

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ

***Alta Temprana en Pacientes Neutropénicos Febriles de
Alto Riesgo con Neoplasia Malignas
Hospital Infantil de México Federico Gómez***

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO EN PEDIATRIA MEDICA
PRESENTA**



YRPena
SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

DRA. IVONNE JASMÍN ALVAREZ PEÑA

2004

TUTOR DE TESIS

DRA AURORA MEDINA SANSON

Aurora Medina Sanson

México D.F., Septiembre 2004

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	2
ANTECEDENTES.....	4
MARCO TEÓRICO.....	6
Efectos del cáncer y su tratamiento sobre el sistema inmune.....	8
Alteraciones en la inmunidad celular y humoral.....	8
Efectos locales del crecimiento del tumor.....	9
Efectos del tratamiento.....	9
Neutropenia y fiebre.....	11
Factores de riesgo.....	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
JUSTIFICACIÓN.....	18
OBJETIVOS.....	20
HIPÓTESIS.....	20
METODOLOGÍA.....	21
Análisis estadístico.....	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

AGRADECIMIENTOS

...A mis padres María Dolores y Jesús Fred por darme la vida, por su educación, sus valores, por cada momento de afecto, sacrificio, por cada segundo dedicado a mí.
AGRADEZCO A DIOS INFINITAMENTE LA FORTUNA DE TENERLOS CONMIGO.

... A mi hermana Violeta Marisol por su comprensión e invaluable ayuda, por darme fortaleza y levantarme en situaciones difíciles.

... Al amor de mi vida Erick y futuro esposo, por brindarme cariño, apoyo y palabras de aliento que fueron un gran estímulo desde el inicio de este largo camino.

...A la Dra. Aurora Medina un gran ser humano, el mejor ejemplo de sensatez, dedicación y pasión por la medicina que cualquier residente podría tener.

...A la Dra. Claudia Vacio por su honestidad y sencillez, quien ha demostrado ser una verdadera amiga, la mejor compañía desde mi llegada a este hospital

INTRODUCCIÓN

La supervivencia del cáncer pediátrico ha mejorado de manera drástica en las últimas cuatro décadas, y actualmente el cáncer en esta edad alcanza tasas de curación que se aproximan al 75%. Se estima que una de cada 900 personas entre 16 y 44 años de edad es un sobreviviente de cáncer en la niñez (1, 2)

Lo anterior ha sido posible gracias a varios aspectos que incluyen mejores recursos diagnósticos para la clasificación de los pacientes, lo que permite una definición de riesgo más adecuada y asignación de tratamiento apropiada; al empleo de terapia combinada cirugía, radioterapia y quimioterapia, y a una mejor terapia de apoyo como parte del manejo multidisciplinario .

El cáncer en la niñez representa el 2% de todos los casos de cáncer registrados en los Estados Unidos y es la principal causa de muerte por enfermedad crónica en este grupo poblacional.

La incidencia de cáncer en niños varía con la edad, sexo y raza y se estima una incidencia anual para todos los tipos de tumores pediátricos de 133.3 por cada millón de niños menores de 15 años. (3)

En la República Mexicana, las neoplasias malignas en la niñez representan la cuarta causa de mortalidad entre los 5 y los 14 años de edad, superada solo por los padecimientos infectocontagiosos y congénitos.

En la Ciudad de México, las neoplasias malignas en niños menores de 15 años constituyen el 5% de todos los tipos de cáncer en la población abierta (4)

Las leucemias agudas constituyen la primera causa de cáncer en pediatría y de todas las neoplasias malignas en niños conforman el 30%. Aproximadamente el 80 a 85% corresponden a leucemia aguda linfoblástica y 15 al 20% a leucemias aguda no linfoblásticas. En los Estados Unidos cada año se diagnostican aproximadamente 2,500 a 3000 niños con leucemia linfoblástica aguda con una incidencia de 3 a 4 casos por 100,000 en menores de 18 años (5). La figura 1 muestra la distribución de cáncer en menores de 15 años de edad.

ANTECEDENTES

Existen pocos reportes en relación al egreso temprano en pacientes con neutropenia y fiebre. En nuestra revisión de la literatura, encontramos que estos reportes se refieren a pacientes de bajo riesgo, pero no encontramos ninguno en el que se evalúe el egreso temprano en pacientes neutropenicos febriles que presentar factores de riesgo asociados a complicaciones que ponen en peligro la vida.

Aquino, et al. (6) evaluaron el egreso temprano en pacientes de bajo riesgo, aún con cifras de neutrófilos totales menores de 500cel/mm³. El estudio se realizó en el Centro Médico de Dallas en el período comprendido de junio de 1992 a mayo de 1995. Se analizaron retrospectivamente 330 casos de pacientes con fiebre y neutropenia que fueron egresados antes de que los neutrófilos totales fueran >500/mm³. El bajo riesgo incluyó a pacientes con buena apariencia clínica, ausencia de fiebre por 24hrs, hemocultivos negativos, control local de la infección con antibioticoterapia y evidencia de recuperación de médula ósea (aumento sustancial en la cuenta de plaquetas o neutrófilos totales). Se realizaron biometría hemática completa con diferencial de leucocitos, cuenta de neutrófilos totales y hemocultivos de catéteres centrales y periféricos. La mayoría de los pacientes recibió ceftazidima como terapia inicial, posteriormente se agregaron otros antibióticos según susceptibilidad y situación clínica. Al egreso no se continuaron antibióticos como rutina, únicamente en aquellos pacientes que debían continuar

esquema por bacteremia documentada u otro foco infeccioso. Los pacientes con recurrencia de la fiebre después del egreso fueron analizados cuidadosamente y reingresados si permanecieron neutropénicos o tenían mala apariencia clínica. En este estudio, sólo 6% de los pacientes ameritaron nuevamente admisión hospitalaria por fiebre recurrente durante los primeros 7 días. La estrategia de egreso temprano en estos pacientes es segura y resulta en un ahorro sustancial.

En un estudio prospectivo, Bash (7) estimó la seguridad y el costo-efectividad del egreso temprano en pacientes neutropénicos febriles, manejados con antibiótico por vía oral de manera ambulatoria y calculó un ahorro aproximado de \$5,000 dólares por paciente y 423,000,000 por año en los Estados Unidos. El estudio se realizó en el Centro Médico de Pediatría de Dallas, en el período comprendido de noviembre de 1989 a julio de 1990. Se analizaron 74 niños con neutropenia y fiebre quienes fueron ingresados al hospital y recibieron antibióticos de amplio espectro. Los antibióticos intravenosos fueron suspendidos y los pacientes egresados aún cuando la cuenta de neutrófilos era menor de 500/mm³ si se encontraban afebriles, con buena apariencia clínica, cultivos negativos, adecuado control local de la infección y evidencia hematológica de recuperación de la médula ósea. La causa identificada más común de fiebre fue la otitis media. El ahorro se determinó por los gastos de los pacientes durante las 24hrs previas a su egreso (que fue representativo del costo/día de la hospitalización) multiplicado por los días que el paciente permaneció neutropénico (hasta alcanzar cifras >500/mm³).

MARCO TEORICO

Infección y Cáncer

El incremento de las cifras de cáncer en nuestro país durante la última década ha dado lugar a un mayor número de ingresos por padecimientos malignos y sus complicaciones en los hospitales que atienden a este tipo de pacientes.

En países en vías de desarrollo, las infecciones en pacientes neutropénicos con cáncer continúan siendo la principal causa de morbimortalidad (8), por lo que la neutropenia y fiebre en pacientes con cáncer es considerada como una urgencia médica que requiere una evaluación hospitalaria temprana con administración de tratamiento antibiótico de amplio espectro (9).

En nuestra ciudad las enfermedades oncológicas representan aproximadamente una quinta parte de los ingresos en hospitales de 3er nivel de atención pediátrica, así la causa de ingreso más frecuente en estos pacientes es la fiebre, como manifestación propia de la enfermedad o como parte de la complicación aguda asociada a inmunocompromiso (8).

La mayoría de los pacientes con neutropenia severa por más de una semana desarrollan fiebre debida a infección. En presencia de neutropenia las infecciones

con frecuencia se presentan sin signos focales y puede haber neumonía sin datos de condensación pulmonar, neuroinfección sin pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo e infección de vías urinarias sin piuria, de modo que la fiebre en esta población debe ser considerada como una manifestación de infección hasta demostrar lo contrario.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de infección en estos pacientes es la neutropenia causada por el tratamiento citotóxico o bien debida a la infiltración medular que acompaña a los pacientes con leucemia (10, 11).

En países anglosajones se ha encontrado que los gérmenes gram positivos se encuentran en 60 al 70% de las infecciones microbiológicamente documentadas en este tipo de pacientes (12) sin embargo, en países como el nuestro las infecciones siguen siendo causadas en su mayoría por los gérmenes gram negativos (8). Se estima que aproximadamente 50% de las infecciones están causadas por flora endógena, el resto es de adquisición hospitalaria y las hospitalizaciones prolongadas modifican la flora del paciente, creando así un círculo vicioso. (13)

EFFECTOS DEL CANCER Y SU TRATAMIENTO SOBRE EL SISTEMA INMUNE

Las neoplasias malignas se componen de células que proliferan de manera descontrolada, esta proliferación excesiva puede interferir con la función de diversos órganos y sistemas, ya sea por infiltración, compresión o por el efecto de sustancias liberadas por las células neoplásicas.

Además de las alteraciones que la neoplasia misma ocasiona, el tratamiento antineoplásico genera múltiples efectos adversos. Las alteraciones inmunológicas que se presentan después de la administración de quimioterapia son diversas y son responsables de la adquisición de infecciones ya sea oportunistas, comunitarias o nosocomiales (14).

ALTERACIONES EN LA INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL

Todo paciente con neoplasia diseminada tiene defectos inespecíficos en inmunidad humoral y celular. Las deficiencias en inmunidad celular han sido descritas ampliamente en pacientes con Enfermedad de Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda e histiocitosis de células de Langerhans. En estos pacientes existe un riesgo aumentado de infección por bacterias intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocitogenes*, *Salmonella* y *Brucella.*, al igual que infecciones por virus como herpes simple, varicela-zoster y citomegalovirus y hongos como *Cryptococcus*, *Cándida* y *Aspergillus* (14)

Las alteraciones en la inmunidad humoral se presentan con mayor frecuencia en pacientes con leucemia aguda linfoblástica y no linfoblástica, así como Enfermedad de Hodgkin. Los microorganismos más frecuentemente involucrados son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *Klebsiella pneumoniae* (15).

EFFECTOS LOCALES DEL CRECIMIENTO DEL TUMOR

Los tumores que infiltran la médula ósea incrementan el riesgo de infección como resultado de una producción insuficiente de elementos medulares que forman parte del sistema inmune (16).

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO

Uno de los factores más importantes en el desarrollo de infección es efecto propio de la quimioterapia, que limita la formación de células en médula ósea. Algunos fármacos afectan la migración y la quimiotaxis, como es el caso de las dosis altas y prolongadas de esteroides que pueden inhibir la actividad de los neutrófilos.

La disminución cuantitativa y cualitativa de las células fagocíticas, principalmente neutrófilos y monocitos es el defecto inmunológico característico del paciente oncológico.

Se sabe que la reducción en la cantidad de células fagocíticas influye sobre otras células como las CD4+, monolitos y células NK, sin embargo la quimioterapia disminuye con mayor intensidad la cifra de células T CD4+ que la cifra de T CD8+ Cuando se administra ciclofosfamida las alteraciones se observan en dos fenotipos de células CD4+: el fenotipo "no inducido" o inmaduro y el fenotipo de memoria.

El tipo de población de linfocitos que más se afecta con la quimioterapia es el no inducido.

Los peores defectos en la inmunidad celular se observan en aquellas neoplasias que emplean la combinación de esteroides con otros agentes quimioterápicos a altas dosis. La edad también influye en la recuperación de la función celular, de modo que los niños menores de 10 años recuperan más rápido que los de 10 y 15 años, de igual manera estos lo hacen más rápido que los mayores de 15 años (17).

La radioterapia origina defectos en la inmunidad celular por su afeción directa de los linfocitos. La cirugía puede influir de dos maneras: en caso de esplenectomía genera mayor predisposición a infecciones por gérmenes encapsulados, y debido a la ruptura de las barreras naturales cualquier cirugía contribuye a un mayor riesgo de infección.

Existen otros factores también relacionados con el tratamiento, como son la mucositis, colitis neutropénica, catéter intravenoso o sonda vesical que ocasionan

pérdida de las barreras mecánicas de defensa, o la modificación en la flora bacteriana que coloniza piel, vías respiratorias y tubo digestivo, por la necesidad de hospitalizaciones frecuentes, así como la generación de cepas multirresistentes debidas al uso indiscriminado de antimicrobianos de amplio espectro (18).

NEUTROPENIA Y FIEBRE

En general se considera neutropenia a una cifra de neutrófilos menor de 500/mm³, o bien una cifra inferior a 1000/mm³ cuando se predice una disminución a menos de 500/mm³ (12) y cuando la cuenta total de neutrófilos es de menos de 100/mm³ el riesgo de bacteremia es muy alto, de manera que el riesgo de complicaciones es inversamente proporcional a la cifra de neutrófilos.

Hablamos de fiebre cuando existe un incremento en la temperatura corporal mayor de 38.0°C con duración de una hora o 3 en determinaciones distintas o bien 38.3°C en cualquier momento, sin evidencia de foco infeccioso (19).

El riesgo de infección bacteriana se acerca al 100% cuando la cifra de neutrófilos menor a 500 se prolonga por tres semanas o más. El riesgo también será cercano al 100% si una neutropenia menor a 100 se mantiene por una semana (20).

FACTORES DE RIESGO

En la actualidad se conocen factores de riesgo que pueden ayudar a identificar a aquel paciente con mayor probabilidad de desarrollar complicaciones infecciosas graves. Estos factores se deben analizar cuidadosamente en cada caso para la toma de una decisión racional acerca del tratamiento antimicrobiano, de la necesidad de hospitalización y de la duración del tratamiento. Los criterios de riesgo más aceptados son los criterios de Buchanan, que tienen valor pronóstico. (21). El cuadro 1 detalla los criterios de Bajo Riesgo para pacientes neutropénicos febriles según Buchanan, estos criterios han sido modificados posteriormente por diversos autores (12, 22).

La probabilidad de recuperación de la médula ósea depende de varios factores, en primer lugar de la condición de la neoplasia, pues si hay infiltración por el tumor a la médula ósea o actividad de la leucemia esta probabilidad será menor; otro factor de gran importancia es el tiempo transcurrido desde la última aplicación de quimioterapia, así como el tipo de medicamento administrado. El nadir de la depresión de médula ósea se encuentra por lo general entre 7 a 10 días, sin embargo este periodo puede prolongarse hasta 21 días, especialmente si las dosis de quimioterapia son altas o si se emplea más de un fármaco con efecto mielosupresor, como ocurre en los esquemas de inducción (23, 24).

Se considera que cuando hay tendencia al incremento de los monocitos, o más de 75,000 plaquetas, así como en la cuenta total de fagocitos existe la posibilidad de recuperación de la médula ósea a corto plazo.

Los antecedentes epidemiológicos, el patrón de neutropenia, la duración de fiebre el tiempo de evolución y la coexistencia de un proceso infeccioso han sido considerados también como factores de riesgo (22)

La magnitud de la fiebre se ha sugerido como factor de riesgo, sin embargo existen pocos estudios que han documentado su valor predictivo.

La mucositis y la colitis neutropénica se asocian con una mayor probabilidad de complicaciones, la neumonía y la gastroenteritis también pueden agravar la evolución, así la presencia de dos o más focos infecciosos pueden empeorar aún más el pronóstico.

La duración de la neutropenia favorece la colonización e infección por microorganismos oportunistas como *Pneumocystis carinii* y hongos como *Candida* y *Aspergillus*.

Es muy frecuente que los niños con cáncer desarrollen fiebre durante un periodo de neutropenia que resulta de la enfermedad primaria o del efecto citotóxico de la quimioterapia.

La fiebre puede ser un signo clínico de bacteremia, la cual puede progresar a sepsis y potencialmente a la muerte (25).

El inicio de tratamiento antibiótico en niños neutropénicos febriles, la duración del mismo así como el egreso hospitalario han sido ampliamente estudiados. Diferentes investigadores concluyen que la mayoría de los pacientes deben permanecer hospitalizados y recibir tratamiento antibiótico hasta la recuperación total de neutropenia, sin embargo, la estancia hospitalaria prolongada resulta en un incremento en el riesgo de exposición a infecciones nosocomiales o toxicidad de medicamentos, además de los efectos psicológicos tanto del paciente como del núcleo familiar y finalmente el enorme costo de la estancia hospitalaria prolongada en el episodio de neutropenia y fiebre.

Acortar la estancia hospitalaria en los episodios de neutropenia y fiebre es deseable, sobre todo si se realiza bajo condiciones seguras, para lo cual es necesario considerar los factores de riesgo para pacientes neutropénicos con fiebre que se correlacionan con la probabilidad de desarrollar complicaciones graves.

Diversos reportes han considerado los factores de bajo y alto riesgo en base a la cuenta de neutrófilos totales, duración de la neutropenia, estado general, y fase de quimioterapia en la decisión de egreso temprano (6, 7). Estos autores describen como factores de alto riesgo el reciente diagnóstico o recaída, mal estado general, neutrófilos totales menores de 200/mm³ neutropenia mayor de 7

días y como pacientes de bajo riesgo a aquellos que se encuentran en remisión de la enfermedad, buen estado general, neutropenia menor de 7 días y evidencia de recuperación de la médula ósea.

Lo anterior se ha adoptado como una práctica común para suspender el tratamiento antibiótico de amplio espectro y egresar a los pacientes de bajo riesgo antes de recuperación de neutrófilos con manejo antibiótico ambulatorio.

Cuadro 1. Criterios de bajo riesgo según George Buchanan para pacientes con neutropenia y fiebre al inicio de la hospitalización.

- ⇒ **Evidencia de recuperación medular**
- ⇒ **Proceso oncológico en remisión.**
- ⇒ **10 o más días desde la última quimioterapia**
- ⇒ **Sin apariencia tóxica.**
- ⇒ **Sin disfunción grave: Disfunción orgánica o afectación cardiopulmonar.**
- ⇒ **Sin enfermedad concomitante: mucositis, gastroenteritis, infección anal, celulitis extensa o neumonía.**
- ⇒ **Mayor de 12 años de edad.**

Tomado de Buchanan RG. Approach to the treatment on the febrile patient with low risk neutropenia. Hematol.Oncol Clin, No.1993; 7(5):919.

ALTO RIESGO

- ❑ **RECIENTE DIAGNOSTICO**
- ❑ **NEUTROFILOS TOTALES MENOS DE 500/MM3**
- ❑ **NEUTROPENIA PROLONGADA**
- ❑ **SIN EVIDENCIA DE RECUPERACIÓN MEDULA OSEA**
- ❑ **MENOR DE 1 AÑO**
- ❑ **PROCESO ONCOLOGICO EN ACTIVIDAD**
- ❑ **ENFERMEDAD ****

BAJO RIESGO

- ❑ **REMISION DE LA ENFERMEDAD**
- ❑ **NEUTROFILOS TOTALES MAYOR A 500/MM3**
- ❑ **NEUTROPENIA MENOR DE 10 DIAS**
- ❑ **EVIDENCIA DE RECUPERACIÓN DE MEDULA OSEA.**
- ❑ **PROCESO ONCOLOGICO EN REMISION**
- ❑ **SIN ENFERMEDAD CONCOMITANTE****

**Enfermedad concomitante: mucositis, gastroenteritis, infección anal, celulitis, neumonía.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la evolución de los pacientes que se presentan en el servicio de urgencias con episodios de neutropenia y fiebre asociados a criterios de alto riesgo y son egresados en las primeras 48hrs?

JUSTIFICACIÓN

Con la finalidad de detectar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves se han identificado factores de riesgo que se utilizan en la toma de decisiones para determinar si un paciente debe ser hospitalizado para administración de antibióticos intravenoso o si se puede manejar de manera ambulatoria.

Esta evaluación es de gran importancia ya que el manejo inadecuado de pacientes neutropénicos febriles puede progresar rápidamente a choque séptico y muerte, lo cual influye en la sobrevida. Sin embargo también es posible que los pacientes muestren una adecuada evolución sin repercusión en la incidencia de complicaciones graves.

El Hospital Infantil de México recibe anualmente de 350 a 400 pacientes nuevos con cáncer, si tomamos en cuenta que la quimioterapia es la piedra angular en el tratamiento de la mayoría de las neoplasias malignas que ocurren en edad

pediátrica, es de esperarse que las complicaciones infecciosas asociadas al efecto mielosupresor que tienen la mayoría de los esquemas antineoplásicos, sean uno de los principales motivos de ingreso en los centros de concentración pediátrica como es nuestro hospital.

En el servicio de urgencias de nuestro hospital ingresa un promedio mensual de 30-35 pacientes con neutropenia y fiebre, la mayoría de los cuales reúnen criterios de alto riesgo.

Dada la demanda asistencial en nuestro hospital muchas veces es necesario el egreso temprano de los pacientes que muestran buena evolución, a pesar de quedar incluidos dentro de los criterios que universalmente se han descrito como de alto riesgo.

Es necesario conocer si esta conducta no ha repercutido en el incremento en la frecuencia de complicaciones graves y finalmente en la sobrevida, de modo que puedan considerarse nuevos criterios de egreso hospitalario, sin necesidad de prolongadas estancias hospitalarias que incrementan el riesgo de sobreinfección, complicaciones graves y altos costos.

OBJETIVOS

General

Conocer la evolución de los pacientes neutropénicos febriles con criterios de alto riesgo que son egresados en las primeras 48hrs.

Específicos

- a) Conocer la frecuencia de reingresos por falta de control de proceso infeccioso
- b) Conocer la frecuencia con que se desarrollaron complicaciones graves en los pacientes que se dieron de alta de manera temprana.
- c) Conocer la frecuencia de muerte en los niños que egresan de manera temprana.

HIPÓTESIS

Es posible que un gran porcentaje de pacientes neutropénicos febriles con cáncer considerados de alto riesgo y que egresados de manera temprana, reingresen con un nuevo episodio de fiebre durante el mismo periodo de neutropenia que amerite una segunda hospitalización y que algunos desarrollen complicaciones graves que ponen en peligro su vida.

METODOLOGÍA

Diseño de la Investigación

Estudio retrospectivo, longitudinal no comparativo

Unidad de Investigación

Egreso temprano en niños oncológicos con neutropenia y fiebre de alto riesgo.

Población de Estudio

Pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre con criterios de alto riesgo tratados en el Hospital Infantil de México de enero a junio del 2003.

Criterio de inclusión

- ⇒ Edad menor a 18 años
- ⇒ Cualquier género
- ⇒ Neoplasias malignas en tratamiento
- ⇒ Neutropenia menor de 500 neutrófilos totales y fiebre con o sin evidencia de foco infeccioso.
- ⇒ Que reúnan criterios de alto riesgo.

Criterios de exclusión

- ⇒ Expedientes incompletos.
- ⇒ Altas voluntarias antes de la resolución del proceso infeccioso.

VARIABLES EN ESTUDIO:

1. Edad: variable cuantitativa continua expresada en años y meses
2. Sexo: variable cualitativa, dicotómica (masculino y femenino)
3. Condición de la neoplasia: variable cualitativa, dicotómica (en remisión o en actividad).
4. Fase del tratamiento: variable cualitativa (Inducción, consolidación, mantenimiento).
5. Cifra de neutrófilos: cuantitativa discreta
6. Tiempo después de la quimioterapia: variable cuantitativa discreta, expresada en días
7. Tiempo de evolución de la fiebre: variable cuantitativa discreta expresada en horas
8. Esquema antibiótico empleado: variable cualitativa que incluye la combinación de fármacos utilizados para el tratamiento de la infección
9. Proceso infeccioso: variable cualitativa, es el sitio identificado como foco de infección
10. Germen aislado: variable cualitativa, que representa el microorganismo identificado

Procedimientos

- 1.-Revisión retrospectiva de expedientes, de pacientes con cáncer que ingresaron al servicio de urgencias por neutropenia y fiebre (evento).
- 2.-Selección de todos los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias con diagnóstico de neutropenia y fiebre.
- 3.- Identificación de los pacientes que cumplan con criterios de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones graves.

4.- Descripción de la evolución.

5.- Seguimiento hasta la resolución del evento de neutropenia y fiebre (curación o muerte).

5.-Análisis de los resultados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva empleando frecuencias y porcentajes, medias y rangos de las variables analizadas.

RESULTADOS

Se revisaron retrospectivamente los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de Neutropenia y Fiebre que ingresaron al Servicio de Urgencias del Hospital Infantil de México durante el periodo comprendido de enero a junio del 2003.

Durante los meses analizados se registraron un total de 201 ingresos por neutropenia y fiebre, de ellos, 130 cumplían criterios de Alto Riesgo y fueron egresados durante las primeras 48 hrs. De estos 130 casos se eliminaron 22 (11%), por expediente no localizado o por expediente incompleto, quedando 108 casos evaluables (108 eventos en 90 pacientes), todos ellos con neutrófilos totales menores de 500, que cumplían uno o más de los siguientes criterios de alto riesgo: neutropenia prolongada sin evidencia de recuperación medular, haber recibido un esquema intenso de quimioterapia en la semana previa al ingreso, edad menor de un año, proceso oncológico en actividad, enfermedad concomitante: mucositis, gastroenteritis, infección anal, celulitis, neumonía, lo anterior de acuerdo con las guías de neutropenia y fiebre del 2002 (8)

Con base en lo anterior, todos los pacientes analizados cumplían por lo menos con uno de los criterios de alto riesgo; así, 24 niños (22.2%) cursaba con una enfermedad con concomitante a su ingreso, 2 (1.8%) eran menores de 1 año, 19 (17.5%) pacientes se encontraban con neutropenia prolongada, pacientes con

reciente diagnóstico 11/67 (16.4%) se encontraba en inducción a la remisión y de los tumores sólidos cursaba con actividad neoplásica solo uno de ellos (3%).

De los 108 pacientes analizados, 75 (69%) correspondieron a Leucemias Agudas, de las cuales 67(89.3%) eran LAL y 8 (10.62%) LANL y 33 (30.5%) a Tumores Sólidos. De ellos, 51 (47%) fueron de sexo masculino y 57 (52%) de sexo femenino (relación M:F 0.89:1). La edad media fue de 6.3 años (rango 3 meses a 15 años y mediana de 7.5 años). Sólo dos pacientes (1.8%) fueron menores de un año, 46 (42.5%) de 1 a 4 años, 42 (38.8%) de 5 a 9 años y 18 (16.6%) de 10 a 15 años y ninguno mayor de 15 años.

La cifra de leucocitos al momento del ingreso fue menor de 2500, con Neutrófilos absolutos < 500 en todos los casos; en 58 (53.7%) de 200 a 500, en 22 casos (20.3%) entre 100 y 200 y en 28 casos (26%) menor de 100.

El tiempo de evolución de la fiebre fue menor de una semana en todos los casos, en 6 casos (5.5%) de 24 a 72hrs, de 12 a 24hrs 54 (50%), menos de 12hrs 48 (44.4%) y ninguno mayor de 72hrs. De los pacientes con LAL, 11/67 (16.4%) casos se encontraban en inducción a la remisión y 38/67 (56.7%) en mantenimiento, en consolidación o reconsolidación 59 (88%). En los pacientes con tumores sólidos, solo un caso (3%) tenía actividad de la neoplasia y en 32/33 (96.9%) no había actividad tumoral. La tabla 1 describe las características generales de estos pacientes.

El tiempo entre la aplicación de la última dosis de quimioterapia y el ingreso por neutropenia y fiebre fue de 4 a 17 días (promedio de 10 días) para las LAL, de

6 a 14 días (promedio de 10) para las LANL y de 6 a 12 días (promedio de 9 días) para los tumores sólidos.

El foco infeccioso al momento del ingreso fue a nivel de faringe 40/108 casos (37%), oído 9/108 casos (8.3%), fisura anal 8/108 casos (7.4%), neumonía 2 (1.8%), infección de vías urinarias 4 casos (3.7%), celulitis 1 casos (0.9%) gastroenteritis 13/108 casos (12%) y no identificado en 30 (28%). Ningún paciente cursaba con hipotensión, manifestaciones de sepsis grave o procesos infecciosos graves como colitis neutropénica, osteomielitis, esofagitis, celulitis periorbitaria o neuroinfección a su egreso. La grafica 1 muestra los procesos infecciosos identificados en este grupo.

Se realizaron cultivos de sangre y orina al ingreso en todos los casos, además de coprocultivos en los casos de gastroenteritis. Se logró aislamiento microbiológico únicamente en dos de los 108 casos (1.8%), ambos de urocultivos de distintos pacientes, en uno durante el primer ingreso y en otro en el reingreso; en los dos casos el germen recuperado fue *E coli* y ambos pacientes reingresaron por persistencia de la fiebre.

El esquema de tratamiento inicial fue Cefuroxima + Amikacina en 14 casos (13%), cuando los focos infecciosos fueron otitis y faringitis; Ceftazidima + Amikacina en 50 (46.2%), en algunos casos de faringitis y sin foco infeccioso identificado; Clindamicina + Amikacina en un caso de celulitis (0.9%); Ceftazidima + Amikacina, + clindamicina en 8 casos (7.4%) con mucositis y fisura anal y

finalmente Cefotaxima o Ceftriaxona + Amikacina 7 (6.4%) en los casos de gastroenteritis.

Los 108 pacientes fueron egresados en las primeras 48 hrs, independientemente de la cifra de neutrófilos absolutos o de que tuvieran criterios de alto riesgo, dado que la fiebre se resolvió durante las primeras 24 hrs de estancia hospitalaria y solamente en tres casos se realizó Biometría Hemática de control antes del egreso, demostrando recuperación hematología en los tres.

Antes de marzo de 2003 muchos de los pacientes fueron egresados con Cefuroxima + Amikacina 22 (20.3%) y después de marzo, la mayoría de los pacientes fueron dados de alta con Ciprofloxacina + Amikacina. Todos los pacientes fueron evaluados en el servicio de Urgencias a 24 horas del egreso y durante la primera semana en la consulta externa de Oncología.

De estos 108 pacientes que egresaron antes de 48 hrs, sólo 12 reingresaron y ninguno de ellos desarrolló infecciones severas o choque séptico. Las tablas 3 y 4 detallan las características de los pacientes que reingresaron.

DISTRIBUCION DE CANCER EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS

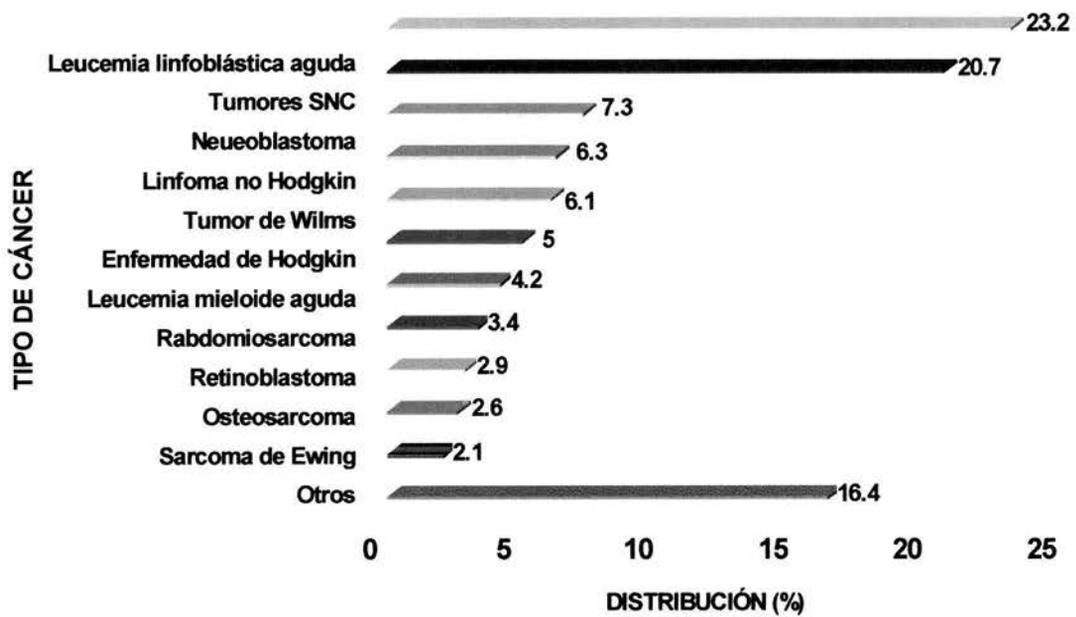
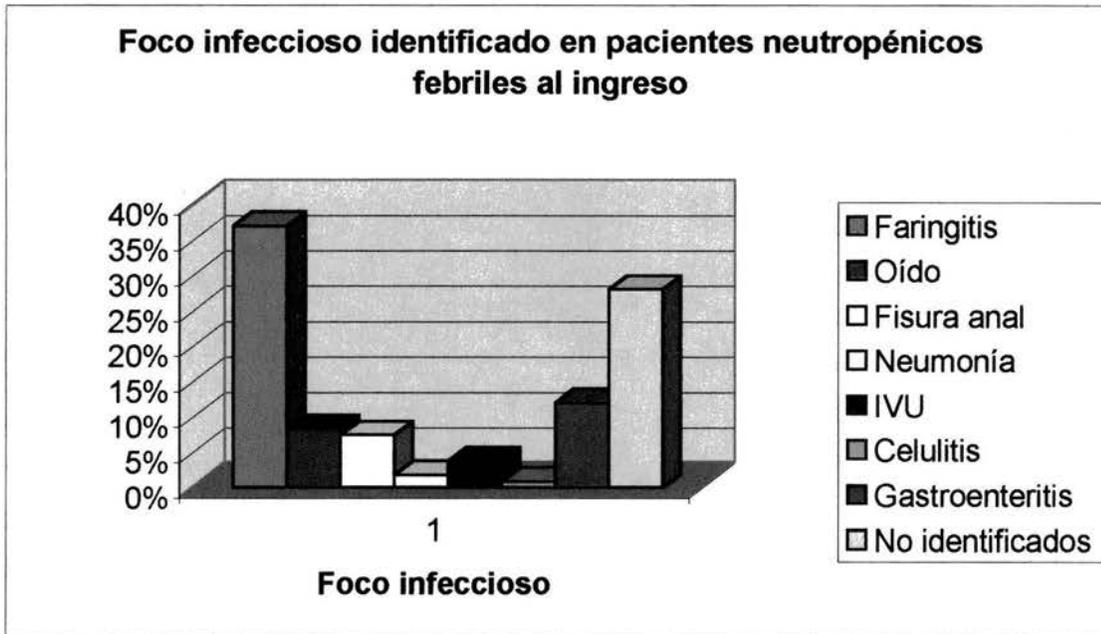


Figura 1. Distribución de cáncer en menores de 15 años de edad.

Tabla 1. Características de 108 pacientes con Neutropenia y Fiebre de Alto Riesgo egresados tempranamente en el Hospital Infantil de México Enero a Junio del 2003

Tipo de neoplasia maligna	Leucemias 75 (69%)	Leucemias linfoblásticas agudas	67 (89.3%)
		Leucemias agudas no linfoblásticas	8 (10.62%)
	Tumores sólidos		33 (30.5%)
Sexo	Masculino		51 (47%)
	Femenino		57 (52.7%)
Edad	< 1 año		2 (1.8%)
	1-4 años		46 (42.5%)
	5-9 años		42 (38.8%)
	10-15 años		18 (16.6%)
Cifra de neutrófilos absolutos al ingreso	<100		28 (26%)
	100-200		22 (20.3%)
	200-500		58 (53.7%)
Evolución de la fiebre	<12hrs		48 (44.4%)
	12-24hrs		54 (50%)
	24-72hrs		6 (5.5%)
	>72hrs		0
Fase de tratamiento (Leucemias)	Inducción a la Remisión		11/67 (16.4%)
	Mantenimiento		26/67 (38.8%)
	Consolidación y re consolidación		30/67 (44.7%)
Tumores sólidos	Con actividad		1 (3%)
	Sin actividad tumoral		32 (96.9%)



Grafica 1. Foco infeccioso identificado en 108 pacientes que ingresaron al servicio de urgencias por neutropenia y fiebre .

...

Tabla 2. Características de 6 pacientes con leucemias, que ingresaron por neutropenia y fiebre y reingresaron durante la primera semana del alta temprana por falta de control del proceso infeccioso.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Tipo de leucemia	LLA LL1 AR	LLA LL1 RH	LLA L1 RH	LLA L1 AR	LLAL1 RH	LANL M4
Edad	10 años	3 años 6 meses	4 años	1año 7 meses	8 años	4años 9 meses
Sexo	F	M	M	F	M	M
Fase de Tx	Reinducción	Mantenimiento	Intensificación	Mantenimiento	Consolidación	Mantenimiento
Intervalo de última QT al ingreso y QT administrada	6 días VCR L-ASP DAUNO	7 días VCR DEXA	8 días ARAC-VP16	5 días VCR DEXA	6 días MTX	8 días MITOXANT+ARAC
NT ingreso	497	320	<100	60 NT	196	<100
Foco infeccioso	Faríngeo	Faríngeo	Faríngeo	Gastroenteritis	No identificado	Otitis media aguda Neumonía
Evolución de fiebre (hrs)	2	1	8hrs	5	3	1
Antibiótico al ingreso	Cefta'-amika	Cefuroxime amikacina	Cefuroxime Amikacina	Ceftazidima Amikacina	Ceftazidima Amikacina	Ceftazidima Amikacina, clindamicina
Tratamiento ambulatorio	Cefuroxime	Cefuroxime amikacina	Cefuroxime Amikacina	Ciprofloxacino Amikacina	Ciprofloxacino Amikacina	Ciprofloxacina Amkacina
Tiempo de estancia 1er ingreso (hrs)	18	48	48	48	48	48
Intervalo de tiempo al reingreso (días)	3	2	3	5	3	4
Foco infeccioso al reingreso	Faringitis	Faringitis	Colitis Neutropénica	Colitis neutropenica	NO	Otitis media aguda Mucositis
NT reingreso	315	280	<100	<100	<100	<100
Cultivos	Ingreso	neg	neg	Neg	neg	neg
	Egreso	-	neg	Neg	neg	neg
Esquema antibiotico reingreso	Ceftazidima Amikacina	Ceftazidima Amikacina	Ceftazidima Metronidazol Amikacina	Cefepime Metronidazol Amikacina	Cefepime Amikacina	Cefepime, Dicloxacilina Amikacina
Estancia hospitalaria reingreso (días)	5	3	10	10	7	12
Tx ambulatorio reingreso	Ciprofloxacina amikacina	Ciprofloxacina amikacina	NO	NO	NO	NO

Tabla 3 Características de 6 pacientes con tumores sólidos, con neutropenia y fiebre que reingresaron durante la primera semana del alta temprana, por persistencia del proceso infeccioso.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Tipo de neoplasia	Rabdomiosarcoma	Meduloblastoma	Tumor de senos endodérmicos	Tumor de senos endodérmicos	Tumor de Wilms	Rabdomiosarcoma
Edad	4 años 5 meses	7 años	1 año 4 meses	1 año 6 meses	11 años	1 año 9 meses
Sexo	M	F	M	M	F	M
Actividad tumoral	No	No	Si	No	No	No
Intervalo de ultima QT al reingreso y QT administrada	9 días VAC intenso	10 días CBP+VP16+CF	11 días CDDP+DOXO+VCR+CF	9 días CDDP+DOXO+VCR+CF	8 días VAC intenso	9 días CBP+VP16+CF
FEC	Si 3	No	Si	Si	no	no
NT ingreso	440	490	< 100	500	437	100
Foco infeccioso al ingreso	Faringitis	IVU, celulitis glúteo derecho	Faringitis otitis media aguda	Rinofaringitis	Fisura anal, mucositis	No
Evolución de fiebre (hrs)	17	10	3	16	1	12
Antibióticos en el 1er ingreso	Cefuroxime Amikacina	Ceftazidima Clindamicina Amikacina	Ceftriaxona Amikacina	Ceftazidima Amikacina	Clindamicina Amikacina	Ceftazidima Amikacina
Tx ambulatorio	Cefuroxime Amikacina	Cipro amika Clindamicina	Cefotaxima Amikacina	ninguno	Clida amika	Ciprofluoxacina Amikacina
Tiempo 1er ingreso	24	48	48	24	8	48
Intervalo de tiempo al reingreso	3 días	2 días	4 días	3 días	6 días	5 días
Foco infeccioso al reingreso	IVU	IVU	Faringitis otitis media aguda	Faringitis	Celulitis mucositis candidiasis esofágica, IVU	No
NT reingreso	373	< 100	308	162	444	115
Cultivos						
Ingreso	Contaminado	Urocultivo E.coli	-	-		-
Reingreso	E. coli	-	-	-		-
Días de hospitalización	10	10	5	3	10	5
Antibióticos en el reingreso	Cefepime amikacina*	Ceftazidima clindamicina amikacina	Ceftazidima dicloxacilina amikacina	Ceftazidima amikacina	Ceftazidima clindamicina amikacina fluconazol	Cefa amikacina
Tx ambulatorio al 2º egreso	no	no	Cipro amika	Cipro amika	Cipro clinda amika	Cipro amika

DISCUSIÓN

Aunque ha habido importantes avances en el manejo de las infecciones en los pacientes pediátricos con neoplasias malignas que reciben quimioterapia antineoplásica, los procesos infecciosos siguen siendo la principal causa de morbimortalidad en los niños con cáncer, lo que significa que este es uno de los aspectos más importantes a abordar para incrementar la sobrevida en estos pacientes.

En el Hospital Infantil de México, al igual que en el resto del mundo, han cambiado los conceptos en el manejo de las infecciones en los pacientes con cáncer. La conducta relativamente conservadora que anteriormente se seguía en la terapia empírica, con una cobertura inicial no muy amplia e inicio de la terapia antifúngica después de 7 días se ha cambiado por un esquema que desde el principio cubre gramnegativos, incluyendo *Pseudomonas* en todo paciente neutropénico febril, considerando en ciertos casos el uso de Vancomicina en el esquema inicial y el inicio temprano del tratamiento antifúngico.

El Hospital Infantil de México recibe anualmente 350 a 400 casos nuevos de cáncer y esto determina un elevado número de ingresos debidos a complicaciones del tratamiento antineoplásico, con frecuencia hay saturación del servicio de urgencias por este tipo de pacientes, lo que con frecuencia es causa de egresos tempranos.

En la decisión de egresar tempranamente a un paciente hay que tomar en cuenta varios aspectos entre ellos es necesario considerar el nivel socioeconómico, cultural para continuar tratamiento antibiótico

Por una parte, el egreso temprano tiene inconvenientes si consideramos las malas condiciones en que vive la mayor parte de nuestros pacientes, que puede ser causa de una mayor exposición a agentes patógenos propia del hacinamiento, es de esperarse que nuestra población desarrolle con mayor frecuencia este tipo de complicaciones.

Todos los pacientes analizados proceden de nivel socioeconómico bajo, situación que influye en los hábitos higiénico-dietéticos, en la atención oportuna e incluso en la posibilidad de comprar los medicamentos antibióticos.

Pero por otro lado, la hospitalización prolongada eleva significativamente los costos del tratamiento, incrementa el riesgo de infecciones intrahospitalarias y reduce la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

Nuestra población difiere notablemente de la de estos países en aspectos socioculturales, que seguramente deben ser tomados en cuenta. Es necesario considerar algunos de estos aspectos dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones graves y la decisión de alta temprana.

El importante destacar que el no hubo complicaciones graves y por tanto tampoco defunciones debido al alta temprana y que el porcentaje de reingreso no fue alto y en estos pacientes no fue necesaria la hospitalización prolongada. Sin embargo, Beryl A0, Anderson Heater et al (26) en un estudio retrospectivo similar mencionan que la muerte por complicación infecciosa ocurre en 21% de los episodios con un foco infeccioso evidente, en comparación con un 4% para aquellos sin foco infeccioso. El índice de mortalidad que observaron fue del 21% en episodios con infecciones documentadas y un 7% de infecciones de origen desconocido. En años recientes el concepto de valorar pacientes de alto riesgo durante la fase inicial del episodio de neutropenia y fiebre ha sido utilizado para evaluar a aquellos pacientes que pueden ser tratados de manera ambulatoria o bien si ameritan hospitalización (26).

Aquino VM et al (25) reportó en una revisión retrospectiva de 156 pacientes con neutropenia y fiebre el 97% tenía factores de alto riesgo al ingreso, de estos pacientes, aquellos que desarrollaron bacteremias por gérmenes gramnegativos, tuvieron por lo menos uno de los criterios de alto riesgo.

Nuestros resultados sugieren que dentro de los pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico que se presentan con un episodio de fiebre y neutrófilos totales menores de 500 existen casos que pueden ser tratados de manera ambulatoria con mínimo riesgo de complicaciones graves siempre y cuando haya control rápido de la fiebre, se asegure el tratamiento antimicrobiano y se les de un seguimiento clínico durante la primera semana del egreso.

Estos resultados sugieren que dentro de los pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico que se presentan con un episodio de fiebre y neutrófilos totales menores de 500 existen casos que pueden ser tratados de manera ambulatoria con mínimo riesgo de complicaciones graves siempre y cuando haya control rápido de la fiebre, se asegure el tratamiento antimicrobiano y se les de un seguimiento clínico durante la primera semana del egreso.

La decisión de egresar tempranamente a un paciente no debe nunca estar determinada por aspectos como la necesidad de espacio, sino estar fundamentada en el riesgo que cada caso tiene para el desarrollo de complicaciones que comprometan la vida.

Existen reportes países de países como Estados Unidos y de Europa que describen que hasta dos décadas, las bacterias identificadas en los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre eran generalmente bacilos gram negativos, particularmente *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*.¹³ y que actualmente la frecuencia de aislamientos se ha invertido y son más frecuentes los gérmenes grampositivos. Sin embargo, en nuestro medio hay evidencia de que las bacteremias son ocasionadas principalmente por bacilos gramnegativos y en segundo lugar por grampositivos

En la literatura se recomienda la realización de por lo menos 3 hemocultivos en cada paciente para aumentar la positividad de aislamiento del germen, sin embargo, en nuestra serie se reportaron en promedio menos de un hemocultivo periférico por evento infeccioso, mismo que no son suficientes para el aislamiento de los gérmenes pues disminuye el porcentaje de aislamiento.

Contrario a lo que esperábamos, los resultados de este trabajo sugieren que el egreso temprano puede ser una medida adecuada en pacientes neutropénicos febriles de alto riesgo que reúnen ciertas características, de las cuales quizá la más importante es el control de la fiebre en las primeras 24 horas.

CONCLUSIONES.

1. De acuerdo a los resultados de este estudio parece ser que la resolución de la fiebre en las primeras 24 hrs es un indicador de muy buen pronóstico que puede ser utilizado como criterio de egreso temprano en pacientes neutropenicos febriles de alto riesgo que no presenten comorbilidad al ingreso.
2. Los pacientes neutropenicos febriles que ingresan al servicio de urgencias y que egresan en las primeras 48 hrs. en general tienen un buen pronostico desde el punto de vista infectologico a corto plazo, sin embargo bajo estrictos criterios.
3. Ellos pueden ser egresados de manera segura con mínimo riesgo de complicaciones siempre que no cumplan con mas de un criterio de alto riesgo, que cuenten con un adecuado esquema antibiótico de amplio espectro, ausencia de fiebre 24hrs como mínimo, con vigilancia estricta al egreso.
4. Los resultados de este trabajo constituyen un punto de partida para el desarrollo de un estudio prospectivo aleatorizado que evalúe costo beneficio del alta temprana en pacientes neutropenicos de investigación puede ser una referencia inicial para crear un programa de terapia ambulatoria bien estructurado para pacientes neutropénicos febriles oncológicos de alto riesgo con la finalidad de tener un mejor control del proceso infeccioso.

5. El egreso temprano de estos pacientes es favorable debido a que disminuye el costo de hospitalización, el riesgo de infecciones nosocomiales, y que además repercute en el impacto psicológico tanto individual como familiar, lo que finalmente repercute en la sobrevida.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Bleyer WA. The impact of Childhood Cancer on the USA and the World. CA. Cancer J Clin 1990; 40:355.
- 2) Bleyer WA. The U.S Pediatric Cancer Clinical Trials Programmes:International implications and he way forward. Eur J Cáncer 33:1439,1997.
- 3) Parker SL.Tony T etal: Cáncer Statistics 1997. CA Cancer J Clin 47:5-27,1997)
- 4) Ruano Aguilar JM, Calderon Elvir .Oncología Médico Quirúrgica Pediátrica. McGrawHill. 12-13.2001
- 5) Gurney JG Severson RK. Davis S. et al. Incidence of Cancer in children in thie USA.Cancer 1995;75:2 186-95)
- 6) Aquino VM, Buchanan G: Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. Clinical Infectious Diseases.25:74-78,1997.
- 7) Bash R, Cash J,et al:Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia.Cancer 74:189-196,1994.
- 8) Gómez Barreto D, Caltenco-Serrano R, Calderón-Jaimes E, et al. Bol Med Hosp. Infant Mex 2000; .57: 404-415.
- 9) Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. J Clin Oncol 2001; 19:3415-21.
- 10) Katz JA, Mustafa MM. Management of fever in granulocytopenia childen with cancer. Pediatric Infect Dis J.1993;12:230-39.

- 11) Groll AH, Irwin RS, Lee JW: Management of specific infectious complications in children with leukemias and Lymphomas: Clinical Management of infections in Immunocompromised infants and children 1st ed 2001:111-143 by Lippincott Williams & Wilkins.
- 12) Hughes, WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. Clin Infect Dis 2001; 32: 331-50.
- 13) Aquino VM, Pappo A, Buchanan GR et al. The Changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children and adolescent with cancer. Pediatr Infect Dis J 1995;14:140.
- 14) Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA et al Infections in the cancer patient. In Pizzo PA, Poplack : Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5th Philadelphia; J.B. Lippincott.1993p. 987-1020.
- 15) Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on grampositive and resistant bacteria.Clin Infect Dis 1999; 29:490.
- 16) Bodey PG.et al. Quantitative relationships between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Int Med 1996; 64(2):328.
- 17) LehrnBecher T, Foster Ch, Therapy-induced alteration in host defense in children receiving therapy
- 18) Bodey PG et al. Quantitative relationships between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Int Med 1996;64(2):328.
- 19) Gómez Barreto D et al. infectologia practica en pacientes pediátrico.Corinter.220-224.

- 20) Chanock SJ . A review of antibacterial and antifungal therapy I n the febrile child with neutropenia induced by antineoplastic therapy. Int J Pediatr Hematol Oncol 1997;4:459-72.
- 21) Buchanan RG. Aproach to the treatment of the febrile cancer patient with low risk neutropenia. Hematol Oncol Clin North Am 1993; 7(5):919.
- 22) Giamarellou H, Antoniadou A. Infectious Complications of Febrile Leukopenia. Clin N Am. 2001; 15 (2): 457-481.
- 23) Gauser.M.P Neutropenia:Clinical implications and modulation. Intensive Care Med.2000;16.103-113.
- 24) Auadri T.Q et al. Infectious complications in the critically patient with cancer. Seminars in Oncology 2000 27(3);335-46.
- 25) Aquino VM, Buchanan G: Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer.Clinical Infectious Diseases.25:74-78,1997.