

**CARACTERIZACION DE LOS EVENTOS DE NEUTROPENIA FEBRIL EN
NIÑOS CON CANCER**

**Silvia María Toscano Rodríguez
Andrés Felipe Galindo Ángel**



**Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario
Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría
Clínica Infantil Colsubsidio
Bogotá, Abril 2015**

UNIVERSIDAD: Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

FACULTAD: Medicina

DEPARTAMENTO: Pediatría

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: Caracterización de los pacientes oncológicos pediátricos que cursan con neutropenia febril

INSTITUCION PARTICIPANTE: Clínica Infantil Colsubsidio

INVESTIGADORES: Silvia María Toscano Rodríguez – Residente de Pediatría, Andrés Felipe Galindo – Médico Pediatra

ASESOR METOLÓGICO: Andrés Felipe Galindo Ángel - Médico Pediatra U. del Rosario, Candidato a Magister de Epidemiología clínica, U. Nacional.

ASESOR TEMATICO: Andrés Felipe Galindo Ángel- Médico Pediatra, U. Rosario.

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Tabla de Contenido

Resumen.....	7
Introducción.....	9
Problema de Investigación.....	12
Planteamiento del problema.....	12
Pregunta de investigación.....	13
Justificación.....	14
Marco Teórico.....	15
Generalidades.....	15
Definiciones.....	16
Fisiopatología.....	17
Etiología.....	18
Evaluación clínica y manejo del paciente.....	20
Clasificación del Riesgo.....	22
Tratamiento.....	23
Seguimiento.....	25
Antivirales y otras opciones terapéuticas.....	27
Quimioprofilaxis.....	28
Objetivos.....	29
Objetivo General.....	29
Objetivos específicos.....	29
Hipótesis.....	30
Metodología de Investigación.....	31
Tipo de estudio.....	31
Población.....	31
Muestreo.....	31
Criterios de inclusión.....	31
Criterios de exclusión.....	31

Definiciones operacionales de las variables.....	31
Recolección de la información.....	39
Control de sesgos.....	39
Sesgos de información:.....	39
Sesgos de selección:.....	40
Plan de análisis.....	40
Consideraciones éticas.....	41
Aspectos administrativos.....	42
Organigrama.....	42
Cronograma.....	42
Presupuesto.....	43
Resultados.....	45
Discusión.....	53
Conclusiones.....	57
Recomendaciones.....	58
Bibliografía.....	59

Lista Tablas

Tabla 1. Definición operacional de las variables.....	31
Tabla 2. Cronograma del proyecto.....	42
Tabla 3. Presupuesto del proyecto.....	43
Tabla 4. Descripción estadística variable edad y estancia hospitalaria.....	45
Tabla 5. Descripción estadística de las variables.....	48
Tabla 6. Descripción estadística de los gérmenes aislados.....	48

Tabla 7. Distribución de los perfiles de resistencia de los gérmenes gram negativos y gram positivos..	49
Tabla 8. Descripción estadística de las complicaciones.....	51
Tabla 9. Descripción estadística de los medicamentos oncológicos usados.....	51

Lista Gráficas

Grafica 1. Distribución días de hospitalización.....	45
Grafica 2. Distribución por tipo de diagnóstico.....	46
Grafica 3. Diagnóstico Infeccioso.....	46

Lista Ilustraciones

Ilustración 1. Organigrama proyecto de investigación.....	42
---	----

Resumen

Introducción: La neutropenia febril es una condición frecuente en los pacientes pediátricos con cáncer y una de las mayores causas de morbimortalidad. Es necesario conocer la frecuencia su comportamiento.

Objetivo: Caracterizar los eventos de neutropenia febril en niños con cáncer en la clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá desde Enero de 2014 hasta Diciembre de 2014.

Materiales y Métodos: Estudio transversal en niños de 1 mes a 18 años con cáncer y neutropenia febril atendidos de Enero 2014 a Diciembre 2014.

Resultados: Se presentaron 74 eventos de un total de 41 pacientes con un máximo de 3 eventos por paciente, 20 mujeres y 21 hombres con una edad promedio de 8 años. 61% de los pacientes tenían diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda. Se clasificaron como Fiebre sin causa clara con 43 eventos (58.11%), colitis neutropénica con 10 eventos (13.51%) y neumonía que registro 7 eventos (9%). El 70% de los pacientes presentaron al ingreso menos de 100 neutrófilos y una PCR con un promedio de 97.4. En un 6,76% de los pacientes se diagnóstico bacteriemia. Los Hemocultivos fueron positivos en 5 pacientes (7 %), siendo el *S. epidermidis* y el *S. mitis* los gérmenes más frecuentes. La mortalidad fue nula.

Conclusiones: Este estudio permitió conocer el comportamiento de la neutropenia febril en nuestra institución conociendo los organismos principalmente aislados, el perfil de resistencia y la respuesta al manejo antibiótico. Es importante determinar estudios prospectivos y analíticos con el fin de establecer factores de riesgo asociados a complicaciones y mortalidad.

Palabras clave: *Neutropenia febril, cáncer, leucemia, mortalidad.*

Summary

Introduction: Febrile neutropenia is a common condition in children with cancer and one of the major causes of morbidity and mortality. It is important to know the frequency and the clinical behavior of episodes of febrile neutropenia in children with cancer.

Objective: To characterize the events of fever and neutropenia in children with cancer in the Colsubsidio Clinic from January 2014 to December 2014.

Materials and Methods: A prospective descriptive study of children aged 1 month to 18 years with cancer, fever and neutropenia served from January 2014 to December 2014.

Results: 74 events for a total of 41 patients were presented with a maximum of 3 events per patient, 20 women and 21 men with an average age of 8 years. 61% of patients were diagnosed with Acute Lymphocytic Leukemia; they were classified as Fever without clear cause with 43 events (58.11%), neutropenic colitis with 10 events (13.51%) and pneumonia record 7 events. (9%). 70% of patients had initial report of less than 100 neutrophils and the PCR with the average result of 97.4. In 6.76% of patients bacteremia was diagnosed. Blood cultures were positive in 5 patients (7%), the *S. epidermidis* and *S. mitis* were the most common germs. Mortality was null.

Conclusions: It is very important to identify prospective analytical studies to identify possible risk factors associated with major complications and mortality.

Keywords: *fever neutropenia, cancer, leukemia, mortality.*

Introducción

El cáncer es una enfermedad caracterizada por la reproducción indiscriminada de células anormales en el cuerpo. La frecuencia de esta enfermedad en los niños es baja en comparación con otras patologías pediátricas (1). Gracias a los últimos avances tanto diagnósticos como terapéuticos, actualmente existe mayor posibilidad de curación (más del 50%) (1), sin embargo la neutropenia inducida por la quimioterapia continua siendo un problema causando una significativa morbilidad y mortalidad debido al tipo y gravedad del inmunocompromiso que presentan estos pacientes secundario a la infiltración medular, linfática y a la terapia mielosupresiva recibida (2).

Se define neutropenia febril como la temperatura mayor a ≥ 38.3 fiebre ° C, o ≥ 38.0 ° C durante 1 hora o 2 mediciones de 38 °C espaciadas por al menos una hora, en conjunto con un recuento absoluto de neutrófilos $500 / \text{mm}^3$ o $< 1000 / \text{mm}^3$ cuando se pronostica una disminución a menos de $< 500 / \text{mm}^3$ en las próximas 48 horas (3).

La presencia de neutropenia febril en pacientes con quimioterapia se relaciona con alto riesgo de infección bacteriana grave, presentando una mortalidad de aproximadamente 0,7-3,9% (4), razón por la cual el diagnóstico y tratamiento de estos episodios debe ser oportuno, con inicio inmediato de tratamiento antibiótico, empírico y de amplio espectro (5).

El manejo terapéutico de estos pacientes ha presentado importantes modificaciones con el paso del tiempo ya que en la década pasada estaba basado en una conducta agresiva que consistía en una rápida hospitalización e inicio de una terapia intravenosa empírica y de amplio espectro cuya duración dependía hasta la resolución de la fiebre y recuperación medular (6). Este tratamiento era recomendado de forma universal debido a que el 60% de las infecciones eran causadas por bacterias (7). Posteriormente gracias a una mejor comprensión de estos episodios y la aparición de nuevos estudios se hizo énfasis a los numerosos efectos adversos que presentaban los pacientes (toxicidad, la aparición de cepas resistentes, las infecciones nosocomiales, el alto costo de las hospitalizaciones y la afectación de la calidad de vida entre otros) (8) y de esta manera con el fin de ofrecer un manejo más racional y proporcionado se ha intentado establecer una clasificación de riesgo de infección bacteriana invasora

de la neutropenia febril (9). Esta categorización se ha propuesto con base en factores relacionados con el estado de la patología oncológica, comorbilidad, grado de compromiso medular, y aspectos relacionados con el propio episodio infeccioso (10).

Una vez categorizados los pacientes, se han ensayado diferentes estrategias para su manejo más racional (tratamientos antibióticos acortados, terapia antimicrobiana oral y ambulatorio) (11), 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 (12). Rackoff y cols, en una serie de 115 episodios concluyeron que con la medición de 2 parámetros de ingreso: cifra de temperatura y recuento de monocitos, su población se podía diferenciar en niños de alto, medio y bajo riesgo de bacteremia (13). Klaasen y cols en una población de 227 episodios de neutropenia febril en niños con cáncer, concluyeron que si el paciente presentaba esos parámetros al ingreso: monocitos $\geq 100/\text{mm}^3$, radiografía de tórax normal y ausencia de comorbilidad, se relacionaban con bajo riesgo de infección bacteriana significativa (10% o menos) (14). Santolaya y cols evaluaron un modelo de predicción de riesgo de infección bacteriana invasiva, la evaluación incorporo un modelo de 5 factores previamente identificados (PCR mayor de 90, hipotensión, tipo de cáncer y recaída, recuento de plaquetas menos de 50.000 y quimioterapia recibida recientemente). De los 263 episodios febriles evaluados durante un período de 17 meses, 140 (53 %) fueron niños con infección bacteriana grave. La identificación de estos 5 factores de riesgo durante las primeras 24 horas de hospitalización fue útil en la discriminación entre los niños con un alto o bajo riesgo para infección bacteriana invasiva (10) (15).

En las últimas dos décadas se ha observado un cambio en la epidemiología de las infecciones en pacientes con neutropenia febril, estudios realizados recientemente muestran un predominio de cocos grampositivos en bacteriemias de niños con neutropenia febril (*S. coagulasa negativa* 43% y *S. aureus* 16%), así mismo recientemente se ha visto el surgimiento de patógenos con cambios en sus patrones de susceptibilidad (16).

La prevalencia de los patógenos varía entre los hospitales 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 (17). 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 no se encuentran bien determinados.

Problema de Investigación

Planteamiento del problema

En niños con cáncer, la neutropenia febril juega un papel muy importante, siendo una de las complicaciones más frecuentes de la quimioterapia. Aproximadamente un 10 % de los pacientes con tumores sólidos y un 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas desarrollan neutropenia febril (3).

En los últimos años se han reportado avances de importancia en el tratamiento de los niños con neutropenia febril, muchos estudios evalúan la probabilidad de identificar los factores clínicos y paraclínicos que logren predecir el pronóstico del episodio febril, con el fin de individualizar los tratamientos ya que los pacientes de bajo riesgo probablemente pudieran ser tratados con terapias simples e incluso ser tratados de forma ambulatoria, y por otro lado los pacientes de alto riesgo con seguridad requerirían tratamiento de amplio espectro y agresivo.

En Colombia, existen pocos estudios que demuestren el comportamiento del cáncer en pediatría y las complicaciones secundarias al tratamiento. En Bucaramanga Rueda et al, realizaron un estudio en el cual encontraron que la neutropenia se presentaba más en las neoplasias hematolinfoides que en los tumores sólidos, y los gérmenes aislados fueron por igual gram positivos y gram negativos (18). Cortes et al publicaron en la revista colombiana de cancerología los hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. Se vigilaron 128 pacientes, 38% de los pacientes fueron pediátricos. Se obtuvieron 83 cultivos de 45 pacientes, correspondiendo a cocos gram positivos (52%), bacilos gram negativos (36%), y levaduras y micelios (12%) (19). Londoño et al realizaron un estudio en el cual incluyeron los menores de 15 años atendidos durante 1999, 41% con leucemia linfocítica aguda, 25% con linfoma no Hodgkin, 15.4 % leucemia mielocítica aguda y 18% otros tumores (20).

Actualmente en la clínica Colsubsidio no se han realizado estudios que determinen las características de la población, la etiología, los agentes patógenos y mortalidad en los pacientes pediátricos con neutropenia febril; por lo que se considera necesario realizar la caracterización de estos eventos ya que

el enfoque y tratamiento, actualmente se hacen con respecto a los estudios y conclusiones realizadas en otros países.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la caracterización clínica de los eventos de neutropenia febril en niños con cáncer de la clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá desde Enero de 2014 hasta Diciembre de 2014?

Justificación

Aunque los pacientes con cáncer presentan múltiples complicaciones tanto por su enfermedad de base como por su tratamiento, unas de las más importantes y que pone en riesgo la vida es la neutropenia febril; siendo esta la principal causa de morbimortalidad por lo cual debe tratarse como una emergencia y requiere el inicio rápido de una terapia empírica (21).

La incidencia de estos episodios no está bien determinada, en un estudio Castagnola E. et al encontró una incidencia general del 34% con una tasa de episodios febriles durante el periodo de neutropenia de 0.76 (IC 95%, 0.7 – 0.81) por 30 días de seguimiento (22). Así mismo se estima que un 10-50% de pacientes con tumores sólidos y un 80% de neoplasias hematológicas desarrollaran fiebre posterior al primer ciclo de quimioterapia asociada a neutropenia. La mayoría de pacientes no tendrán ninguna etiología infecciosa documentada (3).

A pesar de la importancia de este tema y su impacto en el desenlace de los pacientes oncológicos, en Colombia no existen estudios prospectivos ni caracterizaciones concretas tanto de la población oncológica infantil como de sus complicaciones asociadas, es por esto que se decidió realizar una primera caracterización de la población oncológica con neutropenia febril en la Clínica Infantil Colsubsidio, con el fin de conocer las características de los pacientes pediátricos, describiendo la patología de base, sus condiciones sociales, los tratamientos recibidos, los gérmenes aislados. Siendo este estudio un punto de partida para crear conductas que puedan cambiar de manera positiva el pronóstico y el curso de la enfermedad, eligiendo las mejores alternativas de tratamiento (propias y selectivas aplicando la clasificación de riesgo) y usar esta información como base para nuevas investigaciones futuras.

Marco Teórico

Generalidades

La frecuencia de presentación del cáncer en pediatría es baja en comparación con otras enfermedades como son las respiratorias o infecciosas, sin embargo la gran mayoría de los tumores son de rápida progresión manifestándose con diversidad de síntomas lo que en muchas ocasiones dificulta y enlentece el diagnóstico y el tratamiento oportuno (1).

El tratamiento moderno del cáncer depende del tipo de neoplasia y la estratificación del riesgo. La mayoría de los pacientes se tratan con protocolos bien establecidos. Se utilizan opciones como la cirugía, radioterapia, quimioterapia y el trasplante de médula ósea. La cirugía es un método esencial en muchos tumores sólidos, como son el tumor de Wilms, el neuroblastoma, el osteosarcoma, el sarcoma de Ewing entre otros. Así mismo la cirugía es fundamental para la reducción del tamaño y en muchas ocasiones para lograr un adecuado diagnóstico patológico. La radioterapia es otro procedimiento muy útil en numerosas neoplasias, proporcionando un control local del crecimiento tumoral. Sin embargo, produce importantes secuelas en los tejidos en crecimiento a corto y largo plazo (aparición de segundos tumores) (1).

La quimioterapia tiende a utilizar los medicamentos en combinación como sinergismo. Estos actúan de diversa manera y en distintas fases del ciclo celular actuando sobre la estructura y/o la función de los ácidos nucleicos. Una de las importantes limitaciones de los medicamentos usados en quimioterapia es la toxicidad al actuar sobre todas las células del organismo, sobre todo en aquellas que tienen una gran capacidad de multiplicación celular: sistema hematopoyético, sistema inmunológico, sistema digestivo, la piel y las gónadas después de la pubertad (1).

La neutropenia febril es una complicación frecuente de la quimioterapia en los pacientes con cáncer debido al tipo y gravedad de inmunocompromiso que presentan secundario a su enfermedad de base o a los tratamientos recibidos (3). Se calcula que un 10-50 % de pacientes con tumores sólidos y un 80% de neoplasias hematológicas desarrollarán fiebre posterior al primer ciclo de quimioterapia asociada a neutropenia. La mayoría de pacientes no tendrán ninguna etiología infecciosa documentada.

Aproximadamente un 20-30 % de infecciones se logran diagnosticar clínicamente, y los sitios más comúnmente afectados son el tracto gastrointestinal, el pulmón y la piel. En un 10-25% se encuentran bacteriemias y generalmente se relacionan con neutropenias profundas (< 100 neutrófilos absolutos/mm³) (3).

Se estima que un paciente con leucemia linfoblástica aguda (la patología oncológica más frecuente en pediatría) recibe tratamiento quimioterapéutico en promedio por dos años y en este periodo presentará alrededor de seis episodios de neutropenia febril (6).

La severidad y duración de la neutropenia se relacionan directamente con la probabilidad de adquirir infecciones bacterianas (si la neutropenia se prolonga más de 5 semanas la incidencia es del 100%) aumentando con un recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 mm³ (incidencia de un 14%) y mayor con un recuento menor de 100 mm³ (incidencia 26-60%) (23).

En años recientes, el tratamiento de pacientes con neutropenia febril ha mejorado significativamente debido al uso de terapia antibiótica empírica de amplio espectro, disminuyendo así la mortalidad al 7% aproximadamente (11).

Definiciones

Se entiende por Neutropenia a un recuento absoluto de neutrófilos menor de 500 cel/mm³, o menor de 1000 cel/mm³ cuando se predice una caída a una cifra de 500 cel/mm³ en las 24 a 48 horas siguientes. Un recuento de neutrófilos absolutos menor de 100 cel/mm³ se considera como neutropenia profunda (6).

Se entiende como fiebre a un registro único de temperatura axilar $> 38,5$ °C o dos mediciones > 38 con una separación entre ambas determinaciones de al menos una hora (6).

Fisiopatología

El sistema inmune está formado por un conjunto de proteínas y células que colaboran para defender al individuo de agentes infecciosos. Por eso cualquier fallo que se produce en este sistema altamente interrelacionado originará una respuesta defectuosa, favoreciendo el desarrollo de las infecciones (2).

La inmunidad innata incluye el sistema fagocítico, el sistema de complemento, y las barreras epiteliales naturales. El tipo de respuesta montada es inespecífica y es importante para el reconocimiento y opsonización de patógenos (12). La inmunidad de tipo adaptativa, mediada por células T y linfocitos B productores de anticuerpos es específica y es capaz de reconocer estructuras específicas de patógenos, montando una respuesta ante el estímulo y desarrollando memoria inmunológica (12).

El cáncer afecta el sistema inmune de muchas maneras. La respuesta inmune innata se ve alterada por lesión directa de las barreras mucocutáneas debida a la invasión, crecimiento tumoral, a la radiación y al uso de fármacos, que a su vez disminuyen la función y el número de células fagocíticas (2).

El sistema inmune adaptativo se ve afectado también de forma cuantitativa y cualitativa por el cáncer y su tratamiento. La disminución en las células B productoras de anticuerpos resulta en la síntesis defectuosa de inmunoglobulinas e hipogammaglobulinemia secundaria, lo que genera aumento de susceptibilidad a infecciones por bacterias, hongos, y virus. La función de las células T se ve afectada también por los corticosteroides, la radiación, los citotóxicos e inmunosupresores (2).

La esplenectomía como parte del tratamiento, aumenta el riesgo de sepsis fulminante por bacterias encapsuladas; ya que el bazo contribuye a filtrar la sangre, producir anticuerpos, eliminar las células dañadas y microorganismos opsonizados de la circulación. Así mismo, la obstrucción mecánica generada por los tumores en intestino, los bronquios, o uréteres, puede llevar a la colonización e infección secundaria. Por último, la deficiencia nutricional es común entre los niños sometidos a quimioterapia y pueden afectar negativamente la función inmune (2).

Etiología

Mientras las intervenciones diagnósticas y terapéuticas han avanzado en las últimas décadas, los cambios en el espectro microbiano y el incremento de resistencia a los antibióticos, continúan siendo un problema (16).

Hasta los años 70 y 80 las bacterias gram negativas (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) predominaban en las infecciones de los pacientes con cáncer. Posteriormente se evidenció un descenso en la presencia de estos patógenos, un aumento de los gérmenes gram positivos (con una frecuencia aproximada de 45 a 70%) y de las infecciones polimicrobianas (6) (16).

En un estudio realizado en Chile de los agentes causantes de bacteriemias en niños con cáncer realizado en 5 hospitales de la región Metropolitana entre 1994-1998, entre 707 cepas aisladas predominaron los cocos gram positivos: *S. Streptococcus coagulans* negativo (43%), *Staphylococcus aureus* (16%) seguidas de enterobacterias (20%), bacilos gram negativos predominando *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* (6%).

Así mismo, se reportó que *S. aureus* y *S. coagulans* negativo presentaban resistencia a oxacilina (metilina) en 44 y 55% de los aislados respectivamente. En las enterobacterias la resistencia a cefalosporinas de tercera generación fue de 20 a 26%, aminoglucósidos 15% e imipenem 2%. En bacilos gram negativos no fermentadores la resistencia a amikacina, ciprofloxacina e imipenem fue alrededor de 10% (24).

Entre 2004 y 2009 se realizó un estudio en 6 hospitales de Santiago de Chile con el fin de comparar la información del estudio previo, encontrándose que del total de los microorganismos aislados, 67% correspondieron a cocos gram positivos y sólo 25% a bacilos gram negativos. Es importante recalcar que todos los *Staphylococcus coagulans* negativos aislados, fueron resistentes a oxacilina pero susceptibles a vancomicina y que las dos cepas de *Streptococcus* grupo viridans encontradas fueron resistentes a penicilinas (25).

Al comparar los dos periodos de tiempo, encontraron una disminución en frecuencia relativa de *Staphylococcus coagulasa negativo* (de 44 a 25%), aumento de *Streptococcus spp* (desde 4 a 17%), y aumento de la resistencia de *Staphylococcus coagulasa negativo* a oxacilina (desde 55 a 77%).

En otros estudios realizados en seis hospitales de Santiago entre los años 1999 y 2003, en un grupo de pacientes catalogados de alto riesgo se detectó que de un 50% de cultivos positivos, el 26 % fue *E coli*, *Klebsiella* 10%, *Pseudomona* 5%, *Staphylococcus aureus* 20% y *Staphylococcus coagulasa negativo* 18% (7) (24).

Muy recientemente, estudios de Italia, han dado indicios de que el patrón etiológico de los patógenos causantes de bacteriemia está cambiando de nuevo. Ellos observaron un incremento del 3,4% por año en la incidencia de bacteriemia por gram negativos entre los niños tratados para tumores sólidos desde 1985 a 1996 en una sola institución. Así mismo, evidenciaron una tasa creciente de infecciones por gram negativos entre los pacientes con bacteriemia de aparición tardía después de trasplante de médula ósea (11).

Se debe considerar así mismo, la emergencia de patógenos con cambios en su espectro de sensibilidad a los antibióticos; como el *Enterococcus spp* resistente a vancomicina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y o cefalosporinas de tercera generación, S grupo viridans con resistencia a b lactámicos y bacilos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido (6).

Con respecto a resistencia antibiótica se han reportado BLES positivo en Malasya, Corea y Taiwan, pero en Norte América las tasas siguen siendo bajas. Las mayores tasas de susceptibilidad se vieron con cefepime e imipenem. Esta susceptibilidad se correlaciona con el estudio de Arrifin y colaboradores, que demuestra que el cefepime puede ser usado de forma eficaz y segura como monoterapia en tratamiento empírico en niños con cáncer y neutropenia febril (26).

Se han propuesto varios factores que han podido contribuir al cambio en la etiología. El uso de catéteres intravasculares favorece la infección por microorganismos gram positivos de la piel. Los

nuevos protocolos de quimioterapia más intensos, favorecen la aparición de mucositis grave, aumentando el riesgo de infección por gram positivos (11).

La presión selectiva generada por el uso de antibióticos de amplio espectro usados como profilaxis o como tratamiento, junto con los inhibidores de bomba de protones, también ha contribuido al cambio en la etiología de las infecciones en los pacientes con neutropenia febril al parecer por aumento en la colonización de la mucosa esofágica y gástrica por el *Streptococcus* (11).

Otro determinante importante en la etiología ha sido la clasificación de los pacientes según su riesgo, pues se ha visto una disminución en las infecciones por gram positivos en los pacientes de bajo riesgo, debido a que el tiempo de la neutropenia y la gravedad son menores, se evita la utilización de catéteres permanentes por largo tiempo y las hospitalizaciones prolongadas (16).

La prevalencia de los patógenos varía entre los países y las diferentes regiones del mundo, incluso en los centros hospitalarios en la misma ciudad. Conocer la etiología específica y más frecuente es recomendable para lograr una adecuada terapia antimicrobiana y un oportuno manejo empírico.

Evaluación clínica y manejo del paciente

Los signos y síntomas de los pacientes con neutropenia febril pueden ser muy sutiles o estar ausentes, por lo tanto es indispensable realizar un examen físico detallado con el fin de determinar un posible foco de infección y etiología (21). Así mismo la valoración clínica se requiere para realizar una adecuada categorización del riesgo y así efectuar un correcto enfoque clínico (6). El interrogatorio que se debe realizar debe incluir el tipo de neoplasia, las quimioterapias recibidas, el tiempo desde el inicio de la última quimioterapia, episodios de neutropenia febril previos, gérmenes aislados, profilaxis y tratamientos a los que fue sometido el paciente.

El examen físico se debe realizar de manera completa y repetida, evaluando los lugares de frecuente infección como son el tracto digestivo, la vía aérea superior e inferior, la piel y el tejido celular subcutáneo (6).

La boca deberá examinarse cuidadosamente en busca de mucositis, la cual se divide en:

- Grado 1 o incipiente. Mucosa oral eritematosa, con posibles áreas blanquecinas. Las encías se encuentran aumentadas de volumen. Los pacientes refieren ardor continuo.
- Grado 2 o moderado. Se encuentran úlceras localizadas.
- Grado 3 o grave. Hay importantes signos inflamatorios. El paciente presenta intenso dolor y dificultad para deglutir (6).

Dentro de los exámenes complementarios se deben incluir:

Un cuadro hemático completo ya que se debe determinar el recuento de neutrófilos, monocitos y plaquetas que se requieren como signos predictores de riesgo de infección grave y muerte. El hemograma se debe tomar al inicio y posteriormente cada uno o dos días para controlar la evolución del paciente. Pruebas de función renal y hepática si el paciente va a recibir alguna droga hepato o nefrotóxica y si se encuentra con compromiso sistémico (3). La Proteína C reactiva y la procalcitonina son importantes como predictores de infección bacteriana (27) (28).

Hemocultivos: Se deben tomar dos hemocultivos periféricos con un intervalo de 30 minutos, si se cuenta con un catéter central se recomienda tomar una o más muestras de la luz para cultivos. Si se observan signos inflamatorios en el sitio de entrada del catéter, se debe tomar gram y cultivo.

Uroanálisis y urocultivo: La orina se debe cultivar si existe sintomatología o si el uroanálisis es patológico (3).

Coprocultivo: Deberá tomarse una muestra en todos los pacientes que presenten diarrea o signos de enteritis y más si han viajado previamente. Se recomienda la realización del test para la búsqueda de *Clostridium difficile* en los niños (3).

Piel: En caso de lesiones cutáneas se recomienda obtener una biopsia y el estudio microbiológico de la lesión (6).

El análisis del líquido cefalorraquídeo se debe realizar si hay sospecha clínica de infección del sistema nervioso central pero el número de plaquetas debe ser normal (6).

Se debe realizar radiografía de tórax en pacientes sintomáticos respiratorios, ya que los pacientes neutropénicos pueden desarrollar falla respiratoria rápidamente secundaria a un proceso neumónico (21).

Estudio virológico. Algunos virus respiratorios como VRS, Influenza, Parainfluenza (1-2-3) pueden ser causa de infecciones agudas en los pacientes con neutropenia febril. Su diagnóstico se fundamenta en la clínica del episodio, en la epidemiología y la noxa de contagio con otros pacientes o familiares. Las muestras pueden ser tomadas por medio del aspirado nasofaríngeo o hisopado nasofaríngeo.

El aspirado traqueal es buena alternativa para la búsqueda de antígenos virales, en particular en pacientes en ventilación mecánica (24).

Clasificación del Riesgo

El manejo de los pacientes con neutropenia febril basado en el inicio oportuno de una terapia antimicrobiana empírica de amplio espectro y una rápida hospitalización, fue uniforme hasta inicios de los años 90 disminuyendo la mortalidad significativamente (12) (11). Ya que se ha empezado a interrogar la importancia de un enfoque terapéutico más racional y proporcional a la gravedad de presentación de los cuadros, intentado definir objetivamente los factores que predicen la probabilidad de estar cursando con una infección bacteriana grave en un episodio de neutropenia febril, disminuyendo de esta manera la toxicidad dada por medicamentos innecesarios, la selección de cepas resistentes y la prolongación de los días de hospitalización (7).

Con el fin de darles a los pacientes un enfoque terapéutico más racional y proporcionado a la gravedad de cada uno de sus episodios de neutropenia febril, en los últimos años se ha enfatizado en categorizar a los pacientes en grupos de alto y bajo riesgo de desarrollar infección bacteriana invasora con base en

múltiples variables medidas al momento del ingreso que son: el tipo de cáncer, las comorbilidades, el grado de compromiso medular, y aspectos relacionados con el propio episodio infeccioso (10).

En su trabajo Santolaya y colaboradores, definió como infección bacteriana invasiva al paciente con bacteriemia (aislamiento de uno o más cultivos de sangre positivos para un patógeno bacteriano con la excepción de *Staphylococcus coagulasa negativo* o un cultivo bacteriano positivo obtenido a partir de un sitio usualmente estéril) y mostró que en 447 episodios de neutropenia febril estudiados entre 1996 y 1997 se detectaron 5 parámetros al momento del ingreso que estuvieron asociados a un riesgo significativamente mayor de infección bacteriana invasiva: nivel sérico de proteína C reactiva (PCR) > a 90 mg/L, hipotensión arterial, recaída de leucemia, recuento de plaquetas < 50.000/mm³; e intervalo de tiempo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre menor a 7 días. Otros factores de riesgo previamente postulados (magnitud de la fiebre, recuento de monocitos) no fueron factores de riesgo independientes en esta población de estudio (29).

Rackof y colaboradores, en una serie de 115 episodios de NF midieron 2 parámetros de ingreso: cifra de temperatura y recuento de monocitos (>100/mm³ se asoció con un bajo riesgo de bacteriemia y menor incidencia de otras condiciones que requirieran tratamiento intrahospitalario) y concluyeron que su población se podía diferenciar en niños de alto, medio y bajo riesgo de bacteriemia (13). Klassen y colaboradores en una población de 22 episodios de neutropenia febril en niños con cáncer, definieron que se relacionaban con bajo riesgo de infección bacteriana los siguientes parámetros de ingreso: monocitos $\geq 100/\text{mm}^3$, radiografía de tórax normal y ausencia de comorbilidad (14). Klastersky y colaboradores, propusieron una escala para identificar los pacientes con bajo riesgo de una infección bacteriana severa (30). Los estudios en pediatría han demostrado que existen factores que permiten predecir el riesgo desde el punto de vista clínico y para clínico. Sin embargo no hay una regla de predicción de riesgo aceptada de forma universal.

Tratamiento

Los pacientes pediátricos con neutropenia febril deben recibir tratamiento antimicrobiano de amplio espectro de forma oportuna ya que las infecciones progresan rápidamente llevando hasta la muerte. La

selección del medicamento a usar debe hacerse con base en la categorización de riesgo del episodio, el comportamiento clínico, la localización de un foco infeccioso y según la susceptibilidad antibiótica de cada institución. Así mismo es importante recalcar que el tratamiento debe ser personalizado ya que algunos pacientes pueden presentar reacciones alérgicas, o son susceptibles a presentar toxicidad (24).

En episodios febriles de bajo riesgo en pacientes neutropénicos, el tratamiento oral en se ha evaluado posterior a dar 24-48 horas de tratamiento endovenoso luego de haber descartado una infección grave y habiéndose confirmado una neutropenia febril de bajo riesgo. Los medicamentos que se han usado han sido la cefalosporina oral de tercera generación (cefixime), o una quinolona (ciprofloxacina) con éxito terapéutico (31). El manejo ambulatorio debe tener un adecuado seguimiento de los pacientes garantizando una oportuna atención y tratamiento para evitar complicaciones (32).

Con respecto al manejo intrahospitalario se ha demostrado similar eficacia de la monoterapia con cefepime, meropenem e incluso piperacilina tazobactam. Dos estudios de Turquía, compararon la efectividad de la piperacilina tazobactam con la del cefepime y con el imipenem, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la duración de la fiebre y la neutropenia (33) (34).

En Malasia se realizó un estudio en pacientes pediátricos con neutropenia febril con el fin de evaluar la efectividad de la monoterapia con cefepime, concluyendo que es un medicamento seguro y eficaz como tratamiento antibiótico empírico en paciente con cáncer complicados con neutropenia febril (35). En otro estudio se comparo el uso de terapia dual con ceftriaxona y amikacina, encontrando adecuada eficacia clínica y menores efectos adversos (36).

En Canada se realizó un metaanálisis comparando el uso de penicilinas antipseudomonas como mono terapia o combinadas con aminoglucosidos y los carbapenemicos concluyendo que todas son opciones terapéuticas eficaces para el manejo empírico de la neutropenia febril (37).

Los medicamentos usados más frecuentemente en combinación son piperacilina-tazobactam más aminoglucósido, cefepime más aminoglucósido o carbapenem más aminoglucósido. Sin embargo existe evidencia que sugiere que los aminoglucosidos ya no son necesarios en el manejo de la neutropenia

febril. Los principales problemas de la terapia combinada son la nefrotoxicidad, la ototoxicidad y la hipopotasemia asociadas con el uso conjunto.

Se debe incluir el tratamiento con vancomicina en el esquema empírico inicial en los siguientes casos: Pacientes con infecciones serias asociadas al uso de catéteres, colonización conocida por neumococo resistente a penicilinas y cefalosporinas o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, cultivos positivos para bacterias gram positivas antes de su identificación final, si el paciente presenta hipotensión u otra evidencia de compromiso cardiovascular, el uso de quimioterapia intensiva con lesión importante en las mucosas o pacientes que hayan recibido profilaxis antibiótica con quinolonas (38).

Un número de factores relacionados con el paciente deben tenerse en cuenta previo al inicio de un tratamiento, tales como la clínica presentación, la falla multiorgánica, el pronóstico y estado de la enfermedad de base y la duración prevista de la neutropenia. Por último, se debe tener en cuenta que la resistencia a betalactámicos está aumentando. Un estudio realizado en Pakistán demostró la tendencia a la resistencia de los gram negativos a los carbapenémicos, y de los gram positivos a la vancomicina. Esta tendencia aumenta la importancia de los sistemas de vigilancia continua y la administración de antibióticos de una forma adecuada y racional (39).

Seguimiento

La evaluación del paciente con neutropenia febril debe ser diaria hasta lograr que el conteo de neutrófilos aumente y permanezca mínimo 48 horas afebril. La eficacia del tratamiento se valora a las 72 horas de inicio del antibiótico y posteriormente cada 3 días hasta la resolución del cuadro (24).

Si el paciente se torna afebril en los primeros 3 a 5 días, el conteo de neutrófilos es mayor de 500 células/mm³ por dos días consecutivos, la proteína C reactiva desciende significativamente (aproximadamente un 30%), hay estabilización hemodinámica, caída de la fiebre, mejoría de los focos infecciosos presentes al ingreso y ausencia de nuevos focos de infección, y se considera un paciente de bajo riesgo, se pueden suspender los medicamentos endovenosos y continuar con terapia oral. Si alguna

de estas condiciones no se cumple, el paciente debe continuar con antibióticos endovenosos (24) (38). Se aconseja retirar la cobertura anti cocos gram positivos y anti *Pseudomonas* sp en la evaluación del día cuarto si la respuesta terapéutica es favorable y no se han aislado bacterias gram positivas o *Pseudomonas* en los cultivos obtenidos al ingreso del paciente (24).

Si al valorar el paciente después de 3 a 5 días y persiste febril se puede considerar:

Paciente clínicamente estable, sin microorganismo identificado, se podría sospechar una causa infecciosa no bacteriana o bien, una respuesta lenta al tratamiento, por lo tanto se sugiere continuar con igual esquema antibiótico.

Si el paciente tiene una evolución desfavorable dada por inestabilidad hemodinámica, no descenso de la proteína C reactiva, aparición de nuevo foco infeccioso o persistencia de cultivo positivos posterior a las 72 horas de antibioticoterapia, se podría pensar que se trata de una infección no bacteriana seria, resistencia bacteriana a los antibióticos actuales o falla de los antibióticos para alcanzar su sitio de acción. En estos casos, se debe considerar añadir antimicrobianos apropiados o cambiar a diferentes medicamentos. Otra opción por considerar es la adición de una terapia antimicótica. Se ha visto que hasta un tercio de los pacientes con neutropenia febril que no responden a la terapia antibiótica después de una semana, tienen una infección por hongos, en la mayoría de casos por especies de *Candida* o *Aspergillus* (38).

Existen pacientes con condiciones que los hacen más susceptibles a infección micótica las cuales son: pacientes con leucemia mieloblástica aguda, pacientes con neutropenia prolongada y profunda con terapia antibacteriana de amplio espectro, pacientes con daño de la mucosa oral y presencia de lesiones de piel, niños procedentes de regiones endémicas, pacientes portadores de catéter venoso central, niños con un proceso febril nuevo durante la recuperación de la neutropenia, con imágenes parenquimatosas sospechosas en tórax, senos paranasales, hígado, bazo, riñones y SNC (6).

La Anfotericina B deoxicolato continúa siendo una indicación efectiva. Otras opciones eficaces: formulaciones lipídicas de anfotericina B, fluconazol, voriconazol o equinocandinas. El tratamiento

antifúngico empírico debe administrarse hasta que el paciente haya recuperado su RAN (> 500 cels/mm³), se haya descartado el diagnóstico de enfermedad micótica o la lesión se haya resuelto (6).

La terapia antimicrobiana debe continuar hasta que el paciente esté al menos 48 horas afebril y con recuento absoluto de neutrófilos $> 500/ \text{mm}^3$ por dos días consecutivos, completando un mínimo de 7 días.

En pacientes que han recibido antimicrobianos durante más de 7 días, están más de 48 horas afebriles y permanecen con recuento absoluto de neutrófilos $< 500/ \text{mm}^3$, la duración de la terapia antimicrobiana está menos definida. Una recomendación es suspender el antibiótico luego de 5 a 7 días de curso afebril, con RAN en recuperación y si el paciente tiene una evolución clínica favorable. En pacientes que no se anticipa una recuperación medular se recomienda continuar el tratamiento antimicrobiano hasta 14 días, luego suspender y vigilar su evolución clínica (24).

Antivirales y otras opciones terapéuticas.

No existe indicación para el uso empírico de agentes antivirales en los niños con neutropenia febril a menos que se identifiquen lesiones que sugieran infección viral como son el herpes o varicela, situación en la que deben recibir terapia con aciclovir, aun si ellas no son la causa de la fiebre (3). En aquellos pacientes sometidos a trasplante de médula ósea se puede presentar infección por citomegalovirus en la cual se debe administrar valganciclovir fomivirsen (3).

Si ciertas infecciones virales del tracto respiratorio se identifican pronto, el uso adecuado agentes antivirales generalmente se justifica (3). Se ha descrito la utilidad del factor estimulante de neutrófilos en forma profiláctica para disminuir la tasa de neutropenia febril, acortar el periodo de hospitalización y para disminuir la tasa de infecciones. Se recomienda reservar su uso para los pacientes en quienes se espere una incidencia de neutropenia febril mayor o igual a 20%. Así mismo debe considerarse en los pacientes con un riesgo adicional como son haber presentado neutropenia febril previa, desnutrición, ausencia de profilaxis antibiótica o la presencia de alguna comorbilidad (3).

Ciertos pacientes con fiebre y neutropenia tienen mayor riesgo de complicaciones infecciosas como son los pacientes con conteo absoluto de neutrófilos $<100/\text{mm}^3$, enfermedad primaria sin control, neumonía, hipotensión, disfunción multiorgánica e invasión micótica invasiva, el uso de factor estimulante de neutrófilos puede considerarse en estos pacientes (21).

Quimioprofilaxis

No existe consenso para poder indicar el uso rutinario de trimetoprim sulfametoxazol o de las quinolonas en todos los pacientes con neutropenia febril. El trimetoprim sulfametoxazol se recomienda en todos los pacientes con riesgo de padecer infecciones por *Pneumocystis jirovecii* (independientemente de si presentan neutropenia) y a todos los pacientes con quimioterapia en etapa de inducción (38).

El uso rutinario de azoles para todos los casos de neutropenia no se recomienda. Pero en algunas circunstancias en las que la frecuencia de infección debida a *Candida albicans* es alta, se podría considerar administrar profilaxis antimicótica (38).

Se recomienda el uso de oseltamivir profiláctico durante las dos primeras semanas posterior a la administración de la vacuna contra influenza y si hay aumento de casos de la enfermedad en la comunidad, cuando la inmunización contra influenza está contraindicada, si los contactos no están inmunizados, sitios que albergan niños de alto riesgo en contacto con personas no inmunizadas, en niños de alto riesgo, familiares y trabajadores de salud en contacto, cuando las cepas circulantes son diferentes a las de la vacuna y como complemento de la inmunización (6).

No se recomienda la administración de profilaxis antibacteriana, antiviral o antiparasitaria de forma rutinaria ((3).

Objetivos

Objetivo General

Caracterizar los eventos de neutropenia febril en niños con cáncer en la clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá desde Enero de 2014 hasta Diciembre de 2014.

Objetivos específicos

1. Describir las características demográficas de la población afectada por neutropenia febril.
2. Determinar el tipo de neoplasia en la cual es más frecuente la neutropenia febril en pacientes pediátricos.
3. Describir el foco infeccioso más frecuentemente encontrado en pacientes oncológicos pediátricos tratados durante los episodios de fiebre y neutropenia.
4. Conocer los gérmenes más prevalentes aislados de los pacientes con neutropenia febril y conocer su perfil de resistencia antibiótica.

Hipótesis

Este es un estudio netamente descriptivo, por lo tanto no plantea una hipótesis de trabajo. El objetivo final de este estudio es plantear una hipótesis de trabajo para nuevos estudios clínicos de características analíticas.

Metodología de Investigación

Tipo de estudio

Es un estudio de tipo transversal en el cual se analizó una cohorte de pacientes hospitalizados.

Población

Población objetivo: Pacientes pediátricos con cáncer que presentan neutropenia febril atendidos en la clínica Colsubsidio, desde Enero de 2014 hasta Diciembre de 2014.

Muestreo

No se realizó cálculo del tamaño de la muestra, dado que se tomaron todos los eventos de neutropenia febril de la cohorte de pacientes oncológicos de la Clínica Infantil Colsubsidio.

Criterios de inclusión

1. Paciente menor de 18 años con diagnóstico de cáncer y neutropenia febril.
2. Paciente que haya recibido tratamiento con quimioterapia al menos las últimas 3 semanas en la Clínica Infantil Colsubsidio.

Criterios de exclusión

1. Paciente con neutropenia febril y cáncer previamente tratados en otra institución.

Definiciones operacionales de las variables

Tabla 1. Definición operacional de las variables

FACTORES	VARIABLES	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA O CATEGORÍA	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	FUENTE PRINCIPAL
DEMOGRAFIA CAS	EDAD	Años cumplidos	Meses cumplidos	Discreta	Numérica	Cuestionario

		por el paciente en el momento de la consulta				
	GENERO	Sexo biológico con el que se nace	1.Masculino 2.Femenino	Nominal-dicotómica	Cualitativa	Cuestionario
PARAMETROS DE LABORATORIO	LEUCOCITOS INICIALES	Recuento de leucocitos en hemograma inicial	Valor	Discreta	Numérica	Cuestionario
	LEUCOCITOS A LAS 72 HR	Recuento de leucocitos en hemograma de control	Valor	Discreta	Numérica	Cuestionario
	NEUTROFILOS ABSOLUTOS INICIALES	Recuento absoluto de neutrófilos en hemograma inicial	Valor	Discreta	Numérica	Cuestionario
	NEUTROFILOS ABSOLUTOS A LAS 72 HR	Recuento absoluto de neutrófilos en hemograma	Valor	Discreta	Numérica	Cuestionario

		control				
	HEMOGLOBIN A INICIAL	Concentraci ón de hemoglobin a en hemograma inicial	Valor	Continua	Numérica	Cuestionar io
	HEMOGLOBIN A LAS 72 HR	Concentraci ón de hemoglobin a en hemograma de control	Valor	Continua	Numérica	Cuestionar io
	PLAQUETAS INICIALES	Recuento de plaquetas absolutas en hemograma inicial	Valor	Discreta	Numérica	Cuestionar io
	PLAQUETAS A LAS 72 HR	Recuento de plaquetas absolutas en hemograma de control	Valor	Discreta	Numérica	Cuestionar io
	PCR INICIAL	Proteína plasmática que aumenta en respuesta a la inflamación	Valor	Continua	Numérica	Cuestionar io

		. Tomada al ingreso				
	PCR A LAS 72 HR	Proteína plasmática que aumenta en respuesta a la inflamación . Tomada a las 72 hr	Valor	Continua	Numérica	Cuestionario
PARAMETROS INFECCIOSOS	CULTIVOS	Identificación de patógenos en los cultivos tomados al ingreso	Germen identificado	Nominal	Cualitativa	Cuestionario
	ANTIBIOGRAMA DEL GERMEN AISLADO	Espectro de resistencia de germen aislado en cultivo	1.Sensible 2.Intermedio 3.Resistente 4.NA	Nominal	Cualitativa	Cuestionario
	ANTIMICROBIANO	Antimicrobiano usado	Nombre del antimicrobiano usado	Nominal	Cualitativa	Cuestionario
DIAGNOSTICO	DIAGNOSTICO ONCOLOGICO	Tumor solido: presencia de una masa solida	Nombre de la patología oncológica	Nominal	Cualitativa	Cuestionario

		formada. Tumor hematológico: enfermedad maligna que afecta a la sangre, la médula ósea y los ganglios linfáticos				
	DIAGNOSTICO INFECCIOSO	Infección específica determinada durante la evolución	1.Mucositis 2.Neumonía 3.Colitís Neutropénica 4.Infección urinaria 5.Infección del catéter 6.Celulitis 7.Otros	Nominal	Cualitativa	Cuestionario
	DIAGNOSTICO INICIAL	Infección determinada al inicio del evento	1.Fiebre 2.Gastroenteritis 3.Celulitis 4. IRA Otros	Nominal	Cualitativa	Cuestionario
	MUCOSITIS	Presencia	1.Si	Nominal	Cualitativa	Cuestionario

		de inflamación de las mucosas durante el evento	2.No		a	io
PANEL VIRAL	DETECCION DE ANTIGENOS VIRALES	Antígeno de influenza, adenovirus o virus sincitial respiratorio detectados en secreción orofaríngea	Positivo Negativo			
QUIMIOTERAPIA	NOMBRE DE MEDICAMENTO RECIBIDO	Nombre genérico de la medicación	Nombre	Nominal	Cualitativa	Cuestionario
CATETERIZABLE	CATETERIZABLE	Uso de catéter implantable en el momento del episodio	1.Si 2.No	Nominal	Cualitativo	Cuestionario
TRATAMIENTO	ANTIBIOTICO-ANTIMICOTICO-ANTIVIRAL	Antibiótico, antimicótico, antiviral usado durante el	Nombre de los medicamentos usados	Nominal	Cualitativa	Cuestionario

		evento				
CHOQUE	CHOQUE	Sepsis (SRIS) asociada a sospecha o presencia de infección y disfunción cardiovascular, pese a la administración endovenosa de bolos de líquidos isotónicos > a 40 ml/kg en una hora. Se considera refractario cuando no responde a estos líquidos y a medidas farmacológicas	1.Si 2.No	Nominal	Cualitativo	Cuestionario

		cas Internationa l pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatric Crit Care Med 2005				
UCI	UCI	Requerimie ntos de unidad de cuidado intensivo durante la hospitalizac ión	1.Si 2.No	Nominal	Cualitativ a	Cuestionar io
ESTANCIA HOSPITALAR IA	HOSPITALIZA CION	Días que duro el paciente hospitalizad o	Valor	Numérica	Discreta	Cuestionar io
MUERTES	MUERTES	Fallecimien to del paciente	1.SI 2.No	Nominal	Cualitativ a	Cuestionar io

Recolección de la información

Para la recolección de los datos de interés se diseñó un instrumento por los investigadores. Los pacientes fueron aquellos atendidos por el servicio de oncología pediátrica de la clínica Infantil Colsubsidio entre en Enero del 2014 hasta Diciembre del 2014 y quienes tuvieron el diagnóstico de neutropenia febril.

Los pacientes fueron detectados en los servicios de urgencias y de hospitalización. Se recolectó información demográfica, antropométrica, enfermedades concomitantes, evolución clínica entre otros. El laboratorio de la clínica Infantil Colsubsidio procesó en estos pacientes pruebas como cuadro hemático, recuento de plaquetas, PCR, cultivos con sus respectivos antibiogramas, pruebas de función renal y hepática. En el caso necesario se les tomaron radiografías de tórax leídas por el grupo de radiólogos de la institución. Se determinó la terapia antibiótica usada, la causa del cambio de la misma en dado caso, y el uso de antifúngicos, antivirales para el manejo de la situación. Así mismo se determinó el curso de la enfermedad, la necesidad de cuidado intensivo o muerte. Los datos del instrumento se transcribieron a una base de datos en Excel desde donde se analizaron.

Control de sesgos

Sesgos de información:

Pueden existir sesgos del observador en la recolección de los datos. Para controlar este sesgo se utilizó un instrumento estandarizado para la recolección de datos.

Pueden existir sesgos en lo observado ya que puede que no se encontraran todos los datos, para controlar este sesgo se excluyeron historias donde no se encontraran los datos críticos: edad del paciente, género, paciente sin hemograma en el momento del diagnóstico.

Sesgos de selección:

Puede existir sesgo de selección, para controlar este sesgo los pacientes deben cumplir con los criterios de inclusión y exclusión.

Plan de análisis

Se realizó una descripción de variables demográficas y clínicas, las variables categóricas y cualitativas por medio de proporciones y distribuciones de frecuencia y las variables cuantitativas continuas con medidas de tendencia central y dispersión (promedios, mediana, desviaciones estándar y rangos intercuartílicos). Los datos se recolectaron manualmente en un formulario diseñado previamente, del cual se transcribió la información a una base de datos en Excel. Los resultados se presentaron en tablas utilizando descriptores estadísticos con el fin de proporcionar la mayor cantidad de información posible sobre las variables de interés. El software utilizado fue Stata Versión 12.

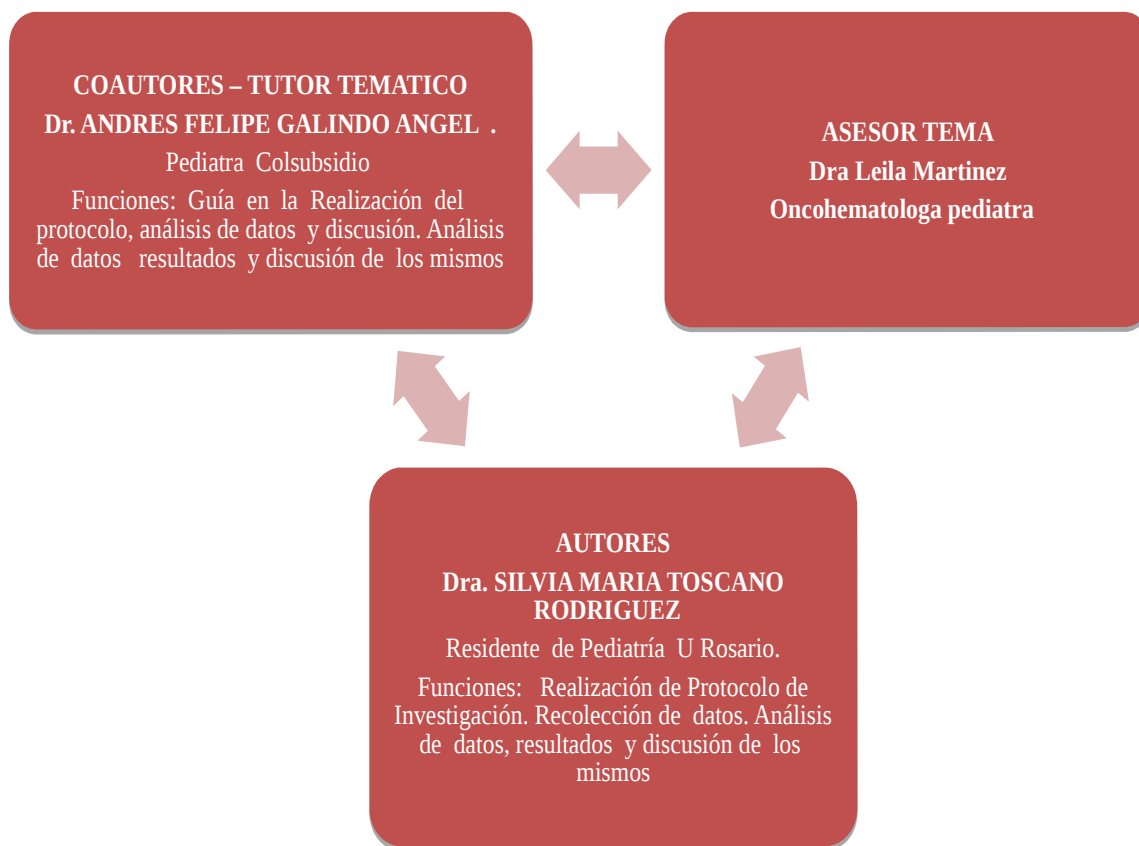
Consideraciones éticas

El presente estudio respetará la norma internacional de la Declaración de Helsinki y las normas nacionales decretadas por la resolución 8430 de 1983. Se trata de un estudio clasificado sin riesgo, en el cual se revisan historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Neutropenia Febril, por lo cual no se utiliza consentimiento informado. Se respetará la confidencialidad de los datos para lo cual no se registrarán datos que permitan la identificación plena de los pacientes.

Aspectos administrativos

Organigrama

Ilustración 1. Organigrama proyecto de investigación



Cronograma

Tabla 2. Cronograma del proyecto

NOMBRE DE TAREA	DURACIÓN	FECHAS	
		COMIENZO	FIN
Diseño del protocolo de investigación	8 meses	01/04/2013	01/11/2013
Comité de Investigación y ética	15 días	19/11/2013	04/12/2013
Recolección de la información	14 meses	01/01/2014	01/02/2015
Procesamiento de la información	Un mes	02/02/2014	28/02/2014
Análisis de datos	2 meses	01/03/2014	31/03/2014
Realización informe	20 días	01/04/2015	20/04/2015
Revisión informe final	5 días	21/04/15	26/04/14

Presupuesto

Tabla 3. Presupuesto del proyecto

PRESUPUESTO	TIEMPO	VALOR
RECURSOS HUMANOS		
Investigadores: Dr. Andrés Galindo	10 hora x semana	\$5.544.000
RECURSOS TECNICOS		
Computadores		\$5.000.000
Papel		\$20.000
Tóner		\$100.000
OTROS GASTOS		
Transporte		\$300.000
COSTOS DE PRECIACIÓN		
-20% del valor total (Energía, agua, etc.)		\$5.740.000
TOTAL		\$34.444.480

Resultados

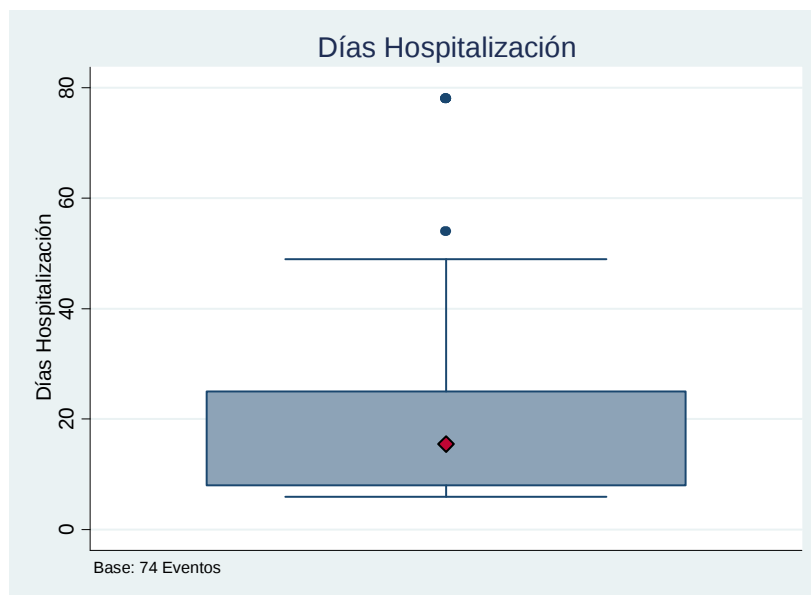
Se presentaron 74 eventos de un total de 41 pacientes con un máximo de 3 eventos por paciente. Se observaron 20 mujeres y 21 hombres. Con una edad promedio entre la población de 8 años (2-17 años). En lo que se refiere a los días de hospitalización, en promedio por evento los pacientes permanecieron 20 días bajo estancia hospitalaria (Tabla 4).

Tabla 4. Descripción estadística variable edad y estancia hospitalaria

Variable	N	Media	SD	p25	p50	p75
Edad	41	8.414634	5.03972	4	8	14
Días	74	20.662	17.109	8	15.5	25

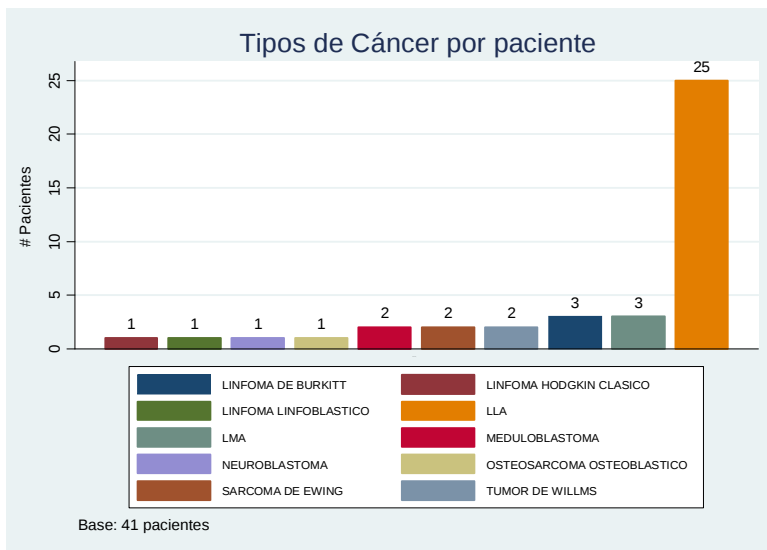
Hospitalización

Grafica 1. Distribución días de hospitalización



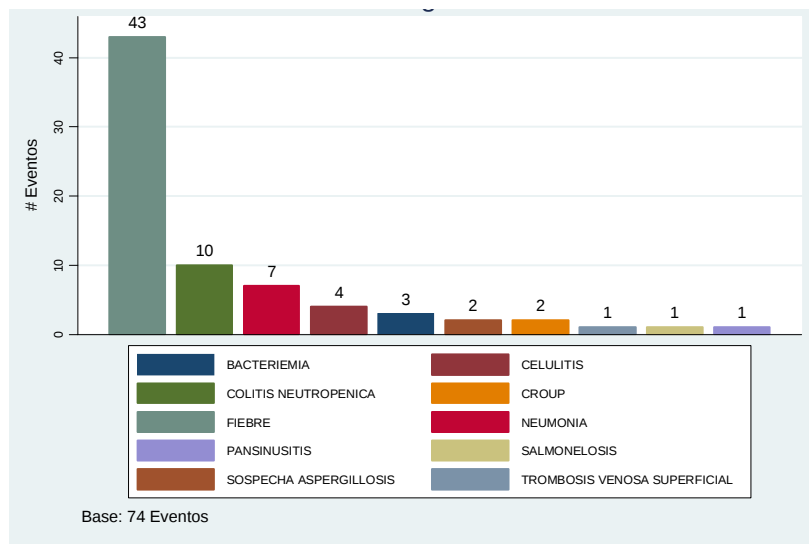
Respecto al diagnóstico oncológico, el tipo de cáncer más frecuente es la Leucemia linfocítica aguda (LLA), con una frecuencia de 25 pacientes (60.98%) (Grafica 3).

Grafica 2. Distribución por tipo de diagnóstico



Teniendo en cuenta los eventos febriles el diagnóstico infeccioso presento un comportamiento así: Fiebre sin causa clara con 43 eventos (58.11%), otros eventos a resaltar fueron la colitis neutropènica con 10 eventos (13.51%) y la neumonía que registro 7 eventos (9%).

Grafica 3. Diagnóstico Infeccioso



En cuanto al recuento absoluto de neutrófilos el 70% de los pacientes presentaron al ingreso menos de 100 neutrófilos, sin embargo a las 72 horas de ingreso solo el 43% permanecían por debajo de este valor. Entre tanto, si contáramos con un rango de 500 neutrófilos absolutos, el comportamiento que se evidenció fue: un 95% de los paciente presento neutrófilos por debajo de 500 y a las 72 horas de inicio del antibiótico solo el 64% continuaban con neutrófilos por debajo de este valor (Tabla 5).

Resumiendo los estudios paraclínicos adicionales se encuentra (Tabla 5):

Referente al hemograma se encuentra una hemoglobina de ingreso promedio de 9,8 y de plaquetas de 71.400, se les tomó PCR al 67% de los eventos con un promedio en el resultado de 97.4 (min: 10; max: 346). A las 72 horas de ingreso a la institución se les tomó solo al 49% de los eventos control de PCR, los resultados promedio fueron de 81 (min: 12.4; max: 289).

Se observa que el 20.27% de los eventos registra panel viral, de los cuales 3 resultaron positivos.

En lo referente a hemocultivos se tiene 5 eventos con esta prueba, encontrándose en dos ocasiones streptococo mitis y en una ocasión staphylococcus aerus, staphylococcus epidermidis y salmonella spp. Por otra parte se realizó un urocultivo encontrándose un enterococcus faecalis. Por último en el área de Coprocultivo 8 eventos registran esta prueba encontrándose los siguientes agentes: klebsiella pneumoniae, klebsiella oxytoca, enterococcus faecalis, enterobacter cloacae y E. coli este último en 4 oportunidades. Se muestra a continuación los resultados anteriormente mencionados.

Tabla 5. Descripción estadística de las variables

Variable	Frecuencia a	%
Recuento de Neutrófilos		
Recuento de Neutrófilos absolutos menores de 100	52	70
Recuento de neutrófilos absolutos a las 72h menor de 100	32	43
Recuento de Neutrófilos absolutos menores de 500	70	95
Recuento de neutrófilos absolutos a las 72h menor de 500	47	64

Paraclínicos		
Toma de panel viral	15	20
Panel viral positivo	3	20
Hemocultivo positivo	5	7
Coprocultivo positivo	8	11

En las pruebas realizadas se encontraron en total 25 tipos de gérmenes, la bacteria más común fue el E Coli presente 8 ocasiones. A continuación se muestran los hallazgos bacterianos hechos con las pruebas realizadas en los pacientes.

Tabla 6. Descripción estadística de los gérmenes aislados

Germen aislado	Frecuencia	%
	a	
E. coli	8	32.00
Salmonella spp	2	8.00
Klebsiella pneumoniae	2	8.00
Staphylococcus epidermidis	2	8.00
Streptococo mitis	2	8.00
Enterobacter cloacae	1	4.00
Enterococcus faecalis	1	4.00
Enterobacter asburiae	1	4.00
Enterococcus faecalis	1	4.00
Enterococcus faecium	1	4.00
Klebsiella pneumoiae	1	4.00
Klebsiella oxytoca	1	4.00
Pseudomona putida	1	4.00
Staphylococcus auerus	1	4.00
Total	25	100.00

Adicionalmente al momento de analizar la presencia de gérmenes en conjunto con la prueba realizada, se tiene que el Coprocultivo es la prueba que mayor número de gérmenes descubrió, 17 gérmenes, mientras que el urocultivo hizo 2 hallazgos. En la siguiente grafica se observa la distribución de hallazgos bacterianos por prueba. De todos los pacientes el 50% de los pacientes presentaba catéter implantable (n=20).

Se evaluó el perfil de resistencia de los gérmenes por grupo, el cual muestra:

Bacterias Gram Positivas (n 10)			
	Sensibl	Intermedio	Resistente
	e		
Penicilina	40%	10%	50%
Oxacilina	70%	0%	30%
Ampicilina	40%	10%	50%
Vancomicina	100%	0%	0%
Linezolid	100%	0%	0%
TMP/SX	30%	0%	70%
Clindamicina	80%	0%	20%
Eritromicina	100%	0%	0%
TMP/SX	85%	15%	
Gentamicina	100%	0%	
Ciprofloxacino	100%	0%	
Imipenem	100%	0%	
Cefuroxime	85%	15%	
Clavulin	85%	15%	

Tabla 7. Distribución de los perfiles de resistencia de los gérmenes gram negativos y gram positivos

Evaluando las complicaciones que los pacientes presentaron se observa:

Se evidencia la presencia de mucositis en el 38% de los pacientes que presentaron neutropenia febril. De los pacientes con episodio de neutropenia febril el 10.8% de los pacientes presentaron cuadro compatible con choque de algún tipo. Al observar los eventos que registran ingreso a la UCI, se tiene que el 17.57% de los eventos registran haber estado en la unidad de cuidados intensivos. No hubo mortalidad asociada a los eventos de neutropenia febril.

Tabla 8. Descripción estadística de las complicaciones

Variables	Frecuenci	%
a		
Mucositis		
Si	28	37.84
No	46	62.16
Choque		
Si	8	10.81
No	66	89.19
Ingreso a UCI		
Si	13	17.57
No	61	82.43

Evaluando el tipo de quimioterapia que presentaron los pacientes antes del evento de neutropenia febril, se encuentra:

Tabla 9. Descripción estadística de los medicamentos oncológicos usados

Medicamento	n
Idarrubicina	1
Dacarbacina	1
Vinblastina	1
Tioguanina	1
Mitroxantrone	3
Daunorubicina	13
Mercaptopurina	12
Metrotexate	13
Asparaginasa	23

Ifosfamida	18
Etoposido	20
Vincristina	33
Carboplatino	8
Cisplatino	2
Ciclofosfamida	20
Citarabina	32
Doxorrubicina	14

Discusión

La presencia de neutropenia febril constituye una complicación frecuente en los niños con cáncer debido al tipo y gravedad de inmunocompromiso, siendo las infecciones la principal complicación de ella (11). Aproximadamente un 10% de los pacientes con tumores sólidos y un 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas desarrollan neutropenia febril durante el tratamiento de su enfermedad (3), en este estudio se evidenció el 61% (n25) de los pacientes tenían diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda lo que se encuentra muy en relación con las diferentes publicaciones de la literatura.

Estudios realizados por Santolaya y cols de los pacientes con neutropenia en Suramérica se encuentra como grupo más frecuente los escolares (7) (40), muy similar a lo que se encontró en este estudio, mostrando un promedio de edad de 8 años.

Dentro del enfoque clínico del paciente con neutropenia febril se debe realizar una historia clínica completa interrogando múltiples síntomas y exposiciones para tratar de identificar una fuente potencial de infección. Se debe hacer una revisión cuidadosa de los medicamentos recibidos haciendo énfasis en los agentes quimioterapéuticos recientes (se ha visto que el tratamiento con dosis altas de Citarabina se asocia con una mayor susceptibilidad a la infección y mortalidad por *Streptococcus viridans* y además a infección por hongos debido a neutropenia prolongada) y la adherencia al tratamiento (2). En este trabajo se encontró que los medicamentos quimioterapéuticos más frecuentes utilizados fueron la Vincristina en 33 (80,5%) y Citarabina en 32 (78%) de los pacientes. De los 52 pacientes con recuento de neutrófilos menores de 100 se evidenció el uso de Citarabina en un 40,4% y Vincristina 34,6% de

estos pacientes, con lo que se apoya a la evidencia de la literatura, que pudiera existir mayor riesgo de adquirir una infección severa en la neutropenia febril aquellos pacientes que tuvieron un ciclo de quimioterapia con este medicamento.

Generalmente los estudios iniciales que se indican en los episodios de neutropenia febril son cuadro hemático y cultivos (hemocultivos, del sitio del catéter y sitios donde se sospecha infección), con antibiograma para evaluar el perfil de resistencia. La proteína C reactiva como reactante de fase aguda, se ha estudiado como predictor temprano de infección (6) (29). Se ha encontrado asociación entre infección invasiva bacteriana y PCR > 90, hipotensión, recaída de leucemia recuento de plaquetas menores de 50.000 y quimioterapia 7 días antes del inicio de la neutropenia febril (10). En el trabajo se les tomó PCR al 67% de los eventos con un promedio en el resultado de 97.4 (min: 10; máx: 346), una hemoglobina de ingreso promedio de 9,8 y de plaquetas de 71.400, adicionalmente se evidenció que aquellos pacientes con PCR mayor de 100 presentaron mas ingreso a UCIP como complicación del evento, lo que apoya lo descrito por Viscoli et al en su estudio (11)

En la población de estudio no se encontraron diferencias significativas en cuanto a sexo, edad, tipo de tumor, recuento absoluto de neutrófilos, ni tiempo transcurrido entre la más reciente quimioterapia y el inicio del evento infeccioso, esto en contra de la literatura dado que estudios como el de Santolaya et al muestran que muchos de estos factores se consideran que empeoran el pronóstico de los pacientes aumentando el riesgo de mortalidad y de estancias prolongadas (7).

Los niños con neutropenia febril deben recibir tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y bactericida en forma oportuna (menos de 1 hora del inicio de la fiebre) (2), dado que las infecciones en este tipo de pacientes progresan rápidamente y pueden ocasionar la muerte. Varios estudios comparativos han ensayado diferentes estrategias de tratamiento con eficacia semejante: monoterapia, terapia combinada con aminoglucósidos, y cualquiera de las anteriores con o sin terapia anti cocos gram positivos (β lactámicos o glucopéptidos). En general se recomienda el uso de un antibiótico betalactámico tipo cefepime o piperacilina tazobactam de forma empírica en los pacientes que se encuentren estables (33). El uso de un antibiótico antipseudomonico mas gentamicina se recomienda en los pacientes con compromiso sistémico y/o choque séptico (6). En este trabajo se evidenció que el

97% (n 73) de los eventos infecciosos se manejaron con cefepime, solo en un 30% de los pacientes se requirió cambio del esquema antimicrobiano, de los cuales el 8% (n 6) tenían manejo de choque, en un 20% (n 14) de los eventos se requirió manejo con antifungico y un 1,3% (n 1) manejo antiviral (Aciclovir).

La vancomicina no se recomienda como inicial terapia empírica a menos que haya compromiso sistémico o exista una indicación aprobada para su uso (3). En este trabajo se evidenció su uso en un 36% (n 27) de los pacientes, de los cuales el 1% (n 3) presentaron choque, adicionalmente un 55% (n 15) presentaban catéter implantable pero ninguno con infección asociada a catéter, por tanto consideramos como riesgo institucional este comportamiento dado que pudiera disparar resistencias inducidas a la vancomicina de los gérmenes gram positivos, aumentando la morbi-mortalidad asociada.

Se sabe que aproximadamente un 20 – 30% de infecciones se logran diagnosticar clínicamente, y los sitios más comúnmente afectados son el tracto gastrointestinal, el pulmón y la piel (2) (3). Este estudio apoya dicha afirmación evidenciando que el 42% (n31) de los casos se encontró foco y de estos el 32,2% (n10) el foco fue colitis neutropénica, adicionalmente se evidenció algún grado de mucositis en un 38% (n 28) de los casos de neutropenia. En este estudio se hizo diagnóstico de neumonía en 9% (7) de pacientes y el porcentaje de panel viral positivo fue de 20% (n3). Se sabe que en un 10-25 % se encuentran bacteriemias y generalmente se relacionan con neutropenias profundas (< 100 neutrófilos absolutos/mm³) (3), para este estudio el 70% presentaron neutropenia severa con neutrófilos por debajo de 100 que posterior al inicio del antibiótico a las 72 horas hubo una recuperación del 27% de los pacientes. Llama la atención en este estudio que a diferencia de lo encontrado en la literatura (el aislamiento microbiológico en hemocultivos del 30%) (3) el porcentaje de hemocultivos positivos fue de 6,3% lo cual obliga a pensar que es necesario intensificar la búsqueda, mejorar el procesamiento de las muestras e implementar técnicas para el mejoramiento de la identificación de los gérmenes. De esta manera lograr evaluar el patrón de sensibilidad, esto con el fin de conocer la etiología de los episodios de neutropenia febril en pacientes con cáncer tiene importancia para implementar tratamientos antimicrobianos ajustados a la epidemiología de cada establecimiento, lo que tiene impacto en la morbilidad y mortalidad (17).

En relación con los microorganismos aislados, en las últimas dos décadas se ha observado un cambio en la epidemiología de las infecciones en pacientes con neutropenia febril. Se cree que estas modificaciones han obedecido a diversos factores: nuevos tratamientos quimioterapéuticos, mayor intensidad y duración de la neutropenia, presión de selección creada por el uso de profilaxis antimicrobiana, mayor uso de catéteres venosos centrales, mayor número de procedimientos invasivos y mayor tiempo de internación de los pacientes, entre otros. La mayor parte de los trabajos refieren que actualmente predominan en un 60 a 70% aislamientos de cocos gram positivos con un alto índice de resistencia a antibacterianos (SAMR, *S. grupo viridans* resistente a penicilina, etc) (16).

En nuestro estudio se encontraron en total 25 tipos de gérmenes, la bacteria más común fue el *E. coli* presente en 8 aislamientos, sin embargo es de aclarar que se aisló en coprocultivo haciendo referencia únicamente a colonización de los pacientes, las bacteriemias solo se evidenciaron en un 6% con gérmenes gram positivos. Se hace necesario con el fin de evitar un aumento de las resistencia antimicrobiana realizar una vigilancia epidemiológica activa de los microorganismos involucrados en las bacteriemias de los niños con cáncer y episodios de neutropenia febril, para poder ofrecer el mejor tratamiento antimicrobiano empírico inicial a estos pacientes, en términos de eficacia, proporcionalidad a la estratificación de riesgo y a la epidemiología local.

El carácter descriptivo y el número pequeño de aislamientos microbiológicos hacen limitada la información de este trabajo; sin embargo, es un punto de partida para mejores y mayores estudios prospectivos de cohorte que permita crear asociaciones o factores de riesgo, así como para futuros estudios tipo ensayos clínicos con el fin de evaluar intervenciones que tengan impacto en el manejo y pronóstico de la neutropenia febril.

Entre otras limitaciones de recolección y análisis de los paciente, cabe anotar que dentro del sistema de información y clasificación mundial de las enfermedades CIE 10 no existe un código específico para la “Neutropenia Febril”, lo que hace aumentar los sesgos de selección de pacientes, para nuestro estudio esto se intento disminuir con el hecho de hacer un seguimiento diario de cada paciente del servicio y revisión semanal de las historias clínicas en búsqueda de evento de interés. Ahora bien a pesar de ser un estudio descriptivo permitió conocer el comportamiento de la neutropenia febril en nuestra

institución conociendo los organismos principalmente aislados, el perfil de resistencia y la respuesta al manejo antibiótico desde el punto de vista de mortalidad, teniendo en cuenta que no hubo mortalidad asociada.

Conclusiones

- Este estudio permitió describir de forma concreta las características demográficas de los eventos de neutropenia, apoyando lo referido en la literatura acerca de la mayor frecuencia de la neutropenia febril en tumores hematológicos y su mayor relación con el uso de la Citarabina.
- Los hallazgos de este estudio están en concordancia con los hallazgos descritos en la literatura en relación la presencia de neutropenia febril y el foco más frecuente (Colitis neutropénica).
- Se logró determinar el perfil de resistencia de los diferentes agentes etiológicos bacterianos, sin embargo está claro para los investigadores la baja positividad de los aislamientos y la limitación que esto tiene con respecto a otras publicaciones nacionales e internacionales.
- Se confirmó que el manejo empírico de los eventos se encuentra acorde con la literatura y las recomendaciones internacionales, sin embargo que la inquietud acerca del uso de vancomicina en ocasiones sin justificación clara en algunos pacientes.
- Es importante recalcar que en la clínica Colsubsidio se realiza un manejo de los pacientes de forma oportuna y completa ya que a todos los pacientes con este diagnóstico se le inicio tratamiento de amplio espectro y se le tomaron todos los cultivos, sin embargo el aislamiento microbiológico escaso es una gran limitación en este estudio, pero es un hallazgo importante para la institución con el fin de plantear posibles análisis tecnológicos y seguimientos más cercanos y estrictos de la toma y procesamiento de los cultivos.

Recomendaciones

- Todos los pacientes que ingresan a la institución con diagnóstico de Neutropenia febril deben ser valorados de forma inmediata por el especialista de turno e iniciar de forma oportuna el medicamento empírico apropiado para cada caso, con el fin de minimizar la morbi-mortalidad asociada a esta patología.
- Incluir dentro de la historia clínica con mayor claridad el tipo de medicamento recibido en el último ciclo, el momento de inicio de fiebre y el momento de administración de la primera dosis de antibiótico.
- Describir claramente el método de recolección del urocultivo y el tiempo entre cada uno de los hemocultivos tomados al paciente.
- Hacer seguimiento periódico del hemograma y PCR con el fin de hacer una evaluación más objetiva de la evolución del evento infeccioso y la evolución del paciente.
- Evaluar la técnica de recolección de los hemocultivos en cuanto a volumen de la muestra y calidad de los insumos, considerando esto como uno de los posibles puntos críticos en el proceso de baja recuperación de microorganismos aislados.
- Continuar realizando estudios dentro de la línea de investigación del paciente oncológico de la Clínica Infantil de Colsubsidio, que permitan aportar mayor conocimiento para mejorar el pronóstico y calidad de vida de la población pediátrica.

Bibliografía

1. Sevilla J, Madero L. Tratamiento del cáncer en pediatría : estado actual y expectativas futuras. *Pediatr Integr [Internet]*. 2004;6:501–10. Available from: [http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/_USER_/Cancer_tratamiento_expectativas\(1\).pdf](http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/_USER_/Cancer_tratamiento_expectativas(1).pdf)
2. Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am [Internet]*. 2009 Aug [cited 2013 Feb 15];27(3):525–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19646652>
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz K a., Boeckh MJ, Ito JI, Mullen C a., et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4).
4. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7958–66.
5. Reilly a. Infections in children with cancer—old approaches and new. *Eur J Cancer [Internet]*. 2003 Mar [cited 2013 Feb 15];39(5):652–3. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804902007992>
6. Paganini H. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infect [Internet]*. 2011;28(Supl 1):10–38. Available from: http://revista.sochinf.cl/PDF_1_2011/suple_infe_1_2011.pdf
7. Santolaya ME, Alvarez a M, Avilés CL, Becker a, Cofré J, Enríquez N, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with

- cancer, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2002 Sep 15;35(6):678–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12203164>
8. Solís Y, Álvarez AM, Fuentes D, Barra D De, Avilés CL, Becker A, et al. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004- 2009. *Rev Chil Infect*. 2012;29(2):156–62.
 9. Rondinelli PIP, Ribeiro K de CB, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Off J Am Soc Pediatr Hematol*. 2006;28(10):665–70.
 10. Santolaya ME, Alvarez a M, Becker a, Cofré J, Enríquez N, O’Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol* [Internet]. 2001 Jul 15;19(14):3415–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454890>
 11. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia : Epidemiology , Microbiology , and Risk Stratification. *Clin Infect Dis*. 2005;40(Suppl 4).
 12. Te Poele EM, Tissing WJE, Kamps W a, de Bont ESJM. Risk assessment in fever and neutropenia in children with cancer: What did we learn? *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2013 Feb 15];72(1):45–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19195908>
 13. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*. 1996;14(3):919–24.
 14. Klaassen BRJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. “Low- Risk” Prediction Rule for Pediatric Oncology Patients Presenting With Fever and Neutropenia. *J Clin Oncol*. 2000;18(5):1012–9.
 15. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Cumsille M a, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* [Internet].

- 2004 Sep 15 [cited 2013 Mar 3];22(18):3784–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365075>
16. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 Jul 15;39 Suppl 1(Suppl 1):S25–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15250017>
 17. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2002 Aug;15(4):377–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12130933>
 18. Rueda E, Trujillo ML, Díaz LA. La neutropenia severa febril en niños con cáncer. Estudio descriptivo en el Hospital Universitario de Santander. *Salud UIS*. 2010;
 19. Cortés J, Cuervo S, Arroyo P, Quevedo R. Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2003;7(9):5–11. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcc/v7n4/v7n4a02.pdf>
 20. Lina R. Episodios de neutropenia febril en niños con neoplasias malignas. *Infectio*. 2003;
 21. Lopez P, Lopez E. Neutropenia febril en Pediatría. *Asoc Colomb Infectol*. 2008;12(1):64–71.
 22. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2007;45(10):1296–304.
 23. Bardossy A, Petiti H, Safar N, Zlocowsk J, Zárate A. Neutropenia febril : agentes etiológicos y respuesta a antibiótico terapia empírica en el Hospital Privado S . A- Centro Médico de Córdoba durante 2006-2007. *Exp Médica*. 2011;29(1):5–15.
 24. Santalaya, M. E. de P., Rabagliati, R. B., Bidart TH et al. Consenso Manejo racional del paciente con cancer , neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect*. 2005;22(Supl 2):79–113.

25. Arnello L M, Quintana B JA, Barraza C P. Neutropenia febril en niños con cáncer en un centro asistencial en Santiago, Chile. *Revista chilena de infectología*. 2007. p. 27–32.
26. Ariffin H, Navaratnam P, Mohamed M, Arasu A, Abdullah WA, Lee CL, et al. Ceftazidime-Resistant Infection in Children *Klebsiella pneumoniae* with Febrile-Neutropenia Bloodstream. *Int J Infect Dis*. 1999;4:21–5.
27. Galetto A, Gervaix A, Zamora A, Vadas L. Procalcitonin , IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as indicators of serious bacterial infections in children with fever without localizing signs. *Eur J Pediatr*. 2001;160:95–100.
28. Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart L a, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Med* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2012 Jan [cited 2013 Feb 15];10(1):6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3331823&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
29. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, King A, Mosso C, et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2008 Jun [cited 2013 Jul 22];27(6):538–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458649>
30. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000 Aug;18(16):3038–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944139>
31. Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, Hetherington S V, Hudson MM, Hughes WT, et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile

- neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001 Jan;32(1):36–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11112678>
32. Rojo L. C, Rodríguez Z. N, Tordecilla C. J. Neutropenia febril de bajo riesgo en pacientes oncológicos. *Rev Chil Pediatr*. 2008;79(2):157–62.
33. Corapcioglu F, Sarper N, Zengin E. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus cefepime as empirical therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients: a randomized comparison. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2006 [cited 2013 Feb 15];23(3):177–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16517534>
34. Vural S, Erdem E, Gulec SG, Yildirmak Y, Kebudi R. Imipenem-cilastatin versus piperacillin-tazobactam as monotherapy in febrile neutropenia. *Pediatr Int* [Internet]. 2010 Apr [cited 2013 Feb 15];52(2):262–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19744230>
35. Ariffin H, Ai CL, Lee CL, Abdullah WA. Cefepime monotherapy for treatment of febrile neutropenia in children. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2006 Dec [cited 2013 Feb 15];42(12):781–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17096713>
36. Pereira CAP, Petrilli AS, Carlesse FA, Luisi FAV, da Silva KVTB, de Martino Lee ML. Cefepime monotherapy is as effective as ceftriaxone plus amikacin in pediatric patients with cancer and high-risk febrile neutropenia in a randomized comparison. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2009 Apr;42(2):141–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597646>
37. Manji A, Lehrnbecher T, Dupuis LL, Beyene J, Sung L. A systematic review and meta-analysis of anti-pseudomonal penicillins and carbapenems in pediatric febrile neutropenia. *Support Care Cancer* [Internet]. 2012 Oct [cited 2013 Feb 15];20(10):2295–304. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138849>
38. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients With Cancer. *Clin Infect Dis*

[Internet]. 2002 Mar 15;34(6):730–51. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11850858>

39. Irfan S, Idrees F, Mehraj V, Habib F, Adil S, Hasan R. Emergence of Carbapenem resistant Gram negative and vancomycin resistant Gram positive organisms in bacteremic isolates of febrile neutropenic patients: a descriptive study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2008 Jan [cited 2013 Feb 15];8:80. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2442601&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
40. Muñoz B. E, Ossa A. JC, Villarroel C. M, María ME. Tratamiento antimicrobiano en niños con neutropenia febril de alto riesgo. *Rev Chil Pediatr*. 2008;79(4):381–7.