niño con patología oncológica que se presenta un cuadro febril en el servicio de emergencias y en el que se documenta neutropenia en el hemograma.

### **Neutropenia**

Recuento absoluto de neutrófilos circulantes  $< 1.500/\mu\text{L}$ , y se diagnostica mediante el hemograma con diferencial.

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

Valor normal: 1.500-8.000/ $\mu$ L

Según la intensidad, la neutropenia se puede clasificar en leve (1.000-1.500 neutrófilos absolutos/ $\mu$ L), moderada (500-1.000 neutrófilos absolutos/ $\mu$ L), grave (< 500 neutrófilos absolutos/ $\mu$ L), y profunda (< 100 neutrófilos absolutos/ $\mu$ L)<sup>13</sup>.

### **Fiebre**

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) define fiebre en pacientes neutropénicos como una medición única de temperatura oral por encima de 38 °C por más de una hora<sup>2</sup>.

### **Categorización del riesgo del paciente**

Está bien establecido que no todos los niños con neutropenia febril tienen el mismo riesgo de morbi-mortalidad; en los últimos años se han hecho esfuerzos para distinguir entre pacientes de bajo riesgo (que se podrían manejar de forma ambulatoria) y de alto riesgo (que ameritan manejos más enérgicos). La internación obligada de estos pacientes, a pesar de que ha mejorado dramáticamente su sobrevida, resulta en hospitalización prolongada de más de 75% de niños, sin tener una infección grave y los expone a efectos adversos de los antimicrobianos, desarrollo de resistencia bacteriana, infecciones nosocomiales, disminución de la calidad de vida, y alto costo económico para las instituciones<sup>1</sup>.

Todo esto ha hecho que cada vez más se tome en consideración el riesgo que tiene un niño neutropénico de realmente tener una infección bacteriana como causa de su fiebre, así como la posibilidad de realizar un manejo más selectivo, incluyendo ciclos de antimicrobianos más cortos, egreso temprano, o inclusive manejo ambulatorio con antimicrobianos orales. El asunto crítico lleva a desarrollar herramientas adecuadas que logren identificar a aquellos pacientes con alto o bajo riesgo por enfermedad bacteriana invasora.

Por esta razón, se han creado los conceptos de Risk Prediction Models (RPM) y Clinical Decision Rules (CDR). Los primeros toman en cuenta datos clínicos,

biomarcadores, información microbiológica y epidemiológica para predecir el riesgo de que ocurra un evento en el transcurso de la enfermedad (por ejemplo, muerte). Entre los parámetros que tradicionalmente se han utilizado en los RPM están: temperatura, recuento de leucocitos, PCR cuantitativa, procalcitonina, IL-8, signos de infección viral, recuento absoluto de monocitos.

Los segundos analizan el riesgo predicho por el RPM y toman una decisión basada en dicho riesgo (por ejemplo, internar al paciente, cambiar a antimicrobianos orales, suspender antimicrobianos, etc.). La CDR ideal debería utilizar parámetros claramente definidos, fáciles de obtener, y sin diferencias de interpretación entre observadores.

Hasta la fecha se han desarrollado múltiples esquemas de estratificación de riesgo. De interés para la población pediátrica latinoamericana, en el año 2001 Santolaya y cols., publicaron un estudio prospectivo multicéntrico con 447 episodios de neutropenia febril en Chile, identificando cinco parámetros clínicos y de laboratorio que se asociaron de forma independiente con infección bacteriana invasora con una sensibilidad de 90% y especificidad de 65%. Estos cinco parámetros son (Tabla 2): 1) PCR  $\geq 90$  mg/L; 2) hipotensión arterial; 3) recaída de leucemia; 4) plaquetas  $\leq 50.000/\mu\text{L}$ ; 5)  $\leq 7$  días desde la última quimioterapia; siendo los dos más fuertemente asociados la PCR elevada y la presencia de hipotensión arterial. Con estos parámetros, se propuso un RPM para predecir el riesgo de infección bacteriana invasora, en tanto que un niño tiene alto riesgo si tiene dos o más factores de riesgo, o un solo factor de riesgo si este es la PCR, hipotensión arterial, o recaída de leucemia<sup>1</sup>.

Posteriormente, en 2008 Santolaya et al., publicaron otro estudio con 601 episodios de neutropenia febril, donde identificaron tres variables independientemente asociadas con sepsis grave no aparente clínicamente durante las primeras 24 h de hospitalización: 1) edad  $\geq 12$  años; 2) PCR  $\geq 90$  mg/L (también encontrada en el estudio anterior) y 3) IL-8  $\geq 300$  pg/mL. A su vez, en 2005 Basu y cols., realizaron un análisis retrospectivo de 12 446 pacientes pediátricos con patología oncológica y neutropenia febril, identificando varios factores de riesgo asociados con un aumento de la estancia hospitalaria y mortalidad: 1) raza no blanca; 2) edad  $< 1$

año o > 12 años; 3) leucemia mielocítica (tres veces más riesgo de mortalidad y estancia prolongada que leucemia linfocítica); 4) presencia de más de una neoplasia; 5) presencia de bacteriemia o septicemia; 6) complicaciones asociadas (neumonía, infección fúngica invasora) y 7) hipotensión arterial<sup>1</sup>.

La Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, describe varios factores relacionados con bajo riesgo de infección bacteriana invasora en niños con neutropenia febril: 1) neutropenia con duración esperada < 7 días; 2) ausencia de catéter venoso central; 3) evidencia temprana de recuperación medular (> 100 monocitos/ $\mu$ L); 4) ausencia de datos de compromiso del sistema nervioso central; 5) temperatura < 39 °C al ingreso; 6) ausencia de dolor abdominal y 7) buen estado general al ingreso. A su vez, se pueden considerar como pacientes de bajo riesgo aquellos que no tengan ninguno de los factores de alto riesgo, anteriormente mencionados<sup>13</sup>.

En adultos, la clasificación formal de pacientes de bajo riesgo se realiza mediante el “*Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk-Index Score*” o “*MASSC score*”. Sin embargo, este índice no es extrapolable a la población pediátrica. En esencia, la mayoría de los CDR validados en la actualidad tienen sensibilidades bajas-moderadas (59-100%) y especificidades muy variables (19-100%). A nivel mundial los estudios en los cuales son basados suelen tener la desventaja de que entre ellos hay variaciones en los criterios de inclusión, definición específica de neutropenia febril, y los resultados medidos. Por lo tanto, ninguno de estos se puede recomendar como el definitivo para la estratificación de riesgo, ya que, ninguno de ellos es más efectivo o confiable que los otros<sup>2</sup>.

### **Focos de infección y probable agente etiológico**

Los focos infecciosos que con mayor frecuencia se encuentran en los pacientes con patología oncológica inician en el tracto gastrointestinal, vías respiratorias altas y bajas, tejido celular subcutáneo y piel. Debido a que los síntomas son inespecíficos en los niños con neutropenia, el examen clínico debe ser muy minucioso.

Las guías de 2002 para el uso de antibióticos en pacientes neutropénicos con patología oncológica, describen un aumento de los microorganismos Gram positivos en infecciones documentadas microbiológicamente que se relaciona con el uso de catéteres por periodos largos. La literatura más reciente es inconsistente con respecto a la principal etiología: se encuentra predominio tanto de microorganismos Gram positivos como Gram negativos. Un hallazgo constante es la mayor frecuencia de microorganismos Gram negativos productores de betalactamasas de espectro extendido<sup>14</sup>.

### **Tratamiento empírico**

El inicio del tratamiento antibiótico empírico debe ser en forma temprana y con una amplia cobertura. Se recomienda utilizar como primera elección un beta-lactámico con acción antipseudomonas o un carbapenem, en monoterapia, por ejemplo: Cefepime 50 mg/kg/dosis i.v. cada 8 horas (dosis máxima: 2g/día); otra alternativa podría ser Meropenem 20 – 40 mg/kg/dosis i.v. cada 8 horas (dosis máxima 2g/día) o Piperacilina-tazobactam (según dosis de piperacilina), en menores de nueve meses 80 mg/kg/dosis i.v. cada 8 horas; mayores de 9 meses 100 mg/kg/dosis i.v. cada 8 horas (dosis máxima 4g/dosis).

Las indicaciones para agregar un antibiótico anti-gram positivo incluye deterioro hemodinámico, neumonía radiológicamente documentada, sospecha de infección debida a catéter, infección de piel y tejidos blandos, aislamiento en hemocultivo del germen gram positivo, quimioprofilaxis con ciprofloxacino, reciente administración de citarabinas, los antibióticos de elección son: Teicoplanina 10 mg/kg/dosis i.v. cada 12 horas (3 dosis), luego cada 24 horas (dosis máxima 400 mg/dosis) o Vancomicina 10 mg/kg/dosis i.v. cada seis horas (dosis máxima 500 mg/dosis).

Las indicaciones para agregar un segundo agente gramnegativo incluye deterioro del estado general, sospecha de infección por una bacteria resistente; los fármacos que se pueden adicionar son: Amikacina 5 – 10 mg/kg/dosis i.v. cada 8 horas (dosis máxima 500 mg/dosis) o ciprofloxacino 10 mg/kg/dosis i.v. cada 12 horas (dosis máxima 400 mg/dosis).

Indicaciones para agregar terapia contra anaerobios: dolor abdominal de moderado a intenso, rectorragia o mucositis grave; el antibiótico de elección: Metronidazol 7,5 mg/kg/dosis i.v. cada seis horas (dosis máxima 1 g/dosis)<sup>15</sup>.

### **2.3 Definiciones de términos básicos**

**Fiebre:** Medición única de temperatura axilar por encima de 38°C por más de una hora <sup>2</sup>.

**Neutropenia:** Recuento absoluto de neutrófilos circulantes menor a 1.500/ $\mu$ L<sup>13</sup>.

**Paciente oncológico:** Persona menor de 15 años que padece de cáncer, ya sea tumor solido o tumor de células hematopoyéticas<sup>13</sup>.

**Antibiótico:** Sustancia química que evita el crecimiento de una bacteria<sup>13</sup>.

**Sensibilidad:** Capacidad de un antibiótico para evitar el crecimiento de bacterias in vitro<sup>13</sup>.

**Resistencia:** Capacidad de una bacteria para crecer en medio del efecto de un antibiótico in vitro<sup>13</sup>.

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de la hipótesis

El siguiente trabajo es descriptivo, por lo tanto, no tiene hipótesis.

### 3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Neutropenia	Conteo de neutrófilos menor de 1500	Cuantitativa	cel/ml	Ordinal	Leve: 1500 – 1000 Moderada: 1000 – 500 Severa: 500 – 100 Profunda: <100	Historia clínica
Fiebre	Grados de temperatura corporal	Cuantitativa	°C	Numeral	Temperatura axilar >38°C	Historia clínica
Sexo	Caracteres sexuales de nacimiento	Cuantitativa	Sexo biológico	Dicotómica	Hombre Mujer	Historia clínica
Edad	Tiempo que pasa desde el nacimiento hasta el episodio NF estudiado	Cuantitativa	Años	Numeral	1 – 14 años, 11 meses y 29 días	Historia clínica
Tipo de cáncer	Patología oncológica diagnosticada o por medio de un aspirado de medula ósea o biopsia	Cuantitativa	Diagnóstico o por biopsia	Nominal	Leucemia linfocítica aguda Leucemia mieloide aguda Linfoma de Hodgkin Linfoma no Hodgkin Sarcoma Neuroblastoma Nefroblastoma Hepatoblastoma	Historia clínica
Localización de infección	Lugar en donde empezó la infección	Cualitativa	Punto de entrada del microorganismo	Nominal	Piel y tejido subcutáneo Mucosas Pulmones	Historia clínica

					Vías urinarias Tracto gastrointestinal Portador de CVC Septicemia	
Germen aislado	Bacteria aislada en hemocultivo o urocultivo	Cualitativa	Patógeno	Nominal	Bacterias gram positivas Bacterias gram negativas	Historia clínica
Sensibilidad a antibióticos	Capacidad de un antibiótico de no dejar crecer a una bacteria en un medio de cultivo	cualitativa	Grado de resistencia	Nominal	Sensible Resistente Indeterminado	Historia clínica

## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1 Tipos y diseño

Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

### 4.2 Diseño muestral

#### Población universo

Pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el 2018.

#### Población de estudio

Pacientes pediátricos comprendidos entre el nacimiento hasta los 14 años 11 meses y 29 días, con patología oncológica, hospitalizados en los Servicios De Hematología Pediátrica y Oncología Pediátrica en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el 2018.

#### Tamaño de la muestra

$$n = \frac{Z_a^2 \times p \times q}{d^2}$$

Según fórmula:

Z= nivel de confianza

P= probabilidad de éxito o proporción esperada

Q = probabilidad de fracaso

D = precisión (error máximo admisible en términos de proporción)

#### Muestreo o selección de muestra

Muestreo no probabilístico continuo.

#### Criterios de selección

#### Criterios de inclusión

- Pacientes hospitalizados en el servicio de hematología pediátrica y

oncología pediátrica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

- Pacientes con diagnóstico de patología oncológica.
- Pacientes con neutropenia febril.
- Pacientes entre los 0 años hasta los 14 años 11 meses y 29 días

#### **Criterios de exclusión**

- Historia clínica incompleta.
- Resultados de cultivos ausentes o no verificados.

#### **4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

Se realizará una hoja de recolección de datos, el cual será llenado de acuerdo a las historias clínicas de pacientes ingresados con los diagnósticos de neutropenia febril y patología oncológica, en los Servicios de Oncología Pediátrica y Hematología Pediátrica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el 2018, estas serán buscadas en el archivo del hospital, previa autorización de la Unidad de historias clínicas.

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

Los datos se analizarán mediante la prueba Chi cuadrado. Se utilizará para el análisis IBM SPSS Statistics Base 22.0 y, los resultados se mostrarán en gráficos.

#### **4.5 Aspectos ético**

El presente trabajo será anónimo, no se tendrá en cuenta los nombres de los pacientes, por lo tanto, no habrá problemas éticos al respecto.

## CRONOGRAMA

Pasos	2018								
	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Redacción final del proyecto de investigación	x	x							
Aprobación del proyecto de investigación			x						
Recolección de datos				x	x	x			
Elaboración del informe							x		
Correcciones del proyecto de investigación								x	
Aprobación del trabajo de investigación									x

## PRESUPUESTO

### CONCEPTO

### MONTO ESTIMADO

---

Materiales de escritorio	250.00
Impresiones	150.00
Logística	200.00
Movilidad y refrigerio	300.00
<hr/>	
<b>TOTAL</b>	<b>900.00</b>

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Maldonado ME, Acuña M, Álvarez AM, Avilés CL, Maza V de la, Salgado C, et al. Microorganismos aislados de hemocultivos en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en cinco hospitales de Santiago, Chile, período 2012-2015. *Revista chilena de infectología*. abril de 2018;35(2):140-6.
2. 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.
3. Willy Ramos, Dievo Venegas. Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013. Lima-Perú: Ministerio de Salud del Perú; 2013.
4. Fuentes L, Flores M, Iglesias A, Luzuriaga A, Rendón N, Ordoñez R, et al. Características de la leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril en niños y adolescentes atendidos en un hospital de Guayaquil, Ecuador. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 15 de mayo de 2018;35(2):272.
5. Duzenli Kar Y, Ozdemir ZC, Bor O. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Türk Pediatri Arşivi*. 8 de febrero de 2018;52(4):213-20.
6. Özdemir ZC, Koç A, Ayçiçek A. Microorganisms isolated from cultures and infection focus and antibiotic treatments in febrile neutropenic children from Şanlıurfa, turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2016;58(1):47.
7. Han SB, Jung SW, Bae EY, Lee JW, Lee D-G, Chung N-G, et al. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia in Febrile Neutropenic Children. *Microbial Drug Resistance*. abril de 2015;21(2):244-51.
8. Siddaiahgari S, Manikyam A, Kumar KA, Rauthan A, Ayyar R. Spectrum of systemic bacterial infections during febrile neutropenia in pediatric oncology patients in tertiary care pediatric center. *Indian J Cancer*. diciembre de 2014;51(4):403-5.
9. Ducasse K, Fernández JP, Salgado C, Álvarez AM, Avilés CL, Becker A, et al. Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. *Revista chilena de infectología*. junio de 2014;31(3):333-8.
10. Solís Y, Álvarez AM, Fuentes D, de la Barra D, Avilés CL, Becker A, et al. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004-2009. *Revista chilena de infectología*. abril de 2012;29(2):156-62.
11. Hurtado IC, Sánchez DP, Espinal DA, Garcés C. Evolución clínica y de laboratorio de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer, en un

- hospital de Colombia, período 2007-2009. Revista chilena de infectología. diciembre de 2012;29:672-6.
12. Gupta S, Bonilla M, Gamero M, Fuentes SL, Caniza M, Sung L. Microbiology and Mortality of Pediatric Febrile Neutropenia in El Salvador: Journal of Pediatric Hematology/Oncology. mayo de 2011;33(4):276-80.
  13. Paganini H, Santolaya de P ME, Álvarez M, Araña Rosaínz M de J, Arteaga Bonilla R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev chil infectol. marzo de 2011;28:10-38.
  14. Lopez P, Lopez E. Neutropenia Febril en Pediatría. Vo I . :8.
  15. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría (incluye eBook) [Internet]. [citado 28 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/Libros/Libro/6270/Manual-de-Diagnostico-y-Terapeutica-en-Pediatria-incluye-eBook.html>

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>Características clínicas y epidemiológicas en pacientes pediátricos con patología oncológica y neutropenia febril Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2018</p>	<p>¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los procesos febriles en los pacientes pediátricos con patología oncológica en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2018?</p>	<p><b>Objetivo general</b> Determinar las características clínicas y epidemiológicas en pacientes pediátricos con patología oncológica y neutropenia febril.</p> <hr/> <p><b>Objetivos específicos</b> Identificar el tipo de patología oncológica más frecuente en pacientes pediátricos con neutropenia febril.</p> <p>Determinar el sexo y edad más frecuente en pacientes pediátricos con patología oncológica y neutropenia febril.</p> <p>Identificar la localización más frecuente de infección en pacientes pediátricos con patología oncológica y neutropenia.</p>	<p>Observacional, descriptivo, transversal, restrospectivo.</p>	<p><b>Población de estudio</b> Pacientes pediátricos comprendidos entre el nacimiento hasta los 14 años 11 meses y 29 días, hospitalizados en los servicios de hematología pediátrica y oncología pediátrica.</p> <p><b>Procesamiento de datos</b> Se analizarán mediante la prueba Chi cuadrado. Se utilizará para el análisis IBM SPSS Statistics Base 22.0 y, los resultados se mostrarán en gráficos.</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p> <p>Historia clínica.</p>

		<p>Establecer el agente etiológico bacteriano más frecuente en las infecciones en pacientes pediátricos con patología oncológica y neutropenia febril.</p> <p>Determinar la sensibilidad y resistencia a antimicrobianos en infecciones de pacientes pediátricos con patología oncológica y neutropenia febril.</p>			
--	--	---	--	--	--

## 2. Instrumento de recolección de datos

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nº \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Temperatura al ingreso: \_\_\_\_\_

Recuento absoluto de neutrófilos al ingreso: \_\_\_\_\_

Grado de neutropenia: \_\_\_\_\_

Patología oncológica: \_\_\_\_\_

Localización de la infección: \_\_\_\_\_

Hemocultivo positivo: SI NO

Agente: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Sensibilidad y resistencia a antibióticos:

Ceftazidima S R I Norfloxacin S R I

Ceftriaxona S R I Amikacina S R I

Meropenem S R I Gentamicina S R I

Imipenem S R I Pipe/Tazo S R I

Vancomicina S R I Cefotaxima S R I

Otro: \_\_\_\_\_ S R I

Urocultivo positivo: SI NO

Agente: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Sensibilidad y resistencia a antibióticos:

Ceftazidima S R I Norfloxacin S R I

Ceftriaxona S R I Amikacina S R I

Meropenem S R I Gentamicina S R I

Imipenem S R I Pipe/Tazo S R I

Vancomicina S R I Cefotaxima S R I

Otro: \_\_\_\_\_ S R I