



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**FACTORES ASOCIADOS A INFECCIÓN BACTERIANA
GRAVE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS
CON NEUTROPENIA FEBRIL HOSPITAL NACIONAL
GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN 2018- 2020**

PRESENTADA POR

SANDRA PAOLA AHUMADA ALVAREZ

ASESOR

JOSE DEL CARMEN SANDOVAL

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

LIMA – PERÚ

2019



Reconocimiento

CC BY

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES ASOCIADOS A INFECCIÓN BACTERIANA GRAVE
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS CON
NEUTROPENIA FEBRIL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO
ALMENARA IRIGOYEN 2018- 2020**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

PRESENTADO POR

SANDRA PAOLA AHUMADA ALVAREZ

ASESOR

DR. JOSE DEL CARMEN SANDOVAL

LIMA, PERÚ

2019

ÍNDICE

	Págs.
PORTADA	I
ÍNDICE	II
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema.....	1
1.2 Formulación del problema.....	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	4
1.5 Viabilidad y factibilidad.....	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes.....	6
2.2 Bases teóricas	11
2.3 Definiciones de términos básicos	17
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES.....	19
3.1 Formulación de hipótesis	19
3.2 Variables y operacionalización.....	19
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	20
4.1 Tipo y diseño	20
4.2 Diseño muestral	20
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos.....	21
4.4 Procesamiento y análisis de datos:.....	21
4.5 Aspectos éticos.....	21
CRONOGRAMA	23
PRESUPUESTO	24
FUENTES DE INFORMACIÓN	25
ANEXOS	1
1. Matriz de consistencia
2. Instrumento de recolección de datos

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

Las enfermedades oncológicas constituyen un problema de salud muy importante a nivel mundial, siendo la segunda causa más común de muerte entre los niños de 1 a 14 años en los Estados Unidos (1). En 2018, en EEUU, aproximadamente 10,590 niños (desde el nacimiento hasta los 14 años) fueron diagnosticados con cáncer y 1,180 murieron por esta enfermedad (2).

Esta problemática es más marcada en aquellos países con limitación del acceso a los sistemas de salud, ya sea en el contexto socioeconómico o en el grupo etario, con especial importancia en la población pediátrica. Los informes epidemiológicos ubican al cáncer como la tercera causa de muerte en niños, siendo mucho mayor el porcentaje de afectación en países en vías de desarrollo como el nuestro (3, 4), teniendo en cuenta, que existen un subregistro de las enfermedades oncológicas en Latinoamérica, que ocultaría la verdadera prevalencia de esta enfermedad.

En Argentina, los registros oncológicos reportaron cerca de 7500 casos de cáncer en la población pediátrica en este país, siendo además la primera causa de muerte en pacientes entre los 5 y los 15 años (4, 5). En Chile, sus reportes epidemiológicos estiman una incidencia de aproximadamente 13 casos por cien mil niños menores de 15 años, generando una media de 500 a 600 casos nuevos por año en este país (6).

En Perú, en el 2013, se reportaron 3825 nuevos casos de cáncer en población infantil menor de 15 años (7).

Los pacientes oncológicos, y en especial los niños, manifiestan diversas formas y grados de afectación de su sistema inmunológico, tanto por los tratamientos recibidos como por la enfermedad de base que ellos presentan. La neutropenia

febril que desarrollan estos pacientes llega a constituir no solo una complicación frecuente, sino también representa una emergencia infectológica que requiere, por lo tanto, una atención inmediata.

Aproximadamente en la mitad de los pacientes neutropénicos febriles, se logra identificar una infección (8) y en un 10% a 30% se puede determinar una bacteriemia. (9). En estos pacientes, si no se inicia cobertura antibiótica en las primeras 48 horas de comenzado el proceso, la mortalidad puede llegar hasta el 50%, lo que contrasta grandemente con el 2 a 3% de mortalidad si los pacientes reciben cobertura antibiótica apropiada y oportuna (8,10).

La presencia de neutropenia febril en el paciente oncológico es multifactorial, en donde factores propios de la enfermedad, como el tipo de cáncer; así como factores del huésped, como son las alteraciones propias del sistema inmune; y de la misma terapéutica oncológica, como es la quimioterapia empleada, el conteo de neutrófilos absolutos post-quimioterapia, van a influir en el desarrollo de infecciones severas o recurrentes (11,12).

Se han realizado múltiples estudios, como los de Klaasen et al. o Santolaya et al y escalas de valoración, como las de Paganini et al, en donde se establecieron diversos criterios, tanto al ingreso como durante su hospitalización, en pacientes con neutropenia febril para correlacionarlos con el mayor riesgo de complicaciones y desarrollo de infecciones bacterianas graves, que influyen en la mortalidad de estos pacientes (8,11-15).

Con la finalidad de poder determinar adecuadamente a estos pacientes pediátricos con neutropenia febril con mayor riesgo de infecciones bacterianas graves y poder así determinar no solo la decisión o no de usar antibiótico, sino también la vía de administración, el esquema antibiótico a usar, en donde realizar el manejo y por cuanto tiempo darlo; y por ser una patología de atención frecuente en el Servicio de Emergencia Pediátrica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, es que el presente estudio trata de identificar estos factores que influirían en el pronóstico y manejo de estos pacientes.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los factores asociados a infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años de edad con neutropenia febril atendidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo comprendido entre 2018 a 2020?

1.3 Objetivos

Objetivo general

- Reconocer los factores asociados a infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril atendidos en Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo comprendido entre 2018 a 2020.

Objetivos específicos

Identificar las características socio-demográficas de pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril que presentan infección bacteriana grave.

Determinar el sexo como factor de riesgo de infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril.

Determinar que la edad menor de 5 años es un factor de riesgo de infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril.

Determinar que la aparición de la fiebre ≤ 7 días tras última quimioterapia es un factor de riesgo de infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril.

Determinar que un recuento absoluto de < 100 , es un factor de riesgo de infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril.

- Determinar que el recuento de plaquetas $<50,000/\text{mm}^3$ es un factor de riesgo de infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril.
- Determinar que un nivel de proteína C reactiva $>90 \text{ mg/l}$ es un factor de riesgo de infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril.
- Determinar que factor de riesgo presenta mayor fuerza de asociación con el desarrollo de infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril.

1.4 Justificación

El manejo habitual de los pacientes oncológicos que desarrollan neutropenia febril secundaria a quimioterapia es la utilización precoz y racional de antibioticoterapia de amplio espectro de forma empírica, esto aunado a una estrecha vigilancia en un ambiente hospitalario; lo cual ha reducido la mortalidad de estos casos hasta menos de 1% en algunas series. Pero hay que tener en cuenta que, en la mayoría de los episodios de neutropenia febril, no se puede determinar infección alguna o pueden ser clínicamente banales, permaneciendo los pacientes clínicamente estables sin el desarrollo de complicaciones.

Una cuestión a tener en cuenta en estos pacientes es que, una parte considerable de ellos, pueden estar siendo tratados inadecuadamente, lo cual puede ser negativo tanto para la calidad de vida, como para el costo económico y más aún, propiciando el desarrollo de cepas bacterianas resistente en relación al uso no óptimo de antibióticos, incluso de amplio espectro.

La justificación de este trabajo radica, en la falta de estudios desarrollados en nuestro medio que permitan determinar los factores que se encuentran relacionados al desarrollo de infección bacteriana grave en este grupo de pacientes, y que representa un serio problema de salud pública; y de esta forma generaría las bases posteriores para ampliar el conocimiento de esta entidad

acorde a nuestra realidad y los que permitiría una mejora en las decisiones de manejo.

1.5 Viabilidad y factibilidad

Para la realización de la investigación se contará como recurso humano al propio investigador; se dispondrá del tiempo suficiente de acuerdo con el cronograma que se elaborará; así como con los recursos financieros y materiales suficientes para su despliegue ya que se buscará el apoyo económico de la institución hospitalaria, si es que ameritara, con previa aprobación del protocolo de investigación.

Es factible realizar este tipo de investigación ya que se solicitará los permisos para el acceso a las historias clínicas al área de Estadística y Archivo y el asentimiento de la Comisión de Investigación y docencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, siendo esta una sede docente que promueve la investigación.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En aquellos pacientes oncológicos que reciben tratamiento quimioterápico y que desarrollan neutropenia febril se ha tratado de determinar qué factores se relacionan con mayor riesgo de desarrollo de infección bacteriana grave e incluso se han desarrollado diversos modelos de predicción. A pesar de que 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” en personas adultas”, esta escala de clasificación no es extrapolable a la población pediátrica. Por este motivo se han realizado diversos estudios con la finalidad, en primer lugar, de determinar aquellos factores relacionados a este proceso infeccioso grave y posteriormente elaborar escalas de valoración adecuadas, que permitan un enfoque y ayuda en el juicio clínico.

Miedema et al., publicaron, en 2014, un estudio sobre el enfoque de riesgo para la fiebre y la neutropenia en pacientes pediátricos con cáncer. El tipo es un estudio multicéntrico prospectivo llevado a cabo en Holanda entre 2006 y 2012, donde los pacientes con signos de infección bacteriana y / o signos vitales anormales que indicaban sepsis se catalogaron como de alto riesgo y recibieron tratamiento antibiótico. Los restantes se asignaron a los grupos de riesgo bajo o medio, en relación con su nivel de interleucina-8. Hallaron que el 28% (64 casos) de los pacientes neutropénicos febriles (233 casos) fueron catalogados como alto riesgo. En el 39% (25 casos) encontraron signos vitales anormales que sugieren sepsis. Tuvieron en cuenta que solo en el 25% de los casos se obtuvo un hemocultivo positivo y que los niveles de IL-8 tuvieron una media de 90, variando de 5 a 1856 ng/l. Concluyeron que al usar parámetros clínicos objetivos (como presión arterial sistólica menor de 2SD o una frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria mayor de 2SD) así como un nivel de IL-8 (mayor de 60 ng/ml) puede reducir notablemente el uso inadecuado de antibióticos en estos pacientes, incorporando modelos de predicción de riesgo y parámetros aplicables como factores de riesgo en estos pacientes neutropénicos febriles.

Ammann et al., publicaron, en 2010, un estudio sobre la predicción de eventos adversos en niños con fiebre y neutropenia inducida por quimioterapia. El tipo de estudio es prospectivo multicéntrico de 4 años llevado a cabo en Europa por el Grupo de estudio de neutropenia febril en donde se incluyó a 423 casos de neutropenia febril que se presentaron en 206 pacientes. Se encontró un total de 122 eventos adversos (29%). La puntuación que predice los eventos adversos utilizó las siguientes cuatro variables: quimioterapia precedente más intensiva que el mantenimiento de la leucemia linfoblástica aguda (peso 4), hemoglobina 90 g / L (peso 5), contando los leucocitos con menos de 3000/mm³ (peso 3) y recuento de plaquetas inferior a 50 000/mm³ (peso 3), hallándose una sensibilidad general del 92%, con una especificidad del 45% y un valor predictivo negativo del 93%. Se concluye que los puntajes, basados en las cuatro características accesibles, nos permite identificar con precisión que pacientes desarrollarán eventos adversos.

Muhammad et al., publicaron, en 2014, un estudio sobre Neutropenia febril prolongada: factores de riesgo y resultados en pacientes pediátricos de oncología. El tipo de estudio es retrospectivo realizado por en Pakistán sobre 872 niños con cáncer entre 1 mes y 15 años que desarrollaron neutropenia febril. Se encontró que la edad promedio de afectación fue de 5 ± 4 años, el 64% eran varones y la neoplasia más asociada fue la leucemia linfática aguda. Se logro determinar la causa de la neutropenia en solo 58 pacientes (43%).la edad mayor de 5 años ($p = 0,043$), la presencia de leucemia mieloide aguda ($p = 0,019$), los pacientes tratados con quimioterapia dentro de las 2 semanas del inicio de la neutropenia febril ($p = 0,007$), la neutropenia severa con conteo absoluto de neutrófilos $<50 / \text{cm}$ ($p <0,041$), un recuento de plaquetas $<50,000 / \text{cm}$ ($p <0,027$), la infección fúngica asociada ($p <0,001$) y la neumonía se identificaron como factores de riesgo relacionados con el desarrollo neutropenia febril prolongada (> 5 días) en pacientes pediátricos con cáncer. Por lo que se concluyó, que estos factores antes descritos se consideren como factores de riesgo de neutropenia febril prolongada.

Anirban Das et al., publicaron en 2016, su estudio realizado en India sobre Validación de la estratificación de riesgo para niños con neutropenia febril. El tipo

de estudio es prospectivo donde se enrolaron a pacientes con neutropenia febril tras quimioterapia, y se estableció una puntuación para predecir el riesgo de aparición de complicaciones y se valoró este modelo en relación con seis modelos predictivos publicados anteriormente con la misma cohorte. Se encontró que al realizar el score de estratificación, los parámetros considerados de alto riesgo como la presencia de desnutrición, el tiempo > 7 días desde la última quimioterapia, la presencia de un foco infeccioso no proveniente del tracto respiratorio superior, un nivel de proteína C reactiva > 60 mg / l y un recuento de neutrófilos menor de 100 por campo, dan a este score predictivo una sensibilidad del 86% y valor predictivo negativo del 93% para infección bacteriana grave. Por lo que se concluye que un score de predicción basado en estos 5 parámetros previos nos permite identificar niños con neutropenia febril que desarrollaran complicaciones futuras.

Sapna Oberoi et al., publicaron, en 2017, su estudio basado en la posibilidad de predecir la aparición de complicaciones en niños con Leucemia linfática aguda (LLA) y neutropenia febril. El estudio prospectivo de 1 año realizado en niños con diagnóstico de LLA se basó en la determinación de las variables demográficas, clínicas y de laboratorio; y su relación con la aparición de complicaciones en este grupo de pacientes. Se encontró 320 episodios de neutropenia febril entre 176 pacientes; el 22.8% de estos episodios presentaron complicaciones. La aparición de fiebre tras quimioterapia ≤ 7 días [OR 2.2], evidencia clínica de foco de infección [OR 2.7], la desnutrición [OR 2,5], el recuento absoluto de neutrófilos $\leq 100 / \mu\text{L}$ [OR 2.8], y proteína C reactiva > 60 mg / L en la admisión [OR 13.3] fueron predictores independientes de complicaciones. Se encontró que estos factores de riesgo independientes son útiles como predictores en un modelo establecido para la determinación de riesgo de complicaciones en este grupo de pacientes.

Santolaya et al., publicaron, en 2005, un estudio de Consenso para el manejo de estos pacientes. El documento basado en la revisión bibliográfica de MedLine y Revisión Cochrane. Se encontró cinco variables en relación al mayor riesgo de desarrollo de infección, siendo estas: una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ≥ 90 mg / L, hipotensión arterial (desviación de 2SD por debajo del límite

para edad y sexo), leucemia recurrente, un conteo plaquetario menor de 50,000/mm³ y la aparición de fiebre en los primeros 7 días tras culminada la última quimioterapia; obteniendo estas variables una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 92, 76, 82 y 90%, respectivamente. Se concluye que la presencia de estos factores antes mencionados es de vital determinación para la estratificación de riesgo de estos pacientes, con enfoque en su pronóstico para el desarrollo de bacteriemia y la decisión terapéutica posterior.

Rondinelli et al., publicaron, en 2006, su estudio retrospectivo del 200 al 2003 llevado a cabo en Brasil identificó las variables demográficas, clínicas y de laboratorio en relación con complicación infecciosa severa, sometido posterior a análisis univariado y multivariado. Se encontró, en un primer momento, en su análisis univariado al sexo femenino, la edad menor de 5 años, la leucemia mieloide aguda, el uso del catéter venoso central, el nivel de hemoglobina <7 g/dL, el recuento de leucocitos <500 células / mm³, el recuento de granulocitos <500 células / mm³, recuento de monocitos <100 células / mm³, plaquetas <20.000 y temperatura corporal > 38.51°C, un intervalo de quimioterapia <7 días, presencia de mucositis, neumonía, ausencia de infección del tracto respiratorio superior como factores asociados. Posteriormente en su análisis multivariado, encontró como factores de riesgo independiente como fuerte valor predictivo para infección bacteriana grave la edad menor de 5 años, el uso de catéter venoso central, la temperatura > 38.5°C, el nivel de hemoglobina <7 g/dL y ausencia de infección del tracto respiratorio superior. Se concluyó que estos parámetros, que se pueden obtener al ingreso, nos permiten predecir el riesgo de desarrollo de estas complicaciones infecciosas.

Fuentes et al., publicaron, en el 2018, un estudio basado en la determinación de la característica de los pacientes neutropénicos febriles y portadores de leucemia linfocítica aguda. El estudio descriptivo y retrospectivo de estos pacientes pediátricos fue llevado a cabo en Guayaquil entre enero 2014 y abril 2016, y se determinó su riesgo bajo y alto al ingreso. Se encontró que el nivel de neutropenia menor de 100/ul, un nivel de proteína C reactiva > 20mg/dl, una duración de neutropenia mayor de 7 días, el sexo femenino, la edad menor de 5

años y la refractariedad a la quimioterapia como factores asociados (de forma estadísticamente significativa con $p > 0.05$) a mortalidad en infección bacteriana grave, sin embargo no se realizó un estudio multivariado y de regresión que nos permitan determinar si estos actúan como factores predictivos independientes de riesgo de infección. Se concluyó que la mortalidad en este grupo de pacientes fue elevada, encontrándose como principal factor determinante la refractariedad a la quimioterapia.

La Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, en su documento de Consenso, en 2011, en lo referente al enfoque y manejo de los niños con cáncer y neutropenia febril, se determinó como factores de alto riesgo para infección bacteriana invasora, el tipo de cáncer (en donde el riesgo era mayor si el paciente presentaba algún tipo de leucemia o se desarrollaba cuando el paciente estaba en fase de inducción o se presentaba en el contexto de una recaída); la edad mayor de 12 años; un tiempo de aparición de la neutropenia menor de 7 días, desde la última quimioterapia; una duración de la neutropenia > 7 días, la presencia de alguna comorbilidad asociada, una temperatura axilar $> 39^{\circ}\text{C}$, signos clínicos de sepsis, un recuento absoluto de neutrófilos $< 100 \text{ cel/mm}^3$, un recuento de monocitos $\leq 100 \text{ cel/mm}^3$, un recuento de plaquetas $\leq 50\,000 \text{ cel/mm}^3$, una proteína C reactiva $\geq 90 \text{ mg/dl}$, nivel de IL-8 $> 300 \text{ pg/ml}$ y la presencia de bacteriemia.

En el Perú, no se han realizado estudios analíticos que evalúen los factores asociados a infección bacteriana grave en pacientes oncológicos que desarrollan neutropenia febril. Hernandez-Santillan et al., publicaron, en 2010, su estudio basado en neutropenia febril tras quimioterapia de consolidación en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Este estudio de serie de casos realizado en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen se encontró 38 eventos de neutropenia febril posterior a la quimioterapia, y en donde se concluye que las características predominantes en este estudio fueron el género femenino, nivel de alto riesgo de leucemia linfática aguda, el uso de catéteres venosos, presencia de un foco infeccioso de origen respiratorio y antibioticoterapia con ceftazidima-amikacina.

Finalmente, Rojas, Fiorella, publico en 2015, su estudio en relación con las características de la neutropenia febril en niños con leucemia linfocítica aguda. Este estudio realizado en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza se encontró que el 30% de los pacientes (6 pacientes de 20) presentaron neutropenia febril secundaria a leucemia luego de la inducción de quimioterapia, además que la mayoría de los pacientes (5/6) presentaron neutropenia febril en la primera semana de tratamiento quimioterápico, sin aportar más datos en los referentes a la asociación a infección bacteriana, teniendo en consideración la muestra pequeña de estudio.

2.1 Bases teóricas

Se denomina neutropenia febril a la presencia de un recuento absoluto de neutrófilos < 500 céls/mm³ asociado a proceso febril, en este contexto se considera fiebre a la temperatura axilar $> 38,5^{\circ}\text{C}$ o a dos mediciones axilares $> 38^{\circ}\text{C}$ separadas en al menos una hora (21).

Epidemiología de la neutropenia febril

Los niños con neutropenia febril presentan infecciones de etiología variable, es decir, pueden ser bacterianas, virales o fúngicas. Respecto a las infecciones bacterianas, estas se pueden presentar de manera precoz y se las considera la complicación infecciosa más común. De estos pacientes, aproximadamente el 15 a 25% desarrollaran bacteriemia, mientras que un porcentaje similar tendrá una infección localizada. Hay que tener en cuenta que las infecciones virales, se pueden presentar en la misma proporción, tanto en estos pacientes oncológicos como en inmunocompetentes (24).

Un aspecto importante que se ha visto en los últimos años son los cambios en los patrones epidemiológicos de estas infecciones en pacientes neutropénicos febriles. Estos cambios se deben en parte a la mayor disponibilidad y utilización de nuevos tratamientos quimioterápicos, al uso de procedimientos invasivos, el mayor uso de catéteres venosos centrales y la mayor estancia hospitalaria de estos pacientes (27).

A partir de los años 80 hubo un mayor porcentaje de infecciones causadas por bacilos gramnegativos, observándose posteriormente una disminución en la frecuencia de estos patógenos y un aumento de infecciones causados por cocos grampositivos, teniendo una frecuencia del 45 y 70%. Asimismo, se observó un aumento de las infecciones polimicrobianas, especialmente en bacteriemias (21).

Estudios realizados en Chile demostraron un predominio de cocos grampositivos en bacteriemias de niños con neutropenia febril (principalmente *S. coagulasa* negativa en un 43% y *S. Aureus* en un 16%). Similares datos se reportaron en Argentina, con un predominio de *S. Aureus* (24).

Se debe considerar la emergencia de patógenos habituales, que afectan con frecuencia a pacientes con neutropenia febril, pero con cambios en la susceptibilidad a antimicrobianos, como Enterococos resistentes a vancomicina, *S. grupo viridans* resistente a β -lactámicos, el neumococo resistente a penicilina y los bacilos gramnegativos BLEE(+), es decir, productor de B-lactamasas de espectro extendido (22).

En cuanto a las infecciones producidas por hongos, se ha visto un ascenso en el número de casos en los últimos años en este tipo de pacientes, presentándose, ya sea como infecciones sobreagregadas o como infección inicial, representando este último solo el 5% de los casos. En cuanto a los agentes casuales el más prevalente es la *Candida spp* seguido del *Aspergillus spp*. Así también, como sucede con las infecciones bacterianas, se ha empezado a identificar agentes ya resistentes (28).

Entre las infecciones virales, las producidas por virus herpes simple suelen afectar la mucosa oral y/o el tracto digestivo, en general tras la administración de la quimioterapia. Hay que tener en cuenta, que estos pacientes también pueden adquirir infecciones por los virus respiratorios habituales, con el mismo patrón estacional, pero con un mayor riesgo de afectación grave en relación al detrimento del estado inmunitario del paciente (29).

Los reportes de diversos estudios muestran una notable variación en la prevalencia de los principales agentes patógenos, tanto entre las diversas áreas geográficas como también entre los diferentes centros hospitalarios, incluso de una misma área. Esto conlleva a realizar una vigilancia epidemiológica continua y estricta, para que, de esta forma, se pueda, no solo identificar los microorganismos involucrados, sino también conocer los patrones de resistencia y susceptibilidad bacteriana.

Estratificación de riesgo del paciente neutropénico febril

La estratificación de riesgo en pacientes pediátricos se realiza con la finalidad de poder determinar su mayor o menor riesgo de complicación, así como de mortalidad, la cual se ha realizado a partir de la extrapolación de datos obtenidos en estudios en adultos. Al respecto, Rackoff et al. (30) Concluyeron, a partir de su estudio de 115 casos de pacientes con neutropenia febril, que la presencia de una temperatura menor de 39 °C y un recuento absoluto de monocitos > 100/mm³ eran predictores de bajo riesgo para desarrollo de bacteriemia. Posteriormente Klaasen et al. midieron el riesgo de infección bacteriana significativa de neutropenia febril en niños con cáncer, encontrando que la ausencia de comorbilidades, un recuento absoluto de monocitos > 100/mm³ y unos rayos – X de tórax normal se relacionan con un riesgo bajo de infección bacteriana significativa.

Dos estudios prospectivos llevados a cabo en Chile, determinaron 5 factores, que asociados a un riesgo significativamente mayor de Infección bacteriana invasiva como es: un nivel de proteína C reactiva > 9 mg/L, recaída de la leucemia, recuento plaquetario menor a 50.000/ mm³, y un intervalo entre el término de la última quimioterapia y la aparición de fiebre en los primeros 7 días tras culminada la última quimioterapia. Se obtuvo con este estudio una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 92, 76, 82 y 90% respectivamente (31).

Etiología de la neutropenia febril

El espectro de agentes patógenos responsables del desarrollo de infección en pacientes neutropénicos febriles está fuertemente asociado con la epidemiología

local. Se han encontrado estudios en donde ya se reportan una mayor prevalencia de gérmenes Gram positivos, especialmente en pacientes portadores de catéteres por periodos prolongados (24). Se ha encontrado también un predominio de microorganismos Gram negativos, es especial de tipo BLEE (20).

Factores de riesgo de mal pronóstico de neutropenia febril

Los principales factores de riesgo que se deben tener en cuenta en estos pacientes neutropénicos febriles son: enfermedad de base no controlada una neutropenia prolongada, bacteriemia (determinada con hemocultivo positivo), la edad < 1 año, mucositis grave, presencia de enteritis, dificultad respiratoria severa, afectación medular, comorbilidades, una proteína C reactiva > 90 mg/L, un recuento plaquetario menor de 50.000/mm³, recuento monocitos o neutrófilos < 100/mm³, quimioterapia reciente, fiebre mayor de 39°C y foco clínico sin control (24).

Manifestaciones clínicas de la neutropenia febril

Es importante un buen interrogatorio tanto al paciente como a la familia para que de esta manera se pueda obtener los datos relacionados con la enfermedad de base y el régimen quimioterápico recibido, así como de infecciones padecidas con anterioridad (21).

Los niños con neutropenia febril deben ser examinados con detenimiento y de manera exhaustiva. Es importante no descuidar ningún área o aparato y tratar de llegar al diagnóstico en cada caso ya que pueden transformarse en un proceso severo en pocas horas (18). El examen físico debe ser completo. La mucosa oral y faríngea, así como las zonas adyacentes al sitio de entrada de catéteres deben ser revisados con atención, ya que son sitios frecuentes de infección (24).

En el 50% de los episodios que presentan los niños con neutropenia febril puede hallarse algún foco clínico de infección. Los sitios clínicos más frecuentes son las infecciones de piel y partes blandas, las del tracto respiratorio superior e

inferior y las gastrointestinales. Se estima que en el 10-20% de los pacientes con neutropenia febril se podrá encontrar hemocultivos positivos (21).

La búsqueda del sitio de infección es continua, en la práctica médica, ya que puede ser evidente desde el ingreso del paciente, así como aparecer en el transcurso del cuadro o incluso cuando el paciente ya se recuperando su conteo de neutrófilos. Algo que hay que considerar siempre es que puede haber más de un foco infección en estos pacientes (21).

Diagnóstico del paciente con neutropenia febril

La evaluación diagnóstica de estos pacientes deben incluir una analítica sanguínea que incluya un hemograma completo, proteína C reactiva y en lo posible realizar pancultivos al paciente, ya que estos parámetros nos predecirán el riesgo de infección bacteriana grave (19).

Radiografía de tórax: En donde se realizan comparaciones seriadas de radiografías previas que nos permitan de esta forma determinar la posibilidad de infección o de un probable foco infeccioso en el curso de una neutropenia (24).

Imágenes de abdomen: Estos se realizan en función de la sospecha diagnóstica, teniendo a considerar la realización de una radiografía de abdomen de pie o ecografía abdominal o TAC de abdomen, según lo amerite (30).

Se debe tomar muestras para cultivo o biopsias de sitios accesibles sospechosos de infección. El líquido cefalorraquídeo se obtendrá mediante punción lumbar solamente si existen clínica sugerente, como la presencia de signos meníngeos. En caso de diarrea se debe solicitar coprocultivo y un examen parasitológico seriado de heces (24).

Tratamiento del paciente con neutropenia febril

El manejo de los pacientes pediátricos con neutropenia febril está enfocado en el control del proceso infeccioso mediante el inicio de un adecuado esquema terapéutico con el uso de antibióticos de amplio espectro, de forma precoz, debido a que, en este grupo de pacientes, los procesos infecciosos pueden progresar de forma rápida e incluso conllevar a la muerte del paciente. Como se

describió anteriormente el tratamiento empírico se debe basar en los aspectos epidemiológicos de la institución y del riesgo que el paciente presente (24).

Aquellos pacientes catalogados como de alto riesgo deben ser manejados dentro del ambiente hospitalario y recibir tratamiento con antimicrobianos por vía parenteral, optimizando así su uso y cobertura. Diversos estudios han comparado distintos esquemas terapéuticos con eficacia semejante, ya sea en monoterapia o en terapia combinada de acuerdo a la probabilidad de cobertura ya sea contra gérmenes Gram + o Gram (21).

Los B-lactámicos, como las cefalosporinas de tercera generación o de cuarta generación anti-pseudomonas, los carbapenems y las penicilinas anti-pseudomonas, usados en monoterapia, se han demostrado eficaces en el tratamiento de los episodios de neutropenia febril en comparación con los tratamientos combinados con aminoglucósidos. Se recomienda el uso de piperacilina/tazobactam cuando se sospeche infecciones por bacilos Gram negativos productores de B-lactasas y como segunda opción, el uso de carbepenems. No está recomendado la utilización de aminoglucósidos como monoterapia en estos pacientes (24).

En la terapia combinada se considera a β lactámicos más aminoglucósidos sin terapia anti-cocos grampositivos. En pacientes categorizados como alto riesgo se recomienda cobertura antibiótica amplia que incluya antibióticos anti-pseudomonas. El uso combinado de un B-lactámico de amplio espectro más un aminoglucósido ha sido la terapéutica recomendada, no solo por propiciar un amplio espectro de cobertura antibiótica, sino también de su gran efecto bactericida y del menor riesgo de aparición de cepas resistentes. No es beneficioso el uso de una terapia combinada contra bacilos Gram - e incluso se ha relacionado con un mayor riesgo de efectos adversos, en especial la nefrotoxicidad. Sin embargo, existen algunas situaciones en donde si está recomendada la terapia combinada con un aminoglucósido como por ejemplo en las infecciones asociadas al uso de catéteres, el desarrollo de sepsis y las infecciones por *P. aeruginosa* demostrada (24).

El uso de β lactámicos con cobertura anti estafilocócica dentro de la terapia empírica inicial está en relación al perfil epidemiológico local. En aquellas infecciones en donde el agente causal sea el *S. aureus* resistente a meticilina, en el contexto del paciente pediátrico con neutropenia febril, se recomienda el uso de vancomicina o teicoplanina, tratando de limitar su uso por la alta probabilidad de aparición de cepas resistente a vancomicina (24).

En el grupo de paciente neutropénicos con bajo riesgo de infección grave se recomienda iniciar el tratamiento con una cefalosporina de tercera generación, como ceftriaxona, ya sea sola o asociado a amikacina. No esta recomendado en este grupo el uso inicial, de forma empírica, de cefalosporinas ni penicilinas que presenten acción anti-pseudomonas, por el riesgo muy bajo de presentar una infección por estos tipos de agente. Otra alternativa recomendada es usar en monoterapia, una cefalosporina de cuarta generación. Finalmente, no está recomendado usar carbapenems en este grupo (21).

Estos pacientes con riesgo bajo deben ser reevaluados a las 24 horas de iniciado el tratamiento antibiótico, para que, de esta forma, si es que persisten con criterios de bajo riesgo, optar por una terapia secuencial hasta completar el tratamiento o en su defecto mantener la terapia antibiótica de manera ambulatoria de forma parenteral, si fuera posible (30).

2.2 Definiciones de términos básicos

Neutropenia Febril: Presencia de una temperatura, ya sea oral o axilar mayor o igual a 38.3 ° C, o una temperatura mayor o igual a 38.0 ° C durante ≥ 1 h junto con un recuento absoluto de neutrófilos $< 500 / \text{mm}^3$, o $< 1000 / \text{mm}^3$ más una disminución esperada $< 500 / \text{mm}^3$ en los próximos 2 días (19).

Infección bacteriana grave: Presencia de uno o ambos de los siguientes criterios: aparición de bacteriemia, definida como uno o más hemocultivos positivos para un patógeno bacteriano, y / o un cultivo bacteriano positivo obtenido de un sitio generalmente estéril (catéter permanente, orina, LCR) (18).

Plaquetopenia: Disminución en sangre periférica del número absoluto de plaquetas por debajo de 150,000 uL.

Proteína C reactiva: Marcador de inflamación y de daño tisular, cuyo valor normal se encuentra entre 0 y 5mg/dl.

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN): Definido por la siguiente fórmula

$$\text{RAN} = \frac{(\% \text{SEGMENTADOS} + \% \text{ABASTONADOS}) \times \text{LEUCOCITOS/MM}^3}{100}$$

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

1.1 Formulación de Hipótesis

Hipótesis alterna:

El sexo femenino, la edad menor de 5 años, la aparición de la fiebre ≤ 7 días tras última quimioterapia, recuento absoluto de neutrófilos $<100/\text{mm}^3$, recuento de plaquetas $<50,000/\text{mm}^3$, PCR >90 mg/l están relacionados con la presencia de infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril.

Hipótesis nula: No existen factores de riesgo relacionados con la presencia de infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril.

3.2 Variable y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Escala de medición	Categorías	Medio de verificación
Sexo	Características orgánicas que distinguen a varones de mujeres	cualitativa	--	Nominal	Femenino Masculino	DNI Historia clínica,
Edad	Periodo de vida desde su nacimiento	cuantitativa	Años	Razón	> 5 años ≤ 5 años	Historia clínica, DNI
Aparición fiebre tras última quimioterapia	Presencia de temperatura oral / axilar de ≥ 38.3 tras la última quimioterapia	cuantitativa	Días	Razón	≤ 7 días > 7 días	Historia clínica
recuento absoluto de neutrófilos	(% segmentados + % abastoados) x número de leucocitos/100	cuantitativa	células/ mm^3	Razón	$<100/\text{mm}^3$ $\geq 100/\text{mm}^3$	Historia clínica
recuento de plaquetas	Conteo plaquetario en hemograma	cuantitativa	Células/ mm^3	Razón	$<50,000/\text{mm}^3$ $\geq 50,000/\text{mm}^3$	Historia clínica
Proteína C reactiva (PCR)	Valor de proteína C reactiva	cuantitativa	mg/l	Razón	>90 mg/l ≤ 90 mg/l	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipo y diseño

Observacional, analítico, transversal, retroprospectivo, tipo casos y controles.

Casos: Pacientes oncológicos neutropénicos febriles que presentaron infección bacteriana grave.

Controles: Pacientes oncológicos neutropénicos febriles que no presentaron infección bacteriana grave.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Constituida por todos los pacientes pediátricos oncológicos neutropénicos febriles.

Población de estudio

Constituida por todos los pacientes pediátricos oncológicos con neutropenia febril atendidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen comprendido entre enero del 2018 a diciembre 2020.

Tamaño muestral

Todos los pacientes pediátricos oncológicos neutropénicos febriles atendidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen comprendido entre enero del 2018 a diciembre 2020.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Todos los pacientes oncológicos pediátricos neutropénicos febriles que presentaron infección bacteriana grave. (Casos)
- Todos los pacientes oncológicos pediátricos neutropénicos febriles que no presentaron infección bacteriana grave. (Controles)
- Pacientes atendidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el periodo correspondiente al estudio.

Criterios de exclusión

- Se excluye a todos los pacientes oncológicos neutropénicos febriles. atendido en otros establecimientos de salud.
- Pacientes oncológicos neutropénicos febriles > e igual a 15 años.
- Pacientes con datos incompletos en sus historias clínicas.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Se gestionará la autorización correspondiente con la dirección del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y las áreas de Comisión de Investigación y docencia, y el área de archivo para la obtención de la información. El periodo de recolección de datos y análisis de datos, de acuerdo con el cronograma de actividades será realizada por el investigador para asegurar el cumplimiento del plan referido. Se identificará a las pacientes según los criterios de inclusión y se realizará la recolección de datos de fuente primaria (historia clínica de emergencia, observación y hospitalización). Se registrarán datos sociodemográficos y se coordinará con el personal de la institución que pueda intervenir en el estudio.

4.4 Procesamiento y análisis de datos:

Los datos se almacenarán y se procesarán con los programas Excel 2013 y SPSS 24.0. El grado de asociación de los factores de riesgo se medirá con chi cuadrado y nivel de significancia del 5%. La fuerza de esta asociación se medirá con odd ratio, se tomará como factores de riesgo a aquellos que tienen OR mayor a uno y si son significativos ($p < 0.05$) se usará regresión logística.

4.5 Aspectos éticos

La información que se obtenga sólo se utilizará en el ámbito académico. Se solicitará la aprobación del Comité de Ética del hospital en donde se realizará el estudio. El presente estudio no generará ningún conflicto ético ni de responsabilidad, se mantendrán en el anonimato los datos que se tomen de las

historias clínicas. No se tomará como dato la identidad de la paciente. Se respetarán todos los datos concernientes a la privacidad de esta.

CRONOGRAMA

Pasos	2019									
	Feb - Mar z	Abril - mayo	Junio - Julio	Ag o	Sept i	Oc t	Novi e	Dici e	ene r	Feb r
Redacción final del proyecto de investigación	X	X								
Aprobación del proyecto de investigación		X	X							
Recolección de datos				X	X					
Procesamiento y análisis de datos					X	X				
Elaboración de informe						X	X			
Correcciones del trabajo de investigación								X		
Aprobación del trabajo de investigación									X	
Publicación del artículo científico										X

PRESUPUESTO

CONCEPTO	MONTO
Material de escritorio	200.00
Otros artículos	300.00
Publicaciones	200.00
Internet	100.00
Impresiones	200.00
Transporte y otros	150.00
Total	1150.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Data-base: Mortality-All COD, Total US (1990-2015)-Linked To County Attributes-Total US,1969-2015 Counties. Bethesda, MD:National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program; 2017;underlying mortality data provided byNational Center for Health Statistics 2017
2. L. Siegel R, D. Miller K, Jemal A. Cancer Statistics, 2018 [Internet]. 2018 [cited 11 February 2019]. Available from:
3. Scopinaro M, Casak S. Paediatric oncology in Argentina: medical and ethical issues. *Lancet Oncol* 2002; 3: 111-7.
4. Gómez S, Taicz M, Pérez G, Inda L, Epelbaum C. Neutropenia febril: ¿qué ha pasado en los últimos años? *Med Infant* 2014; 21: 118-34
5. Moreno F, Schvartzman E, de Dávila M, Scopinaro M. REGISTRO ONCOPEDIATRICO HOSPITALARIO ARGENTINO. Metodología de trabajo y resultados 2000-2005. *Medicina Infantil* [Internet]. 2007 [cited 12 February 2019];XIV(Nº 2):124-128. Available from: http://www.medicinainfantil.org.ar/images/stories/volumen/2007/xiv_2_124.pdf
6. Paganini H, Santolaya M, Álvarez M, Araña Rosaínz M, 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 Infect* 2011; 28: 10-38
7. MINISTERIO DE SALUD. DIRECCION GENERAL DE EPIDEMIOLOGIA. Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2013. Lima; 2013 p. 36-61.
8. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-51
9. Amman RA, Aebi C, Hirt A, Ridolfi Lüti A. Fever in neutropenia in children and adolescents: Evolution over time of main characteristics in a single center, 1993-2001. *Support Care Cancer*. 2004;12:826-32.

10. White L, Ybarra M. Neutropenic Fever. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2014;32(3):549-561.
11. Ducasse K, Fernández J, Salgado C, Álvarez A, Avilés C, 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*. 2014;31(3):333-338.
12. Rendón-García H, Covarrubias-Espinoza G, Noriega-Acuña B. Criterios de Alto Riesgo en Neutropenia Febril de Niños con Leucemia Aguda Linfoblástica. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* [Internet]. 2013 [cited 12 February 2019];30(1):2-7. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2013/bis131b.pdf>
13. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. "Lowrisk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1012-1019
14. Santolaya ME. Neutropenia febril en el niño con cáncer. Conceptos actuales sobre criterios de riesgo y manejo selectivo. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 1449-1454.
15. Paganini H, Gómez S, Ruvinsky S, Zubizarreta P, Latella A, Fraquelli L, et al. Outpatient, sequential, parenteraloral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant diseases. *Cancer* 2003; 97: 1775-1780.
16. Miedema K, Tissing W, Abbink F, Ball L, Michiels E, van Vliet M et al. Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients – A national multicentre study. *European Journal of Cancer*. 2016;53:16-24.
17. Ammann R, Bodmer N, Hirt A, Niggli F, Nadal D, Simon A et al. Predicting Adverse Events in Children With Fever and Chemotherapy-Induced Neutropenia: The Prospective Multicenter SPOG 2003 FN Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(12):2008-2014.
18. Matloob Alam M, Qureshi S, Matloob R, Channa Y, Sattar Shaikh A, Mushtaq N. Prolonged Febrile Neutropenia: Risk factors and Outcome in Pediatric Oncology Patients. *Infectious Diseases Journal of Pakistan* [Internet]. 2014 [cited 24 February 2019];23(02):677-681. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Abdul_Shaikh10/publication/263542600

[Prolonged Febrile Neutropenia Risk factors and Outcome in Pediatric Oncology Patients/links/5783d55208ae3f355b4a393f.pdf](#)

19. Das A, Trehan A, Oberoi S, Bansal D. Validation of risk stratification for children with febrile neutropenia in a pediatric oncology unit in India. *Pediatric Blood & Cancer*. 2016;64(6):1-8.
20. Oberoi S, Das A, Trehan A, Ray P, Bansal D. Can complications in febrile neutropenia be predicted? Report from a developing country. *Supportive Care in Cancer*. 2017;25(11):3523-3528.
21. Santolaya de P M, Rabagliati B. R, Bidart H T, Payá G E, Guzmán D A, Morales I R et al. Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre [Internet]. *Rev Chil Infect*. 2005 [cited 23 february 2019]. Available from: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182005000500001>
22. Rondinelli P, Ribeiro K, de Camargo B. A Proposed Score for Predicting Severe Infection Complications in Children With Chemotherapy-induced Febrile Neutropenia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2006;28(10):665-670.
23. Fuentes L, Flores M, Iglesias A, Luzuriaga A, Rendon 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. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018;35(2):272-8. doi: 10.17843/rpmesp.2018.352.2862
24. Paganini H, Santolaya ME, Álvarez M, Araña M, Arteaga 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 Infect* 2011; 28 (Supl 1): 10-38.
25. Gina A. Hernández-Santillan, Renee Eyzaguirre-Zapata, Jaime Salazar-Zuloeta. Neutropenia febril posterior a quimioterapia de consolidación en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 2008-2010. *Rev. cuerpo méd. HNAAA* 2011; 4(2): 99-102
26. Fiorella Rojas H. Características de la neutropenia febril en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda, en el hospital regional Honorio Delgado Espinoza. Periodo 2008-2015 [Tesis doctoral]. Arequipa: Repositorio de la Universidad Nacional San Agustín. 2016.

27. Lucy Hinojosa A, Daniel Del Carpio J. Bacteriemia asociada a neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos, su espectro bacteriano y patrón de susceptibilidad antibiótica. *Rev Med Hered.* 2014; 25:22-29.
28. González-Galvis MP, Sosa-Ávila LM, Rueda-Arenas E. Abordaje del paciente pediátrico con neutropenia febril y enfermedad oncológica. *MÉD UIS.* 2015;28(3):353-62.
29. Täger F M, Zolezzi R P, Folatre B I, Navarrete C M, Rojas P J. Respiratory virus infections in children with acute lymphoblastic leukemia and febrile neutropenia: a prospective study. *Rev Chil Infectol* 2006; 23: 118-23.
30. Renoult E, Buteau C, Turgeon N, Moghrabi A, Duval M, Tapiero B, et al. Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer? *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 224-8.
31. Santolaya M E, Álvarez A, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O’Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cáncer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3415-21

ANEXOS

1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

Pregunta de investigación	Objetivos de la investigación	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de Recolección
<p>¿Cuáles son los factores asociados a infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años de edad con neutropenia febril atendidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo comprendido entre enero del 2018 a diciembre 2020?</p>	<p>Objetivo general</p> <p>Identificar los factores asociados a infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril atendidos en Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo comprendido entre enero del 2018 a diciembre 2020.</p> <p>Objetivos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> •Identificar las características socio-demográficas de pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril que presentan infección bacteriana grave atendidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo comprendido entre enero 2018 a diciembre 2020. •Determinar el sexo como factor de riesgo de infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril. •Determinar que la edad menor de 5 años es un factor de riesgo de infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril. 	<p>El sexo femenino, la edad ≤ 5 años, la aparición de la fiebre ≤ 7 días tras ultima quimioterapia, el recuento absoluto de neutrófilos $<100/mm^3$, el recuento de plaquetas $<50,000/mm^3$, PCR >90 mg/l están relacionados con la presencia de infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril.</p>	<p>Observacional, analítico, transversal, retrospectivo, tipo casos y controles.</p>	<p>Población de estudio: Todos los pacientes pediátricos oncológicos con neutropenia febril atendidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen comprendido entre enero del 2018 a diciembre 2020.</p> <p>Procesamiento de datos Los datos se almacenarán y se procesarán con los programas Excel 2013 y SPSS 24.0. El grado de asociación de los factores de riesgo se medirá con chi cuadrado y nivel de significancia del 5%. La fuerza de esta asociación se medirá con odd ratio, se tomará como factores de riesgo a aquellos que tienen OR mayor a uno y si son significativos ($p < 0.05$) se usará regresión logística</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p>

	<ul style="list-style-type: none">•Determinar que la aparición de la fiebre ≤ 7 días tras última quimioterapia es un factor de riesgo de infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril. •Determinar que un recuento absoluto de neutrófilos $<100/mm^3$ es un factor de riesgo de infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril •Determinar que el recuento de plaquetas $<50,000/m^3$ es un factor de riesgo de infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril •Determinar que un nivel de proteína C reactiva $>90 mg/l$ es un factor de riesgo de infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril. •Determinar que factor de riesgo presenta mayor fuerza de asociación con el desarrollo de infección bacteriana grave en pacientes oncológicos menores de 15 años con neutropenia febril				
--	--	--	--	--	--

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número de ficha: _____ historia clínica: _____ Fecha: _____

FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS:

- 1.- Edad: _____ \leq 5 años () $>$ 5 años ()
- 2.- Sexo: Femenino () Masculino ()
- 3.- Lugar de procedencia: _____

FACTORES CLÍNICOS:

4. Diagnóstico oncológico:
5. Tratamiento quimioterápico si () no ()
6. Última quimioterapia recibida:
7. Momento de aparición de la fiebre desde la última quimioterapia
 \leq 7 días () $>$ 7 días ()

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS

8. Recuento absoluto de neutrófilos
 $<100/mm^3$ () $\geq 100/mm^3$ ()
9. Recuento de plaquetas
 $<50,000/mm^3$ () $\geq 50,000/mm^3$ ()

ALTERACIONES BIOQUIMICAS

10. Nivel de PCR
 >90 mg/l () ≤ 90 mg/l ()