

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON NEUTROPENIA FEBRIL CON DIAGNOSTICO DE CANCER, EN
CLINICAS DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE PEREIRA
RISARALDA EN EL PERIODO 2015-2020**

AREANDINA
Fundación Universitaria del Área Andina

AREANDINA
LAURA BARRERA RAMIREZ
MARIA PAULA MONTOYA JIMÉNEZ
Fundación Universitaria del Área Andina

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA DEL ÁREA ANDINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD Y EL DEPORTE
DIRECCIÓN DE POSGRADOS
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGIA
PEREIRA
2021

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON NEUTROPENIA FEBRIL CON DIAGNOSTICO DE CANCER, EN
CLINICAS DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE PEREIRA
RISARALDA EN EL PERIODO 2015-2020**

LAURA BARRERA RAMIREZ
MARIA PAULA MONTOYA

AREA ANDINA

Fundación Universitaria del Área Andina

Trabajo para optar por el título de Especialista en Epidemiología

Profesor Freddy Barrios

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA DEL ÁREA ANDINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD Y EL DEPORTE
DIRECCIÓN DE POSGRADOS
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGIA
PEREIRA
2021

Tabla de contenido

1	8
2	10
2.1	10
2.2	12
3	12
4	15
4.1	¡Error! Marcador no definido.
4.2	¡Error! Marcador no definido.
4.3	¡Error! Marcador no definido.
5	20
5.1	20
5.2	21
6	21
6.1	27
6.2	28
7	28
7.1	29
7.2	31
7.3	31
7.4	32
7.4.1	32
7.4.2	33
7.4.3	¡Error! Marcador no definido.
7.5	33
7.6	33
7.7	33
7.8	36
7.9	¡Error! Marcador no definido.
7.10	¡Error! Marcador no definido.
7.11	39
7.12	40
8	¡Error! Marcador no definido.
9	¡Error! Marcador no definido.
10	56

11 58

12 ¡Error! Marcador no definido.

13 ¡Error! Marcador no definido.

13.1 ¡Error! Marcador no definido.

13.2 ¡Error! Marcador no definido.

13.3 ¡Error! Marcador no definido.

13.4 ¡Error! Marcador no definido.

13.5 ¡Error! Marcador no definido.

AREANDINA

Fundación Universitaria del Área Andina

Lista de tablas

1.Tabla 1. Principales complicaciones en pacientes pediátricos con cáncer. García Aranda J, Gómez Chico Velasco R, Valencia Mayoral P, Ibarra Ríos D, Herrera Segura M, Akaki Carreño M et al. Manual de pediatría. 3rd ed. México: MacGraw Hill.

2.Tabla 2. Descripción de leyes, normas, guías y protocolos asociados a neutropenia febril en pacientes pediátricos

3. Tabla 3. Caracterización de variables según su jerarquía (dependiente o independiente).

4. Tabla 5. Matrices de priorización y operacionalización de variables.

5. Tabla 6. Identificación de sesgo de información o medición.

6. Tabla de resultados de objetivos específicos.

Tablas de Resultados

Tabla 1. Distribución de los aspectos demográficos de los casos pediátricos con diagnóstico de neutropenia febril.

Tabla 2. Descripción de patologías oncológicas presentes en pacientes con episodios de neutropenia febril

Tabla 3. Características de tratamiento con medicamentos quimioterapéuticos en pacientes con casos de neutropenia febril.

Tabla 4. Descripción de las características clínicas de infección, en pacientes con episodios de neutropenia febril.

Tabla 5. Descripción de alteraciones hematológicas asociadas y ayudas diagnósticas utilizadas, en pacientes con episodios de neutropenia febril.

Tabla 6. Descripción de necesidad de evaluación y requerimiento de estancia en unidad de cuidados intensivos durante episodios de neutropenia febril.

Tabla 7. Descripción de variables relacionadas a infección en pacientes con diagnóstico de cáncer y episodios de neutropenia febril.

Tabla 8. Características de microorganismo en cuanto aislamiento y de patógeno evidente en episodio infeccioso en pacientes con episodio de neutropenia febril.

Tabla 9. Descripción de tratamiento utilizado en pacientes con episodios de neutropenia febril, dependiente de agente microbiológico y asociado a complicaciones hematológicas.

Tabla 10. Características de los casos de neutropenia febril en pacientes pediátricos con cáncer, según la razón de riesgo.

AREA ANDINA
Fundación Universitaria del Área Andina

Lista de gráficas

1. Gráfica 1. Mecanismo de acción de medicamentos quimioterapéuticos Kliegman R. Nelson. Tratado de Pediatría. 21st ed. Barcelona: Elsevier; 2020.
2. Gráfica 2. Distribución de la edad de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neutropenia febril.
3. Gráfica 3. Comportamiento de los casos de neutropenia febril en pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer; 2015 – 2020
4. Gráfica 4. *Clasificación del riesgo de complicaciones en los casos de neutropenia febril en pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer; 2015 – 2020.*

1 INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril (NF) es una complicación común en pacientes pediátricos oncológicos que se encuentran en manejo con quimioterapia, causando una alta tasa de morbi/mortalidad, lo cual retrasa el tratamiento oncológico, aumenta la estancia hospitalaria, costo del tratamiento, impacto negativo en la calidad de vida de familiares y pacientes (1).

Existen algunos factores que contribuyen a la fisiopatología de la neutropenia febril, como lo es la pancitopenia, el reemplazo de médula ósea, defectos cualitativos de la inmunidad humoral y celular. La pancitopenia puede ser causada por la administración de medicamentos citotóxicos o la invasión maligna directa de la médula ósea. Los neutrófilos forman la principal defensa del cuerpo contra las infecciones, particularmente las bacterianas e infecciones micóticas. La mucositis inducida por quimioterapia causa la ruptura de las barreras mucosas en el sistema gastrointestinal (GI), esto permite la translocación de bacterias y hongos del tracto GI en el torrente sanguíneo, que se cree es un factor causal importante en NF causada por microorganismos gramnegativos(2)

Reconociendo que la neutropenia febril es una causa importante de ingreso hospitalario en los pacientes oncológicos y esto conlleva a aumentar el riesgo de infección nosocomial así como los costos sanitarios por ingresos, es importante identificar aquellos factores que se asocian a mayor estancia, como las neoplasias hematológicas, la duración de la neutropenia, la sepsis, la hipotensión, la raza negra y los niños mayores de 12 años; son factores de riesgo asociados a mayor tiempo de estancia hospitalaria, determinando una media de 7,38 días, existiendo una correlación directa entre mayor duración de la hospitalización y valores de PCT (procalcitonina) elevados, conteo de neutrófilos al ingreso, los valores de hemoglobina, plaquetas, linfocitos y la identificación del microorganismo causal de la infección, ya que está directamente relacionado con una mayor gravedad del cuadro clínico(3). Identificar estos factores, pueden ayudar a la hora de toma de decisiones en el tratamiento y hacer una mejor gestión de los recursos, así como planificar el manejo de estos para intentar que la calidad de vida de pacientes y cuidadores se vea afectada en la menor medida posible.

Una vez categorizados los pacientes, se han ensayado diferentes estrategias para su manejo más racional (tratamientos antibióticos acortados, terapia antimicrobiana oral y ambulatorio), sin embargo, en los pacientes pediátricos existen pocas investigaciones a nivel mundial que logren definir los factores de riesgo, el manejo más seguro y menos invasivo.

Con respecto al objetivo general de la terapia empírica es proporcionar una cobertura amplia y completa, es por esto que deben evaluarse de forma periódica los regímenes antibióticos según las capacidades institucionales, los patrones de resistencia microbiana y la epidemiología cambiante de la bacteriemia (4).

Basado en lo anterior, algunos estudios han evaluado los resultados con medicamentos antibacterianos, documentándose las cefalosporinas de tercera y cuarta generación como las más utilizadas (cefepime, ceftarolina, ceftazidima) en monoterapia o asociados a carbapenémicos, principalmente meropenem y piperacilina/tazobactam, en caso de infecciones con evolución clínicatórpidas y en busca de sinergia en el tratamiento se ha descrito los aminoglucósidos como coadyuvantes, dado sus bajos niveles de resistencia y el cubrimiento amplio con poca descripción de efectos adversos en pacientes inmunosuprimidos (2)

De acuerdo a la prevalencia de patógenos, existen un perfil microbiológico variable entre los diferentes centros de salud y el tratamiento debe ir encaminado a cubrir los microorganismos identificados y sus patrones de sensibilidad, para así lograr una terapia empírica racional y acorde a la realidad de cada institución (5). En nuestro medio es necesario conocer la frecuencia de episodios de neutropenia febril en pacientes pediátricos con cáncer, su comportamiento clínico y paraclínicos y la respuesta según el protocolo local, ya que en el momento no contamos con el conocimiento de dichos patrones.



2 PROBLEMA

1.

2.1 Planteamiento del problema

Las infecciones son una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer. La neutropenia febril es una complicación común y tratable en los pacientes oncológicos pediátricos y es el factor más importante para el desarrollo de infecciones bacterianas invasivas, por ello considerada como una emergencia infectológica. Esto conlleva con frecuencia el ingreso hospitalario de los pacientes oncológicos, incrementando el riesgo de infección nosocomial, así como los costos sanitarios por ingresos. La evidencia parece indicar que un tratamiento antimicrobiano adecuado y precoz disminuye la mortalidad por infección bacteriana, por otro lado, el retraso en la administración de antimicrobianos se ha correlacionado con peor pronóstico. Por esta razón los pacientes con neutropenia febril pos-quimioterapia sufren largos periodos de ingreso y reciben antibioterapia de amplio espectro. El tiempo de hospitalización supone tanto para los pacientes como para sus familias una alteración importante en su calidad de vida (6).

En estos pacientes el riesgo de neutropenia febril y la severidad de ésta, es directamente relacionada con los regímenes de tratamiento quimioterapéutico recibido para manejo de la patología, viéndose mayor afectación en pacientes con alteraciones hematológicas como: Leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA) y anemias aplásicas severas, con 80% de riesgo de complicaciones por neutropenia febril y tasa de mortalidad en ellos de 11%, mayor a la presentada a otros tumores malignos (7).

En un gran porcentaje de pacientes infectados durante un episodio de neutropenia febril no se logran evidenciar focos infecciosos, ya sea en la evaluación clínica realizada o en los cultivos de secreciones tomados para identificar patógenos, aproximadamente un 24-55% de episodios febriles sin foco, por otro lado, también se tiene claridad que del 29-60% de infecciones son causadas por bacterias y de estas 60 al 70% son por bacterias tipificadas como gram positivas. Sin dejar atrás a las bacterias gram negativas, como previamente se mencionó, en las cuales se ha documentado alta tasa de mortalidad (8).

A nivel mundial, en México se ha demostrado que la NF en pacientes oncohematológicos tiene una tasa de frecuencia de hasta el 80% y una tasa de mortalidad del 11%, en otras regiones del mundo como Brasil, con respecto a la mortalidad según el agente etiológico aislado, se ha encontrado que las infecciones por gérmenes gram negativos alcanzan una mortalidad hasta del 80% resultados similares se han documentado en otros países como Irán, asociado a una alta resistencia antimicrobiana observada en el uso de antibióticos de larga data (9) (10). Cabe resaltar que en los últimos años se ha descrito un aumento en la prevalencia de la Infección Fúngica Invasiva en pacientes oncológicos con NF, que varía del 2 al 36,5% asociado a alto riesgo de muerte y hallándose como patología asociada más frecuente la leucemia aguda, lo cual se ha convertido en una preocupación emergente.

En nuestro país existen pocos estudios que demuestren el perfil clínico-epidemiológico de los pacientes pediátricos con patología oncológica, por ejemplo, en la ciudad de Pasto, Suarez et al, en su estudio realizado registró una tasa de

mortalidad aproximada del 2-3% asociada a NF en su mayoría siendo hombres, asociado a la enfermedad de base más frecuente la Leucemia Linfocítica Aguda (11). Actualmente no se han realizado estudios que determinen el perfil clínico-epidemiológico de los pacientes con neutropenia febril en la población pediátrica oncológica de la ciudad de Pereira, sin conocimiento del patrón microbiológico más prevalente y su resistencia antimicrobiana asociada, lo cual se considera necesario determinar ya que el abordaje y enfoque terapéutico se está llevando a cabo basado en estudios de poblaciones de otras regiones del país o incluso de otros países, lo cual ha generado fallas terapéuticas, complicaciones, mayor perfil de resistencia antimicrobiana entre otras deficiencias.

El abordaje inicial del paciente con neutropenia febril es fundamental para impactar en su mortalidad, en los últimos 10 años ha disminuido significativamente; esto basado en ítems específicos de calidad como: la determinación de la elección óptima de los antibióticos empíricos y el inicio temprano de estos, teniendo en cuenta las características de cada paciente, infraestructura en salud para soportar diferentes modelos de atención, disponibilidad y costo de medicamentos, antibiogramas locales y la epidemiología de patógenos específicos (12).

Según lo anterior resulta esencial que nosotros los profesionales de la salud conozcamos el manejo adecuado de estos episodios y de ello depende que conozcamos el perfil clínico-epidemiológico de los pacientes pediátricos con neutropenia febril de nuestra región para poder garantizar un abordaje óptimo tanto en el servicio de urgencias como posteriormente en la hospitalización logrando impactar en el estado de salud de los pacientes, minimizando las complicaciones, además costos sanitarios y aumentando la calidad de vida de los pacientes.

Fundación Universitaria del Área Andina

Pregunta de investigación

¿Cuál es el perfil clínico-epidemiológico de pacientes pediátricos con neutropenia febril en clínicas de tercer nivel de Pereira/Risaralda en el periodo de 2015-2020?

AREANDINA
Fundación Universitaria del Área Andina

3 JUSTIFICACIÓN

La NF es una causa importante de morbimortalidad en los pacientes pediátricos oncológicos, considerándose una emergencia oncológica y requiriendo un abordaje inicial efectivo, para fomentar un impacto positivo en los desenlaces de dicha población, es importante determinar el perfil clínico-epidemiológico de pacientes pediátricos con neutropenia febril en nuestro entorno, así mismo el comportamiento del patrón microbiológico y su perfil de resistencia en nuestro medio para poder garantizar un abordaje terapéutico eficaz.

Reconociendo que la neutropenia febril es una causa importante de ingreso hospitalario en los pacientes oncológicos, esto conlleva a aumentar el riesgo de infección nosocomial como los costos sanitarios por ingresos, es importante identificar aquellos factores que se asocian a mayor estancia e intervenirlos de manera oportuna, lo cual impactara en la calidad de vida de familiares y pacientes, así mismo reducir costos sanitarios (12).

En un gran porcentaje de pacientes infectados durante un episodio de neutropenia febril no se logran evidenciar focos infecciosos, ya sea en la evaluación clínica realizada o en los cultivos de secreciones tomados para identificar patógenos, esta reportado aproximadamente un 24-55% de episodios febriles sin foco, por otro lado, también se tiene claridad que del 29-60% de infecciones son causadas por bacterias y de estas 60 al 70% son por bacterias tipificadas como gram positivas (14).

Según lo anterior, se han tenido grandes avances investigativos a nivel mundial en dicha entidad clínica, sin embargo se ha encontrado que actualmente desconocemos el perfil clínico-epidemiológico de las infecciones asociadas a NF en nuestra región, lo cual es importante llevar a cabo un estudio que nos permita determinar y caracterizar la población pediátrica oncológica con NF, para poder determinar un manejo acertado y congruente con el perfil epidemiológico de nuestro medio, siendo un punto de partida para crear conductas como guías de práctica clínica en las clínicas de tercer nivel de Pereira/Risaralda que pueden cambiar de manera positiva el pronóstico y el curso de la enfermedad, eligiendo las mejores alternativas de tratamiento (propias y selectivas aplicando a la clasificación de riesgo) y usar esta información como base para nuevas investigaciones futuras o aplicación de dichos resultados en hospitales locales de nuestra región, además impactar positivamente en la calidad de vida de los pacientes y familiares, también reduciendo costos sanitarios al disminuir los ingresos y estancias hospitalarias prolongadas.

Asimismo la realización del proyecto contribuye al cumplimiento de los objetivos de desarrollo sostenible, específicamente al objetivo número 3, el cual corresponde a garantizar una vida sana y promover el bienestar en todas las edades, también responde a las metas proyectadas por el plan decenal de salud pública para el presente año 2021, en el cual se debe prestar un acceso universal a los servicios de salud con garantía de calidad y humanización en especial a las enfermedades priorizadas como lo es el cáncer infantil

Además, la probabilidad de sobrevivir a un cáncer diagnosticado en edad pediátrica depende del país de residencia: en los países de ingresos altos, más del 80% de los niños afectados de cáncer se curan, pero en muchos países de ingresos medianos y bajos la tasa de curación es de solo el 15% al 45%

Esas tasas de curación más bajas se pueden deber al retraso en el diagnóstico o a la detección de la enfermedad cuando ya se encuentra en un estadio avanzado, a la ausencia de diagnóstico preciso, a la falta de tratamientos disponibles, al abandono de las pautas terapéuticas, a la muerte por la toxicidad (los efectos secundarios) causada por los medicamentos y a las recidivas evitables.

Cabe señalar que la mejora del acceso a la atención oncológica para los niños, que incluye técnicas y fármacos esenciales, puede mejorar las tasas de recuperación, resulta muy rentable y es viable en todos los lugares.

Según este panorama a nivel mundial, consideramos que nuestro proyecto de igual manera contribuye a alcanzar las metas previstas por la OMS mediante la Iniciativa Mundial contra el Cáncer Infantil, en la cual insta a los gobiernos a agilizar las medidas encaminadas a lograr las metas previstas en el Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles y la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas, entre ellas reducir la mortalidad prematura a causa de estas enfermedades y alcanzar la cobertura sanitaria universal.

Con respecto a los aspectos logísticos y de viabilidad, la realización de nuestro proyecto de investigación se consideró factible, dado que contamos con el acceso a las historias clínicas de la población seleccionada.

Desde el punto de vista bioético, no requirió la realización de consentimiento informado a los pacientes, ni aplicación de encuestas. Finalmente, la culminación del presente estudio también nos permite finalizar nuestra formación como epidemiólogos, así mismo perfeccionar nuestras técnicas en investigación.

4. ANTECEDENTES

2.

La neutropenia febril es una de las complicaciones más frecuentes en paciente pediátricos con patología oncológica, con evidencia de alta morbimortalidad, además de alteraciones en cuanto a retraso del tratamiento oncológico, aumento en estancia hospitalaria y en costo en general del tratamiento (15). Según Suarez et al ha evidenciado que la neutropenia febril es la primera causa asociada de infecciones bacterianas masivas y que la mortalidad en pacientes secundario a múltiples complicaciones infecciosas por esta causa es de aproximadamente el 2-3%, considerándose una urgencia oncológica (11).

Por su parte Rivas y Kim et al, evalúan que las características de la neutropenia están asociadas al tipo de enfermedad oncológica, viéndose mayor afectación en pacientes con alteraciones hematológicas como: Leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA) y anemias aplásicas severas, con 80% de riesgo de complicaciones por neutropenia febril y tasa de mortalidad en ellos de 11%, mayor a la presentada a otros tumores malignos (16). También hacen parte del grupo de riesgo los tumores sólidos, como neuroblastoma, sarcoma de Ewing y tumores cerebrales malignos, más comunes en edad pediátrica el astrocitoma multiforme y glioblastoma, así como los pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas, suelen padecer neutropenia prolongada y un mayor riesgo de NF (17).

El curso de esta depende de la duración de la neutropenia y la fiebre, algunos pacientes se recuperarán en 24 a 48 horas de iniciar el tratamiento con antibióticos, otros por su parte se presentarán de forma prolongada (>5 días) asociándose con infecciones complicadas, mayor morbilidad y mortalidad (17).

Dado que el esquema de quimioterapia es basado en medicamentos inmunosupresores masivos como (metrotexate, doxorrobucina, ciclofosfamida, etopósido, bleomicina, ifosfamida, mesna, cisplatino, citarabina, vincristina, vinblastina entre otros), debe clasificarse a cada uno de los pacientes que lo reciben en alto o bajo riesgo dependiente de la dosis utilizada y el esquema de estos; los pacientes además no solo deben clasificarse por el tipo de poliquimioterapia usada, sino también por el riesgo de complicaciones asociadas a la neutropenia febril, teniendo en cuenta las características propias de cada paciente; esta evaluación se realiza guiada en la escala MASSC (Multinational Association for supportive Care in Cáncer), que evalúa: la carga de enfermedad por la presencia de síntomas como: hipotensión PAS<90 mmHg , presencia o no de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tumor solido o enfermedad hematológica sin infección fúngica, presencia de deshidratación, aparición de fiebre estando ambulatorio y edad <60 años. La puntuación dada por la escala indica que caracterizar a un paciente con <21 puntos es de alto riesgo para complicaciones y > 21 puntos bajo riesgo (15).

Das et al han logrado evaluar que en pediatría los pacientes con edades menores 9 años tienen mayor riesgo de presentar complicaciones asociadas a neutropenia febril, además se ha descrito mayor prevalencia en el sexo masculino, sin diferencia significativamente clara, con relación aproximada de 3:1(13).

Según el tipo de patologías oncológicas las enfermedades hematológicas son observadas en un 88.6% de las veces, con mayores complicaciones asociadas a LMA, identificada como un factor predisponente de mayor estancia hospitalaria e infección frecuente por gérmenes grampositivos (15).

En general en infecciones por neutropenia febril las estancias hospitalarias son prolongadas con periodos de 5 a 14 días aproximadamente, con características específicas que incrementan el promedio de días como: Haber recibido quimioterapia <7 días al inicio de la fiebre, desnutrición caracterizada por medio del índice de masa muscular (IMC) dependiente de la edad , peso y talla de cada niño, presencia de catéter venoso central, foco de infección establecida, temperatura >39 C°, hemoglobina < 7g/dl, conteo de neutrófilos <100 cel/mm³, trombocitopenia <100.000 cel/mm³, PCR (proteína C reactiva) >90 mg/dl, Albumina <2.5 mg/dl (12-14).

En el paciente que ingresa al servicio de urgencias con antecedente de patología oncológica, con evidencia de fiebre y previo tratamiento con ciclo de poli quimioterapia tiene un porcentaje aproximado de 26% en el que pueden darse diferentes complicaciones durante la evolución de la infección; Suarez y Das et al, las describen como las más observadas y letales, entre estas el shock refractario, la falla respiratoria con requerimiento de intubación orotraqueal, enterocolitis neutropénica, lesiones renales agudas y las encefalopatías (13). Estas complicaciones son precedidas por síntomas generales en algunos casos inespecíficos, se conoce que en un 26% ingresan con síntomas respiratorios altos, 21% gastrointestinales, 12% lesiones en tejidos blandos, 6% mucositis oral, bacteriemia 6% y el 31% de los pacientes únicamente presentan fiebre sin otro síntoma asociado (17).

Algunos de los medicamentos quimioterapéuticos están directamente relacionados con los hallazgos clínicos infecciosos evidentes en los pacientes que ingresan por neutropenia febril, por ejemplo, se han descrito que las dosis altas de Citarabina producen mucositis severas de predominio oral con alteraciones importantes en la deglución, el Metotrexato por su parte es el medicamento que más se ve asociado a lesiones en piel con descripción de complicaciones graves como Steven Jhonson y en la función hepática con elevación de transaminasas hasta 2 veces con respecto al rango de normalidad(18).

También es importante tener en cuenta que existen algunas causa no infecciosa de fiebre en los paciente oncológicos, especialmente en los niños y jóvenes que no

responden a tratamiento antimicrobiano, las posibles causas incluyen fiebre por medicamentos inducida por antibióticos de amplio espectro y algunas quimioterapias, la lisis tumoral (especialmente durante las fases iniciales de la quimioterapia), hemofagolinfocitosis cítica (HLH), reacción a las transfusiones sanguíneas o disautonomía por compromiso del SNC(17).

En otros estudios como lo describen M.Eliana Maldonado et al, se han encargado de evaluar qué tipo de bacterias son encontradas en las infecciones de estos pacientes, con evidencia de que un gran porcentaje corresponde a bacilos gram negativos con respecto a bacilos gram positivos, dentro de los más frecuentes están E. Coli, Streptococcus Coagulasa Negativa, Klebsiella, Streptococcus del grupo Viridans, Staphylococcus y enterobacterias (19).

Las infecciones polimicrobianas han sido estudiadas por Canan Ozdemir et al, estos observaron que en pacientes con neutropenia < 100 cel/mm³, con alto riesgo de complicaciones, con una prevalencia de 9-25%, asociada a infecciones fúngicas y virales; en infecciones complicadas se describen la presencia de bacterias gram negativas como Pseudomona aeruginosa, conocida como la tercera causa de bacteriemia en neutropenia febril de alto riesgo después de infecciones por E. Coli y Klebsiella, con mortalidad elevada, documentada en el 14-38% de los pacientes infectados (20).

De las principales complicaciones evidentes tenemos la sobreinfección por Clostridium difficile aislado en paciente con síntomas gastrointestinales en un 22% de los casos, y con mayor reporte en uso de antibióticos Carbapenémicos como Meropenem y Piperacilina-tazobactam por periodos de tiempo prolongados o en dosis elevadas, se evidencio además la importante resistencia antibiótica adquirida y asociada (16).

En un estudio de pacientes pediátricos inmunosuprimidos se evidenciaron hemocultivos positivos para Staphylococcus aureus en un porcentaje aproximado de 24-55% con cuadros clínico de neumonías complicadas con síndrome de distrés respiratorio, Shock séptico con falla multiorgánica, hemorragia pulmonar masiva, mucositis severas y bacteriemias sin foco claro, con colonización MDR en un 22% (20).

Esta bacteria gram positiva hace parte de las principales causantes de infección en inmunocomprometidos, es evidente como parte de la flora bacteriana normal de la piel, el tracto respiratorio superior y gastrointestinal en menor medida, es un patógeno con alta toxicidad y riesgo de complicaciones ya que está asociada a cuadro clínicos severos rápidos, además de que por sus características aumenta la resistencia antibiótica o MDR considerado así por evidencia de resistencia a más de 3 antibióticos a los que normalmente tendría actividad adecuada. La presencia o aislamiento de este tipo de bacteria en cultivos de secreciones tomadas en pacientes inmunosuprimidos con fiebre, está directamente relacionado a estancias

hospitalarias prolongadas con un promedio de 12 días y por uso de antibiótico de amplio espectro (21).

Kumar et al, demuestra que hay otro tipo de infecciones no producida por bacterias menos comunes, pero con la misma severidad y riesgo de complicación que estas y son las infecciones fúngicas, los microorganismo que mayormente se aíslan son la *Candida albicans* y el *aspergillus*, éstas se ven asociadas en mayor medida al uso de antibióticos por largos periodos de tiempo, o por uso de dosis elevadas e inmunosupresión severa, el principal factor de riesgo de infección fúngica está asociada a la presencia de neutrófilos menores de 100 cel/mm³ (22).

Se debe sospechar infección fúngica en pacientes quien a pesar de uso de antibiótico por infección bacteriana continúan con fiebre mayor a 7 días, además de evolución clínica tórpida o atípica, con cambios en radiografías de tórax o cultivos poco específicos; se conoce que el 10.4% la presentan y el 18% está en coinfección con bacterias. Las infecciones fúngicas son de mayor severidad ya que son predisponentes en la evaluación de sobrevida del paciente oncológico (23).

También se ha documentado en los últimos años las infecciones fúngicas invasivas (IFI) las cuales se han convertido en una preocupación emergente, dado que su incidencia varia del 2 al 36,5% con alto riesgo de muerte; hallándose como patología asociada más frecuente la leucemia aguda, aumentando el riesgo para IFI cuando hay fiebre persistente por más de 96 horas a pesar del uso de antibióticos de amplio espectro, además documentadose la sinusitis clínica y anormalidades en radiografía de tórax como importantes predictores de IFI, dentro de otros factores de riesgo asociados a IFI se encuentran el uso prolongado de esteroides, neoplasias recidivantes de medula ósea y neutropenia prolongada >30 días(24).

Es relevante mencionar lo encontrado por Meena et al, en cuanto a el papel de los virus respiratorios en el contexto del paciente pediátrico con neutropenia febril, a nivel mundial las infecciones respiratorias agudas y sus complicaciones contribuyen a una importante causa de mortalidad en niños menores de 5 años, son la causa más común de infecciones febriles en niños sanos; en pacientes inmunodeprimidos pueden conducir a una enfermedad grave, con morbilidad y mortalidad significativa, por tanto es importante la detección de un organismo etiológico y no excluir infecciones simultáneas (25).

El uso de PCR ha aumentado el rendimiento diagnostico para los virus respiratorios entre un 30 y 50% con respecto a otros métodos diagnósticos convencionales, se detecta que el Rinovirus, seguido del VSR (Virus Sincitial Respiratorio) son los virus respiratorios detectados con mayor frecuencia, asociado a periodos febriles prolongados, por lo que las presentaciones clínicas de los virus respiratorios pueden imitar las enfermedades causadas por bacteriemia y por lo tanto muchos niños pueden ser tratados con antibióticos para enfermedades exclusivamente virales (25).

Además de lo anteriormente mencionado con respecto a diagnóstico y seguimiento, también se han descrito estrategias de evaluación y estratificación del riesgo en pacientes con neutropenia febril, dentro de estas estrategias se encuentran algunos protocolos como Rackoff, Alexander Santolaya, Rondinelli, Ammann 2003 y Ammann 2010; los cuales son ratificados mediante estudios prospectivos y/o retrospectivos encargados de evaluar la infección microbiológica y su gravedad, el riesgo de muerte, el ingreso a UCI y la necesidad de más de dos antibióticos; Janssens KP et al, evaluaron el desempeño de los protocolos previamente descritos, mediante el análisis de sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo (VPN) y valor predictivo positivo (VPP), demostrando un mejor desempeño el protocolo Rackoff, en relación con infección, muerte e ingreso a UCI, lo cual lo hace elegible para ser aplicado bajo el contexto del paciente hospitalizado o el paciente que sea candidato a manejo ambulatorio según la categorización del riesgo(26).

El abordaje inicial del paciente con neutropenia febril es fundamental para impactar en su mortalidad, en los últimos 10 años ha disminuido significativamente; esto basado en ítems específicos de calidad como: la determinación de la elección óptima de los antibióticos empíricos y el inicio temprano de estos, teniendo en cuenta las características de cada paciente, infraestructura en salud para soportar diferentes modelos de atención, disponibilidad y costo de medicamentos, antibiogramas locales y la epidemiología de patógenos específicos (27).

Uno de los antimicrobianos de amplio espectro en el que se ha observado a través del tiempo una alta efectividad antibiótica es la Vancomicina, un glucopéptido de estructura compleja, muy utilizado por su acción bactericida en gram positivos como el *Staphylococcus aureus*, con un reporte únicamente de 12% de episodios de resistencia en MDR, y en *Enterococos*, con resultados clínicos satisfactorios en control de infecciones sistémicas masivas (21).

Basados en los anterior Llamas et al, demuestran que los diferentes resultados con medicamentos antibacterianos, describiéndose como los más utilizados son las cefalosporinas de tercera y cuarta generación como (cefepime, ceftarolina, ceftazidima) en monoterapia o asociados a carbapenémicos de predominio el Meropenem y piperacilina/tazobactam, en caso de infecciones con evolución clínica tórpida y en busca de sinergia en el tratamiento se ha descrito una gran evolución clínica con aminoglucósidos como coadyuvantes ya sea con (Amikacina o gentamicina), dado sus bajos niveles de resistencia y el cubrimiento amplio con poca descripción de efectos adversos en pacientes inmunosuprimidos (28).

Todo paciente con tratamiento antibiótico de amplio espectro debe ser evaluado a las 48 horas de iniciado, y debe estratificarse con claridad la posibilidad de continuar con el mismo antibiótico o buscar una adición a este, dependiendo de las características clínicas del paciente y su estabilidad hemodinámica o por el contrario des escalarlo de ser pertinente, teniendo en cuenta el nivel de temperatura, el

aumento o disminución de los reactantes de fase aguda como la PCR, el galactomanano y la procalcitonina, además de las características clínicas evidentes al examen físico (29); en caso de persistencia de fiebre mayor a 5 días con poco aumento de los neutrófilos y evolución clínica tórpida, debe ponerse en consideración ampliar el esquema antibiótico cubriendo anaerobios, y dado el posible riesgo de sobreinfección fúngica por inmunosupresión severa y uso de antibióticos de amplio espectro evaluar el inicio de antimicóticos como se describió previamente (23).

Entre otros aspectos terapéutico Lopez-Facundo et al, han descrito la importancia del uso de factores de crecimiento mielóide como mecanismo de aumento en la regulación, proliferación y supervivencia de las células del linaje mielóide, además de recuperación rápida del nivel de neutrófilos posterior a quimioterapia, describiéndose el uso de estos únicamente como medicamento útil, cuando es administrado de forma profiláctica y no durante episodios de infección por neutropenia, ni en el momento de inducción o inicio de tratamiento quimioterapéutico, lo que logra identificarse en los pacientes en quienes es utilizado es la disminución en la severidad, y la duración en el tiempo del déficit de células hematopoyéticas, previniendo caídas importantes en los niveles celulares posteriores a ciclos altos de poliquimioterapia venosa o intratecal (30).

AREANDINA
Fundación Universitaria del Área Andina

Objetivos

3.1 Objetivo general

Establecer el perfil clínico-epidemiológico de pacientes pediátricos con neutropenia febril, con diagnósticos de cáncer que se encuentran en tratamiento activo con poliquimioterapia, en hospitales de tercer nivel de atención de Risaralda en los años 2015-2020.

3.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar los aspectos demográficos y clínica de los casos pediátricos con diagnóstico de neutropenia febril.
2. Determinar el perfil microbiano y el tratamiento utilizado en las infecciones secundarias presentes en pacientes con neutropenia febril, en tratamiento por patología oncológica.
3. Identificar el comportamiento de los casos de neutropenia febril en pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer.
4. Explorar la relación de aspectos demográficos, clínicos y microbiológicos según presencia o ausencia de complicaciones de Neutropenia febril.



4 MARCO TEÓRICO

El cáncer infantil en Colombia es la segunda causa de muerte en niños mayores de 1 año, superada a su vez por los accidentes, la incidencia anual de tumores malignos en la población pediátrica es de aproximadamente 12.5 por cada 100.000 niños menores de 15 años, por lo que continúa siendo una enfermedad que tiene una importancia significativa dada la elevada morbilidad y mortalidad (31).

El principal factor contribuyente relacionado con el aumento de la mortalidad es la falta de diagnóstico oportuno en los pacientes, dado que en muchas ocasiones se evidencia de forma asintomática y es diagnosticada incidentalmente o con síntomas inespecíficos produciendo diagnósticos tardíos asociados a micro metástasis; las

características específicas de demoras en el diagnóstico ya fueron estudiadas previamente donde evidencian que hay tres principales barreras que son: 1. Relacionadas con el paciente y su familia (características demográficas, económicas y culturales) 2. Asociada al sistema de salud (por falta de recursos según el nivel de atención, poca experiencia por parte de los médicos encargados del diagnóstico, inequidad en la atención) 3. El tipo de cáncer y su caracterización clínica (27).

En Colombia el 40% de los niños mueren por un mal diagnóstico, son aproximadamente 226 niños/año, y un 30% asociado abandono del tratamiento por dificultades en el sistema de salud (31).

La prevalencia del tipo de patologías oncológicas en pediatría depende de la edad de cada paciente, observándose que los menores de 18 meses tienden a presentar tumores de origen embrionario como el neuroblastoma, tumores del sistema nervioso central (astrocitoma y meduloblastomas), el retinoblastoma, hepatoblastoma, nefroblastoma o tumor de Wilms, en esta etapa de la vida tanto el diagnóstico como el tratamiento se caracterizan por ser más complicados dada la inmadurez en el organismo, la expresión de la neoplasia por altas cargas tumorales, los factores genéticos evidentes en 5 a 10% de los casos asociados a los genes (WT1, MLL) indicando mal pronóstico de la enfermedad. Además, debe tenerse en cuenta las limitaciones en cuanto a el riesgo quirúrgico, anestésico y la toxicidad de los medicamentos con los que se debe tratar, un ejemplo de esto es el uso de radioterapia, no indicada en niños menores de 3 años por lesiones neurológicas permanentes como déficit de atención y alteraciones graves en la memoria y la posible presencia de tumores secundarios posteriormente (32).

Por su parte en los niños durante la primera infancia entre 1 y 4 años los tumores de tipo linfohematopoyéticos son evidentes en el 40% de los casos, siendo la leucemia linfocítica aguda el 80% de estos, la leucemia mieloide y el linfoma no Hodgkin, los tumores del sistema nervioso central presentes en un 30% y los tumores embrionarios y sarcomas en un 10%, en la adolescencia son más prevalentes los tumores óseos como el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing; dentro de las causas principalmente asociadas a presencia de enfermedad tumoral maligna se encuentran los trastornos genéticos que tienen una predisposición del 8-10% de los cánceres pediátricos, más evidentes en síndromes como: Neurofibromatosis tipo 1 y 2, Síndrome de Down, Síndrome de Li Fraumeni, Beckwith-Wideman, Esclerosis tuberosa, Von Hippel Lindau, Xeroderma pigmentosa, Ataxia-telangiectasia, carcinoma basocelular nevoide (27).

Hay factores ambientales posiblemente asociados como el uso de pesticidas, algunos factores alimentarios, recibir radiación durante el embarazo, el tabaquismo pasivo, la fecundación in vitro, y algunos virus como el poliomavirus relacionado con el cáncer cerebral, virus de Epstein Barr asociado al linfoma no Hodgkin, Hepatitis B y C con hepatocarcinoma, virus del papiloma humano con el cáncer de cuello uterino (27).

Los síntomas asociados a patología oncológica en pediatría en la mayoría de los casos son generales, poco específicos y en muchos de ellos se realiza una impresión diagnóstica, durante la valoración de crecimiento desarrollo, evidenciando presencia de masas a nivel abdominal, cervical, lumbar o articular, la mayoría de consistencia dura, adherida a planos profundos, ocasionalmente dolorosa, mayor de 2,5 cm, lesiones en piel tipo equimosis, petequias, palidez mucocutánea y epistaxis frecuentes; en casa los padres suelen evidenciar síntomas como la presencia de cefalea con episodios que despiertan al niño en la noche, emesis en proyectil, adinamia, fiebre persistente sin foco asociado de predominio nocturno, diaforesis, pérdida de peso cuantificada, cambios en la marcha o movilidad de las extremidades, dolor articular u óseo que no permiten realizar la actividad física, son algunos de los síntomas que pueden estar asociados a tumores malignos(33).

El abordaje de los niños con sospecha de cáncer debe realizarse de forma oportuna y prioritaria, el niño y su familia debe ser remitido inmediatamente a un centro asistencial que cuente con oncología pediátrica, debe realizarse una guía diagnóstica evitando en lo posible ser lo menos invasivo y buscar un método certero dado que el inicio del tratamiento de forma rápida mejora el pronóstico del paciente, se realizan estudios dirigidos a el lugar del tumor ya sean tomografía, resonancia magnéticas, indicadores tumorales y biopsias según sea el caso, se realizara una evaluación psicológica y nutricional completa y finalmente se debe tener en cuenta la necesidad de procedimiento quirúrgico de ser indicado, además del aspirado de medula ósea en caso de cambios en líneas celulares que hagan sospechar una infiltración medular secundaria a un tumor primario (31-34).

El tratamiento en pacientes oncológicos es basado en las necesidades según el tipo de cáncer , el estadio de la enfermedad, el estado general del paciente, los antecedentes patológicos; el objetivo principal es evitar la diseminación de este, la efectividad del tratamiento depende de mucho factores como son: la presencia de resistencias a los medicamentos sobre todo los citostáticos dado por cambios moleculares específicos, la sensibilidad histológica del tipo de tumor, el conocimiento de las acciones sinérgicas y antagónicas de los medicamentos, los patrones de toxicidad de cada fármaco aislado y en combinación, previendo posibles complicaciones o efectos adversos. Existen varias formas de quimioterapia como son: Quimioterapia de inducción se utiliza como tratamiento primario, actúa sobre posibles lesiones diseminadas, es más agresivo; Quimioterapia adyuvante es usada posterior a procedimiento quirúrgico o radioterapéutico evitando diseminación o metástasis; Quimioterapia neoadyuvante se realiza en paciente con tumores localizados en los que se busca disminución del tamaño para pasar a procedimiento quirúrgico o radioterapia, evitando mayores complicaciones; Quimioterapia de rescate se utiliza en caso de recidiva del tumor, en busca de eliminarlo completamente (10). Existen diferentes tipos de medicamentos para

quimioterapia que se basan en protocolos según la enfermedad, las indicaciones de dosis y tiempo de uso, el lugar donde realizan su acción se indica en la Imagen 1.

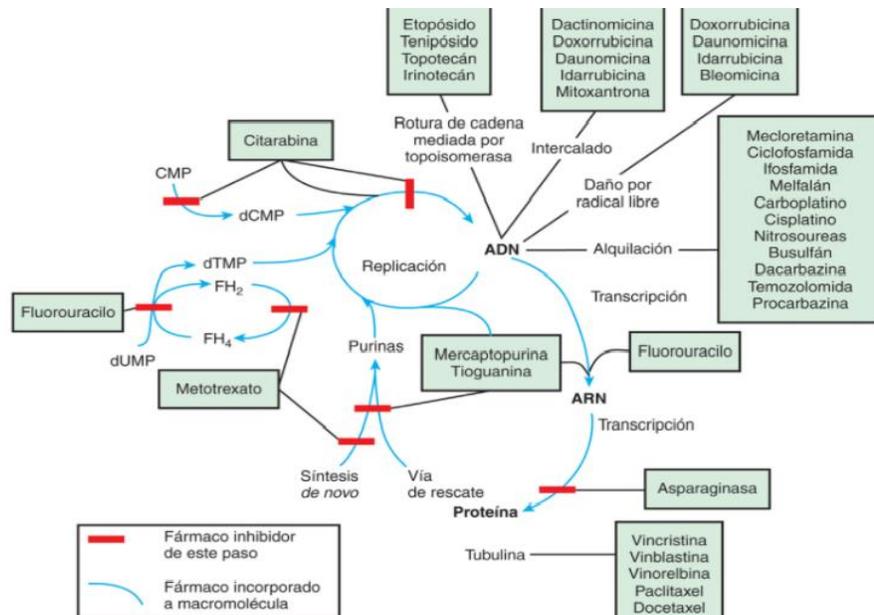


Imagen 1. Mecanismo de acción de medicamentos quimioterapéuticos Kliegman R. Nelson. Tratado de Pediatría. 21st ed. Barcelona: Elsevier; 2020.

A través del tratamiento quimioterapéutico se evidencian múltiples complicaciones o urgencias oncológicas durante el proceso de los pacientes, algunos de las más comunes y de relevante importancia por la morbilidad y mortalidad que traen para el paciente se evidencian en la tabla 1.

Síndrome de lisis tumoral	Se caracteriza por el aumento de potasio, fósforo y ácido úrico séricos, salen de la base del ADN de células malignas, puede producir, arritmias, alteraciones en la función renal, convulsiones y muerte súbita.	El diagnóstico se basa en mediciones séricas de electrolitos descritos. Tratamiento debe realizarse de forma oportuna, con líquidos endovenosos a dosis elevada, para mantener un adecuado gasto urinario, y realizar un control constante de los electrolitos afectados.
Hiperleucocitosis	Es más común en las enfermedades hematológicas, es la presencia de más de 100.000 leu/mm ³ , puede producir lesiones renales, alteraciones neurológicas, dolor abdominal, convulsiones, alteraciones visuales.	El diagnóstico es clínico con cambios drásticos en escala de Glasgow, síntomas respiratorios y dolor abdominal. El tratamiento es basado en hiperhidratación, y leucoforesis en caso de niveles mayores 400.000 leu/mm ³ con signos de leucostasis o mayor de 200.000 leu/mm ³ sin mejoría de los síntomas.

Hipercalcemia	Es poco común y suele aparecer como síndrome paraneoplásico, con niveles de calcio > 11.5 mg/ 100 ml, puede ser secundario a producción de péptido parecido a la paratohormona, produce, náuseas, mareo, constipación, fatiga, polidipsia, nicturia, convulsiones y coma.	El diagnóstico se realiza por medio de la toma de calcio sérico. El tratamiento es basado en hidratación, furosemida, prednisolona, bifosfonatos y calcitonina.
Secreción inapropiada de hormona antidiurética	Aumento de la secreción de hormona antidiurética por la hipófisis posterior, se puede asociar al uso de Vincristina como medicamento quimioterapéutico, produce náuseas, dolor muscular, crisis convulsiva y estupor.	El diagnóstico se realiza por medio de función hepática, niveles de cortisol, la osmolaridad plasmática < 280 mmol/L, disminución osmolaridad urinaria e hiponatremia. El tratamiento se basa en la restricción de líquidos, en caso de hiponatremia severa reposición de sodio.
Síndrome de vena cava superior o de mediastino superior	Se produce la compresión asociada a la presencia de tumores en esta área, los síntomas asociados son tos, fatiga, disnea, ortopnea, estridor, sibilancias, cianosis, síncope y muerte.	El diagnóstico se realiza con historia clínica completa, gasometría arterial, radiografía de tórax, espirometría. El tratamiento soporte médico, evitar alteración de la ventilación, y en algunas ocasiones quimioterapia empírica en busca de disminuir el tamaño del tumor.
Síndrome de compresión medular	Es una urgencia muy grave, con secuelas permanentes, el síntoma más frecuente es dolor lumbar, con alteraciones de sensibilidad, paraplejía, cuadriplejía, incontinencia fecal o urinaria.	El diagnóstico inicial es clínico con la evaluación neurológica, se realiza resonancia magnética y radiografía de columna lumbosacra o mielografía lumbar. El tratamiento es con dexametasona, radioterapia o quimioterapia para evitar continuidad.

Tabla 1. Principales complicaciones en pacientes pediátricos con cáncer. García Aranda J, Gómez Chico Velasco R, Valencia Mayoral P, Ibarra Ríos D, Herrera Segura M, Akaki Carreño M et al. Manual de pediatría. 3rd ed. Mexico: MacGraw Hill.

Una de las complicaciones más comunes en los pacientes oncológicos es la neutropenia febril, considerada una urgencia oncológica dado la elevada mortalidad asociada a sepsis, ya sea de origen bacteriana, viral o micótica, la neutropenia en estos pacientes se desarrolla de forma secundaria al efecto citotóxico producido por los medicamentos quimioterapéuticos como forma de tratamiento inmunosupresor masivo, un tercio de los pacientes con neutropenia presentan fiebre, síntoma principal de sobreinfección, que debe ser tratada en los primeros 60 minutos de aparición, ya que el prolongar el tiempo sin tratamiento antimicrobiano produce aumento significativo de mal pronóstico del paciente, con mortalidad hasta del 50% de los casos(35).

La neutropenia es definida como la presencia de recuento absoluto de neutrófilos < 500 cel/mm³ o menos de 1000 cel/mm³ cuando se predice una caída de más de 500 cel/mm³ en 24 a 48 horas, y menos de 100 cel/mm³ neutropenia profunda (36). Fiebre es considerada como la presencia de temperatura axilar > 38.5°C o dos mediciones mayores de 38°C con separación de esta de una hora (36).

La neutropenia febril se presenta en el 10% al 50% de los tumores sólidos y hasta en el 80% de enfermedades malignas hematológicas, teniendo en cuenta que los ciclos de neutropenia son mayores en estas que en la presencia de tumores sólidos; otra característica que debe relacionarse es el tiempo de aparición de neutropenia con respecto al término de ciclo de quimioterapia ya que el pico de mayor relación se da entre los 7 y 10 días posteriores al tratamiento; una gran proporción de pacientes presentan fiebre sin foco claro de infección, es por esto que se determinó una lista del chequeo en pacientes que llegan a urgencias con posible infección y neutropenia, lo primero es una revisión completa y rápida en busca del foco infeccioso, la mayoría de los casos es debida a cuadro virales, hasta un 20% pueden tener infecciones bacterianas severas, se deben realizar exámenes de laboratorio en busca de estratificar la gravedad de la infección o la presencia de sepsis con marcadores infecciosos e inflamatorios como son la proteína c reactiva y la procalcitonina, cultivos sanguíneos para aclarar germen causante, en caso de que el paciente presente síntomas se realizaran los estudios enfocados en estos; se debe estratificar el riesgo en cuanto a la necesidad de tratamiento hospitalario o en caso de ser bajo riesgo posibilidad de hospitalización en casa, disminuyendo los gastos del sistema de salud, los riesgo de sobreinfección o infección nosocomial y mejorar calidad de vida del paciente y su familia; y finalmente se escogerá basada en una evaluación integral, el tratamiento antimicrobiano pertinente para el paciente dependiente de los síntomas y la historia clínica (33-35).

La estancia hospitalaria de los pacientes con infecciones asociadas a neutropenia febril suelen ser prolongadas, costosas y complicadas relacionadas a los múltiples tratamiento antibióticos, antivirales o antimicóticos que requieren, además de posibles complicaciones por el episodios infecciosos inicial, con necesidad de transfusiones sanguíneas o procedimientos quirúrgicos por lavados articulares, drenaje de colecciones entre otras; la gran mayoría de estos pacientes deben tener una evaluación y seguimiento estricto en la unidad de cuidados intermedios o intensivos por alto riesgo de muerte(37).

Los gérmenes frecuentemente aislados son direccionados según el tipo de diagnóstico o foco infeccioso, en los niños las lesiones comúnmente encontradas son las mucositis, contaminaciones del catéter ya sea periférico, central o implantable, gastroenteritis o enterocolitis bacteriana, neumonías, infección de vías urinarias e infección de tejidos blandos, y en este tipo de infecciones se han aislado gérmenes como: E.Coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Staphylococcus aureus. Los antibióticos utilizados son de amplio espectro dado el riesgo de resistencia antibiótica, por lo que los más utilizados en la actualidad son las cefalosporinas de tercera y cuarta generación (ceftriaxona, cefepime), Carbapenémicos, Vancomicina, Clindamicina y algunos aminoglucósidos, dado el riesgo de coinfección por gérmenes con resistencias elevadas (38).

El tratamiento de los pacientes pediátricos debe ser multidisciplinario con un enfoque en el control de la ansiedad, el entendimiento de la enfermedad y del

tratamiento necesario para tener un bienestar completo, evitando trastornos depresivos en los pacientes que pueden aumentar los riesgos de inmunosupresión, de igual forma debe realizarse un acompañamiento cercano a los padres y cuidadores dado que son el factor principal de apoyo a los pacientes (39).

AREANDINA
Fundación Universitaria del Área Andina

4.2 Marco normativo

Tabla 2. Descripción de leyes, normas, guías y protocolos asociados a neutropenia febril en pacientes pediátricos.

LEYES- NORMAS- GUÍAS	FECHA DE REALIZACIÓN	DEFINICIÓN
Ley 1388	2010	Disminuir de forma significativa, la tasa de mortalidad de cáncer en niños y personas menores de 18 años, por medio de una detección temprana y un tratamiento integral, en centros especializados para tal fin, con dotación y recursos médicos completos.
Ley 1804	2016	El objetivo de la presente ley es realizar una política de Estado para el desarrollo integral de la primera infancia.
Ley 1098	2006	Busca garantizar a los niños, niñas y adolescentes su pleno y armonioso desarrollo, para crezcan en el seno de la familia y un ambiente de felicidad, amor y comprensión.
Guía de práctica clínica para el diagnósticos y tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril pos-quimioterapia de alto riesgo.	2013	La guía es realizada por el Instituto de Cancerología de Colombia, que busca determinarlas recomendaciones generales, del diagnósticos y tratamiento de los pacientes oncológicos con infecciones bacterianas o micóticas, de forma rápida, acertada e integral.
Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia (AIEPI), modulo Cáncer infantil.	2017	El manual es realizado por la organización panamericana de la Salud, teniendo como objetivo principal, mejorar la capacidad del personal de salud de el diagnostico oportuno y el direccionamiento adecuado de los pacientes pediátricos con cáncer.
Protocolo en vigilancia en salud pública -Cáncer en menores de 18 años	2017	Se encarga de describir el comportamiento de los eventos asociados a diagnóstico, tratamiento y temas asociados al cáncer en pacientes menor de 18 años, en Colombia.

2. METODOLOGÍA

4.3 Tipo de estudio

Es un estudio observacional descriptivo de tipo transversal con intención analítica de comparación de grupos con y sin complicaciones de NF.

Se selecciono este tipo de estudio buscando evaluar la magnitud del problema en este caso la caracterización específica de la población pediátrica con diagnóstico de cáncer que presenta a lo largo del tratamiento quimioterapéutico episodios de neutropenia febril, teniendo en cuenta las diferentes variables socio-demográficas, las infecciones y complicaciones asociadas a este, además se identificaron los posibles factores asociados al problema, la evaluación de los gérmenes evidentes o aislados durante el proceso infeccioso y los antibióticos utilizados teniendo en cuenta el nivel de sensibilidad o resistencia, la necesidad de procedimiento quirúrgicos, y el porcentaje de mortalidad en los niños que lo presenten.

Las variables serán evaluadas durante el proceso de registro e identificación de las historias clínicas. Los principales retos durante el desarrollo de investigación están directamente implicados o direccionados por lo completo o incompleto de los datos encontrados en estas, teniendo en cuenta los datos básicos y la clasificación de la enfermedad según la gravedad, además de encontrar los diagnósticos por el CIE10 definido en la población objeto, dado que los datos de los RIPS (registro individual de la prestación de los servicios de salud) no suelen llenarse por el personal de salud de forma completa y adecuada.

Plan de análisis estadístico

Tabla 3. Caracterización de variables según su jerarquía (dependiente o independiente).

Variables	Jerarquía
Edad	Independiente
Sexo	Independiente
Conteo de neutrófilos	Independiente
Temperatura	Independiente
Días de estancia hospitalaria	Independiente
Puntuación MASSC (riesgo de complicaciones)	Independiente
Enfermedades crónicas	Independiente
Días posteriores al ciclo de quimioterapia	Independiente
Síntomas presentados	Independiente
Horas de el inicio de la fiebre	Independiente
Tipo de infección	Independiente
Germen aislado en episodio infeccioso	Independiente
Días de uso de antibiótico	Independiente

Nivel de resistencia del germen	Independiente
Tipo de complicaciones asociadas	Dependiente
Requerimiento de procedimiento quirúrgico asociado a complicación	Dependiente
Indicación de transfusión sanguínea	Independiente
Días de estancia en unidad de cuidados intensivos e intermedios	Independiente
Lesiones permanentes por complicaciones presentadas	Dependiente
Mortalidad asociada a complicaciones por infección	Dependiente.

Tabla 4. Plan de análisis de los datos

Objetivo	Tipo de análisis	Estadística empleada	Gráficos empleados	Observaciones
Análisis exploratorio de los datos	Exploratorio	No requiere medición estadística específica.	Box Plot (diagrama de cajas y bigotes), identificar datos atípicos.	Verificación de completitud de información de variables (columnas) y de registros (filas). Se verificarán datos perdidos (primero se verificará en la fuente original si el dato existe, si no es posible se analizará la posibilidad de imputación de datos). Si el dato perdido es susceptible de imputación, se procederá de la siguiente manera: - si el dato perdido corresponde a una variable cualitativa: árbol de decisión y regresión, y/o vecino más próximo. - si el dato perdido corresponde a una variable cuantitativa: trimedia, media recortada, la mediana de la serie de datos y/o vecino más próximo. Se verificará la presencia de outliers (datos atípicos y datos extremos) mediante el box plot para variables cuantitativas, también se identificarán datos inconsistentes, incoherentes,
1. Efectuar una caracterización sociodemográfica, clínica y terapéutica de los pacientes pediátricos con	Descriptivo	Univariada: Var. Cualitativas: frecuencias y proporciones.	Variables Cualitativas: Tablas de frecuencias simples, diagrama de barras simples.	Según el tipo de variables evaluadas e el estudio se realizará la descripción exacta de estas, guiado directamente en el orden de los datos.

diagnóstico de neutropenia febril.				
2. Identificar la prevalencia de complicaciones en pacientes con neutropenia febril.	Descriptivo	<p>Formula de prevalencia de periodo.</p> <p>P: Casos $\frac{\text{nuevos+existentes}}{\text{C/N:10n}}$ Personas en riesgo</p> <p>Razón de prevalencia con sus respectivos intervalos de confianza 95%</p>	<p>Tablas de análisis bidimensional.</p> <p>Gráfico de línea.</p>	En la prevalencia de periodo, lo que estamos buscando evaluar es la presencia de la enfermedad en estudio, evaluando el fenómeno de salud existente e identificar la frecuencia de esta en la población escogida.

4.4 Población

La población en la que se realizó la investigación previamente descrita, son niños, niñas y adolescentes menores de 18 años de edad, que acuden al servicio de pediatría de los hospitales o clínicas de tercer nivel de Risaralda durante los años 2015 al 2020, con diagnóstico de cáncer en tratamiento en quimioterapia, con signos de infección asociados a síntomas generales y fiebre, con evidencia en paraclínicos que indican la presencia de neutropenia, los pacientes descritos en el momento en los resultados únicamente pertenecen a la clínica Comfamiliar, dado que por dificultades en la continuidad de programas de investigación durante la pandemia por Covid 19, no se pudo acceder a los datos hasta el momento en el Hospital San Jorge de Pereira.

4.5 Unidad de análisis

Pacientes pediátricos menores de 18 años de edad con diagnóstico de cáncer con evidencia de neutropenia e infecciones aparentemente asociadas por presencia de fiebre, durante la consulta al servicio de urgencias pediatría. La información fue tomada de las historias clínicas otorgada por medio de una base de datos indicada por la clínica previamente caracterizada por el equipo de sistemas, guiada por los diagnósticos del CIE-10 de cáncer. Se entregó una base de datos con 3.000 historias clínicas con estos diagnósticos, en menores de 18 años que fueron atendidos durante el año 2015-2020, de esta población indicada se lograron recolectar por medio de los criterios de inclusión y exclusión ya documentados, 119 casos de neutropenia febril que cumplieran con la información completa de las 34 variables en el estudio.

Para el análisis univariado que responde al objetivo específico número uno, se evaluaron de forma inicial las características demográficas y clínicas tomando los datos de la base ya estructurada y diligenciada, cambiando las variables numéricas por Dummy para mejorar la especificidad de estos, encontrando únicamente la edad

y sexo como parte de estas con diferencias importantes al momento de compararlas con los datos del estudio bibliográfico previo. Ver Tabla 1 de resultados. La evaluación incluyó la presencia de estudio de datos atípicos o extremos por medio del software Jamovi, posteriormente se realizó la evaluación de las variables clínicas de las que se encontró un porcentaje de 2% de datos perdidos que fueron descartados dado que no se evidenció relevancia en el momento de la evaluación de los datos.

Para el estudio bivariado considerando el objetivo específico número 3 se conoció el comportamiento y la clasificación de riesgo de complicaciones en los episodios de neutropenia febril evaluados, por medio del software Jamovi utilizando la base de datos de Excel, considerando los supuestos estadísticos y la homogeneidad de la varianza, identificando la relevancia de los datos. Se organizaron en gráficas con los resultados de los resultados en el software Jasp 1.0 de barras y de líneas, dando una respuesta al objetivo indicado.

El modelo multivariado se realizó tomando las 34 variables escogidas desde el primer momento del estudio, se cambiaron de las características de la variable cuantitativas tales como: el número de días antibiótico, la duración de estancia hospitalaria, número días de cambios de antibiótico entre otras, especificando los datos por medio de variables Dummy para mejorar la claridad en la obtención de estos, se realizó una evaluación por medio de intervalos de confianza al 95%, teniendo en cuenta una razón de prevalencia por las características del estudio, se tomaron datos de referencia guiada su elección según la importancia identificada de estos datos para la evaluación de comparación entre los pacientes con neutropenia febril que presentaban complicaciones y los que no, describiendo las variables más significativas a tener en cuenta, ya sea por significancia estadística o por plausibilidad biológica, se identificaron estos datos en el software R studio, dando respuesta al objetivo específico número 4. Ver Tabla 10.

4.6 Muestra

4.6.1 Marco muestral

Se tomó hasta el momento únicamente la base de datos de la clínica Comfamiliar Risaralda del servicio de pediatría, pacientes menores de 18 años con diagnóstico de cáncer activo, en tratamiento con poliquimioterapia y de estos los que presentaran diagnóstico de neutropenia febril, se estudiaron las 34 variables

indicadas previamente, en busca de una caracterización completa demográfica y clínica de estos pacientes.

4.6.2 Muestreo

No se realizó ni se especificó un tamaño de la muestra dado que se considera estudiar a todos los episodios de neutropenia febril, menores de 18 años, que consultaron en el año 2015-2020, en los hospitales de tercer nivel de atención en el departamento de Risaralda.

4.7 Criterios de inclusión

1. Pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de cáncer y neutropenia febril, valorado en hospitales de tercer nivel del Risaralda, en los años 2015-2020.

4.8 Criterios de exclusión

1. Paciente quien, estando hospitalizados por previa neutropenia febril en tratamiento, presenta nuevo episodio de neutropenia e infección diferente o asociada a la previa.
2. Paciente con evidencia de neutropenia y fiebre por causas no asociadas a patologías malignas.
3. Historias clínicas incompletas o con imposibilidad de extracción de datos o medición de las variables de estudio.

4.9 Variables

Tabla 4. Clasificación de operacionalización de variables

Variable	Definición operacional o conceptual	Tipo de variable	Nivel de medición	Valores posibles	Método de recolección
Edad	Años cumplidos en el momento de la consulta	Cuantitativa-Discreta	Razón	Numérica – enteros	Historia clínica

Sexo	Sexo del paciente ya sea masculino o femenino	Cualitativa-Politómica	Nominal	1.Hombre 2.Mujer 3. Otro	Historia clínica
Conteo de neutrófilos	Cantidad absoluta de neutrófilos evidentes en cuadro hemático en el momento de valoración de paciente.	Cuantitativa-Discreta	Razón	Numérica	Historia clínica
Temperatura	Nivel de temperatura en el momento de la valoración, considerando mayor riesgo la presencia de fiebre	Cuantitativa-Continua	Intervalo	Numérica	Historia clínica
Puntuación MASCC (riesgo de complicaciones)	Escala utilizada para cuantificar el riesgo de complicaciones en paciente con cáncer.	Cuantitativa-Discreta	Razón	Numérica	Historia clínica
Enfermedades crónicas	Es la presencia de enfermedades con un periodo de evolución prolongado, que es tratable, pero no curable ejemplo (asma, hipertensión, diabetes entre otras)	Cualitativa-Politómica	Nominal	1.Obesidad 2. Hipertensión arterial 3. Cromosomopatías 4. Insuficiencia renal 5. Otros	Historia clínica
Enfermedad oncológica	La clasificación y descripción del tipo de enfermedad oncológica que presenta el paciente en el momento de la atención.	Cualitativa-Politómica	Nominal	1.Leucemia linfoide 2.Leucemia mieloide 3.Linfoma Hodking 4. Linfoma no Hodking 5. Tumores solidos	Historia clínica
Días de ciclo de quimioterapia	Número de días entre el momento de finalizar el ciclo de quimioterapia y la presencia de fiebre o signos de infección.	Cuantitativa-Discreta	Razón	Numérica	Historia clínica
Síntomas presentados	Presencia de síntomas asociados a la fiebre, que permiten identificar el foco infeccioso	Cualitativa-Politómica	Nominal	1.Dolor abdominal 2.Diarrea 3. Emesis 4.Mucosistis 5.Tos 6. Congestión nasal 7.Dificultad para respirar	Historia clínica

				8. Amigdalitis, Sinusitis, Otitis 9. Otras	
Horas desde el inicio de la fiebre antes de la consulta.	La cantidad de horas o el tiempo desde el inicio de la fiebre y la consulta al servicio de urgencias	Cuantitativa-Continua	Razón	Numérica	Historia clínica
Tipo de infección	Presencia de infección en el momento de consulta o desarrollada durante el estudio de fiebre.	Cualitativa-Politómica	Ordinal	1. Leve 2. Moderada 3. Severa	Historia clínica
Germen aislado en episodio infeccioso	La presencia específica del tipo de bacteria, virus u hongo causante de la infección aguda de los pacientes con fiebre	Cualitativo-Politómica	Nominal	1. Bacilos positivos gram 2. Bacilos negativos gram 3. Cocos positivos gram 4. Cocos negativos gram 5. Virus 6. Hongos	Historia clínica
Método diagnóstico de aislamiento de germen	Forma de diagnóstico de los gérmenes encontrados en la infección aguda de pacientes evaluados.	Cualitativo-Politómica	Nominal	1. Hemocultivos 2. Urocultivo 3. Líquido cefalorraquídeo 4. Drenaje o lavado articular 5. Otro	Historia clínica
Antibiótico utilizado	Elección y uso de tratamiento antimicrobiano en proceso infeccioso en el proceso de tratamiento de esta.	Cualitativa-Politómica	Nominal	1. Cefalosporinas 2. Carbapenémicos 3. Aminoglucosidos 4. Macrólidos 5. Penicilinas 6. Sulfas 7. Antimicóticos 8. Otros	Historia clínica
Días de uso de antibiótico	La cantidad requerida de antibiótico utilizado, secundario a el nivel de gravedad del paciente, el tipo de germen identificado y la evolución clínica.	Cuantitativa-Continua	Razón	Numérico	Historia clínica
Nivel de resistencia de germen	Evaluación según en antibiograma utilizado del nivel de	Cualitativo-Politómica	Ordinal	1. Sensible 2. Intermedio 3. Resistente	Historia clínica

	resistencia del germen encontrado al antibiótico utilizado				
Tipo de complicaciones asociadas	La presencia de lesiones orgánicas asociadas al cuadro infeccioso inicial, que puede resultar con lesiones permanentes	Cualitativas-Politómicas	Nominal	1.Cardiacas 2.Pulmonares 3.Gastrointestinales 4.Renales 5.Osteomusculares 6.Neurologicas 7. Piel y tejidos blandos	Historia clínica
Necesidad de transfusión sanguínea	Indicación por estado clínico y paraclínico de transfusión sanguínea de las diferentes líneas celulares	Cualitativa-Politómica	Nominal	1.Transfusión sanguínea requerida 2. Sin necesidad de transfusión.	Historia clínica
Días de estancia en unidad de cuidados intensivos o intermedios	Cantidad de días de estancia en unidad de cuidados intensivos por alto riesgo de morbi/mortalidad severa.	Cuantitativa-Continua	Razón	Numérica	Historia clínica
Mortalidad asociada a complicaciones	Paciente quienes secundario a infección o complicación por este finalmente fallecen	Cuantitativa-Politómica	Razón	Numérica	Historia clínica

4.10 Recolección de la información

Se realizó inicialmente una solicitud directa al comité de ética e investigación de hospitales de tercer nivel de Risaralda, con exposiciones del tipo de investigación que se iba a realizar, los pacientes que se quieren estudiar y los datos que son necesarios guiados directamente por medio de las historias clínicas de cada paciente, previamente escogidos siguiendo los diagnósticos diligenciados en los registros individuales de prestación de servicios de salud.

Posteriormente se tomaron datos de las historias clínicas, teniendo en cuenta las variables previamente indicadas, para evaluar y describir la prevalencia e importancia de estas, se realizaron de forma estructurada, ordenada y dependiente de lo completo de los datos encontrados, se indicó un estudio inicial de los datos demográficos teniendo en cuenta los que representaban algún tipo de importancia para el pronóstico de complicaciones que era la variable dependiente de estudio,

posteriormente se tomaron las variables clínicas enfatizando de forma cuidadosa el conteo específico de los días de requerimiento de unidad de cuidados intensivos, de uso de tratamiento antibiótico y de transfusión sanguínea por las relevancias bibliográficas encontradas en cuanto a estos temas. Se evaluó la evolución de variables asociadas a estudios de laboratorio específicamente la positividad de métodos diagnósticos como hemocultivos y urocultivos; por último, según las características encontradas en las variables clínicas se enfatizó en la presencia de alto o bajo riesgo de complicación según los criterios de la guía Latinoamericana de infectología pediátrica sobre neutropenia febril del 2011.

Dado que es una investigación cuantitativa, descriptiva no requiere uso de instrumentos. Y la recolección de los datos se ejerció por medio del equipo de investigación, no se contó con personal de apoyo para la recolección de estos.

La información de las variables fue documentada de forma ordenada en una tabla de Excel previamente direccionada y construida con los datos a estudiar. Después de valorados de forma completa, encontrando que las variables relacionadas de forma específica con resultados de laboratorio como la proteína C reactiva tenía un porcentaje aproximado de 35% de datos perdidos por lo que se decidió el retiro de esta variable, de se realizó una descripción específica de estos con ayuda del software Jamovi versión Windows, current 1.8. Los resultados se presentaron en tablas de frecuencia inicialmente para dar orden a los datos y clasificación según la cantidad de la población y posteriormente se realizó gráficas de barras, histogramas entre otras, evaluando la frecuencia relativa de los datos relevantes, según las variables, utilizando descriptores estadísticos para proporcionar una información lo más específica, clara y contundente de las variables evaluadas y su significado para la población estudio. Para el análisis bivariado se aplicó la prueba Chi cuadrado de independencia y para el ajuste de la medida de magnitud de razón de prevalencia. (RP) con sus respectivos intervalos de confianza 95% se realizó un modelo multivariado GLM.

Control de sesgos

Sesgo de información

Para evaluar la supervisión de la recolección de la información en cuanto a control de calidad, se realizará un control de sesgos, teniendo en cuenta el sesgo de información, para este se construirá un instrumento para la recolección de los datos en Excel, evitando la falta de observación de variables, de una forma más específica y organizada, teniendo en cuenta las necesarias para el estudio, guiado en los datos encontrados en la historia clínica.

Tabla 6. Identificación de sesgo de información o medición.

Sesgo de información o medición.	Fuente de información donde ocurre el sesgo	Sesgo	Quien o que esta sesgado	Estrategia de control de sesgo
A expensas del observador (médico)	Fuente secundaria: Historia clínica	1.No observar adecuadamente las variables necesarias a evaluar. 2.Inadecuado manejo de la base de datos, asociado a poca experticia en el uso de esta.	Médico evaluador de historia clínica	1.Tener mayor control y entendimiento de las variables que deben buscarse en historia clínica, evitando pasarlas por alto. 2.Conocer adecuadamente previo a la recolección de datos, sobre el uso adecuada de la base de datos, logrando mayor certeza en el alcance de la información.
A expensas de lo observado (historia clínica)	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
A expensas de las fuentes para medir (historia clínica).	Fuente secundaria: Historia clínica	La historia clínica no está adecuadamente diligenciada, y los datos están incompletos	Bases de datos	1.Intentar buscar los mejor posible en historia clínica los datos asociados que puedan ser utilizados en la variable estudiada.

Sesgo de selección

Se evitarán son los sesgos de selección indicando una guía de elección de los pacientes de forma estricta por medio de los criterios de inclusión y exclusión, además de que no se tomara una muestra de la población, sino que se tomara toda la población con estas características.

Sesgo de referencia

En el estudio previamente descrito puede existir riesgo de referencia ya que el perfil de los pacientes con cáncer se realizará únicamente en los hospitales y clínica de tercer nivel de atención, debe tenerse en cuenta que puede no ser significativo dado que, en los hospitales de nivel inferior del departamento, la consulta registrada de paciente oncológicos puede ser menor dado que no se cuenta con este tipo de servicio o atención.

4.11 Componente Bioético

- Se realizó una presentación del proyecto de investigación a las respectivas instituciones participantes del proyecto (Clínica Comfamiliar – Hospital San Jorge), en la cual se debe presentar en la fecha próxima al comité de ética e investigación en salud, formato de reclutamiento para los participantes de la investigación, se debe realizar una carta dirigida al comité de ética e investigación en salud para el manejo de bases de datos de las respectivas instituciones solicitando autorización para ello.
- Se enviará hojas de vida del investigador principal y los co-investigadores al comité de ética e investigación en salud.
- No aplicaremos instrumentos, por tanto, no se requieren validez de alguno de ellos, ni se requiere aplicación de consentimientos informados, dado que solo tendremos acceso a las historias clínicas de los pacientes seleccionados.
- La supervisión de la recolección de información será mediante el comité de ética e investigación en salud, los cuales elegirán un personal capacitado el cual nos permitirá el acceso al sistema y vigilará la correcta recolección de la información según los tipos de variables seleccionadas, aplicando estrategias de control de calidad.
- Según la resolución 8430 de 1993 en el artículo 11, nuestro proyecto de investigación es considerada sin riesgo ya que es un estudio en el cual empleamos técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y en el que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, como lo es la revisión de historias clínicas.
- Con respecto a las garantías de los principios de justicia, otorgamos el principio de Autonomía, mediante la realización de consentimientos informados que son aplicados a los pacientes en el momento del ingreso a las distintas instituciones, la cual es de obligatorio cumplimiento y en caso de tratarse de menores de edad, lo realiza su acudiente. El principio de Justicia lo cumplimos en la medida en que se intenta garantizar un adecuado servicio de salud de manera equitativa. La no mal eficiencia y beneficiencia la cumplimos en la medida en que estamos realizando este estudio con el fin

de mejorar la calidad de vida de los pacientes, garantizado no modificar intencionalmente ninguna variable elegida.

- Se garantiza el anonimato de los pacientes y su respectiva privacidad de los datos, dado que no utilizaremos datos personales dentro de las variables.
- Los resultados de investigación serán la base para el diseño de nuevas guías de manejo de las instituciones en las cuales realizaremos el estudio, esto permitirá que la población este socializada y tenga conocimiento de lo realizado.
- No se requiere de consentimiento informado y no asentimiento informado.
- Finalmente nos guiamos y cumpliremos los principios éticos dispuestos por la Declaración de Helsinki en su versión actualizada (2013) de la Asociación médica mundial “El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber”

AREANDINA

4.12 Impacto social o/y innovación, o responsabilidad social

Impacto institucional: En caso específico de la investigación a realizar, el mayor impacto evidente se presenta en las instituciones donde se realizará el estudio, dado que habrá mayor claridad tanto para el personal de salud como para la parte administrativa, sobre las características tanto sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas que presentan los pacientes pediátricos con cáncer y neutropenia febril, logrando disminuir la morbi/mortalidad, dado que se conocen las causas principales de infecciones, complicaciones y factores asociados a estas, buscando prevenirlas. Además de que se realizara un accionar más eficiente en cuanto al tratamiento y más direccionado según la etiología de estas. Se podrá realizar un protocolo de tratamiento con mayor evidencia y claridad en los datos y servirá para realizar estudios epidemiológicos en el futuro, guiados en los datos encontrados, todo esto en pro de mejorar la calidad de vida, y disminuir la morbi-mortalidad de los pacientes.

Impacto económico: El estudio tendrá un impacto económico muy significativo tanto para las instituciones que estarán dentro del estudio, como forma de guía para otras instituciones en la región o en el país, ya que teniendo conocimiento de las variables sociodemográficas, clínica y epidemiológicas más prevalentes en este tipo de pacientes, se lograra realizar un enfoque, en cuanto a las necesidades de tratamiento y procedimiento diagnósticos, más específicos según la patología y las

complicaciones asociadas, evitando el uso y consumo de insumos médicos y diagnósticos innecesarios.

Impacto académico: El estudio sirvió como guía de trabajo, estudio y de investigación, para personas o estudiantes de pregrado y posgrado de ciencias sociales y de la salud, dado las características específicas de los datos que se evaluaron, para lograr entablar nuevos proyectos de investigación, buscar mejorar por medio de estos los protocolos o guías de manejo del servicio de salud, disminuyendo de forma directa la morbi/mortalidad de los pacientes a corto y largo plazo. El estudio además nos ayuda al crecimiento personal y académico durante el proceso de posgrado en epidemiología.

Impacto científico: Dado que, en la región, ni en el país se cuenta con una caracterización sociodemográfica, clínica y epidemiológica de la población pediátrica con cáncer y neutropenia febril vigente, la presencia del estudio en revistas de investigación mejoraría el conocimiento sobre el tema en la población que lo consulte, y ayudaría a la búsqueda activa de alternativas de tratamiento, diagnóstico y seguimiento de los pacientes y sus complicaciones. Incentivando el conocimiento científico sobre el tema.

Impacto social y/e innovación: Los datos presentados dan un mayor soporte a entes gubernamentales, sobre cifras y características sociodemográficas de los pacientes afectados que pueden hacer parte de ASIS municipal, además mejoran la pertinencia y direccionamiento de los servicios de salud pública enfocados al diagnóstico temprano de cáncer infantil y de sus posibles complicaciones, a fomentar medidas de bioseguridad en instituciones prestadoras de servicios de salud a estos pacientes, evitando infecciones nosocomiales y contaminaciones accidentales; se logra una integración y ampliación importante de la presencia de los gérmenes aislados y su nivel de resistencia en las instituciones evaluadas, aumentado el conocimiento del perfil infecciosos, y la claridad en estancia hospitalarias y gastos asociadas a estas, dando a conocer posibles eventos prevenibles durante el proceso de tratamiento, como efectos adversos de medicamentos tanto antibióticos como quimioterapéuticos y los cambios que pueden presentarse a corto y largo plazo.

Resultados

Caracterización de los aspectos demográficos y clínicos de los casos pediátricos con diagnóstico de neutropenia febril.

En el presente estudio se reportaron 119 casos de neutropenia febril, evidenciando que el 91% de los casos se dan en pacientes menores de 13 años. El 63.9% de los casos fueron reportados en hombres. Ver Tabla 1.

Tabla 1. *Distribución de los aspectos demográficos de los casos pediátricos con diagnóstico de neutropenia febril.*

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Sexo	<i>Hombre</i>	76	63.9%
	<i>Mujer</i>	43	36.1%
Grupo edad	<= 13 años	108	90.8%
	> 13 años	11	9.2%

La mediana de la edad de los casos con neutropenia febril fue de 6 años (RI= 5.5)
Ver figura 1.

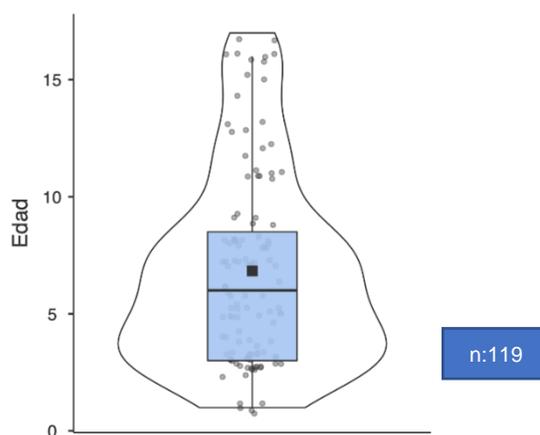


Figura 1. Distribución de la edad de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neutropenia febril.

En el estudio además se observó que el 48% de los casos se asocian a diagnóstico de Leucemia linfóide aguda, precedida en una 20% de tumores cerebrales y únicamente el 0.8% de los pacientes presentar enfermedades crónicas asociadas al diagnóstico de cáncer. Ver tabla 2.

Tabla 2. Descripción de patologías oncológicas presentes en pacientes con episodios de neutropenia febril

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Tipo de diagnóstico	<i>Leucemia linfóide</i>	58	48.7%
	<i>Tumores cerebrales</i>	24	20.2%
	<i>Leucemia mieloide</i>	14	11.8%
	<i>Tumor del Sistema Reproductivo</i>	7	5.9%
	<i>Tumores abdominales</i>	6	5.0%
	<i>Linfoma no Hodgkin</i>	5	4.2%
	<i>Tumores de vías urinarias</i>	2	1.7%
	<i>Tumores de mucosas</i>	2	1.7%
	<i>Tumores óseos</i>	1	0.8%
	Enfermedades crónicas	<i>No</i>	99
<i>Si</i>		1	0.8%

Durante la evaluación de las diferentes variables del estudio, se evalúa que el 60% de los pacientes presentan episodios de neutropenia febril con medicamentos como Citarabina-Metotrexato, precedida por el uso de Vincristina-Ifosfamida en un 25%, medicamentos claramente utilizados en los diferentes momentos de tratamiento

para su patología oncológica. En un 48% de los casos de neutropenia los pacientes presentan síntomas infecciosos entre 5-10 días de terminado el ciclo de quimioterapia, factor de riesgo descrito en la literatura para complicaciones infecciosas. Ver tabla 3.

Tabla 3. Características de tratamiento con medicamentos quimioterapéuticos en pacientes con casos de neutropenia febril.

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Medicamentos quimioterapéuticos	<i>Citarabina-Metotrexato</i>	71	59.7%
	<i>Vincristina-Ifosfamida</i>	29	24.4%
	<i>Etopósido</i>	10	8.4%
	<i>Asparaginasa</i>	4	3.4%
	<i>Folinato</i>	3	2.5%
	<i>Carboplatino</i>	2	1.7%
Días último ciclo de quimioterapia	<i>0-5 días</i>	42	35.3%
	<i>5-10 días</i>	57	47.9%
	<i>Más de 10 días</i>	20	16.8%

Durante la evaluación de las diferentes variables del estudio, el 60% de los pacientes presentan episodios de neutropenia febril con medicamentos quimioterapéuticos como Citarabina-Metotrexato en 60%, asociada al uso de Vincristina-Ifosfamida en un 25%, medicamentos claramente utilizados en los diferentes momentos de tratamiento para su patología oncológica. En un 48% de los episodios los pacientes presentan síntomas infecciosos entre 5-10 días de terminado el ciclo de quimioterapia, factor de riesgo descrito en la literatura para complicaciones infecciosas. Ver tabla 4.

Se identifica que la presencia de fiebre en los pacientes con episodios de neutropenia febril, el 66.4% ingresan con temperatura mayor de 39°C, y los síntomas principalmente encontrados y asociados al cuadro febril, son los respiratorios y las fiebres sin foco claro evidente al examen físico. El 58% de los pacientes consultan al servicio de urgencias durante las 6 a 12 horas de evolución de inicio de la fiebre. Ver tabla 4.

Tabla 4. Descripción de las características clínicas de infección, en pacientes con episodios de neutropenia febril.

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Horas de inicio de fiebre	<i>< 6 horas</i>	34	28.6%
	<i>6-12 horas</i>	58	48.7%
	<i>12-24 horas</i>	23	19.3%
	<i>>24 horas</i>	4	3.3%

Síntomas o signos clínicos	<i>Sin foco claro</i>	36	30.3%
	<i>Respiratorios</i>	36	30.3%
	<i>Piel y mucosas</i>	27	22.7%
	<i>Gastrointestinales</i>	10	8.4%
	<i>Urinarios</i>	5	4.2%
	<i>Neurológicos</i>	3	2.5%
	<i>Osteomusculares y articulares</i>	2	1.7%
Características de la fiebre	>39°C	79	66.4%
	38-39°C	32	26.9%
	38-38.5°C	8	6.7%

El 76% de los pacientes ingresan por evidencia de neutropenia severa, característica tomada de como método de control de riesgo de complicaciones, dentro de los métodos diagnóstico de foco infecciosos, el 62% requiere toma de radiografía de tórax en primera instancia de evaluación, y el 84% de los pacientes al ingreso se indica toma de reactantes de fase aguda y paraclínicos que ayuden al estudio de la causa de infección (parcial de orina, gram, hemocultivos, urocultivos, coprológico y coprocultivo). Ver tabla 5.

Se identifico que el 63% de los episodios no logra aislarse el germen causante de infección, y el 17% de estos se realiza por medio de hemocultivos tomados durante el ingreso al servicio de urgencias. Ver tabla 5.

Tabla 5. Descripción de alteraciones hematológicas asociadas y ayudas diagnósticas utilizadas, en pacientes con episodios de neutropenia febril.

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Imágenes diagnósticas	<i>Radiografía de tórax normal</i>	74	62.2%
	<i>Radiografía anormal</i>	20	16.8%
	<i>Radiografía y ecografía normal</i>	12	10.1%
	<i>Ecografía anormal</i>	5	4.2%
	<i>Tomografía</i>	7	5.9%
	<i>Resonancia magnética</i>	1	0.8%
Paraclínicos	<i>Hemograma, PCR, Uroanálisis y Gram, Hemocultivos</i>	100	84%
	<i>Coprocultivo</i>	15	12.6%
	<i>Punción lumbar</i>	4	3.4%
Conteo de neutrófilos	<100	91	76.5%
	100-500	25	21%
	>500	3	2.5%
Alteración otras líneas celulares	<i>Leucopenia</i>	57	47.9%
	<i>Pancitopenia</i>	51	42.9%
	<i>Anemia</i>	10	8.4%
	<i>Trombocitopenia</i>	1	0.8%

En los casos de neutropenia febril, el 33.6% de los pacientes requieren control y seguimiento en unidad de cuidados intensivos con una media de estancia baja menor a 24 horas en 65.5% de los episodios. Ver tabla 6.

Tabla 6. Descripción de necesidad de evaluación y requerimiento de estancia en unidad de cuidados intensivos durante episodios de neutropenia febril.

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Requerimiento de UCI	<i>No</i>	79	66.4%
	<i>Si</i>	40	33.6%
Número de días en UCI	<i>< 24 horas</i>	78	65.5%
	<i>1 - 5 días</i>	10	8.4%
	<i>6 - 10 días</i>	20	16.8%
	<i>> 10 días</i>	11	9.2%

Perfil microbiano y el tratamiento utilizado en las infecciones secundarias presentes en pacientes con neutropenia febril, en tratamiento por patología oncológica.

En el estudio realizado de 119 pacientes evaluados, se logra evidenciar que las infecciones más prevalentes durante el episodio de neutropenia febril están las infecciones de tipo respiratorio, las lesiones en piel y mucosas y bacteriemias con un sumatoria entre estas del 75%.

Los casos de neutropenia febril en pacientes pediátricos con cáncer, evidencian que en el 63% de los episodios no logra aislarse el germen causante de infección, y el 17% de estos se realiza por medio de hemocultivos tomados durante el ingreso al servicio de urgencias.

Tabla 7. Descripción de variables relacionadas a infección en pacientes con diagnóstico de cáncer y episodios de neutropenia febril.

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Tipo infección de	<i>Respiratorio</i>	36	30.3%
	<i>Piel y mucosas</i>	31	26.1%
	<i>Bacteriemia</i>	21	17.6%
	<i>Gastrointestinal</i>	20	16.8%
	<i>Neurológico</i>	5	4.2%
	<i>Urinario</i>	5	4.2%
	<i>Osteomuscular</i>	1	0.8%
Germen aislado	<i>Bacilos gram negativos</i>	25	21%
	<i>Micótico</i>	8	6.7%
	<i>Viral</i>	8	6.7%
	<i>Cocos gram positivos</i>	7	5.9%

	<i>Bacilos gram positivos</i>	1	0.8%
	<i>Cocos gram negativos</i>	1	0.8%
	<i>Contaminado</i>	0	0%
	<i>Ninguno</i>	69	58%

La resistencia a microorganismos durante los episodios de neutropenia febril estuvo presente únicamente en el 7.6% de los casos y fue descrito en el 16.8% por medio de los hemocultivos tomados al momento del ingreso a urgencias.

Tabla 8. *Características de microorganismo en cuanto aislamiento y de patógeno evidente en episodio infeccioso en pacientes con episodio de neutropenia febril.*

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Resistencia del microorganismo	<i>No</i>	110	92.4%
	<i>Si</i>	9	7.6%
Método de aislamiento	<i>Hemocultivos</i>	20	16.8%
	<i>Film array respiratorio, gastrointestinal</i>	12	10.1%
	<i>Urocultivo</i>	5	4.2%
	<i>Cultivo de LCR</i>	3	2.5%
	<i>Cultivo de secreción</i>	2	1.7%
	<i>Líquido articular, piel</i>	1	0.8%
	<i>Coprocultivo</i>	1	0.8%
	<i>Ninguno</i>	75	63 %

El 63% requirió inicio de terapia antimicrobiana con cefalosporinas de tercera y cuarta generación como primera opción de tratamiento, precedido por la unión de tres tipos de antibióticos como son (cefepime-oxacilina-trimetropin sulfa) en cubrimiento amplio de espectro microbiano. Ver tabla 9.

El total de los casos de pacientes durante un episodio de neutropenia febril requieren del uso de medicamentos estimulante de colonias, como el pegfilgrastim y filgrastim, y el 50% de los pacientes requieren transfusión sanguínea durante el evento agudo de la neutropenia febril, en tratamiento de otras alteraciones hematológicas asociadas. Ver tabla 9.

Dentro del tratamiento antibiótico 36% de los casos no requieren tratamiento de segunda línea, y dentro de los que requieren antibiótico el más utilizados es la Vancomicina 42%. El 76.5% de los casos identifico necesidad de cambio de antibiótico y la duración es de más de 14 días en el 42.1% de los casos.

El uso de medicamentos antifúngicos y antivirales asociado a tratamiento antibiótico son utilizados en el 33.6% de los casos, ya sea como tratamiento o como profiláctico. Ver tabla 9.

Tabla 9. Descripción de tratamiento utilizado en pacientes con episodios de neutropenia febril, dependiente de agente microbiológico y asociado a complicaciones hematológicas.

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Antibiótico iniciado	<i>Cefalosporina de tercera y cuarta generación</i>	63	52.9%
	<i>Vancomicina</i>	14	14%
	<i>Trimetropin-sulfametoxazol-Cefepime-Oxacilina</i>	21	17.6%
	<i>Carbapenémicos</i>	6	2.5%
	<i>Expectante</i>	5	4.2%
	<i>Penicilinas</i>	3	2.5%
	<i>Piperacilina-Tazobactam</i>	3	2.5%
	<i>Trimetropin- Sulfametoxazol</i>	2	1.7%
	<i>Metronidazol</i>	1	0.8%
	<i>Macrólidos</i>	1	0.8%
Tratamiento de segunda línea	<i>Vancomicina</i>	50	42.0%
	<i>Ninguno</i>	43	36.1%
	<i>Clindamicina</i>	11	9.2%
	<i>Macrólidos</i>	10	8.4%
	<i>Metronidazol</i>	2	1.7%
	<i>Carbapenémicos</i>	2	1.7%
	<i>Penicilina</i>	1	0.8%
	<i>Piperacilina- Tazobactam</i>	0	0%
	<i>Trimetropin-Sulfametoxazol</i>	0	0%
	<i>Oxacilina</i>	0	0%
Cambio de antibiótico	<i>No</i>	91	76.5%
	<i>Si</i>	28	23.5%
Número de días de cambios de antibiótico	<i>Sin cambio</i>	88	73.9%
	<i>0-5 días</i>	4	3.3%
	<i>5-10 días</i>	22	18.4%
	<i>> 10 días</i>	5	4.2%
Número de días de uso de antibiótico	<i>0-7 días</i>	26	21.5%
	<i>7-14 días</i>	42	35.2%
	<i>> 14 días</i>	50	42.1%
Uso de antifúngicos y antivirales	<i>Si</i>	40	33.6%
	<i>No</i>	79	66.4%
Transfusión sanguínea	<i>Si</i>	60	50.4%
	<i>No</i>	59	49.6%
Uso de pegfilgrastim	<i>Si</i>	119	100%
	<i>No</i>	0	0%

Comportamiento y clasificación del riesgo de complicaciones de los casos de neutropenia febril en pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer.

El comportamiento de los episodios de neutropenia febril en pacientes evaluados en el estudio, el 39% de los casos se evidencio durante el año 2019, precedido por el año 2020 con 26% de estos y en menor medida durante los primeros años evaluados (2015 – 2018). Ver figura 2.

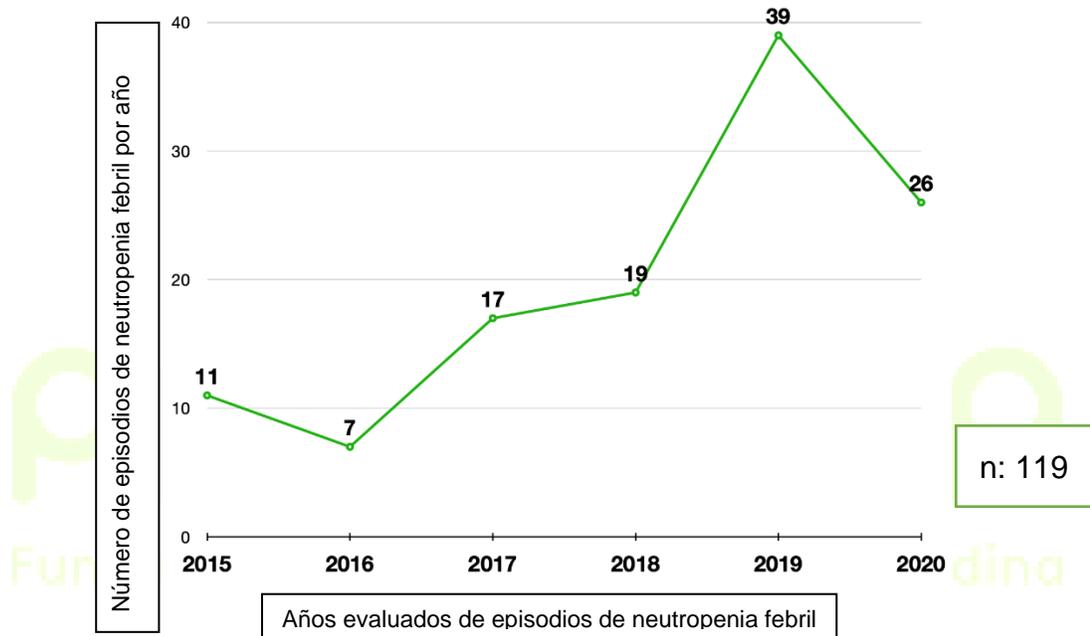


Figura 2. Comportamiento de los casos de neutropenia febril en pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer; 2015 - 2020.

Clasificación del riesgo de complicaciones.

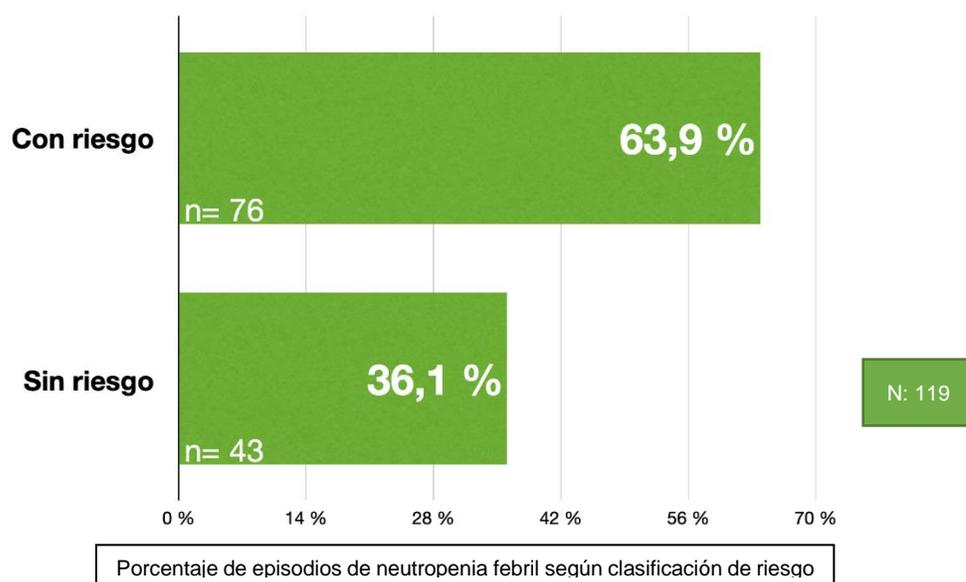


Figura 3. Clasificación del riesgo de complicaciones en los casos de neutropenia febril en pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer; 2015 - 2020.

Basados en las características y variables específicas de complicaciones de neutropenia febril, se considera que el 63.9% de los casos son de alto riesgo para complicaciones, durante los episodios de neutropenia febril. Ver figura 3.

Relación de aspectos demográficos, clínicos y microbiológicos según presencia o ausencia de riesgo de complicaciones de NF.

Fundación Universitaria del Área Andina

Tabla 10. Características de los casos de neutropenia febril en pacientes pediátricos con cáncer, según la razón de riesgo.

		Con complicaciones de NF	Sin complicaciones de NF	Valor p crudo	RP* crudo (I.C. 95%)	Valor p ajustado	RP ajustado (I.C. 95%)
Sexo	Femenino	29 (67.4%)	14 (32.5%)	0.541	1.09 (0.83 a 1.43)	0.750	1.08 (0.83 a 1.41)
	Masculino	47 (61.8%)	29 (38.1%)				
Grupo de edad	<13 años	64(61.5%)	40(38.5%)	0.142	1.30 (0.96 a 1.75)	0.685	0.86 (0.59 a 1.24)
	>= 13 años	12(80%)	3 (20%)				
Tipo de diagnóstico	Leucemia linfoide	38(65.5%)	20 (34.5%)	0.712	1.05 (0.80 a 1.38)	0.821	1.06 (0.82 a 1.36)
	Linfoma hodking	13(52.4%)	11(45.8%)	0.274	0.81 (0.55 a 1.21)		
	Leucemia mieloide	10(71.4%)	4(28.6%)	0.521	1.14 (0.79 a 1.63)		
	Tumor cerebral	4(66.7%)	2(33.3%)	0.882	1.05		

					(0.58 a 1.87)		
	<i>Linfoma no Hodgkin</i>	4(80%)	1(20%)	0.422	1.27 (0.08 a 2.01)		
	<i>Tumor sistema reproductivo</i>	3(42.9%)	4(57.1%)	0.244	0.65 (0.27 a 1.56)		
	<i>Tumor vías urinarias</i>	2(100%)	0(0%)	0.178	1.58 (1.38 a 1.82)		
	<i>Tumor óseo y articular</i>	1(100%)	0(0%)	0.342	1.57 (1.37 a 1.80)		
	<i>Tumor abdominal</i>	1(50%)	1(50%)	0.686	0.78 (0.19 a 3.14)		
Número días de quimioterapia	<i>0-5 días</i>	33(78.6%)	9(21.4%)	0.061	3 (0.95 a 9.46)	N.C.M	
	<i>6-10 días</i>	32(56.1%)	25(43.9%)	0.929	1.04 (0.37 a 2.92)		
	<i>> 10 días</i>	76(63.9%)	43(36.1%)	Ref	Ref		
Medicamentos quimioterapéuticos	<i>Citarabina-Metotrexato</i>	47(66.2%)	24(33.8%)	0.524	0.85 (0.53 a 1.38)	N.C.M	
	<i>Vincristina-Ifosfamida</i>	19(65.5%)	10(34.5%)	0.831	1.03 (0.76 a 1.41)		
	<i>Etopósido</i>	4(40%)	6(60%)	0.108	0.60 (0.28 a 1.31)		
	<i>Asparaginasa</i>	3(75%)	1(25%)	0.627	1.18 (0.66 a 2.12)		
	<i>Folinato</i>	2(66.7%)	1(33.3%)	0.918	1.05 (0.46 a 2.35)		
	<i>Carboplatino</i>	1(50%)	1(50%)	0.686	0.78 (0.19 a 3.14)		
Horas inicio de la fiebre	<i>< 6 horas</i>	26(76.5%)	8(23.5%)	0.991	2.07 (4.99 a 8.62)	N.C.M	
	<i>6-12 horas</i>	30(51.7%)	28(48.3%)	0.092	6.84 (1.84 a 2.54)		
	<i>12-24 horas</i>	17(73.9%)	6(26.1%)	0.992	1.81 (4.03 a 8.11)		
	<i>>24 horas</i>	3(100%)	0(0%)	Ref	Ref		
Síntomas o signos clínicos	<i>Sin foco claro</i>	28(77.8%)	8(22.2%)	0.033	1.34 (1.04 a 1.73)	0.825	1.09 (0.74 a 1.60)
	<i>Respiratorios</i>	18(50%)	18(50%)	0.040	0.71	0.972	0.99

					(0.50 a 1.02)		(0.65 a 1.49)
	<i>Piel y mucosas</i>	15(55.6%)	12(44.4%)	0.311	0.83 (0.58 a 1.21)	0.881	1.09 (0.71 a 1.70)
	<i>Gastrointestinal</i>	8(80%)	2(20%)	0.033	0.74 (0.57 a 0.95)	0.482	1.36 (0.99 a 1.84)
	<i>Neurológicos</i>	3(100%)	0(0%)	0.098	1.59 (1.38 a 1.83)	N.C.M	
	<i>Urinarios</i>	2(40%)	3(60%)	0.268	0.61 (0.61 a 1.82)		
	<i>Osteomusculares y articulares</i>	2(100%)	0(0%)	0.178	1.58 (1.38 a 1.82)		
Características de la fiebre	>39°C	53(67.1%)	26(32.9%)	Ref	Ref	N.C.M	
	38-39°C	17(53.1%)	15(46.9%)	0.273	1.81 (4.03 a 8.11)		
	38-38.5°C	6(75.1%)	2(25%)	0.650	0.37 (0.06 a 2.16)		
Imágenes diagnósticas	<i>Radiografía de tórax normal</i>	45(60.8%)	29(39.2%)	0.371	0.80 (0.47 a 1.33)	N.C.M	
	<i>Radiografía anormal</i>	14(70%)	6(30%)	0.526	1.25 (0.60 a 2.55)		
	<i>Radiografía y ecografía normal</i>	8(66.7%)	4(33.3%)	0.830	1.09 (0.47 a 2.53)		
	<i>Ecografía anormal</i>	4(80%)	1(20%)	0.422	1.84 (0.31 a 10.8)		
	<i>Tomografía</i>	4(57.1%)	3(42.9%)	0.342	Nan		
Paraclínicos tomados	<i>Hemograma, P CR, Uroanálisis y Gram, Hemocultivos</i>	60(60%)	40(40%)	0.051	0.42 (0.14 a 1.22)	0.897	1.05 (0.75 a 1.47)
	<i>Coprocultivo</i>	12(80%)	3(20%)	0.152	1.91 (0.67 a 5.42)	N.C.M	
	<i>Urocultivo</i>			0.180	Nan		
	<i>Punción lumbar</i>	2(100%)	0(0%)	0.344	Nan		
Requerimiento de UCI	<i>Si</i>	36(90%)	4(10%)	<0.001	1.78 (1.40 a 2.26)	0.409	1.28 (0.96 a 1.70)
	<i>No</i>	40(50.6%)	39(49.4%)				
Número de días en UCI	<i>< 24 horas</i>	40(51.3%)	38(48.7%)	0.070	2 (0.152 a 26.18)	N.C.M	
	<i>1 - 5 días</i>	9(90%)	1(10%)	0.601	2		

					(0.24 a 16.6)		
	6 - 10 días	18(90%)	2(10%)	0.523	2 (0.19 a 17.3)		
	> 10 días	9(81.8%)	2(18.2%)	Ref	Ref		
Evidencia de neutropenia	Severa	61 (67%)	30 (33.0%)	0.200	1.25 (0.86 a 1.82)	0.714	0.90 (0.60 a 1.34)
	Moderada - Leve	15 (53.6%)	13 (46.9%)				
Tipo de infección	Respiratorio	19(52.8)	17(47.2%)	0.101	0.76 (0.54 a 1.08)	N.C.M	
	Gastrointestinal	17(85%)	3(15%)	0.022	1.43 (1.12 a 1.82)		
	Piel y mucosas	17(54.8%)	14(45.2%)	0.227	0.81 (0.57 a 1.16)		
	Bacteriemia	16(76.2%)	5(23.8%)	0.183	1.24 (0.93 a 1.66)		
	Neurológico	4(80%)	1(20%)	0.422	1.27 (0.80 a 2.01)		
	Urinario	2(40%)	3(60%)	0.268	0.61 (0.20 a 1.82)		
	Osteomuscular	1(100%)	0(0%)	0.342	1.57 (1.37 a 1.80)		
Aislamiento del germen	Si	43 (86%)	7 (14%)	<0.001	1.80 (1.37 a 2.36)	0.474	1.35 (0.95 a 1.93)
	No	33 (47.8%)	36 (52.3%)				
Germen aislado	Ninguno	33(47.8%)	36(52.2%)	<0.001	3.73 (1.81 a 7.68)	N.C.M	
	Bacilos gram negativos	21(84%)	4(16%)	0.013	1.44 (0.13 a 1.83)	0.793	0.88 (0.69 a 1.13)
	Cocos gram positivos	5(71.4%)	2(28.6%)	0.662	1.13 (0.69 a 1.84)	N.C.M	
	Bacilos gram positivos	1(100%)	0(0%)	0.342	1.57 (1.37 a 1.80)		
	Cocos gram negativos	1(100%)	0(0%)	0.342	1.57 (1.37 a 1.80)		
	Micótico	8(100%)	0(0%)	0.006	1.63 (1.41 a 1.89)		
	Viral	7(87.5%)	1(12.5%)	0.119	1.41 (1.04 a 1.90)		
	Si	6(66.7%)	3(33.3%)	0.850		N.C.M	

Resistencia del microorganismo	No	70(63.3%)	40(36.4%)		1.05 (0.64-1.70)		
Método de aislamiento del germen	Hemocultivos	18(90%)	2(10%)	0.003	1.54 (1.23 a 1.92)	0.983	1.00 (0.73 a 1.38)
	Film array respiratorio, gastrointestinal	11(91.7%)	1(8.3%)	0.001	1.51 (1.20 a 1.90)	N.C.M	
	Cultivo de LCR	4(100%)	0(0%)	0.098	1.59 (1.38 a 1.83)		
	Coprocultivo	0(0%)	1(100%)	0.152	0.35 (0.27 a 0.45)		
	Urocultivo	3(60%)	2(40%)	0.085	0.93 (0.45 a 1.94)		
	Ninguno	39(52.0%)	36(48.0%)	0.003	0.61 (0.48 a 0.79)		
Antibiótico iniciado	Cefalosporina de tercera y cuarta generación	39(61.4%)	24(38.1%)	0.636	0.93 (0.71 a 1.23)		N.C.M
	Vancomicina	10(71.4%)	4(28.6%)	0.524	1.14 (0.79 a 1.63)		
	Penicilinas	3(100%)	0(0%)	0.055	1.60 (1.39 a 1.84)		
	Carbapenémicos	4(66.7%)	2(33.3%)	0.855	0.93 (0.45 a 1.94)		
	Trimetropin-Sulfametoxazol	1(50%)	1(50%)	0.686	0.78 (0.19 a 3.14)		
	Trimetropin-sulfametoxazol-Cefepime-Oxacilina	11(52.4%)	10(47.6%)	0.233	0.79 (0.51 a 1.22)		
	Piperacilina-Tazobactam	2(66.7%)	1(33.3%)	0.918	1.05 (0.46 a 2.35)		
	Macrólidos	1(100%)	0(0%)	0.018	1.61 (1.40 a 1.87)		
	Expectante	5(100%)	0(0%)	0.021	Nan		
Requerimiento de antibiótico de segunda línea	Si	27 (34.1%)	51 (65.4%)	0.635	0.88 (0.54 a 1.45)	N.C.M	
	No	16 (39%)	25 (61%)				
Tratamiento segundo línea	Vancomicina	31(62%)	19(38%)	0.682	1.11 (0.68 a 1.80)	N.C.M	
	Macrólidos	6(60%)	4(40%)	0.080	1.13		

					(0.50 a 2.51)		
	<i>Clindamicina</i>	8(72.7%)	3(27.3%)	0.523	0.74 (0.27 a 2.01)		
	<i>Metronidazol</i>	2(100%)	0(0%)	0.180	Nan		
	<i>Carbapenémicos</i>	2(100%)	0(0%)	0.180	Nan		
	<i>Penicilina</i>	1(100%)	0(0%)	0.344	Nan		
	<i>Ninguno</i>	26(60.5%)	17(39.5%)	0.605	1.14 (0.69 a 1.87)		
Cambio de antibiótico	<i>Si</i>	14(50%)	14(50%)	0.801	0.46 (0.19-1.10)	N.C.M	
	<i>No</i>	62(68.1%)	29(31.9%)				
Número de días de uso de antibiótico	<i>0-7 días</i>	10(50%)	10(50%)	Ref	Ref	N.C.M	
	<i>7-14 días</i>	28(67.7%)	14(33.3%)	0.669	1.43 (0.50 a 4.08)		
	<i>> 14 días</i>	31(62%)	19(38%)	0.295	1.16 (0.41 a 3.24)		
Antifúngicos y Antivirales	<i>Si</i>	24(60%)	16(40%)	0.530	0.91 (0.67-1.23)	N.C.M	
	<i>No</i>	52(65.8%)	27(34.6%)				
Transfusión sanguínea	<i>Si</i>	54(90%)	6(10%)	<0.001	2.41 (1.72-3.40)	0.042	1.80 (1.27 a 2.57)
	<i>No</i>	22(37.5%)	37(62.5%)				
Anemia	<i>Si</i>	4 (40%)	6 (60%)	0.109	0.60 (0.28 a 1.31)	N.C.M	
	<i>No</i>	72 (66.1%)	37 (33.9%)				
Pancitopenia	<i>Si</i>	44 (86.3%)	7 (13.7%)	<0.001	1.83 (1.39 a 2.41)	0.641	1.15 (0.85 a 1.55)
	<i>No</i>	32 (47.1%)	36 (52.9%)				

N.C.M: No Candida al Modelo multivariado de ajuste

Se consideraron variables de relevancia estadística en el modelo multivariado previamente demostrado estadísticamente la presencia de pancitopenia, la necesidad de transfusión sanguínea, el uso de hemocultivos, el aislamiento del germen y el requerimiento de unidad de cuidados intensivos, con una p menor de 0.05 encontrado una razón de prevalencia dentro del intervalo de confianza al 95%, indicando dentro de las variables estadísticamente significativas para indicar la necesidad de ser estudiadas como forma de evaluar el riesgo de complicaciones en los episodios de neutropenia febril.

5 DISCUSIÓN

Las características sociodemográficas pueden variar en cada población, en este estudio se encontró que la distribución por genero fue mayor en el sexo masculino con un 63% de la población, que es similar con respecto a la literatura publicada, como lo muestran datos publicados en el 2016 en un estudio

descriptivo tipo serie de casos clínicos, realizado en la ciudad de Pasto-Nariño, donde se encontró predominio del género masculino en un 62% (11). Sin embargo, en un estudio realizado en la India en el 2018, se considera que, aunque hay una mayor prevalencia en el sexo masculino, no hay una diferencia significativamente clara, con una relación de 3:1 (13).

Con respecto a la edad encontramos que hay una mayor prevalencia en pacientes menores de 13 años en un 87%, lo cual es un poco más alto a lo reportado en la literatura con una edad promedio de 9 años como lo describe el estudio realizado en la ciudad Santiago de Chile (14).

La enfermedad oncológica que más se asocia a NF es la Leucemia Linfóide Aguda en un 48%, seguido de los tumores cerebrales y Leucemia Mieloide, lo cual difiere un poco en lo encontrado en la literatura, sin embargo, continúa siendo la LLA la patología más prevalente para un 80%, en un estudio publicado en el 2017 en Turquía (20), seguido de la LMA y en tercer lugar los tumores sólidos.

Se obtuvo un porcentaje similar a lo publicado en cuanto al aislamiento de los gérmenes causantes de infección, que se sitúa entre un 10-40%; así mismo ocurrió con la necesidad de cubrimiento antibiótico con cefalosporinas de tercera y cuarta generación como primera opción de tratamiento, reportado un 63% (15). Por otro lado, la proporción de focos de infección no concuerda con la bibliografía: 75% corresponden a las infecciones respiratorias, lesiones en piel y mucosas y bacteriemias, en respectivo orden de prevalencia, lo contrario a lo publicado dado que aproximadamente el 32% de los episodios son fiebre sin foco. Esto puede explicarse en parte porque un porcentaje importante de los pacientes siendo alrededor del 84% se estudiaron en las primeras horas, incluyendo hemocultivos y urocultivos (11).

El tiempo en la administración de antibiótico se ha considerado como un factor importante en la predicción de morbilidad y mortalidad en los niños con NF. Dado el riesgo de bacteriemia y sepsis en niños con NF, la mayoría de centros y estudios consideran adecuada la aplicación de la primera dosis de antibiótico en un lapso no mayor a 60 minutos (12). Las guías Latinoamérica recomiendan un cubrimiento antibiótico inicial de monoterapia con betalactámicos anti pseudomona o carbapenémicos y reservar adición de un segundo agente contra gram negativos solo para pacientes clínicamente inestables cuando se sospeche una infección resistente o alta tasa de patógenos resistentes (10). En nuestro caso el 52% de los episodios iniciaron cubrimiento con cefalosporinas de tercera y cuarta generación, el 36% de ellos no requirieron cambio de antibioticoterapia, el 76.5% requirieron segunda línea de tratamiento, el 42% con uso de Vancomicina con una duración de más de 14 días en el 42.1% de los casos (10).

6 CONCLUSIONES

1. Se logró evidenciar que, en la caracterización demográfica de los pacientes con neutropenia febril pediátricos con diagnóstico de cáncer, el sexo masculino y los pacientes menores de 13 años son los que más presentan episodio, considerándolo de igual relevancia con lo encontrado en los estudios bibliográficos y el sexo una característica de consideración como alto riesgo dentro de la escala de evaluación.
2. Los medicamentos quimioterapéuticos claramente utilizados en los diferentes momentos de tratamiento contra el cáncer que están directamente relacionados con aumento del riesgo de neutropenia y de inmunosupresión severa con alto riesgo de infección son la Citarabina y el Metotrexato reconocidos en estudios previamente realizados y estudios en estos eventos.
3. Los episodios de neutropenia en más del 50% de los casos es evidente al ingreso al servicio de urgencias como severa, relacionada con fiebre elevadas cuantificadas y sin evidencia de foco claro al momento de la valoración inicial, por lo que debe ser relevante por parte del personal de salud el ingreso inmediata y tratamiento oportuno en pacientes con fiebre que consultan al servicio de urgencias, realizar una historia clínica completa, teniendo en cuenta fecha de último ciclo de poliquimioterapia, medicamentos utilizados, y foco de infección posible.
4. El uso de tratamiento de antibiótico de amplio espectro como las cefalosporinas de tercera y cuarta generación asociadas a vancomicina es claramente utilizada y evidente como medicamentos de elección para cubrimiento completo de gérmenes previamente discriminados en su gran mayoría por medio de hemocultivos, con un alto predominio de bacilos gram negativos y cocos gram positivos con bajos niveles de resistencia, y con periodos de tiempo mayor a 7 días de necesidad de ser suministrados.
5. Los pacientes en su 80% presentan alteraciones de varias líneas celulares con necesidad de transfusión sanguínea durante estabilización y manejo, además el total de los casos evaluados se utiliza como tratamiento coadyuvante los factores estimulantes de colonias.
6. La necesidad de seguimiento y tratamiento en unidad de cuidados intermedios e intensivos es relevante en más de la mitad de los casos evaluados, con estancias menores a 24 horas en su gran mayoría, y con muy bajos niveles de complicación y mortalidad asociada a la infección por neutropenia febril.

7. El 60% de los pacientes que ingresan al servicio de urgencias en estudios iniciales deben tener reactantes de fase aguda, además de hemocultivos y urocultivos por poco especificada de los síntomas y toma de radiografía de tórax como imagen diagnóstica de elección, dado alto riesgo de síntomas respiratorios previamente descritos.
8. Los factores de riesgo y los signos de alarma en los pacientes en tratamiento con quimioterapia en el momento de presencia de fiebre deben ser reiterados tanto a los padres como a los acompañantes, dado que se evidencio la presencia de ingresos al servicio de urgencias de forma tardía y aumento de complicaciones.
9. Los datos suministrados en cuanto al tipo de infección, el método diagnóstico de los gérmenes, el nivel de resistencia y las características específicas de complicación en estos pacientes, son de gran relevancia como protocolo de tratamiento continuado a nivel regional, evitando mayores lesiones sistémicas en los pacientes, disminuyendo estancia hospitalaria, usos prolongados o inadecuados de tratamiento antibióticos y transfusionales.



10. RECOMENDACIONES

Los pacientes pediátricos que acuden al servicio de urgencias de los Hospitales de tercer nivel de atención deben tener claridad en los cuidados en casa en cuanto a alimentación, contacto con personas externas a la familia o niños que pueden aumentar el riesgo de infección por contacto sin un

cuidado estricto de su estado general.

El uso de acetaminofén de forma permanente en estos pacientes aumenta el riesgo de enmascarar sintomatología por falta de evidencia de picos febriles, que pueden retardar diagnóstico infeccioso y aumentar el riesgo de complicaciones, por lo que se debe recomendar el no uso de medicamentos diferentes a los formulados para patología oncológica en casa.

Considerar en las guías de práctica clínica de cada institución la toma de paraclínicos e imágenes diagnósticas absolutamente necesarias en pacientes con neutropenia febril tanto al ingreso al servicio de urgencias, como seguimiento durante el episodio infeccioso.

Para los profesionales de la salud, se recomienda el inicio temprano y eficaz de tratamiento antibiótico y su respectivo seguimiento de acuerdo a gérmenes aislados. Así mismo, se recomienda tener precaución en el uso de medicamentos de amplio espectro y por largos periodos de tiempo dado la baja resistencia antimicrobiana existente y evidente, además de los efectos que este produce sobre la sobreinfección por estancias prolongadas intrahospitalarias y el retraso en tratamiento oncológico.

En los servicios de quimioterapia se recomienda un adecuado seguimiento paraclínico y clínico de los pacientes en poliquimioterapia, especialmente en las primeras 24 horas y en aquellos pacientes con patología hemato/oncológica dada su susceptibilidad aumentada para neutropenia febril.

El acompañamiento constante de los pacientes por psicología y trabajo social no solo durante los episodios de neutropenia febril sino también durante el tratamiento quimioterapéutico, disminuye la ansiedad o angustia que esto puede provocar en los padres, mejorando la comunicación entre el personal de salud y los padres, para evitar situaciones de estrés en los pacientes.

Ya que se observó la necesidad de transfusión sanguínea en gran cantidad de pacientes oncológicos durante episodios de neutropenia febril, evaluar la forma de que los familiares, amigos o personas cercanos a los niños afectados aumenten la donación en bancos de sangre de las instituciones mejorando la capacidad rápida de obtención de los hemoderivados y disminuyendo el riesgo de que no se tenga el recurso tanto para los niños afectados como para otros pacientes que hacen parte de la institución.



7 BIBLIOGRAFÍA

1. Leibovitz E, Kapelushnik J, Alsanaa S, Tschernin D, Sergienko R, Leibovitz R, et al. Comparison of the etiologic, microbiologic, clinical and outcome characteristics of febrile vs. non-febrile neutropenia in hospitalized immunocompetent children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* diciembre de 2020;39(12):2415-26.
2. Martínez Sánchez LM, Palacio Mesa MJ, Dios Restrepo M, Ramírez Pulgarín S, Rodríguez Gázquez M de los A, Orozco Forero JP. Perfil clínico y microbiológico de niños con neutropenia febril posterior a tratamientos antineoplásicos tratados en una institución hospitalaria de Medellín (Colombia), 2009-2010: Estudio de serie de casos. *archmed.* 31 de mayo de 2015;15(1):25-32.

3. Chang SSY, Lim AZ, Ong GY-K, Piragasam R, Allen JC, Ng KC, et al. Predictors of serious bacterial infections using serum biomarkers in an infant population aged 0 to 90 days: a prospective cohort study. *bmjpo*. enero de 2021;5(1):e000861.
4. Laporte-Amargos J, Gudiol C, Arnan M, Puerta-Alcalde P, Carmona-Torre F, Huguet M, et al. Efficacy of extended infusion of β -lactam antibiotics for the treatment of febrile neutropenia in haematologic patients: protocol for a randomised, multicentre, open-label, superiority clinical trial (BEATLE). *Trials*. diciembre de 2020;21(1):412.
5. Seneviratne N, Yeomanson D, Phillips R. Short-course antibiotics for chemotherapy-induced febrile neutropaenia: retrospective cohort study. *Arch Dis Child*. septiembre de 2020;105(9):881-5.
6. Morhun JM, Racine NM, Guilcher GMT, Tomfohr-Madsen LM, Schulte FSM. Health-Related Quality of Life and Well-Being in Parents of Infants and Toddlers with Cancer. *Current Oncology*. 1 de mayo de 2020;27(2):206-15.
7. Filbin M, Monje M. Developmental origins and emerging therapeutic opportunities for childhood cancer. *Nat Med*. marzo de 2019;25(3):367-76.
8. Mongkolrattanothai K, Dien Bard J. Sepsis in Children with Febrile Neutropenia. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*. 1 de enero de 2019;3(4):530-3.
9. Catá F, Santisteban M, Rodríguez I. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes pediátricos diagnosticados con cáncer en la provincia de Camagüey entre 2014-2018 [Internet]. *Revholcien.sld.cu*. 2021 [cited 12 February 2021]. Available from: <http://www.revholcien.sld.cu/index.php/holcien/article/view/59>
10. Fernandez -Plaza S, Reques Llorente B. Bases de tratamiento del cáncer en pediatría. principios de terapia multimodal [Internet]. *Pediatriaintegral.es*. 2016 [cited 9 March 2021]. Available from: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx07/04/n7-465-474_SandraFdez.pdf
11. Suárez Ayala DV, Álvarez Venegas M del R, Gómez Urrego JF, Carrasco De Los Rios MM, Burbano Guerrero DC. Caracterización clínica y de laboratorio de pacientes con neutropenia febril en un hospital pediátrico en Pasto-Colombia. *Pediatría*. abril de 2016;49(2):48-53.
12. Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA, Elmuti L, Bhagat PH, Bartlett AH. Pediatric Febrile Neutropenia: Change in Etiology of Bacteremia, Empiric Choice of Therapy and Clinical Outcomes. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. agosto de 2020;42(6):e445-51.

13. Das A, Trehan A, Bansal D. Risk Factors for Microbiologically-documented Infections, Mortality and Prolonged Hospital Stay in Children with Febrile Neutropenia. *Indian Pediatr.* octubre de 2018;55(10):859-64.
14. Cortés D, Maldonado ME, Rivacoba MC, Maza V de la, Valenzuela R, Payá E, et al. Caracterización clínica y microbiológica de episodios de bacteriemia por *Streptococcus* grupo viridans en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo. *Rev chil infectol.* agosto de 2020;37(4):383-8.
15. Rivas Llamas JR. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología.* julio de 2016;15(4):212-21.
16. Kim HS, Park BK, Kim S koo, Han SB, Lee JW, Lee D-G, et al. Clinical characteristics and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* diciembre de 2017;17(1):500.
17. Davis K, Wilson S. Febrile neutropenia in paediatric oncology. *Paediatrics and Child Health.* marzo de 2020;30(3):93-7.
18. Picó-Monllor JA, Mingot-Ascencao JM. Search and Selection of Probiotics That Improve Mucositis Symptoms in Oncologic Patients. A Systematic Review. *Nutrients.* 1 de octubre de 2019;11(10):2322.
19. 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. *Rev chil infectol.* abril de 2018;35(2):140-6.
20. Özdemir ZC, Koç A, Ayçiçek A. Microorganisms isolated from cultures and infection focus and antibiotic treatments in febrile neutropenic children from Şanlıurfa, turkey. *TurkJPediatr.* 2016;58(1):47.
21. Spinardi JR, Borea R, Orioli PA, Gabriele MM, Navarini A, Marques MT, et al. Enterococcus spp. and *S. aureus* colonization in neutropenic febrile children with cancer. *GERMS.* 1 de junio de 2017;7(2):61-72.
22. Panichella DM, Epelbaum C, Rosanova MT, Gómez S, Kijko FI, Aravena M, et al. INFECCIONES FUNGICAS EN PACIENTES HEMATO-ONCOLOGICOS PEDIATRICOS. :7.
23. Meidani M, Baniyasi M, Khorvash F. Prevalence of Fungemia in Pediatric Patients with Febrile Neutropenia. *Adv Biomed Res.* 2018;7(1):88.
24. Kumar J, Singh A, Seth R, Xess I, Jana M, Kabra SK. Prevalence and Predictors of Invasive Fungal Infections in Children with Persistent Febrile Neutropenia

Treated for Acute Leukemia – A Prospective Study. Indian J Pediatr. diciembre de 2018;85(12):1090-5.

25. Meena JP, Brijwal M, Seth R, Gupta AK, Jethani J, Kapil A, et al. Prevalence and clinical outcome of respiratory viral infections among children with cancer and febrile neutropenia. Pediatric Hematology and Oncology. 18 de agosto de 2019;36(6):330-43.
26. Janssens KP, Valette COS, Silva ARA da, Ferman SE. Evaluation of risk stratification strategies in pediatric patients with febrile neutropenia. Jornal de Pediatria. junio de 2020;S0021755720301819.
27. Grynszpancholc E, Pinto V, Ayoroa A, García L, Armesto A, Dran G. FRECUENCIA Y DETERMINANTES DEL RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER INFANTIL EN ARGENTINA. 2019;9.
28. Haro Acosta ME. Management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. JPNC [Internet]. 2019 [citado 6 de abril de 2021];9(1). Disponible en: <https://medcraveonline.com/JPNC/management-of-febrile-neutropenia-in-pediatric-cancer-patients.html>
29. Negrete ELH, Gavilanes KMR, Galarza IPB, Pineda TAO. Neutropenia febril en pacientes oncológicos pediátricos. E L. 2021;5:10.
30. López-Facundo NA, Valois-Escamilla MaG, Tejocote-Romero I, Rodríguez-Castillejos C, Jaimes-García Y. Estudio de costo-beneficio del tratamiento profiláctico de la neutropenia febril con pegfilgrastim versus filgrastim en pacientes pediátricos con tumores sólidos. GAMO. 30 de enero de 2019;16(1):26.
31. Jaulin J. AIEPI en el contexto actual del sistema general de seguridad en salud (SGSSS) de Colombia. 3rd ed. Bogotá: Ministerio de salud de Colombia; 2011.
32. Urtasun Erburu A, Herrero Cervera MJ, Cañete Nieto A. Cáncer en los primeros 18 meses de vida. Anales de Pediatría. diciembre de 2020;93(6):358-66.
33. SECTION ON HEMATOLOGY/ONCOLOGY. Standards for Pediatric Cancer Centers. PEDIATRICS. 1 de agosto de 2014;134(2):410-4.
34. García Aranda J, Gómez Chico Velasco R, Valencia Mayoral P, Ibarra Ríos D, Herrera Segura M, Akaki Carreño M et al. Manual de pediatría. 3rd ed. Mexico: MacGraw Hill;.
35. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero M. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. Revista chilena de infectología. 2018;35(1):62-71

36. Paganini H, Santaolaya M. Diagnóstico y tratamiento de neutropenia febril en niños con cáncer. 28th ed. Consenso de la sociedad latinoamericana de infectología pediátrica. Chile: Revista Chilena de infectología pediátrica; 2012. p. 10-38.
37. Pérez-Heras Í, Raynero-Mellado RC, Díaz-Merchán R, Domínguez-Pinilla N. Neutropenia febril posquimioterapia. Estancia hospitalaria y experiencia en nuestro medio. *Anales de Pediatría*. marzo de 2020;92(3):141-6.
38. Ahangarzadeh Rezaee M, Abdinia B, Delpak A, Rezamand A. The Microbiologic Pattern in Pediatric Cancer Patients with Febrile Neutropenia and Bacteremia: A Referral Hospital-Based Study in Northwest of Iran. *Iran J Pediatr* [Internet]. 7 de febrero de 2017 [citado 29 de enero de 2021];27(2). Disponible en: <https://sites.kowsarpub.com/ijp/articles/9452.html>
39. Velasco C, Bengoechea C, López-Ibor B. Afrontamiento y bienestar psicológico en padres de niños y adolescentes con cáncer durante el tratamiento. *PSIC*. 16 de septiembre de 2019;16(2):227-49.
40. Nuño-Íñiguez EA, Stein K, Caselin-García MR, Romero-Velarde E, Medina-Jiménez CP, Troyo-Sanromán R, et al. Estrategias de soporte nutricional en pacientes pediátricos con cáncer en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. :8.
41. Phillips B, Depani S, Morgan J. What do families want to improve in the management of paediatric febrile neutropenia during anti-cancer treatment? Report of a patient/public involvement group. *bmjpo*. febrero de 2019;3(1):e000398.
42. Kliegman R, Nelson. *Tratado de Pediatría*. 21st ed. Barcelona: Elsevier; 2020.
43. Instituto Nacional de Cancerología | Por el control del cáncer [Internet]. *Cancer.gov.co*. 2018 [cited 31 March 2021]. Available from: <https://www.cancer.gov.co/>
44. Vivanco M. *Muestreo Estadístico. Diseño Y Aplicaciones*. Editorial Universitaria; 216 p.
45. Otzen T, Manterola C. Técnicas de Muestreo sobre una Población a Estudio. *Int J Morphol*. marzo de 2017;35(1):227-32.
46. Oral S, Saludable C, Infancia A, Infancia A. OPS/OMS | AIEPI- Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2017 [cited 15 January 2021]. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13849:imci-integrated-child-health&Itemid=40283&lang=